



Experimental studies on application of small-caliber vascular prosthesis produced by polyurethane

Miyamoto, Katsufumi

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1999-03-31

(Date of Publication)

2012-08-10

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲1971

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.11501/3156372>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1001971>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	みやもと かつ ぶみ 宮 本 勝 文	（奈良県）
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）	
学位記番号	博い第1215号	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
学位授与の日付	平成11年3月31日	
学位論文題目	Experimental studies on application of small-caliber vascular prosthesis produced by polyurethane (polyurethane 製小口径人工血管の有用性に関する実験的検討)	
審査委員	主査 教授 岡 田 昌 義 教授 守 殿 貞 夫 教授 前 田 盛	

論 文 内 容 の 要 旨

緒言

近年、社会の高齢化に伴い、動脈硬化症はますます増加の傾向にあり、これに伴い閉塞性動脈疾患に対する治療法として、代用血管によるバイパス術が頻用されている。現在、大動脈およびその1次分枝の領域では人工血管が開発され、満足する成績が得られている。しかし、より末梢の小動脈領域においては、自家静脈が第1選択として使用されるが、これが瘤状に変化したり、また適当な長さが採取されなかったりすることがしばしばある。このような現況から、これに匹敵する開存性をもつ小口径人工血管の開発が急務となっている。小口径人工血管に求められる特性としては、優れた抗血栓性、良好な組織親和性、生体血管に近い物性特性などが挙げられる。しかし現在、これらの条件を有し臨床に应用される人工血管はみられない。そこで我々は、その高い抗血栓性を有し、人工心臓のダイアフラムやペースメーカーリードの被覆に使われている segmented polyurethane を用いて管腔体を作製し、それに適当な組織親和性と弾性特性を付加する技術を開発して、新たな小口径人工血管を作製した。そして、これらを雑種成犬に移植し、その開存性および組織学的特性に対して検討を加え、良好な結果を得た。

1：対象および方法

1) 人工血管の作製

熱可塑性のポリエーテル系 polyurethane を Tetrahydrofuran および Dimethylformamide に溶解し、ポリマー濃度が約13%の溶液を作製した。続いて、その溶液に適量の平均粒径 8 μm の炭酸カルシウム粒子を混合攪拌し、懸濁液を作製した。外径 3 mm および 6 mm のガラス棒をこの懸濁液中に浸して付着させた後に、ガラス棒を取り出し直ちに蒸留水中に入れた。その後、24時間後に取り出して固体化した polyurethane からガラス棒を注意深く抜き去ることにより内径 3 mm、長さ 20 mm の管腔体と内径 6 mm、長さ 20 mm の管腔体を作製した。完成した管腔体を 1 mmol の塩酸に 1 時間浸漬することにより porosity を有する人工血管を作製した。作製した人工血管は柔軟で白色を呈し、内腔面はやや粗造であった。

2) porosity の測定

人工血管作製に際して、polyurethane 1g に対して炭酸カルシウムの量を 1g, 4g, 6g に設定して混入し、6本ずつ人工血管を作製した。そして、120mm Hg の水圧をかけ、最初の1分間に人工血管から漏出する蒸留水の量から各々 porosity を測定した。Polyurethane 1g に対して炭酸カルシウムの量が 1g の人工血管では $1.2 \pm 1.0 \text{ ml/min/cm}^2$ 、4g では $21.5 \pm 3.4 \text{ ml/min/cm}^2$ 、6g では $34.4 \pm 2.7 \text{ ml/min/cm}^2$ の porosity であった。すなわち、porosity は polyurethane に混合する炭酸カルシウムの量に相応して増加するという事実が判明した。

3) Compliance の測定

Compliance (C) は、内圧 (P) を変化させたときの単位体積あたりの体積変化率 (V) と定義し、次の式で表わす。 $C = (dV/dP) / V \times 100 (\% / \text{mm Hg})$ 内径 3mm, 長さ 30mm の犬頸静脈, 本人工血管および expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) グラフトを用意し、これらの一端より 5 ml/hour の速度で蒸留水を注入し他端を圧測定器に接続し、内圧の変化を連続的に測定し、100mmHg における compliance を算出した。犬頸静脈で 5.06% / mmHg, 本人工血管は 1.16% / mmHg, ePTFE で 0.08% / mmHg であり、本人工血管で ePTFE に比べてより生体血管に近い弾性特性を示した。

4) 人工血管の移植

移植は体重 12kg ~ 15kg の雑種成犬に対し、塩酸ケタミンおよびペントバルビタールによる全身麻酔下に行った。製作した内径 3mm, 長さ 20mm の人工血管を頸動脈及び大腿動脈に、内径 6mm, 長さ 20mm の人工血管を腹部大動脈に 7-0 polypropylene 糸を用いて、end to end に吻合した。術中には 100IU/kg のヘパリンを投与した。移植人工血管の開存性は、Duplex scanning および血管造影で確認した。

II : 結果

1) 人工血管の作製

作製した人工血管は柔軟で白色を呈し、内腔面はやや粗造であった。

2) porosity の測定結果

polyurethane 1g に対して炭酸カルシウムの量が 1g の人工血管では $1.2 \pm 1.0 \text{ ml/min/cm}^2$ 、4g では $21.5 \pm 3.4 \text{ ml/min/cm}^2$ 、6g では $34.4 \pm 2.7 \text{ ml/min/cm}^2$ の porosity であった。すなわち porosity は polyurethane に混合する炭酸カルシウムの量に相応して増加するという事実が判明した。

3) Compliance の測定結果

犬頸静脈で 5.06% / mmHg, 本人工血管で 1.16% / mmHg, ePTFE で 0.08% / mmHg であり、本人工血管は ePTFE に比べてより生体血管に近い弾性特性を示した。

4) 人工血管の移植

移植に際し、本人工血管は糸針の刺入が非常にスムーズで操作性に優れ、縫合糸の通過した穴からの出血はほとんど認めなかった。移植後 2 カ月目の血管造影では吻合部から人工血管内腔にかけて非常にスムーズな造影所見を示し、内膜肥厚に伴う狭窄等の所見は認められなかった。植え込み後 2 週間以上経過した人工血管の周囲は疎性結合織で覆われ良好に治癒していた。浸出液貯留などの炎症反応は認められなかった。摘出した人工血管はすべて柔軟で瘤状変化なども認められなかった。

移植 2 カ月目の標本では、人工血管内腔は光沢のある内膜にはほぼ全長にわたって覆われていた。HE 染色を施し、顕微鏡下に観察すると、人工血管内面は内皮細胞で覆われており、また人工血管壁の内外に多数の毛細血管の増生が認められ、一部壁内に侵入する新生血管も認められた。

III : 考察

小口径人工血管の長期開存には速やかな内皮化の形成が不可欠である。人工血管はあくまでも宿主細胞に置換されるまでの一時的な足場にすぎない。しかし、高い抗血栓性と同時に細胞の侵入が容易になるような壁構造を人工血管に付与することが必須となる。そこで、我々は polyurethane に炭酸カルシウムを混合し、処理することによって、polyurethane 製の管腔体壁内に蜂巢状の多数の小孔を作成し壁内と壁外に交通性を持たせて porosity を有する人工血管を作製する事に成功した。この人工血管の porosity の調節は、polyurethane に混合する炭酸カルシウムの量で容易に調節が可能であった。

すみやかな内皮細胞の生着には、移植早期に形成されたフィブリン膜が安定した状態を維持することが肝要である。そのためには、まず人工血管内腔の血液接触面が粗造であること、そして形成されたフィブリン膜に良好な栄養を供給することが必要とされている。今回の実験では、porosity を I 群：0 ml/min/cm²、II 群：20ml/min/cm²、III 群：30ml/min/cm²のものを用意して使用したが、III 群と他の群では開存率に明らかな差が認められた。すなわち、III 群の開存例の経時的な検討では、移植早期に形成されたフィブリン膜が安定した状態で成熟し、2 カ月という比較的短期間で良好な内皮化が完成される過程が確認された。すなわち、フィブリン膜の安定化には少なくとも 30ml/min/cm²程度の porosity が必要なが示唆された。また近年、グラフトと宿主動脈との Compliance mismatch が吻合部内膜肥厚などの発生に関与することが指摘されている。しかし、この人工血管の弾性特性は従来的人工血管と比較して静脈に近いものであり、開存例の標本や血管造影などでも吻合部の内膜肥厚の所見が認められなかったのは、この Compliance mismatch を可及的に除去しえた結果と考えられた。

IV：結語

1) Polyurethane に炭酸カルシウムを混合し、処理することで porosity と弾性特性を付加する技術を開発し、polyurethane 製小口径人工血管を作製することに成功した。

2) porosity が 30ml/min/cm²の作製した人工血管を雑種成犬へ移植し、2 カ月間の良好な開存性を確認し、さらに組織学的に内腔に内皮細胞による被覆形成が認められた。

論文審査の結果の要旨

【緒言】

近年、社会の高齢化に伴い、動脈硬化症はますます増加の傾向にあり、これに伴い閉塞性動脈疾患に対する治療法として、代用血管によるバイパス術が頻用されている。現在、大動脈およびその 1 次分枝の領域では人工血管が開発され、満足する成績が得られている。しかし、より末梢の小動脈領域においては、自家静脈が第 1 選択として使用されるが、これが瘤状に変化したり、また適当な長さが採取されなかったりすることがしばしばある。このような現況から、これに匹敵する開存性をもつ小口径人工血管の開発が急務となっている。小口径人工血管に求められる特性としては、優れた抗血栓性、良好な組織親和性、生体血管に近い物性特性などが挙げられる。しかし現在、これらの条件を有し臨床に応用される人工血管はみられない。そこで我々は、その高い抗血栓性を有し、人工心臓のダイヤフラムやペースメーカーリードの被覆に使われている segmented polyurethane を用いて管腔体を作製し、それに適度な組織親和性と弾性特性を付加する技術を開発して、新たな小口径人工血管を作製した。そして、これらを雑種成犬に移植し、その開存性および組織学的特性に対して検討を加え、良好な結果を得た。

【対象および方法】

1) 人工血管の作製

熱可塑性のポリエーテル系 polyurethane を Tetrahydrofuran および Dimethylformamide に溶解し、ポリマー濃度が約13%の溶液を作製した。続いて、その溶液に適量の平均粒径 8 μm の炭酸カルシウム粒子を混合攪拌し、懸濁液を作製した。外径 3 mm および 6 mm のガラス棒をこの懸濁液中に浸して付着させた後に、ガラス棒を取り出し直ちに蒸留水中に入れた。その後、24時間後に取り出して固体化した polyurethane からガラス棒を注意深く抜き去ることにより内径 3 mm、長さ 20 mm の管腔体と内径 6 mm、長さ 20 mm の管腔体を作製した。完成した管腔体を 1 mmol の塩酸に 1 時間浸漬することにより porosity を有する人工血管を作製した。作製した人工血管は柔軟で白色を呈し、内腔面はやや粗造であった。

2) porosity の測定

人工血管作製に際して、polyurethane 1 g に対して炭酸カルシウムの量を 1 g、4 g、6 g に設定して混入し、6 本ずつ人工血管を作製した。そして、120 mmHg の水圧をかけ、最初の 1 分間に人工血管から漏出する蒸留水の量から各々 porosity を測定した。Polyurethane 1 g に対して炭酸カルシウムの量が 1 g の人工血管では $1.2 \pm 1.0 \text{ ml/min/cm}^2$ 、4 g では $21.5 \pm 3.4 \text{ ml/min/cm}^2$ 、6 g では $34.4 \pm 2.7 \text{ ml/min/cm}^2$ の porosity であった。すなわち、porosity は polyurethane に混合する炭酸カルシウムの量に相応して増加するという事実が判明した。

3) Compliance の測定

Compliance (C) は、内圧 (P) を変化させたときの単位体積あたりの体積変化率 (V) と定義し、次の式で表わす。 $C = (dV/dP) / V \times 100 (\% / \text{mmHg})$ 内径 3 mm、長さ 30 mm の犬頸静脈、本人工血管および expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) グラフトを用意し、これらの一端より 5 ml/hour の速度で蒸留水を注入し他端を圧測定器に接続し、内圧の変化を連続的に測定し、100 mmHg における compliance を算出した。犬頸静脈で $5.06\% / \text{mmHg}$ 、本人工血管で $1.16\% / \text{mmHg}$ 、ePTFE で $0.08\% / \text{mmHg}$ であり、本人工血管は ePTFE に比べてより生体血管に近い弾性特性を示した。

4) 人工血管の移植

移植は体重 12 kg ~ 15 kg の雑種成犬に対し、塩酸ケタミンおよびペントバルビタールによる全身麻酔下に行った。製作した内径 3 mm、長さ 20 mm の人工血管を頸動脈及び大腿動脈に、内径 6 mm、長さ 20 mm の人工血管を腹部大動脈に 7-0 polypropylene 糸を用いて、end to end に吻合した。術中には 100 IU/kg のヘパリンを投与した。移植人工血管の開存性は、Duplex scanning および血管造影で確認した。

【結果】

1) 人工血管の作製

作製した人工血管は柔軟で白色を呈し、内腔面はやや粗造であった。

2) porosity の測定結果

polyurethane 1 g に対して炭酸カルシウムの量が 1 g の人工血管では $1.2 \pm 1.0 \text{ ml/min/cm}^2$ 、4 g では $21.5 \pm 3.4 \text{ ml/min/cm}^2$ 、6 g では $34.4 \pm 2.7 \text{ ml/min/cm}^2$ の porosity であった。すなわち porosity は polyurethane に混合する炭酸カルシウムの量に相応して増加するという事実が判明した。

3) Compliance の測定結果

犬頸静脈で $5.06\% / \text{mmHg}$ 、本人工血管で $1.16\% / \text{mmHg}$ 、ePTFE で $0.08\% / \text{mmHg}$ であり、本人工血管は ePTFE に比べてより生体血管に近い弾性特性を示した。

4) 人工血管の移植

移植に際し、本人工血管は糸針の刺入が非常にスムーズで操作性に優れ、縫合糸の通過した穴から

の出血はほとんど認めなかった。移植後2カ月目の血管造影では吻合部から人工血管内腔にかけて非常にスムーズな造影所見を示し、内膜肥厚に伴う狭窄等の所見は認められなかった。植え込み後2週間以上経過した人工血管の周囲は疎性結合織で覆われ良好に治癒していた。浸出液貯留などの炎症反応は認められなかった。摘出した人工血管はすべて柔軟で瘤状変化なども認められなかった。

移植2カ月目の標本では、人工血管内腔は光沢のある内膜にほぼ全長にわたって覆われていた。HE染色を施し、顕微鏡下に観察すると、人工血管内面は内皮細胞で覆われており、また人工血管壁の内外に多数の毛細血管の増生が認められ、一部壁内に侵入する新生血管も認められた。

【考 察】

小口径人工血管の長期開存には速やかな内皮化の形成が不可欠である。人工血管はあくまでも宿主細胞に置換されるまでの一時的な足場にすぎない。しかし、高い抗血栓性と同時に細胞の侵入が容易になるような壁構造を人工血管に付与することが必須となる。そこで、我々は polyurethane に炭酸カルシウムを混合し、処理することによって、polyurethane 製の管腔体壁内に蜂巢状の多数の小孔を作成し壁内と壁外に交通性を持たせて porosity を有する人工血管を作製する事に成功した。この人工血管の porosity の調節は、polyurethane に混合する炭酸カルシウムの量で容易に調節が可能であった。

すみやかな内皮細胞の生着には、移植早期に形成されたフィブリン膜が安定した状態を維持することが肝要である。そのためには、まず人工血管内腔の血液接触面が粗造であること、そして形成されたフィブリン膜に良好な栄養を供給することが必要とされている。今回の実験では、porosity をⅠ群：0 ml/min/cm²、Ⅱ群：20ml/min/cm²、Ⅲ群：30ml/min/cm²のものを用意して使用したが、Ⅲ群と他の群では開存率に明らかな差が認められた。すなわち、Ⅲ群の開存例の経時的な検討では、移植早期に形成されたフィブリン膜が安定した状態で成熟し、2カ月という比較的短期間で良好な内皮化が完成される過程が確認された。すなわち、フィブリン膜の安定化には少なくとも30ml/min/cm²程度の porosity が必要なことが示唆された。また近年、グラフトと宿主動脈との Compliance mismatch が吻合部内膜肥厚などの発生に関与することが指摘されている。しかし、この人工血管の弾性特性は従来の人工血管と比較して静脈に近いものであり、開存例の標本や血管造影などでも吻合部の内膜肥厚の所見が認められなかったのは、この Compliance mismatch を可及的に除去しえた結果と考えられた。

【結 語】

1) Polyurethane に炭酸カルシウムを混合し、処理することで porosity と弾性特性を付加する技術を開発し、polyurethane 製小口径人工血管を作製することに成功した。

2) porosity が30ml/min/cm²の作製した人工血管を雑種成犬へ移植し、2カ月間の良好な開存性を確認し、さらに組織学的に内腔に内皮細胞による被覆形成が認められた。以上の所見は、小口径人工血管の作成から、臨床応用への可能性を呈示したものであり、価値ある集積と考えられる。よって、本研究者は、博士（医学）をうける資格があるものと認める。