

原 著

ミクロ相分離構造を有する抗血栓材料
コーティング小口径人工血管の実験的研究

東京女子医科大学 医学部 第一外科学 (主任:新田澄郎教授)

*東京女子医科大学 医用工学研究施設

タテバヤシ	タカユキ	ケイ	ジュンイチ	セン	ユウ
館林	孝幸	・毛井	純一	・銭	勇
	オカノ	テルオ	ニツタ	スミオ	
	岡野	光夫*	・新田	澄郎	

(受付 平成 12年 8月 15日)

Application of New Antithrombogenic Polymer with Microdomain
Surfaces to a Small Caliber Vascular Prosthesis

Takayuki TATEBAYASHI, Junichi KEI, Yong QIAN, Teruo OKANO* and Sumio NITTA

Department of Surgery I (Director: Prof. Sumio NITTA),

Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

*Institute of Biomedical Engineering, Tokyo Women's Medical University

2-Hydroxyethyl methacrylate and styrene block copolymer (HEMA-St) has been reported to show excellent blood compatibility in both *in vivo* and *in vitro* experiments. HEMA-St suppresses platelet adhesion and activation. The poor elastomeric properties of HEMA-St, however, have been an obstacle to application in small caliber vascular prostheses. We have developed a new amphiphilic block copolymer composed of HEMA and octylstyrene (HEMA-Octst) that improves the mechanical properties of HEMA-St. A small caliber vascular graft has now been fabricated using HEMA-Octst. The graft consists of a trilayered structure with Dacron composing the outer layer, polyurethane for the middle layer, and a HEMA-Octst coating for the inner layer. Three grafts were used in canine coronary artery bypass procedures to evaluate the grafts. Two of the grafts used in the coronary artery bypass were patent after 8~15 days. The HEMA-Octst coating did not show any surface cracks when examined using a scanning electron microscope, and the new grafts was sutured in place with 7-0 polypropylene sutures. HEMA-Octst has improved elastomeric properties and excellent blood compatibility. The material appears to be highly promising for applications in small caliber vascular prostheses that do not require an endothelial cell lining.

緒 言

現在小口径人工血管に関してはまだ長期開存性に優れたものは得られておらず, 自家動脈, 自家静脈に勝るものがないのが現状である. 人工血管は6mm以上の動脈系ではダクロンやゴアテック

スによって長期利用されるに至っている. この場合の抗血栓性の獲得メカニズムを見てみると材料自身が抗血栓性というのではなく, 抗血栓性の内皮細胞が人工血管内部の表面を覆うことによって抗血栓性を実現している. すなわち, 従来の人工

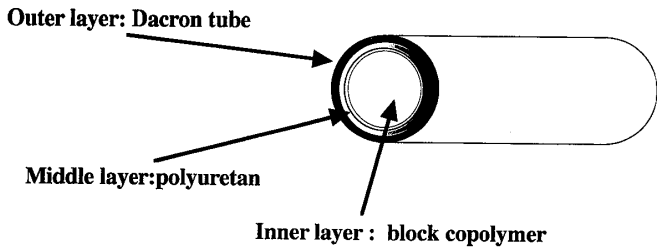


図1 人工血管の構造

内径3mmのダクロン人工血管の内層にポリウレタンをコーティングし、さらにその内表面に抗血栓性高分子材料をコーティングした。

血管では、材料表面に血液が接触した直後にフィブリンの重合によりフィブリンネットが形成され血栓が表面に形成された後に、この血栓膜を足場にして内皮細胞が増殖し、最終的には人工血管の内面を抗血栓性の内皮細胞が覆うこと（偽内膜形成）によって人工血管表面と血液の界面を安定化している。

動脈系で人工血管の内径が6mm以上でないと初期に形成される血栓膜が成長し、血管を閉塞させてしまうことが多い。このため6mm以下の小口径人工血管を、この偽内膜形成メカニズムで長期に開存させる挑戦を、主として内皮細胞を播種させる方法¹⁾²⁾および内膜治癒促進を誘導する方法³⁾⁴⁾ともに天然の抗血栓性材料である内皮細胞を導入することにより、その開存性を維持させようと多くの研究が行われているがいまだ十分な成果が得られていない。

一方、岡野らは材料工学の立場から内皮細胞の持つ抗血栓性に匹敵する抗血栓性高分子材料の開発⁵⁾⁶⁾とその人工血管への応用を試み、2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) と styrene (St) からなるブロック共重合体が、非常に優れた抗血栓性を示すことを明らかにした^{7)~9)}。毛井は、ポリウレタンチューブの内層に HEMA-St ブロック共重合体をコーティングした小口径人工血管を用い、犬への冠動脈バイパス実験を行い優れた抗血栓性を明らかにしているが、挿入部での血栓形成が問題となった¹⁰⁾¹¹⁾。

そこで我々は、挿入法ではなく縫合可能で、かつこの抗血栓性高分子材料をコーティングするためダクロン管を基材としその内層にポリウレタン

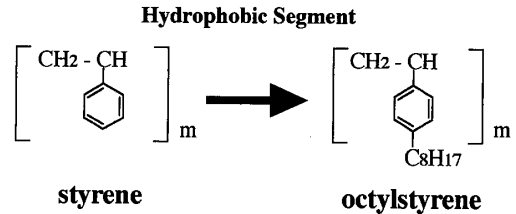
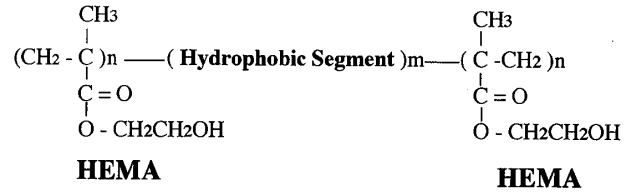


図2 ブロック共重合体の化学構造

HEMA-St ブロック共重合体と HEMA-Octst 共重合体の構造。疎水性部分である styrene に-C₈H₁₇の側鎖を加えると octylstyrene となる。

HEMA: 2-hydroxyethyl methacrylate

を薄くコーティングした。さらにその内表面に抗血栓性ブロック共重合体をコーティングした小口径人工血管を作製した(図1)。

この人工血管を用い以下の2点を本研究の目的とした。

1. HEMA-St ブロック共重合体をコーティングした人工血管の基材であるダクロン管の porosity, 編み方の違いによる開存性, 吻合時操作性, 吻合部における組織修復過程, 抗血栓性を犬頸動脈に人工血管を移植して比較検討し, 小口径人工血管としての適合性を評価する。

2. HEMA-St ブロック共重合体は styrene 素材のため弾性に乏しい。疎水基部分である styrene に -C₈H₁₇の側鎖を加え octylstyrene (OctSt) とする(図2)ことで, 抗血栓性を維持しながら弾性, 柔軟性を改善し操作性向上を計った 2-hydroxyethyl methacrylate-octylstyrene block copolymer (HEMA-OctSt)¹²⁾をコーティングした小口径人工血管を犬の冠動脈へバイパスし, その吻合操作性, 抗血栓性, コーティング層の損傷を検討し, 冠動脈代用血管としての適合性を評価した。

材料および方法

1. 実験1 犬頸動脈人工血管移植実験

1) 人工血管基材および加工法

この人工血管の基材であるダクロン管の壁厚, water porosity, 編み方を変えた3種類を用意した. 3種類のダクロン管は, A型: ニット編み porosity 2,700 (ml/min/cm²/120 mmHg), B型: ウーブン編み porosity 50 (ml/min/cm²/120 mmHg), C型: ウーブン編み porosity 80 (ml/min/cm²/120mmHg) であり, 外層を起毛させペロア加工を追加した. これらを用い以下の作製方法で人工血管を作製した (A型; テルモ社, B型およびC型; 宇部興産社より提供していただいた).

コーティング法を以下に示す.

(1) ポリウレタンがダクロン管全層 (内径3mm) に浸透しないように, 人工血管をステンレス棒 (直径3mm) に通し冷却後 (約4°C), 融解した約80°Cのパラフィン (融点70°C) に浸し基材の管外層に被覆する.

(2) ジオキサン溶液に入れ, 超音波 (10kHz) をかけ, ダクロン管線維内のマイクロバブルを除去する.

(3) ダクロン管をシリンジポンプに接続し, 一定速度 (20ml シリンジ, 1ml/min) でポリウレタン (ペレセン 3wt%) 溶液を流し, 次いで乾燥用のラインにつなぎ, 窒素気流下で乾燥 (1~2時間) させる. 上下反転させこの工程を1往復2回繰り返す.

(4) 人工血管をシリンジに接続後シリンジポンプで一定速度 (20ml シリンジ, 1ml/min) でポリウレタン (ペレセン溶液, 5~10wt%) をコーティングする. 窒素気流下で乾燥 (2時間) させる. この工程を人工血管を上下反転させながら2往復計4回繰り返す. その後約12時間窒素気流下で乾燥させる.

(5) 次に人工血管からのパラフィンの洗浄除去をソックスレー抽出器 (溶媒ヘキサン) を用い行う (12~24時間).

(6) ポリウレタンをコートした人工血管に HEMA-St ブロック共重合体 (0.4wt%, dimethylformamide 溶媒) をシリンジポンプで一定速度

(20ml シリンジ, 2ml/min) でコーティングする. 窒素気流下で乾燥 (1時間) させる. この工程を人工血管を上下反転させながら2往復計4回繰り返す. 最後に約24時間窒素気流下で乾燥させ完成させた.

2) 人工血管の移植および回収

各群それぞれ3頭計9頭の雑種成犬に対し両側頸動脈に移植手術を行った. なお, 本研究の動物実験は, 東京女子医科大学動物倫理委員会の許可を得て行った (整理番号 96-50).

手術方法: 雑種成犬 (14~18kg) に pentobarbital sodium (20mg/kg) による静脈麻酔後, nitrous oxide-oxygen-halothane (GOF) 全身麻酔, 調節呼吸下に両側頸動脈を剥離し, ヘパリン 100 U/kg を静注後, 鉗子で遮断し動脈を約2cm切離した. 長さ約4~5cmのグラフトを, 6-0 polypropylene で中枢側, 末梢側ともに連続吻合した. 術後管理は, 第2病日まで抗生物質 (ペニシリン 1g/day) を筋注し, 抗凝固剤等は一切使用しなかった. 植え込み型の超音波ドップラー血流計 (プライムテック, PD-20) をグラフト移植部末梢に留置し経時的 (3, 7, 14, 21, 28日目) に開存性の確認を行った. 各群2頭は7日目に標本を摘出し, 各群1頭は経時的に観察しながら適時標本を摘出した.

標本摘出は, pentobarbital sodium (20mg/kg) による全身麻酔下にヘパリン 300U/kg を静注し, 頸動脈遮断後, グラフトを固定液 (1.0% グルタルアルデヒド) で灌流固定 (100cmH₂O) し, 周辺組織を含めて摘出した. 摘出標本は, さらに同固定液で24時間固定後, 光学顕微鏡用 (hematoxylin-eosin 染色), 走査型電子顕微鏡 (SEM) 用試料とした. SEM 用試料は凍結乾燥し, 白金パラジウムをイオンコーターを用い蒸着した. 開存性, 肉眼所見, 病理所見 (光顕, SEM) を検討した.

また各型人工血管の開存性の比較は, Fisherの直接確率計算法で行った. 危険率5%未満で統計学的有意差ありとした.

2. 実験2 犬冠動脈バイパス実験

1) 人工血管作製方法

人工血管基材はA型: ニット編み porosity

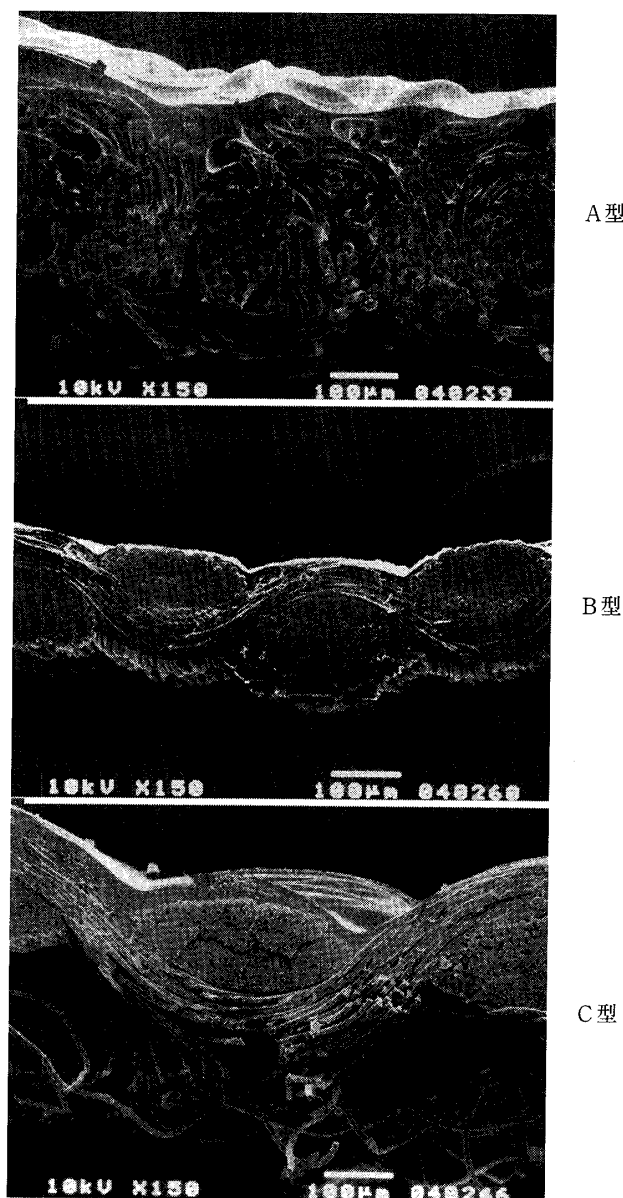


図3 各型の人工血管の断面図（走査電顕像）

基材となる3種類のダクロン管は、A型：ニット編み porosity 2700 (ml/min/cm²/120 mmHg), B型：オープン編み porosity 50 (ml/min/cm²/120mmHg), C型：オープン編み porosity 80 (ml/min/cm²/120 mmHg) でかつ、外層を起毛させベロア加工を追加した。それぞれの各型の人工血管全層厚、ポリウレタン層厚の平均値は、A型；人工血管全層 370µm, ポリウレタン層 98µm, B型；人工血管全層 163µm, ポリウレタン層 34µm, C型；人工血管全層 303µm, ポリウレタン層 16µm である。

2,700 (ml/min/cm²/120mmHg) で内径 2mm および 3mm のダクロン管を使用し、実験1と同様な方法でポリウレタン、HEMA-Octst ブロック共重合体をコーティングし人工血管を作製した。

2) 人工血管の移植および回収

雑種成犬 (14~18kg) 8頭を用い、内径 2mm および 3mm の人工血管を左内胸動脈、回旋枝間にそれぞれ4本ずつバイパスした。pentobarbital sodium (20mg/kg) による静脈麻酔後、GOF 全身麻酔、調節呼吸下に、バイパス前にヘパリン 1.0 mg/kg を静注後、まず内胸動脈中枢側と人工血管中枢側を端々吻合し、次に内胸動脈切離末梢側断端に内径 1.5mm のシャントチューブを挿入し、そのチューブを回旋枝吻合予定部の中枢側より回旋枝に挿入し、末梢冠動脈を灌流した。冠動脈縫合は非虚血、心拍動下に7-0 ポリプロピレン糸を用いて連続縫合した。バイパス終了後シャントチューブ挿入部を結紮した。バイパス後は、一切抗凝固剤は用いていない。

標本摘出は、pentobarbital sodium (20mg/kg) による全身麻酔下にヘパリン 300U/kg を静注し、内胸動脈遮断後、グラフトを固定液 (1.0% グルタルアルデヒド) で灌流固定 (100cmH₂O) し、周辺組織を含めて摘出した。摘出標本は、さらに同固定液で 24 時間固定後、光顕、SEM 用資料に分割した。摘出した標本を肉眼的、光学顕微鏡、SEM で検討を加えた。

結 果

1. 実験 1

1) 作製人工血管の全層、ポリウレタン層の計測人工血管全層厚、ポリウレタン層厚み (平均値 ± 標準偏差) は、A 型 (n=6)；人工血管全層 370 ± 29µm, ポリウレタン層 98 ± 17µm, B 型 (n=6)；人工血管全層 163 ± 29µm, ポリウレタン層 34 ± 21 µm, C 型 (n=6)；人工血管全層 303 ± 29µm, ポリウレタン層 16 ± 12µm であった (図 3)。

2) 開存性

開存率 (7 日目) は、A 型 5/6, B 型 2/6, C 型 3/6 であった。各型間に有意差はなかった。A 型は 21 日目まで 2 本とも開存しており、28 日目の摘出時にも 1 本は開存のまま摘出できた。B 型では 14 日目に 1 本閉塞し、22 日目の摘出時には 1 本開存していた。C 型では 14 日目に 2 本とも開存のまま摘出した (図 4)。

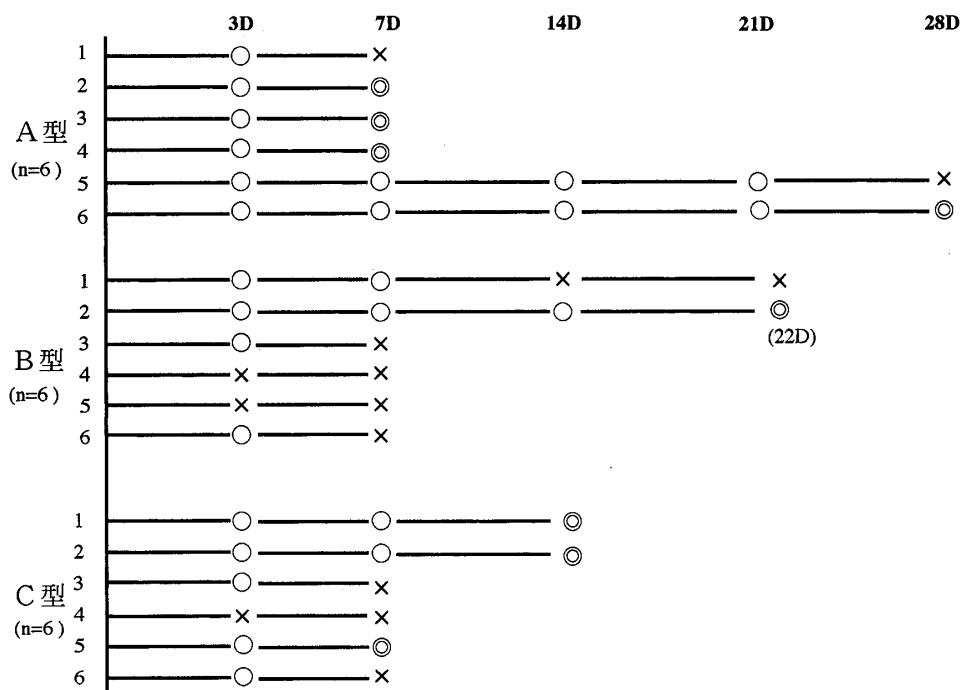


図4 実験1 各型の開存性

開存率(7日目)はA型5/6, B型2/6, C型3/6であった。

◎: 摘出時開存, ○: ドップラーで開存確認, ×: 閉塞。

3) 摘出標本の肉眼所見

A型では人工血管外層全体がよく器質化されており, 人工血管内層表面には全く血栓等の付着は見られず, コーティング層を透して外層のダクロン層がよく観察された。吻合部もしっかりと自家組織と器質化されており, 内層には縫合糸刺入部および周囲に血栓形成をわずかに認めた(図5, A型-6)。

B型では人工血管外層と周囲の器質化はほとんど認められなかった。人工血管内層表面ではA型同様に全く血栓等の付着は見られず, コーティング層を透して外層のダクロン層がよく観察された。また吻合部は自家動脈組織と人工血管の間は縫合糸のみで固定されており, B型-1の血管では7日間開存していたが, 摘出時は末梢側吻合部が離開し吻合部瘤を形成していた(図5, B型-1)。閉塞例では自家動脈と人工血管の境界線上より血栓が付着し, 同部位よりポリープ状に伸びていた。

C型でも人工血管外層は全体的によく器質化されており, 人工血管内層表面には全く血栓等の付着は見られず, コーティング層を透して外層のダ

クロン層がよく観察された。しかし吻合部の一部で縫合糸貫通部を中心として血栓付着を認めた(図5, C型-1)。

4) 摘出人工血管の光学顕微鏡所見(HE染色)

まず人工血管外層周囲の組織反応性を人工血管中央部で観察した。A型では, 人工血管外層からポリウレタン層直下まで繊維芽細胞などの組織浸潤を認め, 器質化が始まっていた(図6, A型-6)。B型ではダクロン繊維への組織浸潤はほとんど見られず, 人工血管と周囲とは全く器質化が認められなかった。人工血管周囲には炎症性細胞を多数認めた(図6, B型-1)。C型では, ダクロン人工血管の繊維間隙に炎症細胞のみならず繊維芽細胞が浸潤し始めており, 器質化が始まっていた(図6, C型-1)。

次にA型, C型の人工血管の吻合部では, 炎症性細胞のみならず繊維芽細胞等の浸潤が見られ器質化が認められた(図6, A型, C型)。また自家血管内膜の吻合時損傷部と見られるところからわずかに血栓形成が見られた。B型の吻合部ではチューブグラフトを挿入したかのごとき所見で人

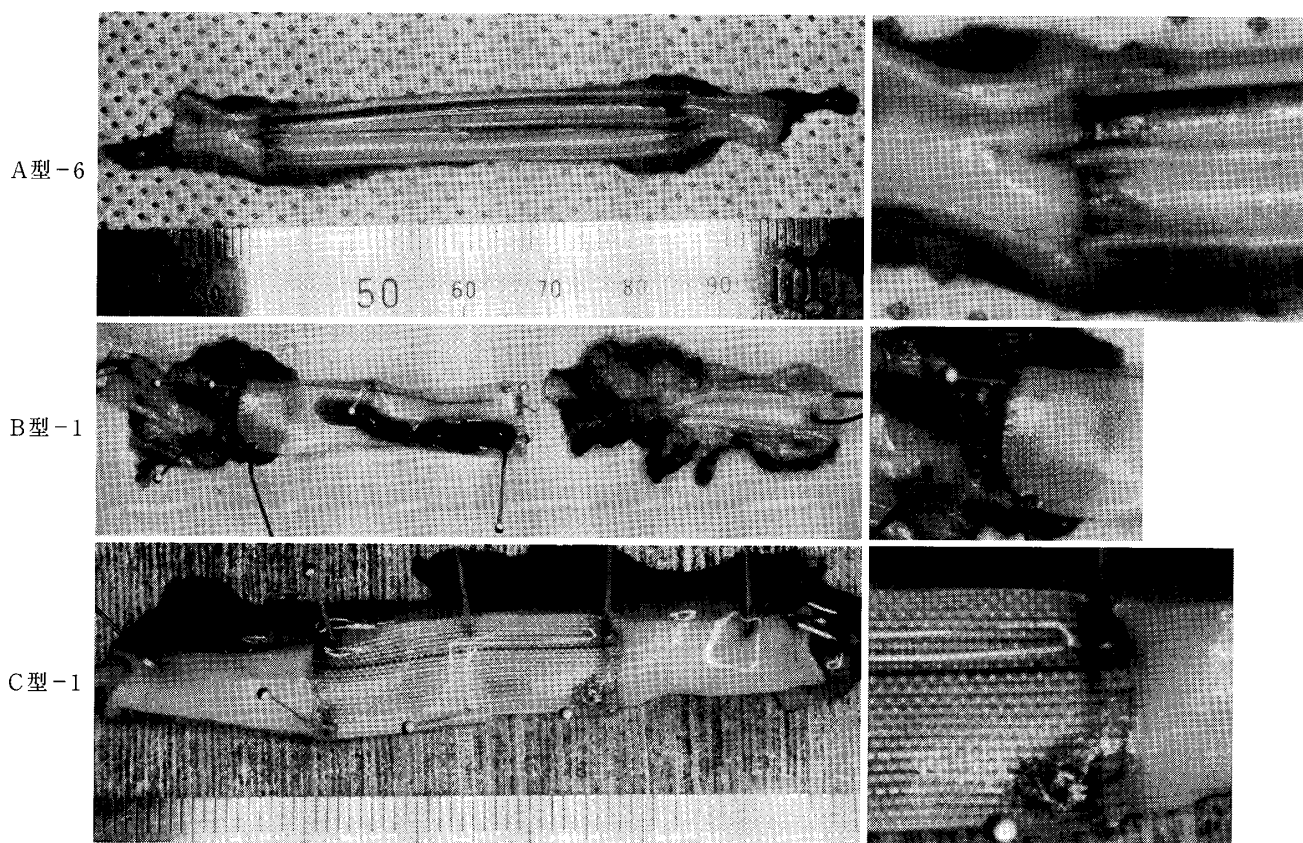


図5 摘出標本

A型-6は28日目に開存のまま摘出した。人工血管外層全体がよく器質化されている。
 B型-1はドップラーで7日目開存、14日目に閉塞が確認され、22日目に摘出した。摘出時は吻合部が離開し吻合部瘤を形成していた。
 C型-1は14日目に開存のまま摘出した。人工血管外層は全体的によく器質化されているが、吻合部の一部で縫糸糸貫通部を中心として血栓付着を認めた。

工血管と自家組織との間が細胞浸潤に乏しく、人工血管と自家組織は糸のみによって固定されている状態で開存していた(図6, B型-2)。

5) 走査型電子顕微鏡所見

人工血管内腔表面は、各群ともわずかな血小板を認めるのみで血栓、フィブリン等は全く見られなかった。また吻合部人工血管側において内皮細胞等を全く認めなかった。しかし縫合針挿入部ではポリウレタンコーティング層の損傷を認め、さらに表面のHEMA-Stブロック共重合体層のひび割れ、亀裂等の損傷を認めた(図7)。

2. 実験2

1) 操作性

冠動脈吻合をする際には、ポリウレタンコーティング層が約100 μ mあることでやや柔軟性に欠け、運針に際しては時間(平均で約25分)を要

したが、心拍動下に冠動脈を連続吻合できた。また犬冠動脈と人工血管との口径差および血管壁厚の差が大きく、吻合後の止血にも難渋した。

2) 開存性

8頭のうち5頭は術中もしくは2日以内に出血死、不整脈死、衰弱死した。3頭が生存し、7日目(case3は8日目)の冠動脈造影(図8)では、3頭中2頭で開存していた(表)。case2は開存のまま15日目に摘出した。case3は術後8日目の冠動脈造影で開存していたが、術後28日目の再造影で閉塞していたため犠牲死させた。

3) 摘出標本の肉眼所見

人工血管は胸腔を通り冠動脈に吻合されているためか、実験1で見られたような人工血管外層への組織浸潤は少なかった。摘出標本では、人工血管内表面に血栓の付着はなかった。摘出時閉塞し

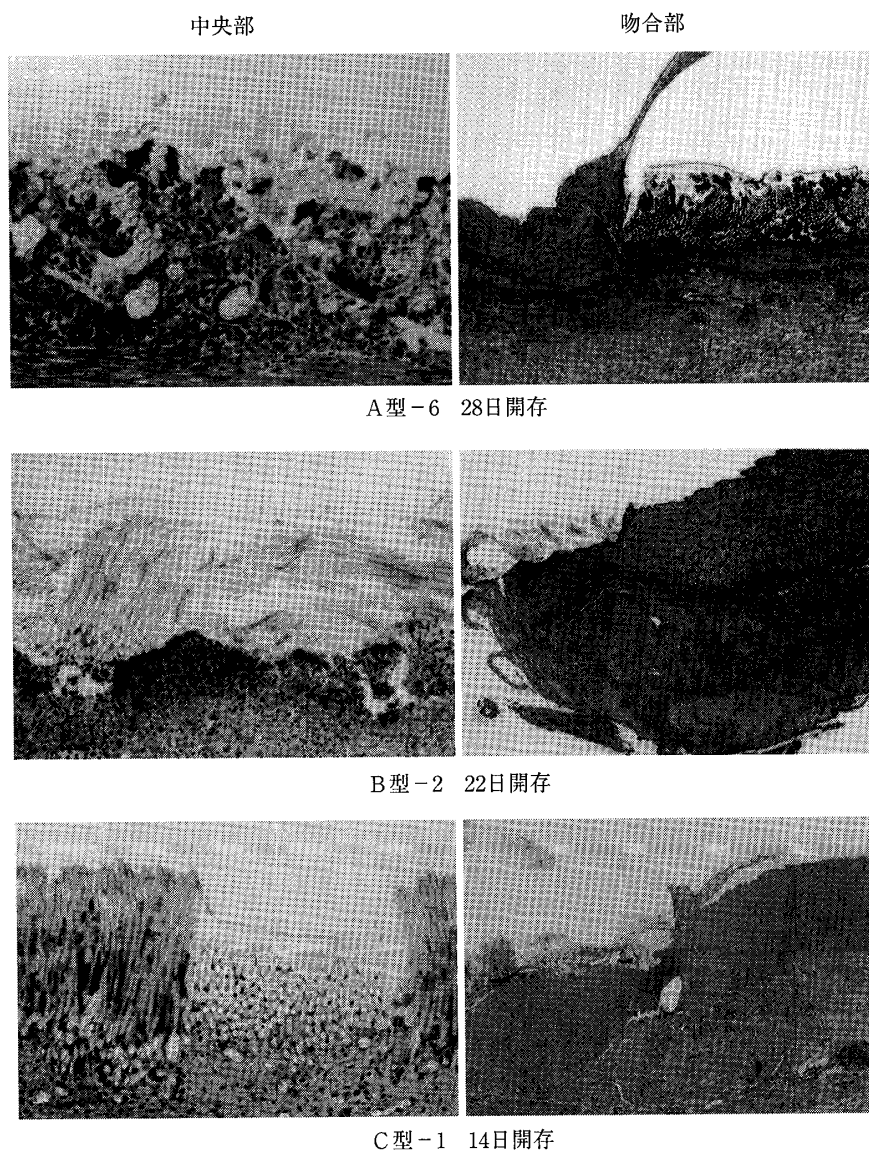


図6 各型の光顕像（左：中央部，右：吻合部）

A型：28日開存例 中央部，吻合部ともに人工血管外層からポリウレタン層直下まで良好な組織浸潤を認め，器質化が始まっている。

B型：21日開存例 中央部，吻合部ともに人工血管のダクロン繊維への組織浸潤はほとんど見られない。

C型：14日開存例 人工血管の間隙を炎症細胞のみならず繊維芽細胞がある程度浸潤し始めている。

ていた case 1 および 3 では中枢側吻合部の血栓形成とそこより末梢側に発育するポリープ状血栓塊が認められた。

4) 摘出人工血管の光学顕微鏡所見

開存例では，人工血管外層からポリウレタン層直下まで繊維芽細胞などの組織浸潤を認め，器質化が始まっていた。閉塞例においては中枢側吻合部での動脈内膜の傷害部より血栓形成の開始を認

めた。

5) 走査型電子顕微鏡所見

開存例における人工血管中央部内表面では，わずかに球状の血小板の付着を認めるのみで明らかな血栓，フィブリン塊は認めず，優れた抗血栓性を保っていた(図 9a)。吻合部では内胸動脈内皮側から人工血管内層へスムーズに移行しており，その境界にわずかの血栓形成を認める部位も見られ

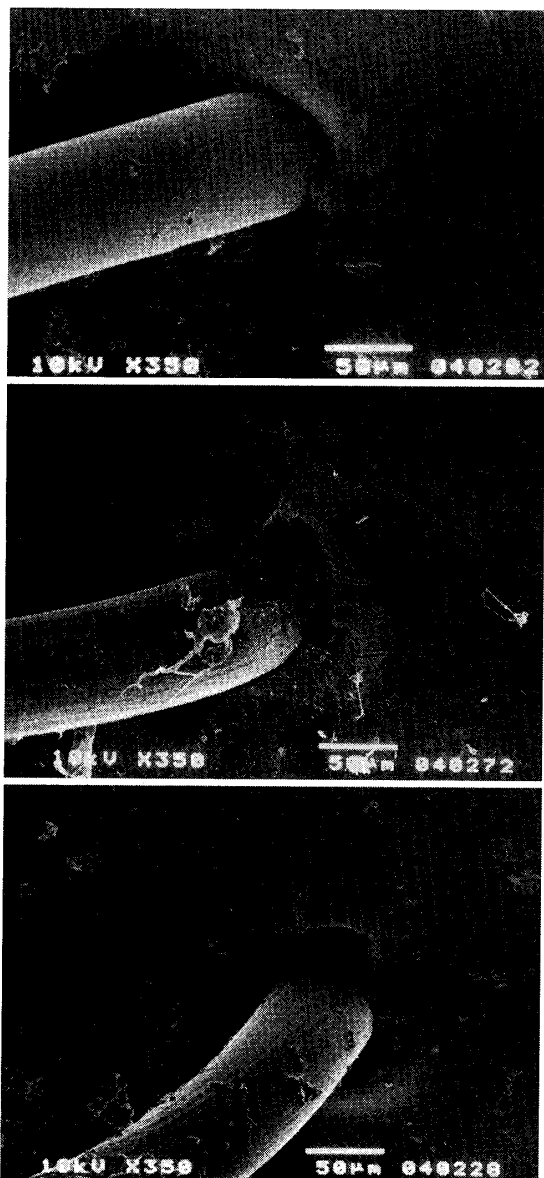


図7 各型の吻合部走査電顕像

人工血管内腔表面は、各群ともわずかな血小板を認めるのみで血栓、フィブリン等は全く見られなかった。縫合針挿入部ではポリウレタンコーティング層の機械的損傷を認め、さらに表面のHEMA-Stブロック共重合体層のひび割れ、亀裂等の損傷を認めた。

る(図9b)。縫合針刺入部でもコーティング層に、亀裂、ひび割れなどは認めなかった(図9c)。

考 察

人工血管が臨床応用されてから約50年ほど経ち、大口径人工血管に関してはほぼ満足できる臨床成績を残してきているが、小口径人工血管に関してはいまだ臨床的に満足できる人工血管がないのが現状である。

A型

B型

C型



図8 冠動脈造影

左腋窩動脈よりバイパスグラフトを造影し、良好に開存している。

表 実験2 冠動脈バイパスの開存性

症例	内径×長さ (mm)	冠動脈造影 (7日目)	観察期間 (日)	結果
1	3×50	閉塞	14	閉塞
2	3×50	開存	15	開存
3	2×55	開存 (8日目)	28	開存 (8日間)

Sauvage は人工血管の開発に際して追求されるべき基本的性能として易縫合性、非漏出性、抗血栓性、治癒性、構造安定性を挙げている¹³⁾。さらに小口径人工血管の開存性を左右する因子として、①人工血管材料がより優れた抗血栓性を有すること¹⁴⁾、②生体血管に匹敵するコンプライアンスを有すること¹⁵⁾、③速やかで良好な内膜治癒が得られること¹⁶⁾、④適当な有孔性を持つこと¹⁷⁾などが重要とされている。

内皮細胞の増殖を利用する人工血管^{1)~4)}開発研究方向と、一方内皮細胞に頼らず抗血栓性高分子材料を利用した小口径人工血管の開発が試みられ

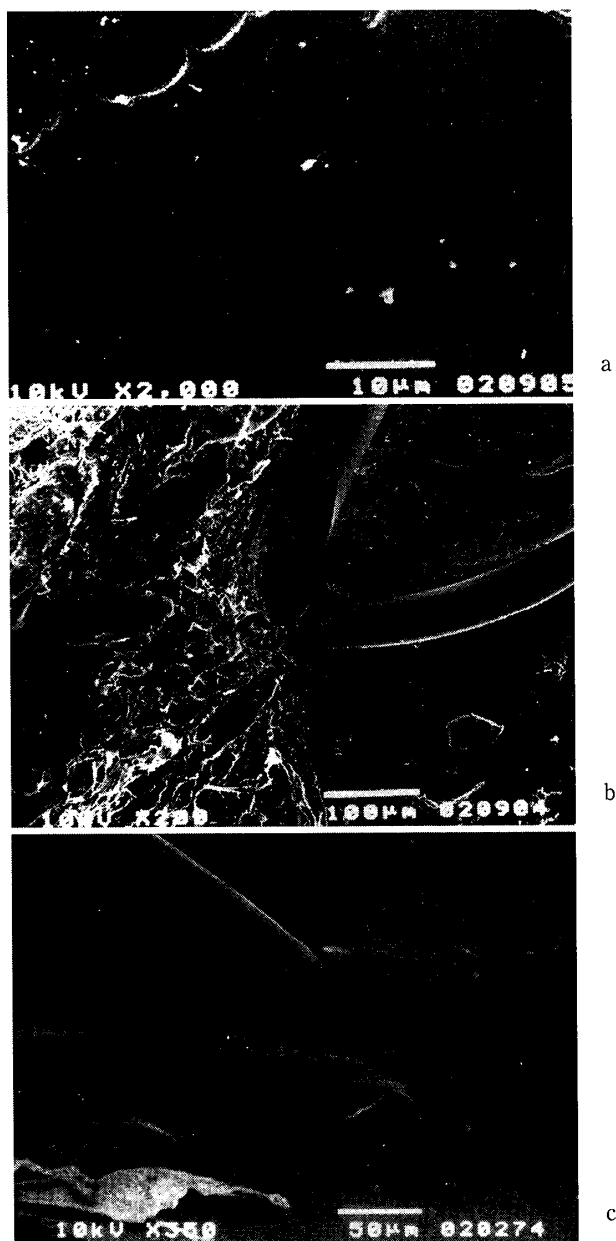


図9 HEMA-Octst コーティング人工血管走査電顕像
a: 内腔表面コーティング層, b: 人工血管と内胸動脈の吻合部, c: 縫合糸刺入部。

ている。その理由として①目的に合った材料の設計が可能であること, ②材料差が少なく品質管理が容易であること, ③消毒, 保管が容易であることなどが挙げられる。

岡野らにより開発された HEMA-St ブロック共重合体の表面は数百オングストローム (Å) の親水疎水型のマイクロドメイン構造をとり, ある特定の組成と形態を持つマイクロ相分離構造を持つ表面では, 血小板の受動的粘着過程という第一ステッ

プのみならず, 第二ステップの活性化反応を伴う能動的粘着過程も著しく抑制される。事実, 細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度変化, ATP 消費を伴う材料表面からの脱着現象などから明らかなように, きわめて優れた抗血栓性を示す^{5)~8)18)~20)}。

その優れた抗血栓性を人工血管に導入するために毛井らはポリウレタンチューブに HEMA-St ブロック共重合体をコーティングした小口径人工血管を作製し, 動脈への挿入結紮固定する実験を行い, 高分子表面上では血小板の粘着が認められないが挿入部に血栓が形成されるため長期開存が得られなかった⁹⁾¹⁰⁾。そこで我々は縫合可能な人工血管で優れた抗血栓性¹⁴⁾を優先させ, HEMA-St ブロック共重合体の抗血栓性を安定して発揮させるため, ポリウレタンをダクロン人工血管内層へコーティングし無孔性で smooth surface とし, その内層表面へ抗血栓性材料コーティングした人工血管を作製した。

実験1において, 高有孔性のニット編み人工血管を基材とした場合と, 低有孔性でウーブン編み人工血管を基材とした場合では症例数が少なく有意差はないものの人工血管開存性は高有孔性のものがよく, 摘出標本においても高有孔性の A 型人工血管は器質化が良好で周囲組織と一つの導管を形成していた。しかし低有孔性の B 型では周囲組織との器質化不良で吻合部の接合状態も不良であり, 開存性も不良であった。何らかの外的要因などで吻合部接合面が乱れると小口径人工血管の場合は中大口径人工血管と異なり許容範囲が狭く, わずかの障害でも容易に閉塞へと向かう。そのため生体内で長期間にわたって優れた抗血栓性を維持していくためには高有孔性の基材を用い, 人工血管の外側が良好な周囲組織との結合を誘導し, 人工血管全体を安定に生体中に固定化させることが肝要である。

自家内皮細胞から高分子材料面へ移行する境界は積極的な抗凝固性を保つようにプロスタグランジン I_2 などを放出させる内皮細胞が覆い安定化するわけではなく, 長期にわたって安定な吸着蛋白質層のみの表面で抗血栓性を維持しなければならないため, 吻合部の安定な血流状態の確保が重

要となるものと考えられる。

次に生体内で長期に抗血栓性を発揮するためには HEMA-St ブロック共重合体のコーティング面の耐久性が問題となる。HEMA-St ブロック共重合体は styrene 素材のため弾性に乏しく吻合部での縫合針刺入部や術操作時などの過度の屈曲でコーティング面のひび割れ、亀裂等の損傷を生じる問題があり、このため styrene に-C₈H₁₇の側鎖を加え、octylstyrene とすることで抗血栓性を維持しながら弾性を改善し操作性向上を計ったものが HEMA-Octst ブロック共重合体である。HEMA-St は約 200 Å のマイクロドメイン構造を持つのに対し、HEMA-Octst は約 150 Å である。ex vivo ラビットの AA シェントモデルでは HEMA-St ブロック共重合体が 309 分間開存したのに対し HEMA-Octst は 252 分間開存し、コントロールのペレセンの 31 分間と比較し有意に抗血栓性が高く、HEMA-St と同等の抗血栓性を持つことが明らかにされている¹²⁾。また Kink resistance test においても HEMA-St は数多くのひび割れが観察されたのに対し HEMA-Octst ブロック共重合体のコーティング層はほとんどひび割れは認められず、弾性の改善が認められている¹¹⁾。

本実験 2 においても心拍動下犬冠動脈縫合という状況での術操作でも針刺入部周囲の HEMA-Octst ブロック共重合体コーティング層にほとんどひび割れ等の損傷は見られず、ある程度自由に弯曲をつけたり、縫合針や術操作による損傷を軽減できたため今後の臨床使用に期待できる。

また HEMA-St ブロック共重合体では速やかな内膜治癒¹⁶⁾を必要とせず長期にわたり厚さ 200 Å 程の単分子層と見られる蛋白質層で材料表面が覆われ、抗血栓性を発揮することが観察されている¹⁸⁾。

今後の課題は生体血管に匹敵するコンプライアンスを有すること¹⁵⁾であると思われる。グラフト内腔面が至適な抗血栓性を有している時でさえ宿主動脈とグラフトとのコンプライアンス ミスマッチはグラフト開存率を低下させること²¹⁾、および操作性を改善させるために、ポリウレタン層をもっと生体に近いコンプライアンスのあるもの

に改善させるなどの検討を加え、抗血栓性高分子材料を用いた小口径人工血管の研究を進めたい。

結 論

1. ダクロン管内層にポリウレタンをコーティングし、その内表面に親水疎水性のマイクロドメイン構造をもつ HEMA-St ブロック共重合体をコーティングした人工血管を作製し、基材であるダクロン管の有孔性、編み方を変え開存性、操作性、組織反応性を検討した。これにより有孔性の高いダクロン管を選択することで外側が生体組織との安定な結合を誘導し、人工血管内の安定した血流を確保できるものと考えられた。

2. 犬頸動脈移植実験では、高有孔性基材人工血管において最長 28 日間の開存が得られ、血小板活性の抑制効果も確認できた。

3. styrene を octylstyrene とすることで抗血栓性を維持しながら弾性を改善し操作性向上を計った HEMA-Octst ブロック共重合体をコーティングした人工血管を用いた犬冠動脈バイパス実験では、3 頭中 2 頭の開存が得られた。心拍動下冠動脈バイパス手術手技においてもコーティング層のひび割れ等の損傷もほとんどなく操作性も許容範囲内であった。冠動脈代用血管としての実用化が期待される。

4. 内皮細胞から親水疎水型のマイクロドメイン構造面へと移行する吻合部においては、その境界面の安定化のためにもその周囲下層の良好な器質化が必要であり、そのため高有孔性のダクロン管を基材に用い人工血管外層の良好な器質化の誘導が重要である。

稿を終えるにあたり、本研究の御指導と御助言をいただいた東京女子医科大学医用工学研究施設鈴木憲助手に感謝申し上げます。

本研究の一部は、平成 9~10 年度文部省科学研究費補助金(課題番号:09771014)の助成を受けたことを付記する。

文 献

- 1) Herring M, Gardner A, Glover J: A single staged technique for seeding vascular grafts with autogenous endothelium. *Surgery* 84: 498-504,

- 1978
- 2) **Ishibashi K, Matsuda T**: Reconstruction of hybrid vascular graft hierarchially layered with three cell type. *ASAIO J* **40**: 284-290, 1994
 - 3) **Noishiki Y, Tomizawa Y, Yamane Y et al**: Effectiveness of fragmented autologous adipose tissue as a sealer of porous textile grafts: effect on endothelial development. *J Vasc Surg* **20**: 279-287, 1994
 - 4) **野一色康晴**: 骨髓組織を自家移植した人工血管の有用性. *人工臓器* **24**: 5, 1995
 - 5) **Okano T, Nishiyama S, Shinohara I et al**: Effect of hydrophilic and hydrophobic microdomains on mode of interaction between block polymer and blood platelets. *J Biomed Mater Res* **15**: 393-402, 1981
 - 6) **岡野光夫, 片岡一則**: 抗血栓性材料の分子設計. *化学* **135** (増刊 バイオマテリアルサイエンス 2集): 55-70, 1982
 - 7) **Okano T, Uruno M, Sugiyama N et al**: Suppression of platelet activity on microdomain surfaces of 2-hydroxyethyl methacrylate-polyether block copolymers. *J Biomed Mater Res* **20**: 1035-1047, 1986
 - 8) **Okano T, Aoyagi T, Kataoka K et al**: Hydrophilic-hydrophobic microdomain surfaces having an ability to suppress platelet aggregation and their *in vitro* antithrombogenicity. *J Biomed Mater Res* **20**: 919-927, 1986
 - 9) **Nojiri C, Okano T, Takemura N et al**: Improved patency of HEMA/Styrene block copolymer-coated small vessel prosthesis without neointima formation. *Artif Heart* **4**: 53-60, 1993
 - 10) **毛井純一**: 抗血栓性ポリマー (HEMA-St block copolymer) を用いた冠動脈用小口径人工血管の研究 第1報 抗血栓性の検討. *東女医大誌* **56**: 97-110, 1986
 - 11) **Kei J, Wada J, Mae M et al**: A new prosthetic substitute for coronary artery. *In Progress in Angiology* (Balas AP ed), pp 389-393, Edizioni Minerva Medic, Athens (1985)
 - 12) **Nojiri C, Nakahara S, Senshu K et al**: A new amphiphilic block copolymer with improved elastometric properties for application in various medical devices. *ASAIO J* **39**: 322-326, 1993
 - 13) **Sauvage LH**: Biologic behavior of grafts in arterial system. *In Vascular Surgery: Principles and Techniques* 3rd ed (Heimovici H et al eds) pp136-160, Appleton & Lange, East Norwalk (1989)
 - 14) **Hoffman AS, Rantner BD, Garfinkel A et al**: The small diameter vascular graft a challenging biomaterials problem. *Mater Res Soc Symp Proc* **55**: 3, 1986
 - 15) **Lyman DJ, Fazzio FJ, Voorhes H et al**: Compliance as a factor affecting the patency of a copolyurethane vascular graft. *J Biomed Mater Res* **12**: 337-342, 1978
 - 16) **Lei B, Darius H, Schror K et al**: Arterial wall regeneration in small caliber vascular grafts in rats. *J thorac Cardiovasc Surg* **90**: 378-384, 1985
 - 17) **Okoshi T, Soldani G, Goddard M et al**: Very small-diameter polyurethane vascular prostheses with rapid endothelialization for coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* **105**: 791-795, 1993
 - 18) **Nojiri C, Senshu K, Okano T**: Nonthrombogenic polymer vascular prosthesis. *Artif Organs* **19**: 32-38, 1995
 - 19) **Okano T, Suzuki K, Yui N et al**: Prevention of changes in platelet cytoplasmic free calcium levels by interaction with 2-hydroxyethyl methacrylate/styrene block copolymer surfaces. *J Biomed Mater Res* **27**: 1519-1525, 1993
 - 20) **Ito E, Suzuki K, Yamato M et al**: Active platelet movements on hydrophobic/hydrophilic microdomain-structured surfaces. *J Biomed Mater Res* **42**: 148-155, 1998
 - 21) **Abbott WM, Megerman J, Hasson JE et al**: Effect of compliance mismatch on vascular graft patency. *J Vasc Surg* **5**: 376-382, 1987