

## ◎総説

## 人工血管開発における研究の動向

野一色 泰晴

岡山大学医学部附属環境病態研究施設リハビリテーション外科学分野

要旨：人工血管の開発研究における動向について、我々の行ってきた研究をまじえて世界の動きを解析した。近年の研究の流れは過去1世紀にわたる試行錯誤の上であって、さらに大きく揺れ動いている。人工血管の内面に必要な抗血栓性の獲得においても、設計者によって考えを異にし、米国では、人工心臓に用いる抗血栓性高分子材料をもってそれに当てようとしているものが多い。我々はあくまで宿主のもつ諸機能を引き出し、自然の動きの一つとしての治療を無理なく導いて、内皮細胞によって内面を覆わせる方法を採用している。そのいくつかの例として、超極細ポリエステル繊維製人工血管、結合組織管、バイオマトリックス人工血管、ヘパリン化生体組織由来人工血管、成長できる人工血管などについて解説した。

索引用語：人工血管，新生内膜，内皮細胞，抗血栓性

Key words : Vascular prosthesis, Neointima, Endothelial cells, Antithrombogenicity

## はじめに

人工臓器が臨床応用されるようになったのは僅か40年前からである。しかし、その歴史の新しさにもかかわらず人工臓器はこれまで困難とされてきた数多くの疾患の治療に大きく貢献してきた。そして今日においては生体の臓器により近いもの、場合によってはそれを陵駕できるような、さらに高性能、高機能の人工臓器の開発が望まれるようになった。人工血管は人工臓器の中にあつて最も大切な部分を占め、人工臓器全体の開発研究、そして臨床応用を大きく推進する役割を担ってきた。人工腎やカテーテル類など血液に触れる人工臓器における血液適合性の考え方は人工血管開発の過程に得られた知識が大きな影響を与えている。そして人工血管にはさらに高性能化への要望が日増しに高まっている。このような現状にあつて、我々も過去20年間人工血管開発の研究を周辺の科学の動きを吸収しつつ携わってきたことから、この度はその一部を紹介し皆様の御教示を

いただきたいと考えここに報告する。

## 人工血管開発の歴史

人工物で血液を凝固させることなく流してみようとする試みは古く昔から考えられており、パピルスの茎をそれに用いたという記録も残っている。しかし、これを科学的な目でとらえはじめたのは今世紀に入ってからであり、Carrelのアルミニウム管や象牙の管等、ありとあらゆるものを用いた精力的な試行錯誤の研究が有名な話として伝えられている<sup>1)</sup>。彼は人工血管の開発には結局失敗したが、この開発の過程において血管吻合方法をはじめとして多くの血管外科における基本的手技等を明らかにし、1912年にノーベル賞を授賞した。しかし、彼ほどの熱意をもって努力しても人工血管は作れないという気持ちを一般の研究者に結果的には植え付けてしまい、人工物で人工血管を作る研究は一時下火となってしまった。その後、1940年代以後、動物や屠体から採取した血管を処理して用いることが行われるよう

になり<sup>2~5)</sup>、臨床成果も出て血管バンクが設立されるまで至った<sup>6)</sup>。我が国でも東大木本教授グループがアルコール処理した羊の動脈をヒトの復部大動脈瘤患者に用い、7年半の開存を得た<sup>7)</sup>。しかし、結局その人工血管も動脈瘤様に膨らみ再手術を余儀なくされている<sup>8)</sup>。当時は血液学、免疫学の知識も材料化学、高分子化学の知識も浅く、材料の良い処理方法がなかったため不便をおしての臨床成績が報告されていたのであった。

このような生体由来人工血管の流行しはじめた頃、VoorheesらはVinyon“N”製布を管状にして人工血管として用いた<sup>9)</sup>。これは一大トピックスとなった。合成繊維布でも人工血管ができる、しかも材料が生体内で劣化しない限り、直面していた人工血管の動脈瘤様拡張は防げることとなった。そこで当時開発が急速に進んでいたナイロン、レーヨンはじめ多くの化学繊維をあらゆる角度から評価し、ダクロンとテフロンが最終的に選ばれ<sup>10)</sup>今日に至っている。現在臨床で用いられる人工血管のほとんどがダクロンもしくはテフロン製であり、それらの織り方、編み方、その他の構造が異なるものが数多く市販されている。また一部には後述するように、生体由来材料を処理条件をかえて用いる方法もあり、わずかながら臨床に用いられている。

### 布製人工血管の治癒過程

人工血管を理解していただくため、最も広く用いられているダクロン布製人工血管を例にとり、人工血管が生体内に植え込まれたあと、如何なる過程を経て安定化してゆくかについて説明してみたい。

#### a) 人工血管の植え込み

ダクロン布製人工血管は網目構造をもっているため、植え込み前に血液を付着させてこの網目を目詰まりさせるpreclotting操作を行う<sup>11,12)</sup>。高有孔性人工血管は網目が粗いので念入りなpreclottingが必要であり、逆に低有孔性人工血管はこの操作が不必要のこともある。

植え込まれて血液が人工血管内を通り始めると、preclottingによる血栓の上にさらに流

血中のフィブリンや血小板、各種血球等が付着して薄い血栓層を形成する(このようにして生じた血栓層を、preclottingによる血栓層とあわせて初期血栓層と呼ぶ)<sup>13,14)</sup>。このとき人工血管に屈曲があったり、人工血管と宿主血管との吻合部に狭窄があったり、あるいは人工血管部分より末梢への血流量が減少している場合には血栓層が厚く形成され、人工血管が早期に閉塞することがある。

#### b) 新生内膜形成

初期血栓層は多量の赤血球を含む赤色血栓であり肉眼的にも赤色であるが、その赤血球は時間の経過とともに吸収され、それに代わってフィブリンや多核白血球が増え、白色血栓様組織を経て1週間後には線維素血栓様組織となり、この中に線維芽細胞が侵入してくる<sup>15)</sup>。この時期には吻合部において宿主動脈壁の内皮細胞が増殖して線維素血栓様組織表面に連続的に拡がり、内皮細胞層を形成しはじめる。植え込み後3週間を過ぎると、吻合部付近ではフィブリンは減少し線維芽細胞、平滑筋細胞が著明に増加し、細血管も侵入して肉芽組織様の形態となる<sup>13)</sup>。

一方、吻合部から離れた場所では、3~5週間経過すると、人工血管の布の網目を通して、人工血管の外膜側より内膜側へ細血管が多数侵入しはじめ、これらが内腔面に開口する<sup>16)</sup>。これらの細血管は当然のことながら内皮細胞をもっていて、それらは開口部から新生内膜表面に次々とはい出し、拡がって島状の集落を形成する。従ってこれらの集落には必ず細血管の開口部が認められる。またこのような集落以外に、開口部をもたないものもあり、それらは流血中にある内皮細胞、もしくは内皮細胞にかわりうる性能をもった細胞が付着して集落を形成したとも言われている。

このようにしてできた集落はその数と面積を増やし、吻合部から連続的に拡がってくる内皮細胞群ともつながって、最終的には人工血管の全内面を覆い尽くし、一層の内皮細胞層を形成する<sup>17)</sup>。

これと時期を同じくして内皮細胞下に平滑筋細胞が出現し、平滑筋細胞層を形成する。平滑筋細胞はその周囲に弾性線維、膠原線維を多量に産

生し、次第に強い弾性線維網を完成させる。平滑筋細胞層より深層には線維芽細胞が多数あり、さらに深層には膠原線維があつて、ダクロン繊維を包み込んでいる。ダクロン繊維の外側は粗性結合組織となつて栄養血管が多く認められる。このようにしてダクロン布製人工血管が植え込まれると、ダクロン繊維を枠組みとして宿主細胞によって肉付けされた新しい血管壁が形成されて、血液を凝固させることなく流すことができるようになる<sup>17)</sup>。

### 現在の人工血管の問題点

現在いくつかの異なった型の人工血管が臨床で用いられている。それらはそれぞれに長所もあるが欠点もある。そこでこれらの問題点について考察してみたい。

#### a) 布製人工血管

1952年 Voorheesら<sup>9)</sup>が合成繊維製人工血管を報告して以来、人工血管の主流は布製人工血管となり、ダクロン及びテフロン布を用い、その編み方、織り方の工夫で改良型人工血管を作ろうとする努力がなされてきた。

その研究の過程における特記すべき成果としては、人工血管布の網目が粗いほど、すなわち、高有孔性なものほど植え込み後に形成される新生血管壁の形成が有利であるという事実がWesolowski<sup>12)</sup>によって指摘されたことである。このことから、高有孔性人工血管を工夫して用いることが一般的となった。しかし高有孔性人工血管は文字どおり孔だらけの人工血管であるため、出血しやすい欠点がある。そのため植え込み時に網目を血液で目詰まりさせる操作、いわゆるpreclottingを入念にせねばならない。また、十分にpreclottingをして血液が漏れることなく流れても、植え込み後に起きる線維素溶解現象の影響で目詰まりしていた血栓が溶解し、人工血管壁から多量の出血をみることがある。また、術中、術後の抗凝固療法を行うことも、このような出血を来し易いことを危惧して思い切った療法ができない等が大きな欠点として指摘されている。

高有孔性のもつこのような欠点は、その長所と

背中合わせものではあるが、出血の危険性には勝てずに、最近では低有孔性人工血管を用いるようになった。低有孔性人工血管ではたとえ手術中に多量の抗凝固薬剤を使用しても、壁面からの漏血はなく安全である。しかし、前述のごとく高有孔性に比べると新生血管壁の形成は著しく悪く、形成されても不安定で、潰瘍化、脱落等を繰り返している。従つて、胸部大動脈のような太くて血流も早く、閉塞の全く心配のない部分にしか用いられない。

#### b) 非布製人工血管

合成高分子材料製ではあるが、前述のような布製の形態をとらない非布製の人工血管がある。その1つにテフロン管を急激に延伸して無数の亀裂を作ることによって多孔性、屈曲性をもたせたE・PTFE (Goretexなど)がある<sup>18,19)</sup>。これは開発されて15年以上経過し、臨床的には全人工血管のうち20%以上を占めるようになった<sup>20)</sup>。この人工血管はテフロン製であつて極端な疎水性であり、非粘性のため血清蛋白や血小板の付着を阻止し、血栓形成を生じさせにくいという長所がある。そのため弱いながらも抗血栓性があつて静脈用として、また内径4 mm程度の動脈系においても使用されるようになった<sup>20)</sup>。しかし、このような特徴をもつ反面、新生内膜の人工血管内面への付着が悪いためその治癒は遅延し、またせっかく形成されたとしてもアンカリングが不良のためはがれやすく、脱落しやすい。吻合部においては宿主血管壁から連続的に伸展してくる内皮細胞層は人工血管に付着しにくく、付着してもすぐ剥がれてそこに血腫を作りやすく、この部が肥厚してパンヌスとよばれる組織片を形成する。これが長期間経過するうちに次第に肥厚して吻合部に狭窄を生じさせ、閉塞の原因となっている<sup>21,22)</sup>。

#### c) 生体由来材料製人工血管

合成高分子材料はあくまで合成物であり、生体材料ではない。そこでより生体に親和性のある素材、すなわち生体由来材料を用いて人工血管を作成しようとする研究が再び行われるようになってきた。それは前述のように合成高分子材料製人工血管がいくつかの欠点をもつていて、その改

良の糸口を生体由来材料へ求めたものである。歴史的には欠点をかかえつつも生体由来材料を使用していた頃もあったが、今日の材料処理方法とその理論は当時に比べ著しく進歩していることから、今日に再び臨床的にも使用されるようになった。現在ウシ頸動脈やヒト臍帯静脈などをグルタルアルデヒドを用いて架橋（固定）した人工血管が市販されていて<sup>23,24)</sup>、合成高分子材料にないしなやかさ、組織親和性等をもたせている。またグルタルアルデヒド処理を行うと材料内のコラーゲン分子のうちの $\epsilon$ -NH<sub>2</sub>基の多くが消費され、相対的に-COOH基の残基が多くなることから、材料全体が負荷電となってくる。この負荷電が血小板表面の負荷電と相反発し合って結果的に血小板付着を阻止し、血栓形成を抑えているといわれている<sup>25,26)</sup>。しかし負荷電が強まるとフィブリンの析出を促進してしまうため、現実には血栓性閉塞が後を断たず、臨床使用も限られている。またグルタルアルデヒドの毒性がいつまでも残存し、植え込み後長期間経過しても宿主細胞は人工血管壁内部に侵入せず、人工血管は「異物」として存在する<sup>27)</sup>。そして細胞の侵入しない壁内部では電解質の通過も悪くなり、新陳代謝が行われにくくなって、そのため石灰化しカルシウム沈着が生じており、乳幼児では特に大きな問題となっている<sup>28,29)</sup>。

#### 開発が望まれ、開発が行われている人工血管

前述した通り現在の人工血管はいくつかの問題点を抱えつつ、限られた範囲で使用されているため、より安全でより確実な、そしてこれまで不可能であった領域にも使用できる人工血管の開発が世界中で行われている。これらについて解説してみたい。

##### a) 血液の漏れない、治癒良好な人工血管

高有孔性人工血管の優秀さはその欠点である出血し易さを考慮してもなお捨て難いものがある。そこで高有孔性人工血管の利点を保ちつつ、その欠点を補うための工夫が行われている。その一つとして、ゼラチンやアルブミン、コラーゲン等を高有孔性人工血管にあらかじめ被覆して網目を

目詰まりさせておく方法が考えられている<sup>30,31)</sup>。研究当初はコーティング技術も悪く、剥がれて末梢での塞栓症を引き起こしたり、過剰に初期血栓層が形成されたりして一時は研究が下火となっていたが、最近ではアルブミンのもつ抗血栓性やコラーゲンのもつ治癒促進効果に期待し、かつまたpreclottingが不要なこと、それらアルブミンやコラーゲンは次第に吸収されて宿主自身の組織と置き替わること等の観点から再び研究が開始されている。

一方被覆による目詰まりをするのではなく、繊維自身の工夫で出血を阻止する研究を我々が行っている<sup>32)</sup>。詳細は後述するが、非常に細いポリエステル繊維（超極細繊維）で人工血管を作ると個々の細繊維網間にも細繊維が絡まっていて、血球は補足されて出血しにくくなる。従って、漏血が少ない。この型の人工血管は、繊維が非常に細く軟らかいため、たとえ緻密に編んでも布が決して硬くならないという長所がある。従って、従来の低有孔性人工血管のもつ硬さに基因する欠点、例えば扱い難さ、吻合操作の不便さ、縫合針の通りの悪さ、縫縮が難しく、血管壁断端との間隙が開いて出血し易い等の点はことごとく解消されている。もう一つの特徴としては内膜治癒が良好な点が挙げられる。それは細胞が超極細繊維に対し高い親和性をもっているためであり、これについては後述の予定である。

その他、E・PTFEや臍帯静脈代用血管等で内皮細胞による被覆、アンカリングが悪いことの改良として、これらの人工血管に、さらに大きな孔を無数に作り、細血管や縮主細胞等が侵入し易いようにしている研究もあるが<sup>33)</sup>、大きな孔を開けても実際には効果はみられていない。細血管は血液を必要とする部分に向けて侵入するのであるから単に血管の通る孔だけを用意しても無理であろう。新生血管壁を形成するために多くの細胞が動員されてはじめて、これらの細胞への栄養補給のため細血管が侵入してゆくと考えられるからである。

##### b) 抗血栓性、小口径人工血管

現在臨床で用いられている多くの人工血管には

抗血栓性がない。従って植え込み直後の初期血栓層が厚く形成され易く、特に静脈のような血流が緩やかで内圧の低い部位では雪ダルマ的に血栓が増大して人工血管は閉塞する。前述のごとく、グルタールアルデヒド処理人工血管やE・PTFE等では抗血栓性が軽度にあるが、それでも血栓形成を完全に阻止することはできない。しかし、最近の血管外科領域の拡大、及び周辺の外科手術での需要に応ずるべく、例えば血管に浸潤した癌組織の切除等、血管の切除を余儀なくされた場合にも用いられるような小口径動脈用や静脈用人工血管も開発せよという要求に対して、この10年間余り、人工血管の開発はいかなる抗血栓性材料を開発して人工血管を製作するかに工夫がこらされてきた。これらのうちで実験的にでも成果を出しているものを列記すると、セグメント化ポリウレタン人工血管、グロー放電処理人工血管、ヘパリン化生体高分子材料人工血管、ヘパリン化親水性ポリウレタン人工血管などが挙げられる<sup>34~39)</sup>。その他類似のもの、追試的研究も数多く、また人工血管用とは限らずに抗血栓性材料の開発が進められていて、いつでも人工血管への転用のできる状態のものもあり、この方面の研究は活発化しつつある。ヘパリン化生体高分子材料製の人工血管<sup>37,38)</sup>は我々の開発したものであり、小口径のもので良い成績を出している。その他のセグメント化ポリウレタン人工血管<sup>34,35)</sup>、及びヘパリン化親水性ポリウレタン人工血管<sup>39)</sup>の両者は合成高分子材料であり、前者は米国を中心として、また日本でも多くの研究者が精力的に研究しているが長期間開存のデータは出ていない。後者は我々の開発したものであり、良好な成果が出ている。しかし後述するように長期間例において生体の本能的性質に逆行せざるを得ないような現象が生じているため、現在は開発を中止している。詳細については後述の予定である。前者が長期間の開存データが出ていないのは、まだ解決すべき問題点が多いためであるが、それらが解決されても長期間になると我々の遭遇したような現象に悩まされると思われる。その詳細については後述する。

#### c) 成長できる人工血管

最近小児、乳児の心臓大血管手術が安全に行われるようになり、10年前までは絶望視されていた疾患も手術適応となってきた。しかし、これらの手術に用いる人工弁や人工血管は患児の成長に合わせては成長してくれないため、患者はある程度成長した時期に再手術、再々手術を余儀なくされている。そこで成長できる人工臓器の必要性が叫ばれるようになった。我々はこのための基礎研究を過去6年間行ってきて、人工弁は難しいが人工血管においては、成長させることが可能であることを動物実験で示すことに成功した<sup>40,41)</sup>。

具体的に説明すると以下の通りである。生体内で劣化、吸収する材料で人工血管を作成すれば、人工血管は常にかかっている内圧によって徐々に膨らみ、動脈瘤を形成し、ついには破裂する。この自然現象の一部、つまり「徐々に膨らむ」を成長に結び付けることは可能である。そして、重要なことは目的とした時期に希望した太さでその膨らみを確実に停止させることである。我々は、そこ停止のために、人工血管の外側に希望した太さに相当する太さのポリエステルメッシュ管を覆うことでそれに成功した。また、生体内で劣化吸収する材料としては、コラーゲン製の管を用いた。具体的には、ヒトの大伏在静脈を用い、劣化吸収の速度をその化学処理度を変化させることによって正確にコントロールした。現在、3年以上経過でも確実に成長させ、そして成長を停止させること、及びその安全性の確認に成功している。そして、コラーゲン部分が吸収された後は、宿主細胞によってポリエステル繊維メッシュを枠組みとして血管壁が形成されることが明らかにされている。一般に乳幼児にコラーゲン製人工臓器を用いると石灰化の危険性が高いとされているが、本人工血管の場合、コラーゲン部分は吸収されるため、その危険性はなくなっており、これも一つの利点である。

#### d) 冠動脈バイパス用人工血管

冠動脈が閉塞することによって心筋硬塞が引き起こされ、不幸な転帰をたどる例は年々増加している。そのため閉塞した冠動脈へのバイパス手術件数は、増加の一途をたどっており、米国内で

は年間20万例以上の手術が行われている。これに用いられる血管は患者自身の内胸動脈や、胃動脈及び大伏在静脈等であるが、一回目の手術は良くても再手術になるとそれらが無いため困ることが多い。そこで冠動脈バイパス用人工血管の開発は急務となっており、世界中で開発が進められているが未だに良い人工血管は開発されていなかった。我々は前述したヘパリン化生体高分子材料製人工血管<sup>37,38)</sup>、及び高親水性生体高分子材料製人工血管<sup>42,43)</sup>を用いてこれに挑戦し、動物実験の段階ではあるが良好な成果をおさめている。人工血管の詳細については後述の予定である。

#### e) 内皮細胞被覆促進型人工血管

天然の抗血栓性をもつ内皮細胞を人工的に体外で培養し、それを人工血管内面に付着させた後植え込むという研究が最近流行の如く行われている<sup>44~46)</sup>。これはヒトにおいて新生内膜の治癒が著しく遅れることを解消するため、及び小口径人工血管開発にあって、植え込み直後から天然の抗血栓性をもつ内皮細胞に人工血管の開存性、血栓性閉塞の阻止をゆだねようとするものである。現在臨床的にも基礎的にも研究が進められており、行詰まった人工血管開発を打破してくれるものと期待されている。

### 我々の行ってきた人工血管開発のための基礎的研究

#### a) 基本的な考え方

我々のもっている人工血管における基本的考え方は、「人工血管は生体に無理なく受け入れてもらわねばならない」である。そしてそのためには生体をよく知り、その本能的性質に逆らわないよう、できればその性質を引き出し、自由に活動してもらおうような環境作りをすることである。現在、米国を中心として他の多くの研究グループの採択している考え方は、「科学技術を駆使して人工血管に機能をもたせ、それで生体を制御し、人工血管を開存させる」である。我々の考え方は東洋的であり、「大自然の中にあって、それに順応し、その中で生きてゆく」ことであり、他のグループの「大自然を科学技術の力でコントロールして

ゆく」のと、大きな違いを感じる。我々は結局は宿主の内皮細胞に人工血管内面を被覆してもらい、天然の抗血栓性を発揮して永久的にその維持管理をしてもらいたいと考えているのに対し、他のグループは、血液成分を一切付着させず、血栓形成をさせないような材料を開発し、それで人工血管を作ることを行っている。私共は前述した通り自然に逆らうことなく、自然の治癒に従ってゆくことを考えている。そして人工血管に用いる素材はその治癒を助けることのできるものを選択すべきであるという立場に立っており、そのためには宿主の治癒力や順応性をよく観察し、理解する必要があると思っている。

#### b) 人工血管の治癒過程にみられる生体の順応性

優れた人工血管を開発するにあたって、まず知らねばならないことはその治癒過程にみられる生体の順応性である。それは肉眼的レベルから分子レベルに至るまで、無理のない自然の姿だと思われる。それを理解することでそれを助長できる材料を用いた生体に受け入れてもらえる人工血管を作ることができる。ここでは我々が観察してきた生体の順応性について解説してみたい。

まず、布製人工血管の治癒過程でも述べたように、単なるダクロン（ポリエステル）布製人工血管を植えただけであるが、内面に血栓を付着させ、その後その吸収と細胞侵入などの過程を経て結局は生体はそれを枠組みとして自分自身で新しい血管壁を作り上げ、もはや血栓が付着しない内面を作り上げる。肉眼的にみてもこの生体の治癒力、そして人工物に対しての順応性はすばらしいものである。

新生血管壁を構成する細胞もこの人工物に対し十分な対応をしている<sup>47)</sup>。ダクロン（ポリエステル）繊維周囲は、コラーゲンの多く線維芽細胞をもった組織で被包（encapsulation）が行われ、いわゆる異物処理が完了している。そして人工血管の内腔側には、内皮細胞及び平滑筋細胞があるが、これらもその置かれた立場で順応性を示している。例えば平滑筋細胞は張力の働いている場においては周囲に弾性線維を産生し、弾力性を増加させている。そしてさらに張力のかかる

歪の生じる方向に細胞自身を細長くして、それに平行になるように配列する。張力のかからない所にある細胞はさまざまな方向を向き、またその形態もヒトデ型をしていたり、枝分かれをしていたりで一定しないが、ひとたび張力がかかるとそれに形態も配列も順応する。また内表面にある内皮細胞は壁全体にかかる張力とは関係なく、血流の方向にその長軸を並べて配列する。従ってこれらの細胞の配列をみることによって、植え込まれていたときの血流方向や張力の方向がミクロな領域においても判定することができる。これは我々の開発した「伸びることのできる人工血管」及び「膨らむことのできる人工血管」を用いて明らかにされた細胞レベルの生体の順応性の一つである<sup>47)</sup>。

このような順応性はさらにミクロな、分子のレベルにおいても観察することができる。以下は我々の以前行った観察である。ダクロン繊維が人工的に作られた異物であり、生体はこのような物質に一度も遭遇したことはないはずであるにもかかわらず激しい異物反応もなく受け入れているのは、何らかの特殊な機序の生体の順応性が働いているに違いないと思われる。そこで我々は電子顕微鏡を用いてダクロンと生体との界面における変化を観察して、次の事実を発見した。すなわちダクロン繊維は細胞の周囲を覆っているような生体膜(二重膜)の半分に酷似した一層の膜に覆われることによって、細胞と同じような衣を着せられて生体内で安定化するという事実である<sup>48)</sup>。この膜は植え込み後24時間ですでに形成され、植え込み後1000日以上経過しても形態学的には変化しない。この膜は、生体膜の主要成分の一つであり、生体膜モデルの実験に用いられているレシチンを用いてin vitroでも再現させることができる。すなわち、ポリエステル繊維をレシチン液につけることによって、レシチン分子をポリエステル繊維表面に付着させると、レシチンは単分子の層を形成しポリエステル繊維表面につくことが明らかとなった。その付近にはレシチンのミセルも観察されている。そして、レシチンミセルの厚さとポリエステル繊維表面のレシチン膜の厚さとは2対1となった。レシチンミセルはレシチンの2分子

膜であることがすでに知られており、レシチン分子は疎水基と親水基とをもつこと、ポリエステル繊維は疎水性であることから、その疎水基をポリエステル繊維側に向けたレシチンの単分子膜によりポリエステル繊維は覆われていると考えられる。従って生体内にあっては、生体膜の外側の一層の膜に似た生体が作った特殊な膜によって覆われることによって生体との親和性を保っていると考えられる。これは分子のレベルで生体が合成高分子材料に対して順応性を示した結果であると思われる<sup>48)</sup>。

#### 順応性に逆行した人工血管の例

前述のごとく、生体は肉眼レベルから分子のレベルに至るまで人工血管の材料に順応していることが明らかである。ここで我々が以前作製した人工血管の例を挙げて、その失敗した原因をご覧いただきたい。

我々は合成高分子材料による抗血栓性人工血管として、ヘパリン化親水性ポリウレタン性人工血管を作成した<sup>39)</sup>。このポリマーは森有一博士の開発したものであり、陽荷電をもっているためヘパリンを強くイオン結合することができる<sup>49,50)</sup>。このポリマーを用いたカテーテルの実験では長期間静脈内に留置していてもヘパリンが徐々にポリマーから放出されているため血栓は形成されず、優れた抗血栓性を示した。このポリマーを内面に被覆し、外側をポリウレタンとポリエステル繊維で補強した人工血管は胸部大動脈、下大静脈においてのみならず、内径3mmの細さの人工血管で成犬の外腸骨動脈においても75%という、これまでにない高い開存率を示した。そして、1000日以上経過した例においても内面には厚さ1000Å程度の薄い蛋白層が付着しているのみであり、血栓の付着は全くみとめられなかった。我々はこの成果を米国人工臓器学会に報告した。これは米国を中心として行われているセグメント化ポリウレタンで人工血管を作る方法、すなわち内面に血栓を付着させないポリマーで人工血管を作ろうとする方法であった。その当時すでに私共は現在における彼らの記録より優れた成績を示していた。しかしながら、長期

例においては、予期せぬ現象が生じ、小口径人工血管のあるものは突然閉塞するという異常を認めた。それは吻合部におけるパンプス形成に基因するものであった。なぜならば内皮細胞は血液の触れる全表面を覆いつくそうとして吻合部では細胞分裂を繰り返して膜状物を形成して伸びてくる。そしてこれがパンプスとなって肥厚してくるが、合成高分子材料で作る、永久的抗血栓性を目ざした人工血管では血栓の付着を阻止すると同時にパンプスの付着も阻止するため、パンプスは流血中に浮遊することとなって血流を乱し結果的には血栓を形成し、吻合部で突然人工血管は閉塞する。これは自然の治癒過程である内皮細胞の本能的性質を自由に発揮させなかったための歪による破綻と思われる。前述した如く、米国を中心として世界中のほとんどの施設では、このような合成高分子材料による抗血栓性材料で人工血管を作ろうとしているが長期の開存例までは得られていない。おそらく彼らの研究が成果を出すようになっても長期間経過すると、我々が味わった苦みを味わうことになると思われる。

#### 我々の開発中の人工血管

##### a) 超極細ポリエステル繊維製人工血管

「血液の漏れない、治癒良好な人工血管」の項で一部言及したが、我々は超極細ポリエステル繊維を用いた人工血管を作成している<sup>32,51,52</sup>。この人工血管は前述したようにその物性に大きな特徴があり、細い繊維で作製しているため柔軟であり、しかも個々の繊維が互いに絡まっているため切断端がほつれることはなく、術者にとってとても扱い易いものである。この人工血管のもう一つの特徴はその新生内膜治癒の良好な点である。一般に、細胞、特に組織の治癒過程で最も大きな働きをする線維芽細胞は細い線状物に寄り添うように付着したがる性質がある。例えば細胞培養器の中に細いキズがあれば、細胞はそのキズに沿って付着する。これは形態追従効果 (contact guidance) と呼ばれている細胞の本能的性質である。我々は人工血管に用いているポリエステル繊維においてもその太さと、細胞との親和性を調べ

た結果、繊維の太さが細胞よりも細い、約3 μm以下の直径となれば線維芽細胞は積極的にポリエステル繊維に付着してくることを明らかにした。そして繊維が細くなればなるほどその効果は強まることが判明した<sup>53</sup>。このような細胞の本能的性質を利用すべく、超極細ポリエステル繊維を人工血管に用いれば植え込み後、宿主の線維芽細胞が競うようにして人工血管繊維間隙に侵入し、これにともなって栄養補給のため毛細血管も多数侵入してくることが期待される。この毛細血管は人工血管内面に到り、そのもつ内皮細胞を内表面にもたすため、内皮細胞による被覆が著しく促進されることが判明した。このように自然の治癒力を、用いる素材のサイズを変えるだけでも無理なく引き出すことができ、治癒を高めることができた (図1, 2)。

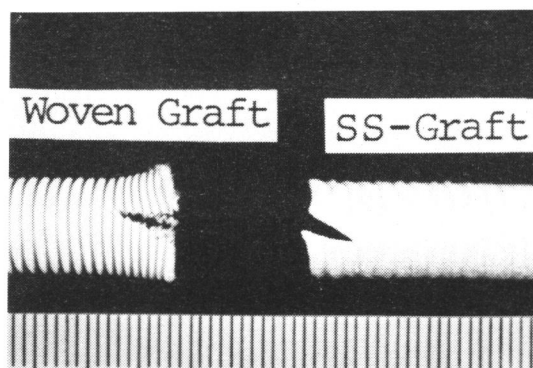


図1 超極細繊維製人工血管 (右) 及び市販の人工血管 (左)  
前者は切口がほつれない特徴をもつ

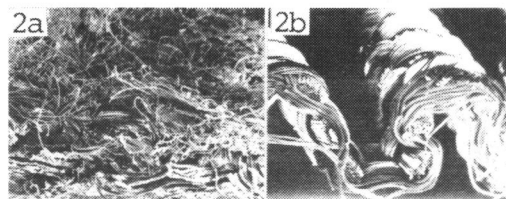


図2 超極細繊維製人工血管 (2a) 及び市販の人工血管 (2b) のSEM像 (×150)  
前者は極めて細いポリエステル繊維で作られている。それらは互いに絡まって、ほつれることはない



### b) 超極細繊維を用いた結合組織管人工血管

超極細繊維を用いると新生内膜の治癒が促進されるが、それでも小口径人工血管の場合には内皮細胞が内面を覆うまでの間に血栓性閉塞を来し易いことから、一日でも早く内皮細胞を血管内腔面に導入させることが望まれる。そこで我々は超極細繊維を用いた内径3mmの人工血管の内腔にシリコンロードを挿入して、一旦皮下組織内に挿入しておき、3週間後に採取してシリコンロードを抜去し、繊維周囲に付着した組織とともに人工血管として植え込む方法を開発した<sup>54~56</sup>。この方法によると、皮下に挿入している間に超極細繊維周囲及び間隙に無数の線維芽細胞が侵入し、それにつれて多数の毛細血管が侵入してきており、人工血管として植え込み時に、すでに壁内部に多数の内皮細胞を含有した状態となっている。これを人工血管として植え込むと、毛細血管は血液に面した所に行こうとして内腔面に立ち上がり開口して内皮細胞をもたらす。その結果、数多くの内皮細胞のコロニーが早期に形成されきわめて急速な内皮細胞による被覆が得られる。この型の人工血管も、線維芽細胞のもつ形態追従効果と栄養血管、そして内皮細胞が血液に面した所へ向かうという本能的性質を利用し、良好な結果を得たものである(図3, 4)。

### c) 動物血管を用いた小口径人工血管

生体組織には人工物で作り得ない数多くの機械



図3 超極細ポリエチレン繊維を用いて作成した結合組織管(右)を生体血管(左)に吻合している所

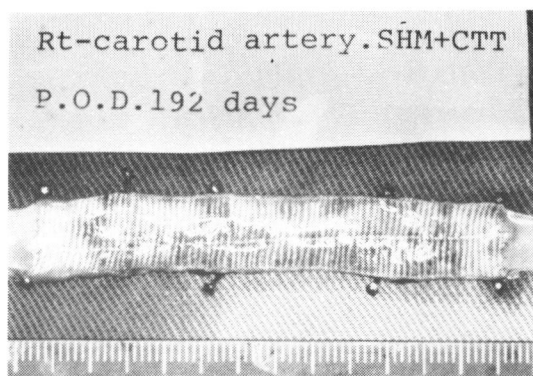


図4 超極細ポリエステル繊維を用いて作成した結合組織管の植え込み192日目の内面所見

的、構造的特性がある。そこで、動物血管のような血管構造をそのまま利用することが最も望ましいのであるが、免疫学的問題、強度維持の問題等の解決のため現在は広くグルタルアルデヒド処理を行って使用している。しかしながらグルタルアルデヒド処理すると、材料は硬化し、生体組織特有のしなやかさが失われるとともに疎水性となり、電解質の通過が低下する。また、グルタルアルデヒドの毒性がいつまでも残存するため、宿主細胞が植え込まれた組織片内部に侵入しなくて、いつまでも異物として存在するのみである。このような欠点を補うため、我々は処理をしても疎水性とならず、硬化度もグルタルアルデヒド処理より良くして抗原性も低下させることができ<sup>57,58</sup>、しかも、反応後の毒性の少ないものとして、親水性エポキシ化合物による生体組織の架橋法を開発した<sup>59</sup>。この処理方法のもう一つの利点としては、処理によって材料が親水性となり、軽度ながらも抗血栓性が得られることである。従って、小口径人工血管の作製も可能となってくる。以下に我々の開発した高親水性動物血管由来人工血管<sup>42,43</sup>の例を示す(図5)。

人工血管の素材として、動物から得られた頸動脈を用い、それを蒸留水に浸漬して開存する細胞を浸透圧にて膨満させた後、超音波処理にてそれを破壊し、蒸留水中にて揉み洗いをする事によって細胞破壊産物や可溶性蛋白質を洗い流した。

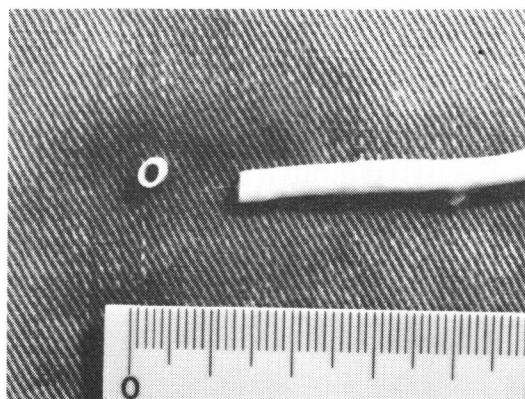


図5 高親水性動物血管由来人工血管  
白くしなやかで取り扱い易い

この操作によって、主として弾性線維と膠原線維からなる天然血管構築をもった管（バイオマトリックス管）を得ることができた。次にこれを親水性ポリエポキシ化合物（ナガセ化成KK，大阪）で架橋処理し、その後十分に水洗いして人工血管とした。作成した人工血管は白色で天然血管類似の強度，柔軟性をもち，多量の水分を含み壁は天然血管壁より少し厚くしなやかであった。人工血管としての植え込み時の取り扱いは天然血管とほとんど同様で容易であり，出血は少なく，動物にヘパリンを全身投与していても止血は容易であった。植え込み後高親水性の内表面には血小板やフィブリンの付着はきわめて少なかった。その後，人工血管の内面には2カ月ほどで内皮細胞が内面を覆うとともに，壁内部には多数の宿主細胞が侵入し，宿主自身による細胞の再構築が行われていた。

緬羊から得た頸動脈を用いて人工血管を作成し，イヌの冠状動脈へ植え込みを行った東京女子医大富澤らの結果では良好な開存を得ている。その結果は米国人工臓器学会で報告している<sup>43)</sup>。この人工血管はもともと血管壁を構成する細胞が住んでいた所を人工血管として使用しているのであって，宿主細胞の侵入にも良好な，そして自然な足場を提供しているため，無理なく血管壁の再生が行われるという特徴がある。

#### d) ヘパリン化生体組織由来人工血管

前述の高親水性バイオマトリックス人工血管は

弱い抗血栓性があり，小口径人工血管として使用可能であったが，その抗血栓性は積極的ではない。そこで，より強力な抗血栓性賦与方法として，ヘパリンをコラーゲンにイオン結合させ，徐々に放出させる技術を開発した<sup>60)</sup>。このヘパリン化技術は人工血管のみならず他の分野にも使用できるものであった。例えば，それを用いた癒着防止膜<sup>61,62)</sup>の例を示すと，一般に癒着は創面にフィブリンが析出し，その中に線維芽細胞が侵入し，それが周囲に膠原線維を産生することで細胞線維性癒着組織が形成される。そこで，ヘパリンでフィブリン析出をブロックすれば，線維芽細胞は侵入の足場を失い，膠原線維の産生も行われず癒着組織は形成されない。このようにして癒着を阻止している間に，天然の抗癒着性をもつ蔕膜細胞が創面を覆って治癒し，永久的な抗癒着性を得ることができる。

人工血管にこの技術を応用すれば，フィブリンの析出を抑え血栓性閉塞を阻止している間に，天然の抗血栓性をもつ内皮細胞が内面を覆って，永久的抗血栓性を得る。従ってこの型の人工血管は植え込み直後の血栓性閉塞を生じ易い時期にヘパリンの徐放出という人工的抗血栓性で血栓形成を抑え，その後は天然の抗血栓性をもつ内皮細胞へと引き継いでゆくことができるわけで，状態の悪い患者にも使用可能となっている。ヘパリンを使用することで線維芽細胞及び平滑筋細胞の侵入，被覆は前述の高親水性バイオマトリックス人工血管に比べ遅延するが，それでも植え込み後1年の例では内皮細胞が全表面を覆い，血管壁の再構築が行われていた。この人工血管の開存率は96%と非常に高く，感染を引き起こさない限り，あるいは技術的なミスを犯さない限り開存性を示す。そして，この人工血管は，東京女子医大グループによって，冠動脈バイパス手術に動物実験で用いられ長期間開存を得ることができた<sup>63)</sup>（図6）。

この人工血管と，前述したヘパリン化親水性ポリウレタン人工血管<sup>39)</sup>との違いとしては，本人工血管が，バイオマトリックスを用いることによって，細胞の侵入，被覆に良好な足場を与えている

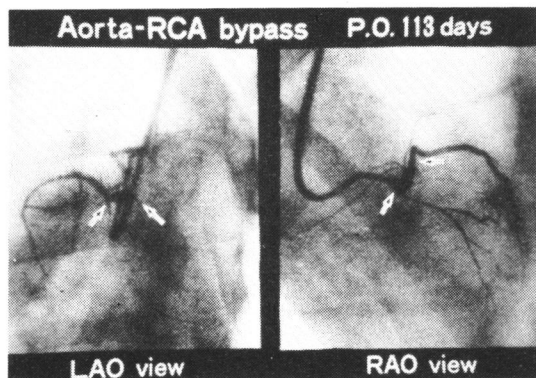


図6 ヘパリン化人工血管を用いてA-Cバイパス術を行った113日目の血管造影所見

点、およびヘパリンの徐放出は、植え込み直後の血栓性閉塞の危険性の高い時期にのみ限られていることであって、最終的には内皮細胞による被覆を期待している点にある。それに対してヘパリン化親水性ポリウレタン人工血管は、あくまで血栓の付着も、そして内皮細胞の付着も阻止続けていた点が大きな相違点であろう。

#### e) 成長できる人工血管

これについては前述した通りであるが、我々はその基本構築にコラーゲン管を用いており、宿主細胞に侵入させ易い構造を作り上げた。それによって宿主細胞が侵入し、コラーゲナーゼを産生して、徐々に古い構築を破壊し、膨らみながら新しく自分自身の構造物である血管壁を作り上げることができた(図7, 8, 9)。従って、この人工血管も我々の基本的考え方にそって設計されていることがおわかりいただけたと思う。



図7 作成した成長できる人工血管

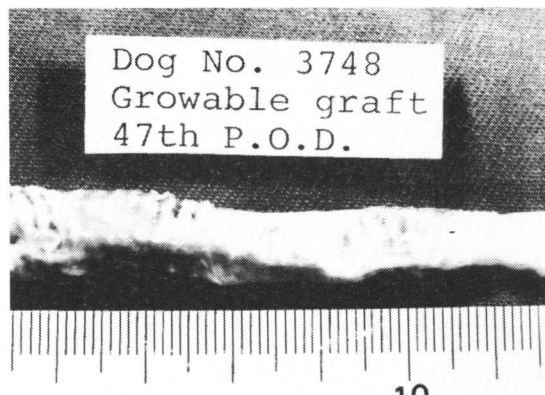


図8 成長できる人工血管植え込み47日目の外側面肉眼的所見  
外側のポリエステルメッシュには皺が残っている



図9 成長できる人工血管植え込み523日目の外側面肉眼的所見  
外側のポリエステルメッシュは伸びきっていて人工血管は成長しきっている

#### おわりに

我々の開発してきた人工血管について、その基本的考え方と、開発の現状を紹介した。これらはまだやっとその入口に入ったばかりであり、今後さらに優れたものが開発されてゆくことが期待されている。そのためには、もっともっと自然を知り、その本能的性質を自由に活動させることによって、それとの協同作業の結果として、新しい、そして永久に体内に受け入れてもらえるような人工血管を設計するよう努めてゆかねばならないと考えている。これには、さらに永い研究期間をかけた、創意工夫を積み重ねた研究が必要だと思われる。

## 文 献

1. Rob, C. C. : A history of arterial surgery. Arch. surg., 105 : 821 - 824, 1972.
2. Oudot, J. : La Greffeasculaire dans les thromboses du carrefour aortique. Press Med., 59 : 234 - 239, 1951.
3. Pringle, J. H. : Two cases of vein grafting for the maintenance to a direct arterial circulation. Lancet 1 : 1795 - 1798, 1913.
4. Preirce, E. D. II : Autologous tissue tube for aortic grafts in dogs. Surgery, 33 : 648 - 650, 1953.
5. Coleman, C. C. Jr., Deterling, R. A. Jr. and Parshley M. S. : Some long-term observations on aortic homografts. Surgery, 17 : 64 - 69, 1955.
6. Collins, H. A. and Foster, J. H. : The establishment of an arterial bank using lyophilization and ethylene oxide sterilization. Am. Surg., 20 : 820 - 829, 1954.
7. Kimoto, S., Sugie, S. and Tsunoda, M. : Experimental and clinical studies on arterial homo-and hetero-grafts preserved in alcohol. A. M. A. Arch. Surg., 69 : 549 - 556, 1954.
8. Kimoto, S., Wada, T., Yokota, N. and Akiyama, H. : Late results of arterial grafts preserved in alcohol. Arch. Surg., 83 : 110 - 116, 1961.
9. Vorhees, A. B., Jaretzki, A., and Blakemore, A. W. : The use of tubes constructed from Vinyon "N" cloth in bridging defects. Ann. Surg., 135 : 332 - 337, 1952.
10. Creech, O. Jr. and Ralph, C. : Vascular prostheses. Report of the committee for the study of vascular prostheses of the society for vascular surgery. Surgery, 41 : 62 - 85, 1957.
11. Sauvage, L. R. and Wesolowski, S. A. : The healing and fate of arterial grafts. Surgery, 38 : 1090 - 1098, 1955.
12. Wesolowski, S. A. : "Evaluation of tissue and prosthetic vascular grafts" Springfield, Ill., Chales C. Thomas Publisher, 1 - 110, 1962.
13. 野一色泰晴, 山根義久, 古元嘉昭 : 人工血管内膜の治癒過程. 第2報. 脈管学, 13 : 281 - 285, 1973.
14. 野一色泰晴, 山根義久, 古元嘉昭 : 人工血管の治癒過程. 人工臓器, 4 : 291 - 293, 1975.
15. 野一色泰晴, 山根義久, 川上俊爾, 古元嘉昭 : 人工血管の治癒過程. 内被の初期変化について. 人工臓器, 5 : 90 - 94, 1976.
16. 野一色泰晴 : 人工血管の病態生理. 医学のあゆみ, 40 : 682 - 686, 1985.
17. 野一色泰晴, 山根義久 : 人工血管の治癒過程. 新生血管壁の安定期における基本構造. 人工臓器, 5 : 256 - 260, 1976.
18. Soyer, T., Lempinen, M., Cooper, P., Norton, L. and Elseman, B. : A new venous prosthesis. Surgery, 72 : 864 - 872, 1972.
19. Matsumoto, H. and Hasegawa, T. : A new vascular prosthesis for a small caliber artery. Surgery, 74 : 519, 1973.
20. Franklin, C. : Early clinical experience with a new PTFE graft in the A-V fistula position. Advance in Theraph. 1 : 110 - 116, 1984.
21. 佐藤伸一, 西山勝彦, 白方秀二, 大賀興一, 岡 隆宏, 門脇政治, 矢野一郎 : 小口径 Expanded Polytetra Fluoro ethylene Graft の使用例の晩期閉塞例の検討. 外科学会誌, 89 : 109 - 115, 1988.
22. Echave, V. : Intimal hyperplasia as a complication of the use of the polytetrafluoroethylene graft for femoral-popliteal bypass. Surgery, 86 : 791 - 797, 1979.
23. Dardic, H. : Three-year experience with glutaraldehyde stabilized umbilical vein for

- limb salvage. *The British J. Surgery*, 67 : 229 - 235, 1980.
24. Dale, W. A. and Lewis M. R. : Modified bovine hetero-grafts for arterial replacement. *Ann. Surg.*, 169 : 972 - 979, 1969.
25. Miyata, T., Schwartz, A., Wang, C. L., Rubin, A. L. and Stenzel K. H. : Deposition and fibrin on chemically modified collagen hollow fibers. *Trans. A. S. A. I. O.*, 22 : 261 - 267, 1976.
26. Wang, C., Miyata, T., Weksler, B., Robin, A. L. and Stenzel K. : Collagen-induced platelets aggregation and release. II. Critical size and structural requirements of collagen. *Biochim. Biophys. Acta*, 554 : 568 - 577, 1978.
27. Speer, D. P., Chvapil, M., Eskelson, C. D. and Ulreich J. : Biological effects of residual glutaraldehyde in glutaraldehyde-tanned collagen biomaterials. *J. Biomed. Mat. Res.*, 14 : 753, 1980.
28. Sherman, F. S., Schoen, F. J., Howley, M. A., Niehols, J. and Levy, B. J. : Collagen crosslinks : A critical determinant of bioprosthetic heart valve calcification. *Trans. A. S. A. I. O.*, 30 : 577 - 581, 1984.
29. Shoen, F. J. : Onset and progression of experimental bioprosthetic heart valve calcification. *Laboratory Investigation*, 52 : 523 - 529, 1985.
30. Chvapil, M., Moore, W. S. and Noishiki Y. : Biological testing of collagen-impregnated vascular grafts. *Angio Archiv. Bd. 9*, Collagen-impregnated grafts for vascular surgery. Proceedings of a colloquium held in Zurich, Switzerland, 1 - 15, 1985.
31. Rederman, R. J. : A partially biodegradable vascular prostheses. *Trans. A. S. A. I. O.*, 18 : 30, 1972.
32. Noishiki, Y., Watanabe, K., Okamoto, M., Kikuchi, Y. and Mori Y. : Evaluation of a new vascular graft prosthesis fabricated from ultrafine polyeter fiber. *Trans. A. S. A. I. O.*, 32 : 309 - 314, 1986.
33. 赤羽紀武, 山本敬雄, 氏家久, 梅沢和正, 三浦金次, 養田俊之, 桜井健司 : E・PTE人工血管の末梢側吻合部狭窄の発生機構とその予防について. *人工臓器*, 14 : 967 - 970, 1985.
34. Gilding, D. K., Reed, A. M., Askill, I. N. and Briana, S. : Mitrathene, A new polyether Urethane urea for critical medical applications. *Trans. A. S. A. I. O.*, 30 : 571 - 573, 1984.
35. Ives, C. L., Zamora, J. L., Eskin, S. G., Weilbaecher, D. G., Gao, Z. R., Noon, G. P. and DeBakey M. E. : In vivo investigation of a new elastomeric vascular graft (Mitrathene). *Trans. A. S. A. I. O.*, 30 : 587 - 590, 1984.
36. Garfinkle, A. M., Hoffman, A. S., Ratner, B. D., Reynolds, L. O. and Hanson S. R. : Effects of a tetrafluoroethylene glow-discharge on patency of small diameter dacron vascular grafts. *Trans. A. S. A. I. O.*, 30 : 432 - 436, 1984.
37. Noishiki, Y., Yamane, Y. and Miyata T. : Successful animal study of small caliber heparin-protamine collagen vascular grafts. *Trans. A. S. A. I. O.*, 32 : 102 - 106, 1986.
38. Noishiki, Y., Yamane, Y., Miyata, T. and Kodaira, K. : Development of a small caliber vascular graft by a new cross-linking method incorporating slow heparin release collagen and natural tissue compliance. *Trans. A. S. A. I. O.*, 32 : 114 - 119, 1986.
39. Noishiki, Y., Nagaoka, S., Kikuchi, T. and Mori, Y. : Application of porous

- heparinized polymer to vascular graft. Trans. A. S. A. I. O., 27 : 213 - 218, 1981.
40. Noishiki, Y., Yamane, Y., Furuse, M. and Miyata, T. : Development of a growable vascular graft. Trans. A. S. A. I. O., 34 : 308 - 313, 1988.
41. Noishiki, Y., Yamane, Y. and Miyata T. : Long-term evaluation of a growable vascular graft. Trans. A. S. A. I. O., 35 : 267 - 270, 1989.
42. Tomizawa, Y., Noishiki, Y., Okoshi, T. and Koyanagi, H. : Development of a small-caliber vascular graft with antithrombogenicity induced by extreme hydrophilicity. Trans. A. S. A. I. O., 34 : 644 - 650, 1988.
43. Tomizawa, Y., Noishiki, Y., Okoshi, T., Miyata, T. and Koyanagi, H. : Aortacoronary bypass grafting with hydrophilic small-caliber vascular graft. Trans. A. S. A. I. O., 34 : 199 - 202, 1989.
44. Herring, M. B., Gardner, A. L. and Glover, J. : A single stage technique for seeding vascular grafts with autologous endothelium. Surgery, 84 : 498 - 506, 1978.
45. Rosenman, J. E., Kempeziński, R. F. and Pearce, W. H. : Kinetics of endothelial cell seeding. J. Vasc. Surg., 2 : 778 - 790, 1985.
46. 進藤俊哉 : イヌ自家静脈内皮細胞による prelined graftの移植実験に関する研究. 外会誌, 90 : 933 - 940, 1989.
47. Noishiki, Y. : Pattern of arrangement of smooth muscle cells in neointimae of synthetic vascular prostheses. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75 : 894 - 901, 1978.
48. Noishiki, Y. : Biochemical response to dacron vascular prosthesis. J. Biomed. Mat. Res. 10 : 759 - 767, 1976.
49. Mori, Y., Nagaoka, S., Masubuchi, Y., Itoga, H., Tanzawa, H., Kikuchi, T., Yamada, Y., Yonaha, T., Watanabe, H. and Idezuki, Y. : The effect of released heparin from the heparinized hydrophilic polymer (H-RSD) on the process of thrombus formation. Trans. A. S. A. I. O., 24 : 736 - 744, 1978.
50. Noishiki, Y., Yamane, Y., Takahashi, M., Kawanami, O., Futami, Y., Nishikawa, T., Noguchi, N., Nagaoka, S. and Mori Y. : Prevention of thrombosis-related complication in catheterization and angiography using a heparinized catheter (Anthon). Trans. A. S. A. I. O., 10 : 359 - 365, 1978.
51. 野一色泰晴, 山根義久, 森有一 : 超極細繊維性人工血管の特徴. 人工臓器, 15 : 331 - 334, 1986.
52. 野一色泰晴 : 超極細繊維の医用材料への応用. 人工臓器, 17 : 1586 - 1592, 1988.
53. 佐藤伸一, 内藤和世, 白方秀二, 岡隆宏, 野一色泰晴 : 結合織管の支持体-in vitroにおける検討. 人工臓器, 17 : 640 - 643, 1988.
54. Satoh, S., Niu, S., Shirakata, S., Oka, T. and Noishiki Y. : Developments of an autologous connective tissue tube as a small caliber vascular substitute. Trans. A. S. A. I. O., 34 : 655 - 660, 1988.
55. Satoh, S., Niu, S., Oka, Y., Noishiki, Y., Kanki, Y., Kurumatani, H. and Watanabe K. : Autologous connective tissue tube with high healing ability for small-caliber vascular substitute incorporating temporary antithrombogenicity. Trans. A. S. A. I. O., 35 : 185 - 187, 1989.
56. 佐藤伸一, 丹生智史, 白方秀二, 岡隆宏, 野一色泰晴 : 結合織人工血管への迅速抗血栓性賦与方法. 人工臓器, 17 : 546, 1988.
57. Murayama, Y., Satoh, S., Oka, T., Imanishi, J. and Noishiki Y. : Reduction of the antigenicity and immunogenicity of xenografts by a new crosslinking re-

- agent. *Trans. A. S. A. I. O.*, 34 : 546 - 549, 1988.
58. 村山祐一郎, 佐藤伸一, 岡隆宏, 今西二郎, 野一色泰晴: 生体材料を用いた人工血管の抗原性. *人工臓器*, 17 : 550-552, 1988.
59. 小平和彦, 宮田暉夫, 古瀬正康, 野一色泰晴: エポキシ化合物による生物系材料の架橋法とその特性. *人工臓器*, 15 : 239-242, 1986.
60. Noishiki, Y. and Miyata T. : A simple method to heparinize biological materials. *J. Biomed. Mat. Res.*, 20 : 337 - 346, 1986.
61. Noishiki, Y. and Miyata, T. :  
Antiadhesive collagen membrane with heparin slow release. *J. Bioactive Compatible Polymer*, 2 : 325-333, 1987.
62. Miyata, T., Furuse, M., Yamane, Y. and Noishiki Y. : A biodegradable antiadhesion collagen membrane with slow release heparin. *Trans. A. S. A. I. O.*, 34 : 687 - 691, 1988.
63. Nojiri, C., Noishiki, Y. and Koyanagi H. : Application of small-caliber heparinized vascular grafts to aorta-coronary bypass grafting. *Trans. A. S. A. I. O.*, 32 : 350 - 356, 1986.
64. 野一色泰晴, 山根義久: 動脈瘤形成力を応用した, 成長できる人工血管の治癒過程. *人工臓器*, 17 : 618-621, 1988.

#### New trend of the development of vascular prostheses

Yasuharu Noishiki

Division of Surgery, Department of Rehabilitation Medicine, Institute for Environmental Medicine, Okayama University, Medical School

Vascular prostheses have been used in the treatments of various vascular diseases. We expect much from their contribution in the field of further fine vascular surgery. In this communication, new trend of the development of them with our new ideas in our recent research works were described.

1. Healing process of fabric vascular prostheses. Neointima formation of the vascular prosthesis implanted in the descending thoracic aortae of experimental animals were described in detail. This showed a standard behaviour of various cells which contributed

the construction of a new arterial wall.

2. Problems of vascular prostheses which were used in clinic. Several problems such as a bleeding from the graft wall, aneurysmal dilatation, and degenerative changes of the neointimae were explained in detail. These problems were related with the structure of each vascular prosthesis.

3. Vascular prostheses developing with new ideas. Several vascular prostheses developing today were described as follows. (a) Fabric prosthesis with high healing ability. A prosthesis made of ultra-fine polyester fibers which can accerelate cell migration and proliferation inside the prosthetic wall was introduced. The neointima in this prosthesis was constructed very rapidly compared with that of the prostheses made of polyester fiber ordinally used. (b) Antithrombogenic small diameter vascular prostheses. Large caliber vascular prostheses have been used very safely in clinic, however, small diameter ones were seldom used due to its low patency rate

by their occlusion. The grafts should have an antithrombogenic property to prevent the thrombus formation. Recently, some technologies to give antithrombogenic property to the vascular prostheses were developed. They were a heparin slow release technique, antithrombogenic segmented polyurethane, highly hydrous surface, heparinized collagen tube, etc. They were applied for the development of small diameter vascular grafts and showed good results in some animal experiments. (c) Growable vascular graft. A vascular graft which can grow with the growth of its recipient baby was demonstrated. The animal study showed as expected growth and stop growing at the expected time. (d) Vascular graft for aorto-coronary bypass surgery. A small diameter antithrombogenic, and flexible vascular grafts were explained. They were developed along our own ideas. This showed high

patency rate in animal experiments. (e) Endothelial cell seeding techniques. In human, endothelialization in the vascular grafts is delayed and the inner surface was thrombogenic for a long period of time. To accelerate the endothelialization, cell seeding technique have been investigated in the last decade. We developed a new technology to transplant autologous cells in the peripheral vein tissue for this purpose. This was very reliable and simple. It was applicable in any hospital without any special technique and facility. Peripheral venous tissue fragments were transplanted into the fabric vascular prosthetic wall. Endothelial cells and smooth muscle cells migrated and proliferated from the tissue fragments. The neointima was constructed very rapidly with this active cell migrations.