

脳血管外科に適した人工血管の開発 ——構造の設計と物理的特性の改善——

京都大学医学部脳神経外科学教室（指導：菊池晴彦教授）

宮 本 享

〔原稿受付：平成 2 年10月25日〕

Development of Artificial Blood Vessel Suitable for Cerebrovascular Surgery: Improvement in the Mechanical Properties

SUSUMU MIYAMOTO

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

Saphenous vein interposition grafts have been commonly used for the reconstruction of occlusive lesions in the extracranial cerebral arteries, such as carotid or vertebral arteries. In contrast, cerebral revascularization using an artificial blood vessel has not been so common. This is due to the fact that conventional artificial blood vessels have been too stiff for use in the cerebrovascular surgery. Another reason is that the patency rate of small-calibered artificial blood vessels has usually been inferior to that found in autologous vein grafts. The purpose of this study was to develop a pliable and compliant artificial blood vessel suitable for the reconstructive cerebrovascular surgery.

This new artificial blood vessel is made of polyurethane, porous in structure (porous polyurethane). Thus, multiple small-sized pores exist both in the inner and outer surfaces, and in the wall of the graft.

To test its mechanical properties, stress-strain curves and compliance were evaluated. In comparison to expanded polytetrafluoroethylene graft, which has been one of the most commonly used artificial blood vessels in the cardiovascular surgery, the mechanical properties of the porous polyurethane graft more closely resembled those of the common carotid artery in dogs. This means not only that it can be maneuvered with technical ease for anastomosis but also that there is a reduction of compliance mismatch between the host vessel and the artificial vessel. Compliance mismatch has been documented as a major factor in the inducement of intimal hyperplasia, which causes a delayed occlusion of the grafts.

In the in vivo animal experiments, a porous polyurethane graft (2.3–3.2 mm in diameter, 40–50 mm in length) was transplanted into the common carotid artery of dogs. The mean size of pore varied from 0 (group 1), 1.7 (group 2), 4.4 (group 3), 5.5 (group 4), 7.4 (group 5), and 30.0 μm (group 6). In the

Key words: Artificial blood vessel, Polyurethane porous structure, Compliance, Cerebrovascular surgery.

索引語：人工血管，血行再建，ポリウレタ，コンプライアンス，脳血管外科。

Present address: Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo - ku, Kyoto 606, Japan, Kyoto University.

follow-up study conducted 2 months after the transplantation, all grafts in group 4, 5, and 6 were shown to be patent, whereas no patency could be obtained in groups 1, 2 and 3. In addition, all grafts in group 6 were patent 6 months after transplantation, though one showed remarkable stenosis due to anastomotic intimal hyperplasia. Histological examination showed that the luminal surface of the graft was covered with monolayer of endothelium-like cells.

Neoadventitia made of collagen developed around the external surface of the graft. Foreign body reactions were minimal.

In conclusion, a porous polyurethane graft could be developed, which has improved mechanical properties suitable for the reconstructive surgery of the extracranial cerebral arteries.

I. は じ め に

閉塞性脳血管障害に対する血行再建術はその病変の部位や性状に応じていろいろな種類の術式が報告されてきた。然しながら, interposition graft が必要とされる場合には頭蓋外脳血行再建術では主に自家静脈片移植が用いられ, 頭蓋内外 bypass 手術においてはこの他, radial artery graft を用いる報告もある。これに対して, 人工血管を用いた脳血行再建術の報告は少ない^{6,13,31,36)}。この原因として, 既存の人工血管が可動性の大きい頸部血管や脆弱な脳血管に対して吻合するには硬過ぎること, 脳血行再建術に応用可能な小口径人工血管の開存率が自家血管移植には及ばないことが挙げられよう。

この研究では, 脳血行再建術に応用可能な軟らかさを持つ小口径人工血管を開発するために, その物理学的特性と構造上の設計につき検討を加えた。

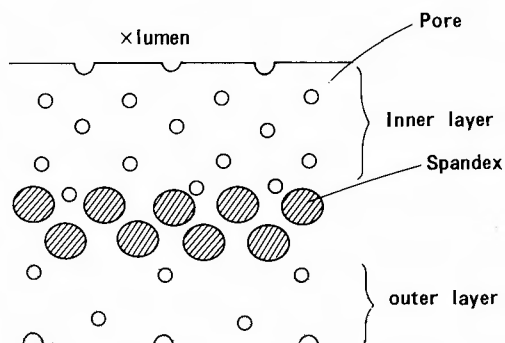


Fig. 1 The schema of porous polyurethane graft
Porosity is greater in the inner layer than in the outer layer.
Spandex ● exists between these two layers as an internal support.

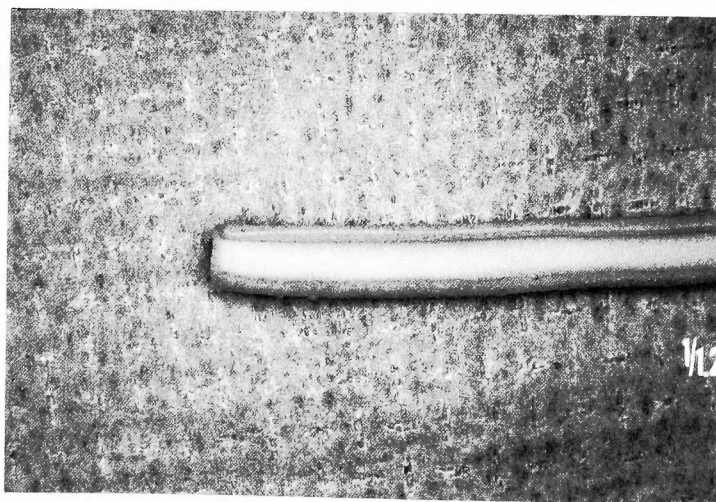


Fig. 2 The photograph of porous polyurethane graft

Ⅱ. 方 法

—人工血管の設計について—

検討した人工血管は polyurethane を素材とし, Fig. 1 に示したように有孔性構造を持ち, その壁内に動脈圧に耐えることができるように内部補強材として polyurethane 製弾性繊維の Spandex (直径 90 μm) を 2 重ラセン状に編み込んである. 製造法としては polyurethane を有機溶媒に溶解した後, 粒子サイズの揃った無機物 (CaCl_2 または NaCl) を添加し, チューブ状に成形する. 最後に, この無機物を取り除くことにより, その粒子のサイズに一致した孔径の pore が形成される. 入手可能であった無機物の粒子の平均サイズにより, 有孔性構造の平均孔径 (pore size) として 0 即ち non-porous のものから, 1.7, 4.4, 5.5, 7.4, 30.0 μm の合計 6 種類の porous polyurethane graft を製造した. Fig. 2 には人工血管の実物の写真を, Fig. 3 にはその内面の走査電顕像を示した. 尚, Fig. 1 に示したように内部補強材である Spandex よりも内腔側では porosity が外膜側に比べて高く, 製造時に polyurethane 100 mg に対して, 600 mg の無機物を混じて有孔性構造を作っている. Spandex よりも外膜側の血管壁は 300 mg の無機物を混じて成形しているの

で, 内腔側に比べて半分の porosity となっている. なお, 血管壁の厚さは 1 mm である.

—物理学的特性の検討について—

物理学的特性の検討としては, compliance や stress-strain curve について porous polyurethane graft, 血管外科領域でよく用いられている expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE), 及び成犬総頸動脈と比較検討した. 尚, 今回用いた porous polyurethane graft は耐圧試験で 300 mmHg の内圧に耐えることが可能であった.

—移植実験について—

上記のように pore の平均孔径が異なった 6 種類の人工血管を雑種成犬の総頸動脈に移植した. 各群それぞれ 5 匹の成犬 (体重 10–12 kg) に対して, ketamine, pentobarbital, pancronium bromide を静注し, 笑気/酸素の混合カスを用いた全身麻酔調節呼吸下に人工血管の移植を行なった. 移植した人工血管の長さは約 4 cm (33–48 mm), 内径は 2.3 から 3.2 mm までのものを吻合する生体血管に応じて選択した. また, 内腔面の有孔性構造を一定にしたままで, compliance の低い人工血管の移植実験を行なうために, 血管壁の厚さを 2 倍の 20 mm とした人工血管 (孔径 5.5 μm) をも同様の条件下で成犬の総頸動脈に移植

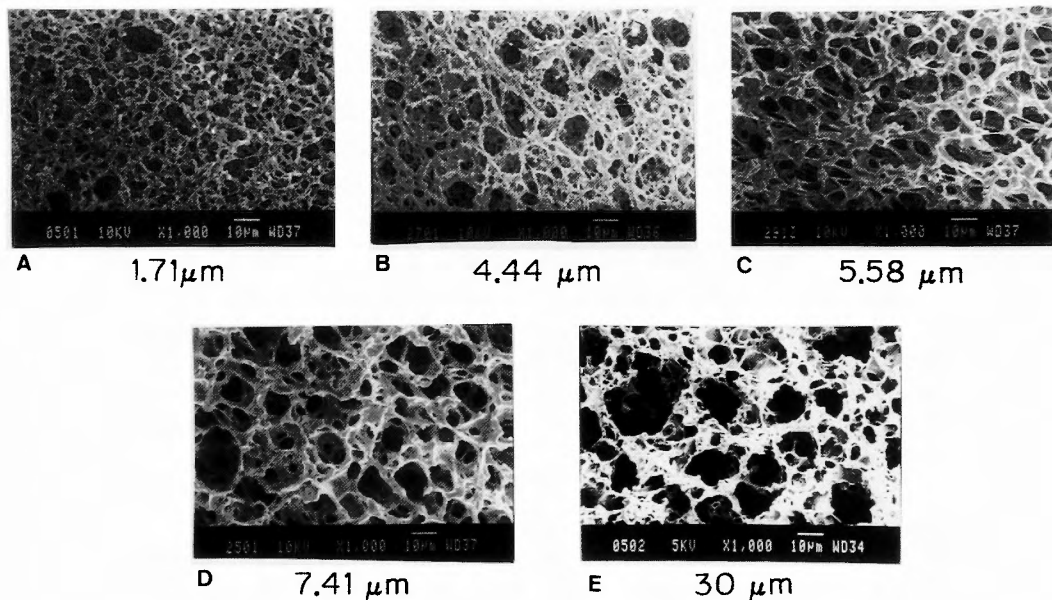


Fig. 3 SEM images of the porous polyurethane grafts.
The mean pore sizes are 1.7 μm (A), 4.4 μm (B), 5.5 μm (C), 7.4 μm (D), and 30.0 μm (E).

した。移植は手術用顕微鏡下に 7-0 polypropylene 糸 (Prolene ●) を用い、片端10から14針で結節縫合により end-to-end anastomosis を行なった。抗凝固剤は術前、術中、術後を通じて全く用いていない。

移植後 2, 4, 8, 24 週の時点で創部を再開創してその開存を確認した後に、取り出して各々組織学的検索を行なった。long-term follow up study では入手できた粒子サイズが最も揃っていた (即ちサイズの分散が最も小さい) 平均孔径 $30.0 \mu\text{m}$ の人工血管を用いた。

Ⅲ. 結 果

—物理学的特性の検討—

Fig. 4 に porous polyurethane graft, 成犬総頸動脈, ePTFE (Goretex R) 各々の応力—歪曲線を示した。ePTFE に比べ, porous polyurethane graft は明らかに生体血管に近い curve を示した。

Fig. 5 には ePTFE, 平均孔径の異なった各種 porous polyurethane graft 及び報告のある総頸動脈の各々の compliance を示した。更に porous polyurethane graft 製造時に添加する無機物の量を変化させることにより, porosity と compliance との関係を検討し, Fig. 6 に示した。ePTFE に比し, porous polyurethane graft は compliance が大きく, 総頸動脈のそれにより近い値を示した。porosity を上げることにより, compliance の大きい, 即ちより軟らかい人工血管を作ることが可能であったが (Fig. 6), polyurethane 100 mg に対して無

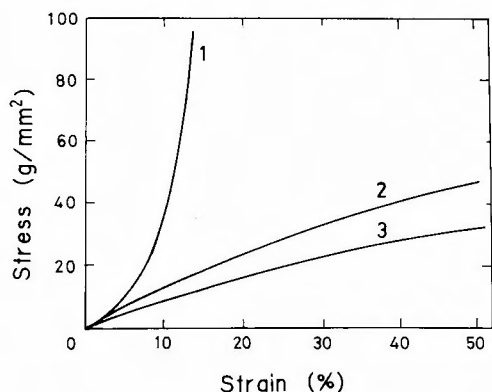


Fig. 4 Stress-strain curves of ePTFE (1), porous polyurethane graft (2), and of the common carotid artery of dog (3).

The stress-strain curve of porous polyurethane graft resembles that of the common carotid artery of dog, in contrast with ePTFE.

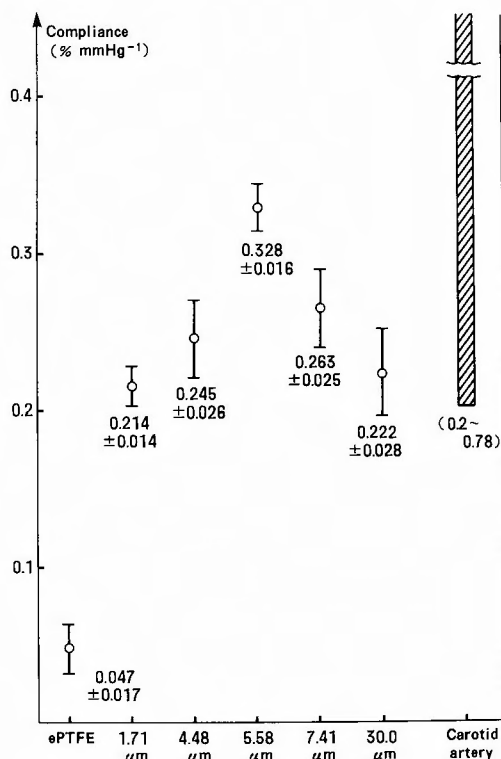


Fig. 5 Compliance of the vessels
Porous polyurethane grafts are proved to be more compliant. Figures indicate mean $\pm$ standard deviation. The reported values of the compliance of carotid artery are between 0.2 and 0.78 [41].

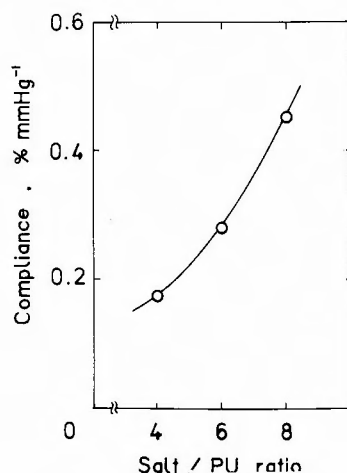


Fig. 6 The interrelationship between porosity and compliance

機物 800 mg を添加して製造した人工血管は軟らかいものの脆弱であり、吻合後血流を再開すると血圧に耐えず perforate したため、方法の項で前述のように内外2層から成る porosity をもつ人工血管を実際の移植実験に用いた。実際の吻合操作においても用いた porous polyurethane graft は十分な軟らかさを持ち、生体血管どうしの吻合とほぼ同様の感触であった。

—構造の設計と移植実験について—

有孔性構造の pore の平均孔径と移植実験との関係を Table 1 に示した。non-porous 及び pore の平均孔径が 1.7, 4.4 μm の3群では移植した人工血管は移植後4週の時点ですべて閉塞していた。これに対して、

pore の平均孔径が 5.5, 7.4, 30.0 μm の各群では移植後4.8週では人工血管はいずれも開存していた。

6ヵ月後の follow-up を行なった pore size が 30.0 μm の群では5例いずれもが開存していたが、内1例は吻合部を中心として著明な狭窄を呈していた。

組織学的検索では、移植4および8週後に開存していた3群の人工血管の内腔面はいずれも両端の吻合部を生体血管側から単層の扁平な内皮様細胞に覆われており、graft の中央部ではごく薄い疎性結合組織から成る pseudointima が内腔面を覆っていた (Fig. 7, 8)。人工血管の外側には新生血管を伴ない増生した collagen からなる新生外膜が sheath 状に graft を取り囲

Table 1 Summary of the transplanted porous polyurethane graft
Figures indicate the number of patent graft. PPU: porous polyurethane graft
PU: non-porous polyurethane graft

Graft	No. of Patent Graft			
	0 m	1 m	2 m	6 m
PU (non-porous)	5	0 (0%)		
PPU (pore size=1.71)	5	0 (0%)		
PPU (pore size=4.44)	5	0 (0%)		
PPU (pore size=5.58)	5	5 (100%)	5 (100%)	
PPU (pore size=7.47)	5	5 (100%)	5 (100%)	
PPU (pore size=30.0)	5	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)
PPU (thick wall)	5	1 (20%)		

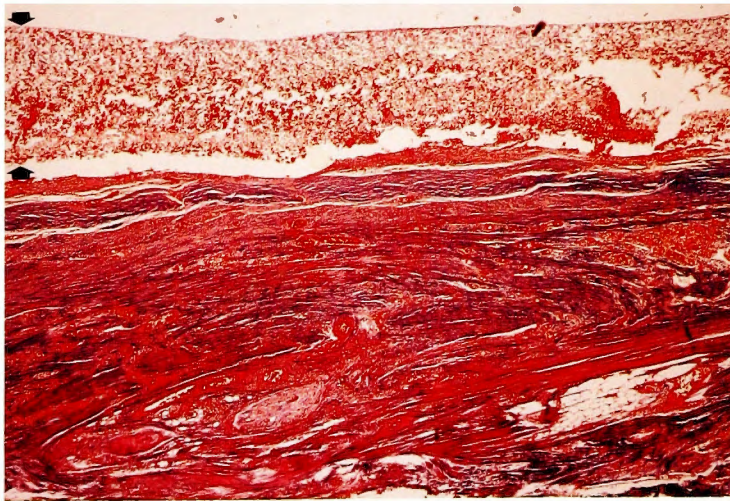


Fig. 7 Histological evaluation of the porous polyurethane graft 8 weeks after the transplantation (Azan stain)
The luminal surface of the graft (top) is smooth without thrombi. Neoadventitia composed of collagen surrounds the outer surface of the graft.
Arrows indicate the porous polyurethane graft.

んでいたが、人工血管とこの新生外膜との癒着は僅かで、容易に剥離できた (Fig. 8). 異物巨細胞や炎症細胞浸潤などの異物反応は殆ど認めなかった. pore size が $30.0\ \mu\text{m}$ の porous polyurethane graft の移植 6 ヶ月後の組織学的検索では 1 例を除いて、人工血管の内面は新生内膜に覆われ、graft の全長にわたって単層の内皮様細胞がこの新生内膜の表面を覆っていた (Fig. 9).

しかしながら、走査電子顕微鏡による観察では、内皮様細胞の形態は多様であり、核の明瞭な大きな幼若型のものから敷石状配列を呈する成熟型のものまで様々であった. また、光顕像では graft の全長が内皮様細胞で覆われているように見えても、電顕では内腔面には内皮様細胞に覆われず、その下の結合組織が露呈している部分もあることが観察された (Fig. 10, 11, 12).

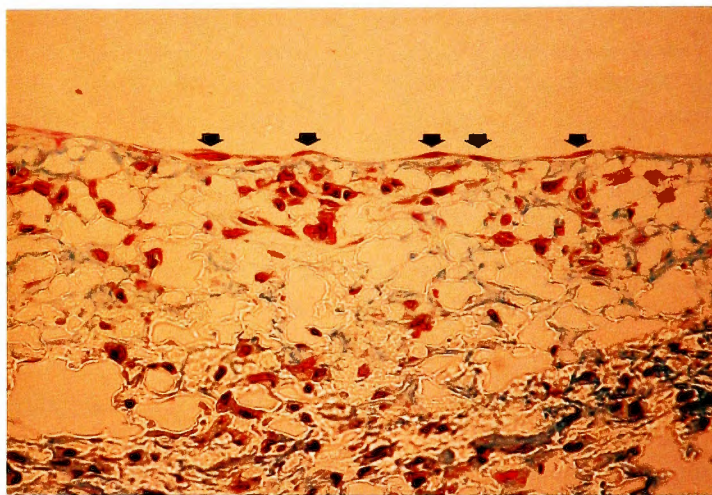


Fig. 8 Histological evaluation of the porous polyurethane graft 8 weeks after the transplantation (Masson trichrome stain)
The luminal surface of the graft is lined with monolayer of endothelium-like cells (arrows).

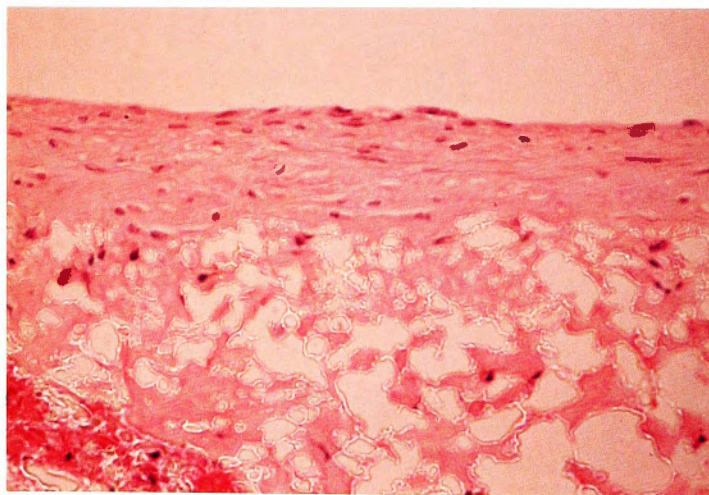


Fig. 9 Histological evaluation of the porous polyurethane graft 6 months after the transplantation (hematoxylin eosin stain)
The neointima developed on the luminal surface of the graft.

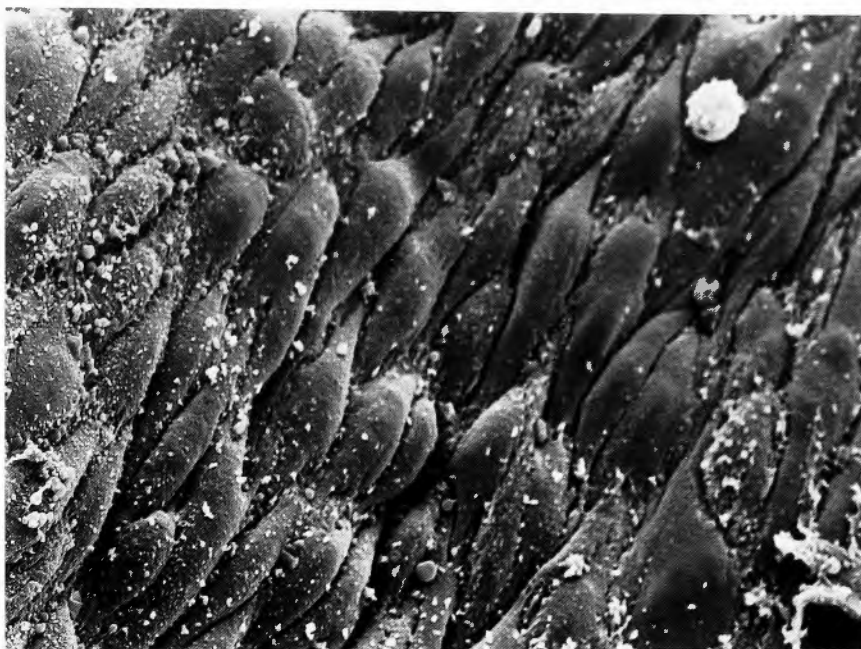


Fig. 10 SEM image of the luminal surface of the porous polyurethane graft 6 months after the transplantation
The luminal surface is covered with endothelium-like cells showing cobble stone appearance.

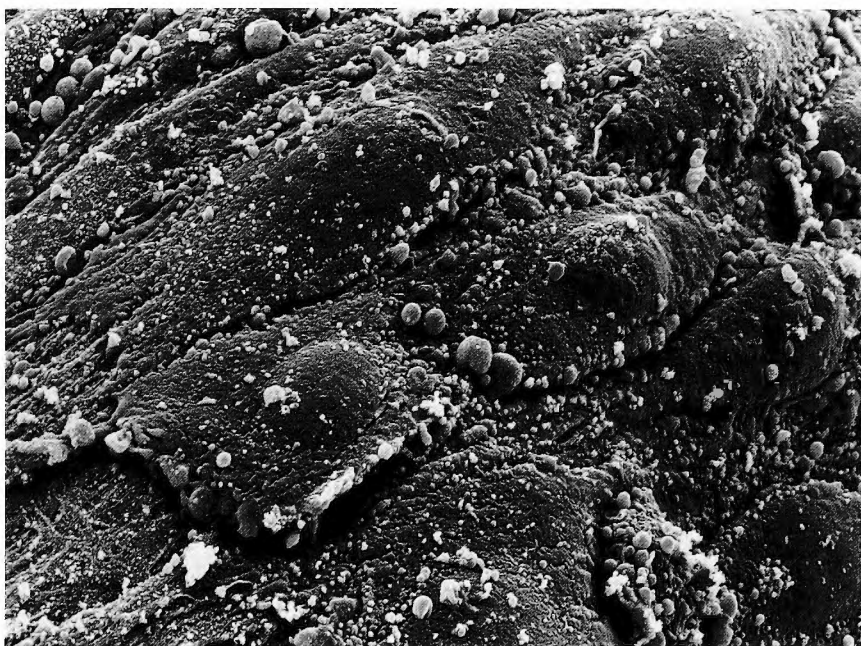


Fig. 11 SEM image of the luminal surface of the porous polyurethane graft 6 months after the transplantation
Some immature endothelium-like cells are large in size and have a remarkable big nucleus.

新生内膜の深層には紡錘形の modified smooth muscle cell が増生していた (Fig 13). 人工血管に対する異物反応や新生外膜の状態は移植2ヵ月後のものとほぼ同

様であった。著明な狭窄を呈した1例は吻合部を中心として内膜が肥厚しており、その本態は modified smooth muscle cell 及びそれらが造成する collagen から

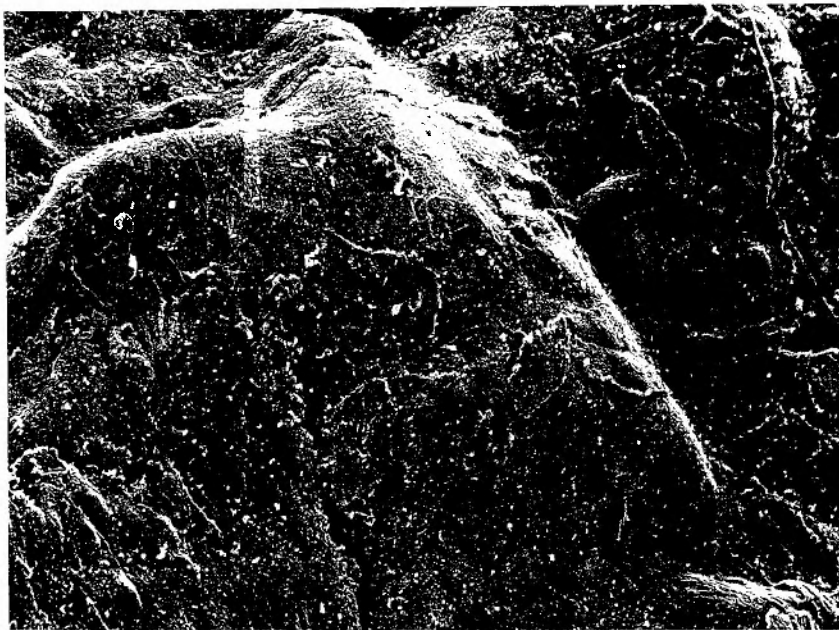


Fig. 12 SEM image of the luminal surface of the porous polyurethane graft 6 months after the transplantation. Several areas of the luminal surface are not covered with endothelium-like cells. Subendothelial connective tissue is exposed.

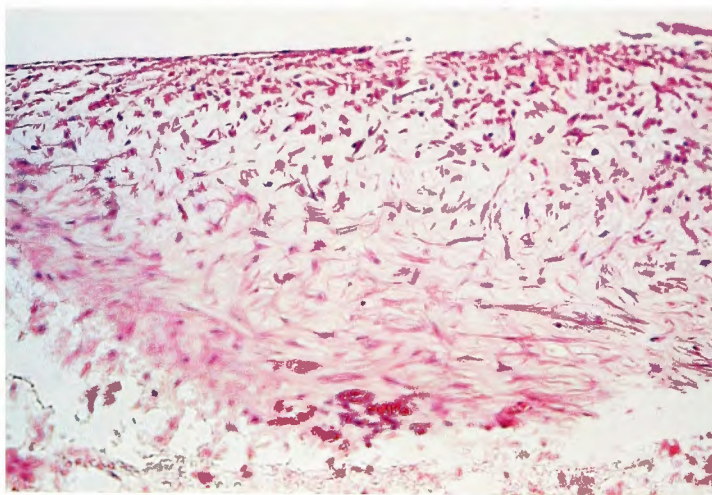


Fig. 13 Histological evaluation of the porous polyurethane graft 6 months after the transplantation (hematoxylin eosin stain)
Spindle-shaped modified smooth muscle cells developed in the deep layer of the neointima.

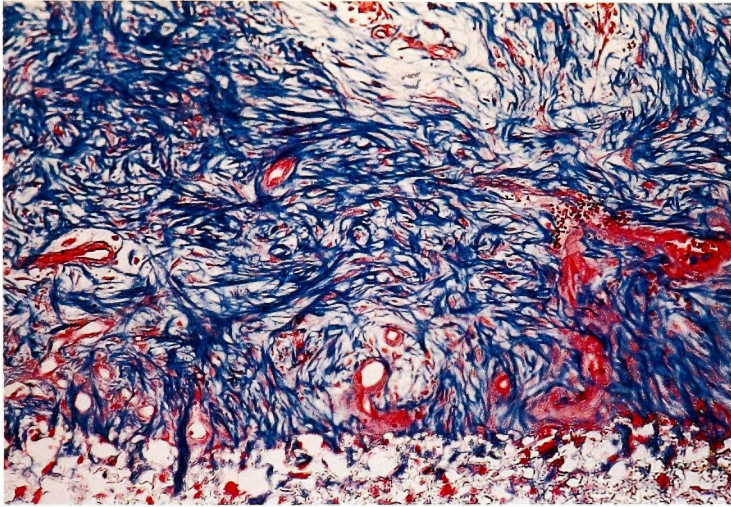


Fig. 14 Histological evaluation of the porous polyurethane graft 6 months after the transplantation (Azan stain)
Intimal hyperplasia composed of modified smooth muscle cells and collagen resulted in marked stenotic lesion.

構成されていた (Fig. 14).

Ⅳ. 考 察

人工血管の開存性を向上させるためにこれまで種々のアプローチが報告されてきた^{16-21,27,28,33-35,37,40,41,46-49,51,52}). heparin などの抗凝固剤を徐放させる薬理学的手法, 抗血栓性の優れた水溶性高分子を表面にコーティングする医用高分子学的方法, 表面の幾何学的構造により偽内膜形成を促進させる物理的方法, 物理学特性に注目して吻合する生体血管への力学的負荷を減弱する生体力学的方法など多彩である。

脳神経外科における人工血管の需要としては, まず頭蓋内動脈血行再建術においての donor artery である頭皮動脈の代用が挙げられる。recipient artery として吻合される頭蓋内動脈は体動脈に比べて脆弱であり, その口径は成人であっても 1~2 mm と小さい。このため既存の人工血管は硬過ぎ且小口径においての開存率が芳しくないため使用に適さない。自家静脈片移植を用いる際には静脈弁の存在により血流を順行性に保つためには細かい頭蓋内動脈に対して静脈片の中枢側すなわち太い方の端を吻合することとなり caliber discrepancy が問題となる。つまり軟らかい小口径の人工血管が必要とされる。また, 頭蓋外脳血管の血行再建術においては伸展屈曲回旋を行なう頸部という可動性の大きい領域の特殊性を考えると, やはりその運

動に耐え得る軟らかで compliant な人工血管が理想とされる。脳血管外科におけるこれらの特殊性を考慮に入れて本研究では人工血管の物理的特性をできるかぎり生体血管に類似させ, 吻合される血管への力学的負荷を減弱させるというアプローチを採った。

compliance が人工血管の開存に関しての大きな要素であることはこれまでに数多く報告されてきた^{1,15,22,23,26,30-32,42,50}). compliance mismatch があると血流に対する impedance の増大, turbulence の発生, 末梢への灌流低下などの招来が知られている。又吻合部近傍の生体血管に力学的負荷が加わり, 内膜過形成を惹起し人工血管の閉塞をもたらすことが知られている³⁹). Fig. 4 および 5 に示したように有孔性構造を持たせることにより, porous polyurethane graft は既存の人工血管である ePTFE に比べてはるかに成犬頸動脈に近い物理学的特性を示した。このことは吻合後の生体血管に対する力学的負荷が既存の人工血管である ePTFE に比し porous polyurethane graft では小さいことを意味し, 前述のごとく軟らかで小口径の人工血管が要求される脳血管再建術に適していると考えられる。本研究ではこれに加えて人工血管の開存性に対して compliance の相違が与える影響を出来るだけ他の因子を除外した条件で検討するため Table 1 に示したように壁の厚い porous polyurethane graft を用いて移植実験を行なった。Fig. 6 のように porosity を変化

させると compliance を変えることができるが、内腔面の状態 (例えば内腔面に存在する pore の密度) が変わってしまうので他の因子を除外した compliance 固有の影響を検討することができない¹⁾。これは種類の違う人工血管の間で compliance の違いが開存性に与える影響を考察しても同様である。用いた壁厚の porous polyurethane graft の compliance は約70%に低下したが、porosity や血流との接触面の状態は他の porous polyurethane graft と同じである。移植4週後の壁厚の porous polyurethane graft の開存率は20%であり、同じく 5.5 μm の pore size を持つ通常の壁厚の porous polyurethane graft の開存率 (100%) と大きく異なることから、やはり compliance mismatch が人工血管の開存に与える影響は大きいと考えられる。

小口径ということに関しては本研究で用いた porous polyurethane graft は内径が 2.3–3.2 mm のものを用いそれ以下の口径のものは試していないが、これは成犬総頸動脈の内径に合わせて人工血管を選択した結果である。この内径は成人であれば十分脳血行再建術に応用可能な口径である。より小口径の人工血管についての報告もあるが多くはラットを実験動物としており、移植した人工血管の長さが短いこと、また動物の種差の問題もある⁴⁾。本研究では人工血管の治癒過程がヒトに近いとされる成犬を用いて行なった。

有孔性構造という人工血管の幾何学的構造と移植実験における開存性との関係に注目すると porous polyurethane graft の pore size が 0, 1.7, 4.4 μm の各群の graft はすべて移植後4週の時点で閉塞しており、pore size が 5.5, 7.4, 30.0 μm の各群では移植後8週経ってもすべての graft は開存していた。Fig. 5 に示したように、これらの graft はその pore size が異なるのみで compliance は類似した値である。すなわち物理学的特性がほぼ一定という条件下で、graft の開存のためにはある程度以上 (本研究では 5.5 μm 以上) の孔径の pore の存在が重要であることが示された。porosity や pore size が大きいほど人工血管の治癒過程が進行しやすいという過去の知見に対応する結果と思われる^{4,5,24,29,31,47,51)}。

組織学的検索では移植後数日では人工血管の内腔面に疎性結合組織を主体とした薄い偽内膜が形成され、時間が経つとともに生体血管側より graft の中央部に向かって扁平な核を持つ内皮様細胞が人工血管の内腔面を覆ってゆき、移植後6ヵ月では graft の全長にわたって内皮様細胞が覆っていた^{2,3,7,8,11,14,29,31)}。炎症細胞

浸潤や異物巨細胞などの異物反応はきわめて僅かであり porous polyurethane graft が生体によく適合していると考えられた。しかしながら、移植後6ヵ月の検索では程度の差こそあれ内皮様細胞に覆われた新生内膜の深層に紡錘形の modified smooth muscle cell の増殖を認め、これが著明に増殖した1例では増生した collagen とともに内膜過形成に依る狭窄の原因となっていた。人工血管の吻合部周辺の内膜過形成についてはこれまでに多く報告されている^{7,8,11,12,25,38,42,44)}。正常内皮細胞は抗血栓作用を持つためこれに覆われた人工血管は優れた抗血栓作用を持つと考えられるが、modified smooth muscle cell は内皮細胞層下の内膜組織内で増殖することが知られている¹⁾ modified smooth muscle cell は動脈硬化性病変形成においての関与が指摘されているが、移植後慢性期における人工血管の閉塞性病変の原因としても人工血管素材の抗血栓性という問題よりこの細胞の増殖性変化の関与が大きいと考えられる^{9,10,39)}。modified smooth muscle cell の増殖に関する制御機構として血小板、macrophage などからの成長因子の重要性が指摘されている^{10,39)}。人工血管における上述の増殖性変化においても人工血管の表面に粘着した血小板から成長因子が放出され (platelet derived growth factor (PDGF))、modified smooth muscle cell の増殖を促すことは十分に考えられる。また、人工血管吻合部周辺では内皮細胞の turn over が亢進しており慢性的な内皮細胞障害が存在しそれが慢性的に smooth muscle cell の増殖を促進させる可能性があることも報告されている^{7,8)}。本研究でも人工血管上の内皮様細胞は走査電子顕微鏡では多彩な形態を示し、一部には核が明瞭で核/細胞質比が大きく幼若型内皮細胞と思われる細胞が存在したことは内皮細胞の turn over が亢進していることを示していると考えられる smooth muscle cell の増殖がよく制御されている際には人工血管の表面を内皮細胞が覆い、その深層には modified smooth muscle cell が散在する厚さの均一な新生内膜となり、PDGF その他の成長因子に依り増殖性変化が促進されすぎた例では内膜の過形成に至ると考えられる。現在の人工血管研究のアプローチでは移植後早期の抗血栓性という問題はある程度克服できても、慢性期における modified smooth muscle cell の増殖性変化の病態や発生機構には動脈硬化性病変と同様にまだ解明されていない点も多く、これを抑制するのはなかなか難しい。しかし少なくとも PDGF の関与は既に報告されており、PDGF

放出には血小板凝集が先行し、抗血小板療法が内膜過形成を減弱させたとの報告もある¹²⁾。

porous polyurethane graft は物理学的特性が生体血管に極めて類似しているため吻合部における pulsatile mechanical stress の程度が既存の人工血管に比べて軽いと考えられる。これは血小板凝集の原因となる吻合部近傍における血流の turbulence, 内皮損傷を減じていることとなり, compliance の小さな人工血管に比して慢性期における増殖性変化の予防にも役立っていると考えられる。本研究では人工血管の物理学的特性に注目しそれが移植実験に与える影響を検討したが, 上述のように慢性期の細胞増殖性変化を抑制するためにはその病態の解明が今後必要と考えられる。また光顕上人工血管内腔面の全長を覆っているように見えた内皮様細胞も走査電子顕微鏡に依る観察ではその形態は多様であり, mature な内皮細胞としての正常の機能を発現するにはより長い観察が必要と考えられる。

V. 結 語

- 1) porous polyurethane graft はその有孔性構造により生体血管に類似した物理学的特性を示し, 吻合した生体血管への力学的負荷を減弱すると考えられた。
- 2) porous polyurethane graft の開存のためにはその pore size が一定以上の大きさ(本研究では 5.5 μm 以上)であることが必要と考えられた。
- 3) 組織学的検索では異物反応はわずかであり, graft の内腔面は単層の内皮様細胞に覆われ生体によく適合していた。

稿を終えるにあたり, 本研究について多大なご指導を頂きました京都大学医学部脳神経外科 菊池晴彦教授, 京都大学生体医療工学研究センター長 筏義人教授に深甚なる謝意を捧げます。また, 本研究の実施にあたり惜しみなく御協力を頂いた京都大学生体医療工学研究センター生体材料研究部門 湊真雄先生(現日本メディカルサプライ中央研究所), 藤本啓二先生(現慶応義塾大学理工学部応用化学科助手), 宇部日東化成岐阜研究所 阪井和彦先生, 京都大学医学部脳神経外科 金子隆昭先生に心からお礼申し上げます。最後に本研究について大切なご助言を幾度も頂いた京都大学医学部脳神経外科 永田泉講師に深甚なる謝意を捧げます。

引 用 文 献

- 1) Abbott WM, Megerman J, Hasson JE, et al: Effect of compliance mismatch on vascular graft patency. *J Vasc Surg* 5: 376-382, 1987.
- 2) Absolom DR, Hawthorn LA, Chang G: Endothelialization of polymer surfaces. *J Biomed Mater Res* 22: 271-285, 1988.
- 3) Berger K, Sauvage LR, Rao AM, et al: Healing of arterial prostheses in man: Its incompleteness. *Ann Surg* 175: 118-127, 1972.
- 4) Boyd KL, Schmidt S, Pippert TR, et al: The effects of pore size and endothelial cell seeding upon the performance of small-diameter e-PTFE vascular grafts under controlled flow conditions. *J Biomed Mater Res* 22: 163, 1988.
- 5) Campbell CD, Goldfarb D, Roe R: A small arterial substitute: expanded micro-porous polytetrafluoroethylene: patency versus porosity. *Ann Surg* 182: 138-143, 1975.
- 6) Cavanaugh DA, Story JL, Brown WE Jr, et al: Polytetrafluoroethylene interposition grafts in vertebral to carotid artery transposition. A long-term follow-up study. *J Neurosurg* 70: 212-215, 1989.
- 7) Clowes AW, Gown AM, Hanson SR, et al: Mechanisms of arterial graft failure: 1. Role of cellular proliferation in early healing of PTFE prostheses. *Am J Pathol* 118: 43-54, 1985.
- 8) Clowes AW, Kirkman LTR, Clowes MM: Mechanisms of arterial graft failure: 2. Chronic endothelial and smooth muscle cell proliferation in healing polytetrafluoroethylene prostheses. *J Vasc Surg* 1: 525-535, 1984.
- 9) Davies PF: Biology of disease: Vascular cell interactions with special reference to the pathogenesis of atherosclerosis. *Laboratory Investigation* 55: 5-24, 1986.
- 10) DiCorleto PE, Bowen-Pope DF: Cultured endothelial cells produce a platelet-derived growth factor-like protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 1919-1923, 1983.
- 11) Echave V, Koornick AR, Haimov M, et al: Intimal hyperplasia as a complication of the use of the polytetrafluoroethylene graft for femoral popliteal bypass. *Surgery* 86: 791-798, 1979.
- 12) Hagen PO, Wang ZG, Mikat EM, et al: Antiplatelet therapy reduces aortic intimal hyperplasia distal to small-diameter vascular prostheses (PTFE) in nonhuman primates. *Ann Surg* 195: 328-339, 1982.
- 13) Hallett JW Jr, Cherry KJ Jr, Pairolero PC, et al:

- Reconstructive surgery for the aortic arch branches and the vertebral arteries. in Sundt TM Jr (ed): *Occlusive Cerebrovascular Diseases*, Saunders, Philadelphia, 1987, pp 355-384.
- 14) Hanel KC, McCabe C, Abbott WM, et al: Current PTFE grafts. A biomechanical scanning electron and light microscope evaluation. *Ann Surg* 195: 456-463, 1982.
 - 15) Hasson JE, Megerman J, Abbott WM: Suture technique and para-anastomotic compliance. *J Vasc Surg* 3: 591-598, 1986.
 - 16) Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, et al: Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biochem* 13: 175, 1980.
 - 17) How TV, Annis D: Viscoelastic behavior of polyurethane vascular prosthesis. *J Biomed Mater Res* 21: 1092-1108, 1987.
 - 18) 井島 宏, 斎藤 大, 村井 正, 他: 人工血管の現状と問題点. *人工臓器* 19: 1060-1063, 1990.
 - 19) 筏 義人: 血栓を生成しない人工表面は可能か. *表面* 26: 49-57, 1988.
 - 20) 筏 義人: バイオマテリアル—人工臓器へのアプローチ—, 東京, 日刊工業新聞社 1988, pp. 118-127.
 - 21) Kambic HE: Polyurethane small artery substitutes. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 34: 1047-1050, 1988.
 - 22) Kidson IG, Abbot WM: Low compliance and arterial graft occlusion. *Circulation* 58 (suppl.): 1-4, 1978.
 - 23) Kinley CE, Marble AE: Compliance. A continuing problem with vascular grafts. *J Cardiovas Surg* 21: 163-170, 1980.
 - 24) Kusaba A, Fischer CR, Marulewski TJ: Experimental study of the influence of porosity on development of neointima in Gore-Tex grafts: a method to increase long-term patency rates. *Am Surg* 47: 347-354, 1981.
 - 25) LoGerfo FW, Soncrant T, Teel T, et al: Downstream anastomotic hyperplasia: A mechanism of failure in dacron arterial grafts. *Ann Surg* 197: 479-483, 1983.
 - 26) Lyman DJ, Fazzio FJ, Voorhees H, et al: Compliance as a factor effecting the patency of a copolyurethane vascular graft. *J Biomed Mater Res* 12: 337-345, 1978.
 - 27) 松田武久, 岩田博夫, 高野久輝, 他: 血管壁の再構成器官培養技術の開発と小口径人工血管への応用の可能性. *人工臓器* 17: 651, 1988.
 - 28) 松本博志, 吉良一明, 宮脇富士夫, 他: 新しい人工血管の開発. *人工臓器* 17: 610-613, 1988.
 - 29) 松本博志, 吉良一明, 宮脇富士夫, 他: 新しい人工血管の開発—病理組織像と開存性—. *人工臓器* 18: 257-260, 1989.
 - 30) Megerman J, Abbott WM: Compliance in vascular grafts. in C Wright (ed), *Vascular Grafting*. Boston, John Wright-PSB, 1983, pp. 344-364.
 - 31) 宮本 亨, 菊池晴彦, 筏 義人, 他: 脳血管外科領域に適した人工血管の開発. 構造の設計と物理的特性の改善. *脳外* 18: 253-258, 1990.
 - 32) 宮脇富士夫, 松本博志, 斎藤寛文, 他: 低コンプライアンス人工血管の流体力学的影響の検討. *人工臓器* 18: 264-268, 1989.
 - 33) Noishiki Y, Miyata T: Successful animal study of small caliber heparin-protamin-collagen vascular graft. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31: 102-106, 1985.
 - 34) Noishiki Y, Miyata T: A simple method to heparinize biological materials. *J Biomed Mater Res* 20: 337-346, 1986.
 - 35) 野尻知里: 人工血管—この1年の進歩. *人工臓器* 18: 1594-1595, 1989.
 - 36) 大西英之: Interposition graft material として何が最適か. *Neurosurgeons* 6: 243-244, 1987.
 - 37) Phua SK, Castillo CE, Anderson JM, et al: Biodegradation of a polyurethane in vitro. *J Biomed Mater Res* 21: 231-246, 1987.
 - 38) Pomposelli F, Schoon F, Cohen R, et al: Conformational stress and anastomotic hyperplasia. *J Vasc Surg* 1: 525-535, 1984.
 - 39) Ross R, Glomset J, Kariva B, et al: A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 71: 1207-1210, 1974.
 - 40) 佐久間まこと, 西部俊哉, 安田慶秀, 他: 理想的人工血管開発へのアプローチ—抗血栓性と弾性特性から見た人工血管の性能評価—. *人工臓器* 19: 1056-1059, 1990.
 - 41) 笹島唯博, 久保良彦, 稲葉雅史, 他: 代用血管の至適 compliance. *人工臓器* 12: 179-182, 1983.
 - 42) 笹島唯博, 久保良彦, 小澤正樹, 他: 小口径人工血管開発の動向. 従来の問題点と今後の方向. *人工臓器* 19: 1052-1055, 1990.
 - 43) Sauvage LR, Berger KE, Wood SJ, et al: Interspecies healing of porous arterial prosthesis. Observations, 1960 to 1974. *Arch Surg* 109: 698-705, 1974.
 - 44) Sotturai VS, Yao JST, Flinn WR, et al: Intimal hyperplasia and neointima: An ultrastructural analysis of thrombosed grafts in humans. *Surgery* 93: 809-817, 1983.
 - 45) Stanley JC, Lindenauer SM, Graham LM, et al: Vascular grafts, in Moore WS (ed), *Vascular Surgery A comprehensive Review*, 2nd edition, Orlando, Grune and Stratton, 1986, pp. 365-390.
 - 47) 田村康一, 河原崎茂孝, 池 修, 他: Polyurethane を素材とする人工血管の開発. 内腔表面の pore size の影響. *人工臓器* 17: 614-617,

- 1988.
- 48) 田辺達三 : Synthetic graft. *Neurosurgeons* 6: 240-242, 1987.
- 49) 内田發三, 臼井由行, 寺本 滋 : 人工血管の新たな動向—当科における人工血管の選択について一. *人工臓器* 19: 1069-1073, 1990.
- 50) Walden R, L'Italien GJ, Megerman J, et al: Matched elastic properties and successful arterial grafting. *Arch Surg* 115: 1166-1169, 1980.
- 51) Wesolowski SA, Fries CC, Karlson KE, et al: Porosity. Primary determinant of ultimate fate of synthetic vascular grafts. *Surgery* 59: 91-96, 1961.
- 52) Yeager A, Callow AD: New graft materials and current approaches to an acceptable small diameter vascular graft. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 34: 88-94, 1988.