

#### 4、採取した人工血管の外面の肉眼的所見

7日間人工血管として植え込まれていた試料では3例の全て、人工血管の周囲に柔らかいが赤色がかかった厚い肉芽様の組織が形成されていた。その肉芽組織と人工血管とは緩やかに結合しており、その間に組織液の貯溜は見られなかった。21日間人工血管として植え込まれていた試料では3例の全て人工血管周囲にある肉芽様の組織が更に肥厚しており、厚みが3ないし5mmであった。7日間人工血管として植え込まれていた試料では2例の全てにおいて3日間と同様の組織が形成されていたが、その厚みが更に厚くなっていた。21日間人工血管として植え込まれていた試料では2例の全てにおいて3日間と同様の組織が形成されていたが、その厚みが更に厚くなり、5乃至7mmの厚いところもあって、それと人工血管との間隙が剥がれやすいところもあった。

これらよりも長期間植え込まれていた人工血管の10例すべてにおいては前述した肉芽様の組織は認められなかった。人工血管の周囲は一般の血管壁の外膜側と同様の薄い結合組織によって覆われ、周囲組織から人工血管を切離すのには剪刀で容易に剥がすことが可能であった。

#### 5、人工血管内面の肉眼的所見

採取した人工血管は事前に腹腔内に挿入されていた期間とは余り関係なく、人工血管として植え込まれていた期間に関係して、内面の所見が変化していた。

まず、植え込み直後、1日で採取した例では、人工血管内面に薄い血栓層が付着していた。これは部分的には赤い赤色血栓であったが、部分的には赤色が薄く、あたかもフィブリン層の様であった。

植え込み後7日目では血栓の付着は部分的であって、全面にわたることはなかった。血栓の厚みは2mm程度であった。しかし、血栓の中であって、所々に白色の組織が見られ、その様な部分では血栓の付着が見られなかった。植え込み後21日目では白色部分が広くなり、血栓の付着部分が少なくなっていた。植え込み後21日、120日などの長期例では人工血管が周囲組織によって圧排されたり、犯行組織による収縮によって変形している部分を除けば、内面は光沢のある白色組織によってお覆われており、その部には血栓は全く付着することはなかった。

#### 6、光学顕微鏡的評価

植え込み後に人工血管の周囲に見られた肉芽様の組織は7日目、21日目で見ると毛細血管を多く含む細胞線維性組織であった。それらの組織は毛細血管の数が多く、いわゆる肉芽組織に近い組織であった。

6週間腹腔内に挿入されていた例ではこのような癆痕組織は見られず、粗性結合組織が人工血管周囲に付着しており、その中には少数の毛細血管が見られた。

3日間腹腔内に挿入され、7日間人工血管として植え込まれていた例では、人工血管壁のポリエステル繊維間隙には細胞成分は少なく、フィブリンが多量組織であった。吻合部近くではこのフィブリ

ン層の上を内皮細胞がホストの血管壁から連続的に伸展してくる所見が観察されたが、吻合部から離れたところでは人工血管内面はフィブリン層のみで覆われていた。

7日間以上腹腔内に挿入されていた人工血管ではポリエステル繊維間隙には細胞成分が残存しており、フィブリン層のみといったところはなかった。これらの例においては人工血管内面には多くの場で、7日目にも21日目にもフィブリンで覆われたところと、細胞の覆い組織で覆われたところが見られた。特に6週間挿入されていた例では内面には白色の組織が多く見られ、その部では内皮細胞と、内皮細胞様ではあるが、漿膜細胞的でもある細胞が表面を覆っていた。そして、これらの細胞が覆っている表面にはフィブリンや血球の付着、血栓形成などは見られなかった。

311日目の長期例では内面は一部を除いて、全面的に扁平な内皮細胞によって覆われていた。しかし部分的には、扁平な内皮細胞出もなく、少し盛り上がった内皮細胞も見られた。これらの細胞のPAP法による染色では陽性に染まることから、これらの細胞は内皮細胞と思われる。

### 考察

皮下組織内に挿入している間に、VEGFの作用で、血管内皮細胞が引き寄せられて、人工血管の壁内部には内皮細胞がきわめて多い状態になった。これは一種の化学走性である。正のchemotaxis現象であって、この作用によって、周囲組織内にあった内皮細胞が引き寄せられ、肉眼的な現象としては小血管が人工血管基材となる組織内に短時間内に進入していったと考えられる。

これは以前の実験で用いた細胞ほいほいの装置ではコラーゲンがシリコンの袋の中に入っていたが、これを裸にして、コラーゲンを直接露出したために、効率よく細胞を集めることが可能となったと思われる。

人工血管壁内に毛細血管が多く進入するということは、人工血管壁が多量の内皮細胞を持つということとなる。かつて、1980年代の後半には、内皮細胞を大量にin vitroで培養し、これを人工血管壁に播種して人工血管に植え込みを行ってきた。しかしながら、この手法では内皮細胞がはがれやすく、その生着率は3%未満であった。これではせっかくの細胞培養の努力が認められなくなったと言わざるを得ない。いっぽう、本研究では、積極的にin vivoで内皮細胞を集め、それを人工血管としてかつよう可能な状況としている。従って、in vivo tissue engineeringの手法としては、我々の方法が、少ない努力量で確実な成果を得ることとなる。従って、より自然であって、どこの施設でも誰が行っても良好な一定レベル以上の成果を与えることが可能である。

### 3、人工血管としての評価

1970年代にDr. Sparkesが布製人工血管を比か組織内に挿入しておき、3ないし6カ月後に皮下組織から取り出してそれに絡まりついた組織と共に人工血管として使用する報告をした。この時同時に多くの臨床も行われたが、ダクロン繊維と人工血管に取り込まれた組織などとの離開のため、今

日では使用されなくなった。

この度の実験では Sparkes Graft よりは短期間で細胞や組織を絡ませることに成功したけれど、ここでポリエステル繊維の様な網目状の構造では容易に細胞が流されるため、人工血管の構造を改良し、細胞のトラップに適した人工血管と組み合わせることで腹腔内細胞を活用する人工血管に価値が出るかも知れない。

終わりに

本研究は細胞の本能的な性質を利用して血管を作らせる方法が可能なのかどうか、その研究の基礎的な興味と、展開と実用的な面との兼ね合いで、更に進められることが期待される考え方であると期待している。

The long-term clinical results of vascular prostheses sealed with autologous adipose tissue fragments

Norihisa Karube, Tamitaro Soma, Yasuharu Noishiki\*, Ichiya Yamazaki\*, Takayuki Kosuge\*, Yukio Ichikawa\*, and Yoshinori Takanashi\*

## ABSTRACT

**Purpose:** Tissue engineering can improve the former limitations of artificial organs. This article reports the long-term clinical results of grafts constructed with fragmented adipose tissue (FAT grafts). **Method:** We did a retrospective analysis of a series of 53 patients with lower leg ischemia that received 69 fragmented adipose tissue grafts (FAT grafts) implantation in our institution. The mean follow-up period was 36.0 months. **Results:** After 1, 2, 3, and 5 years, the primary patency rates were 85.3%, 83.3%, 73.8%, and 67.7%, respectively. The lumen of occluded areas not only at anastomotic sites but also in areas far from the anastomotic sites was occupied by a thickened neointima, which had a great number of capillary blood vessels, elastic laminae, smooth muscle cells, fibroblasts, and collagen fibers. This type of intimal hyperplasia was a characteristic finding in FAT grafts. **Conclusion:** From the results of the present clinical trial, we conclude that the FAT grafts are acceptable as vascular prostheses for ischemic low extremities. The intimal hyperplasia at sites far from the anastomotic lines suggested the possibility of neointima formation throughout the luminal surface of the grafts.

## INTRODUCTION

Tissue engineering can improve former limitations of artificial organs. Two major problems of vascular prosthesis for reconstruction are the resultant delay in tissue healing with endothelialization over the graft luminal surface and development of anastomotic intimal hyperplasia. In an attempt to overcome these problems, we devised an original method of tissue engineering to accelerate the neointima formation of fabric prostheses made with autologous tissue embedded in the pores of the grafts, and we succeeded in producing a graft that may accelerate tissue healing and prevent late thrombosis occlusion. The aim of this study is to demonstrate the short-term and long-term results of our newly conceived graft.

## MATERIALS AND METHODS

### Patient data

Between July, 1992, and July, 1995, a total of 69 autologous tissue fragmented graft (FAT grafts)

prostheses were implanted in 53 patients with lower leg ischemia in our institution. There were 44 males and 9 females. The mean age was 68.9 years. All the patients had arteriosclerosis obliterans in a lower peripheral artery, and according to the Fontaine classification 39 were grade 2, 7 were grade 3, 6 were grade 4 (mean grade  $2.4 \pm 0.7$ ).

#### Sealing of fabric vascular prosthesis

Approximately 30 g of subcutaneous adipose connective tissue was resected from the lower abdominal subcutaneous layer of the patient and chopped up with scissors in small pieces and suspended into saline solution according to our original method (1). Micron (Intervascular, Clearwater, FL, USA), Bard Sauvage EXS (C.R.Bard, Inc., Billerica, MA, USA), Micronit (Golaski Laboratories Inc., Philadelphia, Pa, USA), and Intervascular Low Porosity (Intervascular, Inc., Clearwater, FL, USA) were used for the framework of the graft. To obtain a smooth-tissue fragmented luminal surface, the fabric Dacron vascular prosthesis was turned inside out, except for the Sauvage EXS, and the adipose tissue fragments suspension was injected several times with pressure to force the fragments into the interstices of the fabric. Injections were repeated until it was no longer possible to pass any liquid through the graft wall by manual injection through a 20ml syringe. The sealed graft was then turned right side out to yield a fragmented adipose connective tissue graft with smooth luminal and rough outer surfaces.

Because Sauvage EXS, which was externally supported, cannot be turned inside out, the graft preparation was performed without this maneuver. A Teflon rod (Sanplatec corp., Osaka, Japan) was inserted in the prosthesis to preserve the smooth surface during further manipulation. A heparin slow release system was added, in order to mask the positively charged collagen fibers of the tissue fragments, to increase the antithrombogenicity of the graft (2). The size of straight grafts ranged from 5 to 10 mm, and the size of Y-grafts was 16-8 mm.

#### Operative techniques

The procedure was performed under general inhalation anesthesia combined with epidural anesthesia. A piece of adipose connective tissue was obtained from the subcutaneous layer of the lower abdomen, and the vascular prosthesis was prepared intraoperatively as described above. All patients had reconstruction with the FAT grafts. All the anastomoses were performed using the continuous polypropylene suturing technique. During the operation, systemic heparinization was performed (100IU Heparin/Kg) intravenously. The reconstructive procedures employed for the graft were 34 above-knee femoropopliteal bypasses, 10 aorto-unilateral femoral bypass, 9 aorto-bilateral femoral bypasses (Y grafts), 4 below-knee femoropopliteal bypasses, 4 aorto-iliac and femoral bypasses (Y grafts), 3 aorto-iliac bypasses, and 5 others. The patients were routinely treated after the graft implantation with antiplatelet

medication.

#### Follow-up

The patency of the reconstructed vessels was assessed every 2 months during the first year and every 6 or 12 months thereafter. Follow-up information was obtained from recent clinic visits. Graft patency was determined by clinical pulse examination, ankle/brachial pressure index measurements, and angiographies whenever symptoms recurred or there was a suspicion of threatening graft failure. In cases where recent follow-up was not possible, graft patency was determined at the time of the most recent examination. The mean follow-up period was 36.0 months (range, 0 to 97).

#### Statistics

All results were analyzed by actuarial methods and presented in the form of life tables, according to procedures established by the Society for Vascular Surgery/International Society for Cardiovascular Surgery committee on guidelines for reporting lower extremity ischemia (3).

## RESULTS

#### Perioperative complications

In the 30-day postoperative period three patients died, one of acute myocardial infarction, one of acute mesenteric artery occlusion, and one of pneumonia. In two patients early graft thrombosis occurred (within 2 weeks) as a result of a technically flawed anastomosis.

Immediate thrombectomy and reconstruction of the anastomosis was performed leading to long-term patency in both cases. Eight patients (15.4%) had delayed wound healing because of resection of subcutaneous adipose connective tissue for sealing the fabric vascular prosthesis.

#### Long-term results

During follow up, a total of 8 patients died, one each of acute myocardial infarction, cerebrovascular accident, pulmonary thromboembolism, lung cancer, ruptured esophageal varix, peritonitis, pneumonia, and hemolytic anemia. No patients underwent amputation during the period of follow-up. In one patient a fulminating infection around an FAT grafts developed, necessitating removal of the graft after 2 months.

The life table analysis for cumulative patency is summarized in Tables 1 and 2, and life tables for primary and secondary graft patency are displayed in Figs.1 and 2. At 1-year, 2-year, 3-year, and 5-year follow-up, the primary patency rates were 85.3%, 83.3%, 73.8%, and 67.7%, respectively (Table 1). Secondary patency (achieved by additional intervention) rates were 90.0%, 86.1%, 76.8%, and 70.8% at the same intervals.

Occluded or infected FAT grafts at the late follow-up times were removed and evaluated histologically. Graft occlusion did not occur at the distal and proximal sites, but in areas far from the proximal anastomotic sites. The lumen of the occluded areas was occupied with a granulositously thickened neointima, and other areas throughout the graft had a thick neointima and thrombus in the remaining narrow cavity. Under the microscope, the neointima had a great number of capillary blood vessels, elastic laminae, smooth muscle cells, fibroblasts, and collagen fibers (4).

## DISCUSSION

### Long term patency

From the results of the present clinical trial, it is concluded that the FAT grafts is capable of long-term patency: at 1-year, 3-year, and 5-year follow-ups, the primary patency rates were 87.1%, 83.2%, and 70.7%, respectively. These results must be compared with the use of other grafts for low extremity ischemia. Budd *et al* reported that the 5 year patency rates were 41% for in situ veins, 62% for reversed saphenous veins, 31% for polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts, and 29% for human umbilical vein grafts (HUV) at above and below the knee femoropopliteal bypasses(5). In randomized clinical trials between PTFE and HUV by Aalders *et al*, at 5 years the patency rate was 38.7% for PTFE and 75.1% in HUV(6). Veith *et al* compared autologous saphenous vein (ASV) and PTFE grafts, and primary patency rates at 4 years for above knee grafts were 61% for ASV and 38% for PTFE(7). El-Massry *et al* reported good results with externally supported knitted Dacron grafts for femoropopliteal bypasses, and 5-year primary patency rates for the entire series, for above knee grafts, and for below knee grafts were 70%, 71%, 57%, respectively(8). Since in this report, we counted all patients who received an FAT graft, we could not compare our results with other grafts directly. But we confirmed that our FAT grafts is equal to other kinds of grafts in long-term patency. From the long-term results, we conclude that the FAT graft is acceptable as a vascular prosthesis for ischemic low extremities.

### Tissue engineering procedures and hybrid vascular prostheses

Recently, organ construction and creating tissues by tissue engineering techniques have been attempted in various fields of medical sciences. Tissue engineering is an interdisciplinary field that applies the principles of engineering and the life sciences toward the development of biologic substitutes that restore, maintain, or improve tissue function (9).

In the field of vascular prostheses, up to this time, an endothelial cell lining on a fabric graft has never been observed except at the anastomotic sites(10). For a vascular prosthesis to

maintain long-term, stable patency it is necessary for the luminal surface of a vascular prosthesis to become covered with antithrombogenic endothelial cells rapidly and completely, not only near the anastomotic sites but also over the total length of the graft. The problem has been how to accelerate the endothelialization so that the entire luminal surface of vascular grafts becomes covered with endothelial cells.

Therefore, the combination of various types of hybrid vascular prostheses with autologous, heterologous, and homologous tissue has been studied as a tissue engineering approach to this problem. Herring et al showed that if the graft was pre-clotted with fresh blood, endothelial cells could be increased. Vascular prostheses with his method were the first hybrid vascular prostheses. They expected that antithrombogenic and antistenotic features could be gained by reconstruction of blood vessels with cell components and matrix level (11). However, the surface of the graft could not become covered with endothelial cells simply by directly seeding a prosthesis with endothelial cells.

In an experimental study, what we did to accelerate endothelialization was to transplant autologous venous tissue fragments onto the fabric vascular wall, so that neointima formation was clearly accelerated and become complete (12). The tissue fragments contain endothelial cells, smooth muscle cells, and fibroblasts (13). Tissues and organs are always composed of various kinds of cells. They create a cell community that works together synergistically, performing different roles and aiding survival. We have learned that a mixed cell community is important for the design of new hybrid artificial organs. We recognized the efficacy of venous tissue transplantation, but we could not obtain enough venous tissue for clinical use. Therefore, we tried adipose tissue instead of venous tissue for clinical applications after basic animal experiments (14,15).

#### Neointima formation

In an experimental study, we demonstrated the accelerated endothelialization and neointima formation of the FAT grafts. In clinical works, occluded and infected FAT grafts in the late follow-up period were also removed and inspected histologically. In general, vascular prostheses implanted in humans do not heal (16). Only the areas near anastomotic sites have been able to form a neointima (10,17-19). Other areas are usually covered with a fresh thrombus layer (20-22). In comparison, occlusion in FAT grafts did not occur at the distal and proximal sites, but in areas far from the proximal anastomotic sites. The lumen of the occluded areas was occupied with a granulositously thickened neointima, which contained a great number of capillary blood vessels, elastic laminae, smooth muscle cells, fibroblasts, and collagen fibers. These findings indicate that the FAT grafts has a possibility of healing its



own luminal surface.

A limitation of the FAT grafts is the existence of excessive neointima healing in some cases. It is possible that too rapid and excessive neointima healing lead to the graft occlusion. We could not control the neointima formation, so that if cells on the tissue fragments are too active, and growth factors are synthesized in too great amounts, the graft will be quickly occluded. We need to learn how to control the remodeling process using still more in vivo tissue engineering techniques. But we wish to emphasize that FAT grafts appear to have a dynamically metabolized neointima, which has not been observed in any other kind of vascular prosthesis implanted clinically.

FAT grafts are only a first step in the tissue engineering approach. The concept of FAT grafts and other tissue engineering techniques will give us better vascular prostheses with more biocompatibility and long-term patency

## CONCLUSION

From the long-term results of the present clinical trials, we concluded that FAT grafts are highly acceptable as vascular prostheses for ischemic low extremities. The FAT grafts appear to have a dynamically metabolized neointima, which has not been observed in any other kind of vascular prosthesis implanted clinically.

### 1、人工血管の歴史と、現在抱えている問題点

#### 一般的な Back Ground

今日使用されているような合成高分子材料製布で作成した管が人工血管として使用可能である事を実証したのは若い外科医者 Voorhees であった。彼は 1952 年に動物実験結果を報告した。第二次世界大戦時においても、朝鮮戦争時においても血管外傷者はあとをたたず、アメリカでは人工血管の開発が急務となっていたにもかかわらず、当時は水も漏らさないようなポリエチレンや塩化ビニール等の管、もしくはヒトや動物の血管をが臨床でごくわずか代用血管として使用されており、それらは血栓が付着して閉塞し易く、満足できるものではなかった。この様な時に、しかも単なる合成高分子繊維で作った布を丸めた、水が漏れるような管であっても、人工血管としては使用できると Voorhees が動物実験結果とはいえ、報告したことによって大きな話題となつたが、それでもそれを臨床で使用する医者は全くいなかった。しかしその後 1955 年に Edwards と Tapp が、蛇腹構造をつけると Flexibility が賦与できるので布製人工血管も扱いやすくなると報告し、布製人工血管への興味が持たれるようになった。そこでアメリカの血管外科学会、American Society for Vascular Surgery では Creech が Chairman となって Committee を作り、当時 DuPont 社を始めとして多くの化学関連会社が活発に開発を進めていた合成高分子材料をいろいろと調査した。そして生体内の劣化も少なく、生体内で異物反応、毒性、発癌性が少ないという事を主眼においてし、人工血管の素材としては Dacron と Teflon がすぐれていることを 1957 年に示した。この結果、ダクロン製とテフロン製人工血管が作られたが、結局は編んだり織ったりするときの取り扱い性と手術時の操作性にすぐれているダクロンが主として使用されることとなった。

Dacron 製人工血管が始めて臨床に用いられたのは 1958 年であり、世界的に有名な DeBakey 博士が世界で始めて腹部動脈瘤の患者に使用した。しかし世間ではまだその使用に対して慎重であった。例えば 1955 年にアインシュタイン博士が腹部動脈瘤に罹患していることが分かり、博士に最高の医療を施すべく多くの人が英知をしぼったが、布製人工血管は採用されず、結局、博士は 1960 年に動脈瘤が破裂して死亡した。

しかし布製人工血管の基礎研究は進み、1962 年頃になると、同じ様な布製人工血管でも、血液が漏れないような緻密に織った人工血管（低有孔性人工血管）では植え込み後に人工血管の内面を覆ってくる新生内膜が形成され難く、血液が漏れるぐらい緩く織った人工血管（高有孔性人工血管）の方が新生内膜の形成が早く、内膜の治癒性が優れていると、Wesolowski が動物実験の結果をもって示し、高有孔性人工血管の使用を推奨した。また高有孔性人工血管の使用方法として、植え込み直前に新鮮な血液を人工血管に振りかけて、人工血管の布に血栓組織を形成させることにより布の網目、織り目を目詰まりさせる操作、いわゆる Preclotting が行われるようになったが、Sauvage らは高有孔性人工血管に対して、Preclotting のやり方における独特の方法を報告した。その結果このような

Preclotting を行って高有孔性人工血管を使用することが一般的となった。

このような努力の結果、布製人工血管が臨床で多く使用されるようになってきた。しかし、植え込み後に線維素溶解現象等で Preclotting によって目詰まりさせていた血栓が溶け出して、思わぬ大出血をきたす例が相次いだことや、胸部大動脈では出血の危険性が高いこと、さらにヘパリンを使用する手術例が多くなって Preclotting 操作を確実に行ったにしても、出血の危険性からは逃れられない事などが明確となったため、植え込み長期間経過後における内面の内皮細胞による治癒を望むよりも、手術時における患者の安全性の方が重要であるとして、次第に低有孔性の人工血管が使用されるようになってきた。

折しも Burger 達がヒトにおいては、人工血管を植え込んで何年経過しようとも、内面を内皮細胞が覆うような、内膜治癒は期待できないのだ、と臨床例をかかげて報告したことから、どうせ内膜治癒は期待できないのなら、出血の危険性が無く、安全であった方が良くして、低有孔性の布製人工血管が特に胸部大動脈手術では主流となった。

しかし、内膜治癒を望む声は依然として根強いものがあり、さら低有孔性の人工血管がテント布の様に硬く緻密に織られていたこともあって取り扱い難かったことから、もう少し柔軟な人工血管がほしいという要求が高まり、このような要求を満足させるために中程度の有孔性の人工血管をコラーゲンやゼラチン等の生体内吸収性物質で一時的に目詰まりさせておくことで、Preclotting をせずとも植え込み時の出血をなくした人工血管、しかも柔軟であるような被覆型の人工血管の開発が進められた。しかしながらこの様な考え方が始まった 1965 年頃においては、まだコラーゲンの取り扱い、すなわち如何にして被覆させたコラーゲンを不溶化させるか、滅菌はいかにするか、被覆の過程における清潔環境の維持、コラーゲンやゼラチンの持つ柔軟性や湿潤性の維持、作成後の保存方法等、多くの問題が未解決であったために、生体内吸収性物質による被覆の人工血管の開発は一時的に 1980 年頃まで中断していた。しかしながら Meadox 社が Arizona 大学にいた Dr. Chvapil らの協力を得て、コラーゲン被覆人工血管の開発を再開し、10 年あまりの試験期間の後に臨床使用が可能な製品を開発した。ちょうどこの時、野一色はアリゾナ大学で客員教授として招聘されていて、2 年間にわたってその開発に協力し、人工血管の設計と動物実験および FDA への申請のための資料作りを行った経緯がある。

一方のテフロン製の人工血管は、それを繊維状態にすると繊維同士が滑りやすくなって、結局織り構造が型くずれし易いため、使用が敬遠されていた。しかしテフロンが新しい形態をもって人工血管分野に再登場した。それが e-PTFE graft である。e-PTFE 人工血管は 1972 年に試験研究が始まり、静脈系と、内径 4 ないし 8 mm 程度の細い動脈領域において使用可能であるとの事で注目を集めた。e-PTFE 人工血管は植え込み時に Preclotting をしなくても人工血管壁から出血することもなく、テフロンの特性である非粘着性も発揮されて血栓が付着しにくいこと、延伸によって無数の亀裂が入っており、そのために蛇腹構造を持たせなくとも屈曲性に優れていること。手術時の取り扱いも良好であること等の理由から、その後も順調に静脈系と、内径 4 ないし 8 mm 程度の細い動脈領域および人工

腎臓患者の内シャント血管としての使用例数が世界中で伸びており、e-PTFE graftのうちでは現在ではGore社がGore Tex Graftの製品名のもとにこの領域では世界中で70%のシェアをしめている。しかし大動脈用には強度の問題もあって使用されていない。

#### 臨床使用されている人工血管の問題点

1985年頃の臨床使用されていた人工血管の問題点としては、胸部大動脈用に作られていた人工血管はいずれも植え込み時に出血をしないように、緻密に織り込まれた低有孔性人工血管であった。しかし前述したように、それは硬くて取り扱い性の面で満足できるものでなかった。特に動脈硬化を来し、石灰化現象によって石の用に硬化した血管壁に対して、もしくは菲薄化し、伸展して破裂しそうになった血管壁に対して、ごわごわした硬い低有孔性人工血管を縫縮して血液も漏れないように縫い合わせることは難しいことであって、縫合に使用する針も曲がってしまうような事も、血管壁を破ってしまうことも度々あって、特別な技術を要するほど手術をやり難くさせ、結果として手術時間も長くなり、出血量も多くなって患者負担が高まっていた。

また一方、コラーゲン被覆型の人工血管の開発はすでに始まっていたが、完成の域に達していなかった。この事は後述するようにコラーゲンやゼラチンで被覆した人工血管ではコラーゲンやゼラチンを不溶化するためにグルタルアルデヒドやフォルムアルデヒドなどが使用されており、これらの細胞毒性と異物反応が強くなる例もみられ問題となっており、理想的で安心して使用できる人工血管は完成されていない。

さらに、これら全ての布製人工血管の構造は単純な平織り構造であって、切断端がほつれやすい欠点もあった。人工血管は手術の都合上、斜めに切ったり、緩いカーブや鋭角をつけた切断端とする事があるが、このような特殊で微妙な切り口をすると、平織り構造の人工血管では切断端がほつれることがある。その結果、縫合した糸が外れることも考えられるため危険であり、それを防ぐためには、切断端から大きく入り込んだ位置へ針をかける必要がある。その結果吻合部に人工血管の盛り上がりが生じ、吻合部に軽度ではあるが狭窄を生じさせる。

このようなことから、縫合しやすく、柔軟で、切断端がほつれることなく、それでいてPreclottingせずとも人工血管壁から出血しないような人工血管が求められていた。

## 2. トレグラフト（超極細ポリエステル繊維製人工血管）の開発

### (1) 問題点の解決のために

このような状況下にあって、野一色は森とともに新たな人工血管の開発に取り組んだ。開発の目標は、大口径、特に胸部大動脈や腹部大動脈に使用されうる布製の人工血管領域において、その当時の人工血管の持つ問題点を解決することであった。すなわち、コラーゲン等の生体内吸収性材料によって被覆されなくとも人工血管壁からの出血が生じないこと、Preclotting操作を必要としないこと、人工血管が柔軟であること、あらゆる方向に人工血管を切ろうとも、切断端がほつれないこと、等で

あった。内径6 mm程度の比較的細い人工血管の領域ではe-PTFEが良好な成果を収めていたことから、この領域で使用される人工血管は目標とはせず、直接生命の危険性に曝される胸部や腹部の大動脈の種実に使用される人工血管を目指すこととなった。

## (2) 超極細繊維の劣化について

これらの目的を達成するには東レ株式会社のもつ超極細ポリエステル繊維を使用することが最良と考え、野一色はまずは超極細ポリエステル繊維で作成された布を、当時東レ基礎研究所に在籍していた森から入手し、それをロール状に丸めて手縫いで縫合し、人工血管の開発を開始した。超極細繊維を使用すれば、たとえ緻密に織り込んだとしても、布は硬くならないことから、問題点の一つは解決可能であると思われた。しかし超極細繊維のみで人工血管を作成した場合に、もしも繊維の劣化が徐々に年単位でも進行したとすれば、細い繊維はある時期に一度に劣化し、人工血管全体の強度が急激に落ちて大きな問題が生じる可能性が考えられた。つまり、繊維は外面から腐食されるであろうから、極めて細い繊維は人工血管として使用すれば、生体内に植え込んだ後のある時期に突然全ての繊維が劣化し、人工血管は破綻するかも知れないと言う危惧であった。そこで使用する超極細繊維はたとえ全て劣化したとしても人工血管は形態を維持できる程度の使用量にとどめ、残りは通常の太さのポリエステル繊維を混在させる考え方を我々は採用した。このようにして通常の太さのポリエステル繊維と超極細ポリエステル繊維とのハイブリッド型のポリエステル製人工血管の構想ができあがった。

我々は更なる工夫として、人工血管として使用するポリエステル繊維の生体内の劣化を防ぐ目的で、ポリエステルにおいても、その結晶化度の高い繊維、結晶の配列性の高い繊維を使用した。実際に我々はその様な組成を持つ超極細ポリエステル繊維を使用して動物の生体内に3年間にわたって挿入することで、ポリエステル繊維の生体内での劣化の程度を判定した。その結果、3年間の生体内挿入によってはその劣化は測定不可能なほど微々たるものであ留事が判明した。

ちょうどその頃、カナダのPolymer chemistであり、人工臓器材料の劣化について深く研究していたDr. M. Kingが、患者に実際に長期間うえこまれていたダクロン製人工血管の生体内での劣化状況を分子量測定法を用いて検討した結果を報告した。彼の報告では、19年間生体内に植え込まれていた人工血管のポリエステル繊維の劣化は10%未満である、ということであった。Dr. Kingはポリエステル繊維の劣化の問題を討論するため、当時、鳥取県の山間部にあった野一色の研究室をわざわざ尋ねており、ポリエステル繊維の劣化問題の快活にはどのような方法が良いかを論議したことがある。Dr. Kingの解析したダクロン繊維はDuPont社のポリエステル繊維であって、通常の衣服用に作成されたものであり、人工血管用としては結晶化度を特別にあげてはいなかった。その繊維ですら劣化が極めて少ないことが判明した。そこで我々は更に安全性を高めるため、我々の人工血管に用いる超極細ポリエステル繊維の結晶化度をさらに高めることとした。その結果、動物実験では3年間では測定不可能な程の劣化程度であった事から、今日では超極細繊維のみでの人工血管の作成も可能であると考えている。

### (3) 切断端のほつれ対策

さて次の目標である切断端のほつれ対策であるが、我々の作成した人工血管の試作品から、超極細繊維を絡ませることでほつれ阻止に極めて高い効果があることが判明した。ポリエステル繊維を始めとして、あらゆる繊維は無秩序状態に絡め合わせるとほつれ難くなる。超極細ポリエステル繊維では個々の繊維が極めて細く柔軟であることから、容易に複雑な絡まり状態になる。我々はこの絡まり状態を作るために、高圧水を細いノズルから Water jet として噴射させて超極細繊維を複雑に絡ませる方法を採用した。さらに絡まり状態を更に容易に得られるように、前もって人工血管の壁内部にある超極細繊維を機械的に毛羽立たせる操作、いわゆる「起毛」を行い、その後に Water jet をかける方法を採用した。これらを行うにあたっての微妙な条件、例えばノズルの太さ、水量、水圧、かける速度、繰り返し操作の採用、繰り返し毎にそれらの諸条件を変更するタイミングなどの、様々な条件設定についての試行錯誤の末、それらの至適な諸条件を明らかにした。更に起毛しやすいような構造の織物を始めから作って置くことも考え、そのための人工血管の折り方に特殊な方法も採用した。このような操作を行うことによって、切断端のほつれを防ぐことに成功した。

### (4) 出血対策

次の条件、すなわち「Preclotting をせずとも、さらにコラーゲンやゼラチンのような生体内吸収性物質を被覆させなくとも、手術時に人工血管の壁面からの出血がないこと」であるが、これは超極細繊維を十分に人工血管内に織り込むことで可能となった。極細繊維は Water jet 操作によって極めて小さな隙間にもたたき込まれており、作成した人工血管の通水率は極めて低くすることが可能となった。(人工血管における通水率とは、120mmHg に相当する水圧のかかった水を人工血管布にかけ、1平方センチメートルあたりに換算した水の通過する量を1分間測定した値。高有孔性人工血管では1分間に1500ml から4000ml 程度、中有孔性では500ml から1500ml 程度、低有孔性では300ml 以下である。ヘパリンを使用する手術では100ml 以下であることが望ましい)

我々の作成した人工血管は実測値で平均93ml であり、厚生省への届け出は10% 前後の誤差が許されるとの事から、その表示では100ml としている。

このような努力の結果、出血の少ない人工血管を作成することができた。

### (5) さらに実質的な低有孔性人工血管をめざして

このように超極細繊維が複雑に絡まった構造で、水の漏れも極めて少ない状態を作ることができたが、実際に生体内へ植え込んでみると、予測した以上に血液の漏れがさらに少ないことが判明した。それは無数の超極細繊維が人工血管壁に絡まって付着しているため、ポリエステル繊維の全表面積が極めて広くなり、この広い面積でもって血液に接触する事から、個々の極細繊維に血小板が付着し易く、更にフィブリン網が絡まりやすくなって、人工血管壁に微細な血栓があらゆる所に生じるため、止血効果が良好となり、水の漏れは100ml であっても、血液の漏れは全く見られなくなるという理由にもとづく。そのため、ヘパリンを使用した手術に人工血管を使用したとしても、出血することなく、極めて安全な人工血管であることが判明した。

## (6) 超極細繊維のもつ細胞親和性の発見

このような開発の仮定において、われわれは常に作成した人工血管を動物へ植え込み、臨床での使用において更にもどの様な改良をすべきかを検討していたが、この課程において、我々は細胞レベルの世界で興味深い現象が生じていることに気がついた。すなわち、人工血管を植え込むと、人工血管の内面での内膜治癒が予期した以上に良好であることが明らかとなった。この現象はこれまで市販されている如何なる人工血管よりも優れた結果であった。それは人工血管に何の操作を加えることもなかったにも関わらず生じており、開発当初はこの現象がなぜ生じるのかが分からなかった。しかしながら、細胞の動きを中心に人工血管の植え込み後の経過を観察していると、超極細繊維に沿って生体内の細胞、例えば創傷治癒に最も重要な働きをする線維芽細胞が付着してくる現象がみられた。また、超極細繊維の存在するところにはその様な細胞は集まりやすく、繊維のない部位には細胞の侵入が遅れる現象も明らかになった。

この現象はなぜ生じるのか、どの様な意味があるのかは、始めは全くの謎であった。しかしその謎はしばらくして解くことができた。つまり、細胞は極めて細い繊維や鋭利な角、線等に沿って付着しやすい性質を持っている。これはシャーレを用いて細胞培養を行う時などに、もしもシャーレの底に線状の傷が付いていると、細胞はまずこの傷の縁に沿って並び始める。この現象は「形態追従効果、Contact Guidance」と呼ばれ、細胞の持つ本能的な性質の一つである。

私共がこのように人工血管の開発を進めていたときに、血小板が微細なマイクロビーズのサイズを認識するのではないかと論文がでた。すなわち、1ミクロン程度のマイクロビーズにたいしては血小板はそれを捕食しないが、0.5ミクロンよりも小さなマイクロビーズは捕食する、という研究成果が日本赤十字社の宮本先生から報告され、細胞がモノのサイズを認識するのではないかと考えられるようになった。

更にまた旭化成の研究所では、白血球も繊維の太さを認識するのではないかと研究が梅香家先生によって行われた。そしてその成果の一例として全血液の中から白血球を選択的に取り出す方法として、3ミクロン以下の細い繊維のある血液フィルターを用いると、白血球を取り除くことができることが明らかとされた。このような研究が我々の人工血管の開発と相前後して行われた。そこで我々も種々の太さの超極細ポリエステル繊維を用いて、Contact guidanceが見られるかどうかの検討を行ったところ、繊維直径が3ミクロン以下の細い繊維に対して繊維が細胞が付着してゆく状況が観察された。この結果を受けて、作成する人工血管の超極細ポリエステル繊維は全て3ミクロン以下の太さを用いることとなった。

裏話ではあるが、旭化成ではこの成果を基に白血球除去フィルターを作成し、その性能が優れていることから今日では年間で数十億円の売り上げを得ている。

ちなみに通常の人工血管に用いているポリエステル繊維は1.2乃至2.0デニールの太さであって、その繊維の断面直径は約16乃至20ミクロンである。しかるに超極細繊維では3ミクロン以下の太さであって、繊維の太さを表す単位では0.1デニール程度の太さに相当する。

#### (7) 人工血管壁内への内皮細胞の導入

このような超極細繊維を使用した人工血管を体内に植え込むと、植え込み後の早い時期、実際には1週間後から2週間後にかけて人工血管壁内に宿主の細胞が細い繊維に沿って侵入してくる。そうすると侵入した細胞が栄養を必要とするため血管増殖因子を産生し、その結果、毛細血管も侵入し始める。この様な自然の働きによって、結果的には人工血管壁内に無数の細胞と毛細血管が侵入し、血管壁組織を作り始めることとなった。

(毛細血管は内皮細胞が筒状の形態をもったものであり、毛細血管が多量に人工血管壁内に侵入することは、結局人工血管壁が無数の内皮細胞を導入したもとなる)

ちょうどそのころ、(1979年にHerringらが内皮細胞を人工血管壁に播種すると内膜形成が促進されると報告した後であったこともあり)、1980年代は内皮細胞播種全盛時代であったが、我々の作成した人工血管では、このような人工的な内皮細胞の播種を行わずとも、自然に内皮細胞と、更に血管壁形成に重要な役割を果たす線維芽細胞を人工血管壁内に導き入れる事が可能となった。その結果、人工血管の植え込み後、期待はしていなかったが、内膜形成が良好であることが判明し、作成した超極細ポリエステル製人工血管では、目標としていなかった内膜治癒促進という、当時、人工血管の一つの大きな問題点とされていた課題についても解決できることとなった。

今日の研究では遺伝子操作によって内皮細胞を誘導する細胞増殖因子を産生させたり、あるいは内皮細胞を生体外で大量に培養する技術が遺伝子工学や組織工学の研究の波にのって行われ始めているが、超極細繊維を用いると、これらのハイテクを使用することなく、細胞の本能的性質をくすぐることによって、患者の持つ治癒力を自然に賦活化させ、無理なく目的を達し、結果として高齢者でも若者と同じ様な散るが期待される人工血管を誕生させることが判明した。

#### (8) トレグラフトの誕生

以上の開発経緯を経て、超極細繊維を用いた人工血管の開発が行われた。そしてこれらに関する諸技術の特許に関しては野一色および森有一らの東レ研究員の発明として、東レ株式会社から関連の10以上のアイデアが出願され、日本のみならず、アメリカ、ヨーロッパの主な国々に出願され、全ての特許が既に成立している。そしてこの技術を用いて臨床用に使用可能な人工血管の製造が開始され、それを東レ株式会社では商品名として「トレグラフト」と名付けた。

実際にその様にして作成したトレグラフトの動物実験結果が非常に良好であったことを受けて、この実験結果はアメリカ人工臓器学会で報告された。また、日本国内でも報告され、多くの研究者、臨床家の注目を集めた。そしてアメリカでの評価はベイラー大学でDr. DeBakeyのもとで行われ、彼はその結果に大いに満足した。(Dr. DeBakeyは前述したとおり、世界で始めて布製人工血管を人に応用し成功し、この分野では最も偉大な臨床家である。野一色はこの研究についてDr. DeBakeyに彼の研究室で動物実験の成果を詳細に説明し、その優秀さを実績をもって示し、理論的に説明し、Dr. DeBakeyの十分な理解を得ている。)

これらの成果を受けて東レ株式会社ではアメリカFDAの認可を取得した。この時野一色はFDAに出



向き、FDA の係官のインタビューにも実験結果のスライド写真を示して詳細に解説し、その結果問題なく（510K）でFDA の認可を得た。そこで引き続き東レ株式会社は我が国でも厚生省への製造承認の申請を行ったが、全く問題なく認可が下りた。

このような経過を受けて、我が国では当時野一色が非常勤講師として関与していた大学、すなわち、京都府立医科大学、東京女子医科大学、および横浜市立大学での臨床応用が開始された。この結果、総計400例以上の臨床にトレグラフトは使用された。この人工血管を使用した術者たちは口をそろえて満足を表明しており、いくつかの問題点を持っていた人工血管の領域において、画期的な人工血管である、安全で使用が容易で、取り扱い性に優れている、といった評価を受けるに至った。実際の植え込み結果については今日までにすでに約10年間経過しているが、臨床上、全く問題は生じていない。

### 3. 東レが DuPont 社のアナウンスメントにより販売を断念した経緯

1993年1月15日、DuPont 社は次の様なアナウンスメントを行った「As of Jan. 15, 1993, DuPont will begin to phase out sale of materials to customers using our materials in medical articles intended for permanent implantation in the human body or in permanent contact with internal body fluids or tissues. The firm intends to complete the phase out as soon as possible, but not later than Jan. 31, 1994.」

これは当時Daw Corning 社が Breast Implants において、生体内への植え込み用のシリコーンに問題があるとして、多くの医療裁判を抱えており、次々と提訴されて、多くの訴訟で敗訴していた社会情勢を受けてのアナウンスメントであった。医療材料にももしも問題があれば、その素材メーカーにまで提訴がおよぶ可能性があり、特に巨大な会社が素材を提供していればなおさら「Deep Pocket」として大会社である素材メーカーまで訴えられるため、DuPont 社はテフロンやダクロン等の素材をメディカル用として、特に30日以上生体内に植え込まれたり、あるいは体液に触れる可能性のある医療材料に使用されるのを嫌ったものである。

このアナウンスメントを受けて世界中の素材メーカーは DuPont 社の方針に従った。そして東レ株式会社も直ちに人工血管の製造販売を中止した。トレグラフト人工血管の製造は、当時始まったばかりであり、厚生省の認可も得ているので、売り出す直前に来ていたが、東レ株式会社は社長の判断ですべてを急遽とりやめた。

### 4. 共同開発者である野一色先生が東レから人工血管製造にかかわる全ての特許を譲り受けた経緯。（東レに対して日本の学会からも製造継続を働きかけた経緯を含む）

東レの人工血管の製造販売の中止の決定を受けて、最も困惑したのは開発者の野一色であり、東レ株式会社内部の開発者達であった。そしてトレグラフトを使用してきた東京女子医科大学、京都府立医科大学、横浜市立大学でも大きな混乱があった。臨床サイドではこのような優れた人工血管が患者に使用できなくなるのは考えられないことであった。しかもダクロン繊維は1957年にアメリカの血

管外科学会の Creech 委員長を代表とするグループによって、生体内に植え込まれても問題ないとされ、それ以降、30年間にわたって、世界中で100万例以上の手術が安全裏に行われてきており、その他縫合糸やパッチ等を含めると数百万例の臨床例があって、それらのうちでダクロン繊維に起因した合併症は一例も生じていないにもかかわらず、それを使用するのを禁止するのである。この事は人工血管のみならず、その他の植え込み用人工臓器でのダクロン繊維の出荷停止は大きな波紋を起こした。

このため東京女子医科大学の小柳教授、今井教授、橋本教授と、横浜市立大学の松本教授、京都府立医科大学の岡教授は連名で東レ株式会社の前田社長に対して、製造販売の再開をお願いした。

また一方、厚生省に対しても、厚生省から東レ株式会社に対して、何らかの働きかけをして貰えるようにと、お願いを行った。その結果、厚生省の担当者は度々東レの担当者呼び、国民に安全で優れた医療器具を提供するよう、協力をしていただきたいと、申し入れを行った。

この動きはこのトレグラフトを一度でも使用したことのある心臓血管外科医者にはその便利さ、安全性等の面から良く理解された。しかしながらこのような動きに対して、東レ株式会社は一貫して「それが会社の方針である」として要求を受け入れることはなかった。しかしながら、再開の願いが余りにも強かったために、東レ株式会社としては再開の要求を強く行った3つの大学に対して、無償でトレグラフトを1年間供与する事を申し出た。この申し出に対して、とりあえず今日の臨床に使うため、教授達は受け入れを表明し、無償供与が続いた。（実際は2年近く供与されたようである）

このような動きとな別に、我が国の循環器外科の中心的位置にある教授達は日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本血管外科学会、日本人工臓器学会等に働きかけを行って、学会として、厚生省への指導のお願い、および東レ前田社長へのトレグラフト製造販売再開の働きかけを行った。これらは正式な書面での申し込みとなり、東レでも無視できない状態となったと聞いている。このような反応に対して東レ側でも会社内部にも人工血管の製造販売を再開しようとする強い動きが生じてきた。しかしながら前田社長の強い意志表示は企業のトップとしての立場であり、Dow Corning社の裁判の状況とDuPontのあのような決定をみた社会情勢のもとでは製造販売の再開の決定はついには下されず、そのまま前田社長は社長退任の時にも、今後一切人工血管はやらないとの意向を後継者に伝えたことから、今日までその再開は行われていない。その後、東レ株式会社は製造にかかわってきた人員の配置転換を行うと共に、その製造設備も整理した。

この東レに対する厚生省、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本血管外科学会、各先生方などの交渉は3年以上にもおよんだが、結局実を結ばなかった。しかしながら、開発者の野一色に対しては東レ株式会社はトレグラフト開発にかかわる全ての特許を東レと野一色との共願とする事に決定し、その手続きは東レが執り行い、その費用全ても東レが支払うことで合意した。さらに、超極細繊維を用いた人工血管を野一色が製造するならば、あるいは第三者と共に開発するならば、その時に東レの持っている超極細繊維にかかわる特許に抵触することがあっても、異議の申し立ては行わない、といった合意に至った。ただし、東レ株式会社から東レの製造する超極細ポリエステル繊維は

出荷しないことも申し渡された。

このような経緯の結果、野一色側では、自由に超極細繊維を用いた人工血管を製造する権利を得ることとなった（1998年）。さらに製造設備の主なものは野一色が廃棄処分の際にスクラップとして有償で譲り受けた。

#### 5. 極細繊維人工血管の今後の競争力

超極細繊維製人工血管は前述の如く、物性的にも生物学的にも、通常の繊維でもって類似のものを作ることのできない強みを持っている。コラーゲンやゼラチン等によって被覆された人工血管では類似の柔軟性、細胞誘導性をもつ人工血管が作れるのではないかと、といった考え方もあるが、超極細ポリエステル繊維のもつ柔軟性、風合い、感触をもつ人工血管は通常の太さのポリエステル繊維を用いたのでは作り得ない。一度超極細繊維製人工血管に触れたことのあるものは、決してその様には思わないであろう。

ポリエステル繊維のみで柔らかい風合いの管を作る。このことは超極細繊維で始めて可能となった技術である。超極細繊維製の布は既に「Ultrasuede」「Ecsene」等の名前で衣料用として市場に出回っている。高級乗用車のシートや家具、高級スーツ、などにも採用されているので、この肌触りは覚えていた人も多いことと思われる。

話は変わるが、コラーゲン被覆人工血管にあっては、コラーゲンが細胞の侵入に良好な足場を提供することが一般に知られているので、コラーゲンを被覆した人工血管では生物学的にも細胞を誘導することのできる人工血管となりうるのではないかと一般の人は考えるかもしれない。しかし今日市販されているコラーゲン被覆人工血管ではコラーゲンを不溶化するためにグルタルアルデヒドやフォルムアルデヒドを使用しており、その他、コラーゲンを乾燥状態としないように、そして柔軟性を維持させるためにグリセロールなども含まれていて、これらの化学物質のもつ細胞毒性のためコラーゲンのもつ細胞親和性が発揮されていないのが実状であって、決してコラーゲン被覆人工血管が細胞親和性に優れているという事はあり得ない。

この極細繊維製人工血管の滅菌は通常的人工血管と同様で、ガス滅菌でもオートクレーブでも可能である。コラーゲンやゼラチンなどで被覆した人工血管では滅菌法方も限られているほか、植え込み後の発熱、異物反応なども問題視されている。このような問題点は極細繊維製人工血管ではまったくあり得ない。手術中の取り扱いも極めて単純で容易であり、ヘパリンを使用した手術に使用しても出血は生じない。

このような特性のある人工血管は他に追従を許さない状況にあることから、今後のこの分野での競争力では、非常に強いものがあると思われる。

またさらなる利点をあげると、最近では人工血管は現在内径が4乃至6mm程度の領域でもコラーゲン被覆の人工血管が要求されている。このように人工血管が細くなればなるほど、人工血管の構造は柔軟でなければならない。そこで超極細人工血管の持つ柔軟性が特徴を出してくる。柔軟で細い人

工血管、しかもコラーゲンやゼラチンを被覆してもまだ柔らかい、といった人工血管は他の方法では作り得ない。

さらに、コラーゲンやゼラチンを被覆する事となった場合にも、超極細繊維製人工血管は他の、通常の太さの繊維を用いた人工血管に比べて有利となる。なぜならば、前述したように、人工血管を植え込んだ場合に、フィブリンや血小板が超極細繊維に絡まって、丈夫な血栓組織を作る現象がコラーゲンやゼラチンを被覆した場合にも生じる。すなわち、これらの生体内吸収性物質が超極細繊維に絡まりやすく、そのために被覆が容易であり、手術操作によっても剥がれにくい被覆状態を得ることが出来る。その様な微細構造の特性が生かされて取り扱い生に優れた被覆人工血管を作ることが可能となる。

更に将来の事を考えると、現在多くの領域で Tissue Engineering の技術が導入されつつあるが、人工血管においても Tissue Engineering の技術が導入されると思われる。その様になると超極細繊維の持つ細胞親和性が大いに貢献するはずである。細胞に対しての「Contact Guidance」の能力を持つ人工血管は他にない。したがって、将来、どの様な Tissue Engineering の技術が導入されようとも、柔軟で細胞親和性のある基材が要求されることとなるため、基材としての超極細繊維製人工血管の優位性はますます際立つようになると予測される。

#### 6. 製造するためのコスト

- a. 製造装置（何本／日：製造可能）
- b. 歩留まり
- c. 人員等
- d. その他

これらに関して、製造のためのコスト等の詳細は、私には詳細は現在のところ性格には予測できない。

ただし、東レ株式会社はトレグラフトを製造するにあたって、福井県にある民間の町工場に製造を委託していた。そして Knitted graft の場合には 1 台の編み機で 1 日に 200m 程度の製造は容易であり、Woven Graft の場合には 1 日に 10m 程度可能であると聞いております。これらの織りの機械、編みの機械においては特殊な機械は必要はない様子である。単純な構造の編み、織りができれば良いと思われます。なぜならば、他の人工血管メーカーでは特殊な編み方をすることで、切断端でのほつれにくさを出しており、そのため 5000 万円以上するような特殊な織りの機械を用いている。しかしながら超極細繊維を用いる場合は、単純な構造であっても、最終的にはそれに Water jet を用いた後処理によって超極細繊維が無秩序に絡まる構造とさせるため、如何なる構造であっても、切断端がほつれなくなる。したがって、基材となる織りや編みの構造は単純で構わない事から、基材は通常の機械で製造する事となるから製造コストは高価にはならないと思われる。

1999年12月、東レの委託していた福井県にある工場に東レの人工血管を作成していた機械について確認したところ、あの機械は汚れを嫌うため一般には使用しておらず、現在もいつでも使用可