

# Expanded polytetrafluoroethylene 人工血管による 静脈再建に関する実験的研究

岡山大学第2外科教室（指導：寺本 滋教授）

間 野 正 之

（昭和59年5月30日受稿）

**Key words** : Expanded polytetrafluoroethylene 人工血管,  
pore size (fibril length), Urokinase, Dipyridamole

## 緒 言

近年、血管外科は著しい進歩を遂げ、今日、ほとんどあらゆる部位の血管病変に対して手術的療法が可能となっている。とくに、動脈系における血行再建の手術成績は細動脈を除いてほぼ満足すべき結果が得られている。一方静脈疾患は臨床例もさほど多くなく、また致命的に至ることは比較的少ないなどのため、実験的および臨床的に静脈再建に関する研究は遅れをとっていたが最近、多数の研究が行われつつある<sup>1-4)</sup>。しかし静脈再建の手術成績は低静脈圧、緩徐な血流速度、壁の薄さ、また静脈系に対する理想的な移植材料がないなどにより必ずしも向上していない。そのため動静脈瘻の作成<sup>5-7)</sup>、移植材料の改良<sup>8-12)</sup>・補強<sup>1,7,13)</sup>、新しい人工材料<sup>12-14)</sup>、縫合材料<sup>15,16)</sup>、血栓防止のための抗凝血薬投与<sup>17-26)</sup>など、静脈再建の開存率を向上させるべく種々の研究がなされている。

静脈系に対する移植材料としては組織材料と人工材料に分けられる<sup>3)</sup>。前者として新鮮自家静脈が一番優れているが<sup>27)</sup>、口径の大きな移植片を得ることは難しい。後者では蛇腹加工された teflon 血管<sup>28,29)</sup>が dacron 血管よりも有利で、これが主に臨床応用されてきた。しかしこの蛇腹 teflon 血管の開存率も満足すべきものでなく、最近 teflon 血管の一種である expanded polytetrafluoroethylene (以下 EPTFE と略す)人工血管が注目されている<sup>14)</sup>。この人工血管は炭化水素のフッ素系化合物を押し出成形

後、延伸加工して作製されたもので、壁の厚さ、延伸の倍率をかえることにより micro size の level で porosity を自由に変えることができ、動脈系への応用は勿論のこと静脈再建への応用が可能であることが報告されてきた<sup>30,31)</sup>。この人工血管は疎水性材料で抗血栓性を有し、組織反応が少なく、しかも適当な porosity (pore size 又は fibril length) の材料を用いることにより良好な開存率が得られることが報告されるようになった。しかし、この人工血管は移植後様々な治癒態度をとり、そのためか必ずしも安定した成績が得られているとはいえない<sup>32)</sup>。この EPTFE 人工血管による上大静脈再建に関する実験的研究は比較的多く<sup>24,25,32,33)</sup>、良好な成績が得られているが、条件の悪い腎静脈より末梢の下大静脈再建にこの人工血管を応用した報告は少なく<sup>30,31)</sup>、さらにその開存率も不良である。

そこで著者は EPTFE 人工血管による下大静脈再建の成績向上のため、より有利な EPTFE 人工血管を探究するため porosity の違う 3 種類の EPTFE 人工血管を用いた犬の下大静脈再建を行い、対照として同様の方法で上大静脈再建を行った。さらに静脈再建に際しては抗凝血薬を併用すると一層良好な開存率が得られる<sup>24,25)</sup>とされており、著者は下大静脈再建に対し線溶活性剤である urokinase (以下 UK と略す)と血小板粘着凝集抑制剤である dipyridamole (以下 DP と略す)を投与し、これらの開存率への影響、および血液凝固学的検査ならびに肉眼的、組織学的、走査電顕的検査などにつき比

較検討し、興味ある知見を得たので報告する。

### 実 験 方 法

#### 1. 実験材料 (EPTFE 人工血管) (図1)

人工血管は polytetrafluoroethylene を基材に選び延伸法により得られたものである。この人工血管のうち次の3種類を使用した。1番目は pore size (以下 PS と略す)  $2\mu$  (fibril length (以下 FL と略す) 約  $10\mu$ )、壁の厚さ  $1.0\text{mm}$ 、密度  $1000\text{mg/cc}$ 、porosity  $50\%$ 、2番目は PS  $4\mu$  (FL 約  $20\mu$ )、壁の厚さ  $1.0\text{mm}$ 、密度  $370\text{mg/cc}$ 、porosity  $83\%$ 、3番目は FL  $30\mu$ 、壁の厚さ  $0.5\text{mm}$ 、密度  $300\text{mg/cc}$ 、porosity  $80\%$  で、1番目と2番目は潤工社製(日本)、3番目は Gore 社製 (USA) のものである。PS は水銀圧注入法により測定されたものであるが、現在は FL として表わされており、これはこの人工血管の matrix と matrix の間を連結する fibril の長さの平均値を表現したものである。

#### 2. 下大静脈再建法

実験動物としては体重  $7.5\text{kg}$ — $16.0\text{kg}$  の雑種成犬60頭を用いて腎下部下大静脈再建を行った。麻酔は pentobarbital ( $20$ — $30\text{mg/kg}$ ) 静注により、挿管後閉鎖式循環式麻酔器に接続し、術中は succinylcholine chloride にて自発呼吸を抑制し、調節呼吸を行った。

左側臥位にて経後腹膜到達法により腎静脈より末梢の下大静脈を露出し、流入する腰静脈を結紮切離した。下大静脈を約  $3.0\text{cm}$  切除し長さ  $5.0$ — $5.5\text{cm}$ 、内径  $7$ — $10\text{mm}$  の EPTFE 人工血管を  $5$ — $0$  monofilament nylon 縫合糸を用い、2点支持連続縫合にて端々吻合した。人工血管は移植直前に heparin 生食水で強制含浸をした。全例に下大静脈を切除する直前に heparin ( $100\text{u/kg}$ ) を静注した。

#### 3. 上大静脈再建法

下大静脈の対照として上大静脈再建を行った。体重  $8$ — $13\text{kg}$  の雑種成犬16頭を用い、下大静脈再建と同様の麻酔法を応用した。右第3肋間にて開胸し、無名静脈合流点より心房部までの上大静脈を周囲より剥離した。できるだけ長めの人工血管を移植するために右無名静脈と奇静脈を結紮切離した。上大静脈を約  $1.5\text{cm}$  切除し、その欠損部に長さ  $3.5\text{cm}$ 、内径  $8$ — $10\text{mm}$  の EPTFE 人工血管を移植した。人工血管の種類、血管縫合糸、縫合法は下大静脈再建法と同様に行った。

#### 4. 抗凝血薬の種類と投与方法

下大静脈再建に際し、heparin 以外の抗凝血薬を使用していない群を対照群とし、人工血管の PS (FL) の小さい順に I 群, II 群, III 群とした。早期血栓形成を予防する目的で、UK を投与した群を人工血管の PS (FL) の小さい順に IV 群, V 群, VI 群とした。投与方法は UK を手術当日と術後第1日目にそれぞれ  $6000\text{u}$  点滴静注した。同様な血栓予防のために DP を投与した群を UK と同様に PS (FL) の小さい順に VII 群, VIII 群, IX 群とした。投与方法は DP を  $20\text{mg/kg/day}$  とし、手術当日は静注し、術後第1日目より1ヵ月間、朝夕2回に分けて経口的に連続投与した。上大静脈再建に際しては抗凝血

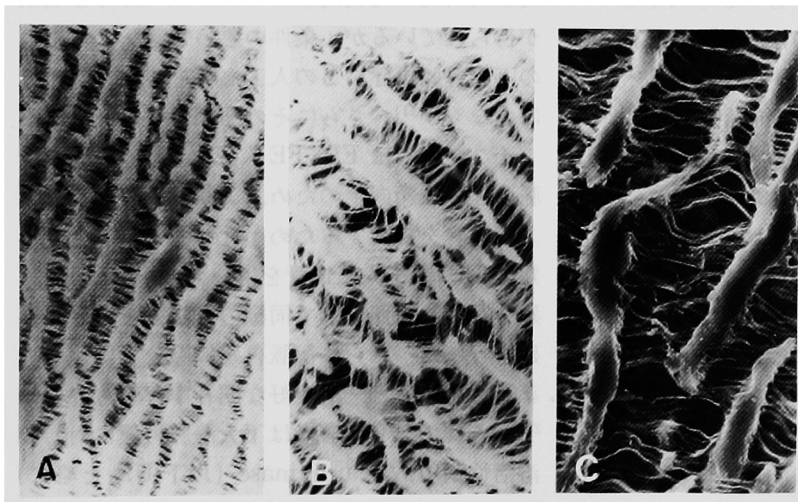


図1. EPTFE 人工血管内表面の走査電顕像。(×1000)  
A. fibril length  $10\mu$  B. fibril length  $20\mu$  C. fibril length  $30\mu$   
EPTFE: Expanded Polytetrafluoroethylene

薬は全く投与しなかった。PS (FL) の小さい順に X 群, XI 群, XII 群とした。

#### 5. 血液凝固学的検査項目

##### (1) Prothrombin time (PT)

血液中の第 II, V, VII, X 因子の影響を総合的に測定する方法である。試薬は Data 社の Activated Thromboplastin を使用し fibrin 折出するまでの時間 (秒) を計測した<sup>34)</sup>。

##### (2) Thrombotest (TT)

血液中の第 II, VII, IX, X 因子の影響を総合的に測定する方法である。全血法で凝固するまでの時間 (秒) を計測した。試薬は Eisai 社の Thrombotest-Owren を使用した<sup>35)</sup>。

##### (3) Hepaplastin test (HPT)

血液中の第 II, VII, X 因子の活性を測定する方法である。Fibrin 折出するまでの時間 (秒) を計測した。試薬は Eisai 社の Hepaplastin-test を使用した<sup>36)</sup>。

##### (4) Fibrinogen level

PH7.0の12% ammonium sulfate比濁法<sup>37)</sup>により、日立製分光光度計を使用し、510 nm で吸光度を測定し、fibrinogen 量を算定した。

##### (5) Platelet count (血小板数)

EDTA 加静脈血を赤血球 mélangeur で吸い ammonium sodium oxalate で希釈し、位相差用血小板計算盤にて血小板数を計測した<sup>38)</sup>。

##### (6) Platelet adhesive rate (血小板粘着能)

Glass beads 法により血小板粘着能測定管を吸引装置 (医学書院器械 K.K.) にセットして採血し、前述の方法で血小板数を計測した。粘着能は次式で計算した<sup>39)</sup>。

$$\text{血小板粘着率(\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100(\%)$$

A : 対照血液の血小板数

B : glass beads 通過血液の血小板数

##### (7) Platelet aggregative rate (血小板凝集能)

血小板浮遊血漿を用いて ADP (adenosine 5-diphosphate sodium, Sigma 社) を加えて最終濃度を  $2 \times 10^{-6}$  mole にした。ADP を添加し形成された血小板凝集塊により吸光度が減少することを Bryston 社製の aggregometer を使用して記録した。最大凝集を示した時の最透過率 (%) と要した時間 (秒) を計測した<sup>40,41)</sup>。

##### (8) Thromboelastogram (TEG)

Hellige 社製の thromboelastograph を使用して、クエン酸塩加全血法により測定した。測定は reaction time (r-分), coagulation time (k-分), maximum amplitude (ma-mm) の3種類を計測した<sup>42)</sup>。

##### (9) Plasma recalcification time (カルシウム再加凝固時間)

凝固因子のいずれかが減少しているとき凝固時間が延長する。Fibrin 折出までの時間 (秒) を計測した。

#### 6. 静脈造影

開存の有無は原則として術後2週間、3ヵ月、6ヵ月、10-12ヵ月に静脈造影を施行し、確認した。造影法は静脈麻酔後、下大静脈再建群では後肢皮下静脈より、上大静脈再建群では前肢肘静脈より造影剤20ml を急速注入して造影した。

#### 7. 剖検および組織学的、走査電顕的検査

死亡例、閉塞例又は10ヵ月以上開存経過したものは屠殺、剖検し、移植人工血管と宿主静脈、周囲組織との生着状態を肉眼的に観察した。光学顕微鏡的検索には摘出人工血管の一部を10% formaldehyde 液につけ、hematoxyline-eosin (H-E) 染色を主として行い、移植人工血管内壁の内皮形成状態と組織反応を観察した。走査電顕的検索は2% glutaraldehyde 液で固定、1% osmium で再固定した後、acetone 脱水<sup>43)</sup> を行い、日立臨界乾燥装置 HCP-I 型を用い、液化炭酸ガスで乾燥した。さらに EIKO Engineering 社製の ion coater を用い白金パラジウムで蒸着した。観察には日本電子走査電子顕微鏡 JSM-U3 又は JSM-35 を使用した。

### 実験成績

#### 1. 開存率

##### (1) 下大静脈再建 (表1)

再建後2週間以内を早期とし、それ以後を晩期とした。対照群の全体の早期開存率は65%、晩期開存率は35%に低下した。人工血管の種類別にみると早期開存率はI群すなわち FL 10 μ のものが最もよく85.7%で、II群60%、III群50%であり晩期開存率はいずれも芳しくなく42.9

表1. 下大静脈再建群の開存率

Patency of EPTFE graft implanted in the IVC

	Control			UK treated			Dipyridamole treated		
	Group	E	L	Group	E	L	Group	E	L
J(F-10 $\mu$ )	1(n=7)	85.7%	42.9%	4(n=6)	83.3%	66.6%	7(n=7)	85.7%	42.9%
J(F-20 $\mu$ )	2(n=5)	60.0%	20.0%	5(n=5)	60.0%	40.0%	8(n=8)	75.0%	25.0%
G(F-30 $\mu$ )	3(n=8)	50.0%	37.5%	6(n=6)	50.0%	50.0%	9(n=8)	75.0%	50.0%
Total Patency Rate		65.0%	35.0%		64.7%	52.9%		78.3%	39.1%

J:EPTFE graft made by Junkosha G:Gore Tex F:fibril length UK:Urokinase  
E:early(within 2weeks) L:late(from 2weeks to 1year)

表2. 上大静脈再建群の開存率

Patency of EPTFE graft implanted in the SVC

	Group	E	L
J(F-10 $\mu$ )	10(n=5)	80.0%	80.0%
J(F-20 $\mu$ )	11(n=5)	80.0%	80.0%
G(F-30 $\mu$ )	12(n=6)	83.3%	83.3%
Total Patency Rate		81.3%	81.3%

J:EPTFE graft made by Junkosha  
G:Gore Tex F:fibril length  
E:early(within 2weeks)  
L:late(from 2weeks to 1year)

%, 20%, 37.5%と低下した。UK 投与群の早期開存率は64.7%, 晩期開存率は52.9%と低下した。人工血管の種類別にみると対照群と同様IV群 FL 10 $\mu$ のものが最もよく83.3%, 以下V群60%, VI群50%であり, 晩期開存率はそれぞれ66.6%, 40%, 50%と低下した。DP 投与群の全体の早期開存率は78.8%で晩期開存率は39.1%に低下した。人工血管の種類別にみるとVII群 FL 10 $\mu$ が85.7%で最もよくVIII, IX群はともに75%であり, 晩期開存率はそれぞれ42.9%, 25%, 50%と低下した。

全体の人工血管の種類別にみると早期開存率

は FL 10 $\mu$ のものが最もよく85%, 次いで FL 20 $\mu$ のものが66.7%, FL 30 $\mu$ のものが54.1%の順に低下した。晩期開存率はそれぞれ50%, 22.7%, 41.6%に低下しいずれも不良であった。統計学的に対照群, 抗凝血薬投与群, 人工血管の種類別に各群間の開存率の比較は有意差がなかった。

## (2) 上大静脈再建 (表2)

上大静脈再建における全体の早期開存率は81.3%で晩期開存率も81.3%と同様であった。X, XI, XII群の早期開存率は80%, 80%, 83.3%であり, 晩期開存率も同率であった。

上大静脈再建群と下大静脈再建群の開存率を比較してみると早期開存率では有意差がなかった。晩期開存率では上大静脈再建が対照群, DP 投与群と比べ有意 ( $p < 0.025$ ) に良好であった。

## 2. 検査成績 (表3)

下大静脈再建群の内, 対照群と UK 投与群はPT, TT, HPT, fibrinogen 量, 血小板数, 血小板粘着能の計6種の検査をした。検査測定日時は手術当日の術前, UK 投与後, 術後第1日目のUK 投与前後と術後2週間目に測定した。DP 投与群の検査項目は上記6種以外に血小板凝集能, TEG, Ca 再加凝固時間の計9種を行った。検査日時は術前と術後2週目と4週目に測定した。上大静脈再建群は検査をしていない。

検査値はすべて相加平均 $\pm$ 標準誤差 (SE)と



表3. 凝固・線溶系検査成績

Mean ± SE

検査項目		数	術前	術直後	術後第1日		術後2週	術後4週
					投与前	投与後		
PT (sec)	A	8	8.4±0.2	8.4±0.2	8.4±0.3	8.2±0.3	8.5±0.3	8.0±0.1
	B	15	7.5±0.4	8.1±0.3	8.7±0.3 <sup>***</sup>	8.4±0.2 <sup>‡</sup>	8.2±0.3 <sup>‡</sup>	
	C	15	8.2±0.3				8.0±0.1	
Thrombo test (sec)	A	8	17.9±0.6	19.2±0.7 <sup>**</sup>	19.6±0.9	19.7±1.0	17.9±0.8	20.0±0.7
	B	15	18.4±0.7	18.5±1.1	20.0±1.0 <sup>*</sup>	20.2±0.8 <sup>**</sup>	18.2±0.8	
	C	15	21.8±0.9				20.7±0.7	
Hepaplastin test (sec)	A	8	22.5±1.5	25.6±1.8 <sup>***</sup>	29.2±2.9 <sup>*</sup>	29.2±2.0 <sup>**</sup>	25.1±1.0	3.9±0.8
	B	15	25.6±1.1	30.7±1.3 <sup>***</sup>	33.1±1.9 <sup>****</sup>	33.1±1.4 <sup>****</sup>	26.1±1.0	
	C	15	23.9±0.7				23.0±1.0	
Fibrinogen level (mg/dl)	A	8	507±71	526±104	764±138	710±95	462±47	458±43 <sup>****</sup>
	B	15	316±17	314±17	473±30 <sup>****</sup>	512±45 <sup>**</sup>	414±39 <sup>**</sup>	
	C	15	653±37				503±39 <sup>****</sup>	
Platelet count (×10 <sup>4</sup> )	A	8	31.7±3.5	29.0±2.9	27.8±2.4	27.6±2.7	32.8±1.7	28.4±3.6
	B	15	29.8±2.3	26.6±1.8 <sup>*</sup>	24.3±1.7 <sup>***</sup>	23.5±1.7 <sup>***</sup>	28.8±2.7	
	C	15	29.9±2.2				32.4±3.3	
Platelet adhesive rate (%)	A	8	41.2±5.0	34.8±4.9	32.7±6.0	31.8±4.9	34.8±4.3	47.2±5.0 <sup>**</sup>
	B	15	52.8±5.0	29.0±4.7 <sup>***</sup>	32.4±2.9 <sup>***</sup>	33.5±3.9 <sup>**</sup>	34.7±3.6 <sup>**</sup>	
	C	15	61.6±3.6				43.4±4.7 <sup>****</sup>	
Platelet aggregative rate & time (%)	MA	15	33.0±4.3				25.6±4.0 <sup>‡</sup>	27.4±3.4
	MT (sec)	15	73.8±9.8				57.9±10.8	59.6±7.1
Thromb-elastography	r (min)	15	3.5±0.2				4.2±0.3 <sup>‡</sup>	3.6±0.3
	k (min)	15	1.8±0.2				1.7±0.1	1.8±0.2
	ma (mm)	15	59.4±1.5				59.2±1.0	56.3±1.6
Plasma recalcification time (sec)		15	44.4±2.1				50.1±3.1	51.3±2.8

A : 対照群 B : Urokinase 投与群 C : Dipyridamole 投与群  
 \* : P < 0.05 \*\* : P < 0.02 \*\*\* : P < 0.01 \*\*\*\* : P < 0.001

した。

(1) PT (表3, 図2.A)

対照群の術前値は8.4±0.2秒であった。UK 投与群の術前値は7.5±0.4秒で、術翌日の投与前 (p<0.01)、投与後 (p<0.05)、2週間目(p<0.01)は有意に延長したが、UK 投与による有意差はなかった。DP 投与群は多少短縮しているが有意差はなかった。

(2) TT (表3, 図2.B)

対照群の術前値は17.9±0.6秒で術後(p<0.02)

延長した。UK 投与群の術前値は18.4±0.7秒で、術翌日の投与前 (p<0.05)、投与後 (p<0.02) 延長したが、UK 投与による有意差はなかった。DP 投与群も有意差がなかった。

(3) HPT (表3, 図2.C)

対照群の術前値は22.5±1.5秒で術後 (p<0.01)、術翌日の点滴前 (p<0.05)、点滴後 (p<0.02) 有意に延長した。UK 投与群の術前値は25.6±1.1秒で術後 (p<0.01)、術翌日投与前 (p<0.01)、投与後 (p<0.01) と有意に延

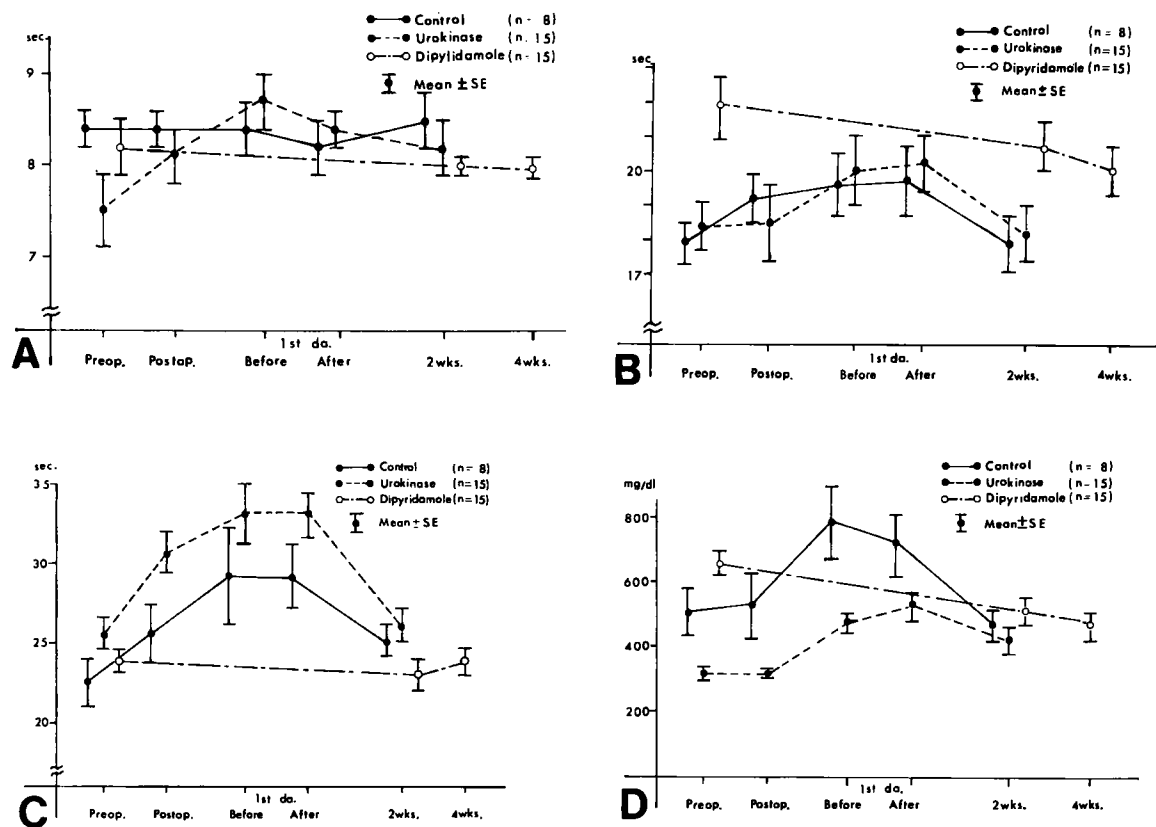


図2. A. Prothrombin time  
C. Heparin test

B. Thrombo test  
D. Fibrinogen level

長したが UK 投与による有意差はなかった。DP 投与群も有意差がなかった。

#### (4) Fibrinogen 量 (表 3, 図 2.D)

術前値の平均値が 3 群間に大きな差を出したが理由はわからない。対照群の術前値は  $507 \pm 71$  mg/dl で術翌日は増加しているが 2 週間値は術前値より減少した。UK 投与群の術前値は  $316 \pm 17$  mg/dl で、術翌日の投与前 ( $p < 0.001$ )、投与後 ( $p < 0.01$ )、2 週間後 ( $p < 0.02$ ) が術前と比べ有意に増加した。DP 投与群は術前値が  $653 \pm 37$  mg/dl と高値であったが、2 週目 ( $p < 0.001$ )、4 週目 ( $p < 0.001$ ) は有意に減少した。

#### (5) 血小板数 (表 3, 図 3.A)

対照群の術前値は  $31.7 \pm 3.5 \times 10^4$  で術後軽度減少している。UK 投与群の術前値は  $29.8 \pm 2.3 \times 10^4$  で術後 ( $p < 0.01$ )、術翌日の投与前 ( $p < 0.01$ )、投与後 ( $p < 0.001$ ) と有意に減少したが 2 週目は術前値に回復した。DP 投与群は有

意差はなかった。

#### (6) 血小板粘着能 (表 3, 図 3.B)

3 群間の術前値に大きな差を生じたが原因はわからない。対照群は有意差がなかった。UK 投与群の術前値は  $52.8 \pm 5.0\%$  で、術後 ( $p < 0.01$ )、術翌日投与前 ( $p < 0.01$ )、投与後 ( $p < 0.02$ )、2 週間値 ( $p < 0.02$ ) は有意に減少した。しかし UK 投与による有意差はなかった。DP 投与群の術前値は  $61.6 \pm 3.6\%$  で、2 週間値 ( $p < 0.001$ )、4 週間値 ( $p < 0.02$ ) は有意に減少した。

#### (7) 血小板凝集能 (表 3, 図 3.C)

DP 投与群のみ計測した。術前値は  $33.0 \pm 4.3\%$  で 2 週間値 ( $p < 0.05$ ) は有意に減少した。

#### (8) TEG (表 3, 図 3.D)

DP 投与群のみ計測した。術前の r 値は  $3.5 \pm 0.2$  分で 2 週間値 ( $p < 0.02$ ) は有意に延長した。術前の k 値は  $1.8 \pm 0.2$  分、ma 値は  $59.4 \pm 1.5$  mm であったが有意な変化はなかった。

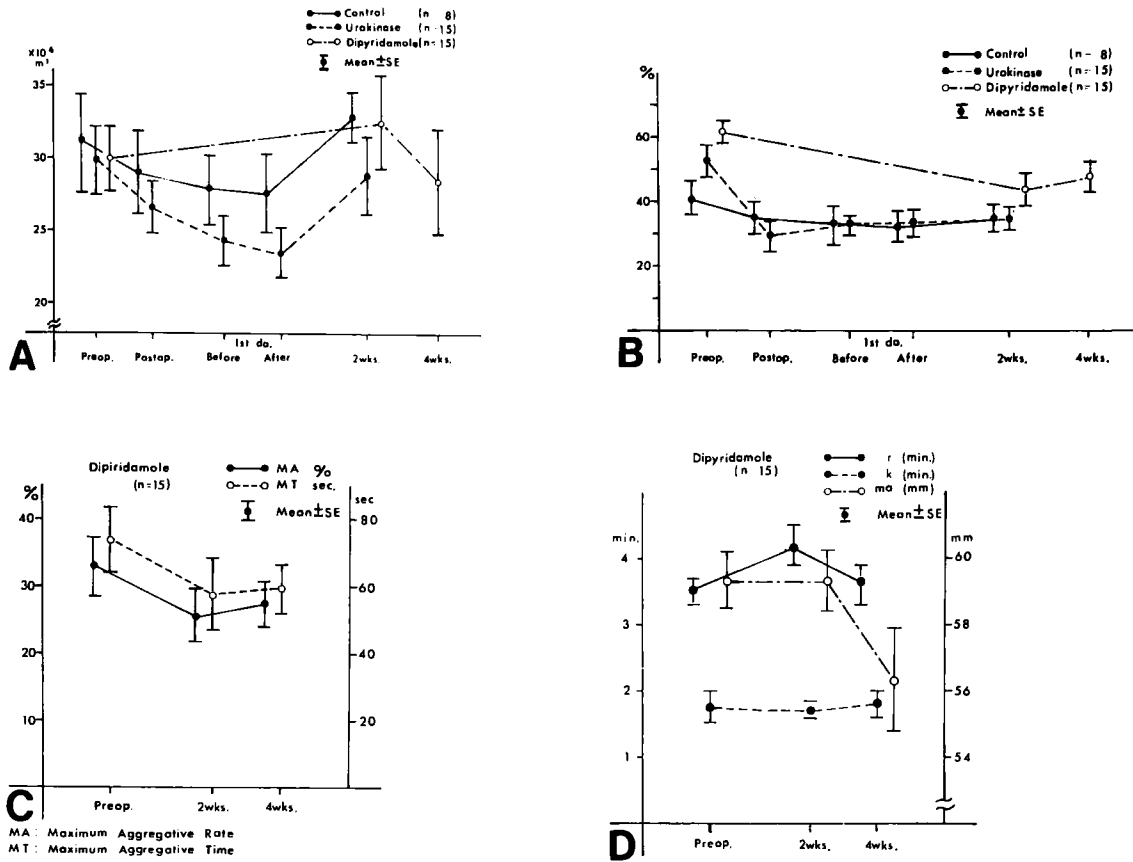


図3. A. Platelet count  
C. Platelet aggregative rate

B. Platelet adhesive rate  
D. Thromboelastogram

(9) Ca 再加凝固時間 (表3)

DP 投与群のみ計測した。術前値は $44.4 \pm 2.1$ 秒で術後多少延長したが有意差はなかった。

(10) DP の血中濃度 (表4)

6匹の成犬に DP (10mg/kg) を経口投与し、その血中濃度を測定した。最低値、平均値が高い投与後2時間を実験犬の採血時間と決めた。再建実験犬の DP の血中濃度は2週間値  $489.8 \pm 106.9$  ng/ml, 4週間値  $472.3 \pm 129.0$  ng/ml であった。

3. 静脈造影

下大静脈再建における長期開存例では、吻合部の狭窄、血流の乱れ、内壁の不整等を認める例が多かった。吻合部狭窄のためか副行路の発達している例もあった(図4)。術後2週間目に開存している例で、中枢側に向って先細り状の狭窄を認めた No. 1, 6, 7, 16等は1~3ヵ月後に閉塞をきたし、多数の副行路の発達を認

めた(図5)。

上大静脈再建の長期開存例にも吻合部の狭窄、血流の乱れを認める例が多かった(図6)。

4. 人工血管の変形

3ヵ月以上開存例の移植人工血管の長さを計測し、術前と比較した。下大静脈再建群の FL  $10\mu$ ,  $20\mu$ ,  $30\mu$  人工血管はそれぞれ5%, 10%, 8%短縮した。上大静脈再建群の FL  $10\mu$ ,  $20\mu$ ,  $30\mu$  人工血管はそれぞれ2%, 7%, 11%短縮した。FLの長い方が壁全体が軟いためか外からの圧迫に対して変形しやすい傾向がみられた。下大静脈再建では腰部筋群と脊椎に挟まれ、腹圧がかかるため変形をきたしやすいものと思われる。FL  $10\mu$ ,  $20\mu$  の人工血管の圧迫変形は軽度であり、 $30\mu$  の人工血管は全例扁平化していた。上大静脈再建では強い扁平化はないが、大動脈、気管等による圧迫変形がみられた(図7)。

表4. Dipyridamole の血中濃度

対照群		n=6
時間(hr)	平均血中濃度 (ng, ml)	(ng, ml)
0.5	259.3 ± 140.5	0 ~ 830
1.0	331.5 ± 197.0	0 ~ 1247
1.5	293.2 ± 126.9	21 ~ 982
2.0	310.8 ± 126.9	94 ~ 901
3.0	388.0 ± 122.8	72 ~ 772
4.0	295.6 ± 81.9	109 ~ 546

(経口投与 10 mg/kg)

## 実験群

2週間目 489.8 ± 106.9 (ng/ml) n=12\*

591.1 ± 70.3 (ng/ml) n=28

4週間目 472.3 ± 129.0 (ng/ml) n=12\*

(\* 同一実験犬)

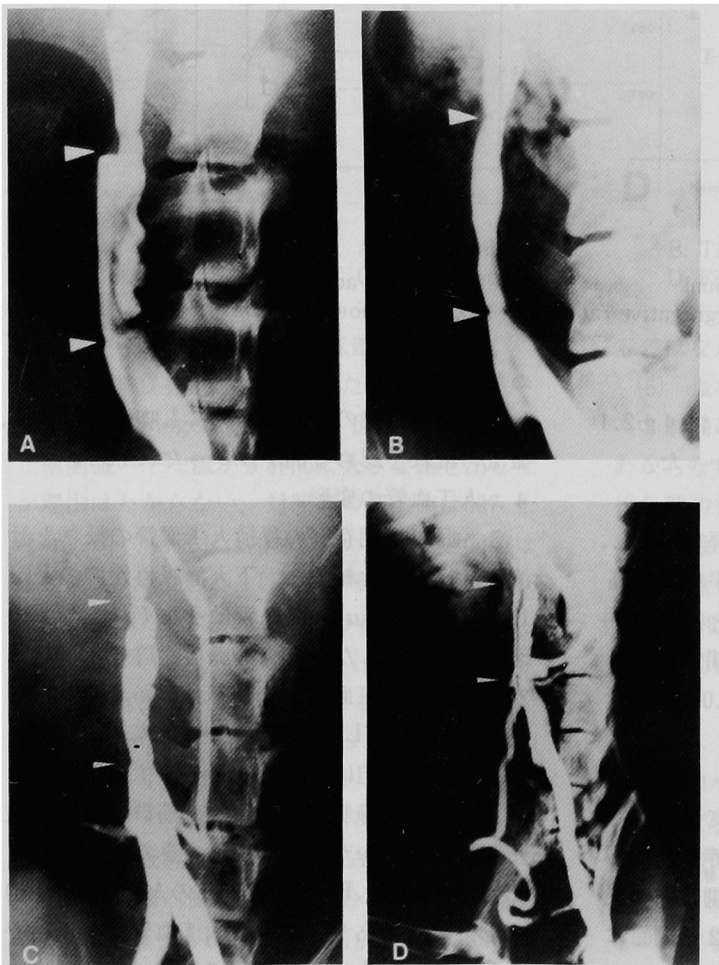


図4. 下大静脈再建群で長期開存例の狭窄例と副行路発達例.

A. No. 18 (302日) B. No. 9 (299日)

C. No. 27 (302日) D. No. 1500 (378日)

全 EPTFE 人工血管は移植後、壁の硬さが増していた。

## 5. 移植人工血管内面の肉眼的所見 (表5,6)

下大静脈再建群の長期開存例では一般に吻合部付近は器質化され白色をおびて肥厚しており、中央部では内膜の器質化が不十分なため赤色をおびた例を多数認め、赤色肉芽形成をみた例もあった(図8)。No.1500, No. 1501 の2例には仮性内膜内に石灰沈着を認めた(図9)。仮性内膜が一様に平滑で、全体が器質化した例はNo. 9, No. 22, No. 1465の3例のみであった(図10)。

下大静脈再建群の内、事故死した No.19は生存日数が25日と少ないため薄い赤色内膜を形成しているにすぎなかった。病死した5例の内4例に内膜の肥厚を認め、No. 1575の中央部は赤色血

栓様であり、No. 65は生存日数が66日と短いにもかかわらず内膜に石灰沈着を認めた(図11)。

上大静脈再建群の長期開存例では末梢側から中央部にかけて全体に内膜が薄く、吻合部では縫合糸が透視され、人工血管内の石灰沈着も内膜を通して見えた(図12)。

上大静脈再建群で事故死した2例の内 No. 1624 の内膜は肥厚していたが平滑であり、もう1例の No. 1683の内膜は全体に薄く両側吻合部は白色で器質化していたが、中央部は赤色をおびていた。病死した No. 1570 の中央部は赤色血栓様であった(図13)。

## 6. 組織学的所見 (表7)

全ての吻合部付近の内膜には細血管がよく発達し、nylonの縫合糸の異物反応も少なく、器質化していた(図14)。吻合部の肥厚程度は表7の如く、上下大静脈再建群とも中枢側の方が厚い傾向がみられた。下大静脈再建群の各群間に有意差はなかったが、FL 10 $\mu$  の UK 投与群の両側吻合部と FL30 $\mu$  の DP 投与群の末梢側吻合部が



図5. A. 術後2週間目の下大静脈造影像で中枢側が細く狭くなっている。  
B. 同一犬の126日目造影で人工血管の閉塞と副行路の発達を認める。  
No. 7 (126日目)

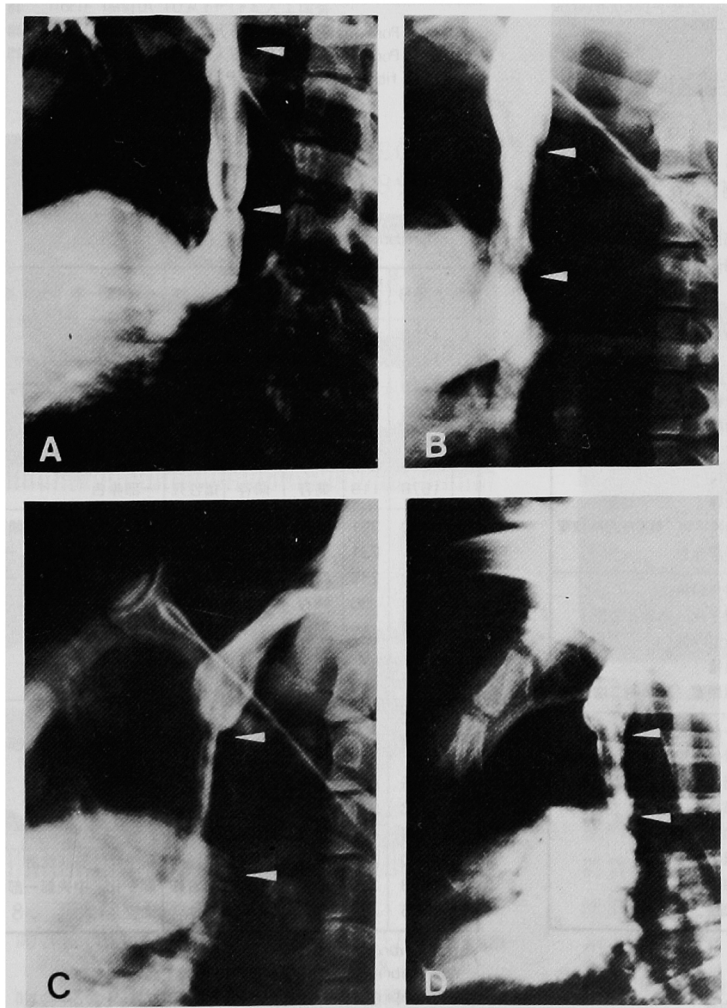


図6. 長期開存例の上大静脈造影像。A. No. 1563(393日) B. No. 1627(447日)  
C. No. 1622 (461日) D. No. 1571 (379日)

比較的薄かった。上大静脈再建群ではFL 10 $\mu$ のX群の中枢側吻合部が比較的肥厚が強いが、FL 20 $\mu$ , 30 $\mu$ のXI, XII群とも吻合部は薄かった。

吻合部より2mm-13mm離れた部位で急に内膜の厚さが薄くなり、部位によっては一層の内皮細胞で被われるにすぎないものがあった(図14)。また吻合部の器質化された肥厚部から薄くなる移行部において明瞭な境界をもって表層から始まる凝固壊死になっている例が多く、壊死は中央部ではほぼ全層性となっていた。その壊死部は器質化した吻合部から続く細胞配列の流れをそのまま残し、線維芽細胞の細胞質はHE染色ではeosinで均一に染まり、elastica Van Gieson染色では黄褐色に染まり、核は消失したり、濃縮して変形し、その間隙に赤血球が散在または集簇した像が認められた。壊死部の表層には一層の内皮細胞が認められた(図15)。これ等の壊死像は表8の如く、下大静脈再建群に多く(59%)、なかでもFLの短い10 $\mu$ , 20 $\mu$ 群に80%と高率にみられた。

長期開存例の移植人工血管の中央部の厚さを計測すると表7の如くで、下大静脈再建群では様々な厚さを示し、各群間に有意差はみられなかった。上大静脈再建群では壊死像はNo.1571のみ認められたにすぎず、

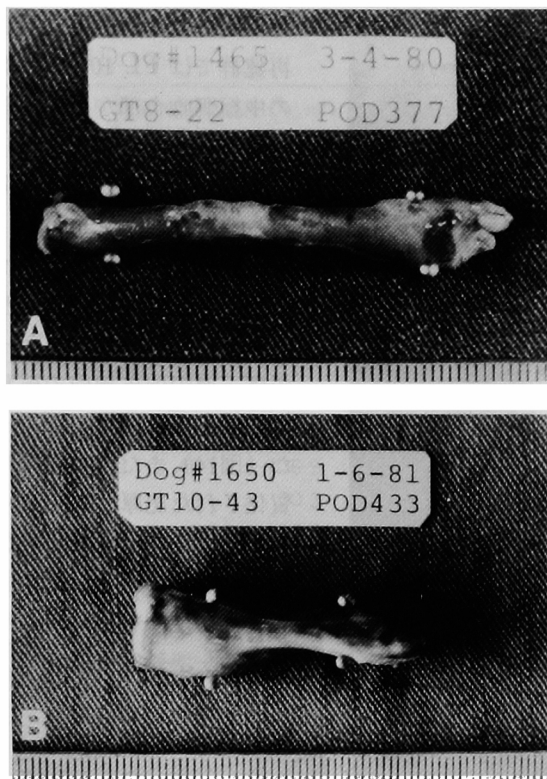


図7. A. IVC 再建群の圧迫変形例, No. 1465(377日)  
B. SVC 再建群の圧迫変形例, No. 1650(433日)

表5. IVC 再建群の生存日数と肉眼的所見  
A. 対照群 B. UK 投与群 C. Dipyridamole 投与群

A. 対照群 (IVC 移植群)

群	犬番号	生存日数	成績		転帰	標本外観	
			2週目	死亡時			
I	1	75	開存	閉塞	犠牲死	血栓	
	5	192	開存	開存	病死	内臓平滑	
	6	133	開存	閉塞	犠牲死	下大静脈二次血栓	
	7	126	開存	閉塞	犠牲死	血栓	
	8	13	閉塞		犠牲死	血腫	
	9	299	開存	開存	犠牲死	内臓平滑, 軽度吻合部狭窄	
	34	373	開存	開存	犠牲死	一部赤色	
	II	28	295	開存	開存	犠牲死	軽度扁平化
		29	83	開存	閉塞	犠牲死	扁平化, 動脈と交差
30		9	閉塞		犠牲死	腹壁呼吸	
56		15	閉塞		犠牲死	血栓	
57		30	開存	閉塞	病死	腸閉塞, 末梢側二次血栓	
III		10	102	開存	開存	病死	一部赤色
	11	298	開存	開存	犠牲死	彎曲, 扁平化, 一部赤色	
	12	301	開存	開存	犠牲死	軽度扁平化, 一部赤色	
	13	15	閉塞		犠牲死	血栓	
	14	22	閉塞		犠牲死	血栓	
	15	21	閉塞		不明	標本なし	
	16	92	開存	閉塞	犠牲死	血栓	
	17	16	閉塞		犠牲死	血栓	

I 群 Pore size 2 $\mu$  EPTFE人工血管  
II 群 Pore size 4 $\mu$  EPTFE人工血管  
III 群 fibril length 30 $\mu$  EPTFE人工血管

B. UK 投与群 (IVC 移植群)

群	犬番号	生存日数	成績		転帰	標本外観
			2週目	死亡時		
IV	24	316	開存	開存	犠牲死	軽度圧迫, 一部赤色
	25	310	開存	開存	犠牲死	内臓厚く, 赤色部多し
	27	302	開存	開存	犠牲死	吻合部肥厚, 石灰沈着
	35	16	閉塞		犠牲死	血栓
	39	174	開存	開存	病死	末梢静脈に二次血栓
	43	153	開存	閉塞	病死	血栓
V	31	92	開存	開存	事故死	標本とれず 造影で開存確認
	32	15	閉塞		犠牲死	血栓
	33	15	閉塞		犠牲死	血栓
	35	86	開存	閉塞	犠牲死	血栓
	58	372	開存	開存	犠牲死	内臓厚し, 軽度扁平化, 一部赤色
	(1391)					
VI	18	302	開存	開存	犠牲死	軽度扁平化, 赤色肉芽組織
	19	25	開存	開存	事故死	うすい赤色血栓
	20	10	閉塞		犠牲死	血栓
	21	16	閉塞		犠牲死	血栓
	22	337	開存	開存	犠牲死	軽度扁平化, 内面平滑, 石灰沈着
	23	13	閉塞		犠牲死	血栓

IV 群 Pore size 2 $\mu$  EPTFE人工血管  
V 群 Pore size 4 $\mu$  EPTFE人工血管  
VI 群 fibril length 30 $\mu$  EPTFE人工血管

C. Dipyridamole 投与群 (IVC 移植群)

群	犬番号	生存日数	成績		転帰	標本外観
			2週目	死亡時		
VII	1458	84	開存	閉塞	犠牲死	血栓
	1466	76	開存	開存	病死	内臓平滑, 一部赤色
	1475	246	開存	閉塞	犠牲死	末梢側静脈二次血栓
	1495	384	開存	閉塞	犠牲死	血栓
	1487	16	閉塞		犠牲死	吻合部周囲血腫
	1575	222	開存	開存	犠牲死	内臓平滑
	1576	119	開存	開存	犠牲死	一部赤色
	VIII	1488	391	開存	閉塞	犠牲死
1501		331	開存	開存	犠牲死	内臓肥厚, 石灰沈着, 一部赤色
1518		289	開存	開存	犠牲死	変形, 人工血管黄色, 一部赤色
1519		30	開存	閉塞	犠牲死	血栓
1532		16	閉塞		犠牲死	血栓
1541		60	開存	閉塞	犠牲死	血栓
1557		34	開存	閉塞	犠牲死	血栓
IX	1442	32	開存	閉塞	犠牲死	血栓
	1459	66	開存	開存	病死	やや圧迫変形, 一部赤色
	(65)					
	1465	377	開存	開存	犠牲死	扁平化, 石灰沈着
	1473	370	開存	開存	犠牲死	扁平化, 石灰沈着
	1483	16	閉塞		犠牲死	血栓
	1500	378	開存	開存	犠牲死	扁平化, 石灰沈着
	1533	335	開存	閉塞	犠牲死	扁平化, 中央部一部開存
	1556	22	閉塞		犠牲死	血栓

VII 群 fibril length 10 $\mu$  EPTFE人工血管  
VIII 群 fibril length 20 $\mu$  EPTFE人工血管  
IX 群 fibril length 30 $\mu$  EPTFE人工血管

表6. SVC再建群の生存日数と肉眼的所見

## SVC移植群

群	犬番号	生存日数	成績		転帰	標本外観
			2週目	死亡時		
Ⅹ	1563	393	開存	開存	犠牲死	薄い内膜, 石灰沈着
	1564	300	開存	開存	病死	全体赤色
	1624	164	開存	開存	事故死	薄い内膜
	1671	2	閉塞		手術死	血栓
	1672	150	開存	開存	事故死	標本なし
Ⅺ	1570	98	開存	開存	病死	厚い内膜, 中央部赤色
	1574	25	開存	開存	事故死	標本とれず
	1627	447	開存	開存	犠牲死	薄い内膜, 石灰沈着
	1635	15	閉塞		犠牲死	血栓
	1683	122	開存	開存	事故死	中央部赤色
Ⅻ	1569	151	開存	開存	事故死	標本なし 造影で開存
	1571	379	開存	開存	犠牲死	全体赤色, 石灰沈着
	1622	461	開存	開存	犠牲死	軽度変形, 石灰沈着
	1636	14	閉塞		病死	胸水
	1650	433	開存	開存	犠牲死	強度変形, 石灰沈着
	1675	369	開存	開存	犠牲死	軽度変形, 石灰沈着

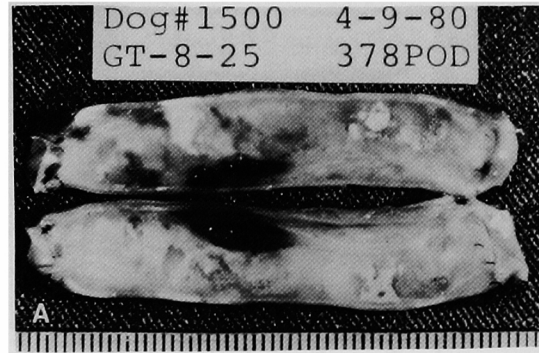
Ⅹ群 fibril length 10 $\mu$  EPTFE 人工血管Ⅺ群 fibril length 20 $\mu$  EPTFE 人工血管Ⅻ群 fibril length 30 $\mu$  EPTFE 人工血管

図9. 下大静脈移植群の石灰沈着例.

A. No. 1500 (378日)

B. No. 1501 (331日)

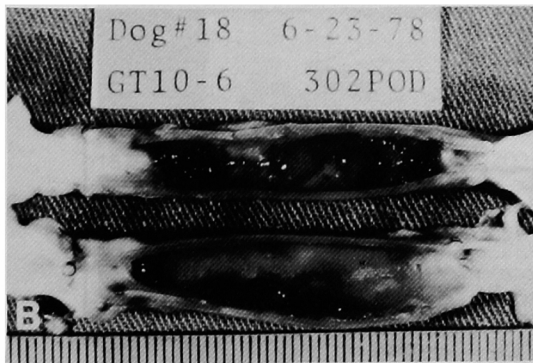


図8. 下大静脈再建群の長期間開存例.

A. 吻合部は白色で中央部は赤色おびている.

No. 1518 (289日)

B. 吻合部の内膜の肥厚と中央部に赤色肉芽組織形成を認める.

No. 18 (302日)



図10. 比較的良好な内膜形成を認める例.

中枢側(左側)の吻合部付近は軽度な狭窄, 内膜肥厚を認める.No.9 (300日)

他の6例では中央部は数10 $\mu$ 程度で薄く, 充器質化されていた(図16). 内膜の厚い部位では深部の人工血管に接する粗な結合織内に細血管がよく発達していた. 出血巣, 壊死部, 細血管周囲等には hemosiderin の沈着がみられた(図17). FL の短いものは人工血管内にほとん



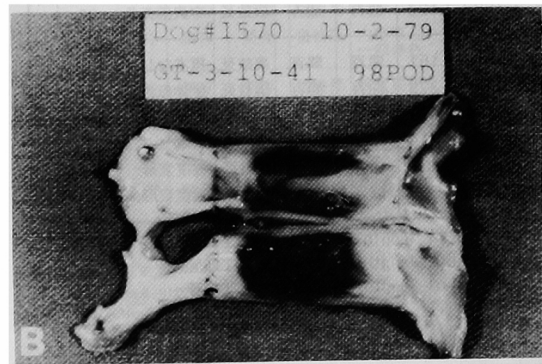


図11. 下大静脈再建群.

- A. 人工血管の弯曲と中央部に赤色血栓を認める  
死後のフィブリン様の索状物を認める.  
No. 1575 (222日)
- B. 短期開存例の内膜に石灰沈着を認める.  
No. 65 (66日)

図13. 上大静脈再建群.

- A. 事故死例 内膜は均一に器質化されている.  
No. 1624 (164日)
- B. 病死例 中央部に赤色血栓様内膜肥厚を認める.  
No. 1570 (98日)

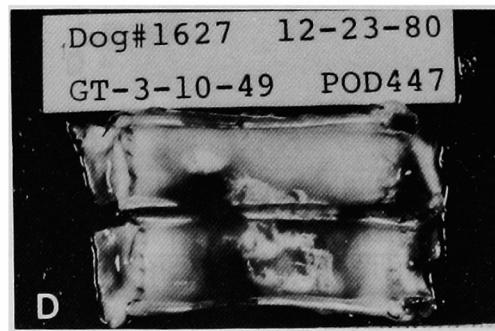


図12. 上大静脈再建群の長期開存例, 全例に石灰沈着をみる. A. No. 1622(461日) B. No. 1650(433日)  
C. No. 1675(369日) D. No. 1627(447日)



表7. A. 長期生存例の内膜の厚さと光学的顕微鏡所見 (IVC再建群)

犬番号	群	生存日数	中枢側厚さ μ	中枢側肥厚巾 mm	中央部厚さ μ	末梢側厚さ μ	末梢側肥厚巾 mm	石灰沈着		中央部壊死	出血	ヘモジデリン
								人工血管	内膜			
9	I	300	1450	13.0	20~600	220	3.5	-	-	-	-	+
34	I	373	1220	12.0	450~600	1000	7.5	-	-	卅	+	+
28	II	295	1070	8.0	測定不能			+	+	-	+	+
11	III	298	1920	8.0	300~1600	1200	10.0	+	-	-	+	+
12	III	301	920	7.0	50~1100	1220	10.5	+	+	卅	+	+
24	IV	316	840	11.0	40~260	700	3.0	-	-	卅	+	+
25	IV	310	740	6.5	30~360	650	3.0	-	-	卅	+	+
27	IV	302	1000	11.5	3~170	1400	4.0	-	+	卅	+	+
58	V	372	1500	8.0	200~860	740	5.5	-	-	卅	+	+
18	VI	302	1450	8.5	200~1100	1250	9.0	+	-	+	+	+
22	VI	337	1220	4.0	350~580	1500	9.0	卅	卅	-	-	+
1495	VII	384	1560	6.5	20~40	1860	5.0	-	-	卅	-	-
1501	VIII	331	2570	8.5	100~800	1600	8.0	+	卅	卅	+	+
1518	VIII	289	1560	13.0	120~620	1960	4.0	卅	+	-	-	+
1465	IX	377	720	差なし	120~440	500	差なし	卅	+	-	-	+
1473	IX	370	1000	4.0	230~370	550	2.0	卅	+	+	-	-
1500	IX	378	1100	13.0	90~420	270	5.0	卅	+	-	-	+

B. 長期生存例の内膜の厚さと光学的顕微鏡所見 (SVC再建群)

犬番号	群	生存日数	中枢側厚さ μ	中枢側肥厚巾 mm	中央部厚さ μ	末梢側厚さ μ	末梢側肥厚巾 mm	石灰沈着		中央部壊死	出血	ヘモジデリン
								人工血管	内膜			
1564	X	300	1300	8.0	7~80	520	4.0	+	-	-	-	-
1563	X	393	2650	8.0	10~60	280	3.5	+	-	-	-	+
1627	XI	447	540	4.5	20~210	340	3.0	卅	+	-	-	-
1622	XI	461	540	4.0	20~80	500	4.0	卅	卅	-	-	+
1650	XI	433	1100	2.5	10~70	350	5.0	卅	+	-	-	-
1571	XI	379	100	差なし	20~200	100	4.0	卅	-	卅	-	+
1675	XI	369	120	差なし	5~135	10	差なし	卅	+	-	-	-

C. 病死・事故死の内膜の厚さと光学的顕微鏡所見 (IVCとSVC再建群)

犬番号	群	生存日数	転帰	中枢側厚さ μ	中枢側肥厚巾 mm	中央部厚さ μ	末梢側厚さ μ	末梢側肥厚巾 mm	石灰沈着		壊死	出血	ヘモジデリン
									人工血管	内膜			
IVC													
5	I	192	病死	1200	差なし	240~1100	1300	6.0	-	-	卅	卅	+
10	III	102	病死	550	7.0	50~200	800	3.0	-	-	-	+	+
39	IV	174	病死	1500	13.0	40~1400	600	10.0	+	-	卅	卅	+
19	VI	25	事故死	1000	2.0	280~620	1400	2.0	-	-	-	卅	-
1575	VII	222	病死	3000	12.0	1200~2000	2000	差なし	+	-	卅	+	+
1459(65)	IX	66	病死	3200	15.0	800~1200	1700	9.0	卅	+	卅	卅	-
SVC													
1624	X	164	事故死	1600	6.0	10~700	780	12.0	-	-	-	-	+
1570	XI	98	病死	2100	5.5	1350~2200	1850	差なし	-	-	卅	卅	+
1683	XI	122	事故死	660	3.0	5~50	150	差なし	-	-	-	+	-

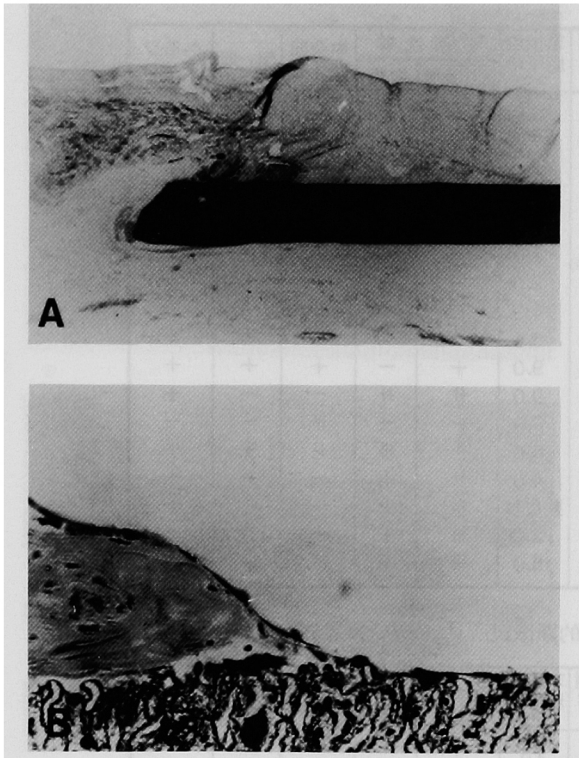


図14. 下大静脈再建群。  
 A. 中枢側の吻合部の肥厚を認めるが、良好な器質化がなされている。 No. 34 (373日)(×5)  
 B. 吻合部の肥厚部から一層の内皮細胞への移行部。 No. 11 (298日)(×100)

表 8 . A. 長期開存例の凝固壊死例

	IVC	SVC	total (%)
fibril length 10 $\mu$	5 (6)	0 (2)	5 (8) 63
20 $\mu$	3 (4)	0 (1)	3 (5) 60
30 $\mu$	2 (7)	1 (4)	4 (11) 27
total (%)	10 (17) 59	1 (7) 14	11 (24) 46

( ) : 長期開存例

B. 長期開存例の石灰沈着例

	IVC	SVC	total (%)
fibril length 10 $\mu$	1 (6)	2 (2)	3 (8) 37.5
20 $\mu$	3 (4)	1 (1)	4 (5) 80
30 $\mu$	7 (7)	4 (4)	11 (11) 100
total (%)	11 (17) 65	7 (7) 100	18 (24) 75

( ) : 長期開存例

ど細胞侵入は認められず、FL が長くなる程細胞の侵入することが認められた。

FL の長い人工血管は圧迫に対し変形する例が多く、犬の移植部位から言えば背側と腹側の上下に内膜肥厚を認め、内腔を円形に保っていた例もあった (図18)。

長期開存例の石灰沈着の検索結果は表 7 , 8

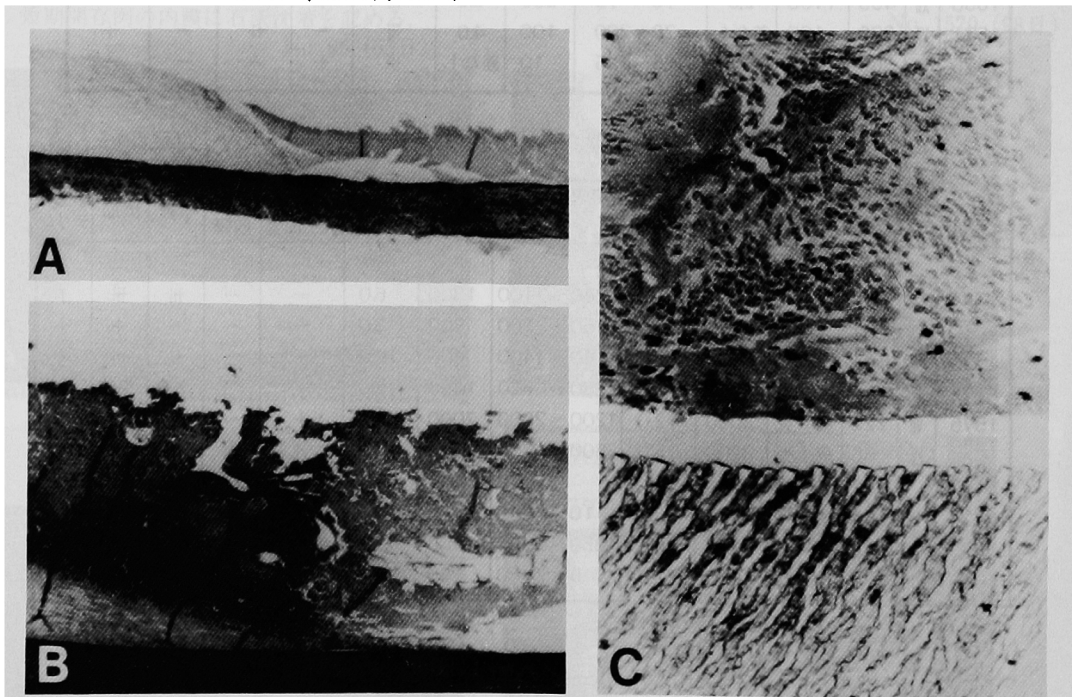


図15. A. 器質化した内膜から凝固壊死への移行部, No. 58 (372日)(×3)  
 B. 全層にわたる肥厚した凝固壊死部。血球成分が多数みられる。 No. 34 (373日)(×10)  
 C. 凝固壊死部の細胞の核は消失したり変形している。細胞間に赤血球を認める。 No. 25 (310日)(×100)

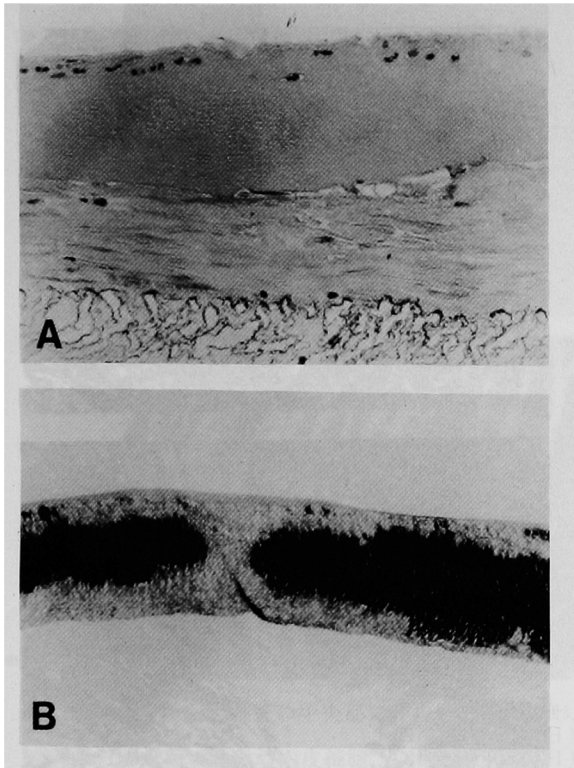


図16. A. 上大静脈再建群の凝固壊死例。上層に薄い内皮細胞層がみられ、深部には器質化された層がみられる。No. 1571(379日)( $\times 100$ )  
 B. 上大静脈再建群の薄い器質化された内膜形成と人工血管内に石灰沈着を認める。No. 1622 (461日)( $\times 10$ )

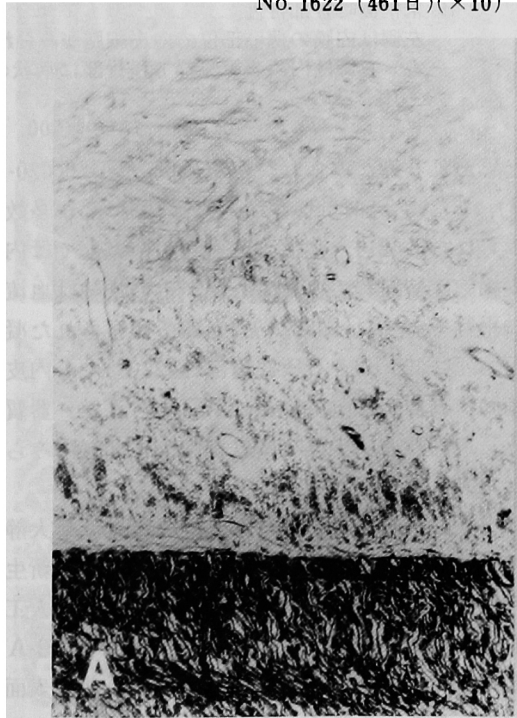


図17. A. 粗な結合織部の出血と細血管の発達した例, No. 12 (301日)( $\times 25$ )  
 B. 出血壊死部の赤血球とヘモジアルン(濃染部)の沈着を認める。No. 11 (298日)( $\times 100$ )

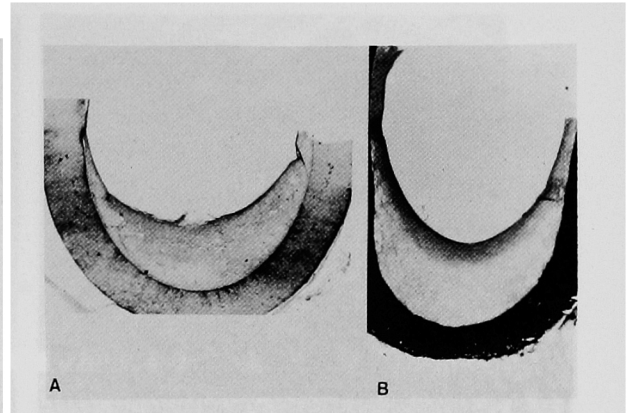
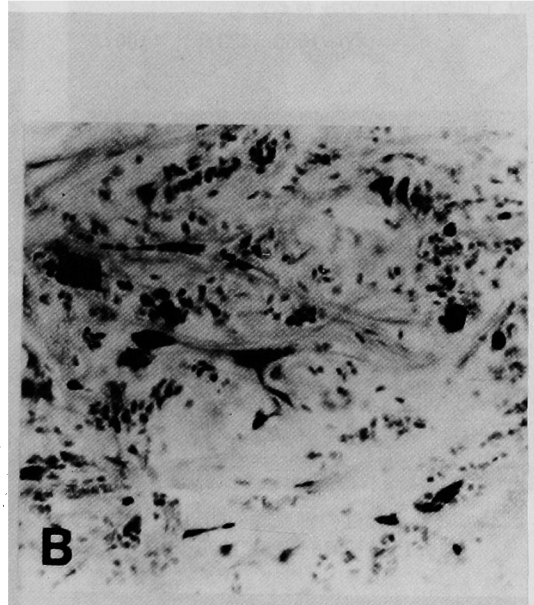


図18. 変形人工血管の半横断面と内膜の厚さの違いを示す。  
 A. No. 9 (300日)( $\times 3$ )  
 B. No. 11 (298日)( $\times 3$ )

の如く、下大静脈再建群65%、上大静脈再建群100%にみられた。人工血管の種類別にみるとFL 10 $\mu$  38%、20 $\mu$  80%、30 $\mu$  100%にみられ、全体を平均すると75%と高率に石灰沈着を認めた。石灰沈着は人工血管内の方が著明で、内膜側は人工血管に接した粗な結合織内に沈着していた(図19)。

#### 7. 走査電顕的所見

下大静脈再建群の長期生存例における新生内皮細胞は内面をほぼ全体に被っていた。人工血



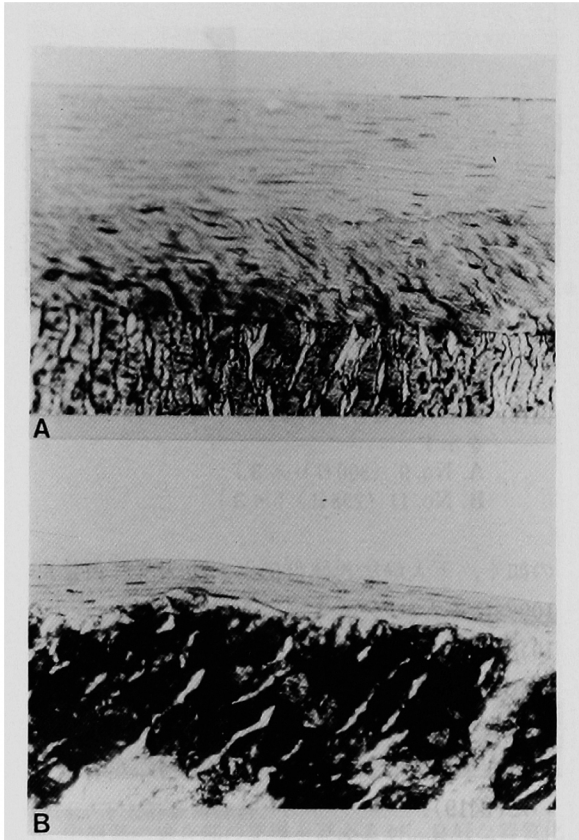


図19. 上大静脈再建群.

- A. 人工血管と内膜の基底部に石灰沈着がみられる.  
No. 1627 (447日)(×100)
- B. 主に人工血管内に石灰沈着をみる.  
No. 1650 (433日)(×100)

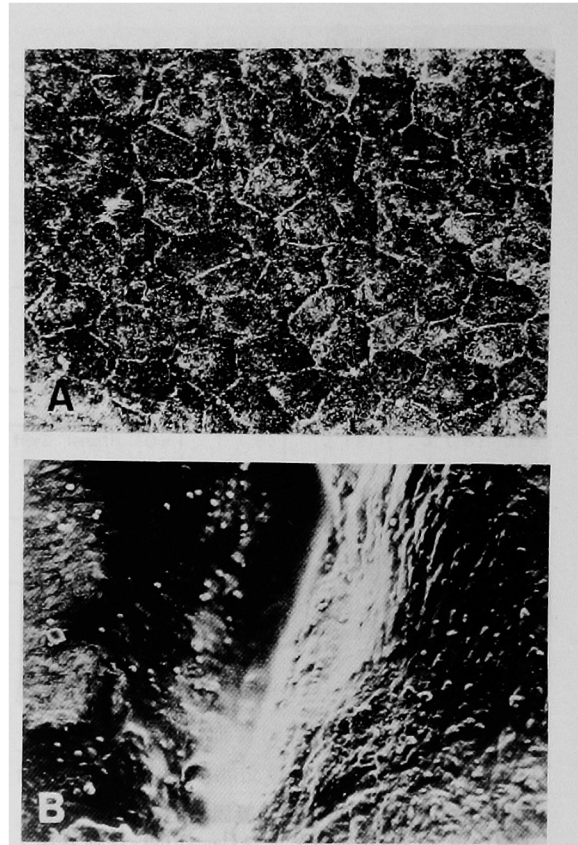


図20. A. 吻合部付近の大小不同の内皮細胞の配列を認める.  
No. 27 (302日)×500

- B. 末梢側吻合部付近.  
左側は内膜の薄い部位で内皮細胞がみられる。右側は内膜の肥厚部で移行部に溝状のものを認める。

No. 1500(378日)×200

と思われる溝がみられた例が数例あった(図20-B)。また吻合部付近には細血管の開口部が多数みられた(図21)。移植人工血管の中央部では内皮細胞は紡錘形で扁平であり、その長軸は血流に平行であった(図22-A)。顕微鏡で観察された凝固壊死(図22-B)。石灰沈着部(図22-C)にも内皮細胞が表面を被っているのが認められた。器質化した内膜上に未熟な内皮細胞がまばらにみられた例もあった(図22-D)。

上大静脈再建群の吻合部付近の所見は下大静脈再建群と同様であった。中央部の所見は新生内膜の非常に薄い例が多く、内皮細胞下に人工血管の matrix による凹凸がみられた(図23-A)。また所々内皮細胞がなく、薄い fibrin 網で表面が被われている箇所もみられた(図23-B)。

病死や事故死した例では、吻合部付近は内皮

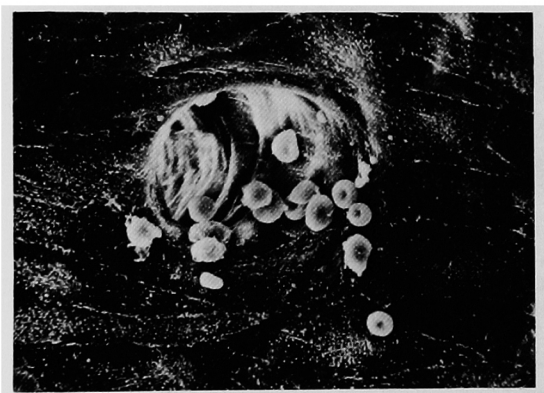


図21. 吻合部付近の細血管の開口部.  
No. 1500 (378日)×1000

管の FL の違いによる内皮形成の差はみられなかった。吻合部付近は大小不同の内皮細胞が並んでいる例が多くみられた(図20-A)。吻合部付近の内膜肥厚部に宿主静脈と肥厚内膜の境界



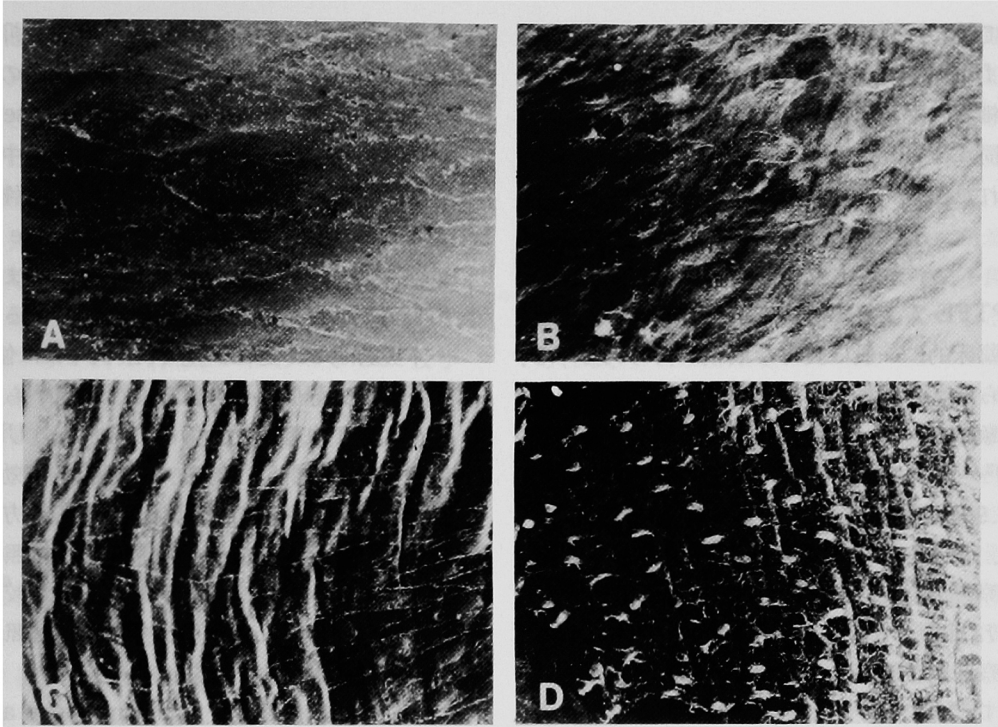


図22. A. 移植人工血管の中央部で内皮細胞は紡錘形、型、大きさも同一で血流に対して長軸方向が平行である。No. 1465 (377日) ×1000  
 B. 凝固壊死上の内皮細胞。No. 1495 (384日) ×1000  
 C. 石灰沈着上の内皮細胞。No. 1473 (370日) ×500  
 D. 器質化した内膜上に未熟な内皮細胞の散在を認める。No. 1518 (289日) ×500

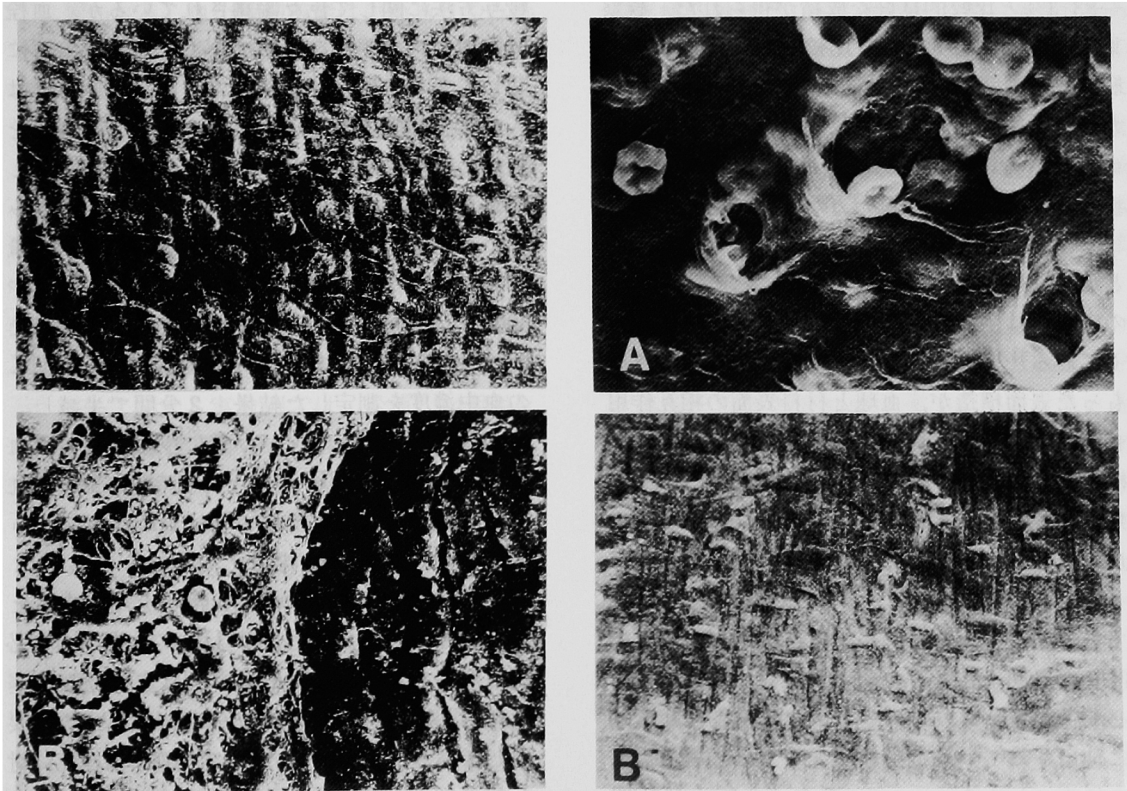


図23. 上大静脈再建群 A. 内膜の薄い部位で内皮細胞下に人工血管の結節の凹凸をみる。No.1571(379日) ×500 B. 人工血管上に薄いフィブリン網の形成をみる。右側には人工血管の結節がみえる。No.1564 (300日) ×1000

図24. A. 早期に病死した例で厚い内膜内に多数の赤血球埋没を認める。No. 1459 (66日) ×2000  
 B. 未熟な内皮細胞が散在している。No. 1624 (164日) ×500

細胞で被われているが、中央部では内皮細胞がなく fibrin 網内に血球が埋っている例 (図24-A), 細胞の配列に乱れがあり, 細胞が疎らで大小不同がみられる例 (図24-B) 等様々な所見がみられた。

## 考 察

EPTFE 人工血管は静脈系への応用でも実験的、臨床的に一般に良好な成績が得られている。これらのうち腎静脈より末梢側の下大静脈再建の実験成績をみると、その開存率は40%—82%<sup>30,33,44)</sup>である。本実験ではその開存率は20%—42.9%と諸家に比べかなり成績が不良であった。しかし、安武<sup>44)</sup>は定期的に屠殺して最終観察期間は563日であったが、諸家の観察期間は72日<sup>30)</sup>、9ヵ月<sup>33)</sup>と短く、本実験では最終観察期間が384日、平均331日と長く、閉塞、病死するまで途中では屠殺を行わなかった。そのため開存率の差が生じたものと思われる。

上大静脈再建の開存率は諸家の報告では33.3%—100%<sup>25,32,33,44,45)</sup>であった。本実験では80%—83.3%と比較的良好な成績が得られた。観察期間は7ヵ月—500日と比較的長く、本実験も最終観察期間461日、平均397日であった。上下大静脈再建の開存率を比較すると上大静脈再建の方が有意( $p < 0.025$ )に良好であった。下大静脈の開存率はFLの短い方が良好であった。

EPTFE 人工血管の内面の特性として親水性と疎水性の二親性を有しており、特にPS 2-4  $\mu$ の内表面は生体血管と類似した濡れの特性を持っている<sup>31,46)</sup>。今井<sup>9)</sup>は0.1—2  $\mu$ の不均質さをもった表面構造が、血球と材料表面の相互作用を減少させ抗血栓性を示すと述べており、この構造がPS 2  $\mu$ のEPTFE人工血管の内表面と類似している点もPS(FL)小さい方が開存率の良好なことを示唆している。

EPTFE人工血管はそれ自体抗血栓性を有しているが、下大静脈のように血流が遅い部位の開存率を向上させるためには抗凝血薬の使用の必要性が考えられる。一般的に実験的、臨床的に使用されている抗凝血薬としては、凝血因子を低下せしめるcumarin系のwarfarin<sup>18,21,22)</sup>と精製蛇毒のbatroxobin<sup>25)</sup>、活性型凝血因子

を阻止する heparin<sup>9,22)</sup>、血小板凝集抑制剤の aspirin<sup>47)</sup>と dipyridamole<sup>26)</sup>、線溶系の阻害因子である UK<sup>24,48-58)</sup>と streptokinase<sup>57)</sup>、血漿増量剤である dextran<sup>21,23,47)</sup>、血清中の主要な界面活性物質である lecithin の前駆物質と考えられる cytidine-diphosphatecholine ( nicholine)<sup>20)</sup>、その他血管拡張剤等が単独または併用して使われて開存率を向上させている。

本実験はUKとDPをそれぞれ単独に使用して腎下部下大静脈再建を試みた。藤原<sup>24)</sup>らは Gore tex 人工血管を上大静脈に移植し、UK投与群100%、対照群54.5%とUK投与の有効性を報告している。本実験は藤原と同様の投与方法で下大静脈再建を行った。早期開存率は対照群と比べ有意差はみられず、晚期開存率は比較的良好であったがいずれも低下しており、対照群と比べても有意差はなかった。

UKは尿中に存在する plasminogen activator の1種で plasminogen を活性化し、生じた蛋白分解酵素 plasmin が fibrin を分解する作用を有している<sup>57,58)</sup>。以前よりUKの投与量、投与方法に関して色々論議されているが、血栓予防のための明確な規準はなく、血栓の溶解に関して多くの報告がなされている。大原ら<sup>48)</sup>は人血漿を凝固させ、UKを加えその溶解現象を調べた結果、75単位/4mlで完全に溶けたとしており、犬の血漿では200単位/4mlで溶解をみている。臨床的に効果あるUK投与量は初日量30000単位、維持量10000単位という報告例<sup>48)</sup>や5000—25000単位の投与で血栓溶解がみられたという報告例<sup>49)</sup>がある。Woodardら<sup>50)</sup>はUKの血中濃度を測定した結果、2分間で半減し、肝と腎がUKをとりこみ、後に少量ずつ循環血液中に放出してUKの量と持続時間が調節されているとしている。松尾ら<sup>51)</sup>はUK代謝のtwo compartment model を考え、UKのone shot投与と持続投与の併用が血栓溶解を増強すると述べている。また最近ではUKの大量投与の必要性がいわれている。三島ら<sup>52)</sup>は末梢動脈閉塞症に対してUK 60000単位/日以上以上の投与が必要としており、Mazelら<sup>53)</sup>は末梢血管血栓症に対し総量20万—90万単位のUK投与で良好な成績を得ている。少量投与の場合血中fibrinogenの

rebound 的增加と凝血能の亢進が起る可能性があるため、投与速度とか他の抗凝固療法の併用の必要性がいられている<sup>54)</sup>。UK の他剤併用例としては low molecular weight dextran が有効であると基礎的<sup>55)</sup>、臨床的<sup>56)</sup>報告がなされている。

血液学的検査では少量の UK 投与は凝固線溶系にはほとんど影響を与えないとされており<sup>57,58)</sup>、本実験でも PT, TT, HPT において UK 投与による有意差はなかった。In vitro で多量投与時 APTT, PTT, TT が有意に延長した例がある<sup>58)</sup>。Fibrinogen 量は UK 投与により減少した例<sup>24)</sup>や変化しなかった例<sup>58)</sup>がある。本実験でも投与による変化はみられなかったが、術後1日目は手術当日と比べ有意に増加しており、対照群も増加しているため、手術による影響が考えられる。血小板機能について血小板数は変化なく<sup>24)</sup>、粘着能は低下した例<sup>24)</sup>と変化しなかった例<sup>55,58)</sup>があり、凝集能は抑制された例<sup>55,57)</sup>が報告されている。本実験では血小板数は術後一時減少しているが、これは手術侵襲と関係あるように思われる。血小板粘着能は手術当日のみ低下がみられ、血小板減少と手術による影響が考えられる。

本実験における UK 投与による開存率と血液凝固学的所見との関係について明確な結論は得られなかった。UK 投与量、投与時間、投与期間、併用剤との関係は今後の検討が必要と考えられる。

次に pyrimido pyrimidine 誘導体の1つである dipyridamole を投与してみた。静脈再建の DP 投与に関する実験例では、松浦<sup>24)</sup>は静脈を移植し、多量投与群の方が良好な開存率が得られたとし、長谷川<sup>59)</sup>は woven teflon graft を移植し、DP 投与群の方が100%の開存率が得られたと述べている。外国の報告例では動脈移植例で aspirin と DP の併用投与がなされており<sup>60,61,62)</sup>、それぞれ良好な開存率が得られている。DP の投与量としては10mg/kg/day の継続投与例<sup>59)</sup>と 20mg/kg/day の多量投与例<sup>24)</sup>の報告がある。本実験では20mg/kg/day とした。投与方法は術前より投与する例<sup>61,62)</sup>もあるが本実験では術当日は静注で投与し、翌日より朝夕 2

回に分け、経口的に投与した<sup>24,59)</sup>。投与期間は10ヵ月の長期投与例<sup>59)</sup>があるが、移植人工血管の吻合部は4週間前後でかなり安定した状態になることと早期血栓予防の目的のための2点から、本実験では1ヵ月間とした。しかし、結果的には早期開存率は比較的良好であったが、下大静脈再建では晚期開存率は予想外に不良で長期間の薬物投与の必要性を示唆していると考えられる。

DP の血栓予防剤としての最初の報告は1964年<sup>63)</sup>であり、抗血栓性のある adenosine の血中よりの消失を遅延させて血小板の凝集を抑制したといわれ、1965年<sup>64)</sup>には動脈の障害時に DP 投与群は白色血栓形成が抑制されたと報告されている。最初の臨床投与報告<sup>65)</sup>は1968年で、心臓弁膜手術後に DP と抗凝血薬の併用投与群に血栓、塞栓が有意に減少したと述べている。それ以後 DP は虚血性心臓薬としてばかりでなく、弁置換後抗血栓剤として広く投与されている<sup>66,67,68)</sup>。その他の臨床例としては末梢動脈血栓症<sup>69)</sup>、深部静脈血栓症<sup>70)</sup>、血栓性血小板減少性紫斑病<sup>71)</sup>、糖尿病性壊疽<sup>72)</sup>、急性腎障害<sup>73)</sup>等に有効性があるとされている。多くの場合 aspirin など他の抗凝血薬との併用がなされている。

DP の血小板粘着、凝集以外の血液凝固機能に対する作用を研究した報告は少ない。本実験では PT, TT, HPT, Ca 再加凝固時間などでは DP 投与による有意差はなかった。人工血管移植例で DP 投与による fibrinogen 量、plasminogen 量は変化がみられなかった<sup>74)</sup>とされているが、本実験では有意に減少した。これは DP が直接肝での fibrinogen 産生に影響を与えるものか、血小板 fibrinogen が増加するため結果的に fibrinogen 量が減少してくるものか不明であるが、fibrinogen 量の減少は血栓予防の目的からみれば望ましい結果である<sup>67)</sup>。血小板数は比較的増加しているが有意差はみられなかった。血小板の質的低下に対する生体反応としての量的増加とも考えられるが、DP の血小板生存率の改善作用、血小板消費量の減少作用、血小板寿命の正常化作用の結果とも考えられる<sup>75)</sup>。臨床的には DP 投与により体外循環中血小板数の減少は抑制され<sup>76)</sup>、人工弁置換術において血

小板粘着能の低下にともなって血小板数の増加が認められている<sup>67)</sup>。

血小板粘着能の減少率は29.5%で有意に低下したがこれは DP 本来の薬理作用の結果と思われる。実験的に粘着能は DP 100—500  $\mu\text{g/ml}$  blood で抑制され<sup>77)</sup>、犬の静脈移植で 20 mg/kg/day 投与した場合57.8%も有意に低下した<sup>26)</sup>。臨床例では DP 静注または75—100 mg/day 経口投与により低下した<sup>77)</sup>とし、体外循環中の投与例でも粘着能は低値を示し、術後の回復過程でも低い傾向であった<sup>76)</sup>。弁置換後225 mg/day<sup>68)</sup>、400 mg/day<sup>67)</sup> 投与にて粘着能の低下をみている。血小板凝集能は ADP の最終濃度が  $2 \times 10^{-6}$  M の場合、術後2週間値が22.4% ( $p < 0.05$ ) の減少をみたが4週間値は有意に減少しなかった。ADP 凝集は DP 50  $\mu\text{g/ml}$  PRP 以上で抑制され<sup>77)</sup>、臨床的に DP 30—50 mg 静注、200—600 mg/day 経口投与すると抑制される<sup>78)</sup>と報告されている。体外循環直前に DP を1—2 mg/kg 投与すると凝集能は抑制されないが微小血栓の発生を予防し、末梢循環、臓器保護に有効だといわれている<sup>76)</sup>。

TEG では術後2週目の r 値のみが有意差があった。r 値の延長を認める例<sup>26)</sup>もあるが、r 値と k 値は特に有意差なく、ma 値の縮少が認められ、ma 値は血小板数と最もよく相関しているとした報告<sup>67)</sup>がある。TEG における DP 効果判定は難しいことを示唆している。

DP の血中濃度と血小板機能の関係は諸家の報告<sup>68,77,78,79)</sup>の如く in vitro と in vivo の間に大きな差がある。本実験でも血中濃度は個々の差が大きく、しかも平均値が0.49  $\mu\text{g/ml}$  と低い。粘着能、凝集能は有意に低下した。しかし個々の血中濃度と血小板機能を比べると相関関係は明確でなかった。DP の投与方法、投与量、投与期間、採血時間等問題が多く残されている。

人工血管の開存を確かめる手段としての血管造影は撮影方向、血流の乱れなどにより必ずしも正確な内腔状態を示すものではない<sup>29)</sup>といわれているが、比較的簡単で、閉塞や狭窄状態を知るのに役立つ方法である。静脈再建では副行路の発達がしばしばみられ、本実験でも開存例

の内4例に副行路が認められている。腎下部下大静脈は閉塞しても一過性に後肢の浮腫がみられるのみで、死亡するには至らない。主な副行路は腰静脈、椎骨静脈、下腸間膜静脈、卵巣・精巣静脈、腹壁静脈などである。上大静脈は急速に閉塞すると死亡する例もあるが、長期間狭窄後に閉塞する場合は死亡していない。主な副行路は肋間静脈、奇静脈、内胸静脈などである。さらに人工血管周囲組織の小静脈の拡張、発達が認められる。このように静脈再建においては副行路が発達しやすく、そのために大静脈の血流量、血流速度の減少が人工血管の狭窄、閉塞をおこしやすい。この問題は開存率を低下させている原因のひとつと思われる。

長期開存における人工血管の短縮はすべての人工血管で問題となるが、EPTFE 人工血管の場合2—11%で比較的軽度であった。他家の報告では軽度な短縮例<sup>44)</sup>から20—30%の短縮例<sup>32)</sup>までさまざまである。同じ EPTFE 人工血管でも FL の長い方が軟く、短縮率が大きく、外からの圧迫に対して弱い。下大静脈再建では静脈圧が低く、腹腔内圧が陽圧であることから人工血管に変形をきたしやすく、特に FL 30  $\mu$  では全例圧迫され扁平化していた。一方上大静脈再建では胸腔内が陰圧であること、心循環による拍動血流であるため変形は軽度であるが、FL 30  $\mu$  では大動脈、気管による圧迫変形が強くみられた。人工血管の短縮による開存率におよぼす影響ははっきりしなかった。しかし、変形は血流の変化、血流量の違いを生じ、内膜形成過程、副行路の発達形成に影響をおよぼしたと思われる。

本実験の長期開存例の内膜治癒形態は様々な像を示した。Wilson ら<sup>80)</sup>は下大静脈再建に際し A-V fistula を造設して血流を増すことにより薄い内膜形成を認めたが、反対に厚い仮性内膜を形成した報告<sup>33)</sup>もある。上大静脈再建では FL の短い人工血管では白色の薄い平滑な内膜形成で、赤色血栓は認められなかったと報告されている<sup>41,44,81)</sup>。

人工血管移植におけるひとつの問題として吻合部の内膜肥厚があげられる。EPTFE 人工血管の大静脈再建における吻合部内膜肥厚は全て



の報告者が認めており、本実験でも程度の差はあるものの、その頻度は極めて高度であった。静脈造影で狭窄の程度は推測できるが、必ずしも内膜肥厚の実測値とは一致しなく<sup>29)</sup>、摘出標本の切断面を顕微鏡で測定した。肥厚の原因として Smith ら<sup>82)</sup> は吻合部の初期の血栓が後に厚い新生内膜になるとし、年月とともに肥厚が増し30—40%の狭窄をきたしたと述べている。Faulker ら<sup>83)</sup> は犬の大腿静脈再建例において吻合部血栓のため、1週間以内に全例閉塞をきたしたと述べ、細い静脈への EPTFE 人工血管移植に疑問を投げかけている。吻合部狭窄の原因として宿主静脈と人工血管の径の違いを指摘した報告<sup>33)</sup>があり、本実験でも吻合時宿主側の静脈が収縮するため径が細くなり、静脈と人工血管の内腔を一定の径に保とうと吻合部狭窄をきたしたと思われる例があった。また宿主血管の内膜および中膜が吻合部を越えて伸展し、吻合部肥厚をきたした報告<sup>45)</sup>もあり、本実験例でも同じ様な例を認めている。一般に吻合部狭窄の原因として血管内膜の損傷、血管断端の内翻や吻合部の皺形成、吻合部外側の血腫形成、感染等が考えられる。本実験例で全身状態が悪く病死した例に内膜の肥厚を認めたことから全身管理も当然必要となろう。FL の違いによる吻合部肥厚の差は FL 10 $\mu$  と 29 $\mu$  を比較して 29 $\mu$  の方が吻合部狭窄が強いという報告<sup>32)</sup>があるが、本実験では有意差はなかった。動静脈瘻を設置した時の内膜肥厚は 1.6% にすぎず、対照群では 22.5% であったという報告<sup>7)</sup>があり、静脈内圧と血流量、血流速度の増加が内膜肥厚の抑制に効果があるとしている。著者の実験で上大静脈再建例の方が下大静脈再建に比べ吻合部肥厚が少ない傾向がみられたことは、血流量、速度、圧の違いによるものと思われる。

吻合部の血栓、肥厚の原因のひとつとして縫合糸の問題がある。一般に静脈再建における縫合糸は monofilament で組織反応の少ない材料が望ましいとされており、著者は 5—0 nylon 糸を使用した。SMO 鋼線が比較的秀れており、nylon 糸は切れやすく、弛みやすいが組織反応が少なく、連続縫合によいとされている<sup>1,16)</sup>。

EPTFE 人工血管の静脈再建に使用されている縫合糸は nylon<sup>15,44)</sup>、Nesco polyester<sup>30)</sup>、tevd-ek<sup>32)</sup>、Ethiflex<sup>82)</sup>、polypropilen<sup>83)</sup>、silk<sup>84)</sup>、prolene<sup>85)</sup> など様々であり、特に深い検討はなされていない。どの報告者も述べているように、組織学的には吻合部はよく器質化されており、これは宿主側の細血管より十分な血液、栄養が確保されているためと思われる。

移植人工血管中央部の所見は諸家の報告でも様々な形態をとるとされている。下大静脈再建の移植後 2 ヶ月目の所見で PS(FL) の小さい人工血管の方が薄い仮性内膜を形成し、開存率も良好で、PS (FL) の大きいものでは赤色血栓膜を形成した報告<sup>30)</sup>もあり、また A-V fistula の設置により薄い平滑な肉芽形成が得られている<sup>80)</sup>。この EPTFE 人工血管は他の人工血管と比べると仮性内膜形成は良好で、組織反応も弱いと優れているという報告<sup>33)</sup>もある。しかし著者のように長期間観察した実験例で、吻合部の器質化した厚い部位から中央部の薄い部位に向けて連続的に凝固壊死を示した例を多数認めた報告例はない。そしてこの凝固壊死は一度ある時期に完成された仮性内膜が血流の途絶えることにより生じたものか、最初から未熟のまま仮性内膜が発達し、凝固壊死様に移行したか確認できなかった。しかし多くの報告者が中央部の赤色部を未熟な仮性内膜、血栓内膜と述べており、また木村<sup>45)</sup> は仮性内膜内に光顕で、elastica Van Gieson 染色で黄色を呈し、細胞に乏しく、変性 fibrin を中心とした構造をみたと述べている。この像が著者の凝固壊死像と一致するように思われるが、壊死の概念を取り入れた報告はない。そしてこの fibrin 膜構造は抗血栓性にすぐれ、内膜の厚さも数 $\mu$  にすぎず安定している<sup>45)</sup>といわれるが、著者の実験から推察すると症例により、血栓が付着したり、石灰沈着が生じたり、内皮細胞が剥離されたり、壊死層が増したり、絶えず不安定の状態にあるのではないかと思われる。また壊死部や粗な結合織部には血球成分が多数みられ、これが肉眼的に赤色を呈しているものと思われる。この壊死像は下大静脈再建群に多数みられ、上大静脈再建群にはほとんどみられなかったことは血流、静脈圧等の循環動

態の違いによるものと思われるが、確かな知見は得られなかった。中央部の内膜の厚さは壊死の有無にかかわらず様々で、人工血管の種類、UK 投与、DP 投与に関係なく有意差がなかった。

次に上大静脈再建に関する報告では、10週間の開存例で collagen 化は全内腔にわたって完成されており表面を一層の内皮細胞が被っていたとし<sup>81)</sup>、長期開存例では内膜内に血球成分や線維芽細胞を認めなかった<sup>44)</sup>と報告している。また FL 4 $\mu$  の場合直接内皮細胞が人工血管に接している例があり、FL 29 $\mu$  の場合結合織が粗で浮腫状、未成熟で血球成分が残存していた<sup>32)</sup>と報告されているが、同様に PS (FL) の小さい人工血管の方が内皮の厚さが薄く100 $\mu$ 程度である<sup>45)</sup>といわれている。本実験でも凝固壊死は1例のみで他は充分器質化されており、数 $\mu$ の厚さの箇所も多くみられた。ただ FL の差による内膜の厚さの差は有意差がなかった。他の報告者と同様、上大静脈再建の中央部の内膜形成は厚さの点からは理想的であった。

細い静脈再建において、Faulkner<sup>83)</sup>は吻合部血栓で全例早期に閉塞したと述べ、Florian<sup>86)</sup>は開存率88%と良好であるが FL 100 $\mu$  Gore tex 人工血管の内面に壊死と出血を認めており、その原因は毛細血管の崩壊によるものとしている。

EPTFE 人工血管の静脈再建における石灰沈着の報告例は非常に少なく、Soyer<sup>84)</sup>が胸部下大静脈再建群において66%認めているのみである。本実験では下大静脈再建群65%、上大静脈再建群100%と多数例の石灰沈着を認めたが、他に報告例はなく、その発生率の違いは説明できない。平織 teflon の下大静脈再建<sup>6)</sup>で仮性内膜内に12.8%の石灰沈着を認め、その原因として有孔性の小さい人工血管では中央部の内膜器質が遷延し、変性、石灰沈着や壊死をきたすと述べており、著者の場合も同じ機序と考える。凝固壊死像が多い FL の短い人工血管の方が石灰沈着が少なく、また凝固壊死像の多い下大静脈再建の方が上大静脈再建に比べ石灰沈着が少ない結果となり、石灰沈着と凝固壊死の関係が相反している。この一見矛盾した結果は興味深い説明できない。石灰沈着の他の原因として移植

材料、移植年数、実験動物の種類、年令、栄養状態等々考えられる。長期開存を必要とする人工血管の内膜と人工血管壁内に多数の石灰沈着を生じたことは問題でありさらに検討を要する。

次に EPTFE 人工血管の新生内膜を走査電顕で観察検討した報告は多い<sup>32,44,45,81)</sup>。新生内皮細胞の由来は吻合部より伸びてくる説<sup>44,81)</sup>、流血中の新生内皮細胞に化生する何らかの細胞が存在する説<sup>83,88)</sup>、人工血管の外側から繊維間隙へ侵入した毛細血管が内腔に開口し、その内皮から発生する説<sup>89)</sup>などの諸説がいわれている。全く細胞を通さない不織布人工血管による移植実験でも、内皮細胞が内面を被ったと報告<sup>90)</sup>しているが、本実験でも FL の短い細胞組織侵入の少ない EPTFE 人工血管の内膜上や凝固壊死、石灰沈着などの不安定な部位にも内皮細胞が形成されていることから、流血中の何らかの細胞が関与していると思われる。しかしその細胞の同定はできなかった。吻合部付近は全例、確かに宿主側の静脈から内皮細胞が連続性に続いている像がみられた<sup>44,45)</sup>。しかし本実験の電顕試料のなかには吻合部付近に溝状のものがみられ、その部位の内皮細胞の配列が断裂しているように見え、その連続性が確認できなかった。同じ標本の光顕試料ではその溝がみられず、宿主静脈と器質化した内膜の境界部とも思われた。その溝の成因ははっきりしないが、電顕標本製作中の宿主側静脈の収縮等人工的なものとも思われた。

仮性内膜が非常に薄い部位では fibrin 膜や内皮細胞下に人工血管の matrix の凹凸が透視できた。またこの fibrin 膜は内皮細胞の生着には重要であり、それ自体が抗血栓性を有しているといわれている<sup>90)</sup>。内皮細胞の配列は成熟した細胞群では長軸方向はほぼ血流に沿って平行であった<sup>91)</sup>。しかし内皮細胞下に直角に配列する基底細胞<sup>91)</sup>は確認できなかった。また成熟した内皮細胞は micro villa が少ない<sup>81)</sup>といわれているがはっきり確認できなかった。EPTFE 人工血管の新生内膜上の内皮細胞の完成時期は10週間<sup>81)</sup>から12週間<sup>44)</sup>で密におおわれ、完成するといわれている。著者の実験の場合長期間観察を目的とし、また結果的に様々な治癒形態を示し

たためはっきりした完成時期は決められなかった。このように走査電顕的には EPTFE 人工血管の内皮形成における特長的な結果は得られなかった。

最近、静脈系における EPTFE 人工血管の臨床応用の報告が増加しているが、移植部位は主に上大静脈<sup>91,92)</sup>、門脈<sup>93)</sup>、上腸間膜静脈<sup>94)</sup>、腸骨静脈<sup>95)</sup>など比較的広範囲で、血流量の多い太い静脈に移植されている。原疾患により経過は様々であるが術後経過がまだ短く長期開存例も少なく、今後の追跡研究が必要と思われる。

動脈系はともかく静脈系における EPTFE 人工血管の移植は著者が検討した如くいまだ多くの問題があり今後の検討にまちたい。

## 結 論

FL 10 $\mu$ 、20 $\mu$ 、30 $\mu$ の3種類の EPTFE 人工血管を犬の腎下部下大静脈と上大静脈に移植した。下大静脈再建では抗凝血薬である UK と DP を投与して、非投与群と比較検討した。上大静脈再建では薬物投与はしなかった。移植後2日より461日までの開存率を調べ、初期の血液凝固系検査、移植人工血管の肉眼的、光顕的、走査電顕的所見につき比較検討し下記の結果を得た。

1. 下大静脈再建における2週間目の早期開存率は I、IV、VII 群の FL 10 $\mu$  EPTFE 人工血管が 85.7%、83.3%、85.7% と良好であったが、晩期開存率は 42.9%、66.6%、42.9% と低下した。また DP を1ヵ月間投与した VII、VIII、IX 群の早期開存率は 85.7%、75%、75% と良好であったが、晩期開存率は 42.9%、25%、50% と低下した。対照群、UK 投与群、DP 投与群、人工血管の種類別における早期晩期間の開存率には有意差を認めなかった。上大静脈再建では人工血管の種類別の早期開存率は 80%、80%、83.3% と良好で晩期開存率も同率で良好であった。

2. UK 投与群における血液凝固学的検査は特に有意差がみられず、人工血管の閉塞例と開存例との間にも明確な関係は得られなかった。DP 投与群では fibrinogen 量の低下、血小板粘着能、凝集能の低下、TEG の r 値の延長に有意

差が認められた。

3. 下大静脈再建群の長期開存例の光顕的所見は、一般に吻合部付近は肥厚し器質化され、肉眼的には白色をおびており、中央部では凝固壊死のため内膜の器質化が不十分で、肉眼的に赤色をおびた例を多数認めた。吻合部の肥厚は移植人工血管の中樞側の方が厚い傾向がみられたが、人工血管の種類別には有意差が認められなかった。凝固壊死は全体的にみると 59% をしめしたが、FL 30 $\mu$  の人工血管では 23% で、FL の長い程凝固壊死の割合が少なかった。上大静脈再建群では吻合部付近の肥厚は下大静脈再建に比べて少なく、凝固壊死例も 1 例 (14%) のみであった。中央部の厚さは数 $\mu$  の箇所もあった。

石灰沈着は下大静脈再建群で 65%、上大静脈再建群では 100% と高率で、ほとんどの例が人工血管内にみられた。人工血管の種類別にみると FL 30 $\mu$  の人工血管で 100% にみられた。凝固壊死と石灰沈着の発生率の関係は FL の違いにより反比例していたが、その理由はわからない。

全例の人工血管に変形と短縮を認めた。

4. 長期開存例における走査電顕像では、新生内皮細胞は人工血管内面をほぼ全体に被っていた。吻合部付近は大小不同の細胞がみられ、中央部では血流の走向に平行に紡錘形の扁平な内皮細胞がみられた。凝固壊死部や石灰沈着部の表面にも内皮細胞が認められた。

以上のことから、EPTFE 人工血管の静脈系の臨床応用は現在 FL 30 $\mu$  の Gore tex 人工血管が使用されているが、実験成績では FL 10 $\mu$  の人工血管がより有利であり、この人工血管の製品化が望まれる。またこの人工血管による静脈再建には抗凝血薬の併用が必要と考えられる。しかし、長期間における成績を向上させるためには今後解決すべきいくつかの問題点が残されている。

稿を終えるに臨み、御懇切なる御指導、御校閲を賜った恩師砂田輝武名誉教授ならびに寺本滋教授に深甚なる謝意を表します。また終始直接御指導、御助力を賜った岡山大学温泉研究所古元嘉昭助教授、岡山大学第2外科教室内田發三講師ならびに清水康広博士、および第2病理学教室元井信講師に心より

謝意を表します。また本研究の実施にあたり、御助言、御協力をいただいた東京大学胸部外科松本博志博士、および岡山大学第2外科教室諸兄、岡山大学温泉研究所諸兄に心から感謝致します。

本論文の要旨は第16, 17回日本人工臓器学会大会, 第19, 20回日本脈管学会総会で発表した。

## 文 献

1. 木島三夫：静脈移植に関する実験的研究。日外会誌, **68**, 1—28, 1967.
2. 杉江三郎：静脈の外科, その研究道程と将来。臨外, **23**, 771—783, 1968.
3. Scherck, J.P., Kerstein, M.D. and Stansel, H.C.: The current status of vena caval replacement, *Suergery* **76**, 209—233, 1974.
4. 田辺達三：静脈の外科。脈管学, **15**, 155—159, 1975.
5. Steinman, C., Alpert, J. and Haimovici, H.: Inferior vena cava bypass grafts an experimental evaluation of a temporary arteriovenous fistula on their long term patency. *Arch. Surg.* **93**, 747—754, 1966.
6. 山口昭：静脈移植の研究, 特に下大静脈移植における動静脈瘻作成の意義。移植, **2**, 98—112, 1967.
7. 光岡洋：静脈移植の研究, 末梢性動静脈瘻の移植 Teflon 人工血管開存率におよぼす影響。日胸外会誌, **19**, 1051—1067, 1971.
8. 島毅：静脈移植に関する実験的研究, 主として同種材料による上下大静脈移植。日胸外会誌, **18**, 636—649, 1970.
9. 今井利賢：静脈移植の研究, 主として特殊な合成代用血管材料および表面加工の検討について。日胸外会誌, **18**, 962—985, 1970.
10. 高橋透：静脈移植の研究, とくに保存同種, 異種血管片の移植成績および異種血管移植犬における血清抗体の証明。日胸外会誌, **14**, 613—632, 1971.
11. Hasegawa, T., Mizuno, A., Matsumoto, H., Fukushima, K., Fuse, K., Saigusa, M., Takamatsu, T. and Fukada, E.: Use of copolymer graft developed to serve in venous prostheses. *Surgery* **74**, 696—702, 1973.
12. 永岡喜久夫：静脈移植の研究, 酵素処理同種, 異種動脈の応用。日外会誌, **81**, 226—235, 1980.
13. Egusa, S.: Experimental study of vascular graft. Replacement of inferior vena cava with crimped woven tetoron (polyester) grafts and those reinforced with stainless steel coil. *Acta Med. Okayama* **22**, 65—81, 1968.
14. 松本博志：抗血栓性物質の開発研究, 人工血管材料を中心として。日本医師会雑誌, **80**, 25—37, 1978.
15. 榎岡進：静脈移植に関する実験的研究, とくに各種血管縫合糸の影響について。日胸外会誌, **12**, 1002—1020, 1964.
16. 橋本行：下大静脈に対する自家静脈移植。日外会誌, **66**, 1504—1522, 1965.
17. Demetz, A., Philips, L.L., Habit, D.V. and Jacobson, J.H.: Use of fibrinolysin in experimental inferior vena caval replacement. *Arch. Surg.* **83**, 883—886, 1961.
18. 中矢良一：血管外科領域における抗凝血薬療法。岡山医学誌, **78**, 993—1020, 1966.
19. Ishiguro, H.: Some effect of heparin on autogenous vein replacement with special reference to the endothelial healing process at anastomotic site. *Jpn. Circ. J.* **32**, 297—313, 1968.
20. 初音嘉一郎：静脈移植に関する実験的研究, とくに Cytidine-diphosphate choline 投与について。日胸外会誌, **17**, 1224—1237, 1969.
21. Todd, R.S., Sive, E.B., Dejode, L.R., Danese, C. and Howard, J.M.: Replacement of segments of the

- venous system. *Arch. Surg.* **87**, 998—1002, 1963.
22. Haimovici, H., Zinicola, N., Noorani, M. and Hoffertr, P.W.: Vein grafts in the venous system an experimental evaluation of autogenous veins used as bypass implants. *Arch. Surg.* **87**, 542—547, 1963.
  23. Brais, M., Bertanou, E., Brassard, A., Stanley, P. and Chartrand, C.: Effect of dextran on patency of peripheral tubular graft of the superior vena cava in the dog. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **65**, 296—303, 1973.
  24. 藤原靖之, 百目木公一, 石丸新, 友成正紀, 小林武彦, 北川元信, 小池莊介, 尾形直三郎, 述孝彦, 村上和彦, 堀口良泰, 古川欽一, 高橋雅俊: Gore Tex graft の大静脈移植への応用, 抗凝固剤の併用について. *人工臓器*, **5**, 105—111, 1976.
  25. 石丸新, 藤原靖之, 百目木公一, 堀口良泰, 古川欽一, 高橋雅俊: EPTFE 人工血管を用いた静脈移植における脱線維素療法, その可能性と限界. *脈管学*, **17**, 515—520, 1977.
  26. 松浦久明: Dipyridamole による移植静脈内血栓防止に関する実験的研究. *脈管学*, **17**, 57—67, 1977.
  27. Bower, R., Federicci, V. and Howard, J.M.: Continuing studies of replacement of segments of the venous system. *Surgery* **47**, 132—139, 1960.
  28. Moore, T.C. and Teramoto, S.: Successful use of teflon grafts for superior vena caval replacement. *Surg. Gynecol. Obstet.* **111**, 475—483, 1960.
  29. 古元嘉昭: 上大静脈移植の実験的研究. *日胸外会誌*, **13**, 55—74, 1965.
  30. 松本博志, 布施勝生, 福島鼎, 山本光伸, 長谷川嗣, 三枝正裕, 長谷川与一: Expanded polytetrafluoroethylene の人工血管への応用, 第2報, 静脈系への応用の可能性について. *人工臓器*, **2**, 262—267, 1973.
  31. 松本博志, 木村泰三, 布施勝生, 山本光伸, 三枝正裕, 高松俊昭, 深田栄一: Expanded polytetrafluoroethylene の人工血管への応用, 第3報, 静脈系における抗血栓性と porosity と表面構造. *人工臓器*, **8**, 337—341, 1979.
  32. 森山裕, 富樫一夫, 渡辺不二夫, 武岡哲良, 坂本克輔, 新星順勝, 川端真, 橋本正人, 田辺達三, 杉江三郎: 静脈における Expanded polytetrafluoroethylene の検討. *人工臓器*, **7**, 990—993, 1978.
  33. Fujiwara, Y., Cohn, L.H., Adams, D. and Collins, J.J.: Use of Goretex grafts for replacement of the superior and inferior venae cavae. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **67**, 774—779, 1974.
  34. Quick, A.J., Stanly, M. and Bancroft, F.W.: A study of the coagulation defect in hemophilia and jaundice. *Am. J. Med. Sci.* **190**, 501—511, 1935.
  35. Owren, P.A.: Thrombotest, A new method for controlling anticoagulant therapy. *Lancet* **I**, 754—758, 1959.
  36. 松岡松三, 伊藤正一, 渡部透, 塚田恒安, 桜川信男, 服部晃, 野村穰一, 大石正晃, 品田章二, 小池和夫, 小林勲, 柏葉光利, 中村忠夫: Hepaplastin test (HPT) に関する基礎的ならびに臨床的研究. *血液と脈管*, **4**, 1181—1200, 1973.
  37. Parfentijer, I.A., Johson, M.L. and Cliffton, E.E.: The determination of plasma fibrinogen by turbidity with ammonium sulfate. *Arch. Biochem.* **46**, 470—480, 1953.
  38. Brecher, C. and Cronkite, E.P.: Morphology and enumeration of human blood platelet. *J. Appl. physiol.* **3**, 365—375, 1950.
  39. Saizman, E.W.: Measurement of platelet adhesiveness. A simple in vitro technique demonstrating an abnormality in von Willebrand's disease. *J. Lab. Clin. Med.* **62**, 724—735, 1963.
  40. Born, G.V.R.: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* **194**, 927—929, 1962.

41. O'Brien, J.R.: Plateaggregation, Part II, Some results from a new method of study. *J. Clin. Pathol.* **15**, 452—455, 1962.
42. 安永幸二郎：トロンボエラストグラム。臨床検査, **17**, 1345—1349, 1973.
43. 徳永純一, 幡場良明：生物試料の調製と二次電子像の形態学的分析の問題点。細胞, **3**, 17—31, 1971.
44. 安武俊輔：上・下大静脈に対する Expanded polytetrafluoroethylene (Gore Tex) 人工血管移植に関する実験的研究。脈管学, **17**, 667—676, 1977.
45. 木村泰三：静脈に移植された Expanded polytetrafluoroethylene 人工血管の仮性内膜形成過程。脈管学, **17**, 273—281, 1977.
46. 松本博志, 木村泰三, 高松俊昭, 深田栄一, 三枝正裕：Expanded polytetrafluoroethylene 人工静脈における抗血栓性獲得の機序, 生体血管内皮の表面性状と比較して。人工臓器, **5**, 152—159, 1976.
47. Ricotta, J.J., Collins, G.J. and Rich, N.M.: Effects of aspirin and dextran on patency of bovine heterografts in the venous system. *Ann. Surg.* **189**, 116—119, 1979.
48. 大原到, 松岡富男, 阿部和夫：Uronase による下肢動静脈血栓症に対する血栓溶解に関する研究。臨床外科, **28**, 1459—1465, 1973.
49. 松岡松三, 桜川信男：ウロナーゼ投与量に関する考察。J. Med. Enzymol. **1**, 60—64, 1975.
50. Woodard, W.T., Day, E.D. and Silver, D.: The fate of infused urokinase. *Surgery* **68**, 692—697, 1970.
51. 松尾理, 美原恒：UK 投与後の血中 UK 濃度に関する検討。J. Med. Enzymol. **2**, 31—34, 1977.
52. 三島好雄, 田辺達三, 阪口周吉, 神谷喜作, 勝村達喜：末梢動・静脈閉塞症に対するウロキナーゼの線溶療法, ヘパリンとの比較対照試験。循環器科, **7**, 418—426, 1980.
53. 元田憲, 渡部哲也, 山口洋, 石見善一, 豊田忠之, 高橋郁子, 塚田理康：血栓症に対する Urokinase 療法についての一考察, 少量投与法の反省。血液と脈管, **6**, 81—85, 1975.
54. Mazel, M.S. and Riera, R.: Obstructive vascular disease treated by urokinase. *Vasc. Surg.* **12**, 113—121, 1978.
55. 川村恒博, 岡嶋泰, 浦野澄郎, 奥田聖介, 木谷輝夫, 和多田光朗, 中川雅夫, 伊地知浜夫：Urokinase ならびに Low Molecular Weight Dextran の血小板機能に及ぼす効果に関する臨床的検討。循環器科, **4**, 496—506, 1978.
56. 内田發三, 寺本滋, 曾田益弘, 小坂田和, 塩田邦彦, 松本伸, 浜口潔：末梢性閉塞性血管疾患に対するウロキナーゼ「オーツカ」の使用経験, 主として低分子デキストラン製剤との併用療法を中心にして。大塚薬報, **392**, 54—60, 1980.
57. 三品頼甫, 和多田光朗：線溶剤の血小板機能に及ぼす影響。J. Med. Enzymol. **1**, 49—56, 1974.
58. 松田保, 村上元孝：Urokinase による血栓溶解療法。J. Med. Enzymol. **1**, 68—74, 1974.
59. 長谷川嗣夫, 水野明, 松本博志, 福島鼎, 布施勝生, 三枝正裕：抗血栓薬剤を用いた上大静脈移植。臨床と研究, **35**, 1112—1116, 1973.
60. Mccann, R.L., Hagen, P.O. and Fuchs, J.C.A.: Aspirin and dipyridamole decrease intimal hyperplasia in experimental vein grafts. *Ann. Surg.* **191**, 238—243, 1980.
61. Oblath, R.W., Buckley, F.O., Green, R.M., Schwartz, S.I. and De Weese, J.A.: Prevention of platelet aggregation and adherence to prosthetic vascular grafts by aspirin and dipyridamole. *Surgery* **84**, 37—44, 1978.
62. Fenis, R.H., Roedersheimer, L.R., Green, R.M. and DeWeese, J.A.: Platelet aggregation inhibition in human umbilical vein grafts and negatively changed bovine heterografts. *Surgery* **85**, 395—399, 1979.
63. Bunag, R.D., Douglas, C.R., Imai, S. and Berne, R.M.: Influence of pyrimido pyrimidine derivative on deamination of adenosine by blood. *Circ. Res.* **15**, 83—89, 1964.
64. Emmons, P.R., Harrison, M.J.G., Honour, A.J. and Mitchell, J.R.A.: Effect of a pyrimidopyrimidine

- derivative on thrombus formation in the rabbit. *Nature* 208, 255—257, 1965.
65. Sullivan, J.M., Harken, D.E. and Gorlin, R.: Effect of dipyridamole on the incidence of arterial emboli after cardiac valve replacement. *Circulation* 39, (Suppl), 149—153, 1969.
  66. 田口一美, 鷺津卓爾, 松村豪晃, 平尾勝, 田村陸奥夫, 加藤肇三, 林出宇生, 望月高明, 高村敬一, 真丁一策, 森藤清輝, 茶谷龍雄, 山科秀機, 中垣満: 人工弁移植後の athrombogenic therapy, 特に Dipyridamole 大量療法の効果について. *人工臓器*, 2, 349—354, 1973.
  67. 笠原卓: 人工弁置換術後における Dipyridamole 投与の臨床的効果に関する研究. *日胸外会誌*, 25, 1007—1021, 1977.
  68. 徳毛誠雄: 人工弁置換術後の抗凝固療法に関する臨床的研究. *岡山医会誌*, 89, 1119—1135, 1977.
  69. Wilding, R.P. and Flute, P.T.: Dipyridamole in peripheral upper limb ischemia. *Lancet* II, 999—1000, 1974.
  70. Browse, N.L. and Hall, J.H.: Effect of dipyridamole on the incidence of clinically detectable deep vein thrombosis. *Lancet* I, 718—721, 1969.
  71. Rossi, E.O., Redondo, D. and Borges, W.H.: Thrombotic thrombocytopenic purpura surgical following treatment with aspirin, dipyridamole and prednisone. *JAMA (J. Am. Med. Assoc.)* 228, 1141—1143, 1974.
  72. Eldor, A., Diaz, E.D. and Naparstek, E.: Treatment of diabetic necrosis with aspirin and dipyridamole. *N. Engl. J. Med.* 298, 1033, 1978.
  73. Kincaid, S.P., Saker, B.M. and Fairley, K.F.: Anticoagulants in “irreversible” acute renal failuer. *Lancet* II, 1360—1363, 1968.
  74. Harker, L.A., Slichter, S.J. and Sauvage, L.R.: Platelet consumption by arterial prostheses the effects of ebdothelialization and pharmacologic inhibition of platelet function. *Ann. Surg.* 186, 594—601, 1977.
  75. Harker, L.A. and Slichter, S.J.: Studies of platelet and fibrinogen kinetics in platelets with prosthetic heart valves. *N. Engl. J. Med.* 238, 1302—1305, 1970.
  76. 磯村勝美: 体外循環における血小板機能および血小板の保護に関する研究. *日胸外会誌*, 27, 1235—1249, 1979.
  77. 遠藤安行, 柴田昭: Dipyridamole の血小板粘着・凝集に及ぼす影響. *血液と脈管*, 8, 216—221, 1977.
  78. Emmons, P.R., Harrison, M.J.G., Honour, A.J. and Mitchell, J.R.A.: Effect of dipyridamole on human platelet behaviour. *Lancet* II—1, 603—606, 1965.
  79. Rosner, P., Berthoud, S. and Bouvier, C.A.: In vitro effects of dipyridamole on platelet adhesiveness to glass. *Vox Sang.* 12, 300—304, 1967.
  80. Wilson, S.E., Jabour, A., Stone, R.T. and Stanley, T.M.: Patency of biologic and prosthetic inferior vena cava grafts with distal limb fistula. *Arch. Surg.* 113, 1174—1179, 1978.
  81. 小林武彦: Expanded polytetrafluoroethylene (EPTFE) による静脈移植の病理形態学的研究. *人工臓器*, 6, 242—250, 1977.
  82. Smith, D.E., Hamman, J., Anane-Sefah, N.C., Richardson, R.S. and Trimble, C.: Segmental venous replacement a comparison of biological and synthetic substitutes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 69, 589—598, 1975.
  83. Faulkner, R.T., Cowan, G.S.M. and Rothous, L.: Early failure of expanded polytetrafluoroethylene in femoral vein replacement. *Arch. Surg.* 114, 939—943, 1977.
  84. Soyer, T., Lempinen, M., Cooper, P., Norton, L. and Eisenman, B.: Anew venous prosthesis. *Surgery* 72, 864—872, 1972.

85. Heydorn, W.H., Zajtchuk, R., Miller, J. and Schuchman, G.F.: Gore tex grafts for replacement of the superior vena cava. *Ann. Thoracic Surg.* **23**, 539—543, 1977.
86. Florian, A., Cohn, L.H., Damrini, G.J. and Collins, J.J.: Small vessel replacement with Gore-tex. *Arch. Surg.* **111**, 267—270, 1976.
87. Stump, M.M., Jordan, G.L., Bakey, M.E. and Halpert, B.: Endothelium grown from circulating blood on isolated intravascular dacronhub. *Am. J. Pathol.* **43**, 361—366, 1963.
88. Ghidoni, J.J., Liotta, G., Hall, C.W., Adams, J.G., Lechter, A., Barrioneueva, M., O'Neal, R.M. and De-Bakey, M.E.: Healing of pseudointimas in velour-lined impermeable arterial prostheses. *Am. J. Pathol.* **53**, 375—389, 1968.
89. Florey, H.W., Green, S.J., Kiser, J., Poole, J.C.F. and Telander, R.: The development of the pseudointima lining fabric graft of the aorta. *Br. J. Exp. Pathol.* **43**, 655—660, 1962.
90. 山本敬雄, 村上平八郎, 赤羽紀武, 養田俊之, 韓倫奎, 綿貫喆, 沖倉元治, 新島邦雄: 人工血管に再生する仮性内膜の走査電顕的考案. *人工臓器*, **3**, 255—262, 1974.
91. 河島浩二: 上大静脈移植に関する実験的研究. *脈管学*, **16**, 149—164, 1976.
92. 寺本滋, 田中聡, 内田發三, 大庭浩, 原浩平, 白川和豊, 池田敏夫: 上大静脈症候群の外科治療. *外科診療*, **21**, 844—848, 1979.
93. 稗方富蔵, 長田博昭, 岡田光彦, 川田忠典: 上大静脈症候群を呈する悪性腫瘍に対する外科的治療. *外科*, **42**, 733—738, 1980.
94. Norton, L. and Eiseman, B.: Replacement of portal vein durring pancreatectomy for carcinoma. *Surgery* **77**, 280—284, 1975.
95. 羽生富士夫, 高田忠敬, 中村光司, 高崎健, 武藤晴臣, 福島靖彦, 今泉俊秀, 金山成保, 安田秀喜, 佐藤裕一: 臍癌に対する拡大手術. *消化器外科*, **3**, 393—402, 1980.
96. 江里健輔, 小田悦郎, 倉田悟, 安武俊輔, 守田知明: Expanded Polytetrafluoroethylene 人工血管の静脈再建に対する臨床応用. *外科*, **41**, 487—492, 1979.



## An Experimental Study of Replacement of the Vena Cava with Expanded Polytetrafluoroethylene Grafts

Masayuki MANO

The Second Department of Surgery, Okayama University Medical School

(Director : Prof. S. Teramoto)

The long patency of vascular prosthesis in venous reconstruction has not been acceptable. The purpose of this study was to evaluate the expanded polytetrafluoroethylene (EPTFE) grafts when used as a large vein replacement in the dogs. Three different fibril length (FL) of the EPTFE grafts (10, 20 and 30 $\mu$ FL), 5 cm length with 7 to 10 mm diameter were implanted in the infrarenal vena cava (IVC) in 60 dogs and the same kinds of grafts, 3.5 cm length were implanted in the superior vena cava (SVC) in 16 dogs. All the grafts were harvested from two to 461 days after vena caval reconstruction. These dogs were divided into three groups in the IVC replacement with urokinase (UK), and with dipyridamole (DP) and without anticoagulant agents. In the SVC replacement group, the anticoagulant agents were not given. UK was given 6000 units/day intravenously for two days after implantation. DP was administered 20 mg/kg/day orally for one month after implantation. The patency was recognized by venogram.

Following results were obtained. The over all early patency rate (less two weeks) in the 10 $\mu$ FL groups was 85% in the IVC replacement, but the late patency rate (two weeks to 10 months) was decreased to 50%. In the DP administered groups, the over all early patency rate was 78.3% but the late patency rate was decreased to 39.1%. In the SVC replacement, the over all early patency rate was 81.3% and the late patency rate was same.

The effect of UK was not so significant on the coagulation systems for the IVC replacement. However, in the DP administered groups with high patency rate at two weeks after implantation, fibrinogen level, platelet adhesiveness and platelet aggregation reduced significantly. The r level of thromboelastogram was also prolonged significantly.

All of the grafts were more or less deformed and shortened. On the gross section, neointimal hyperplasia was showed at the anastomosis and midportion of grafts showed immature neointima and thrombus.

Microscopically, at the anastomosis, the neointima was well organized, but at the mid portion of the graft, the neointima showed coagulation necrosis (59%). Fibrin or fibrinoid materials, red cells, white cells and hemosiderin were seen in the necrosis. In the SVC replacement, neointima was thinner than the IVC replacement graft and coagulation necrosis was seen only in one graft. The inner layer of the SVC graft was covered with the thin fibrin network or the thin epithelial cells. The rate of calcium deposit was 65% in the IVC replacement and 100% in the SVC replacement, especially calcium deposit was showed on the inside of the grafts. In the 30 $\mu$ FL group, the rate of the calcium deposit was 100%.

Cell arrangement was investigated with a scanning electron microscope. The inner surface of the almost all grafts were covered with the endothelial cells and the cells arranged in parallel to the direction of the blood flow. The endothelial cells also

covered the portion of calcium deposit and coagulation necrosis. But the origin of endothelial cells were not established. In the SVC replacement, the matrix of the EPTFE graft was occasionally seen right under the epithelial cells or thin layered fibrin network.

It is concluded from these results that a 10 $\mu$ FL EPTFE graft may be superior to other materials for vena caval replacement with administrating anticoagulant agents at present time. However, additional studies should be necessary to obtain the more useful graft and the long term patency for vena caval replacement.