

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2023年3月16日(16.03.2023)

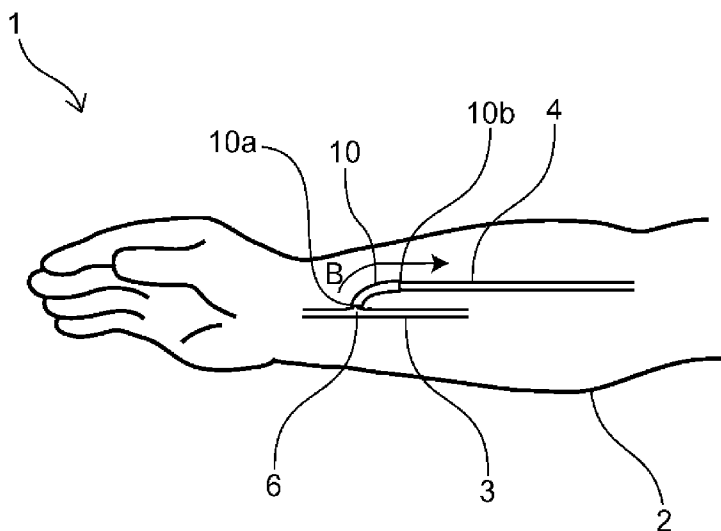


(10) 国際公開番号  
**WO 2023/037859 A1**

- (51) 国際特許分類:  
*A61M 1/36* (2006.01)      *A61F 2/06* (2013.01)
- (21) 国際出願番号:                      PCT/JP2022/031604
- (22) 国際出願日:                      2022年8月22日(22.08.2022)
- (25) 国際出願の言語:                      日本語
- (26) 国際公開の言語:                      日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2021-146520    2021年9月8日(08.09.2021)    JP
- (71) 出願人: 株式会社カネカ (**KANEKA CORPORATION**) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島二丁目3番18号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (74) 代理人: 弁理士法人アスフィ国際特許事務所 (**USFI PATENT ATTORNEYS INTERNATIONAL OFFICE**); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番16号 フジタ東洋紡ビル9階 Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,

(54) Title: BLOOD VESSEL COVER

(54) 発明の名称: 血管カバー



(57) Abstract: Provided is a blood vessel cover capable of preventing intimal thickening by remodeling a vein into a buffer system blood vessel. A blood vessel cover (10) in a continuous tubular shape over the entire circumference thereof, said blood vessel cover (10) being to be placed on the outer circumferential side of a vein (4) anastomosed with an artery (3) or an artificial blood vessel and having a portion (A) wherein the 20% elasticity index is 1.2 N or less when the inner diameter of the blood vessel cover (10) is expanded 20% in the radial direction from the natural state.

(57) 要約: 静脈を緩衝系血管へリモデリングすることにより、内膜肥厚を防止できる血管カバーを提供すること。動脈(3)と、又は人工血管と吻合されている静脈(4)の外周側に配置される全周にわたって連続した筒状の血管カバー(10)であって、血管カバー(10)の内径を自然状態から径方向に20%拡張したときの20%弾性指数が1.2N以下である部分(A)を有する血管カバー(10)。

WO 2023/037859 A1

LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,  
PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT,  
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保  
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,  
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,  
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,  
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,  
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

## 明 細 書

発明の名称：血管カバー

### 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血管カバーに関し、例えばシャント造設部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、吻合部の静脈の外周側に配置して用いることのできる血管カバー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、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、再び患者の体内に血液を戻す血液透析治療が定期的に行われる。通常、血液透析を行う際には、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。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させ、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、動脈に直接静脈を吻合してシャントとする場合、又は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が設けられたシャントとする場合がある。

[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、動脈において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、血流乱流や静脈壁への応力変化が起こってしまう。この通常では生じない血流状態の結果、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が容易に生じることとなる。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] この通常では生じない血流状態が、生体が許容できる範囲内であれば、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リ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、この通常では生じない血流状態が、シャント部の局所的条件や全身的条件（糖尿病、高血圧、動脈硬化や血液状態等）を超えている場合には、適切な防御・適応反応が生じないで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。

[0005] これらに対応するため、例えば非特許文献1では、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。また、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編織物ネットの被覆物が開示されている。さらに、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。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0006] 特許文献1：特表2004-535896号公報  
特許文献2：特表2010-516437号公報  
特許文献3：特表2013-509258号公報

### 非特許文献

- [0007] 非特許文献1：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

[0008] 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。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よう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ため、内膜肥厚の要因の根本的な解消とはなっていなかった。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圧しかかからない状態、すなわち低圧緩衝系血管の状態にリモデリングする必要がある。

[0009] 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血液を下流静脈に送達できるような緩衝系血管に静脈をリモデリングすることにより、内膜肥厚を防止できる血管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

[0010] 上記課題を解決できた本発明の一実施態様に係る血管カバーは、以下の通りである。

[1] 動脈と、又は人工血管と吻合されている静脈の外周側に配置される全周にわたって連続した筒状の血管カバーであって、血管カバーの内径を自然状態から径方向に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ときの値（以降、20%弾性指数と記載）が1.2N以下である部分（A）を有する。

#### [測定方法]

血管カバーの周方向の切線に沿って軸方向と垂直に血管カバーを切り取り、軸方向長さが5mmでかつ軸方向の全域で全周にわたって連続した筒状サンプルを用意する。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dが0.75mmの第1ピンと第2ピンを挿通する。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

ンとの距離を $L$ としたとき $\pi d + 2L$ 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 $F_{1.2}$ を計測し、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。

[0011] 上記構成を有する血管カバーは、20%弾性指数が1.2N以下と小さい部分(A)を有しているため、シャント造設部の静脈の外周側に配置した際に静脈を緩く被覆することができ、シャント造設部の静脈に流入した高い動脈圧を有する拍動性の血流が血管カバーに被覆された部分で徐々に緩衝され最終的に静脈血流に移行できる緩衝系血管となるように、シャント造設部の静脈をリモデリングすることができる。また、静脈が緩衝系血管にリモデリングされる過程で徐々に外側に成長することがあるが、上記構成を有する血管カバーは20%弾性指数が1.2N以下と小さい部分(A)を有しているため、この成長を邪魔せず、その結果被覆された血管の内腔を広く維持して十分な血流量を確保することができる。このように、本発明の血管カバーは、静脈を緩衝系血管へリモデリングすることにより内膜肥厚等の病変を抑えつつ、十分な血流量を確保できるシャント造設を可能とする。

[0012] 本発明の実施態様に係る血管カバーは、以下の[2]～[12]であることが好ましい。

[2] 部分(A)の20%弾性指数は0.1mN以上である[1]に記載の血管カバー。部分(A)の20%弾性指数が所定以上であることで、血管にかかる血圧が弱い場合であっても血管を所定以上の力で被覆することができる。

[0013] [3] 軸方向において、血管カバーの一方端と他方端との中点から一方端までの部分を第1部、中点から他方端までの部分を第2部としたとき、部分(A)は第1部に配されている[1]又は[2]に記載の血管カバー。20%弾性指数が1.2N以下の部分(A)が少なくとも第1部に配されていることにより、血管カバーの一方端をシャント造設部の静脈の上流側に配置した際に、静脈の上流側を緩く被覆することができるため、静脈を緩衝系血管へリモデリングする変化を上流からもたらすことができる。これにより、静

脈の緩衝系血管へのリモデリングや血流量の確保がより容易となる。

[0014] [4] 軸方向において血管カバーの一方端から第1部の中点までの部分を一方端部としたとき、部分(A)は一方端部に配されている[3]に記載の血管カバー。部分(A)が第1部の中でも特に一方端部に配されていることにより、血管カバーの一方端をシャント造設部の静脈の上流側に配置した際に、静脈の最上流部を緩く被覆することができ、静脈の緩衝系血管へのリモデリングや血流量の確保がさらに容易となる。

[0015] [5] 血管カバー全体が部分(A)である[1]～[4]のいずれかに記載の血管カバー。これにより、血管カバーの軸方向全体にわたって20%弾性指数を1.2N以下とすることができるため、血管カバーに被覆された静脈の全範囲を緩く被覆することができ、静脈の緩衝系血管へのリモデリングがさらに容易となるとともに、静脈の内腔を広く維持することがより容易となり血流確保につながる。

[0016] [6] 軸方向において、血管カバーの一方端と他方端との中点から一方端までの部分を第1部、中点から他方端までの部分を第2部としたとき、第2部における20%弾性指数は第1部における20%弾性指数よりも小さい[1]～[5]のいずれかに記載の血管カバー。これにより、血管カバーの第1部をシャント造設部の静脈の上流側に配置した際に、静脈の下流側をより緩く被覆することができるため、静脈を緩衝系血管へリモデリングする変化を上流から下流に向かって徐々にもたらすことができる。これにより、静脈の緩衝系血管へのリモデリングや血流量の確保がより容易となる。

[0017] [7] 軸方向において、血管カバーの一方端と他方端との中点から一方端までの部分を第1部、中点から他方端までの部分を第2部とし、血管カバーの一方端から第1部の中点までの部分を一方端部、第1部の中点から第2部の中点までの部分を中間部、第2部の中点から血管カバーの他方端までの部分を他方端部とし、一方端部における20%弾性指数を $E_a$ 、中間部における20%弾性指数を $E_c$ 、他方端部における20%弾性指数を $E_b$ としたとき、 $E_a > E_c > E_b$ の関係を満たす[1]～[6]のいずれかに記載の血

管カバー。これにより、血管カバーの一方端部をシャント造設部の静脈の上流側に配置した際に、上流から中流、さらに下流の順に静脈を緩く被覆することができるため、静脈を緩衝系血管へリモデリングする変化を上流から中流、さらに下流に向かって徐々にもたらすことができる。これにより、静脈の緩衝系血管へのリモデリングや血流量の確保がより容易となる。

[0018] [8] 軸方向において、部分(A)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]～[7]のいずれかに記載の血管カバー。血管カバーのうち1.2N以下の20%弾性指数を有する部分(A)が所定以上の長さであることで、血管カバーで被覆された静脈の緩衝系血管へのリモデリングや血流量の確保がより容易となる。

[0019] [9] 軸方向の全体にわたって血管カバーの内径は自然状態から径方向に少なくとも100%拡張可能である[1]～[8]のいずれかに記載の血管カバー。これにより、血管カバーで被覆された血管がリモデリングされる過程で徐々に外側に成長することを邪魔しないため、血管内腔を広く維持して十分な血流量を確保することがより容易となる。

[0020] [10] 血管カバーの軸方向の長さは5mm以上である[1]～[9]のいずれかに記載の血管カバー。所定以上の長さの血管カバーでシャント造設部の静脈を被覆することにより、静脈の緩衝系血管へのリモデリングが容易となる。

[0021] [11] 血管カバーは、編物、織物、不織布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]～[10]のいずれかに記載の血管カバー。

[0022] [12] 血管カバーは、軸方向に山と谷とを周期的に繰り返す蛇腹構造を有しており、軸方向において、血管カバーの一方端と他方端との中点から一方端までの部分を第1部、中点から他方端までの部分を第2部とし、血管カバーの一方端から第1部の中点までの部分を一方端部としたとき、軸方向において、第2部における隣り合う山間の距離は一方端部における山間の距離よりも大きい[1]～[11]のいずれかに記載の血管カバー。これにより

、血管カバーの一方端部をシャント造設部の静脈の上流側に配置した場合に、静脈の下流側をより緩く被覆することができ静脈の緩衝系血管へのリモデリングが容易となる。

### 発明の効果

[0023] 上記構成を有する本発明の血管カバーでシャント造設部の静脈を被覆することにより、吻合部から下流にかけて静脈の壁構造を徐々に変化させ、被覆された静脈の内部において傾斜的にせん断応力、血管壁に直行する圧、血流量、血液の流速、拍動に伴う変化幅を変化させることができ、これにより、血管壁弾性の不適合、血液乱流、過度の血液の高流量を抑制し、内膜肥厚を防止することができる。本発明の血管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。

[0024] 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可及的に小となるように、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及び最高流速が低下し、最下流の静脈においては拍動性のない低圧にできる血管、すなわち低圧緩衝系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。

[0025] 本発明の血管カバーは、上記構成を有することにより、シャント造設部の動静脈吻合部又は人工血管静脈吻合部における静脈に流入した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できる緩衝系血管となるように、シャント造設部の静脈をリモデリングする

ことができる。その結果、血液乱流や静脈壁の脈動変化が抑制され、内膜肥厚等の病変を防止することができる。

[0026] さらに、上記構成を有する本発明の血管カバーは、静脈が低圧緩衝系血管にリモデリングされる過程で徐々に外側に成長することがあるが、この成長を邪魔せず、その結果血管内腔を広く維持して十分な血流量を確保することができる。これにより、内膜肥厚等の病変を抑えつつ十分な血流量を確保できるシャント造設が可能となる。

### 図面の簡単な説明

- [0027] [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血管カバーをシャント造設部の静脈の外周側に配置したときの斜視図を表す。  
[図4]本発明の一実施形態に係る血管カバーの斜視図を表す。  
[図5]本発明の他の実施形態に係る血管カバーの斜視図を表す。  
[図6]本発明のさらに他の実施形態に係る血管カバーの斜視図を表す。  
[図7]本発明のさらに他の実施形態に係る血管カバーの斜視図を表す。  
[図8]弾性指数の測定方法を示す斜視図を表す。  
[図9]図8を上方から見たときの平面図を表す。  
[図10]本発明のさらに他の実施形態に係る血管カバーの斜視図を表す。

### 発明を実施するための形態

[0028] 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。

- [0029] 本発明の実施形態に係る血管カバーについて、図面を参照して説明する。なお、本発明は、図面に示された態様に限定されるものではない。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、人工血管の他方端に静脈が吻合された場合の模式図を表す。図3は、本発明の一実施形態に係る血管カバーをシャント造設部の静脈の外周側に配置したときの斜視図を表す。図4～図7、及び図10は、それぞれ異なる実施形態に係る血管カバーの斜視図を表す。図8は弾性指数の測定方法を示す斜視図を表し、図9は図8を上方から見たときの平面図を表す。
- [0030] シャント造設部1は、図1に示すような動静脈吻合、又は図2に示すような人工血管静脈吻合を行うことにより形成することができる。
- [0031] 図1に示すように、シャント造設部1は、腕2の動脈3の小切開部分に静脈4を吻合して動脈3の血流を静脈4に流すことで形成できる。この場合、血液は動脈3から吻合部6を経て静脈4を矢印Bで示す方向に流れる。
- [0032] 図2に示すように、或いはシャント造設部1は、腕2の動脈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を吻合して形成できる。この場合、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で示す方向に流れる。
- [0033] 本発明の実施形態に係る血管カバー10は、図1に示した動静脈吻合部、又は図2に示した人工血管静脈吻合部のいずれの場合においても、吻合部6から下流にかけての静脈4の外周側に配置でき、静脈4を緩衝系血管ヘリモデリングすることができる。
- [0034] 上記いずれの場合も、例えば図3に示すように、血管カバー10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。血管カバー10は一方端10aと他方端10bを有しており、静脈4の吻合部6側の最上流部に一方端10aが配置され、吻合部6から離れた静脈4の下流側に他方端10bが配置されることが好ましい。
- [0035] 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、血管カバー10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の一部に亘って被覆するように配置されてもよい。

[0036] 血管カバー10は、全周にわたって連続した筒状に形成されており、軸方向 $x$ と径方向 $y$ を有している。血管カバー10の軸方向 $x$ は血管カバー10の中心軸 $C$ が延在する方向であり、血管カバー10の径方向 $y$ は軸方向 $x$ と垂直な断面において血管カバー10の中心軸 $C$ と血管カバー10の外縁上の点とを結ぶ方向である。血管カバー10は、全周にわたって連続的に構成されている編布、織布、ネットであってもよい。編布、織布、ネットなどは編み目や織り目を有するが、それら編み目や織り目は血管カバー10の不連続部ではなく、編布、織布、ネットなどにより上記「連続した筒状」を形成することができる。

[0037] 図3に示すように、血管カバー10は柔軟性を有しており、血管カバー10の軸方向 $x$ は被覆する静脈4の延在方向に追従して湾曲できることが好ましい。

[0038] 図4～図8に示すように、血管カバー10は、径方向 $y$ の断面における形状が円形又は楕円形の内腔を有していることが好ましい。血管カバー10を構成する材料や血管カバー10の構造によっては、径方向 $y$ の断面における形状の外縁が細かい凹凸を有していてもよい。

[0039] 或いは、図示していないが、血管カバー10は自然状態において自重で内腔が潰れた状態となってもよい。このような場合においても、内腔を広げることにより上記と同様の軸方向 $x$ 、径方向 $y$ 、及び径方向 $y$ の断面における形状を定義することができる。自重により潰れた内腔を広げる方法としては、例えば、内腔が自重で潰れないチューブであって、血管カバー10の中心軸 $C$ と平行な中心軸を有し血管カバー10の内壁に内接するチューブを血管カバー10の内腔に挿入すること等が挙げられる。

[0040] 血管カバー10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等の方法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血管カバー10の外側面に形成されることが好ま

しい。これにより、接合部が静脈4に影響することを防止できる。或いは、成形部材や編地を用いることにより、接合部を有さないシームレスな筒状部材としてもよい。

[0041] 血管カバー10の内径は、径方向yの断面における内腔の直径であり、径方向yの断面における内腔の形状が円形の場合は該円の直径である。また、血管カバー10の内径は、径方向yの断面において血管カバー10の内壁の周長を円周率 $\pi$ で除して得られた値と定義することもできる。これによれば、血管カバー10の径方向yの断面が円形でない場合や血管カバー10の内腔が自重により潰れている場合であっても血管カバー10の内径を得ることができる。

[0042] 血管カバー10は、血管カバー10の内径を自然状態から径方向yに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ときの値（以降、20%弾性指数と記載）が1.2N以下である部分（A）を有している。

[測定方法]

血管カバー10の周方向の切線に沿って血管カバー10を軸方向xと垂直に切り出し、軸方向xの長さが5mmでかつ軸方向xの全域で全周にわたって連続した筒状で壁に切れ目の無いサンプル100を用意する。筒状サンプル100の内腔に筒状サンプル100の軸方向と平行に直径dが0.75mmの第1ピン101と第2ピン102を挿通する。第1ピン101を固定し、第2ピン102を筒状サンプル100の径方向の外方に引っ張り、第1ピン101と第2ピン102との距離をLとしたとき $\pi d + 2L$ 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 $F_{1.2}$ を計測し、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。

[0043] なおここで、軸方向xの長さが5mmでかつ軸方向xの全域で全周にわたって連続した筒状サンプル100は、全周にわたって連続的に構成されている編布、織布、ネットであってもよい。編布、織布、ネットなどの編み目や織り目が形成する隙間は、上記「切れ目の無いサンプル」における「切れ目

」には含まれない。

[0044] 血管カバー10は20%弾性指数が1.2N以下と小さい部分(A)を有しているため、シャント造設部1の静脈4の外周側に配置した際に静脈4を緩く被覆することができ、シャント造設部1の静脈4に流入した高い動脈圧を有する拍動性の血流が血管カバー10に被覆された部分で徐々に緩衝され最終的に静脈血流に移行できる緩衝系血管となるように、シャント造設部1の静脈4をリモデリングすることができる。その結果、血流乱流や静脈壁の脈動変化が抑制され、内膜肥厚等の病変を防止できる。

[0045] より詳細には、シャント造設部1の静脈4の壁に通常静脈の平滑筋層よりも厚く弾性線維層を含む平滑筋層と、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1の静脈4を低圧緩衝系血管にリモデリングすることができる。

[0046] 上記緩衝系血管と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、その外側の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有している（「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ような緩衝機能を持つ。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こと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、内径がセンチメートル単位の大動脈でも、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。一方、シャント

造設部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。もし仮に、静脈壁が通常の動脈様に変化すれば、それは動脈化（動脈へのリモデリング）であって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わけである。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、通常の動脈様に変化した血管が徐々に薄くなり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。

[0047] 本発明の実施形態に係る血管カバー10は、上記構成を有することにより、シャント造設部1の静脈4を緩く被覆できるため、静脈4の壁構造を上記のように変化させて緩衝系血管へリモデリングすることができる。

[0048] さらに、静脈4は緩衝系血管にリモデリングされる過程で徐々に外側に成長することがあるが、本発明の実施形態に係る血管カバー10は20%弾性指数が1.2N以下と小さい部分(A)を有しているため、静脈4の成長への血管カバー10による阻害が低減され、静脈4の内腔を広く維持して十分な血流量を確保することができる。

[0049] これにより、本発明の実施形態に係る血管カバー10によれば、内膜肥厚等の病変を抑えつつ十分な血流量を確保できるシャント造設部1を形成することが可能となる。

[0050] 部分(A)の20%弾性指数は、1.1N以下が好ましく、1N以下がより好ましく、0.9N以下がさらに好ましく、0.8N以下、0.6N以下

、0.4 N以下であってもよい。部分（A）が上記範囲の20%弾性指数を有することで上記効果を奏することができる。また、部分（A）の20%弾性指数は0.1 mN以上が好ましく、0.5 mN以上がより好ましく、1 mN以上がさらに好ましい。部分（A）の20%弾性指数が所定以上であることで、血管にかかる血圧が弱い場合であっても血管を所定以上の力で被覆することができる。

[0051] 20%弾性指数の測定方法を図8及び図9を参照して説明する。筒状サンプル100は、血管カバー10の周方向の切線に沿って軸方向xと垂直に血管カバー10を切り取ることにより用意する。このとき、軸方向xと垂直の切断面、すなわち周方向の切線に沿って全周切り出すことにより、軸方向xの長さが5 mmでかつ軸方向xの全域で全周にわたって連続した筒状で壁に切れ目の無い状態の筒状サンプル100が得られるように血管カバー10を切り取る。次に、図8に示すように、筒状サンプル100の内腔に、筒状サンプル100の軸方向と平行に直径dがそれぞれ0.75 mmの第1ピン101と第2ピン102を挿通する。第1ピン101及び第2ピン102の長さは特に限定されないが、筒状サンプル100の軸方向xの長さよりも長いことが好ましい。第1ピン101を固定し、第2ピン102を筒状サンプル100の径方向の外方に引っ張り、第1ピン101と第2ピン102との距離をLとしたとき、 $\pi d + 2L$ 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 $F_{1,2}$ を計測し、力 $F_{1,2}$ をひずみ $[(1.2 - 1.0) / 1.0]$ で除じて得られる値を20%弾性指数とする。

[0052] ここで、第1ピン101と第2ピン102との距離Lは、図9に示すように第1ピン101及び第2ピン102の中心からの距離とする。筒状サンプル100の内径は第1ピン101の円周 $\pi d$ の1/2と、第2ピン102の円周 $\pi d$ の1/2と、第1ピン101と第2ピン102との距離Lの2倍との合計、すなわち $\pi d + 2L$ と等しい。従って、筒状サンプル100の内径が自然状態から20%拡張したとき、すなわち $\pi d + 2L$ が筒状サンプル100の自然状態における周長の1.2倍となったときの第2ピン102を引

張る力 $F_{1,2}$ をひずみ $[(1.2 - 1.0) / 1.0]$ で除することで20%弾性数を得ることができる。

[0053] 20%弾性指数が1.2N以下である部分(A)は、軸方向xに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。血管カバー10の部分(A)以外の部分は1.2N超の20%弾性指数を有していてもよいが、部分(A)以外の部分は、血管カバー10の軸方向xにおいて血管カバー10の全長の75%以下が好ましく、50%以下がより好ましく、30%以下がさらに好ましく、10%以下が特に好ましく、0%が最も好ましい。

[0054] 血管カバー10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1mm以上が好ましく、2mm以上がより好ましく、3mm以上がさらに好ましく、4mm以上であってもよい。また、血管カバー10の内径は、例えば10mm以下が好ましく、9mm以下がより好ましく、8mm以下がさらに好ましい。血管カバー10は、軸方向xによって異なる内径を有していてもよい。血管カバー10は、一方端10aから他方端10bにかけて同様の内径を有するストレート形状を有していてもよいし、一方端10aから他方端10bにかけて内径が漸増するテーパ形状を有していてもよい。また、血管カバー10は、軸方向xにおいて内径が周期的に変化する蛇腹形状を有していてもよい。

[0055] 図4及び図5に示すように、軸方向xにおいて、血管カバー10の一方端10aと他方端10bとの中点10cから一方端10aまでの部分を第1部11、中点10cから他方端10bまでの部分を第2部12としたとき、部分(A)は第1部11に配されていることが好ましい。20%弾性指数が1.2N以下と小さい部分(A)が第1部11に配されていれば、第1部11をシャント造設部1の静脈4の上流側に配置した場合に、静脈4の上流側を緩く被覆することができるため、静脈4を緩衝系血管へリモデリングする変化を上流からもたらすことができる。これにより、静脈4の緩衝系血管へのリモデリングや血流量の確保がより容易となる。部分(A)は第1部11のみ配されていてもよいし、第2部12にも配されていてもよい。

- [0056] この場合、図6及び図7に示すように、軸方向xにおいて血管カバー10の一方端10aから第1部11の midpoint までの部分を一方端部100aとしたとき、部分(A)は一方端部100aに配されていることが好ましい。20%弾性指数が1.2N以下と小さい部分(A)が一方端部100aに配されていれば、一方端部100aをシャント造設部1の静脈4の上流側に配置した場合に、静脈4の最上流側から緩く被覆することができ、静脈4の緩衝系血管へのリモデリングや静脈4の内腔径の確保の効果をより向上できる。
- [0057] 図4～図7には、部分(A)が配されている箇所を模式的に示しているが、血管カバー10が部分(A)を有している部分はこれらの図に限定されるものではなく、上記各要件を満たす限りいずれの箇所が部分(A)を有していてもよい。
- [0058] 血管カバー10全体が部分(A)であることも好ましい態様である。これにより、血管カバー10全体の20%弾性指数が1.2N以下とすることができるため、血管カバー10に被覆された静脈4の全範囲を緩く被覆することができ、静脈4の緩衝系血管へのリモデリングがさらに容易となるとともに、静脈4の内腔を広く維持することがより容易となり血流確保につながる。
- [0059] 軸方向xにおいて、血管カバー10の一方端10aと他方端10bとの midpoint 10cから一方端10aまでの部分を第1部11、 midpoint 10cから他方端10bまでの部分を第2部12としたとき、第2部12における20%弾性指数は第1部11における20%弾性指数よりも小さいことが好ましい。これにより、血管カバー10の第1部11をシャント造設部1の静脈4の上流側に配置した際に、静脈4の下流側をより緩く被覆することができるため、静脈4が上流から下流にかけて徐々にリモデリングされ、壁貫通性の圧、せん断応力、拍動の脈圧、血液の流速、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。これにより、静脈の緩衝系血管へのリモデリングや血流量の確保がより容易となる。
- [0060] 軸方向xにおいて midpoint 10cから他方端10b側に5mmの長さの部分の

20%弾性指数は、軸方向xにおいて一方端10aから他方端10b側に5mmの長さの部分の20%弾性指数の0.1倍以上0.98倍以下、0.96倍以下、或いは、0.9倍以下、0.8倍以下、0.7倍以下であることが好ましい。軸方向xにおいて中点10cから他方端10b側に5mmの長さの部分の20%弾性指数は、軸方向xにおいて一方端10aから他方端10b側に5mmの長さの部分の20%弾性指数の0.2倍以上、或いは0.3倍以上であってもよい。軸方向xにおいて一方端10aから他方端10b側に5mmの長さの部分、すなわち、一方端10aをシャント造設部1の静脈4の上流側に配置した際に最上流部を被覆する部分の血管カバー10の20%弾性指数に比べて、軸方向xにおいて中点10cから他方端10b側に5mmの長さの部分、すなわち一方端10aをシャント造設部1の静脈4の上流側に配置した際に下流側を被覆する部分の血管カバー10の20%弾性指数が上記範囲であることで、静脈4が上流側から徐々に緩衝系血管ヘリモデリングされることができる。

[0061] 軸方向xにおいて、血管カバー10の一方端10aと他方端10bとの中点10cから一方端10aまでの部分を第1部11、中点10cから他方端10bまでの部分を第2部12とし、血管カバー10の一方端10aから第1部11の中点までの部分を一方端部100a、第1部11の中点から第2部12の中点までの部分を中間部100c、第2部12の中点から血管カバー10の他方端10bまでの部分を他方端部100bとし、一方端部100aにおける20%弾性指数をEa、中間部100cにおける20%弾性指数をEc、他方端部100bにおける20%弾性指数をEbとしたとき、 $Ea > Ec > Eb$ の関係を満たすことが好ましい。これにより、血管カバー10の一方端部100aをシャント造設部1の静脈4の上流側に配置した際に、上流から中流、さらに下流の順に静脈4を緩く被覆することができるため、静脈4を緩衝系血管ヘリモデリングする変化を上流から中流、さらに下流に向かって徐々にもたらすことができる。これにより、静脈4の緩衝系血管ヘリモデリングや血流量の確保がより容易となる。

[0062] 中間部100cにおける20%弾性指数 $E_c$ は一方端部100aにおける20%弾性指数 $E_a$ の0.05倍以上が好ましく、また、0.8倍以下が好ましく、0.6倍以下、0.5倍以下、0.4倍以下、0.3倍以下であってもよい。他方端部100bにおける20%弾性指数 $E_b$ は中間部100cにおける20%弾性指数 $E_c$ の0.1倍以上が好ましく、また、0.9倍以下が好ましく、0.8倍以下、0.7倍以下、0.6倍以下、0.5倍以下であってもよい。いずれの場合も、 $E_a$ 、 $E_c$ 、及び $E_b$ は1mN以上であることが好ましい。 $E_a$ 、 $E_c$ 、及び $E_b$ が上記範囲であれば、静脈4が上流側から徐々に緩衝系血管へリモデリングされることができる。

[0063] 軸方向xにおいて、部分(A)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50%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60%以上がより好ましく、80%以上がさらに好ましく、100%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2000%以下、1750%以下、1500%以下であってもよい。血管カバー10のうち1.2N以下の20%弾性指数を有する部分(A)が所定以上の長さであることで、血管カバー10で被覆された静脈4の緩衝系血管へのリモデリングや血流量の確保がより容易となる。

[0064] 軸方向xの全体にわたって血管カバー10の内径は自然状態から径方向yに少なくとも50%拡張可能であることが好ましい。これにより、血管カバー10で被覆された血管がリモデリングされる過程で徐々に外側に成長することを邪魔しないため、血管内腔を広く維持して十分な血流量を確保することがより容易となる。

[0065] 部分(A)の、内径を自然状態から径方向yに50%拡張したときの弾性指数を下記の測定方法で測定したときの値（以降、50%弾性指数と記載）は3.2N以下であることが好ましい。

[測定方法]

血管カバー10の周方向の切線に沿って血管カバー10を軸方向xと垂直

に切り出し、軸方向xの長さが5mmでかつ軸方向xの全域で全周にわたって連続した筒状で壁に切れ目の無いサンプル100を用意する。筒状サンプル100の内腔に筒状サンプル100の軸方向と平行に直径dが0.75mmの第1ピン101と第2ピン102を挿通する。第1ピン101を固定し、第2ピン102を筒状サンプル100の径方向の外方に引っ張り、第1ピン101と第2ピン102との距離をLとしたとき $\pi d + 2L$ が筒状サンプル100の自然状態における周長の1.5倍となったときの力 $F_{1.5}$ を計測し、力 $F_{1.5}$ をひずみ $[(1.5 - 1.0) / 1.0]$ で除して得られる値を50%弾性指数とする。

[0066] 部分(A)の50%弾性指数は、3.2N以下が好ましく、2.5N以下がより好ましく、2N以下がさらに好ましく、1.8N以下、1.5N以下、1.2N以下、1.1N以下、1N以下であってもよい。部分(A)が上記範囲の50%弾性指数を有することで、血管カバー10は50%拡張した状態であっても所定以下の力で静脈4を被覆することができ、上記効果を奏することができる。また、部分(A)の50%弾性指数は0.1mN以上が好ましく、0.5mN以上がより好ましく、1mN以上がさらに好ましい。部分(A)の20%弾性指数が所定以上であることで、血管にかかる血圧が弱い場合であっても血管を所定以上の力で被覆することができる。

[0067] ここで、20%弾性指数と50%弾性指数の意義について説明する。シャント造設部1では通常生じないような血流状態、すなわち高圧で拍動する動脈血流が高速で直接に静脈壁に作用する状態が人工的に作られる。この通常には生じない状態も、生体が許容できる範囲内であれば、これに対する生体の防御・適応反応として、緩衝系血管へのリモデリングが生じる。しかし先にも述べたように、適切な防御・適応反応が生じる範囲を超える場合には、病的な生体反応となる。静脈内径が自然の状態から10%から20%拡張するのは拡張の程度が比較的小の場合であって、血管カバー10によって静脈拡張を20%までの拡張に制御することは十分な余裕をもって適切な防御・適応反応の範囲に留めることを意味し、病的反応の発生はほぼ100%防止

することができる。

[0068] しかし、動脈血流の緩衝機能の観点から評価すれば、血管カバー10によって20%以内の拡張に留める場合は、流路長等の条件にもよるが、必ずしも十分な緩衝機能を持たない場合があり、不十分な緩衝のまま動脈性血流を下流へ先送りする可能性もあることを考慮する必要がある。すなわち、血管カバー10の20%弾性指数は、良好なモデリングには病的反応の発生が無いことが必須であることから、良好なモデリングの必要条件の指標といえることができるが、積極的な緩衝効果の指標としては50%弾性指数も合わせて考慮することが考えられる。

[0069] 静脈径が自然の状態から50%拡張する状態が継続する場合を考察すると、これは明らかに通常の状態ではなく、生体は、この通常では生じない血流状態を緩衝・緩和するべく防御・適応反応、すなわち緩衝系血管へのリモデリングを生ずる。更に静脈内径が50%拡張する場合は、物理的にも明確な緩衝効果が期待される。すなわち、50%弾性指数は、シャント静脈部が緩衝系血管へリモデリングする防御・適応反応が積極的に誘導される静脈拡張状態においてシャントカバーの物理的緩衝効果と緩衝系血管誘導効果の両者を総合的に評価する指標であると言える。以上の観点から、20%弾性指数と50%弾性指数の2種類の指標を以て、血管カバーの性能を評価することができる。

[0070] 50%弾性指数の測定方法は、上記20%弾性数の測定方法において、 $\pi d + 2L$ が筒状サンプル100の自然状態における周長のそれぞれ1.5倍となったときの力 $F_{1.5}$ を測定する以外は、20%弾性数の測定方法と同じである。

[0071] 軸方向xの全体にわたって血管カバー10の内径は自然状態から径方向yに少なくとも100%拡張可能であることが好ましい。これにより、血管カバー10で被覆された血管がリモデリングされる過程で徐々に外側に成長することを邪魔しないため、血管内腔を広く維持して十分な血流量を確保することがより容易となる。

- [0072] 血管カバー10の軸方向xの長さは5mm以上であることが好ましい。血管カバー10の軸方向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。また、血管カバー10の軸方向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。血管カバー10の軸方向xの長さが上記範囲であれば、所定以上の長さの血管カバー10でシャント造設部1の静脈4を被覆することができ、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。
- [0073] 血管カバー10は、編物、織物、不織布のいずれか少なくとも一つを、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ことが好ましい。これらの素材であれば、弾性変形する血管カバー10を形成することが容易である。
- [0074] 編物の種類は特に限定されず、経編であっても緯編であってもよい。経編の編組織としては、-half編、バック-half編、クインズコート編、サテン編等が挙げられる。緯編には丸編や横編が含まれ、緯編の編組織としては、平編、ゴム編、両面編、ミラノリブ編、ジャガード編等が挙げられる。伸縮性に優れる点から、編物は緯編から構成されることが好ましい。織物の種類は特に限定されず、平織、綾織、朱子織等であってもよい。或いは、血管カバー10は、メルトブロー法、ニードルパンチ法、スパンレース法、エレクトロスピニング法等の任意の方法で作製された不織布で構成されていてもよい。
- [0075] 血管カバー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、例えば不織布で構成されているなど、2以上の異なる素材の組合せで構成されていてもよい。
- [0076] シャントカバーの壁の性質は塑性変形が優位な方が弾性変形が優位であるよりも緩衝機能に優れる。そのため、編物や織物、不織布を形成する糸も、塑性変形が優位な樹脂材料から構成されていることがより好ましく、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等のポリエステル系樹脂；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等の合成樹脂等を素材とする塑性変形が優位な糸が挙げられる。編物や織物を形成する糸は、人工血管に使用される樹脂材料（例えば、ポリエステル、PTFE）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、デュポ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。また、血管カバー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、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシアルカン酸等の脂肪族ポリエステル；脂肪族ポリエーテル等が挙げられる。さらに、編物や織物を形成する糸は、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。

[0077] 図10に示すように、血管カバー10は、軸方向xに山と谷とを周期的に繰り返す蛇腹構造を有しており、血管カバー10の一方端10aから第1部11の midpoint までの部分を一方端部100aとしたとき、軸方向xにおいて、第2部12における隣り合う山間の距離L2は一方端部100aにおける山間の距離L1よりも大きいことが好ましい。蛇腹構造の山間の距離が一方端部100aにおいて相対的に小さく第2部12において相対的に大きいことで、一方端部100aをシャント造設部1の静脈4の上流側に配置した際に、静脈4の下流をより被覆することが容易となり、静脈4の緩衝系血管へのリモデリングや静脈4の内腔径の確保がより容易となる。

[0078] 静脈4が低圧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、以下に述べる形態学的確認法と緩衝作用の測定による確認法との両方で確認されることが必要である。形態学的方法としては、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、E v G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、「弾性線維を含む平滑筋層の厚さ<コラーゲン線維を含む弾性線維層の厚さ」を確認することで行うことができる。

[0079] また、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緩衝作用の測定による確認法としては、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血流測定により確認することができる。

[0080] 本願は、2021年9月8日に出願された日本国特許出願第2021-146520号に基づく優先権の利益を主張するものである。2021年9月8日に出願された日本国特許出願2021-146520号の明細書の全内容が、本願に参考のため援用される。

## 実施例

[0081] 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う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。

[0082] 実施例中の各測定及び評価は、以下の方法で行った。

[0083] (1) 20%弾性指数

血管カバーの周方向の切線に沿って血管カバーを軸方向と垂直に切り出し、軸方向長さが5mmでかつ軸方向の全域で全周にわたって連続した筒状で壁に切れ目の無い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がそれぞれ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ピンとの距離の2倍と( $\pi \times 0.75\text{mm}$ )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。

。

[0084] (2) 50%弾性指数

血管カバーの周方向の切線に沿って血管カバーを軸方向と垂直に切り出し、軸方向長さが5mmでかつ軸方向の全域で全周にわたって連続した筒状で壁に切れ目の無い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がそれぞれ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ピンとの距離の2倍と( $\pi \times 0.75\text{mm}$ )との合計が筒状サンプルの自然状態における周長の1.5倍となったときの力をひずみ $[(1.5 - 1.0) / 1.0]$ で除することで50%弾性指数を得た。

[0085] (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血管カバーをシャント造設部の静脈に被せて経過観察した。

[0086] (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ーファンギーソン(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 midpoint 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。

[0087] (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、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。

[0088] (6) 緩衝系血管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)の結果を合せて、以下の基準で

シャント造設部の静脈が緩衝系血管ヘリモデリングしているかどうかを評価した。

<評価基準>

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系血管ヘ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。

[0089] 製造例 1

組紐技術を用いてシームレスの円筒を作成した。使用した糸はウーリーナイロンで周当たりの糸数は48本とした。軸方向長さ17mmの部分を蛇腹状に5mmに短縮して、20%弾性指数及び50%弾性指数の測定を行った。結果を表1に示す。

[0090] 製造例 2

組紐技術を用いてシームレスの円筒を作成した。使用した糸はウーリーナ

イロンで周当たりの糸数は32本とした。軸方向長さ25mmの部分を蛇腹状に5mmに短縮して、20%弾性指数及び50%弾性指数の測定を行った。結果を表1に示す。

[0091] 製造例3

ウーリーポリエステル製の加工糸（マルチフィラメント）を用いて編地を形成し、シームレスな軸方向長さ60mmのテーパ形状を有する血管カバーを作製した。血管カバーの一方端側の内径は3mm、他方端側の内径は10mmであった。作製した血管カバーの一方端部及び他方端近傍の内径9mmの部分からそれぞれ筒状サンプルを切り出し、それぞれの筒状サンプルについて20%弾性指数及び50%弾性指数の測定を行った。結果を表1に示す。

[0092] 製造例4

発泡ポリウレタン製の市販の人工血管（ソラテック人工血管、販売元 株式会社グッドマン）内径6mmを用いてその端の最も補強の柔い部分を切り出してシームレスな軸方向長さ60mm、内径6mmのストレート形状を有する血管カバーを作製した。作製した血管カバーの中央部から筒状サンプルを切り出し、20%弾性指数及び50%弾性指数の測定を行った。結果を表1に示す。

[0093] [表1]

	材質	構成	形状	内径 (mm)	軸方向長さ (mm)	弾性指数測定部位	20%弾性指数 (N)	50%弾性指数 (N)
製造例1	ウーリーナイロン	編地	蛇腹	6	35	中央部	1.05	3.02
製造例2	ウーリーナイロン	編地	蛇腹	6	55	中央部	0.73	1.07
製造例3	ウーリーポリエステル	編地	テーパ	3→10	60	一方端部	0.71	1.12
						他方端部	0.65	0.94
製造例4	ポリウレタン	発泡体	ストレート	6	55	中央部	1.48	3.4

[0094] 実施例1

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、吻合部に

製造例 1 で得られた血管カバーの一方端が配されるように静脈の外周側に血管カバーを配置し、16 週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を行い、緩衝系血管へのリモデリング評価を行った。結果を表 2 に示す。上記 (ア) ~ (オ) の基準で評価した結果は○であった。

[0095] 比較例 1

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、吻合部に製造例 4 で得られた血管カバーの一方端が配されるように静脈の外周側に血管カバーを配置し、16 週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を行い、緩衝系血管へのリモデリング評価を行った。結果を表 2 に示す。上記 (ア) ~ (オ) の基準で評価した結果は×であった。

[0096] [表2]

	血管カバー	20%弾性指数 (N)	50%弾性指数 (N)	吻合形態	評価
実施例 1	製造例 1	0.73	1.07	動静脈吻合	○
比較例 1	製造例 4	1.48	3.4	動静脈吻合	×

符号の説明

[0097] 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 : 血管カバー
- 10a : 血管カバーの一方端
- 10b : 血管カバーの他方端
- 10c : 血管カバーの midpoint
- 11 : 第1部
- 12 : 第2部
- 100a : 一方端部
- 100b : 他方端部
- 100c : 中間部
- 100 : 筒状サンプル
- 101 : 第1ピン
- 102 : 第2ピン
- L1 : 一方端部における山間の距離
- L2 : 第2部における山間の距離
- x : 軸方向
- y : 径方向

## 請求の範囲

[請求項1] 動脈と、又は人工血管と吻合されている静脈の外周側に配置される全周にわたって連続した筒状の血管カバーであって、前記血管カバーの内径を自然状態から径方向に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ときの値（以降、20%弾性指数と記載）が1.2N以下である部分（A）を有する血管カバー。

### [測定方法]

前記血管カバーの周方向の切線に沿って軸方向と垂直に前記血管カバーを切り取り、軸方向長さが5mmでかつ前記軸方向の全域で全周にわたって連続した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引っ張り、前記第1ピンと前記第2ピンとの距離をLとしたとき $\pi d + 2L$ 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 $F_{1,2}$ を計測し、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2] 前記部分（A）の前記20%弾性指数は0.1mN以上である請求項1に記載の血管カバー。

[請求項3] 前記軸方向において、前記血管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第1部、前記中点から前記他方端までの部分を第2部としたとき、前記部分（A）は前記第1部に配されている請求項1又は2に記載の血管カバー。

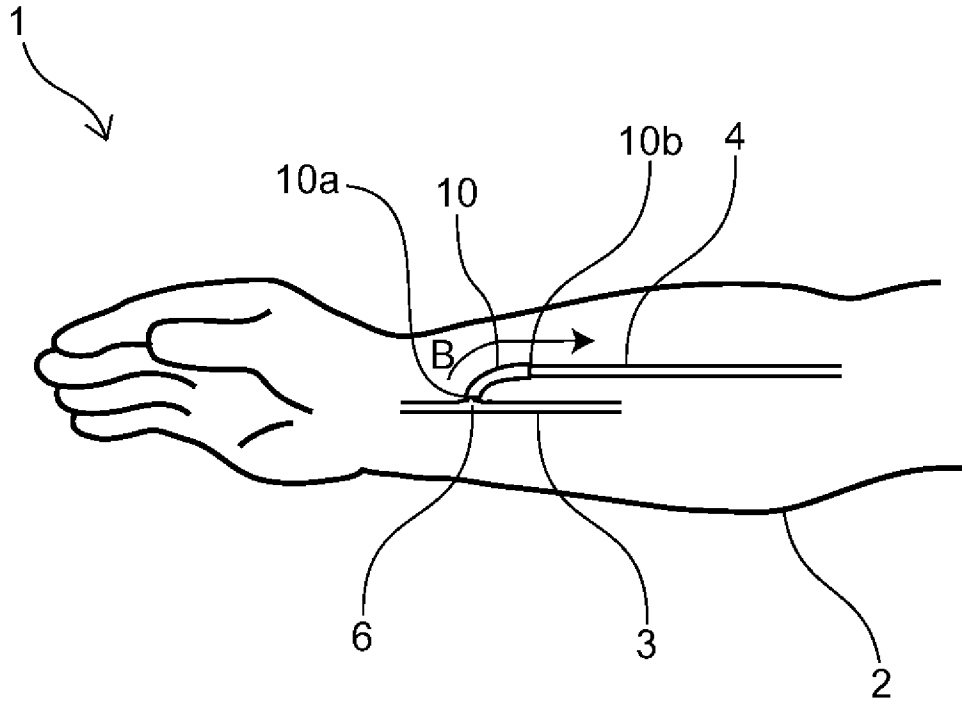
[請求項4] 前記軸方向において前記血管カバーの一方端から前記第1部の中点までの部分を一方端部としたとき、前記部分（A）は前記一方端部に配されている請求項3に記載の血管カバー。

[請求項5] 前記血管カバー全体が前記部分（A）である請求項1又は2に記載の血管カバー。

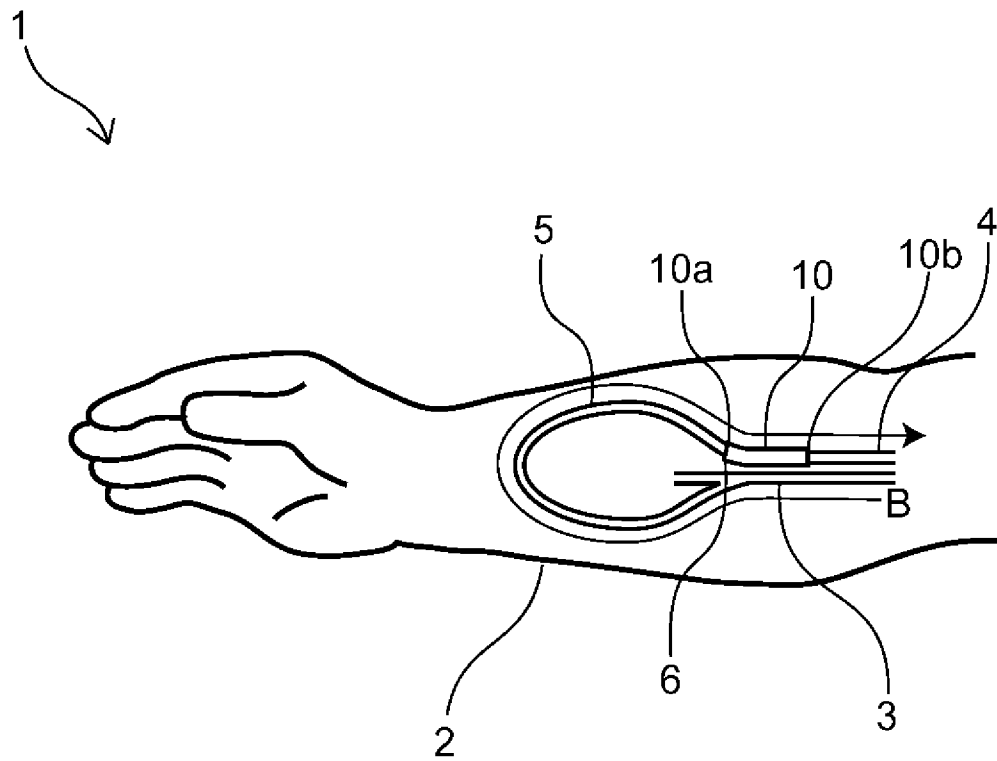
- [請求項6] 前記軸方向において、前記血管カバーの一方端と他方端との中点から前記一方端までの部分を第1部、前記中点から前記他方端までの部分を第2部としたとき、前記第2部における前記20%弾性指数は前記第1部における前記20%弾性指数よりも小さい請求項1又は2に記載の血管カバー。
- [請求項7] 前記軸方向において、前記血管カバーの一方端と他方端との中点から前記一方端までの部分を第1部、前記中点から前記他方端までの部分を第2部とし、前記血管カバーの一方端から前記第1部の中点までの部分を一方端部、前記第1部の中点から前記第2部の中点までの部分を中間部、前記第2部の中点から前記血管カバーの他方端までの部分を他方端部とし、前記一方端部における前記20%弾性指数を $E_a$ 、前記中間部における前記20%弾性指数を $E_c$ 、前記他方端部における前記20%弾性指数を $E_b$ としたとき、 $E_a > E_c > E_b$ の関係を満たす請求項1又は2に記載の血管カバー。
- [請求項8] 前記軸方向において、前記部分(A)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又は2に記載の血管カバー。
- [請求項9] 前記軸方向の全体にわたって前記血管カバーの内径は自然状態から前記径方向に少なくとも100%拡張可能な請求項1又は2に記載の血管カバー。
- [請求項10] 前記軸方向の長さが5mm以上である請求項1又は2に記載の血管カバー。
- [請求項11] 編物、織物、不織布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又は2に記載の血管カバー。
- [請求項12] 前記軸方向に山と谷とを周期的に繰り返す蛇腹構造を有しており、前記軸方向において、前記血管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第1部、前記中点から前記他方端までの部分

を第2部とし、前記血管カバーの一方端から前記第1部の midpoint までの部分を一方端部としたとき、前記軸方向において、前記第2部における隣り合う前記山間の距離は前記一方端部における前記山間の距離よりも大きい請求項1又は2に記載の血管カバー。

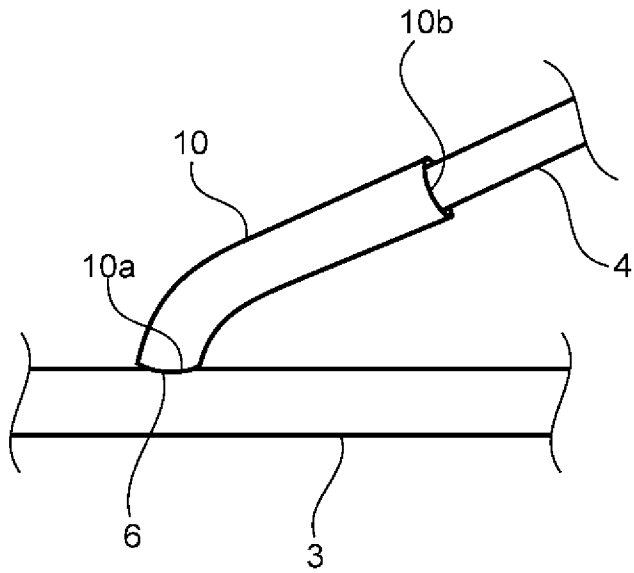
[図1]



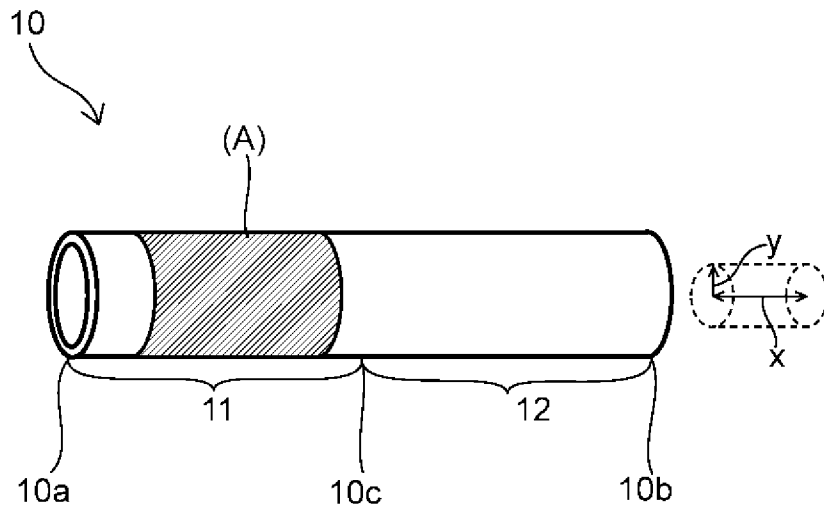
[図2]



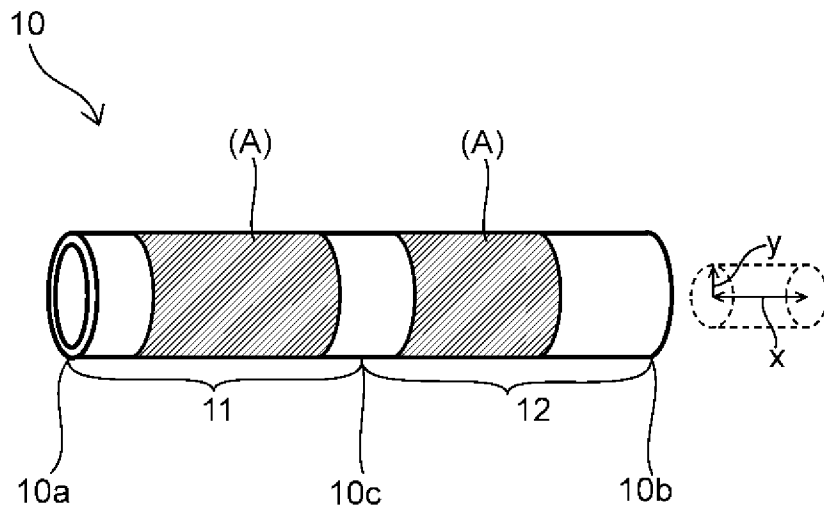
[図3]



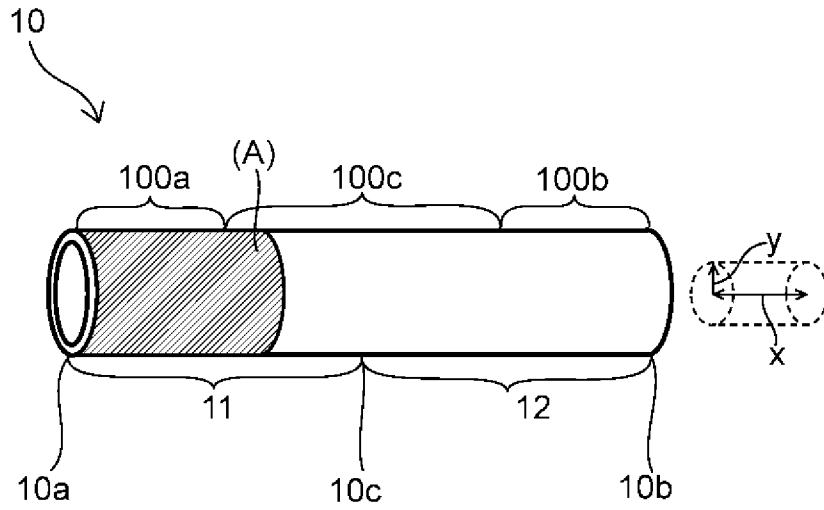
[図4]



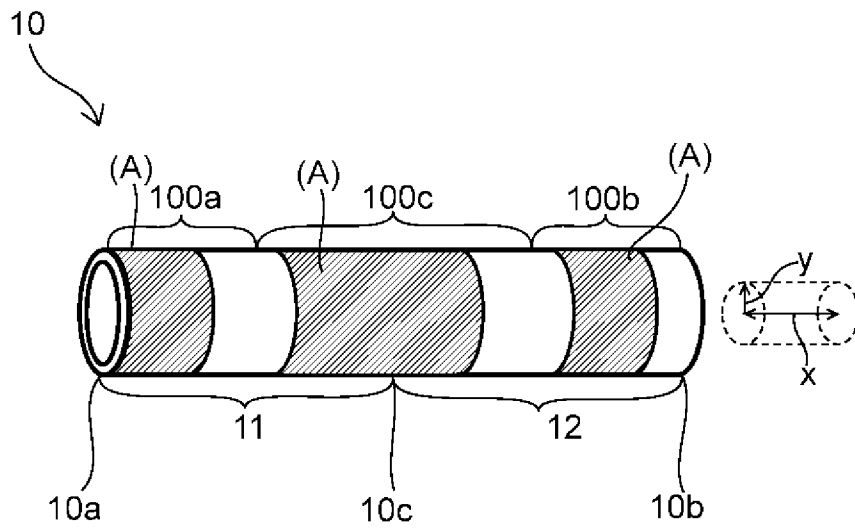
[図5]



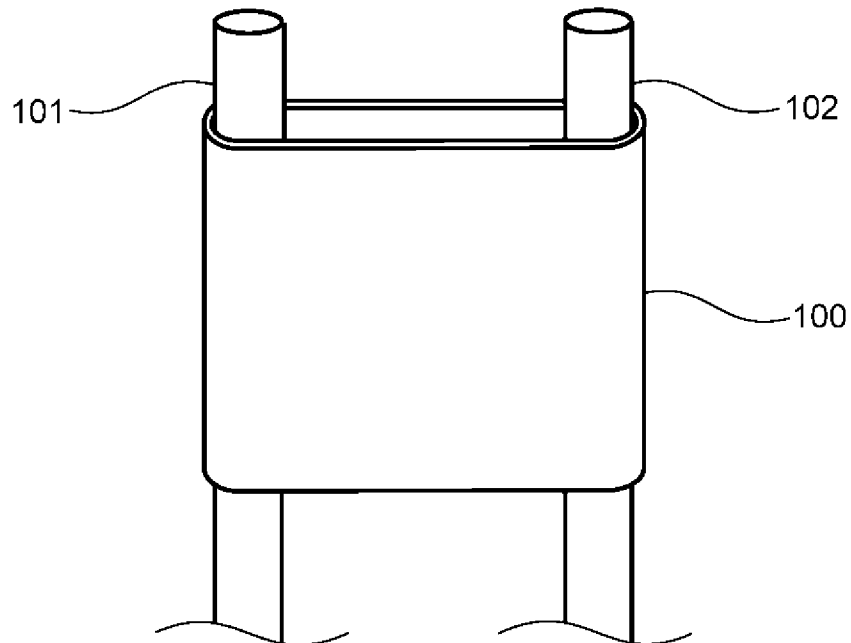
[図6]



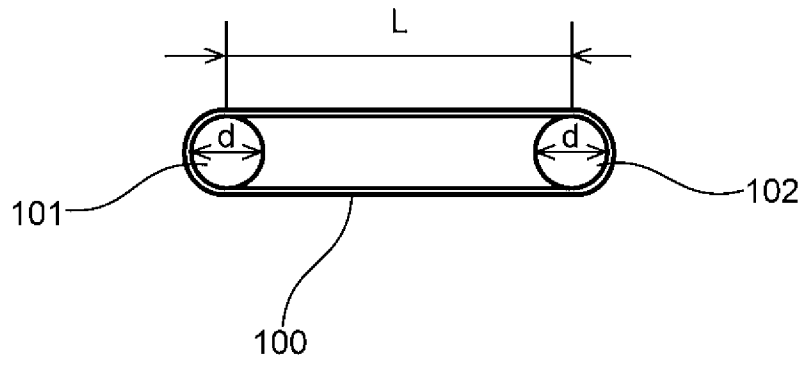
[図7]



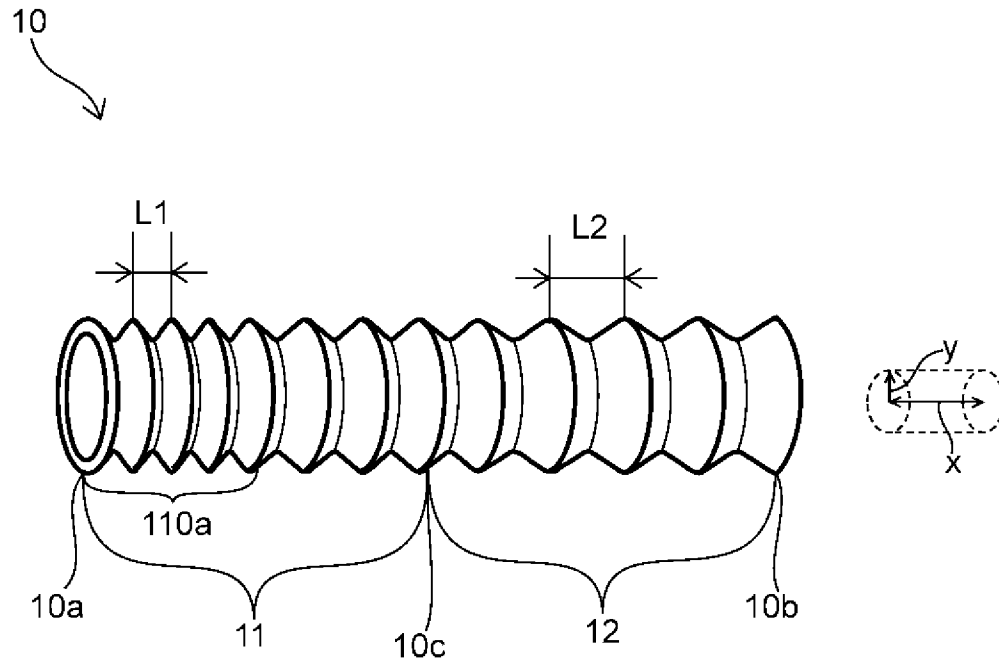
[図8]



[図9]



[図10]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/031604

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61M 1/36(2006.01)i; A61F 2/06(2013.01)i FI: A61M1/36 143; A61F2/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M1/36; A61F2/06		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X L	WO 2021/177273 A1 (KANEKA CORP.) 10 September 2021 (2021-09-10) claims 1, 5-7, 9, paragraphs [0047], [0066], [0071], table 1, fig. 1-15	1-2, 5-6, 10-12
X A	WO 2021/161884 A1 (KANEKA CORP.) 19 August 2021 (2021-08-19) paragraphs [0019]-[0027], fig. 1-9	1-2, 5, 8-11 3-4, 6-7, 12
A	JP 2008-522735 A (PERVASIS THERAPEUTICS INC.) 03 July 2008 (2008-07-03) entire text, all drawings	1-12
A	US 2015/0119908 A1 (ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.) 30 April 2015 (2015-04-30) entire text, all drawings	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>13 September 2022</b>		Date of mailing of the international search report <b>11 October 2022</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2022/031604**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021/177273	A1	10 September 2021	(Family: none)			
WO	2021/161884	A1	19 August 2021	(Family: none)			
JP	2008-522735	A	03 July 2008	US	2011/0229549	A1	
US	2015/0119908	A1	30 April 2015	WO	2015/061490	A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61M 1/36(2006.01)i; A61F 2/06(2013.01)i FI: A61M1/36 143; A61F2/06		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61M1/36; A61F2/06 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X  L	WO 2021/177273 A1 (株式会社カネカ) 10.09.2021 (2021-09-10) 請求項1, 5-7, 9, [0047], [0066], [0071], 表1, 図1-15	1-2, 5-6, 10-12
X  A	WO 2021/161884 A1 (株式会社カネカ) 19.08.2021 (2021-08-19) [0019]- [0027], 図1-9	1-2, 5, 8-11  3-4, 6-7, 12
A	JP 2008-522735 A (パーバシス セラピューティクス, インコーポレイテッド) 03.07.2008 (2008-07-03) 全文, 全図	1-12
A	US 2015/0119908 A1 (ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.) 30.04.2015 (2015-04-30) 全文, 全図	1-12
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日  13.09.2022	国際調査報告の発送日  11.10.2022	
名称及びあて先  日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官）  沼田 規好 3S 3930  電話番号 03-3581-1101 内線 3398	

国際調査報告  
特許ファミリーに関する情報

国際出願番号  
PCT/JP2022/031604

引用文献	公表日	特許ファミリー文献	公表日
WO 2021/177273 A1	10.09.2021	(ファミリーなし)	
WO 2021/161884 A1	19.08.2021	(ファミリーなし)	
JP 2008-522735 A	03.07.2008	US 2011/0229549 A1	
US 2015/0119908 A1	30.04.2015	WO 2015/061490 A1	