

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7624235号  
(P7624235)

(45)発行日 令和7年1月30日(2025.1.30)

(24)登録日 令和7年1月22日(2025.1.22)

(51)国際特許分類 F I  
A 6 1 F 2/06 (2013.01) A 6 1 F 2/06

請求項の数 9 (全21頁)

(21)出願番号	特願2022-504381(P2022-504381)	(73)特許権者	520140992 株式会社彩 滋賀県大津市松本一丁目12番10号
(86)(22)出願日	令和3年3月2日(2021.3.2)	(74)代理人	110002837 弁理士法人アスフィ国際特許事務所
(86)国際出願番号	PCT/JP2021/007839	(72)発明者	萩原 明郎 滋賀県大津市松本一丁目12-10
(87)国際公開番号	WO2021/177273	(72)発明者	萩原 洋作 大阪府大阪市西区土佐堀二丁目3-13 - 2806
(87)国際公開日	令和3年9月10日(2021.9.10)	審査官	望月 寛
審査請求日	令和6年2月15日(2024.2.15)		
(31)優先権主張番号	特願2020-36211(P2020-36211)		
(32)優先日	令和2年3月3日(2020.3.3)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 静脈カバー

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

動脈又は人工血管と吻合されている静脈に配置する筒状の静脈カバーであって、前記静脈カバーの内径を自然状態から10%拡張したときの弾性指数を下記の測定方法で測定した時の値(以降、10%弾性指数と記載)が25N以下である部分(A)を有しており、前記静脈カバーの一方端と他方端との中点から前記一方端までの部分を静脈カバー一方部、前記中点から前記他方端までの部分を静脈カバー他方部としたとき、前記静脈カバー他方部の前記10%弾性指数が、前記静脈カバー一方部の前記10%弾性指数よりも小さい静脈カバー。

[測定方法]

前記静脈カバーを軸方向に5mm切り出して、軸方向長さ5mmの筒状サンプルを用意する。前記筒状サンプルの内腔に、前記筒状サンプルの軸方向と平行に直径dが0.75mmの第1ピンと第2ピンを挿通する。前記第1ピンを固定し、前記第2ピンを前記筒状サンプルの径方向の外方に力Fで引っ張り、前記第1ピンと前記第2ピンとの間の距離をLとしたとき、 $d + 2L$ が前記筒状サンプルの自然状態における周長の1.1倍となったときの力 $F_{1.1}$ をひずみ $[(1.1 - 1.0) / 1.0]$ で除して得られる値を10%弾性指数とする。

【請求項2】

前記部分(A)の前記10%弾性指数が0.1mN以上である請求項1に記載の静脈カバー。

## 【請求項 3】

前記部分 (A) は前記静脈カバ—一方部に配置されている請求項 1 又は 2 に記載の静脈カバ—。

## 【請求項 4】

前記部分 (A) の軸方向の長さは、吻合されている動脈又は人工血管の外径の 50% 以上である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の静脈カバ—。

## 【請求項 5】

前記部分 (A) の、内径を自然状態から 20% 拡張したときの弾性指数を下記の測定方法で測定した時の値 (以降、20% 弾性指数と記載) が 32 N 以下である請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の静脈カバ—。

## 〔測定方法〕

前記静脈カバ—を軸方向に 5 mm 切り出して、軸方向長さ 5 mm の筒状サンプルを用意する。前記筒状サンプルの内腔に、前記筒状サンプルの軸方向と平行に直径  $d$  が 0.75 mm の第 1 ピンと第 2 ピンを挿通する。前記第 1 ピンを固定し、前記第 2 ピンを前記筒状サンプルの径方向の外方に力  $F$  で引っ張り、前記第 1 ピンと前記第 2 ピンとの間の距離を  $L$  としたとき、 $d + 2L$  が前記筒状サンプルの自然状態における周長の 1.2 倍となったときの力  $F_{1.2}$  をひずみ  $[(1.2 - 1.0) / 1.0]$  で除して得られる値を 20% 弾性指数とする。

## 【請求項 6】

軸方向の長さが 5 mm 以上である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の静脈カバ—。

## 【請求項 7】

生分解性材料から構成されている請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の静脈カバ—。

## 【請求項 8】

編物、織物、不織布、多孔体のいずれか少なくとも 1 つを、部分的に構成する成分として、又は全体を構成する成分として有している請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の静脈カバ—。

## 【請求項 9】

前記人工血管と一体構造を有している請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の静脈カバ—。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、血管同士が吻合された吻合部に用いる静脈カバ—に関し、例えばシャント造設における動脈と静脈との吻合、又は動脈に吻合された人工血管と静脈との吻合において、吻合部の静脈に用いることのできる静脈カバ—に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

腎不全を含む重篤な腎臓疾患等の患者に対しては、患者の体内から血液を取り出し、透析器で老廃物や余分な水分、ミネラルなどを取り除いた後、再び患者の体内に戻す血液透析治療が定期的に行われる。血液透析を行う際には、通常静脈に専用の針を穿刺する。このとき、普通の静脈の血流では透析を施行するのに十分な血流量が得られないため、動脈を静脈に吻合するが、これにより末梢抵抗が著しく減少するため静脈の血流量が著明に増大することを利用して、透析を施行できるような静脈血管にする必要がある。このような血管をシャントと呼び、通常腕の皮膚を切開して動脈と静脈を露出し、動脈に小切開を加えてそこに静脈を吻合し、動脈の血流を一部静脈へ流すことでシャントを造設する。このとき、図 1 に示すように動脈に直接静脈を吻合する場合、又は図 2 に示すように動脈の小切開部分に人工血管の一方端を吻合し、人工血管の他方端を静脈に吻合して動脈と静脈との間に人工血管を設ける場合がある。

## 【0003】

シャント造設部においては、動脈と静脈とでは弾性の差異が著しいため、拍動する高い血圧の血液が低圧での著しい高伸展性と高圧での低弾力性を有する静脈に流入すると、血

10

20

30

40

50

液乱流や静脈壁への応力変化が起こってしまう。その結果、吻合部及び流出路静脈に内膜肥厚が生じ、狭窄、閉塞や血栓形成などの病態変化を容易に生じる。シャント血流状態を生体に負担の大きな状態のまま調節できないと、より広範な局所的（下流静脈の瘤形成や狭窄、過剰シャント血流によるスチール症候群など）或いは全身的（静脈環流の著しい増加による心不全など）病態を引き起こす。

【0004】

条件がよければ、生体の防御適応反応として、静脈壁の弾性変化などによる適切なりモデリングが起こり、内膜肥厚による狭窄や閉塞等を免れる場合や、シャント血流状態を生体に負担のない状態に自己調節できる場合もある。しかし、シャント血流量や吻合部の形状等の局所的条件や全身的条件（糖尿病、高血圧、動脈硬化や血液正常等）が悪い場合には、適切な防御適応反応が生じる範囲を超えて病的な生体反応となり、局所的全身的病態を引き起こすこととなる。

10

【0005】

術直後から初期の急激な血流量増加を抑制するために、静脈壁の外側から静脈壁を補強することにより、内側にある静脈に過剰な血圧、またそれによる過伸展や血液乱流などが起こることを防止する血管バンディングが行われている（非特許文献1）。特許文献1には、外科用インプラントとして使用する天然静脈を補強するための被覆物であって、シームレス、チューブ状、実質的にパイルレスであるニット生地を形成することによって作られる網織物ネットの被覆物が開示されている。また、特許文献2及び3には、生体内分解性ポリマーの拘束性繊維マトリクスによりラッピングされた動静脈グラフト（AVG）は、頸動脈と類似する拍動性の放射状偏位が見られたことが開示されている。

20

【0006】

しかし、上記のような血管バンディングでは、内膜肥厚等の病変を十分に防止することができなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【文献】特表2004-535896号公報

【文献】特表2010-516437号公報

【文献】特表2013-509258号公報

30

【非特許文献】

【0008】

【文献】春口洋昭「I Blood Access 血流不全に伴う諸問題」, 日本透析医学会誌 Vol. 15, No. 1, 68-70, 2000

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

従来の血管バンディングでは、補強された静脈壁は動脈壁の様な構造に特定の条件下のみで改変（動脈化）されるが、補強部位から補強されていない静脈に血液が流れる際に血圧と脈動は緩衝されずにそのまま下流に送達されるので、内膜肥厚の要因の根本的な解消とはなっていない。これを解消するには、吻合部から下流にかけて徐々に血圧と拍動性を低下させ、最下流の静脈側は拍動性のない低い圧しかかからない状態にする必要がある。

40

【0010】

本発明は上記事情に鑑みてなされたものであり、内腔を流れる血液の血圧や脈圧や血流量を徐々に低下させつつ下流静脈に送達することにより、内膜肥厚を防止できる静脈カバーを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

上記課題を解決する本発明の静脈カバーは、以下の構成からなる。

[1] 動脈又は人工血管と吻合されている静脈に配置する筒状の静脈カバーであって、

50

上記静脈カバーの内径を自然状態から10%拡張したときの弾性指数を下記の測定方法で測定した時の値(以降、10%弾性指数と記載)が25N以下である部分(A)を有する静脈カバー。

[測定方法]

上記静脈カバーの一方端から軸方向に5mmの部分までを切り出して、軸方向長さ5mmの筒状サンプルを用意する。上記筒状サンプルの内腔に、上記筒状サンプルの軸方向と平行に直径dが0.75mmの第1ピンと第2ピンを挿通する。上記第1ピンを固定し、上記第2ピンを上記筒状サンプルの径方向の外方に力Fで引っ張り、上記第1ピンと上記第2ピンとの間の距離をLとしたとき、 $d + 2L$ が上記筒状サンプルの自然状態における周長の1.1倍となったときの力 $F_{1.1}$ をひずみ $[(1.1 - 1.0) / 1.0]$ で除して得られる値を10%弾性指数とする。

10

【0012】

さらに本発明に係る静脈カバーには、好ましくは以下の[2]~[9]の構成も含まれる。

[2]部分(A)の10%弾性指数が0.1mN以上である[1]に記載の静脈カバー。

[3]上記静脈カバーの一方端と他方端との中点から上記一方端までの部分を静脈カバー一方部、上記中点から上記他方端までの部分を静脈カバー他方部としたとき、上記部分(A)は上記静脈カバー一方部に配置されている[1]又は[2]に記載の静脈カバー。

[4]上記部分(A)の軸方向の長さは、吻合されている動脈又は人工血管の外径の50%以上である[1]~[3]のいずれかに記載の静脈カバー。

20

[5]上記静脈カバー他方部の上記10%弾性指数が、上記静脈カバー一方部の上記10%弾性指数よりも小さい[1]~[4]のいずれかに記載の静脈カバー。

[6]上記部分(A)の、内径を自然状態から20%拡張したときの弾性指数を下記の測定方法で測定した時の値(以降、20%弾性指数と記載)が32N以下である[1]~[5]のいずれかに記載の静脈カバー。

[測定方法]

上記静脈カバーの一方端から軸方向に5mmの部分までを切り出して、軸方向長さ5mmの筒状サンプルを用意する。上記筒状サンプルの内腔に、上記筒状サンプルの軸方向と平行に直径dが0.75mmの第1ピンと第2ピンを挿通する。上記第1ピンを固定し、上記第2ピンを上記筒状サンプルの径方向の外方に力Fで引っ張り、上記第1ピンと上記第2ピンとの間の距離をLとしたとき、 $d + 2L$ が上記筒状サンプルの自然状態における周長の1.2倍となったときの力 $F_{1.2}$ をひずみ $[(1.2 - 1.0) / 1.0]$ で除して得られる値を20%弾性指数とする。

30

[7]軸方向の長さが5mm以上である[1]~[6]のいずれかに記載の静脈カバー。

[8]生分解性材料から構成されている[1]~[7]のいずれかに記載の静脈カバー。

[9]編物で構成されている、織物、不織布、多孔体のいずれか少なくとも1つを、部分的に構成する成分として、又は全体を構成する成分として有している[1]~[8]のいずれかに記載の静脈カバー。

[10]人工血管と一体構造で構成されている[1]~[9]のいずれかに記載の静脈カバー。

40

【発明の効果】

【0013】

本発明の静脈カバーは、上記構成により、吻合部から下流の静脈にかけて徐々に壁構造が変化しカバーされた内部において傾斜的にせん断応力、壁に直交する圧、血流量、流速、拍動に伴う変化幅が変化することで、血管壁弾性の不適合、乱流、高流量を抑制し、内膜肥厚を防止することができる。本発明の静脈カバーがこのような効果を奏する理由としては、以下のことが考えられる。

【0014】

動脈及び静脈は、ともに内膜、中膜、及び外膜とからなり、動脈では中膜は平滑筋細胞リッチな平滑筋層と、コラーゲン線維を含む弾性線維層とからなる。動脈は、拍動する内

50

腔血流の圧がかかっても血管壁の脈動変化が少なく乱流発生や擦り応力の変動が起こらないように、厚い平滑筋層及び弾性線維層を有している。一方で静脈は、血管壁自体が薄い上に動脈のような厚い平滑筋層及び弾性線維層を有していない。このような静脈に、動静脈シャントにより動脈血が直接流入すると、上述のように動脈と静脈の著しい弾性の差異により内膜肥厚等の病変が生じる。これを防止するには、シャント造設部の静脈において、吻合部すなわち静脈の最上流部には100%の拍動性動脈圧がかかるが、静脈の下流に向かって徐々に血圧と拍動性と血流量、そして最高流速が低下し、最下流の静脈においては拍動性のない低い圧にできる血管、すなわち緩衝血管に、シャント造設部の静脈がリモデリングされる必要がある。

#### 【0015】

上記構成を有する本発明の静脈カバーは、シャント造設部の静脈の静脈壁に、通常静脈の平滑筋層よりも厚く弾性線維を含む平滑筋層と、その外側に該平滑筋層よりも厚いコラーゲン線維を含む弾性線維層からなる2層構造を傾斜的に形成することにより、シャント造設部の静脈を緩衝系血管にリモデリングすることができる。このように、シャント造設部の静脈が、平滑筋層よりも厚いコラーゲン線維を含む弾性線維層を有する緩衝系血管にリモデリングされることにより、動静脈吻合部及び人工血管静脈吻合部における高い動脈圧を有する拍動性の血流が下流に向けて徐々に緩衝され、最終的に静脈血流に移行することが可能となる。その結果、血液乱流や静脈壁の脈動変化が抑制され、内膜肥厚を防止することができる。

#### 【0016】

上記の緩衝系血管について通常の動脈との違いを説明する。血管は内膜、中膜、外膜の三層から構成される。その中で、内膜は抗凝固性には大きく寄与するが力学的寄与は極めて小さい。人工透析に用いられる通常の動脈である四肢の動脈の力学的要素の構成は、若干の弾性線維と豊富な平滑筋を含む中膜、その外側には弾性線維とコラーゲン線維等からなる外膜が大きな割合を占めている。つまりこれら動脈は、非常に豊富な平滑筋と比較的少ない弾性線維を持つ（「平滑筋>弾性線維」の構成）。弾性線維は、その弾力性により、動脈の拍動性で高い血圧に抵抗して緩和するゴム管の如き緩衝機能を持つ。一方平滑筋は、筋肉であるため、より能動的な力学的機能をも持ち、動脈血圧に抵抗しつつ、他方では高い拍動性の動脈血圧を減衰させる事なく末梢まで送達するという積極的・能動的な機能を有する。この動脈の豊富な平滑筋の圧送達機能のゆえに、内径がcm単位の大動脈でもまた1ミリの数分の一の小動脈でも、その血圧はほとんど変わらない。すなわち通常の動脈（「平滑筋>弾性線維」の構成）は、豊富な平滑筋の働きにより、拍動性で高い動脈圧を緩衝する機能は持たない。

#### 【0017】

一方、シャント部分の静脈が緩衝系血管にリモデリングされた状態では、弾性線維と平滑筋の割合は通常動脈とは逆で、弾性線維が豊富で平滑筋は比較的薄い（「弾性線維>平滑筋」の構成）。そのため緩衝系血管では、圧送達機能より圧緩衝機能が優位である。緩衝系血管では、上記の「弾性線維>平滑筋」の構成を保ちつつ、すなわち緩衝機能を保ちつつ、全体が徐々に薄くなり静脈へ移行、すなわち緩衝された圧の低下に従って徐々に通常静脈へ移行する。

#### 【0018】

もし仮に、静脈壁が通常の動脈様に変化する場合は、動脈化（動脈へのリモデリング）であって、それは緩衝系血管へのリモデリングではない。その動脈化が徐々に弱くなり下流で全く通常の静脈へと自然に移行するならば、その「平滑筋>弾性線維」の構成のまま徐々に薄くなって静脈へ移行することを意味することから、緩衝機能を持たないため高い拍動性血圧が静脈壁に作用して、下流側の静脈の病的な変化を引き起こす結果になる訳である。この点が、緩衝系血管が徐々に薄くなり通常静脈へ移行する場合と、通常の動脈様の変化が徐々に薄くなって通常静脈へ移行する場合との明確な機能的な違いである。

#### 【0019】

更に特記すべきは、緩衝系血管の定義において、上記の「弾性線維>平滑筋」の構成と

10

20

30

40

50

いう形態学的変化は、必要条件ではあるが十分条件ではない。緩衝系血管と定義できるためには、血流測定による血圧と拍動の緩衝が実際の観測により証明されることが必要である。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】シャント造設部の一例の模式図を表す。

【図2】シャント造設部の他の例の模式図を表す。

【図3】本発明の一実施形態に係る静脈カバーの斜視図を表す。

【図4】本発明の他の一実施形態に係る静脈カバーの斜視図を表す。

【図5】本発明の他の一実施形態に係る静脈カバーの斜視図を表す。

10

【図6】本発明の他の一実施形態に係る静脈カバーの斜視図を表す。

【図7】弾性指数の測定サンプルの斜視図を表す。

【図8】図7に示した測定サンプルを上方から見たときの平面図を表す。

【図9】本発明の一実施形態に係る吻合部に配置された静脈カバーの斜視図を表す。

【図10】本発明の他の一実施形態に係る吻合部に配置された静脈カバーの斜視図を表す。

【図11】本発明の他の一実施形態に係る吻合部に配置された静脈カバーの斜視図を表す。

【図12】本発明の他の一実施形態に係る吻合部に配置された静脈カバーの斜視図を表す。

【図13】本発明の他の一実施形態に係る吻合部に配置された静脈カバーの斜視図を表す。

【図14】エラスチカ - ファンギーソン染色を施した静脈壁断面の顕微鏡写真を表す。

【図15】吻合部からの軸方向の距離と静脈壁断面の平滑筋層及びコラーゲン線維を含む

20

弾性線維層の厚みの関係を示すグラフを表す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

以下、実施の形態に基づき本発明を説明するが、本発明はもとより下記実施の形態によって制限を受けるものではなく、前・後記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更を加えて実施することも勿論可能であり、それらはいずれも本発明の技術的範囲に包含される。なお、各図面において、便宜上、ハッチングや部材符号等を省略する場合もあるが、かかる場合、明細書や他の図面を参照するものとする。また、図面における種々部材の寸法は、本発明の特徴の理解に資することを優先しているため、実際の寸法とは異なる場合がある。

【0022】

30

本発明の静脈カバーは、動脈又は人工血管と吻合されている静脈に配置する筒状の静脈カバーであって、前記静脈カバーの内径を自然状態から10%拡張したときの弾性指数(以降、10%弾性指数と記載)が25N以下である部分(A)を有する。従来の血管バンディングによる静脈壁補強の思想とは異なり、本発明においては10%弾性指数が25N以下である部分(A)を有する静脈カバーにより緩く被覆することで、被覆された静脈に弾性線維を含む平滑筋層と、その外側に該平滑筋層よりも厚いコラーゲン線維を含む弾性線維層からなる2層構造を形成し、静脈が緩衝系血管にリモデリングされることによって内膜肥厚等の病変を防止することができる。静脈が動脈に吻合されている場合、及び静脈が動脈に接続された人工血管に吻合されている場合、の両方において、本発明の静脈カバーにより内膜肥厚等の病変を防止することができる。

40

【0023】

以下では図1～図6を参照して、本発明の実施形態に係る静脈カバーを説明する。図1は、シャント造設部において、動脈の小切開部分に自己静脈が吻合された場合の模式図を表し、図2は動脈の小切開部分に人工血管の一方端が吻合され、人工血管の他方端が静脈に吻合された場合の模式図を表す。図3～図6は、それぞれ異なる実施形態に係る静脈カバーの斜視図を表す。

【0024】

図1～6に示すように、静脈カバー10は、動脈3又は人工血管5と吻合されている静脈4に配置する筒状のカバーであって、静脈カバー10の内径を自然状態から10%拡張したときの弾性指数(以降、10%弾性指数と記載)が25N以下である部分(A)を有

50

する。

【 0 0 2 5 】

図 1 に示すように、シャント造設部 1 において動脈 3 の小切開部分に自己静脈の静脈 4 が吻合される場合には、血液は動脈 3 から吻合部 6 を経て静脈 4 を矢印 B で示す血流方向に流れる。静脈カバー 1 0 は、静脈 4 の吻合部 6 側の最上流部から配置されることが好ましい。

【 0 0 2 6 】

図 2 に示すように、シャント造設部 1 において動脈 3 の小切開部分に人工血管 5 の一方端が吻合され、人工血管 5 の他方端に静脈 4 が吻合される場合には、血液は動脈 3 から人工血管 5、さらに吻合部 6 を経て静脈 4 を矢印 B で示す血流方向に流れる。静脈カバー 1 0 は、静脈 4 の吻合部 6 側の最上流部から配置されることが好ましい。

10

【 0 0 2 7 】

図示していないが、動脈 3 及び人工血管 5 のいずれに吻合される場合であっても、静脈カバー 1 0 は、静脈 4 のみならず吻合部 6 側の動脈 3 及び人工血管 5 の一部にわたって被覆するように配置されていてもよい。

【 0 0 2 8 】

静脈カバー 1 0 は筒状であればよく、例えば平板状の部材を筒状に丸めて縫合により接合して形成する等、接合部を有していてもよい。その場合、縫合部等の接合部は静脈カバー 1 0 の外側面に形成されることが好ましい。或いは、成形部材や編地を用いることによりシームレスな筒状部材としてもよい。

20

【 0 0 2 9 】

静脈カバー 1 0 は軸方向 X と、一方端 1 0 a 及び他方端 1 0 b を有する。図 1 及び図 2 に示すように静脈カバー 1 0 をシャント造設部 1 に配置する場合、本明細書においては、一方端 1 0 a を血流方向 B の上流側すなわち静脈 4 の吻合部 6 側に、他方端 1 0 b を血流方向 B の下流側に配置することとする。

【 0 0 3 0 】

1 0 % 弾性指数は、静脈カバー 1 0 の軸方向 X の長さ 5 mm のサンプルについて、内径が自然状態から 1 0 % 拡張したときの弾性指数を求めたものである。弾性指数の測定方法を図 7 及び図 8 を参照しつつ説明する。図 7 は弾性指数の筒状サンプル 1 0 0 の斜視図を表し、図 8 は図 7 に示した筒状サンプル 1 0 0 を上方から見たときの平面図を表す。

30

[ 測定方法 ]

静脈カバー 1 0 の一方端 1 0 a から軸方向 X に 5 mm の部分までを切り出して、軸方向 X の長さ 5 mm の筒状サンプル 1 0 0 を用意する。筒状サンプル 1 0 0 の切り出しは、軸方向と直角の切断面、すなわち周方向の切線に沿って全周切り出して、軸方向長さが 5 mm でかつ全周に亘って連続した筒状サンプル 1 0 0 が得られるように行う。筒状サンプル 1 0 0 の内腔に、筒状サンプル 1 0 0 の軸方向 X と平行に直径  $d$  が 0.75 mm の第 1 ピン 1 0 1 と第 2 ピン 1 0 2 を挿通する。第 1 ピン 1 0 1 を固定し、第 2 ピン 1 0 2 を筒状サンプル 1 0 0 の径方向の外方に力  $F$  で引っ張り、第 1 ピン 1 0 1 と第 2 ピン 1 0 2 との間の距離を  $L$  としたとき、 $d + 2L$  が筒状サンプル 1 0 0 の自然状態における周長の 1.1 倍となったときの力  $F_{1.1}$  をひずみ  $[(1.1 - 1.0) / 1.0]$  で除して得られる値を 1 0 % 弾性指数とする。

40

【 0 0 3 1 】

ここで、第 1 ピン 1 0 1 と第 2 ピン 1 0 2 との間の距離  $L$  は、図 8 に示すように第 1 ピン 1 0 1 及び第 2 ピン 1 0 2 の中心からの距離とする。筒状サンプル 1 0 0 の内径は、第 1 ピン 1 0 1 の円周  $d$  の  $1/2$  と、第 2 ピン 1 0 2 の円周  $d$  の  $1/2$  と、第 1 ピン 1 0 1 と第 2 ピン 1 0 2 との間の距離  $L$  の 2 倍との合計、すなわち  $d + 2L$  と等しい。従って、筒状サンプル 1 0 0 の内径が自然状態から 1 0 % 拡張したとき、すなわち  $d + 2L$  が筒状サンプル 1 0 0 の自然状態における周長の 1.1 倍となったときの第 2 ピン 1 0 2 を引っ張る力  $F_{1.1}$  をひずみ  $[(1.1 - 1.0) / 1.0]$  で除することで、1 0 % 弾性指数を得ることができる。

50

## 【 0 0 3 2 】

測定に供する静脈カバー 1 0 の軸方向 X の長さが 5 mm に満たない場合は、同様に作製して同様の弾性指数を有する複数の静脈カバーを用意し、該複数の静脈カバーを軸方向 X に並べて合計の軸方向 X の長さが 5 mm となるようなサンプルについて、上記の方法で弾性指数を測定すればよい。

## 【 0 0 3 3 】

1 0 % 弾性指数が 2 5 N 以下である部分 ( A ) は、連続して設けられていてもよいし離隔して設けられていてもよい。部分 ( A ) の 1 0 % 弾性指数は 2 4 N 以下が好ましく、 2 1 N 以下がより好ましく、 1 7 N 以下がさらに好ましく、 1 4 N 以下であってもよい。上記範囲の 1 0 % 弾性指数の部分 ( A ) を有することで、静脈カバー 1 0 に被覆された静脈 4 は緩衝系血管にリモデリングされることができる。

10

## 【 0 0 3 4 】

静脈カバー 1 0 がシャント造設部 1 に配置される際に、静脈 4 のみならず吻合部 6 側の動脈 3 及び人工血管 5 の一部にわたって被覆するように配置されていてもよいが、部分 ( A ) は静脈を被覆する部分に配置されることが好ましい。

## 【 0 0 3 5 】

静脈カバー 1 0 の内径は、適用する血管径により適切な値とすることができるが、例えば 1 mm 以上が好ましく、 2 mm 以上がより好ましく、 3 mm 以上がさらに好ましく、 4 mm 以上であってもよい。また、静脈カバー 1 0 の内径は例えば 1 0 mm 以下が好ましく、 9 mm 以下がより好ましく、 8 mm 以下がさらに好ましい。静脈カバー 1 0 は、軸方向 X によって異なる内径を有していてもよい。

20

## 【 0 0 3 6 】

部分 ( A ) の 1 0 % 弾性指数は、 0 . 1 m N 以上であることが好ましい。部分 ( A ) の 1 0 % 弾性指数は、 0 . 2 m N 以上であってもよく、 0 . 5 m N 以上であってもよく、 1 m N 以上であってもよい。上記範囲の 1 0 % 弾性指数の部分 ( A ) を有することで、静脈カバー 1 0 に被覆された静脈 4 は緩衝系血管にリモデリングされることができる。

## 【 0 0 3 7 】

図 3 ~ 図 6 に示すように、静脈カバー 1 0 の一方端 1 0 a と他方端 1 0 b の中点 M から一方端 1 0 a までの部分を静脈カバー一方部 1 1、中点 M から他方端 1 0 b までの部分を静脈カバー他方部 1 2 としたとき、部分 ( A ) は静脈カバー一方部 1 1 に配置されることが好ましい。部分 ( A ) が静脈カバー一方部 1 1 に配置されていれば、静脈カバー 1 0 の一方端 1 0 a を静脈 4 の血流方向 B の上流側に配置した際に、上流側から徐々に緩衝血管系へリモデリングされ、壁貫通性の圧、せん断応力、拍動の脈圧、流速、血流量を緩衝し、上流から下流に向かって変化をもたらすことができる。

30

## 【 0 0 3 8 】

部分 ( A ) の軸方向 X の長さは、吻合されている動脈 3 又は人工血管 5 の外径の 5 0 % 以上であることが好ましい。部分 ( A ) の軸方向 X の長さは、吻合されている動脈 3 又は人工血管 5 の外径の 6 0 % 以上がより好ましく、 8 0 % 以上がさらに好ましく、 1 0 0 % 以上であってもよい。部分 ( A ) の軸方向 X の長さの上限は特に制限されないが、吻合されている動脈 3 又は人工血管 5 の外径の 2 0 0 0 % 以下であってもよく、 1 7 5 0 % 以下であってもよく、 1 5 0 0 % 以下であってもよい。部分 ( A ) の軸方向 X の長さが上記範囲であれば、静脈 4 の緩衝血管系へのリモデリングが容易となる。

40

## 【 0 0 3 9 】

静脈カバー他方部 1 2 の 1 0 % 弾性指数が、静脈カバー一方部 1 1 の 1 0 % 弾性指数よりも小さいことが好ましい。静脈カバー一方部 1 1 を静脈 4 の血流方向 B の上流側に配置した際に、 1 0 % 弾性指数が上流側で大きく下流側で小さくなることにより、静脈 4 が徐々に緩衝血管系へリモデリングされ、壁貫通性の圧、せん断応力、拍動の脈圧、流速、血流量を緩衝し、上流から下流に向かって変化をもたらすことができる。

## 【 0 0 4 0 】

中点 M から他方端 1 0 b 側に 5 mm の幅の 1 0 % 弾性指数が、一方端 1 0 a から 5 mm

50

の幅の10%弾性指数の0.1倍以上0.98倍以下、0.96倍以下、或いは0.1倍以上0.9倍以下であることが好ましい。中点Mから他方端10b側に5mmの幅の10%弾性指数は、一方端10aから5mmの幅の10%弾性指数の0.2倍以上であってもよく、0.3倍以上であってもよい。中点Mから他方端10b側に5mmの幅の10%弾性指数は、一方端10aから5mmの幅の10%弾性指数の0.8倍以下であってもよく、0.7倍以下であってもよい。一方端10aから5mmの幅すなわち静脈4の最上流部を被覆する部分の静脈カバー10の10%弾性指数に比べて、中点Mから他方端10b側に5mmすなわち静脈4の下流部を被覆する部分の静脈カバー10の10%弾性指数が上記範囲であることで、静脈カバー10の一方端10aを静脈4の血流方向Bの上流側に配置した際に、上流側から徐々に緩衝血管系へリモデリングされ、壁貫通性の圧、せん断応力、拍動の脈圧、流速、血流量を緩衝し、上流から下流に向かって変化をもたらすことができる。

10

#### 【0041】

他方端10bから軸方向Xに5mmの幅の10%弾性指数が、一方端10aから軸方向Xに5mmの幅の10%弾性指数の0.1倍以上0.98倍以下、0.96倍以下、或いは0.1倍以上0.9倍以下であることが好ましい。他方端10bから軸方向Xに5mmの幅の10%弾性指数は、一方端10aから軸方向Xに5mmの幅の10%弾性指数の0.2倍以上であってもよく、0.3倍以上であってもよい。他方端10bから軸方向Xに5mmの幅の10%弾性指数は、一方端10aから軸方向Xに5mmの幅の10%弾性指数の0.8倍以下であってもよく、0.7倍以下であってもよく、0.6倍以下であってもよい。一方端10aから5mmの幅すなわち静脈4の最上流部分を被覆する部分の静脈カバー10の10%弾性指数に比べて、他方端10bから5mmの幅すなわち静脈4の最下流部分を被覆する部分の静脈カバー10の10%弾性指数が上記範囲のように小さいことで、静脈カバー10の一方端10aを静脈4の血流方向Bの上流側に配置した際に、上流側から徐々に緩衝血管系へリモデリングされ、壁貫通性の圧、せん断応力、拍動の脈圧、流速、血流量を緩衝し、上流から下流に向かって変化をもたらすことがより容易となる。

20

#### 【0042】

部分(A)の、内径を自然状態から20%拡張したときの弾性指数(以降、20%弾性指数と記載)が32N以下であることが好ましい。部分(A)の20%弾性指数は、29N以下がより好ましく、27N以下がさらに好ましく、25N以下であってもよい。上記範囲の20%弾性指数の部分(A)を有することで、静脈カバー10に被覆された静脈4は緩衝系血管にリモデリングされることが容易となる。20%弾性指数の測定方法は、 $d + 2L$ が筒状サンプル100の自然状態における周長の1.2倍となったときの力 $F_{1.2}$ を測定する以外は、10%弾性指数の測定方法と同様である。

30

#### 【0043】

静脈カバー10の他方端10bから5mmの幅の外径は、自然状態から40%以上拡張可能であることが好ましく、50%以上拡張可能であることがより好ましく、60%以上拡張可能であることがさらに好ましい。静脈カバー10の他方端10bから5mmの幅の外径が上記範囲で拡張可能であれば、静脈カバー10に被覆された静脈4は緩衝系血管にリモデリングされることが容易となる。

40

#### 【0044】

静脈カバー10は、例えば図3に示すように、一方端10a側と他方端10b側の内径がほぼ等しいストレート形状に形成されていてもよい。10%弾性指数や部分(A)を設ける位置は、例えば静脈カバー10を構成する編地等の密度等を変化させることによって調整することができる。静脈カバー10がストレート形状であれば、静脈カバー10の軸方向Xの長さ全般にわたって、静脈カバー10の形状に影響されずに静脈4を被覆することができる。

#### 【0045】

静脈カバー10は、例えば図4に示すように、一方端10a側から他方端10b側に向かって内径が増加するテーパ形状に形成されていてもよい。静脈カバー10をテーパ

50

形状とすることで、10%弾性指数や部分(A)を設ける位置を調整することが容易となる。また、一方端10aよりも他方端10b側の内径が大きいことで、静脈カバー他方部12がより緩く静脈4を被覆することができ、静脈カバー10の一方端10a側を静脈4の血流方向Bの上流側に配置した際に、上流側から徐々に緩衝血管系へリモデリングされ、壁貫通性の圧、せん断応力、拍動の脈圧、流速、血流量を緩衝し、上流から下流に向かって変化をもたらすことができる。

#### 【0046】

図5に示すように、一方端10a側に蛇腹構造が形成されていてもよい。蛇腹構造は蛇腹の密度により弾性指数を調整することができるため、10%弾性指数や部分(A)を設ける位置を調整することが容易となる。例えば、高密度の蛇腹を有する部分、低密度の蛇腹を有する部分、及び蛇腹構造を有しない部分をこの順で設けることで、弾性指数を徐々に変化させることが可能となる。蛇腹部分の一方端部は、静脈カバー10がシャント造設部1に配置される際に、静脈4のみならず吻合部6側の動脈3及び人工血管5の一部を被覆するように配置されていてもよい。

10

#### 【0047】

静脈カバー10は、例えば図6に示すように、全体が蛇腹構造に形成されており、軸方向Xによって蛇腹の密度や振幅が異なるように形成されていてもよい。この場合、一方端10aに高密度の蛇腹が形成されており、他方端10b側にかけて蛇腹の密度が低下するように形成されることが好ましい。そうすれば、静脈カバー他方部12の10%弾性指数が、静脈カバー一方部11の10%弾性指数よりも小さい静脈カバー10とすることが容易となり、静脈カバー10の一方端10a側を静脈4の血流方向Bの上流側に配置した際に、上流側から徐々に緩衝血管系へリモデリングされ、壁貫通性の圧、せん断応力、拍動の脈圧、流速、血流量を緩衝し、上流から下流に向かって変化をもたらすことができる。

20

#### 【0048】

静脈カバー10は、軸方向Xの長さが5mm以上であることが好ましい。軸方向Xの長さは、10mm以上がより好ましく、20mm以上がさらに好ましく、30mm以上が特に好ましく、40mm以上であってもよい。軸方向Xの長さは、120mm以下が好ましく、100mm以下がより好ましく、90mm以下がさらに好ましい。軸方向Xの長さが上記範囲であれば、静脈4を緩衝系血管にリモデリングすることが容易となる。

#### 【0049】

静脈カバー10は、編物で構成されていることが好ましい。編物は伸縮性や柔軟性に優れるため、所望の弾性指数を得るのに好適である。編地の種類は特に限定されず、経編みであっても緯編みであってもよい。経編みの編組織としては、ハーフ編み、バックハーフ編み、クインズコート編み、サテン編み等が挙げられる。緯編みには丸編みや横編みが含まれ、緯編みの編組織としては、平編み、ゴム編み、両面編み、ミラノリブ編み、ジャガード編み等が挙げられる。伸縮性に優れる点から、編物は緯編みから構成されることが好ましい。

30

#### 【0050】

静脈カバー10は、平織り等の織物で構成されていてもよい。或いは、静脈カバー10は、メルトブロー法、ニードルパンチ法、スパンレース法等の任意の方法で作製された不織布や多孔体で構成されていてもよい。すなわち静脈カバー10は編物、織物、不織布、多孔体のいずれか少なくとも一種類を静脈カバーの構造体の少なくとも一部分或いは全体を構成する成分として持つものであってもよい。また、静脈カバー10は、例えば一部が編物で構成されておりそれ以外の部分が他の材料、例えば多孔体で構成されているなど、2以上の異なる素材の組み合わせで構成されていてもよい。

40

#### 【0051】

静脈カバー10の弾性は、素材に起因するものであってもよいし、構造に起因するものであってもよいし、或いはそれら両方に起因するものであってもよい。例えば、素材が弾性の大きな材料であれば、当該材料を構造からは弾性が付与されないような織物や不織布等のシートとした上で当該シートを筒構造とするだけでも所望の弾性指数を得ることがで

50

きる。また、素材が弾性の小さな材料であれば、当該材料を編物等の弾性を付与できる構造とすることで所望の弾性指数を得ることができる。

【0052】

編物や織物、不織布を形成する系は生体適合性を有する樹脂材料から構成されていることが好ましく、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン系樹脂；ナイロン等のポリアミド系樹脂；ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等のポリエステル系樹脂；PEEK等の芳香族ポリエーテルケトン系樹脂；ポリエーテルポリアミド系樹脂；ポリエステルポリオール等のポリエステル系エラストマー；ポリウレタン系樹脂；ポリイミド系樹脂；PTFE、PFA、ETFE等のフッ素系樹脂；ポリ塩化ビニル系樹脂；シリコーン樹脂等の合成樹脂等が挙げられる。編物や織物を形成する系は、人工血管に使用される樹脂材料（例えば、ポリエステル、PTFE、ポリウレタン）から構成することもでき、具体的には、PTFEを延伸加工したePTFE、デュボン社のポリエステル繊維であるダクロン（登録商標）等が挙げられる。静脈カバー10は生分解性材料から構成されていてもよく、例えば、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸/ポリカプロラクトン共重合体、ポリグリコール酸、ポリブチレンサクシネート、ポリヒドロキシアルカン酸等の脂肪族ポリエステル；ポリエチレングリコール等の脂肪族ポリエーテル；ポリビニルアルコール等が挙げられる。編物や織物を形成する系は、シルクやコットンなどの天然繊維から構成されていてもよく、また、樹脂材料、生分解性材料、天然繊維の組合せから構成されていてもよい。

10

【0053】

静脈カバー10が人工血管5と一体構造で構成されている態様も好ましい。例えば、図2に示すようなシャント造設部1では、自己動脈3に側端吻合された人工血管5に自己静脈4が端々吻合されているが、静脈カバー10が人工血管5と一体構造で構成されていることにより、吻合部6から下流にかけての部分を静脈カバー10で被覆することが容易となり、静脈カバー10がずれたり外れたりする等の不都合を回避できる。

20

【0054】

静脈カバー10の弾性指数は、上記編物や織物の密度を変化させることによって調整してもよいし、編物や織物を部分的に重ね合わせることで調整してもよいし、静脈カバー10の形状を工夫することで調整してもよい。

【0055】

静脈4が緩衝系血管にリモデリングされているかどうかの評価は、弾性線維を含む平滑筋層と、その外側に該平滑筋層よりも厚いコラーゲン線維を含む弾性線維層からなる2層構造が形成されているかを確認することで行うことができる。具体的には、シャント造設部1の静脈4を切り出し、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色及びエラスチカ・ファンギーソン（EvG）染色等の特殊染色を施して、静脈壁断面を顕微鏡で観察する。例えばEvG染色では、平滑筋は濁黄に、弾性線維は濃紫に、コラーゲン線維は暗赤に染色されるため、弾性線維を含む平滑筋層及びコラーゲン線維を含む弾性線維層を観察し、それぞれの厚みも確認することができる。

30

【0056】

本願は、2020年3月3日に出願された日本国特許出願第2020-36211号に基づく優先権の利益を主張するものである。2020年3月3日に出願された日本国特許出願第2020-36211号の明細書の全内容が、本願に参考のため援用される。

40

【実施例】

【0057】

以下、実施例に従って本発明を説明する。本発明は以下の実施例によって制限を受けるものではなく、前記、後記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更を加えて実施することも勿論可能であり、それらはいずれも本発明の技術的範囲に包含される。

【0058】

実施例中の各測定及び評価は、以下の方法で行った。

【0059】

50

## (1) 10%弾性指数

静脈カバーの一方端から軸方向に5mmの部分までを、軸方向と直角の切断面、すなわち周方向の切線に沿って全周的に切り出して、軸方向長さ5mmでかつ全周に亘って連続した筒状サンプルを用意した。上記筒状サンプルの内腔に、筒状サンプルの軸方向と平行に直径0.75mmの第1ピンと第2ピンを挿通した。第1ピンを固定し、第2ピンを筒状サンプルの径方向の外方に引っ張り、第1ピンと第2ピンとの間の距離の2倍と( $\times 0.75\text{mm}$ )との合計が筒状サンプルの自然状態における周長の1.1倍となったときの力をひずみ $[(1.1 - 1.0) / 1.0]$ で除することで10%弾性指数を得た。

【0060】

## (2) 20%弾性指数

上記(1)と同様の方法で、自然状態から20%拡張させるのに要する弾性指数、すなわち第1ピンと第2ピンとの間の距離の2倍と( $\times 0.75\text{mm}$ )との合計が筒状サンプルの自然状態における周長の1.2倍となったときの力をひずみ $[(1.2 - 1.0) / 1.0]$ で除することで20%弾性指数を得た。

【0061】

## (3) シャント造設部被覆動物実験

ビーグル犬(オス、メス、体重9~14kg)を用いた。頸動脈と頸静脈との間に表1に示す吻合形態のシャントを造設し、表1に示す形状、材質、内径、軸方向長さ、及び弾性指数を有する静脈カバーをシャント造設部の静脈に被せて経過観察した。観察期間は、非吸収性素材を用いた例では、有害事象が長期間発生しないことを期評するために12週間以上経過観察した。他方、生体吸収性素材を用いた例では生体吸収性素材の力学的強度が劣化するより以前の期間に緩衝系血管へのリモデリング完了が肉眼的顕微鏡的形態学上にも確認するために、28日と56日後に犠牲死せしめて評価を行った。

【0062】

## (4) 平滑筋層及びコラーゲン線維を含む弾性線維層の観察

上記(3)の経過観察後にビーグル犬を安楽死せしめ、シャント造設部の静脈を摘出した。摘出した静脈をエラスチカ-ファンギーソン(EVG)染色により染色し、吻合部直下から血流方向に5mmの部分、静脈カバーの中点近傍の血流方向に5mmの部分、及び静脈カバー他方端から5mmの部分に含まれる断面を光学顕微鏡で観察した。

【0063】

## (5) 平滑筋層及びコラーゲン線維を含む弾性線維層の厚み測定

上記(4)で得られた顕微鏡写真から、表2に示した静脈の吻合部からの各距離における各層の厚みを求めた。

【0064】

## (6) 緩衝血管系へのリモデリング評価

上記(3)の経過観察後に、血流状態をドップラー血流測定により測定し、さらにカラードップラー超音波画像診断装置による診断を行った。この測定及び診断に加えて、上記(4)及び(5)の結果を合わせて、以下の基準で、シャント造設部の静脈が緩衝血管系へリモデリングしているかどうかを評価した。

&lt;評価基準&gt;

下記の(ア)~(オ)を全て満たす場合に、シャント造設部の静脈が緩衝血管系へリモデリングしている(表1における○)と評価し、それ以外はリモデリングされていない(表1における×)と評価した。

(ア) 剖検での肉眼所見として、血管内腔が開存し、血管壁に静脈瘤や不自然な凹凸がなくスムーズであること、かつ、血流に影響する病的な所見としての内膜肥厚、狭窄や血栓の形成がないこと。

(イ) 上記(4)の観察において、内側に平滑筋層より明らかに厚く弾性線維を含む平滑筋層を有し、その外側に該平滑筋層よりも厚いコラーゲン線維を含む弾性線維層を有する2層構造を認めること、かつ、内膜肥厚や血栓の形成がないこと。

(ウ) 上記(5)の測定において、内側の平滑筋層よりも外側のコラーゲン線維を含む

10

20

30

40

50

弾性線維層の厚みが厚いこと。

(エ)上記ドップラー血流測定において、血流が順行性に流れていること、かつ、動脈性の拍動性血流が緩衝されていること(上流から下流に行くに従って徐々に拍動性が消失していること)。

(オ)上記カラードップラー超音波画像診断装置による診断において、血管内腔が開存し、血管壁がスムーズであること、かつ、血流に影響する病的な内膜肥厚や血栓の形成がないこと。

#### 【0065】

##### 実施例1

ポリエステル製の人工血管(以下、「ダクロン(登録商標)人工血管」と記載)(Maquet Cardiovascular社製、Hemashield Gold Knitted Vascular Graft)を用いて軸方向長さ50mm、内径5mmのストレート形状を有する静脈カバーを作製した。作製した静脈カバーの10%弾性指数及び20%弾性指数の測定を行った。ビーグル犬の頸部に、動脈と静脈を吻合してシャントを造設し、図9に示すように、吻合部に静脈カバーの一方端が配置されるように静脈に静脈カバーを被せ、105日間経過観察を行った。その後、ドップラー血流測定及びカラードップラー超音波画像診断装置による診断において、静脈の評価を行った。ビーグル犬を安楽死せしめ、シャント造設部の静脈を摘出した。摘出した静脈の平滑筋層及びコラーゲン線維を含む弾性線維層の観察及び厚み測定、及び緩衝血管系へのリモデリング評価を行った。静脈カバーの作製条件及び弾性指数と、評価結果を表1に示す。吻合部からの距離が2.5mmにおける静脈壁の血流方向に平行な断面の光学顕微鏡写真を図14に、平滑筋層及びコラーゲン線維を含む弾性線維層の厚み測定結果を表2及び図15に示す。図14の光学顕微鏡写真においては、下側が静脈壁の外壁側であり、上側が静脈壁の内壁側である。内壁側の矢印が平滑筋層の厚みを示し、外壁側の矢印がコラーゲン線維を含む弾性線維層の厚みを示している。

#### 【0066】

10

20

30

40

50

【 表 1 】

	形状	材質	吻合形態	内径 (mm)	軸方向長さ (mm)	10%弾性指数 (N)	20%弾性指数 (N)	評価
実施例1	ストレート	ダクロン人工血管	図9	5	50	21	29	○
実施例2	蛇腹	ウーリーナイロン	図10	6	40	14	16	○
実施例3	ストレート	ダクロン人工血管	図9	4.5	60	17	32	○
実施例4	ストレート	ダクロン人工血管	図9	5	45	15	27	○
実施例5	テーパー	ダクロン人工血管	図12	6→9	60	17	23	○
実施例6	ストレート	ダクロン人工血管	図9	4.5	55	13	20	○
実施例7	テーパー	ダクロン人工血管	図12	6→9	75	24	30	○
実施例8	テーパー	ダクロン人工血管	図11	4→7	65	25	29	○
実施例9	ストレート	ポリグリコール酸製編地	図13	5.2	28	1.13	1.18	○
実施例10	テーパー	ポリ乳酸/ポリカプロラクトン共重合体製不織布	図12	5→8	25	5.55	4.48	○
比較例1	ストレート	ダクロン人工血管	図13	4.5	30	30	40	x
比較例2	ストレート	ダクロン人工血管	図9	8	40	27	36	x
比較例3	ストレート	ダクロン人工血管	図9	5	70	27	36	x
比較例4	ストレート	ダクロン人工血管	図13	6	50	30	40	x

【 0 0 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 2】

吻合部からの距離 (mm)	①平滑筋層の厚さ ( $\mu\text{m}$ )	②弾性線維層の厚さ ( $\mu\text{m}$ )	①+②の厚さ ( $\mu\text{m}$ )
0	1267	900	2167
0.5	733	1034	1767
1	400	1067	1467
2.5	267	966	1233
10	200	466	666
15	233	500	733
20	100	566	666
25	100	400	500
30	67	433	500
35	33	434	467
40	200	600	800
45	100	730	830
50	67	633	700

## 【0068】

図14に示すように、平滑筋層と、それより厚いコラーゲン線維を含む弾性線維層が観察された。また、表2及び図15に示すように、吻合部から下流にかけて平滑筋の厚みは減少していた。上記(ア)～(オ)の基準で評価した結果は であった。

## 【0069】

## 実施例2

ダクロン(登録商標)人工血管の代わりにナイロン素材の単繊維(  $3\mu\text{m}$  )を複数本束ね、ウーリー加工を施した繊維を用いて、軸方向長さ40mm、内径6mmの蛇腹形状を有する静脈カバーを作製した。作製した静脈カバーの10%弾性指数及び20%弾性指数の測定を行った。ビーグル犬の頸部に、動脈と静脈を吻合してシャントを造設し、図10に示すように、吻合部に静脈カバーの一方端が配置されるように静脈に静脈カバーを被せ、154日間経過観察を行った。その後、ドップラー血流測定及びカラードップラー超音波画像診断装置による診断において、静脈の評価を行った。ビーグル犬を安楽死せしめ、シャント造設部の静脈を摘出した。摘出した静脈の平滑筋層及びコラーゲン線維を含む弾性線維層の観察及び厚み測定、及び緩衝血管系へのリモデリング評価を行った。静脈カバーの作製条件及び弾性指数と、評価結果を表1に示す。上記(ア)～(オ)の基準で評価した結果は であった。

## 【0070】

## 実施例3～8

表1に示した作製条件で静脈カバーを作製して10%弾性指数及び20%弾性指数の測定を行い、それぞれ表1に示すように図9及び図10～図12に示すような吻合形態でシャントを造設し、実施例1と同様に観察及び評価を行った。表1中の実施例5、7、及び8の内径の矢印の前後の値は、テーパ形状の静脈カバーの内径の最小値と内径の最大値とを示している。弾性指数と評価結果を表1に示す。上記(ア)～(オ)の基準で評価した結果は全て であった。

## 【0071】

## 実施例9

ポリグリコール酸製の編地(グンゼ株式会社製、ネオパール(登録商標))を用いて軸方向長さ28mm、内径5.2mmのストレート形状を有する静脈カバーを作製した。作製した静脈カバーの10%弾性指数と20%弾性指数の測定を行った。ビーグル犬の頸部に、動脈に側端吻合されたePTFE製の人工血管(WLゴア&アソシエイツ社製、ゴアテックス(登録商標) Stretch Vascular Graft)を静脈と端々吻合してシャントを造設し、図13に示すように吻合部に静脈カバーの一方端が配置される

ように静脈に静脈カバーを被せ、56日間経過観察を行った。弾性指数と、実施例1と同様に評価を行った結果を表1に示す。上記(ア)~(オ)の基準で評価した結果は全てであった。

【0072】

実施例10

ポリ乳酸/カプロラクトン共重合体製(ポリ乳酸25%/カプロラクトン75%)の不織布を用いて軸方向長さ25mm、一方端側の内径が5mm、他方端側の内径が8mmのテーパ形状を有する静脈カバーを作製した。作製した静脈カバーの10%弾性指数と20%弾性指数の測定を行った。ビーグル犬の頸部に、動脈に側端吻合されたePTFE製の人工血管(WLゴア&アソシエイツ社製、ゴアテックス(登録商標) Stretch Vascular Graft)を静脈と端々吻合してシャントを造設し、図12に示すように吻合部に静脈カバーの一方端が配置されるように静脈にカバーを被せ、28日間経過観察を行なった。弾性指数と、実施例1と同様に評価を行なった結果を表1に示す。上記(ア)~(オ)の基準で評価した結果は全てであった。

10

【0073】

比較例1

ダクロン(登録商標)人工血管(日本ライフライン社製、J-Graft, Shield Neo S)を用いて軸方向長さ30mm、内径4.5mmのストレート形状を有する静脈カバーを作製した。ビーグル犬の頸部に、動脈に接合されたePTFE製の人工血管(Bard Peripheral Vascular社製、Distaflo(登録商標) Bypass Grafts)を静脈と吻合してシャントを造設し、吻合部に静脈カバーの一方端が配置されるように静脈に静脈カバーを被せ、84日間経過観察を行った。実施例1と同様に評価を行った。弾性指数と評価結果を表1に示す。

20

【0074】

平滑筋層と、それより厚いコラーゲン線維を含む弾性線維層は観察されず、静脈との吻合部に内膜肥厚が生じて血栓を形成し、ePTFE製の人工血管内まで血栓が伸びて閉塞が生じていた。上記(ア)~(オ)の基準で評価した結果はxであった。

【0075】

比較例2~4

表1に示した作製条件で静脈カバーを作製し、それぞれ表1に示すように図9及び13に示すような吻合形態でシャントを造設し、実施例1と同様に評価を行った。弾性指数と評価結果を表1に示す。上記(ア)~(オ)の基準で評価した結果は全てxであった。

30

【符号の説明】

【0076】

- 1：シャント造設部
- 2：腕
- 3：動脈
- 4：静脈
- 5：人工血管
- 6：吻合部
- 10：静脈カバー
- 10a：静脈カバーの一方端
- 10b：静脈カバーの他方端
- 11：静脈カバー一方部
- 12：静脈カバー他方部
- 100：筒状サンプル
- 101：第1ピン
- 102：第2ピン
- M：静脈カバーの軸方向の中点
- B：血流方向

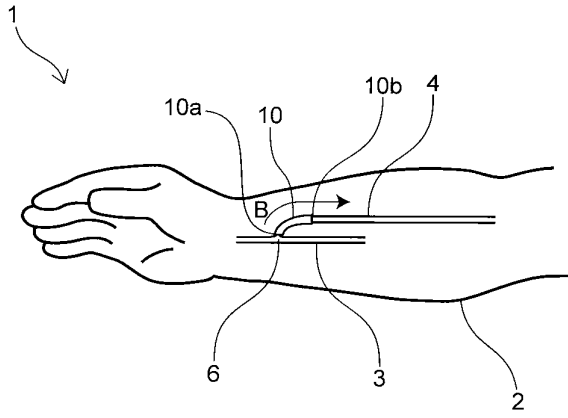
40

50

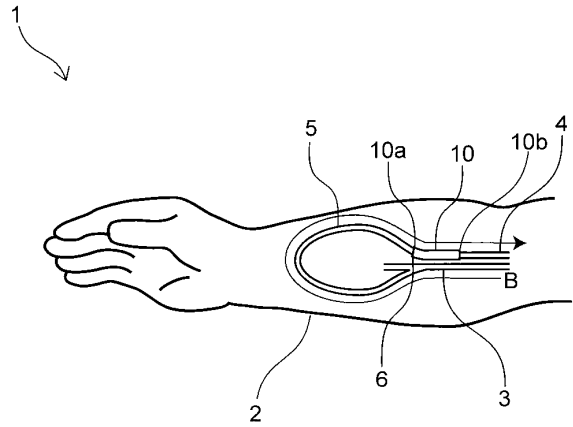
F : 第 2 ピンを引っ張る力

【 図 面 】

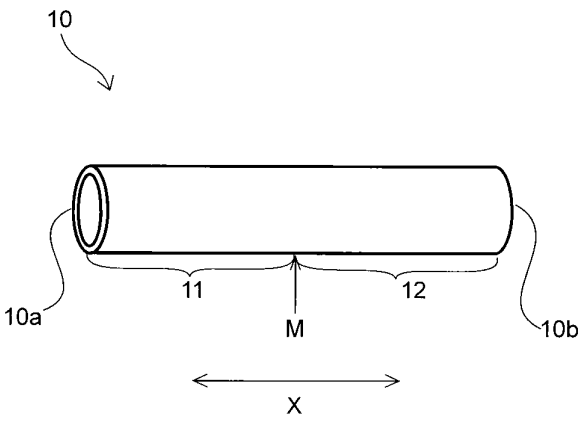
【 図 1 】



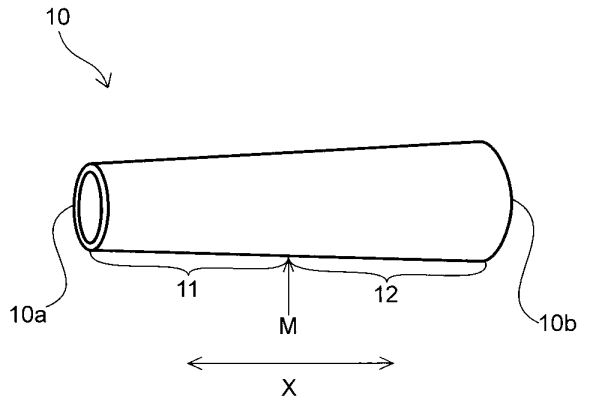
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



10

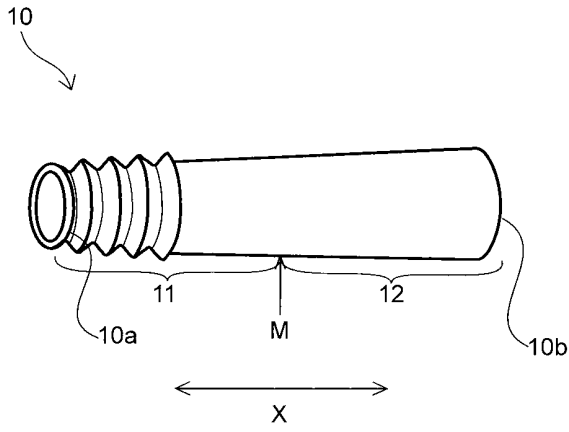
20

30

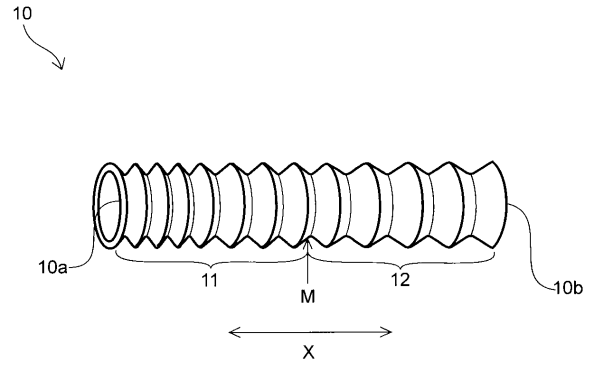
40

50

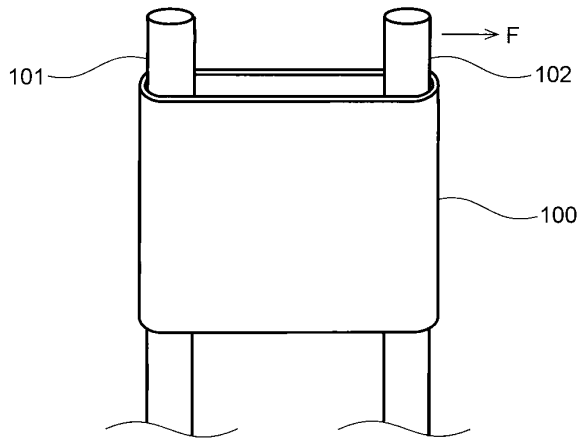
【 図 5 】



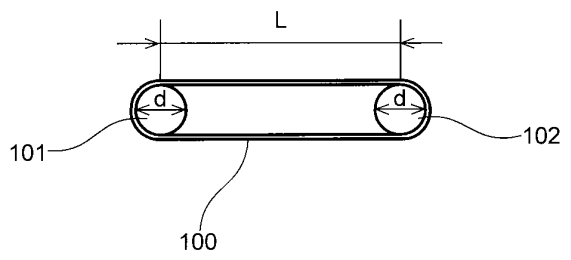
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



10

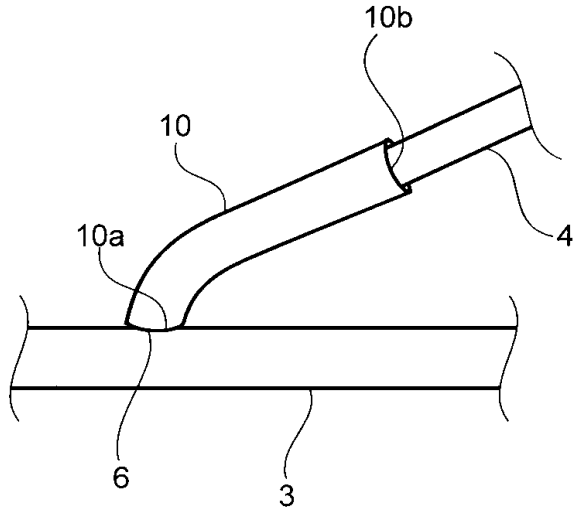
20

30

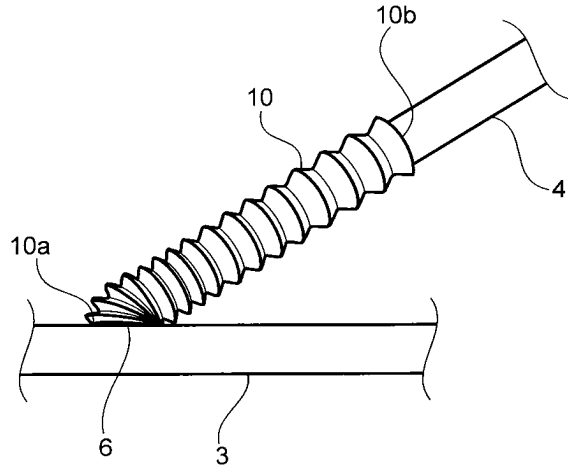
40

50

【図 9】

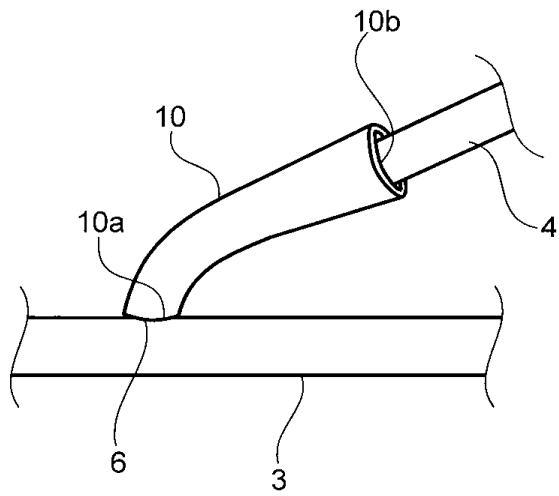


【図 10】

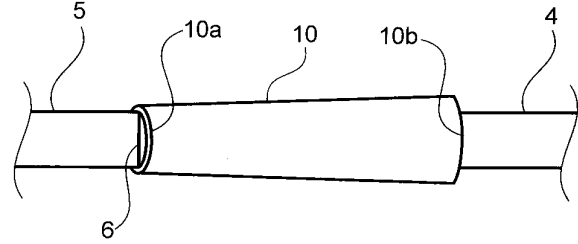


10

【図 11】



【図 12】



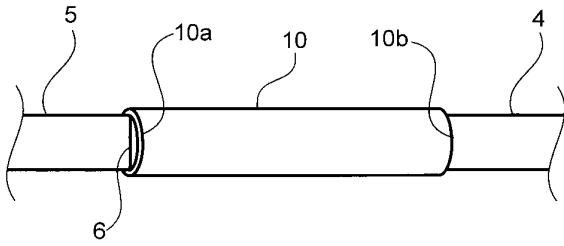
20

30

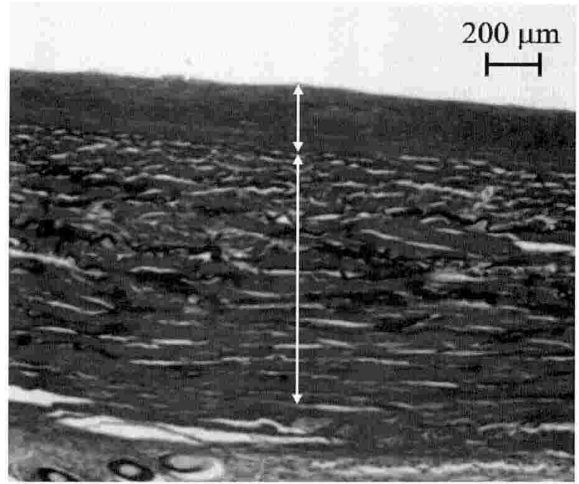
40

50

【図 1 3】

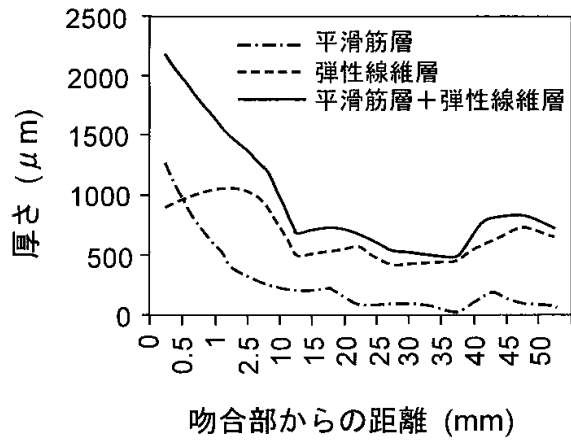


【図 1 4】



10

【図 1 5】



20

30

40

50

---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特表2008-522735(JP,A)  
米国特許第06019788(US,A)  
米国特許出願公開第2015/0119908(US,A1)  
米国特許出願公開第2010/0121247(US,A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
- |         |           |
|---------|-----------|
| A 6 1 F | 2 / 0 6   |
| A 6 1 M | 1 / 3 6   |
| A 6 1 L | 2 7 / 1 8 |
| A 6 1 L | 2 7 / 5 8 |