

人工血管—最近の進歩

東北大学心臓血管外科

片平 晋太郎, 齋木 佳克

Shintaro KATAHIRA, Yoshikatsu SAIKI



片平晋太郎



齋木佳克

1. はじめに

心臓血管外科における血管疾患の手術治療の進歩は、人工血管の進歩とともに進んでいるといっても過言ではない。人工血管の概念は古く、様々な素材で人工血管を作製する試みがなされている¹⁾。1954年に、De Bakeyがミシンで手作りしたポリエステル (Dacron) 製の人工血管を使用し、移植した話は有名である²⁾。以後、Dacron製の人工血管の開発および研究が進み、腹部大動脈瘤や胸部大動脈瘤、大動脈解離、外傷性血管損傷に対する人工血管置換術に応用され、それらの術式が確立されるとともに治療成績も向上した。1990年になると、ステントグラフトという金属製ステントとのコンビジット医療器材としての使用も開始された。

ここ数年、大口径人工血管における新しい開発および市場に導入された製品はないが、本稿では、現在使用できる人工血管をレビューし人工血管関連合併症への対応法についてまとめる。また、ステントグラフトおよびtissue engineered vascular graft (TEVG) についても言及する。

2. 人工血管開発と関連合併症への対応

胸部大血管手術は年間約3万件余り行われており、ほぼその症例数に等しい頻度で人工血管が使用されていることとなる³⁾。人工血管は、①生体適合性、②耐久性、③抗感染性、④ハンドリングや管理のしやすさ、⑤サイズラインナップ、⑥抗血栓性、⑦経済性を考慮して開発され、現在汎用されている。

■ 著者連絡先

東北大学心臓血管外科

(〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1)

E-mail. shinkatahira@med.tohoku.ac.jp

様々な素材からなる人工血管の研究が行われてきたが、臨床応用は同種移植血管としてのhomograftが先行していた。1952年にVoorheesらが合成繊維性人工血管を報告⁴⁾して以降、布製の人工血管が主流となり、現在は、Dacronとテフロンが主に材料として使用されている。Dacron製の人工血管作製にあたっては、織り (woven) と編み (knitted) の2つの構造が取り入れられている。現在は、wovenの人工血管が多く使用されている。現在使用されているDacronグラフトの構造的な信頼性は高いが、1970年代後半から1990年代まで使用されていたCooley double velour knitted Dacron graftsにおいては、遠隔期に過拡張し動脈瘤様の形態を取り、破裂した例が報告されている^{5),6)}。筆者の施設においても、大動脈炎症候群に関連した病変として狭小化した下行大動脈に対しextra-anatomical bypass graftとして吻合されたCooley double velour knitted Dacron graftの動脈瘤形成を経験しており、ステントグラフトで治療を行い良好な経過となった(図1)。黎明期における人工血管使用症例では、術後遠隔期においても何らかの画像診断における長期的なフォローが必要であることが示唆される。

現在使用可能な人工血管においては各種サイズラインナップも揃っており、胸部用では直管だけでなく1分枝や4分枝仕様もあり、術式に合わせて選択することが可能である。大動脈基部に対する手術用として、2社から、Valsalva洞の形状付きの人工血管が発売されており、基部置換や自己弁温存基部再建用で使用されている。機械弁を併せて使用する際には、機械弁付きのcomposite graftも発売されているが、各施設で趣向に合った人工弁および人工血管を組み合わせたcomposite graftを作製し、使用されている場合が多い。腹部大動脈瘤に対しては、以前より使用可能であるY型の人工血管だけでなく、近年では内外腸骨動脈の再

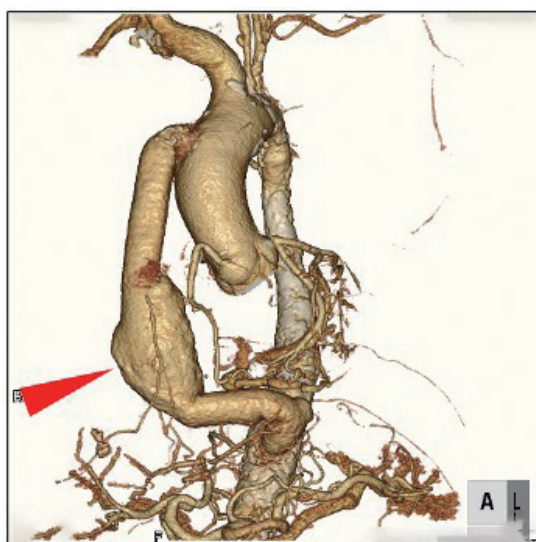


図1 当科で経験した人工血管拡張(瘤化)例

建目的に3分枝もしくは4分枝仕様となっている人工血管(図2)も使用可能となっている。

以前は、高有孔性の人工血管が新生内膜による被覆効果の点から使用されていたが、出血のコントロールがつかないこともあり、人工血管を使用する前には、血液やアルブミンを人工血管へ塗布し、preclottingを行うことによりその出血のコントロールをしていた。近年では、ウシ由来のコラーゲンやゼラチンでシールドすることにより porosity をコントロールし、血液漏出を防ぐことが可能となっている。これらのシールド法が開発された1990年頃は、シールドが剥がれて出血することがあったが、現在では技術も向上し、製品による顕著な差はみられない。一方で、シールド素材がウシ由来ということで生体適合性と狂牛病などの感染の問題が完全には解決していない。また、これらの材料に対する免疫反応などによる、人工血管移植後の遷延する炎症反応や発熱がある。感染との鑑別が困難であり、大血管術後の長期入院に繋がる要因の一つとなっている⁷⁾。この問題を解決すべく2007年にテルモ社から、高分子エラストマーを間に挟んだ3層構造の人工血管Triplex Advancedが発売された。これは、日本で行われた多施設臨床試験では術後の炎症反応の遷延や再燃は認めず、安全性にも問題はなかった。そのため、生体由来の材料を用いない臨床応用可能な人工血管として位置付けられている。人工血管使用に関連する出血の問題としては、前述のporosityに由来する人工血管自体からの出血の他に、吻合部からの出血もある。そのような外科的な問題に対しては、人工血管の吻合部の改良により、吻合部出血もコントロールすることが可能となってきている⁸⁾。

人工血管置換術に伴う出血として最も頻回に遭遇するのは、縫合後の針孔からの出血である。様々な人工血管が発展した現在でも、この問題は完全には解消しきれていない。特に、長時間体外循環後などの血液凝固能異常状態においては、人工血管の素材やシールド法のみで出血を予防するには限界があると考えられる。そのため、何らかの止血用製剤を併用することで人工血管の性能を補うことが必要となる。そのための医療資材の一つとして、生体由来のフィブリン糊が使用されている。その効果を最大限に発揮するための使用方法として筆者らはBrush and spray法の有用性を実験的に立証し報告するとともに⁹⁾、臨床においても実践し、現行使用可能な人工血管との相性の良さを示している。Brush and spray法は、末梢血管に吻合する小口径人工血管使用の際にも有用であり、特に、人工心肺装置から灌流され、高い内圧のかかる人工心肺送血路として人工血管を吻合する症例では、長時間の人工心肺中においても吻合部からの出血量を減らすことが可能である。

また、2014年には胸部大動脈瘤手術においてのみではあるが、大動脈に人工血管を使用する場合に限定して使用可能な医療材料としてハイドロフィット®(マツダイト、三洋化成工業)が保険償還され、人工血管吻合部の止血に貢献している。ハイドロフィットは1986年にMatsudaらにより開発された止血剤である。基礎研究および治験を経て、現在使用可能となっている。ハイドロフィットは、ある程度の湿潤環境での使用において効果を発揮し、血液凝固能に依存しないため、ヘパリンが投与されている状態でも止血効果を得ることができる。そのため、血液凝固能異常状態のような人工血管にとっては、過酷な使用環境下にあっ

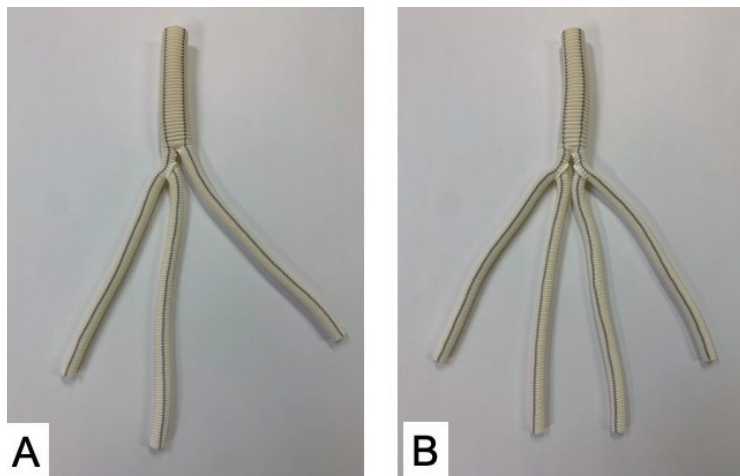


図2 分枝型のY型人工血管
A：3分枝，B：4分枝。

でも、機能を補う作用があると考えられる。このように人工血管活用は、周辺医療材料の発達にも支えられて広がりを展開しているといえる。

術後急性期、また、慢性期にも遭遇する課題としての人工血管感染は、抗菌薬の進歩および感染管理の概念が浸透したことで近年発生頻度は低下しているものの、発症すると致死的な病態であることに変わりはない¹⁰⁾。人工血管感染対策として、人工血管感染の一次予防や人工血管感染例に対する再人工血管置換の際にはリファンピシン浸漬人工血管を用いて手術を行うことが挙げられる。リファンピシンは、ゼラチンでシールドされた人工血管を10分以上浸漬することにより、効果を発揮することが実験的に証明されている¹¹⁾。いったん人工血管感染が発症した際には、原則としては感染巣および感染人工血管を抜去し、リファンピシンに浸漬した人工血管、もしくは抗感染性を有するといわれているホモグラフトを使用して再建し、必要に応じて大網充填を行う術式が一般的である。

しかしながら、患者全身状態の重症度や疾患の緊急性から、必ずしも治療成績が良いとはいえない。大動脈基部から弓部までの範囲における人工血管感染の場合には、筆者らは胸骨正中切開アプローチから人工血管置換術を施行したのちに、陰圧療法による開胸管理とし、連日洗浄を行う。さらに、縦隔培養検査結果が2回連続陰性となったことを確認し、大網充填や筋弁・筋皮弁を用いて正中創を閉鎖するdelayed sternal closureを行い、人工血管感染に対して治療を行っており、短期・長期ともに感染の再燃を予防できている¹²⁾。将来的には、感染抵抗性を高めた人工血管の開発や、人工血管感染予防のための素材の併用を組み合わせた手術術式の開発が待たれる¹³⁾。

3. スtentグラフト

胸部・腹部大血管に対するstentグラフトは、古くは1960年代から実験的研究が開始された¹⁴⁾。研究開発が進み、1990年代になると、まず腹部大動脈瘤に対する応用治療(endovascular aortic repair, EVAR)の成績が報告された¹⁵⁾。1994年には、ハンドメイドstentグラフトを使用した胸部下行大動脈瘤に対するstentグラフトを用いた治療(thoracic endovascular aortic repair, TEVAR)の初期および中期成績が報告された¹⁶⁾。その低侵襲性および治療手技の相対的簡便性から、世界的に広まっていった。また、企業製stentの出現がTEVAR普及の後押しをし、さらに症例数が増加していった。当初、下行大動脈瘤に限定した治療成績の報告が多かったが、様々な病態に合わせた新規企業製stentグラフトの認可が進むにつれ、その適応病変も拡大されている。日本においても、2008年に企業製stentグラフトの保険償還を受けて以降、2022年7月時点で、胸部大動脈瘤に対し、①カワスミNajuta胸部stentグラフトシステム(SBカワスミ)、②Relay Plus胸部stentグラフトシステム、Relay Pro胸部stentグラフトシステム(テルモ)、③VALIANT胸部stentグラフトシステム(日本メドトロニック)、④COOK Zenith Alpha胸部エンドバスキュラーグラフト、COOK Zenith Dissectionエンドバスキュラーグラフト(クックメディカルジャパン)、⑤ゴア®CTAG(日本ゴア)の計5機種が保険償還され、使用可能となっている。2015年からは、解剖学的適用を満たす合併症を有するStanford B型大動脈解離にも適応が広がり①COOK Zenith Dissection エンドバスキュラーグラフト(クックメディカルジャパン)、②ゴア®CTAG(日本ゴア)、

③VALIANT胸部ステントグラフトシステムの計3機種が使用可能となっている。EVARにおいては、①エクスクルーダー®Y字型ステントグラフトシステム(日本ゴア)、②ENDURANTステントグラフトシステム(日本メドトロニック)、③COOK Zenith AAA-LPエンドバスキュラーグラフト(クックメディカルジャパン)、④AFXステントグラフトシステム(日本ライフライン)、⑤Alto腹部ステントグラフトシステム(日本ライフライン)、⑥TREGO腹部ステントグラフトシステム(テルモ)、⑦AORFIX AAAステントグラフトシステム(メディコスヒラタ)の計7機種が使用可能となっている。

グラフト部分は主にDacronもしくはexpanded polytetrafluoroethylene (ePTFE)が使用されており、ステント部分はニチノールやコバルトクロムが使用されている。ステントグラフトのporosityからの血液漏れに起因するtype4 endoleakが起きる場合があるが、通常は抗凝血薬を中止すれば消失するとされ、臨床上是大きな問題とならないことが多い。ステントグラフトの適応拡大を図るための課題としては、より細径の血管からのアクセシビリティを改善することが求められてきており、ロープロファイルのデバイスが開発されてきている。今後はさらに改良された新たな人工血管とステント素材、およびステントグラフトシステムの研究開発が期待される。

4. tissue engineered vascular graft (TEVG) と tissue engineering

TEVGは、小口径グラフト(6 mm以下)において実験研究が進められている。これまでも小口径人工血管の開発は行われてきたものの、内膜肥厚や血栓形成の問題解決には至らず、冠動脈バイパス術などに使用可能な小口径人工血管はない。近年の再生医療の進歩、組織培養技術や医工学の進歩により、TEVGの開発が進んでいる。日本においてもバイオ3Dプリンターを用い細胞性人工血管を作製し、ブタで動物実験を行い、その耐久性や生体適合性を確認した報告がされている¹⁷⁾。現在は日本医療研究開発機構(AMED)研究として臨床研究まで進捗しており、今後の報告が期待される。また、tissue engineeringの分野においては、現在、脱細胞化グラフトや同種グラフト(ホモグラフト)を移植する小動物モデルが報告されており、基礎実験が行われている¹⁸⁾。様々なグラフト移植モデルに対して、病態モデルや薬剤投与を組み合わせることによるグラフトへの影響も評価することが可能であり、今後TEVGの研究・開発はさらに加速すると考えられる。

5. おわりに

現在、様々な人工血管が開発されて使用することが可能となり、臨床応用され手術成績は向上しているが、いまだに解決していない問題もある。今後は既存の人工血管にtissue engineeringを組み合わせるにより、抗感染性、生体適合性が高い人工血管が開発されることが期待される。

齋木佳克：【研究費・寄付金】テルモ株式会社。

その他の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Rob CG: A history of arterial surgery. Arch Surg **105**: 821-3, 1972
- 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) Shimizu H, Okada M, Tangoku A, et al; Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery: Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2017: Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg **68**: 414-49, 2020
- 4) 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
- 5) Okabe T: A case of late non-anastomotic rupture of a Dacron prosthesis. Jpn J Vasc Surg **7**: 759-63, 1998
- 6) Shingu Y, Aoki H, Ebuoka N, et al: Late rupture of knitted Dacron graft. Ann Thorac Cardiovasc Surg **11**: 343-5, 2005
- 7) Landau O, Haddad M, Landau M, et al: Rejection of a gelatin-impregnated Dacron graft. Cardiovasc Surg **1**: 389-91, 1993
- 8) Matsuo S, Oda K, Motoyoshi N, et al: Modified cuffed anastomosis technique to treat pseudoaneurysms following thoracic endovascular aortic repair. Interact Cardiovasc Thorac Surg **14**: 677-9, 2012
- 9) Naganuma M, Akiyama M, Takaya H, et al: Maximization of the sealing effect of fibrin glue in aortic surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg **68**: 18-23, 2020
- 10) Bianco V, Kilic A, Gleason TG, et al: Management of thoracic aortic graft infections. J Card Surg **33**: 658-65, 2018
- 11) Okuma S, Hamada M, Yuki Hanai, et al: Antibacterial effects of vascular grafts treated with rifampicin, colistin, vancomycin, or daptomycin. Toho Journal of Medicine **6**: 104-10, 2020
- 12) Suzuki T, Kawamoto S, Motoyoshi N, et al: Contemporary outcome of the surgical management of prosthetic graft infection after a thoracic aortic replacement: is there a room to consider vacuum-assisted wound closure as an alternative?. Gen Thorac Cardiovasc Surg **63**: 86-92, 2015
- 13) Sato S, Nitta Y, Saiki Y, et al: Enhanced perigraft angiogenesis prevents prosthetic graft infection. Ann Thorac Surg **86**: 1278-84, 2008

- 14) Dotter CT: Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* **4**: 329-32, 1969
- 15) Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD: Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* **5**: 491-9, 1991
- 16) 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
- 17) 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* **10**: 2244, 2019
- 18) Sugimura Y, Schmidt AK, Lichtenberg A, et al: A Rat Model for the In Vivo Assessment of Biological and Tissue-Engineered Valvular and Vascular Grafts. *Tissue Eng Part C Methods* **23**: 982-94, 2017