医療用繊維特集

人工血管と繊維材料

野一色 泰 晴

はじめに

生体内植え込み型人工臓器の代表的なものとして人工血管がある。人工血管は、現在世界中で年間約 75 万本使用されており、1990 年には 240 万本の需要が見込まれている¹⁾。合成繊維はこの人工血管を通じて医療に大きく貢献し、今後も大きな役割が期待されている。この度は、①人工血管と繊維材料との関係、②人工血管繊維に対する生体反応、③布製人工血管の生体内での新生血管壁形成過程、④人工血管の問題点およびその解決の手がかり等について考察した。

I. 代用血管の歴史および合成繊維との関係

代用血管を大別すると表 1 のようになる。一般に人工血管と呼ばれているものは完全合成物からなるものであり、このうち特殊な例、たとえば Gore Tex のような非布製人工血管を除くと、単に人工血管といえほとんど

表 1 代用血管の種類

1. 人工血管(合成代用血管)
a. 布製人工血管……WEAVENIT, など
b. 非布製人工血管……Gore Tex, など
2. 生体組織管
a. 自家組織片……自家静脈, など
b. 同種移植片……臍帯静脈, など
c. 異種移植片……ウシ頸動脈, など
3. 混合代用血管
a. 自家組織片+布製人工血管……Sparkes' Mandril Graft
b. 同種移植片+布製人工血管……アルコール保存組織片, など
c. 異種移植片+布製人工血管……アルコール保存組織片, など

Texture Materials of Vascular Prosthesis

YASUHARU NOISHIKI

Institute for Thermal Spring Research, Okayama University

岡山大学温泉研究所 助手(医学)

すべて布製人工血管を指している。

布で作った管を人工血管としてはじめて応用したのは、若い外科医 A. B. Voorhees ら²⁾である(1952 年)。これは代用血管開発の歴史上最大の画期的な出来事であった。アルミニウム管、象牙のパイプ、腸管、動物の血管等ありとあらゆるものを利用した、試行錯誤の連続ともいえるそれまでの研究は、一気に完全合成物を目指すようになった。そこで当時市販されていた合成繊維のうち、生体内植え込み用の材料として可能性の高いものを選び、植え込み実験を行なった結果、デクロンおよびテフロンが優れていると報告がなされた(Committee for the study of vascular prosthesis (1957))³⁾。その後デクロン製およびテフロン製人工血管が作成されたが、前者の方が柔軟で扱いやすく便利であるため、現在では布製人工血管はほとんどすべてポリエステル繊維製である。

しかしながら 1950 年代に比べて繊維の合成加工技術が飛躍的に進歩している今日、新しい観点からの見直しが必要であろう。現在の人工血管は一見完成されたかの如き感があるが、使用範囲に限られており、経験を重ねるにつれて不都合な問題も多く明らかになってきた。今はこれらを解決するための創意工夫をせまられている時期といえよう。

II. ポリエステル繊維に対する生体の反応

ポリエステル繊維は、前述の如く今日では最も広く用いられている。そこでポリエステル繊維に対して生体は、いかなる反応を示すかについて検討してみたい。ポリエステル繊維製人工血管を用いた植え込み実験では、繊維に付着した油剤や蛍光剤を除去すると、光学顕微鏡レベルでは異物反応がほとんどみられない⁴⁾。ところが電子顕微鏡レベルでは、生体はポリエステル繊維に対して特異な反応を示すことが知られている。この反応像を以下に示す。

ポリエステル繊維布製人工血管を植え込む場合、まず人工血管の繊維間の網目に血栓をつくらせ、目詰まりをさせる操作いわゆる Preclotting⁵⁾をする。この操作を施すことによって布の管は、血液のもれない管へと変化

する。つまり人工血管の各繊維は植え込まれる直前に血液に触れ、血液中のフィブリンや赤血球、白血球、血小板とともに血清の蛋白や脂質が付着する。透過電顕的観察では繊維表面には無構造のフィブリン塊が付着しており、近くに赤血球、白血球、血小板等もみられる(図1)。

図1 Preclotting時の人工血管繊維透過電顕像
繊維(D)に赤血球(R)を含む Fibrin (F) が付着している。×3,000

肉眼的観察では人工血管繊維は血餅に埋れており赤色を呈する。この血餅つまり赤色血栓様組織は、植え込み後刻々と変化してフィブリン、血小板が増加、赤血球は減少し、24時間後には白色となる。その後さらにフィブリンが増加し、線維素血栓様組織へと変化してゆき、この中に種々の細胞が出現し、新生内膜を形成する⁶⁾。

この時期において人工血管繊維表面を電顕的に観察した結果、その表面は特殊な膜で覆われていることが判明した⁷⁾。図2, 3に示すようにポリエステル繊維表面は、一層の厚さ35~50Åの膜が付着している。この膜は、

図2 人工血管植え込み後846日目の繊維をとりまく結合組織の電顕像

繊維(D)周囲に扁平な線維芽細胞(E)が付着しており、その外側を膠原繊維(CF)がとり囲んでいる。繊維表面は一層の膜(矢印)により覆われている。×10,000

図3 植え込み後1,184日目の人工血管繊維表面の透過電顕像

繊維(D)表面は一層の膜(矢印)により覆われている。繊維芽細胞(E)の生体膜(二重膜)と対照的である。×100,000

近くにある線維芽細胞表面の膜いわゆる生体膜(二重膜)に比べ、約半分の厚さの一重膜である。この膜は植え込み後2日目には形成され、それ以後形態的には1,000日以上経過しても変化しない。

一方、生体膜の主成分の一つであり、人工的生体膜の実験によく用いられるレシチンを使った *in vitro* の実験では、レシチンの単分子膜がポリエステル繊維表面に付着することがわかった。ポリエステル繊維は疎水性であり、リン脂質であるレシチン分子には疎水基と親水基が存在するので、個々のレシチン分子は、その疎水基側をポリエステル繊維側に向けて配列していると考えられる(図4)。この *in vitro* の実験をもとに推察すると、生体内においてもポリエステル繊維は、脂質の如き疎水性物質に蛋白質のような親水性物質が結合した、一重の膜で覆われていると考えられ、図2, 3に示す膜はこのような膜であろうと考えられる。

図4 人工血管繊維(D)表面を覆うレシチンの単分子膜(MLM)と付近のレシチンミセル(LM)を示す模式図

このようにして生体は、異物であるポリエステル繊維に特殊な膜の衣を着せることで異物処理を行ない、異物を生体内で安定化せしめている。これは植え込み後早期に完結し、それ以後形態に変化はみられないが、新陳代謝によって常に安定した状態を保っている。この異物処理機構は単純でありながら完璧であり、人工臓器材料が生体内で安定化しつづける一つのパターンを示していることから、今後の材料設計にも参考となる生体反応像であろう。

Ⅲ. 布製人工血管の治癒過程

植え込み直後の人工血管は、前述の如く血栓で目詰まりされた赤い管である。従って血液はこの血栓のトンネルの中を流れていることになり、人工血管繊維は直接には血流に触れない(図5)。その後、繊維をとり囲む血栓は刻々変化して、フィブリンが主体である線維素血栓様組織となる⁶⁾。ポリエステル繊維はこの組織の枠組であり、この組織に肉付けされて、幼若な新生血管壁を形成する。

図5 植え込み後3日目の新生血管壁断面の光顕像
繊維は血栓組織に埋れており、上方の内腔には全く露出しない。繊維間隙はフィブリンを主体とした線維素血栓様組織で目詰まりされており、血液はもれない。
×50

植え込み後1週間以上経過すると、周囲の結合組織や吻合部の宿主動脈壁等から線維芽細胞や細血管が活発に侵入してくる。これより少し遅れて、平滑筋細胞も出現し、つづいて内皮細胞が内表面にみられるようになる(図6)。ここに出現する内皮細胞や平滑筋細胞の由来については、血管病理学の立場から興味深い点であり、これまで多くの研究があるので、この点については文献^{8~13)}を参照されたい。

植え込み後20日以上経過例では、線維芽細胞や平滑筋細胞はそれぞれの細胞周囲に膠原線維や弾性線維を産生しはじめ、次第に強い線維網を形成してゆく^{14, 16)}。ま

図6 植え込み後18日目の新生血管壁断面の光顕像
上方は血管内腔、表面は連続した内皮細胞に覆われている。
×150

た、これと平行してフィブリンは吸収される。特にポリエステル繊維周辺では、膠原線維が大量に産生され、逆に細胞は減少して瘢痕組織に近くなる。一方、血管内腔に近いところでは平滑筋細胞が増加してくる。このようにして結果として、ポリエステル繊維を枠組とする、細胞線維性組織に肉付けされた新生血管壁が完成する¹⁶⁾。

完成した新生血管壁は、図7の如くポリエステル線維周囲を細胞線維性組織がとり囲み、繊維の網目をこの組織が、植え込み直後の血栓にかわって目詰まりさせている。新生血管壁外膜側には柔らかい疎性結合組織があり、細血管や脂肪組織を含み、周囲臓器との間隙を埋めながら動脈拍動のショックを和らげる役目を果している。新生血管壁最内面は図8の如く一層の連続した内皮細胞が覆いつくしており、ポリエステル繊維は血管内腔には全く表われてこない。ポリエステル繊維には抗血栓性がないが、内腔表面を覆う内皮細胞に抗血栓性があるため、人工血管は生体の能力を借りて二次的に抗血栓性を獲得する¹⁷⁾。内皮細胞は常に新陳代謝されて、常に自然な抗血栓性を維持、発揮している。壁内部には壁を養う栄

図7 植え込み後573日目の完成した新生血管壁の光顕像
×25

図8 141日目の新生血管壁内面の透過電顕像
一層の薄い内皮細胞(E)が互いに繋って内面を覆い、その直下に細長い平滑筋細胞(Sm)と膠原線維(Co)がみられる。
×1,000

養血管も新生される¹⁸⁾が、内皮細胞をはじめ内表面近くの平滑筋細胞等は、内腔を流れる血液から栄養、酸素等が直接浸透して供給される。内皮細胞は血流の影響を最も強く受けており、常に血流の流れの方向に偏平長楕円形の細胞のその長軸を、互いに並べるように配列するという特徴がある¹⁹⁾。一方、内皮細胞下層にある平滑筋細胞は、血流とは無関係に新生血管壁にかかる張力の方向に配列し^{20, 21)}、細胞周囲の膠原線維や弾性線維も同様の傾向を示す¹⁴⁾。従って新生血管壁を取り出して分析すると、生体内で機能していた頃にさかのぼって、どのように血流が当たっていたか、部分的に血流の乱れがあったかどうか、あるいは血管壁に異常な張力がかかっていたかどうか等を解明できる。

以上述べた如く、布製人工血管を植え込むと、自然に近い、ほぼ理想的な新生血管が形成されるのであるが、実は、冒頭で述べた通りいくつかの問題をかかえている。たとえば新生血管壁内面の内皮細胞は、自然の内皮細胞と比べると、新生されたばかりで幼若であるため、物質の取り込みが活発である。従って急速に血中の脂質を取り込む傾向にあり、結果として周囲の動脈壁よりも動脈硬化症に陥りやすい²³⁾。また一方、新生血管壁は自然の血管壁より周囲の影響を受けやすく、周囲に瘢痕組織があればその部分の内膜が脱落したり²²⁾、また細菌感染があれば治癒が遅延し、時には人工血管繊維を排除しようとする方向に生体反応が進むこともある。これらの欠点をはじめ、さらに、人工血管の基本的構造に基因する不都合な点も多くあり、これらについては次の項で解説する。

Ⅳ. 人工血管の問題点と今後の課題

布製人工血管はそれ自体抗血栓性をもたないが、二次

的に生体の能力を借りて、自然の抗血栓性を獲得する。これは大きな優れた特徴であるが、内皮細胞が内面を覆い尽くすまでは、当然のことながら血栓性が高い。すなわち前述の如く、植え込み時すでに血栓の管である人工血管には、血液が流れ始めると、内面に血栓が次々と雪ダルマ式に付着して、遂には内腔が閉塞する可能性がある。比較的太い動脈ではこの危険性は少ないが、細い動脈や静脈ではこの影響が顕著に現われるため、人工血管を使用できない²⁴⁾。そのため現在ある人工血管の使用可能範囲は狭く限られている。これが第1の欠点である。従って植え込み直後、一時的にしろ、たとえ内腔を流れる血液が少なく血圧が低くても、決して雪ダルマ式に血栓が増加しない構造を工夫する必要がある。たとえば陽電荷材料では血栓層は厚く、陰電荷材料では薄く形成される。現在のポリエステル繊維にこの考えを組み込むことも可能であろうし、さらにポリエステル繊維にこだわらず、性質の異なる他の材料に手を加えて血栓層を薄くする工夫をしてもよいであろう。

第2の欠点としては、ヘパリン大量使用時には危険を伴うことが挙げられる。前述した如く、繊維の網目を血栓で目詰まりさせる必要があるが、ヘパリン大量使用時にはこの操作が難しく、また一応目詰まりができて数時間後にこれが溶けて大量出血するという危険を生じやすい。そのため網目の密な布を用いざるを得ないが、このような布の人工血管内面に生じる新生内膜は、外側からの栄養路が形成不全のため、栄養障害に陥りやすく、潰瘍形成や脱落等の現象が起きがちである¹⁴⁾。このジレンマを解消するために、植え込み時には低有孔性あるいは無孔性であり、終局的には高有孔性となる布で作った人工血管が試みられた。すなわち吸収可能な物質たとえばゼラチンのようなもので、高有孔性人工血管の布の網目を一時的に目詰まりさせて植え込み、植え込み後日時経過とともにゼラチンが吸収され、最終的には人工血管繊維のみを残すという実験が行なわれた²⁶⁾。またさらには、吸収可能な繊維たとえばコラーゲン製繊維と、非吸収性繊維であるポリエステル繊維とを交互に編みこんだ、網目のつんだ人工血管を植え込み、植え込み後日時経過とともにコラーゲン製繊維が吸収され、最終的にはポリエステル繊維のみが高有孔性の、網目の荒い布の人工血管として残り、新生血管壁の枠組となる、という実験も行なわれた²⁷⁾。これらの実験は理論的に優れており、良い成果をおさめたものの、実験段階で終っており、まだ完成していない。そこでこの理論を実用にまで引き上げるためには、一時的に目詰まりさせる吸収可能物質の改良、開発、あるいは吸収可能な繊維の改良、開発、およびそれを編み込む非吸収性繊維としてポリエステル

繊維以外に適当なものを見つけること、そしてそれと吸収可能な繊維との組み合わせで編んだ、布製人工血管の生体反応の解明等が必要であろう。

第3の欠点としては、新生血管壁の瘢痕性収縮による人工血管の短縮が挙げられる。前述の如く人工血管繊維は細胞線維性組織に囲まれるが、植え込み後長期間経過すると、繊維を直接とり囲むところでは細胞成分が少なく、膠原線維が多いいわゆる瘢痕組織となる(図9)。これは日時の経過とともに次第に瘢痕性収縮を来し、結果的には人工血管全体が短縮する(図10)。その率は植え込み後3年もすると5~10%にも及ぶ。そのため吻合部では宿主動脈は引っぱられるので、一部はちぎれて、吻合部動脈瘤へと発達し、これが破裂すれば大血管の場合、瞬時にして死亡する。これを少しでも減少させる目的で、人工血管繊維量を減らす工夫が必要であろう。すなわち人工血管繊維量が多ければ、それだけ繊維をとり囲む瘢痕組織は強靱なものとなり、瘢痕性収縮の程度も強

図9 植え込み後573日目の人工血管線維をとり囲む瘢痕組織
繊維周囲には線維芽細胞は少なく、膠原線維ばかりである。×250

図10 人工血管の収縮による合併症発生の様式図
左図のようにT字形に吻合したものが長期間経過すると収縮によりY字形となる。

いことから人工血管繊維量を減らした人工血管は、その収縮率が少ないと考えられることによる。またさらに根本的な改良点として現在のポリエステル繊維にこだわらず、周囲に瘢痕組織を形成させないような繊維で人工血管を作成することを考えても良いだろう。この点については今後の課題である。

第4の欠点としては、形成された新生内膜の不安定なことが挙げられよう。つまりひとたび形成された新生内膜はほとんどの場合安定して存在しつづけるが、場所によっては前述したように新生内膜の脱落が生じたり、あるいは肥厚して内腔狭窄となったり、また動脈硬化性変化を来したり²³⁾、種々の変性に陥ることがある。これらの現象は比較的太い動脈の場合さして問題にならないが、細い動脈や静脈ではこれがもとで閉塞を来すことがある。これらの現象は必ずしも原因を人工血管繊維に帰せられない点もあるが、このような現象が少しでも軽減するように繊維の種類、形態、太さ、織り方、編み方を改良、工夫せねばならない。S. A. Wesolowskiは人工血管布が高有孔性である程この現象が少ないと指摘し、超高有孔性の人工血管を作ったが、反論もある。著者のこれまでの研究でも、必ずしも有孔性のみがそれを解決するとは思われないが、これらの不都合な現象を少しでも軽減するような改良は必要である。

ところでこれまでとは全く視点を変えて、新生内膜に生じる種々のトラブル(合併症)を減少させる工夫の一つとして、新生内膜を最初から形成させないようにするという考え方はいかがであろうか。新生内膜が形成され、存在するからこそ合併症が生じるのであり、新生内膜が形成されねばそこには合併症の発生の余地がない、という考え方である。この考え方はとりもなおさず、完全抗血栓性材料による人工血管の作成を意味する。つまり前述の如く植え込み後の血栓組織が変化して新生内膜となるのであるから、最初に内面に血栓をつけさせない、すなわち抗血栓性のある内面の人工血管は、新生内膜を形成させないと考えられる。この点からの試みとして、これまでに抗血栓性材料は多く開発され、人工血管への応用例もあった。しかしながら長期観察例の報告は少なく、まだ完成していない。またこのような人工血管の場合、吻合部で出血しやすいこと、生体血管や周囲組織との親和性が低いこと、吻合部において人工血管内面を覆うように生体組織が膜状にせりだしてくる(パンプス形成と呼ばれる)ことに対する解決策がないこと等、まだ未解決な点が多く、これまた今後の課題であるが、これらが解決されれば細い動脈や静脈用の人工血管開発も可能になってくるであろう。

おわりに

以上、現在の人工血管の現状、問題点とその解決の手がかり的なことを述べた。これらの解決には基礎医学者、臨床医学者、高分子化学者、繊維化学者等の緊密な連繫下に実験を重ねる必要がある。その実験は試行錯誤の連続であり、長期間かかる地道なものと予測されるが、そのためにねばり強く、繰りかえし行なう実験に小さな創意工夫と大きな発想の転換を織り混ぜて努力してゆく必要があるだろう。しかしこれらを一つ一つ解決してゆけば、今後多くの人命が救われることにつながり、寄せられる期待は大きい。是非とも解決せねばならない課題である。

文 献

- 1) 渥美和彦：人工心臓の過去、現在および未来，人工臓器，6:153 (1977)
- 2) Voorhees, A.B.Jr., Jaretzki, A.III, Blakemore, A.H.: The use of tubes constructed from vinyon "N" cloth in bridging arterial defects. *Ann. Surg.*, 135:332 (1952)
- 3) Creech, O.Jr., Ralph, C., Deterling, A.Jr., Edwards, S., Julian, O.C., Linton, R.R.: Vascular prostheses. Report of the committee for the study of vascular prostheses of the society for vascular surgery. *Surg.*, 41:62 (1957)
- 4) 野一色泰晴，山根義久，仲原泰博：国産ポリエステル繊維に対する異物反応，人工臓器，5，Supplement:173 (1976)
- 5) Wuerflein, R.C., Campbell, G.S.: Analysis of preclotting technics for prosthetic arterial grafts. *Am. Surgeon*, 29:179 (1963)
- 6) 野一色泰晴，山根義久，川上俊爾，古元嘉昭：人工血管の治療過程，内被の初期変化について，人工臓器，5:90 (1976)
- 7) Noishiki, Y.: Biochemical response to Decron vascular prostheses. *J. Biomed. Mat. Res.*, 10:759 (1976)
- 8) 野一色泰晴：人工血管の治療過程およびそれに関与する細胞の由来について，山陽放送学術文化財団リポート，第23号，研究成果特集，p. 1 (1979)
- 9) 鈴木慶二，大根田玄寿，大河原重雄：内臓細胞の内皮由来について，高血圧動脈病変の自然治癒過程における観察，脈管学，12:93 (1972)
- 10) 大根田玄寿：動脈硬化症の成り立ち，日病会誌，54:325 (1965)
- 11) Stump, M.M., Jordan, G.L.Jr., DeBakey, E. and Halpert, B.: Endothelium grown from circulating blood on isolated intervascular Dacron hub. *Am. J. Path.*, 43:361 (1963)
- 12) Buck, R.C.: Intimal thickening after ligation of arteries. *Circulat. Res.*, 9:418 (1961)
- 13) Suzuki, K.: Experimental studies on morphogenesis of arteriosclerosis, with special reference to relation hemodynamic change and developments of cellulofibrous intimal thickening and atherosclerosis. *Gunma J. Med. Sc.*, 16:185 (1967)
- 14) 野一色泰晴，山根義久：人工血管の治療過程，内被外被および被間組織の分析による二種人工血管の比較，人工臓器，5:148 (1976)
- 15) 野一色泰晴，山根義久：人工血管の治療過程，新生血管壁の弾性線維，人工臓器，6:83 (1977)
- 16) 野一色泰晴，山根義久：人工血管の治療過程，新生血管壁の安定期における基本構造，人工臓器，5:256 (1976)
- 17) 野一色泰晴：材料表面における血栓膜形成と仮性内膜形成，79/4 医用高分子研究会講演要旨集，p. 17 (1980)
- 18) 野一色泰晴，山根義久，川上俊爾，古元嘉昭：人工血管の治療過程，第5報，脈管学，15:7 (1975)
- 19) Noishiki, Y.: Arrangement pattern of new-lining endothelial cells. *Jap. J. Surg.*, 8:159 (1978)
- 20) Noishiki, Y.: Pattern of arrangement of smooth muscle cells in neointima of synthetic vascular prostheses. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 75:894 (1978)
- 21) 野一色泰晴，山根義久：人工血管の治療過程，内膜平滑筋細胞の配列について，脈管学，18:51 (1978)
- 22) 野一色泰晴，山根義久：人工血管の治療過程，新生血管壁に対する壁周囲癒着組織の影響，人工臓器，6:30 (1977)
- 23) 野一色泰晴，山根義久：人工血管の治療過程，新生血管壁の動脈硬化性変化，人工臓器，7:540 (1978)
- 24) 野一色泰晴：抗血栓性をもたない細い代用血管，人工臓器，9:106 (1980)
- 25) 野一色泰晴：弱陽荷電材料を用いた人工血管の植え込み実験，第1回日本バイオマテリアル学会論文集，1:31 (1979)
- 26) Krippaehne, W.W., Deshpande, P.J., Jackson, D.S., Dunphy, J.E.: Reaction of connective tissue to collagen Decron prostheses, An experimental study. *Am. J. Surg.*, 110:186 (1965)
- 27) 佐々木久雄，中矢 洋，宇津尾 明：試作コラーゲン交織管の小血管移植への応用，人工臓器，9:613 (1980)
- 28) Noishiki, Y.: Pathological changes of anastomotic false aneurysms. *Jap. J. Surg.*, 9:218 (1979)

(昭和55年5月21日受理)