

人工血管の進歩

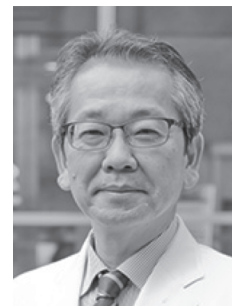
神戸大学医学部附属病院心臓血管外科

幸田 陽次郎, 岡田 健次

Yojiro KODA, Kenji OKADA



幸田 陽次郎



岡田 健次

1. はじめに

1952年にVoorheesらが初めて人工物を血管の代替とする動物実験を報告した¹⁾。その後、1954年にはDeBakeyが世界で初めてヒトに対して人工血管を用いた腹部大動脈置換術を施行している²⁾。本邦においても1960年代に日本製人工血管が普及したが、当初の人工血管は血液の漏出を防ぐため、患者血液による術中プレクロッティングが必要であった。それから半世紀以上を経て、人工血管の基本構造には大きな変化はないものの、ウシゼラチンやウシコラーゲン処理がなされたシールドグラフトが開発され、術中プレクロッティングが不要となり、低体温や長時間の人工心肺使用による術中の人工血管からの漏出性出血が減少した。また、シールド処理の素材についても生体材料によらない高分子化合物が近年登場し、生体反応としての術後発熱、漏出性出血や針穴からの出血がさらに減少した。そういった技術開発の積み重ねが、人工血管を用いた大血管手術の臨床成績の向上に大きく貢献している。また、近年大動脈瘤治療の選択肢の1つとなった血管内治療に使用される、人工血管に金属ステントを組み合わせたステントグラフトも人工血管の進歩の形と考えられる。さらに研究、臨床応用の段階では、組織工学を応用した人工血管tissue engineered vascular graft (TEVG)の開発も進んでいる。人工血管が備えるべき条件としては以下の項目が挙げられる。

1. 生体適合性 (毒性, 発がん性, 抗原性がない)
2. 耐久性

3. 感染抵抗性
4. 容易な滅菌, 保存
5. サイズバリエーション
6. 操作性
7. 血液漏出が少ないこと
8. 無血栓性
9. 適正な価格

現在、臨床で使用されている大口径の人工血管については優れた製品が多く、上述の項目を多く備えたものとなっているが、それでも臨床上、とくに1. 生体適合性, 2. 感染抵抗性について問題となることがあるため、本稿で各々について検討する。また、ステントグラフトやTEVGの現状についても言及する。

2. 生体適合性 (免疫反応)

現在の主流となっている人工血管はシールドグラフトである。その比較を表1に示す。利点は上述の通り術中プレクロッティングが不要な点だが、術後の発熱や炎症反応の遷延が問題になることがある。これは血液検査上、CRP (C-reactive protein) 高値や白血球上昇も伴うため、人工血管感染を除外する必要があるとあり、頻回のCT施行や長期間の抗菌薬を使用する必要があると出てくる。原因としては、シールド素材であるウシゼラチンやウシコラーゲンによる生体反応が考えられている。生体適合性については、ウシゼラチンでシールドした人工血管とシールドなしの人工血管をラットおよび成犬に移植して組織学的に比較し報告されている³⁾。シールド剤が残存する2週目まではシールドグラフト移植群で炎症細胞の集積がより顕著であることが示されたが、その後の炎症反応は同等であった。また、ウシゼラチンとウシコラーゲンによるシールドグラフトの炎症反応

■ 著者連絡先

神戸大学医学部附属病院心臓血管外科
(〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2)
E-mail: kokada@med.kobe-u.ac.jp

表1 シールドグラフトの比較

製造販売業者	日本ライフライン	テルモ	テルモ	テルモ	ゲティンゲグループ
販売名	J Graft シールド	トリプレックス Advanced	トリプレックス	バスケテックゼル ウィーブ	ミードックスヘマ シールドウーブン グラフト
原材料	ポリエチレンテレフ タレート, ゼラチン, グリセリン	(内層) ポリエステル (ニット), (中層) スチレン系エ ラストマー, (外層) ポリエステル (ウーブン)	(内層) ポリエステル (ニット), (中層) スチレン系エ ラストマー, (外層) ポリエステル (ニット)	ポリエチレンテレ フタレート, ゼラチン, グリセリン	ポリエチレンテレフ タレート, 二酸化チタン, カーボンブラック, コラーゲン, グリセロール
基布の有孔度 ml/cm ² /min/ 120 mmHg	150	(内層) 5,100, (外層) 内径12 mm 以下: 3,000, 14 mm 以上: 1,300	(内層) 4,900, (外層) 内径12 mm 以下: 4,000, 14 mm 以上: 3,600	350	260
シール後の有孔度 ml/cm ² /min/ 120 mmHg	10 以下	1 以下	1 以下	0	5 以下
シール材料	ゼラチン	エラストマー (高分子化合物)	エラストマー (高分子化合物)	ゼラチン	コラーゲン
架橋剤	グルタルアルデヒド	なし	なし	ホルムアルデヒド	グリセロール
シール材料の分解	加水分解	なし	なし	加水分解	酵素分解
シール材料の分解 期間	約4週間	—	—	約2週間	6~8週間

について比較した報告では、2週目まではウシゼラチンによるシールドグラフトの方がより強い炎症反応を示したが、3週目以降では差が認められなかった⁴⁾。これらの免疫反応を改善するため、高分子化合物をシールド剤として用いた人工血管が開発され、現在臨床で使用されている。この人工血管は、2枚のニットグラフトの間に高分子化合物を入れた3層構造とすることで、人工血管からの血液漏出減少と術後の炎症反応の軽減を実現させた⁵⁾。

3. 感染抵抗性

適切な手指、術野の消毒および周術期の抗菌薬管理により、現代において人工血管感染の頻度が減少している可能性はあるが、今までの報告ではその発生率は1~6%とされている^{6),7)}。比較的まれな合併症ではあるものの、ひとたび発症すると致死的となりうる。診断は容易ではなく、発熱などの臨床症状、炎症反応の上昇、血液培養、CTやPETといった画像を評価し総合的に診断する。患者の全身状態が許せば、診断確定後の第一選択の治療は人工血管の摘出、感染組織の十分な郭清と新たな血行再建である。血行再建の方法としては、非解剖学的バイパスまたは解剖学的な *in situ* 再建があり、いずれを選択するかは議論があるが、*in*

situ 再建のグラフトとして自己の静脈などを用いることができない場合は、グラフト選択が感染再発を防止する目的で重要となる。第一選択としてアログラフトがあるが、入手が容易な海外と違い日本では使用が制限されているのが現状である。抗感染性において現在アログラフトに次ぐものとして、リファンピシン浸漬人工血管が挙げられる。抗結核薬として使用されるリファンピシンはグラム陽性球菌に有効であるばかりではなく、大腸菌などのグラム陰性菌に対しても有効である。リファンピシンはゼラチンに対して親和性が高く、イオン結合すると考えられていて、臨床ではバスケテックゼルウィーブ(テルモ)に結合させて使用されることが多い。実験的には局所有効性が示されていて、表皮ブドウ球菌に対しては3日間、大腸菌に対しては2日間活性を有することが確認されている⁸⁾。臨床データで人工血管単独と抗菌薬浸漬人工血管の感染抵抗性を直接に比較した報告はほとんどないが、ステントグラフト感染に対する人工血管置換において、人工血管単独よりも抗菌薬浸漬人工血管が5年生存率において有意に良好な結果であったという報告があり、間接的にはあるが抗菌薬浸漬人工血管が人工血管単独よりも優れた感染抵抗性を有するということを示唆するかもしれない⁹⁾。今後、市販の抗菌

薬浸漬人工血管の開発や感染抵抗性のTEVGの研究, 実用化が望まれる。

4. スtentグラフト

1986年にBalkoらがナイチノール製Z stentをポリウレタンで被覆した人工血管をヒツジの大動脈に挿入した実験的報告に始まり¹⁰⁾, 1991年にはParodiらが腹部大動脈瘤に対するstentグラフト内挿術の臨床報告を行った¹¹⁾。続いて, 1992年にはDakeらによって胸部大動脈瘤に対するstentグラフト内挿術が施行され¹²⁾, 1995年頃に企業製のstentグラフトが開発されて臨床応用に拍車がかかった。現在では, 人工血管置換と並んで大動脈瘤, 大動脈解離の治療方法の1つとしてその地位を確立している。

企業製stentグラフトのグラフト部分, すなわち人工血管の素材について言及する。stentグラフトに使用される人工血管は, デリバリーシースによる制限がある。できるだけ薄く加工される必要があるため, それでも強度が保たれるポリエステルが多く使用されている。通常, 薄くするための工夫として細いポリエステル糸を用いて織り, 密度が落とされている。その織り構造の特性から, 患者の大動脈径よりもオーバーサイズとなると, 皺ができやすいという欠点がある。他にePTFE (expanded polytetrafluoroethylene) も薄く加工しても耐久性が保たれるため使用される。移植後にserum leakageによって瘤が拡大する報告が散見されたため, Gore社は従来のePTFEに無透過性PTFE (polytetrafluoroethylene) 被膜を追加して改良を加え, 以降はseromaの発生の報告はなくなった。stentグラフトの素材としての人工血管は, stentグラフトの発展とともに改良されてきているが, いまだ, 人工血管の皺や人工血管基布からの血液/血漿漏出による瘤内への血液流入, すなわちエンドリークは完全に克服されておらず, さらなる人工血管の改良が期待される。

5. Tissue engineered vascular graft (TEVG)

Tissue engineeringとは, 生体材料と自己細胞の特徴を利用して培養細胞から小組織を再生することによって, 組織修復を助ける技術である。生体が有する組織再生修復能力を超えた組織欠損, また先天的な欠損に対して, この技術が応用される¹³⁾。1980年代に初めてtissue engineeringの概念が米国で発表されてから約40年が経過し, すでに, 皮膚, 骨, 軟骨, 尿管, 心臓弁膜, 血管組織などの分野で活発に研究, 臨床応用が進められている。

Tissue engineeringにより作製された組織には自己細胞が含まれるため, 生物学的な成長や修復が見込まれ, 長い

耐久性が期待される。また自己組織であり完全な生体適合性を有するため強い感染抵抗性をもち, 内腔も完全な内皮化が得られるため, 移植後の長期間の抗凝固療法が不要である。心臓血管外科領域ではこれらの利点を生かし, 先天的な心血管構造の欠損や低形成に対する再建に積極的に応用されている。

小児心臓外科領域においては, フォンタン手術の際の心外導管として, 吸収性のpolylactic acid (PLA) と polyglycolic acid (PCLA) という生体材料を足場scaffoldにして, 骨髄細胞を播種することによって作製されたTEVGが4例の小児に移植され, 長期の開存性は良好であると報告されている¹⁴⁾。

このようにscaffoldと細胞の組み合わせによる再生医療の進歩は目覚しいが, まだまだ解決すべき課題がある。血管作製の際には自己細胞誘導の足場として, または耐久性を与えるために生体材料が使用されるが, 免疫応答などで自己組織の再生に悪影響を及ぼす可能性がある。それを克服するため様々な方法でscaffoldなしの細胞のみで血管組織を作製する試みがなされている¹⁵⁾。その技術の1つとして, 立体組織を構築する3D bio-printerがある。本邦の企業により開発されたS-PIKE (サイフューズ) は, あらかじめ設計された3Dデータに基づいて, 団子状の細胞塊Spheroidを細い針で配置することにより, 3D細胞構造体の作製を容易にするロボットシステムである(図1)。TEVG作製では, 使用したい細胞を培養し, 超低付着性の丸型96-Uウェルプレートなどを用いてSpheroidを作製する。3D bio-printerにより細い針で串刺しにされたSpheroidは設定された血管状のデザインに配列される。針とSpheroidが配置されたデザインスタンドはさらに培養されて, Spheroid同士が接着し設計された形状の血管組織が形成される。

基礎研究では, ヒト正常皮膚線維芽細胞由来のscaffoldを含まない径5 mmのTEVGがこの3D bio-printerを用いて作製されている。免疫抑制下のブタの総頸動脈と外頸静脈のバイパス血管として移植され, 3ヶ月の開存と破裂や仮性瘤の初見がないことが確認された¹⁶⁾。今後再生医療分野のさらなる発展が望まれ, 特に血管分野ではTEVGの抗感染性を生かした血管感染性疾患への応用や, 小口径のTEVGの臨床応用が期待される。

6. 結語

シールドグラフトやstentグラフトの開発, 進歩は血管外科の治療成績の向上に大きく寄与しているが, 小口径化や抗感染性などの問題がいまだ存在している。Tissue

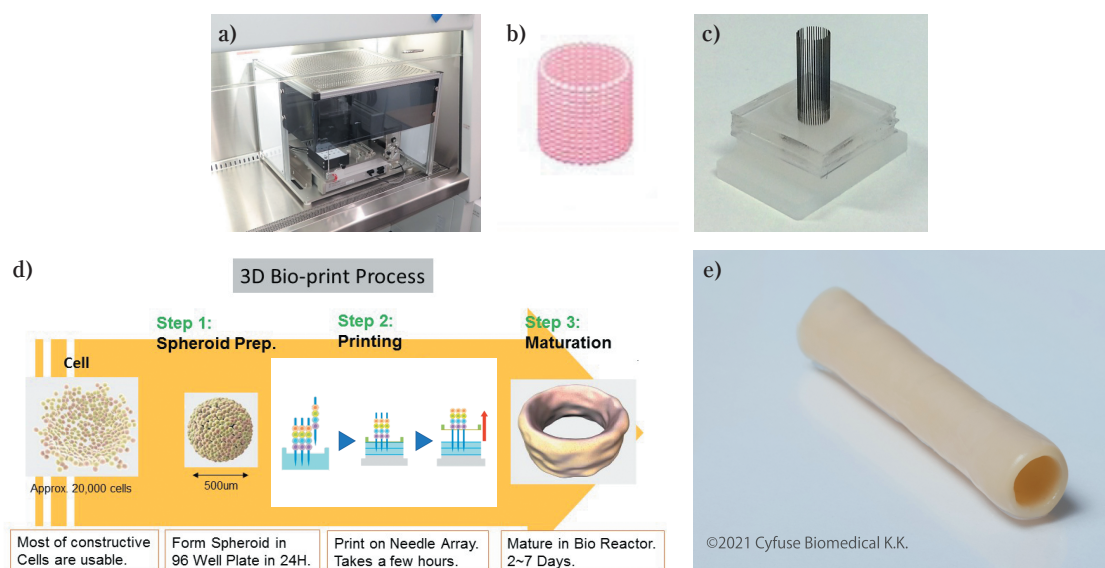


図1 3D bio-printer

a) S-PIKEの外観, b) コンピュータ上のデザイン作成, c) デザインスタンドに配列されたニードル, d) 細胞から組織形成までのプロセス, e) S-PIKEで作製されたtissue-engineered vascular graft (サイフューズ株式会社提供)

engineeringを用いた人工血管はそれらの問題を解決する可能性を秘めており、今後のさらなる発展が望まれる。

利益相反の開示

岡田健次：【研究費・寄付金】泉工医科工業株式会社・エドワーズライフサイエンス株式会社
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) Chakfe N, Marois Y, Guidoin R, et al: Biocompatibility and biofunctionality of a gelatin impregnated polyester arterial prosthesis. *Polymers and Polymer Composites* **1**: 229-51, 1993
- 4) Utoh J, Goto H, Hirata T, et al: Postoperative inflammatory reactions to sealed Dracon prostheses: a comparison of Gelseal and Hemashield. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **38**: 287-90, 1997
- 5) 高本眞一, 安田慶秀, 田林暁一, 他: テルモ社製大口徑人工血管(トリプレックス)の臨床検討—他施設臨床試験成績—. *日心臓血管外会誌* **36**: 253-60, 2007
- 6) Lorentzen JE, Nielsen OM, Arendrup H, et al: Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts. *Surgery* **98**: 81-6, 1985
- 7) Wilson WR, Bower TC, Creager MA, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, et al: Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **134**: e412-60, 2016
- 8) Lachapelle K, Graham AM, Symes JF: Antibacterial activity, antibiotic retention, and infection resistance of a rifampin-impregnated gelatin-sealed Dacron graft. *J Vasc Surg* **19**: 675-82, 1994
- 9) Smeds MR, Duncan AA, Harlander-Locke MP, et al; Vascular Low-Frequency Disease Consortium: Treatment and outcomes of aortic endograft infection. *J Vasc Surg* **63**: 332-40, 2016
- 10) Balko A, Piasecki GJ, Shah DM, et al: Transfemoral placement of intraluminal polyurethane prosthesis for abdominal aortic aneurysm. *J Surg Res* **40**: 305-9, 1986
- 11) Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD: Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* **5**: 491-9, 1991
- 12) Dake MD, Miller DC, Semba CP, et al: Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *N Engl J Med* **331**: 1729-34, 1994
- 13) Langer R, Vacanti JP: Tissue engineering. *Science* **14**: 920-6, 1993
- 14) Schwarz EL, Kelly JM, Blum KM, et al: Hemodynamic performance of tissue-engineered vascular grafts in Fontan patients. *NPJ Regen Med* **22**: 38, 2021
- 15) L'Heureux N, Pâquet S, Labbé R, et al: A completely biological tissue-engineered human blood vessel. *FASEB J* **12**: 47-56, 1998
- 16) Itoh M, Mukae Y, Kitsuka T, et al: Development of an immunodeficient pig model allowing long-term accommodation of artificial human vascular tubes. *Nat Commun* **21**: 2244, 2019