

血管外科領域における抗凝血薬療法

第 1 編 実験的研究

第 2 編 臨床的研究

岡山大学医学部第 2 外科 (主任：砂田輝武教授)

中 矢 良 一

〔昭和 41 年 9 月 29 日受稿〕

内 容 目 次

第 1 編 実験的研究 (主として静脈移植について)

第 1 章 緒 言

第 2 章 上大静脈移植の実験的研究

第 1 節 実験方法

第 1 項 実験材料

第 2 項 手術方法

第 3 項 抗凝血薬投与方法

第 4 項 血液凝固系検査法

第 5 項 血管造影検査法

第 6 項 組織学的検査法

第 2 節 実験成績

第 3 節 小 括

第 3 章 末梢静脈移植の実験的研究

第 1 節 実験方法

第 1 項 実験材料

第 2 項 手術方法

1. 大腿静脈テトロン人工血管移植

2. 外頸及び大腿静脈パッチ移植

第 3 項 抗凝血薬療法

第 4 項 血管造影検査法

第 2 節 成 績

第 3 節 小括並に考按

第 4 章 総括並に考按

第 5 章 結 論

第 2 編 臨床的研究

第 1 章 緒 言

第 2 章 臨床検査方法及び成績

第 1 節 血液凝固系検査法

第 2 節 血管造影検査法

第 3 章 治療方法及び成績

第 1 節 手 術

第 2 節 抗凝血薬療法

第 1 項 適 応

第 2 項 実施方法

第 3 節 治療成績

第 4 章 総括並に考按

第 5 章 結 論

第 1 編 実験的研究

第 1 章 緒 言

近年における血管外科の発展は目覚しく、とくに動脈系では人工血管の開発、低体温法、体外循環法などの進歩により各種の疾患が外科的治療可能となり、その成績も一応満足すべき段階まで近づいた。しかし静脈系は小静脈では副血行路の形成が良好、かつ臨床法に重篤な障害を発生せず、また従来行われた治療法では良い成績が得られなかつたことなどから、動脈系に比べると一般に等閑視され外科的治

療の対象として考慮されることが少なかつた。したがって最近まで手術適応とされて来た静脈系の疾患は上、下大静脈閉塞症候群及び腸骨静脈閉塞症など比較的大きな静脈に限られていた。このうち日常しばしばみられる上大静脈閉塞に対しては 1951 年 Klasser¹⁾ により血行再建手術が試みられて以来種々の観点より多数の研究が行われている。まずもつとも多い移植片に関する研究は自家動、静脈、同種及び異種動、静脈、自家心膜及び心耳、自家気管及び同種気管など各種のものが検討されてきた。一方

人工材料としては絹、綿、ナイロン、アイバロン、ダクロン、テトロン、テフロン^{19), 20), 21), 22), 56)}などが試みられたが、現在までのところ一応自家静脈^{15), 16), 17), 18)}及びテフロン^{23), 24), 44)}の優秀なことが認められている。縫合糸^{96), 97), 98), 99)}縫合方法^{25), 45), 46), 48)}に関しても多数の報告があり、この問題に附随して血行動態の面からの研究も多い。しかしこれら多年の研究にもかかわらずなお満足すべき成績が得られていない。一般に血管の血行再建手術後に起る障害のうちもつとも頻度の高いものは再建路の閉塞である。これは術後1週から2週目にかけて起る血栓形成によるいわゆる早期閉塞と、1ヶ月から2ヶ月目に発生する血管縫合部の肉芽組織の線維化に基づく圧迫、狭窄による晩期閉塞^{2), 28)}に分けられる。これらの閉塞に対して各種の対策が研究されているが、Shumacker³⁾, Storm⁴⁾らはこのうち早期閉塞に対してもつとも重要な因子として血液凝固素をとりあげ血栓防止のため抗凝血薬療法を併用し血行再建手術の成績を向上させようと試みている。

著者は上大静脈再建術にさいしテトロン人工血管移植後ヘパリン、ワーファリンの抗凝血薬療法を併用し、移植血管閉存率におよぼす影響その他について実験的研究を行った。さらに従来まつたく成績の不良であつた小静脈に対する人工血管移植における抗凝血薬療法の効果についても実験的に検討した。

第2章 上大静脈移植の実験的研究

第1節 実験方法

第1項 実験材料

1. 実験動物

体重7~15kgの雑種成犬を用いた。

2. 人工血管

東洋レーヨン製平織りテトロン人工血管の内径8, 10, 12mm, 長さ30~50mmのものを使用した。消毒はオートクレーブによつた。

3. 縫合糸

日腸製 non-traumatic needle 6-0絹糸を使用した。

4. 抗凝血薬

ヘパリンナトリウム(武田)及びワーファリン(エイザイ)を使用した。

第2項 手術方法

麻酔はペントサル 25~30mg/kgを静注、気管内挿管後実験中は純酸素でレスピレーターによる間歇陽圧呼吸を行った。実験犬は左側臥位で右第3な

いし第4肋間で開胸、心嚢を一部開き上大静脈を肋膜及び周囲組織より充分剝離露出する。上大静脈の奇静脈流入部より末梢側を2~3cm切除したのち、人工血管を挿入し連続縫合で端々吻合を行った。血行再建まで人工血管内はロック氏液で洗滌し凝血塊の排除につとめた。手術野の止血を確認した後ゴムドレーンを胸腔に入れ閉胸し、加圧呼吸を行い肺を充分膨張させるとともに残存血液を排除したのちドレーンを抜去した。なお移植術の後に移植血管内血流の増加を目的として奇静脈結紮を行うことを常としたが、抗凝血薬使用群20例のうち5例は結紮を忘れ開存のまま閉胸した。

第3項 抗凝血薬投与方法

抗凝血薬の投与方法により実験例をA, B, Cの3群に分けた。

1. A群 手術直前よりヘパリンを投与し術後2~3日目よりワーファリンに移行した。

2. B群 本群をさらにB₁及びB₂群にわけ、すなわち術前よりワーファリンを投与し手術時に抗凝血薬療法の治療域にまで血液の凝固能を低下せしめ、術後もワーファリンのみを使用した実験群をB₁とし、ワーファリンの術前投与にもかかわらず手術時に凝固能が治療域にまで低下せず、術後少量のヘパリン使用を要した実験群をB₂とする。

3. C群 抗凝血薬を全く使用しないものを対照とした。

なお原則としてヘパリンは1mg/kgを4~5時間々隔に静注投与、ワーファリンは初回1mg/kgとし以後2~0.25mgを維持量として経口投与したが、いずれも投与量は血液凝固系検査の結果で適量に補正した。抗凝血薬療法の治療域はヘパリンは全血凝固時間を正常の1.5~2.0倍、ワーファリンではプロトロンビン活性値、トロンボテスト値をそれぞれ正常の2~3倍、3~4倍とした。抗凝血薬の使用期間は術後2~3週間を目的としたが、種々の理由(投与過剰、全身状態の悪化など)で短期で中止した例(7例)もある。

第4項 血液凝固系検査法

1. 採血方法

採血は後肢皮下静脈からシリコン加工注射器により行った。抗凝血薬投与前(対照)、術直前、術直後、術後第1, 2, 4, 7日目に行い、以後凝固系の変動に応じ4~7日間隔で採血検査し安定すれば10~20日間隔で施行した。

2. 血液凝固検査事項及び方法

- 1) 全血凝固時間 Lee-White 法
- 2) 血小板数 Rees-Ecker 法
- 3) プロトロンビン活性値 Quick 一段法変法 (トロンボキナーゼ Geigy 使用)
- 4) トロンボテスト値 (トロンボテストオーレンエイザイ使用)
- 5) トロンボエラストグラム (Hellige 社 Thrombelastograph system Hartert type C 使用)

第5項 血管造影検査法

ペントサール 30mg/kg 静注麻酔下に前肢皮下静脈に76%ウログラフィン約10ccを急速注入し上大静脈造影を行った。造影は原則として術後1~2週に第1回、第3~4週に第2回以後は適時施行した。撮影条件は距離 60~80cm, 60KV, 50mA, 0.3~0.5sec とした。

第6項 組織学的検査法

生存例は術後適時屠殺し、死亡例はすべて剖検し、

標本は10%ホルマリン固定、パラフィン切片としヘマトキシリン・エオジン染色を行い鏡観察した。

第2節 実験成績

A群8例, B群12例 (B₁6例, B₂6例), C群12例の実験成績は以下のごとくである。

1. A群 (ヘパリン+ワーファリン)

本群の成績は表1に示す。8例のうち術直後の出血により血胸を併発死亡したNo.1, 4, 8の3例、術後第7日目の第1回静脈造影のさい麻酔の過誤で死亡したNo.7の4例ともいずれも吻合部、人工血管内には血栓を認めず、人工血管の内腔は赤色のフィブリン膜で被われ狭窄はまったく認められなかった。20日以上長期生存し得た4例中1例は移植血管の末梢吻合部に軽度の肉芽形成による狭窄をみたが他は完全に開存していた(図1, 2)。したがって20日以上長期生存例の完全開存率は80%であ

〔表 1〕 A 群 成 績 表

実験 No.	体重 kg	移植人工血管		Heparin 使用日数	Warfarin		抗凝固有効治療日数	術後静脈造影(日数)		転帰 死亡及び術後日数	移植血管 標本	備 考
		太さ cm	長さ cm		使用日数	使用総量		第1回	第2回			
1	14	1.0	3.0	1						血胸 1	完全開存	
2	9	1.2	4.2	1	21	35	9	軽度狭窄 18	軽度狭窄 90	屠殺 200	軽度狭窄	
3	8	1.2	3.3	2	12	33	9	完全開存 21	完全開存 42	屠殺 42	完全開存	奇静脈結紮せず
4	7	1.0	2.7	1	1	15	1			血胸 1	完全開存	
5	8	1.2	3.5	3	14	27	12	完全開存 14	完全開存 35	屠殺 120	完全開存	
6	7	1.2	3.2	2	10	27.5	12	完全開存 6	完全開存 20	屠殺 22	完全開存	
7	7	1.0	3.8	2	6	21.5	7	完全開存 7		麻酔死 7	完全開存	奇静脈結紮せず
8	10	1.2	3.0	1						血胸 1	完全開存	

〔表 2〕 B₁ 群 成 績 表

実験 No.	体重 kg	人工血管太さ mm	Warfarin			Warfarin		抗凝固有効治療日数	術後静脈造影(日数)		転帰 死亡及び術後日数	移植血管 標本	備 考	
			術前使用日数	術前使用量 mg	術後使用日数	術後使用量 mg	総使用日数		総使用量 mg	第1回				第2回
1	7	10	1	20	10	17.5	11	37.5	8	完全開存 10	完全開存 48	屠殺 84	完全開存	
2	9	12	2	25	1	5	3	30.0	3			吻合部閉塞 3	赤色血栓閉塞	吻合不良、狭窄治療域で血栓形成
3	9	10	7	26	17	18.5	24	44.5	15	完全開存 12	完全開存 35	屠殺 42	完全開存	
4	7	12	7	40			7	40.0	5			血胸 1	完全開存	出血傾向
5	10	10	4	28	20	22.0	24	50.0	17	中程度狭窄 14	中程度狭窄 40	屠殺 62	狭窄	
6	8	10	6	35	16	16.9	22	51.0	14	完全開存 18	完全開存 37	屠殺 49	完全開存	奇静脈結紮せず

る。

2. B群 (B₁—ワーファリン, B₂—ワーファリン+ヘパリン)

B₁群6例中2例(33%)は術後3日以内に死亡した。血胸で死亡したNo.4はワーファリンの過剰投与により手術時全血凝固時間, プロトロンビン活性値及びトロンボテスト値がそれぞれ正常の6~8倍になり出血傾向が認められていた。No.2は術時及び術後2日目まで凝固系を治療域に保ち得たにもかかわらず, 移植手術のさいに人工血管と宿主の末梢側静脈端内径の差が著しく吻合部に變形成を生じ, これが原因と考えられる血栓が移植血管を完全に閉塞し術後2日目に死亡した(図5)。20日以上長期生存4例中3例は完全開存(完全開存率75%), 1例に狭窄がみられた(表2, 図3, 4)。

B₂群6例中2例(33%)は術後2日未満の早期に

抗凝血薬過剰投与のため出血傾向を来たして死亡し, 残り4例は20以上長期生存した。長期生存例中No.1は狭窄を認めたが他は完全に開存していた(完全開存率75%, 表3, 図6, 7)。

3. C群(対照)

12例中完全開存6例(完全開存率50%), 狭窄3例(25%), 閉塞3例(25%)であった(表4, 図8)。

第3節 小 括

A群8例中術後3日未満の早期死亡3例(全例開存)を除く長期生存犬5例中狭窄を有するもの1例で他は完全開存であった(完全開存率80%)。

B群12例中術後早期死亡4例(開存3, 閉塞1), 長期生存8例中完全開存6例, 狭窄2例である(完全開存率75%)。したがって抗凝血薬療法施行のA, B群20例の術後3日未満の早期死亡は7例(開存6,

(表 3) B₂ 群 成 績 表

実験 No.	体重 kg	人工血管太さ mm	Heparin 使用日数	Wartarin				Wartarin		抗凝固有効治療日数	術後静脈造影 (日数)		転帰 死因 術後日数	移植血管 標 本	備 考
				術前 使用日数	術後 使用日数	術後 使用量	術後 使用日数	総使用日数	総使用量		第1回	第2回			
1	9	12	2	2	15	19	9	21	24	12	軽度狭窄 13	軽度狭窄 40	屠殺 40	狭窄	
2	10	10	1	1	10	18	20.5	19	30.5	11	狭窄(-) 21	狭窄(+) 21	屠殺 40	完全開存	
3	10	10	1	1	11	2	4	3	15	3			血胸 3	完全開存	奇静脈結 繋せず
4	7	10	2	1	5			1	5	1			血胸 1	完全開存	
5	10	10	1	7	20	14	12.5	21	32.5	14	完全開存 14		屠殺 20	完全開存	
6	8	10	1	1	8	18	15.0	19	23.0	13	完全開存 16	完全開存 43	屠殺 98	完全開存	奇静脈結 繋せず

(表 4) C 群 成 績 表

実験 No.	体 重 kg	術 後 静 脈 造 影		転 帰	死 因	術 後 日 数	移 植 血 管 標 本	備 考
		第 1 回	第 2 回					
1	12	中程度狭窄 8	中程度狭窄 68	屠	殺	82	狭 窄	
2	8	軽度狭窄 32	完全開存 68	屠	殺	35	開 存	
3	7	完全開存 25	完全開存 56	屠	殺	56	開 存	
4	9	完全開存 20	完全開存 62	屠	殺	62	開 存	
5	8	完全開存 39		フ	イ	ラ	狭 窄	
6	10	完全開存 25	完全開存 55	肺	炎	58	開 存	
7	11			膿	胸	14	閉 塞	化 膿
8	7	中程度狭窄 30		乳	糜	41	狭 窄	
9	12			膿	胸	11	閉 塞	化 膿
10	8	完全開存 35	完全開存 74	屠	殺	74	開 存	
11	9	完全開存 45	完全開存 116	肺	炎	281	開 存	
12	10			膿	胸	6	閉 塞	化 膿

〔表 5〕 全 実 験 例 総 合 成 績

実験群	例数	手術死 (術後1日未 満で死亡)			長期生存					
		開存	閉塞		完全開存	狭窄	閉塞	完全開存率	閉塞率	
A	8	3	3		5	4	1	80%		
B ₁	6	2	1	1	4	3	1	75%		
B ₂	6	2	2		4	3	1	75%		
A・B _{1,2}	20	7 (35%)	6	1	13 (65%)	10	3	0	77%	0%
C	12				12 (100%)	6	3	3	50%	25%

閉塞1), 術後20日以上の長期生存は13例で開存10, 狭窄3となり完全開存率は77%となる(表5).

これに反し対照のC群は12例中開存6, 狭窄3, 閉塞3で完全開存率50%で, 抗凝血薬療法施行のA, B群の完全開存率77%とは明らかな差が認められる。しかし一方A, B群に術後3日未満の早期に出血による死亡が35%という高頻度に発生したことは, 抗凝血薬療法に危険な合併症を伴うことが少ないことを示している。

第3章 末梢静脈移植の実験的研究

第1節 実験方法

第1項 実験材料

1. 実験動物

体重 10~15kg の雑種成犬14頭を使用した。

2. 人工血管及びパッチ材料

人工血管移植には東洋レイヨン製テトロン血管の内径6mm, 長さ2~3.5cmのものを使用し, 消毒はオートクレーブにより行つた。

パッチ移植には平織りテトロン及びテフロン人工血管より巾0.4~0.6cm, 長さ1.5~2.5cmの紡錘形のパッチを作り使用した。シリコンコーティングテフロンも同様の大きさのパッチをとり使用した。

3. 縫合糸

日腸ナイロン6-0(non-traumatic needle)を使用した。

4. 抗凝血薬

ヘパリンナトリウム(武田)及びワーファリン(エイザイ)を使用した。

第2項 手術方法

1. 大腿静脈テトロン人工血管移植

ペントサル 30mg/kg 静注麻酔下に背臥位とし実験犬の下肢を股関節で充分外転し固定, 鼠径部で

大腿動脈の走行に沿つて数cmの切開を加え大腿静脈を充分周囲組織から剝離する。大腿静脈を2~3cm切除し欠損部に人工血管を挿入し連続縫合による端々吻合を行つた。

2. 外頸及び大腿静脈パッチ移植

ペントサル静注麻酔後実験犬を背臥位に固定し頸部を伸展し, 正中線上に喉頭部より胸骨上窩に至る皮膚切開を加え, 皮下組織の剝離を進め両側外頸静脈を約5~6cm遊離する。静脈壁に縦軸に沿つて1.5~2.5cmの切開を加えこの部に前述のパッチを連続縫合により縫着した。大腿静脈パッチ移植も同様の手技によつた。

抗凝血薬使用群は4頭で, 2頭は右外頸及び大腿静脈にテフロンパッチ, 左外頸及び大腿静脈にテトロンパッチ移植を, 他の2頭では逆にテトロンを右側, テフロンを左側に使用し計16移植を行つた。

抗凝血薬非使用群(対照)は7頭で, 右側テフロン, 左側テトロン移植を3頭に行つたがうち1頭では右大腿静脈のテフロンパッチの縫合にさいし誤つて静脈を損傷, 結紮したため移植例数は11例である。他の3頭に左側テフロン, 右側テトロン移植計12移植例, その他1頭に左外頸静脈のテトロンパッチ移植のみを行い, 合計7頭24移植例の実験を行つた。

なお上述の実験で抗凝血薬療法の静脈パッチ移植に対する効果を検討したのち, パッチ材料の改善を目的としてシリコンコーティングテフロンを3頭の実験犬の左右大腿及び外頸静脈に計12のパッチ移植を行つた。この群では抗凝血薬は使用しなかつた。

第3項 抗凝血薬療法

ワーファリンは1mg/kgを術前日経口投与し術直後ヘパリン1mg/kgを静注, 術後第2日まではヘパリンを使用しその後はワーファリンに移行し

た。血液凝固系の検査は第2章の実験と同様に施行した。

第4項 血管造影検査法

人工血管移植例は術後2～4日目に静脈造影を行った。パッチ移植例は術後第2週目に第1回、2ヶ月目に第2回、3ヶ月目に第3回の静脈造影を行い経過を観察した。造影剤は76%ウログラフィン10ccを用い大腿静脈は後肢皮下静脈より、外頸静脈は下頸部外頸静脈にそれぞれ経皮的静注により造影した。

第2節 実験成績

大腿静脈テトロン人工血管移植は8頭、14移植例にヘパリン、ワーファリンの抗凝血薬療法を術中より施行したが、No. 8で右側が7日目に著明な狭窄

を呈したが内腔の開存していた1例を除き他はすべて術後2～4日までに両側とも閉塞した。摘出した移植血管はいずれも赤色血栓で完全に閉塞していた(図9)。No. 8も術後7日目抗凝血薬の過剰投与で出血傾向を来し死亡したが、右側移植血管は血栓のため著明に狭窄しており、早晚閉塞するものと思われた(表6)。

テフロン及びテトロンパッチの大腿、外頸静脈移植を行った4頭16移植例に対し抗凝血薬療法を施行、他の7頭24移植例には抗凝血薬を使用せず、パッチ移植に対する抗凝血薬の効果を検索した(表7)。血管造影及び摘出標本検査によれば、術後1～2ヶ月より移植したパッチの収縮が著明となり、狭窄あるいは閉塞例はこのため血栓を形成していた。しか

〔表6〕 犬大腿静脈人工血管移植実験成績表

実験 No.	体 重 kg	右左	移植人工血管 長さ mm	術后静脈造影(日数)		標本摘出 術后日数	標 本	備 考
				第1回	第2回			
1	10	右	25	閉塞 4		7	閉 塞	
2	9	左	20	閉塞 3		3	閉 塞	
3	9	左右	25 25	閉塞 3		5	閉 塞	
4	7	左右	30 30	閉塞 2		12	閉 塞	
5	8	左右	35 35	閉塞 2		2	閉 塞	
6	10	左右	30 30	閉塞 3	閉塞10	10	閉 塞	
7	8	左右	25 25	閉塞 3		12	閉 塞	
8	9	左右	30 35	閉塞 4 狭窄開存		7	左閉塞 右狭窄	出血傾向 7日目死亡

〔表7〕 小静脈パッチ移植実験に対する
抗凝血薬療法の効果

	パッチ 材 質	大腿静脈		外頸静脈	
		例数	開存率 %	例数	開存率 %
抗 凝 血 薬 療 法 群	テフロン	4	50	4	62
	テトロン	4		4	
対 照 群	テフロン	5	55	6	62
	テトロン	6		7	

し開存例ではパッチ収縮にともないパッチ縫合部が拡大し、そのため内腔は全く狭窄を呈さず、パッチ縫合部及びその上下の間に内腔の差は認められなかった(図10, 12, 13)。抗凝血薬使用群及び非使用群の開存率を比較すると、大腿静脈でそれぞれ50%及び55%、外頸静脈で62%及び62%で両者の間に差は認められなかった。

パッチ材質改善の目的で使用したシリコンコーティングテフロンパッチ移植の3頭12移植例では抗凝血薬を使用しなかつた。術後2ヶ月の静脈造影での

開存率は大腿静脈ではテトロン、テフロン、シリコンコーティングテフロンがそれぞれ50%、60%、66%、外頸静脈で57%、66%、83%といずれもシリコンコーティングテフロンがやや優れているが、3ヶ月目にはシリコンコーティングテフロン移植例も外頸、大腿静脈ともに50%の開存率となり、テフロン、テトロンに比し特に優れた成績は認められなかつた(表8、図11)。

〔表8〕小静脈パッチ移植実験
パッチ材質の検討

パッチ材質	術後 月数	大腿静脈		外頸静脈	
		例数	開存率 %	例数	開存率 %
テフロン	2	5	60	6	66
テトロン	2	6	50	7	57
シリコンコーティング・テフロン	2	6	66	6	83
	3	6	50	6	50

第3節 小括並に考按

大腿静脈に対するテトロン人工血管移植実験は抗凝血薬療法を併用したが、術後4日未滿に13移植例は血栓形成で完全に閉塞し、残る1例(症例8右側)のみ7日目まで著明な狭窄の状態では血行が認められたが、この例も移植血管壁のフィブリン膜が厚くさらに2~3日後には閉塞に至るものと考えられた。内径が小さく血流速度及び血流量が小さく、血液凝固能が抗凝血薬療法の治療域に維持されていても人工血管内壁に附着するフィブリン膜が内腔をさらに狭小とし、血流を一層減少させるためまもなく閉塞に至るものと考えられる。すなわち小静脈の人工血管移植に対して抗凝血薬療法は無効である。

大腿及び外頸静脈に対するテトロン、テフロンパッチ移植の場合も、抗凝血薬使用群と非使用群の間で術後2ヶ月までの開存率には有意の差は認められず、したがって無効である。しかし人工血管移植の場合は全く開存例が得られなかつたのに比し、パッチ移植では末梢静脈においても50%以上の開存率が得られたことは、パッチ移植の優れていることを明らかに示しており、抗凝血薬療法の併用というより手術方法そのものに末梢静脈血行再建の問題点があるといえよう。

パッチ移植の開存率改善を目的とし移植パッチ材質としてシリコンコーティングテフロンを使用した

が、術後2ヶ月ではテフロン、テトロンに比べ優れた成績(ことに外頸静脈において)が得られたが、3ヶ月目では有意の差は認められなかつた。

第4章 総括並に考按

上大静脈の閉塞症状を主訴とするいわゆる上大静脈症候群の原因は種々あるが、原発性の胸腔内悪性腫瘍がもつとも多く(36%)、大動脈瘤、慢性線維性縦隔炎(瘢痕)がこれにつき、この3者で70~80%を占めるが⁵⁾、いずれにしても圧迫、狭窄を来す腫瘍を単に摘出するのみでなく、上大静脈の血行再建を必要とする場合が少なくない。そこでこれらの症候群の積極的な治療に際し血管移植またはバイパス移植などの方法が検討されて来た。大静脈系で最初に血行再建を実験的に試みたのは1948年 Gerbode⁶⁾の奇静脈及び心耳を移植片とするものである。その後1951年 Klassen¹⁾により臨床症例の報告がはじめてなされ、以米移植片についての多数の実験的及び臨床的研究がみられる。1958年 Moore⁷⁾は犬で心膜管による再建を試みたが3ヶ月後全例閉塞のため死亡し、この移植片の不適當なことを報告し、ついで Gerbode⁶⁾の追試を行い心耳及び奇静脈を利用した24例の実験で2ヶ月後の造影でその半数に開存を認めた⁸⁾。さらに Moore⁹⁾は犬33頭で新鮮自家動脈移植を行い、1年後の追求で全例開存という好成績を発表している。同種及び異種動脈による移植では Sauvage¹⁰⁾、Ashburn¹¹⁾、Emerson¹²⁾、Moore¹³⁾が70%前後の開存率を得ているが長期開存の成績は不良である。1961年 Moore¹⁴⁾は新鮮同種静脈を35頭の犬に用い、最長467日の追求で71%の開存率を得た。自家静脈に関しては Sauvage & Gross (1960)¹⁵⁾、Benvenuto (1962)¹⁶⁾、Dale & Scott (1963)¹⁷⁾、Moore (1964)¹⁸⁾らが優れた成績を報告している。

一方人工血管は動脈系に使用する目的で随時容易に種々の太さ、長さの血管が入手できるようになり、1950年後半より種々の材質のものが開発され実験及び臨床に多くの試練を経て来た。ナイロン、アイバロン、ダクロン、テトロン、テフロン¹⁹⁾、²⁰⁾、²¹⁾、²²⁾、⁵⁶⁾などが利用され、Moore (1960)²³⁾、Peter (1960)²⁴⁾らがテフロンで50~80%の高い開存率を得たことを報告して以来、内外諸家の検討でも一応現在では人工血管として組織反応が少く、弾性も適當かつ強靱であり、またヘパリン使用中及び線溶現象発現下でも出血しない¹¹⁷⁾点でテフロンの優秀性が広く認められている。

移植片の材質の検討とともに吻合方法についても

研究され Lloyd-D'Silva²⁶⁾らは犬40頭にテフロンを移植し、上大静脈を直角に切除し吻合する方法で優れた成績を得たと報告し、杉江(1963)²⁶⁾、Benvenuto(1959)²⁷⁾らは支持環(suspended ring)の効果を認めている。また移植血管内の早期血栓形成を予防する目的で移植片のシリコンコーティング²⁸⁾、²⁹⁾、人血清コーティング³⁰⁾、負電荷帯電(negative charge)³¹⁾、³²⁾、³³⁾などの有効性を報告したものや、晩期の圧迫狭窄に対する対策として移植血管の弾性を増強させる研究³⁴⁾もある。

移植血管及び吻合方法のほかに移植血管の初期閉塞の原因となる血栓形成の原因を検討するさいに考慮しなければならないのは血液凝固の問題である。血液凝固能を低下させて血栓形成を防止しようとする試みは内科領域に初まり、欧米では抗凝血薬療法(抗凝固療法 Anticoagulant Therapy)として広く知られておりその歴史も浅くない。すなわち1916年 Mc Lean, Howell³⁵⁾らによりヘパリンが発見され、1936年 Best が血栓症の患者に使用したのが臨床への応用の初めである。デイクマロールは1933年 Link³⁶⁾により発見され、1941年人工的に合成され、その後 Mayo Clinic の Butt, Allen, Bollen により臨床に利用されている抗凝血薬療法の適応、使用法は種々の検討を経て一応価値ある治療法として確立されている。

一方外科領域でも術後凝固系に変動が起ることは広く認められつおり³⁷⁾、³⁸⁾、とくに血管系の疾患では血液凝固系に異常のあること³⁹⁾も報告されている。このような血管系疾患に対し外科的治療を加えた後に血栓形成が起り易くなる状態に対する処置として、抗凝血薬療法を利用しようとする試み³⁾、⁴⁾は少なくない。

著者は上大静脈移植にさいし検討すべき多数の因子のうち血液凝固系の面をとりあげ、抗凝血薬療法により人工血管移植の成績を向上させ得るのではないかと考え本実験を行った。

上大静脈への移植片として人工血管ではテフロンの優秀性はすでに認められているが、著者は平織りテトロン人工血管を使用した。この人工血管はオートクレーブ消毒により弾性(rigidity)が増加する傾向がある。縫合糸はステンレースワイヤー及びナイロン糸が優れているといわれる⁹⁶⁾、⁹⁷⁾、⁹⁸⁾、⁹⁹⁾が著者は6-0絹糸を使用した。

実験犬の上大静脈を切除し人工血管を縫合、血行再開まで奇静脈を含めて上大静脈の血行を完全に遮

断したが、この血行遮断時間に関しては常温下で2時間までは安全とされている(大原⁴⁰⁾、田川⁴¹⁾、Miller⁴²⁾、和田⁴³⁾、古元⁴⁴⁾、島崎⁴⁵⁾)。この実験では遮断時間についてはとくに検討しなかったが、血流遮断時間は1時間前後であり、この程度では全く異常は認められない。

移植にさいしては吻合部の血流障害を最少限度にとどめるため、ねじれ、たるみなどの形成を注意するとともに、移植血管は宿主血管よりやや太いものを用いた。Szilazyi⁴⁶⁾は兎大腿動脈の移植実験で宿主血管と移植血管との比は1:1.4から1:1.6が良好としているが著者は1:1.3前後とした。

Haward & Bryant⁴⁶⁾は動静脈瘻の作成で静脈圧を高めることにより開存率をあげ、高瀬⁴⁶⁾は上、下大静脈の開存率の差(上大静脈が良好)は血流速度、静脈圧のうち前者に主な原因があることを明らかにしている。著者は移植血管への血流増加を目的として奇静脈の結紮を5例を除く他の全例に行つた。Emerson & Galante¹²⁾、Dale & Scott¹⁷⁾、Moore⁷⁾らは本法が移植血管の開存に有効に作用したというが、著者の実験では明らかな効果は認められなかつた。

血管吻合後発生する血栓形成の時期は Deteling⁵⁰⁾は1~2週目頃、Dale & Scott¹⁷⁾、Moore⁷⁾は2週目としている。Peter²⁴⁾は1週目から10ヶ月までの間でとくに好発の時期はないとのべているが、著者の経験では術後2週目頃がもつとも血栓形成の可能性が高いと考えられる。この期間の血栓形成を予防し、組織化が進めば術後早期の閉塞はさげられると思われ、抗凝血薬療法が推奨される理由であるが、Shumacker³⁾、Storm⁴⁾のごとく抗凝血薬療法の価値を認める人と、Todd²⁸⁾のごとく効果を認めないものがある。また抗凝血薬療法を血管外科手術に併用している施設でもその使用法について、例えば治療域、使用期間などの点で一致した見解がないのが現況である。

著者は抗凝血薬としてヘパリン及びワーファリンを使用した。ヘパリン系、クマリン系のいずれを優先するかは論議がある。しかしヘパリンの速効性と強い抗凝固性、クマリン系の投与、維持の容易さなど両者の長所を併せて利用するのが良策と考えられる。著者は術前1~2日にワーファリンを初回投与、術直前ヘパリンを投与し血液凝固性を充分低下した上で手術を施行し、術後2~3日からヘパリンをワーファリンに移行させる方法が良いと考える。

なお術中はヘパリンのため no clot の状態にあるから止血を充分に行うこと必要で、このことが術後の抗凝血薬療法に伴う出血による死亡例を減少する。

本実験において抗凝血薬の治療域の基準として全血凝固時間を正常の 1.5~2.0 倍、プロトロンビン活性値を 2~3 倍、トロンボテストを 3~4 倍としたことは問題の多い点である。抗凝血薬療法は血液凝固系の変動及び組織化の速度から最少術後 2~3 週間は行うべきであり、その後は一応 rebound 現象を考慮に入れ漸減中止すべきものとする。

実験成績では抗凝血薬療法を行った A, B 群の完全開存率 77% に比べ、対照 C 群では 50% で著明な抗凝血薬の効果を確認したが、反面抗凝血薬療法群にのみ 35% (7 例) の出血による術後早期の死亡があったことは注目すべきである。しかし出血の副作用は手術時の完全な止血と抗凝血薬使用中の血液凝固能の注意深い管理によつて解決しうるものである。ことに人に比し犬では抗凝血薬療法が困難なことを考慮すると、抗凝血薬療法を出血の合併症という点だけで破棄すべきではない。

第 3 章で述べた末梢静脈への人工血管移植は、動脈でも内径 8 mm 以下の場合には長期にわたる成績の不良な現在多数の報告^{52), 53), 54)}によるまでもなく困難な問題であるが、人工血管移植におよぼす抗凝血薬療法の効果の有無を検索した。しかし小静脈への人工血管移植に対しては抗凝血薬療法もその効果はなく、早期に血栓閉塞を来すことが明らかとなった。Bradham⁵⁵⁾ は犬の大腿動脈に 5 mm 内径のテフロン人工血管を移植し、10 例中 5 例 (50%) の開存例を得たが、人工血管内腔に沈着したフィブリン膜の厚さは内腔の直径とは関係なく、材質の組織反応によるもので組織反応の少ない材質を使用すべきとし、さらに内腔の小さい血管では壁に形成された厚さ 1mm のフィブリン膜も著しい血流量の低下を来し血栓形成を促進するとしている。Harrison⁵⁶⁾ は同じく材質の組織反応と透過性 (porosity) が移植血管内腔の開存を左右する因子とし、5 mm 以下の動脈では普通閉塞するのとべている。井口、和田らも同様の見解を示しており静脈においては動脈よりさらに困難で

あることは諸家の意見が一致している。一方臨床面からみると 6 mm 以下の静脈では閉塞あるいは狭窄が起つても副血行路の形成が容易であり、閉塞による障害は少く、また移植片として優れた成績が証明されている自家静脈が比較的容易に得られることなどから人工血管の評価は一般に低い。さらにやむなく人工血管を使用する場合もパッチ移植では開存率が高く、利用価値があることは著者の実験でも明らかであり、杉江⁵⁷⁾ らもすでに指摘している。人工血管はパッチ片としてのみ使用すべきであり細静脈の血行再建には自家静脈移植を優先するというのが一般に認められる見解である。今後さらに組織反応の少ない材質で人工血管として優秀なものが開発されることが強く望まれる。

第 5 章 結 論

1. 上大静脈に人工血管を移植し抗凝血薬療法の効果を実験的に検討した。すなわち雑犬 32 頭の上大静脈にテフロン人工血管を移植し、ヘパリン及びワーファリンによる抗凝血薬療法を行った。抗凝血薬療法群 20 例中、長期生存例の完全開存率は 10 例 (77%) で、対照群 12 例の 50% に比し著明な差がみられた。その反面抗凝血薬療法群では術後早期 (3 日未満) 死亡が 7 例 (35%) あり、本療法は常に出血の危険を伴うものであり手術時の充分な止血と抗凝血薬の適正な調整が重要である。

2. 大腿静脈に対する内径 6 mm のテフロン人工血管の移植実験では、14 例中 1 週間未満に 1 例を除き全例血栓により閉塞し抗凝血薬療法の効果は認められなかった。

3. 外頸及び大腿静脈に対する人工血管パッチ移植は 50~60% の開存率を得たが、抗凝血薬療法の効果はなかった。

4. 細静脈に対しては人工血管移植は不適當で、自家静脈移植あるいはパッチ移植が推奨される。また抗凝血薬療法の効果はない。

5. 静脈移植に対する抗凝血薬療法は術中より行い、少くとも術後 2 週間は施行し、以後漸減するのがのぞましい。

第 2 編 臨 床 的 研 究

第 1 章 緒 言

抗凝血薬療法は1916年ヘパリンが発見され、1933年ディスクロールが発見されて以来臨床に応用されて来たが、今日のように発展したのは1946年Wrightが急性心筋硬塞に対する抗凝血薬の優秀な治療効果を提唱してからであり、以後広く臨床的治療法としての価値が認められ今日欧米においては本療法はすでに確立された治療法の一つとされている。本邦においてもすでに十数年前から紹介されていたが一般の関心を集めるに至らず、最近になりようやく内科ならびに外科領域で注目をあびて来た。抗凝血薬療法の特徴は血栓、栓塞の発生、進展及び再発の防止という点にあり、したがって従来その適応は心筋梗塞、狭心症、リウマチ性心疾患、脳血管及びその他末梢血管閉塞性疾患などであった。最近外科領域で血管の閉塞あるいは狭窄に対し積極的に血行再建手術を施行するようになるにつれ、術後の血栓形成防止が重要な課題となり抗凝血薬療法が一部で注目されて来た。血管外科領域において手術方法の進歩、人工血管及び縫合糸などの材質の改善とともに、基礎的な血行動態の研究や組織学的検索と並んで血栓形成に重大な関係を持つ血液凝固系に関心が払われるようになったのは当然ともえいる。

著者は外科領域で治療対象となる血管疾患の血液凝固面に注目し、抗凝血薬療法の併用により従来以上の治療成績が得られるのではないかと期待し臨床的研究を行つた。すなわち岡山大学医学部砂田外科

教室はにおいて、昭和37年10月から昭和39年12月までに至る間に血管疾患々者を対象として行つた血液凝固系検査、血管外科手術及び抗凝血薬療法について検討し、さらに若干の文献的考察を行つた。

第 2 章 臨床検査方法及びその成績

昭和37年10月から昭和39年12月に至る期間砂田外科に受診した血管疾患々者94名について血液凝固系検査及び血管造影検査を施行した。

第 1 節 血液凝固系検査法及び成績

検査項目は次のごとくである。

1. 出血時間
2. 全血凝固時間 (Lee-White 法)
3. 毛細血管抵抗 (陽圧及び陰圧法)
4. 血小板数 (Rees-Ecker 直接法)
5. プロトロンビン活性値 (Quick 一段変法) トロンボキナーゼ (Geigy) を使用した。
6. トロンボテスト値 トロンボテストオーレン (エイザイ) を使用した。
7. トロンボエラストグラム (T. E. G) Hellige 社 T・E・G System Hartert type C を使用した。

検査成績の主なるものを疾患別にあらわすと表9のごとくなる。凝固時間はパーガー病で平均7分ともつとも短く、バッドキアリー症候群で10分と最長である。プロトロンビン活性値はパーガー病で84.5%と最高で、他はほぼ同様の値を示すが血栓症のみ65.7%とやや低い。トロンボテストはこれに反しパーガー病でもつとも低く、血栓症でもつとも高いが、

〔表 9〕 血管系疾患別血液凝固系検査成績表

疾 患	症 例 数	全血凝固時間(分)	血小板数 (10,000/mm ³)	プロトロンビン活性 (%)	トロンボテスト (%)
動 脈 瘤	8	10.0	17.2	79.8	74.7
大動脈縮窄症	2	} 7.0	17.2	78.3	34.0
脈 無 し 病	5				
平 均	15	8.5	17.2	79.0	54.4
パ ー ガ ー 病	24	7.0	16.7	84.5	49.4
閉塞性動脈硬化症	15	9.0	13.6	70.5	49.0
動 脈 栓 塞	10	8.5	17.6	65.7	72.5
血 栓 性 静 脈 炎	10	8.0	13.9	78.0	56.0
静 脈 血 栓	15	7.5	15.1	73.1	47.6
上・下大静脈症候群	5	10.0	11.0	78.0	51.5
平 均	30	8.5	13.5	76.4	52.8

他はほぼ同様の成績を示している。以上のごとく予想に反する値も得られたが、これに対する解釈は充分に得られなかった。

第2節 血管造影検査法

血管疾患の疑いのある全症例に血管造影を施行した。愁訴及び臨床所見より病変の部位を決定し種々の方法により造影した。すなわち大動脈瘤、大動脈縮窄症及び脈無し病などの大動脈系疾患は主として上腕動脈あるいは大腿動脈より逆行性にカテーテルを挿入し造影した。腹部大動脈以下の下肢動脈の疾患はまず経腰の腹部大動脈造影を試み、下肢病変が考えられる場合はさらに大腿動脈造影を行った。大静脈疾患は上大静脈では上肢及び外頸静脈より経皮的に造影剤を静脈内に注入したが、下大静脈では大伏在静脈よりカテーテルを挿入して造影し、時には上腕静脈よりもカテーテルを右心房内に挿入し、両者より同時に造影剤を注入し下大静脈の閉塞部位を中枢及び末梢の両側より造影した。下肢静脈疾患は足背皮下静脈及び小伏在静脈よりの経皮的注入法か脛骨々髓内注入のいずれかによつた。

造影剤は76%及び60%ウログラフィンを使用した。

造影により診断をまず確定し、病変部位、程度、副行枝の状態により手術の適応及び方法を決定した。

第3章 治療方法及びその成績

第1節 手術

手術適応及び方法は血管造影、臨床所見などにより決定した。

下肢動脈慢性閉塞性疾患、すなわち閉塞性動脈硬化症及びパーガ病に対しては、前半期は積極的に人工血管移植及び人工血管バイパス移植を行ったが良好な成績が得られず、後半期より手術適応を改めた。すなわち血管外科的治療は大動脈以上の閉塞に対してのみ行い、鼠径韌帯以上の閉塞は血栓内膜摘除術または人工血管移植、鼠径韌帯以下の閉塞には血栓内膜摘除術、自家静脈移植及び自家静脈パッチ移植を原則として行った。膝窩動脈以下の閉塞は主として腰部交感神経切除術を行った⁴⁷⁾。

動脈血栓は栓塞後比較的早期(24時間未満)で、末梢に壊死を認めない症例に対しては積極的に栓塞摘除術を行ったが(2例)、初診時すでに患肢切断の適応例が少なくなかつた(全5例中3例)。

静脈血栓症は急性のものでは発症後受診までの期

間が長く(平均2~3週)、血栓摘除術の適応例はなかつた。慢性症例では自家静脈バイパス形成術(Palmaの手術)を2例に行つたのみで他は保存的治療によつた。

血栓性静脈炎は本幹に近い炎症、例えば大伏在静脈に発生し中枢方向に進展する傾向のある症例には大伏在静脈基部の結紮を行つたが(1例)、他は保存的に治療した。

第2節 抗凝血薬療法

第1項 適応症例

抗凝血薬療法は血栓、栓塞性疾患ならびに血管外科対象症例は大動脈疾患を除き主として末梢血管疾患々に施行したが全症例数は37である。

動脈血栓は診断確定後早急に抗凝血薬療法を行い適応があれば積極的に血管外科手術を行つた。本症は全5症例とも原疾患として僧帽弁疾患を有し、再発が予想されるため、心疾患に対し根治的治療を行わないかぎり終生抗凝血薬を使用する必要がある。

慢性閉塞性動脈疾患はパーガ病8例、閉塞性動脈硬化症9例で、いずれも血管外科的手術を施行した症例にのみ抗凝血薬を使用し、腰部交感神経切除術の症例には使用しなかつた。なお抗凝血薬療法は術中より施行するのを原則とした。

血栓性静脈炎は5例、静脈血栓症は8例でいずれも抗凝血薬療法を主治療法として全症例に施行した。

上・下大静脈症候群各1例づつにも抗凝血薬を使用した。

第2項 実施方法

1. 投与方法

動脈血栓及び血管手術のさいなど急速に抗凝血薬療法を行う場合は、ヘパリンを投与しその後2~4日間でワーファリンに移行した。慢性疾患などで急速に血液凝固能を低下させる必要がなく、また長期にわたり使用が予想される場合はワーファリンのみを用いた。ヘパリンは1mg/kgを静脈内に注入し4時間後全血凝固時間を測定し、次回投与量を適当に補正し4時間々隔で間歇静注する方法を主とし、時に1mg/kgを初回静注後0.25mg/kg/hの速度で持続点滴静注し、4時間々隔で全血凝固時間を測定し滴下速度を補正する方法をとつた。ワーファリンは初回投与量は0.3mg/kg/d前後すなわち総量15~20mg、第2日はその半量、第3日は3~5mgを投与し以後は血液凝固能検査を行い投与量を補正したが、初回投与後10日前後ほぼ安定した維持量

が予測され1ヶ月後には一定した値が得られた。

2. 調節方法 (血液凝固検査及び検査間隔)

1) ヘパリン

間歇静注法では4時間後次回投与前に全血凝固時間 (Lee-White 法) が正常値の2~3倍となるように以後の投与量を補正した。

点滴静注法でも4時間々隔に全血凝固時間を測定し正常値の2~3倍となるべく滴下速度を調整した。

2) ワーファリン

初回投与後4~5日目に第1回凝固能検査を行い、プロトロンビン活性値15~25%, トロンボテスト値5~15%を治療域とし以後の投与量を補正した。その後は1週間隔で2~3回検査し安定した値が得られた後は月1回の検査を続けた。検査時異常値を得た場合は適当な間隔で検査回数を増加した。

3) ヘパリンからワーファリンへの移行

ヘパリン投与中全血凝固時間を測定しつつヘパリンを維持しながらワーファリンを初回量投与し、第2日は初回量の半量を投与、第3日目にヘパリン間歇投与後4~5時間でプロトロンビン活性値、トロンボテスト値の測定を行い、治療域にあれば以後のヘパリン投与を中止または漸減(1/4量投与)してワーファリンに切り変えた。未だ治療域にない場合はヘパリン投与をつづけ、ヘパリン投与前毎回プロト

ロンビン及びトロンボテスト値を測定し治療域に入る時期を判定するよう努めた。

第3節 治療成績

慢性閉塞性動脈疾患は血管造影所見を主として手術適応を定め、手術施行後は抗凝血薬療法を行ったが、その成績は表10に示すごとくである。この他に閉塞性動脈硬化症4例、バーガー病1例に抗凝血薬を使用した。いずれも投与日数が3日未満であり抗凝血薬療法の効果を評価するには不十分であり除外した。抗凝血薬は最低術後2週間、すなわち手術部血管の内膜再生に要すると考えられる期間投与しその後は出来得る限り長期にわたり投薬を継続すべく努めたが患者の協力を得られずやむなく中止した症例もある。

効果の判定は自覚症状 (疼痛, 冷感, 間歇性跛行など) の改善, 血管造影所見, 皮膚温, 脈波図及び潰瘍, チアノーゼなど皮膚所見によつたがもちろんこれらは手術と抗凝血薬療法の総合効果であり、個々の症例について抗凝血薬のみの効果判定を行うことは困難である例が少くない。しかし慢性閉塞性動脈疾患のうち20日以上抗凝血薬を使用した7例の成績は、やや軽快2例、軽快あるいは略治5例で全例に明らかに自覚的ならびに他覚的改善が認められており、単に手術のみを行った症例に比し良好な成績

[表 10] 慢性閉塞性動脈疾患抗凝血薬療法臨床例

症例 No.	氏名	年齢	性	疾患名	※手術方法	抗凝血剤使用総量		Warfarin ※※				効果	備考
						Heparin	Wartarin	使用日数	初回投与量	維持量	維持量/体重		
1	近○	62	♂	閉塞性動脈硬化症	TE・B	310	38.5	30	10	1	0.025	略治	再発
2	三○	57	♂	"	TE・B	435	2985	738	15	4.5	0.062	軽快	
3	十○	40	♂	"	TE	995	1116	232	15	5.5	0.082	やや軽快	
4	西○	65	♂	"	TE・B・LS	50	51	5	30	3		軽快	
5	川○	61	♂	"	B	185	70	11	15	5		軽快	
1	木○	40	♂	バーガー病	C.L.S	10	48	10	30	1	0.016	軽快	
2	山○	43	♂	"	TE・B	20	58	15	15	4	0.080	やや軽快	
3	藤○	29	♂	"	TE	575	463	128	15	4	0.065	やや軽快	
4	平○	33	♂	"	TE・P	185	780	204	15	3.5	0.064	軽快	
5	堀○	36	♂	"	TE・P	135	150	30	15	5	0.072	治癒	
6	鳥○	20	♂	"	TE・P	45	98	25	15	3	0.069	軽快	
7	佐○	31	♂	"	TE・LS	10	51	12	15	3		軽快	

※ TE: 血栓内膜摘除
 P: パッチ移植
 B: バイパス形成
 LS: 腰部交感神経切除

※※ 単位 mg
 維持量/体重: mg/kg

〔表 12〕 静脈血栓及び血栓性静脈炎抗凝血薬療法臨床例

症例 No.	氏名	年齢	性	疾患名	※ 手術方法	抗凝血剤 使用総量		Wartarin ※※				効 果	備考
						Heparin	Wartarin	使用 日数	初回量	維持量	維持量 /体重		
1	池○	27	♂	静脈血栓			132	30	15	4	0.055	軽 快	
2	福○	77	♂	〃			324	153	10	2	0.026	やや軽快	
3	広○	40	♂	〃			2461	582	15	4	0.055	不 変	
4	赤○	39	♂	〃	B	370	493	111	20	4	0.065	軽 快	
5	多○	35	♂	〃	B	345	1551	465	15	2.5	0.050	やや軽快	
6	坂○	36	♀	〃			329	71	10	5	0.109	不 明	
7	宇○	43	♀	〃			1765	336	10	6.5	0.138	不 変	

1	堀○	57	♂	血栓性 静脈炎		560	55	19	15	3	0.058	軽 快	
2	今○	33	♂	〃	Lig		235	45	15	4	0.056	著日腫状	
3	国○	32	♂	〃			876	245	10	3.5	0.058	〃	
4	梶○	63	♀	〃			30	6	15	2		軽 快	
5	安○	58	♀	〃			31	4	11			不 変	

※ B : 日家静脈バイパス形成

Lig: 大伏在静脈結紮 (患者)

※※ 単位 mg. 維持量/体重: mg/kg

れており、そのさいに発生する血栓性静脈炎が多いとされていた。また狭心症も同様の凝固系の異常があり、いずれもその治療に抗凝血薬が著明な効果を有することが認められている。

リウマチ性心疾患では血栓性静脈炎がしばしば致死的な合併症となる。Janton¹⁰¹⁾は心手術にさいし僧帽弁狭窄症 200 例中 42%, 僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症 47 例中 8.5% に左心房内血栓を認め、Jordan¹⁰²⁾は僧帽弁狭窄症で心内血栓のあるもの 51 例のうち末梢性血栓を有するものは 68% に及ぶとしている。僧帽弁狭窄症の全身性血栓症の発生率は Cosgriff¹⁰³⁾ 4 ~ 8%, Janton¹⁰¹⁾ 23.5% の頻度をあげているのが、これに対する抗凝血薬の効果は多くの人により認められている^{103), 104), 105)}。現在は僧帽弁疾患に対する抗凝血薬療法は血栓の既往のある症例のみならず、既往がなくとも心房細動、左房拡大、心不全など血栓を起す可能性を有する症例に対しては積極的に行われており、さらに適応のある場合は根治手術が考慮されるようになった。

動脈血栓は血栓を形成する原疾患として大部分は心疾患を有しており、そのうち僧帽弁狭窄症及び狭窄兼閉鎖不全症のリウマチ性疾患がもつとも多いことは諸家の統計が一致している¹⁰⁶⁾。著者の動脈血栓症 5 例はいずれも僧帽弁疾患を有し、血栓部位は腸骨動脈より下腿動脈に至る部位であつた。動脈栓

塞の発症後 12 時間未満の血管外科手術による四肢救命率は 90% 以上の好成績を得ているものが多く、また Shumacker¹⁰⁷⁾ は血栓後 10 数時間から数日を経過した症例でも良好な成績を得たと報告している。しかし一般には時間の経過とともに患肢の壊死、全身状態の悪化をきたしやすく血栓発生後なるべく早期に血管外科医に紹介されるのが望ましい。抗凝血薬療法は動脈血栓には絶対的適応であり、診断が決定しだい抗凝血薬、とくにヘパリンを投与すべきであり、その後手術適応を考慮するのが順当である。原疾患として心疾患を有する場合は血栓再発の可能性は約 40% といわれる¹⁰⁰⁾ から、理論的には抗凝血薬は終生投与しなければならないことになる。この意味においても心疾患に対する根治手術は患者の状態が許す限り行うべきである。著者の症例は 3 例は患肢の壊死のため切断、1 例は下腿動脈のみの血栓のため腰部交感神経節切除術を行い、血管外科手術適応症例は 1 例にすぎなかつたが、いずれにしても全例に診断直後抗凝血薬を投与し、術後 1 例は心不全で死亡したが他の 4 例は血栓の再発は認められず現在も抗凝血薬療法中である。

慢性閉塞性動脈疾患のうち閉塞性動脈硬化症は欧米に多く、一般に下肢のみならず程度の差はあるが全身動脈に硬化性病変が広汎に認められる場合が多く、したがってその死因も脳及び冠血管障害による

ことが多いため予後は比較的不良で全身の治療も必要であり抗凝血薬療法の適応が認められる。

一方パーガー病は本邦に多いとされ、その病因に関しては論議があるが、血管壁及びその周囲の炎症と内腔に血栓閉塞を認めること、さらに赤血球過多、血小板数増加、血小板粘着性亢進、凝固時間短縮⁶¹⁾及びヘパリン耐性増加^{62), 63)} とうの血液凝固能の亢進が認められることから抗凝血薬療法の適応が考慮されるが、その効果について疑問を示すものもある。タバコと本疾患の関連性は古くから有名であるが、Bradford⁶⁴⁾ はとくに禁煙のできなかつた症例にも抗凝血薬療法が効果を示したことをのべている。また橋本⁶⁵⁾ はヘパリン使用で良好な成績を得たが、クマリン系薬剤ではやや成績不良と報告している。しかし慢性閉塞性動脈硬化は適応を選べば積極的に血管外科手術を施行することにより良好な手続を期待しうるものであり、単に保存的治療にのみ拘泥すべきでない。著者は血管外科手術の成績を向上するため抗凝血薬療法を併用したものであるが、本研究は人工血管を積極的に使用した時期に行われたため手術適応は現在とは異なる点もあり長期観察では成績がやや不良となる。

静脈血栓症は火傷、外傷、下腹部手術あるいは分娩後発生することが多いが誘因のない場合もあり、その手因については古く Virchow のあげた 3 因子、すなわち①血流の遅延、②血管壁の変化、③血液性状の変化が有名である。血流の遅延は安静臥床に関連し、血栓形成が血流の停滞によるものとする考えは古くからあり (Ballie, Laanec, Davy)⁷²⁾、臨床面でも左腸骨及び大腿静脈に好発することは解剖学的に同部での血流がもつとも遅い点から理解される。しかし一般には血行の停滞とともに血液凝固性の亢進があるため血栓形成に至ると考えられている (Welch, Wessler⁷²⁾)。術後の血液凝固系の変化としては、プロトロンビン活性値は術後一時低下した後 1～2 週後に術前値に回復し (Rhcads¹⁰⁸⁾, Warren¹⁰⁹⁾、粟津¹¹⁰⁾、高山¹¹¹⁾、神谷³⁸⁾)、フィブリノーゲンは術後減少し 3～4 日目に増加し、10 日目前後に正常に復する (Warren¹⁰⁹⁾、高山¹¹¹⁾、神谷³⁸⁾)。血小板数も同様の経過をとるが、Wright は術後及び分娩後第 4～10 日頃血小板数の増加とともに粘着性の亢進を認めており⁷⁶⁾、橋本もこの粘着性の変化とともにヘパリン耐性の亢進、ホルモンその他代謝面での異常を認めている⁷¹⁾。また抗凝血因子としての anti-thrombin の低下を認めた報告¹¹²⁾ もある。静脈血栓

の場合高令とともに発生率が高くなる (Simon⁷³⁾) ことは動脈硬化による凝固系の変化 (トロンボプラスチン生成の促進——Mc Donald¹¹³⁾、凝固系初期の段階の機能亢進——Murphy & Mustard¹¹⁴⁾) に関係することも考えられる。

静脈血栓症の予防に抗凝血薬の有効なことは多数の人により認められている^{66), 67), 68), 69), 70)}が、発症後に使用した場合は Bauer¹¹⁵⁾、Murray¹¹⁶⁾ らの報告のように明らかな効果は認められず血栓の拡大、進展及び再発の防止には有効でも症状の寛解には 1～数ヶ月の期間を要する。この点から積極的に血栓を溶解することを目的とする線維素溶解療法に向いつつあるのが現況といえる。

血管外科に併用する抗凝血薬療法の開存率に対する効果については高く評価する人 (Shumacker³⁾、Bradman⁷⁴⁾、Storm⁴⁾、75), 76)、神谷⁷⁷⁾、Gammelgaard⁷⁸⁾) もあるが、一方かならずしも必要とはしないものも多く未だ一致した見解に達していない。現在のところ、抗凝血薬は補助的手段としての価値は認められるが、血栓形成、閉塞に至る過程を血液凝固系以外、すなわち吻合方法、移植片の改善などの面から解決しようとする趨勢にあるといえる。

さて抗凝血薬療法を実施する上での薬剤の選択、投与方法、検査方法、治療域に関しては詳細な点ではなお多くの問題がある。抗凝血薬療法の実施に際しまず問題となるのは抗凝血薬の選択である。抗凝血薬は大別すれば 2 系統、すなわちヘパリン系とクマリン及びインダンゼオン系に分けられる。前者は非経口的に投与され、後者は経口的に投与される。ヘパリンはその作用が凝固機構の全相に及んでおり (Winsterstein)、抗凝血作用は直接的で強力且迅速に発現する⁷⁹⁾。静注のさいは約 5 分後に全血凝固時間はもつとも延長し、個体差、投与量にもよるが効果は大体 4～8 時間持続する。これに対しクマリン及びインダンゼオン系薬剤はその作用機序が肝内外網内系を介しプロトロンビン、第 VII、第 IX、第 X、第 XI 因子に作用し、これらの合成を抑制し、活性トロンボプラスチン形成及びプロトロンビンのトロンビン転化を障害すると考えられているが⁷⁹⁾、効果発現に少なくとも 48～72 時間を要する点が特徴である。一般にヘパリンはその速効性を生かし急速に抗凝血作用を発現させる必要のある場合に短期間使用し、クマリン系は長期持続投与の目的で使用されるのが普通である。しかし抗凝血作用はヘパリンが強力であることは明らかであり Wessler⁸⁰⁾、Dooley⁸¹⁾、

Kiesewetter⁸²⁾, Barker⁸³⁾ らはこの点からクマリン系よりヘパリンを推奨している。著者は動脈栓塞、血管外科手術などで急速に抗凝血療法を必要とするときはヘパリンを使用し、他の慢性疾患の治療にはクマリン系のワーファリンを用いた。

ヘパリンの投与方法⁸⁴⁾は通常静注法(点滴持続または間歇的)あるいは筋注法が用いられるが、後者は Bauer⁵⁶⁾ のようにその優秀性を主張する者もあるが、量の調節が不便なこと、注射部位の血腫、疼痛をとまなうなどの欠点のため一般的でなく、静注法が主体となっている。点滴静注法は凝固時間の変動を少なく維持しうる点ですぐれている (de Takats G.)⁵⁹⁾ が、ヘパリン投与中輸液を持続しなければならない点、調節が比較的繁雑など実施上の難点もあるので、間歇静注法がもつとも容易といえる。間歇静注法として Crafoord⁶⁰⁾ は予防の目的では1日量 250 mg を4分し4時間々隔でそれぞれ50, 50, 50, 100mg, 治療の目的では4時間ごとに125, 100, 100, 125mg, または150, 75, 75, 150mg 投与する方法をとり、Pollock⁶⁵⁾ は50~75 mg を4時間あるいは75~100 mg を6時間々隔で投与している。本邦では50~100 mg を4~6時間間隔で投与する方法が多いようであるが、著者は体重を初回投与の一応の目安とし1 mg/kg を静注、4時間後全血凝固時間が正常の2~3倍となる様に以後の投与量を調整し4時間々歇静注法を用いた。

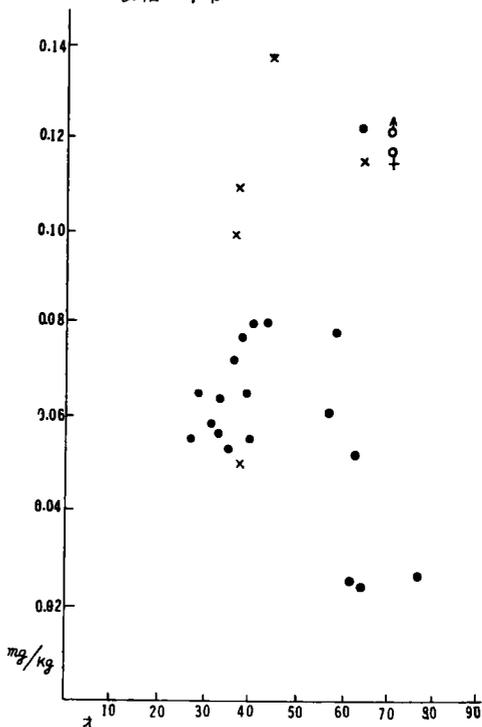
ワーファリンの投与方法は初回量として一定量を投与し、凝固性を治療域にまで低下させ、以後その状態を保つよう維持量を持続投与するのが一般的であるが、維持量を最初から投与し漸次治療域に入る方法もある。初回投与量及び維持量は表13に示すごとく欧米に比べ本邦ではかなり投与量が少いが、これは平均体重、体質、食物などの相違によると思われる。著者は初回投与はやや少なめに第2日はその半量、第3日は維持量を与えた。例えば30 mg,

(表13) ワーファリン投与量

報告者・施設名	初回量 (mg)	維持量 (mg)
Alexander	40 ~ 60	5 ~ 10
Toohy	40 ~ 50	
Douglas	40 ~ 50	7.5 ~ 9
沖 中 内 科	30 ~ 40	2 ~ 12.5
前 川 内 科	20 ~ 40	2.5 ~ 5
橋 本 外 科	1~0.75/kg	4 ~ 7.5
砂 田 外 科	10 ~ 30	1 ~ 7

15 mg, 5 mg のごとくである。初回投与量が多量であれば、凝固能の低下の速度は早い、治療域より低下した場合は出血の副作用が発現しなくとも、維持量の決定が困難となるため初回はやや少なめの投与量で凝固能を漸次低下させる目的でこの方法をとった。著者の経験した50例では初回投与量は10~30 mg, 平均 15.5mg, 維持量は1~7 mg, 平均3.6mgであつた。長期治療を行つた35例の体重当り平均維持量は図17に示すが、60才以上の老人で0.02mg/kg,

〔図17〕 年齢及び性と体重当り維持量の関係
縦軸：体重 kg 当りワーファリン mg
横軸：年齢



成人男子 0.06mg/kg, 成人女子 0.099 mg/kg と明らかな差が認められた。なお維持量の投与にさいし1日1回服用の場合は凝固能に日差が生ずる⁸⁶⁾ので2~3回の分服がすすめられる。また維持量が高い経過の間に変化することもあり、入院中と退院後で変る例も少なくない。凝固抑制作用を亢進させる因子として衰弱、悪液質、発熱、下痢などの体調や、種々の薬剤例えばアスピリン、サルチル酸剤、ブタゾリジン、抗生剤、利尿剤が関係するからこれらの併用には注意すべきである。ワーファリンは代謝系でその抗凝血作用を現わすので消化器系の胃、腸、肝及び腎機能の変化も強く影響する。逆にストレス、

エビネフリン、クロールプロマジン及びビタミンK₁の多い食事（緑色の野菜など）は抗凝血薬の効果を低下させる⁷⁹⁾から注意すべきである。

凝固系検査はクマリン系抗凝血薬の関与する凝固因子が、プロトロンビン（第II）、第VII、第IX、第X及び第XIとされており⁷⁹⁾、このすべてが関与する検査法がのぞましい。プロトロンビン Quick 一段法は第VII因子の濃度とよく平行し、第II、第Xとも関連するが第IX因子とは無関係であり、このためプロトロンビン活性が治療域内にあつても出血する場合は報告されている⁸⁸⁾、⁸⁹⁾。またフィブリノーゲン（第I因子）、第V因子の濃度にも影響される。P & P 法は第II、第VII、第X及び第IX因子も多少反映するとされるが手技が複雑なのが欠点である。Owren のトロンボテスト（以下 T・T 法と略す）は第II、第VII、第X、第IX因子の総合活性を表現するとされ、クマリン系抗凝血薬のコントロールには優れた方法とされるが、第IX因子の活性とトロンボプラスチン生成能の面は充分に現わさないという報告もある。著者はクマリン系抗凝血薬が血小板機能の減弱も来すとされる点も考慮に入れ、T・T 法、Quick 一段法を主体とし、全血凝固時間（Lee-White 法）、血小板数、T・E・G を加え参考とした。

治療域の基準も人により多少異り、Quick 一段法は Wright 11～23%、Borchgreyink 10～30%、Barker 10～20%、Lillie 10～30%、Wiee 40%などの数字をあげている⁸⁴⁾。T・T 法では Owren⁹⁰⁾ は初め10～30%と提唱し、後に10～25%と改め、至適治療値15%としたが T・T 法の治療域についても種々の論議がある（表14）。しかし Quick 一段法に比べ

〔表14〕治療域

報告者・施設名	プロトロンビン	トロンボテスト
Wright	11～23%	
Borchgreyink	10～30%	
Barker	10～20%	
Owren		10～25%
Douglas	10～25%	10～25%
前川内科	18～30%	5～15%
橋本外科		5～10%
砂田外科	10～25%	5～15%

T・T 法は低値を示し、この点は T・T 法が第IX因子活性低下に関連しているためであることは一般に認められている。前川内科では Quick 一段法 18～30

%、T・T 法 5～15%を治療域としているが⁹¹⁾、著者はこれまでの症例を検討しプロトロンビン活性値10～25%、T・T 法 5～15%を治療域としている。時に T・T 法で 5%以下、プロトロンビン10%以下となつても、次のワーファリン投与量を減少し経過を観察するに、micro-hematuria を認めたのみで 2～3 日後治療域に回復した例を数回経験した。

凝固系検査は投与前を対照とし、初回投与後第3～4日に第1回目の測定を行つて維持量を決定し、第7日に第2回、以後週1回の間隔で 2～3 回測定し、維持量が一定しかつ治療域にあれば以後は 2～4 週に 1 度の検査で調整した。長期投与者は月 1 度の検査で有意の凝固能の変動及び副作用は認められなかつた。Olwin⁸⁷⁾ は 6 週に 1 度の検査を行つては長期にわたり維持量の安定したもので体調、環境、食事及び併用薬の変化がなければ 6 週間程度まで間隔を延長しようが、安全を期す意味では 2～4 週での検査が適当と思われる。

抗凝血薬療法の治療期間についてはバーガー病、閉塞性動脈硬化症は慢性かつ進行性疾患であることから長期、出来れば終生施行するのが望ましい。これらに対し血管外科手術を施行した場合、血行改善がみられてもその予後を向上させるためには出来れば、長期にわたり抗凝血薬を投与するのが合理的であろう。動脈栓塞は大半は原疾患として心疾患、ことに僧帽弁狭窄を有するため再発の可能性が高く、したがつて心疾患が根治されない限り終生抗凝血薬を中止することはできない。血栓性静脈炎、静脈血栓症は疾患の軽快するまで使用するが 1～数ヶ月を要するのが通常である。術後の静脈血栓症に対する予防的投与は歩行可能の時期までとされているが、Sevitt⁹³⁾ らは労作可能となつてのちさらに 1 週間使用している。血管外科的手術後には Shumacker³⁾ らは初めヘパリンで 5～6 日、その後ディクマロールを 1～2 週使用しており、神谷⁷⁷⁾ は術後 2～3 週間、可能ならさらに長期の使用が良いとしている。人工血管移植のさいは、Storm⁷⁶⁾ は 4～6 週で内膜形成が完成するとして 1～2 ヶ月間抗凝血薬で血栓形成を防止しようとしているが、Hall⁹⁴⁾ は終生使用することを提唱している。著者も自家静脈移植及び大動脈以外の手術症例には出来得る限り長期間抗凝血薬を使用するのが開存率を向上させる点で有利と信ずる。

抗凝血薬療法は血液凝固因子の活性阻止を治療の主体とする以上その副作用のうちもつとも重大なも

のは投薬の過剰及び個体の薬剤感受性亢進などに起因する出血である。一般に過剰投与は服用を誤ることより凝固系検査をおこたため発生する場合が多い。したがって安定した維持量を得るまでは凝固系検査の間隔を5日以上あげるべきでない。また安定した維持量が決定した後も2~4週間隔で検査し投与量を調整しなければならない。さらに薬剤の吸収、蓄積、分解に関する臓器の機能、併用薬剤の作用、食事などの薬剤に対する感受性の変化に及ぼす影響についても前述のように注意しなければならない。出血事故の頻度は報告者により差があるが10~25%程度である⁴⁾。出血部位は腎(鏡検的から肉眼的血尿)、消化器(潜血から下血、吐血)及び皮下、粘膜(皮下出血斑、鼻出血、歯肉出血、眼結膜下出血)など各種あり、軽度の場合は生命の危険はなく投薬の減量または一時中止で恢復するが、これはすでに血液凝固能の異常低下を示すものであるから、この状態がさらに持続されると大出血となる可能性がある。脳出血、心膜内出血は致命率の高いことが知られている。

著者の症例では上大静脈閉塞症(梅毒性縦隔炎)の患者に過剰投与し、しかも1週間凝固系検査を行わなかつたため血胸をきたした例を当初経験したが、その後は軽度の肉眼的血尿を8例にみたのみである。出血のさいの処置としては小出血では投薬の減量または一時中止で充分であり、ヘパリンに対し硫酸プロタミン、クマリン系に対するビタミンK₁など拮抗剤の投与や輸液は重篤な場合にのみ必要である。ビタミンK₁の大量投与後は数週間にわたりクマリン系薬剤に強い抵抗性を生じヘパリンの使用によらねば抗凝血薬療法が再開できない。凝固因子を治療域内に維持し得れば出血の副作用は起り難いとされる。したがって患者に抗凝血薬療法に関する理解と協力を求め、血尿、歯肉などの出血の有無を自から常に観察する様に指導し、万一異常を発見した場合や外傷、手術のため他の施設に受診する場合にそなえて患者に図18のごときカードを常に保持させるようにしている。

抗凝血薬の毒性に関しては明らかなものは認められていない。

第5章 結 論

1. 岡大砂田外科教室において昭和37年10月より39年12月までに至る期間、栓塞症及び血栓性疾患37例に対しヘパリン、ワーファリンによる抗凝血薬療法を施行し良好な結果を得た。

2. ヘパリンは1mg/kgを4時間々隔で間歇静注し、次回投与前全血凝固時間(Le-White法)が正常値の2~3倍にあるのを治療域とした。ワーファリンの投与は初回平均15.5mg、次回はその半量、以後平均維持量3.6mg(成人男子0.06mg/kg, 成人女子0.099mg/kg, 老人0.02mg/kg)であつた。プロトロンビン活性値(Quick一段法)10~25%, トロンボテスト値5~15%を治療域とした。

3. 抗凝血薬の使用期間はバーガー病、閉塞性動脈硬化症など慢性閉塞性動脈疾患は出来る限り長期(終生)、静脈血栓症、血栓性静脈炎は症状消退まで、動脈栓塞症は原疾患の心疾患などが治癒しない限り終生とする。血管外科手術の術後は大動脈系では危険なため使用せず、末梢動脈への人工血管移植には出来る限り長期(終生)、他の場合もなるべく長期間使用するのが望ましい。

4. 本療法は充分な観察の下に施行すれば重篤な副作用はない。

本稿を終るに臨み終始御指導、御校閲を賜つた恩師砂田輝武教授ならびに稲田潔助教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、絶えず御援助と御協力を賜つた古元嘉昭博士、志水浩講師ならびに砂田外科第3研究室各位、赤木制二博士に心から感謝致します。

なお本論文の要旨は第6回日本胸部外科学会関西地方会(1963)、第1回及び第3回日本人工臓器学会総会(1963, 1965)及び第27回日本血液学会総会(1965)において発表した。

文 献

- 1) Klassen, K. P. et al.: Arch. Surg. 63: 311, 1951.
- 2) 杉江三郎: 日胸外会誌. 10: 336, 1962.
- 3) Shumacker, H. B. Jr. et al.: Surgery 22: 910, 1947.
- 4) Storm, o. et al.: Acta. Chir. Scand. 113: 460, 1957.
- 5) Mc Intire, F. T. et al.: Ann. Int. Med. 30: 925, 1949.
- 6) Gerbode, F. T. et al.: Surgery 25: 556, 1949.
- 7) Moore, T. C.: Arch. Surg. 76: 384, 1958.
- 8) Moore, T. C.: Surgery 43: 355, 1958.
- 9) Moore, T. C. et al.: Surgery 44: 898, 1958.
- 10) Sauvage, L. R. et al.: Surgery 37: 714, 1955.
- 11) Ashburn, F. S. et al.: J. Thoracic Surg. 31: 618, 1956.
- 12) Emerson, D. M. et al.: Surgical Forum 8: 450, 1958.
- 13) Moore, T. C. et al.: Surgery 38: 172, 1959.
- 14) Moore, T. C. et al.: J. Thoracic & Cardiovasc. Surg. 42: 379, 1961.
- 15) Gross, R. E. et al.: Surg. Gynec. & Obst. 110: 569, 1960.
- 16) Benvenuto, R. et al.: Arch. Surg. 84: 570, 1962.
- 17) Dale, W. A. & Scott. H. W.: Surgery 53: 52, 1963.
- 18) Moore, T. C. et al.: Brit. Surg. 51: 374, 1964.
- 19) Deterling, R. A.: Surgery 38: 1008, 1955.
- 20) East, W. A. et al.: Am. J. Surg. 99: 6, 1960.
- 21) Harrison, J. H.: Surg. Gynec. & Obst. 108: 433, 1959.
- 22) Botham, R. J. et al.: J. Thoracic & Cardiovasc. Surg. 40: 202, 1960.
- 23) Moore, T. C. et al.: Surg. Gynec. & Obst. 111: 475, 1960.
- 24) Peter, M. Y. et al.: J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 40: 224, 1960.
- 25) Lloyd-D Silva, J. et al.: J. Thoracic & Cardiovasc. Scrg. 48: 276, 1964.
- 26) 杉江三郎: 日胸外会誌. 11: 306, 1963.
- 27) Benvenuto, R. et al.: Surgery 45: 173, 1959.
- 28) Todd, R. S. et al.: Arch. Surg. 87: 998, 1963.
- 29) 小笠原洋他: 日胸外会誌. 11: 271, 1263.
- 30) 木本誠二他: 日外会誌. 63: 338, 1962.
- 31) Schwartz, S. I. et al.: Surgical Forum 12: 46, 1961.
- 32) Sadd, J. R. et al.: Surgical Forum 12: 252, 1961.
- 33) Gott, V. L. et al.: Surgery 50: 382, 1961.
- 34) Moore, T. C.: Surgery 54: 340, 1963.
- 35) Mc Lean, J.: Circulation 19: 75, 1959.
- 36) Link, K. P.: Circulation 19: 97, 1959.
- 37) Warren, R.: New Eng. J. Med. 249: 99, 1953.
- 38) 神谷喜作他: 外科. 21: 109, 1959.
- 39) 砂田輝武他: 臨床外科. 16: 5, 1961.
- 40) 大原到他: 日胸外会誌. 3: 205, 1955.
- 41) 田川和夫: 岡医会誌. 71: 4965, 1959.
- 42) Miller, D. R. et al.: Surgical Forum 12: 216, 1962.
- 43) 和田達雄: 日胸外会誌. 11: 270, 1963.
- 44) 古元嘉昭: 日胸外会誌. 13: 55, 1965.
- 45) Szilazyi, D. E. et al.: Surgery 47: 55, 1960.
- 46) Haward, J. M. et al.: Arch. Surg. 76: 289, 1958.
- 47) 稲田 潔: 末梢血管の疾患, 金原出版, 1965.
- 48) 広瀬洋一: 日胸外会誌. 11: 309, 1963.
- 49) 島崎和郎: 日胸外会誌. 10: 323, 1962.
- 50) Deterling, R. A. et al.: Surgery 38: 1008, 1955.
- 51) Peter, M. Y. et al.: J. Thoracic & Cardiovasc. Surgery 40: 224, 1960.
- 52) Harrison, J. H.: Surgery 41: 729, 1957.
- 53) Mc Gaughan, J. J. Jr.: Surgery 42: 717, 1957.
- 54) Pratt, G.: A. M. A. Ann. Surg. 76: 271, 1958.
- 55) Bradham, R. R. et al.: Arch. Surg. 81: 136, 1960.
- 56) Harrison, J. H.: Am. J. Surg. 95: 3, 1958.
- 57) 杉江三郎他: 臨床外科. 19: 861, 1964.
- 58) Bauer, G. et al.: Act. Med. Scand. 136: 186, 1950.
- 59) de Takats, G.: J. A. M. A. 142: 527, 1950.
- 60) Crafoord C. et al.: J. A. M. A. 116: 2831, 1941.

- 61) Theis, F. V. et al.: Arch. Surg. 38: 191, 1939.
- 62) de Takats, G: Surg. Gynec. & Obst. 77: 31, 1943.
- 63) Hagedorn, A. B. et al.: Am. Heart J. 35: 603, 1948.
- 64) Bradford, H. A.: Angiology 15: 35, 1964.
- 65) 橋本義雄: 内科. 9: 251, 1962.
- 66) Barker, N. W. et al.: Surgery 17: 207, 1945.
- 67) Murray, G.: Surg. Gynec. & Obst. 84: 665, 1947.
- 68) Wise, W. D. et al.: Surg. Gynec. & Obst. 88: 486, 1949.
- 69) Sevitt, S. et al.: Lancet 2: 981, 1959.
- 70) Virgan, M.: Angiology 15: 1, 1964.
- 71) 橋本義雄: 血栓と塞栓の外科, 第57回日本外科学会総会宿題報告, 1957.
- 72) Mustard, J. F. et al.: Am. J. Med. 33: 621, 1962. より引用.
- 73) Sevitt, S.: Am. J. Med. 33: 703, 1962.
- 74) Brodman, H. et al.: Surg. Gynec. & Obst. 101: 709, 1955.
- 75) Storm, O. et al.: Acta. Chir. Scand. 113: 460, 1957.
- 76) Storm, O. et al.: Acta. Chir. Scand. 127: 194, 1964.
- 77) 神谷喜作他: Vase. Dis. 1: 283, 1964.
- 78) Cammelgaard, A. et al.: Acta. Chir. Scand. 121: 103, 1961.
- 79) 佐竹清人他: 最新医学. 17: 2537, 1962.
- 80) Wessler, S. et al.: Circulation 20: 864, 1959.
- 81) Dooley, J. V. et al.: J. A. M. A. 174: 1157, 1960.
- 82) Kisseweter, W. B.: Surg. Gynec. & Obst. 86: 687, 1948.
- 83) Barker, W. F.: Surgery 45: 198, 1959.
- 84) 上田英雄他: 内科. 9: 215, 1962 より引用.
- 85) Pollock, B. E.: J. A. M. A. 161: 404, 1956.
- 86) 山中 学: 最新医学. 17: 2545, 1962
- 87) Olwin, J. H. et al.: Arch. Int. Med 100: 842, 1957.
- 88) Hunter, R. B. et al.: Brit. Med. I. 2: 197, 1954.
- 89) Greig, H. B. W.: Lancet 2: 25, 1959.
- 90) Owren, P. A.: Lancet 2: 754, 1959.
- 91) 熊谷直家: 最新医学. 17: 2563, 1962.
- 92) Rawls, W. B. et al.: Am. J. Cardiol. 4: 470, 1959.
- 93) Sevitt, S. et al.: Lancet 2: 981, 1959.
- 94) Hall, K. V.: Acta, Chir. Scand. 127: 358, 1964.
- 95) Peyman, M. A.: Acta. Med. Scand. Supple 339, 1958.
- 96) wolma, F. J. Jr.: Arch. Surg. 78: 490, 1959.
- 97) 麻田 栄他: 日胸外会誌. 10: 335, 1962.
- 98) 榎岡 進他: 日胸外会誌. 11: 308, 1962.
- 99) 榎岡 進他: 日胸外会誌. 12: 1004, 1964.
- 100) Warren, R. et al.: Ann. Surg. 140: 311, 1954.
- 101) Janton, O. H. et al.: Circulation 10: 207, 1954.
- 102) Jordan, R. A. et al.: Circulation 3: 363, 1951.
- 103) Cosgriff, S. W.: Ann. Int. Med. 38: 278, 1953.
- 104) Wood, J. C. et al.: Circulation 10: 517, 1954.
- 105) Marshall, J. et al.: Lancet 2: 995, 1960.
- 106) Delay, R. et al.: Am. Heart J. 42: 566, 1951.
- 107) Shumacker, H. B. Jr. et al: Ann. Surg. 28: 199, 1962.
- 108) Rhoads, J. E.: Ann. Surg. 112: 568, 1940.
- 109) Warren, R.: Arch. Surg. 61: 419, 1950.
- 110) 栗津三郎他: 外科. 15: 710, 1953.
- 111) 高山垣三: 外科. 13: 435, 1951.
- 112) Ochsmer, A.: Ann. Surg. 131: 652, 1950.
- 113) Mc Donald, L. & Edgill, M.: Lancet 1: 115, 1959.
- 114) Murphy, E. A. & Mustard, J. F.: Circulation 25: 114, 1962.
- 115) Bauer, G.: J. A. M. A. 116: 2831, 1941.
- 116) Murray, D. W. G.: Arch. Surg. 40: 307, 1940.
- 117) 稲田 潔他: 胸部外科. 16: 749, 1963.

Anticoagulant Therapy in Vascular Surgery

By

Ryoichi NAKAYA

The Second Division, Department of Surgery, Okayama University Medical School, Okayama
(Director : Professor Terutake Sunada)

Part I Experimental study with a special reference to venous graft.

Effects of anticoagulants on patency of venous graft were studied on dogs.

The following results were obtained.

1. A portion of superior vena cava was replaced with synthetic graft in 32 dogs, of which 20 were given Heparin and/or Warfarin postoperatively. The patency rate of graft was 77% in anticoagulant group compared to 50% in control group. However, there were 7 early deaths (35%) due to bleeding in the former group.
2. A portion of femoral vein was replaced with tetron graft (6 mm in diameter) in 14 dogs and anticoagulants were given post-operatively. All grafts except one, were thrombosed within one week. Effects of anticoagulant on graft patency were not observed.
3. Patency rate of patch graft with synthetic material for reconstruction of femoral and external carotid vein was ranging in from 50 to 60%. No effects of anticoagulants were observed.
4. Synthetic graft is not applicable to reconstruction of small vein and auto-vein graft or patch graft are suitable. Anticoagulants are not helpful in that case.
5. Anticoagulants should be given during operation in venous reconstruction, continued at least two weeks post-operatively and then gradually discarded.

Part II Clinical Study

Anticoagulant therapy was performed on 37 patients with thromboembolism and cases who underwent vascular surgery between Oct. 1962 and Dec. 1964.

The following conclusion was obtained.

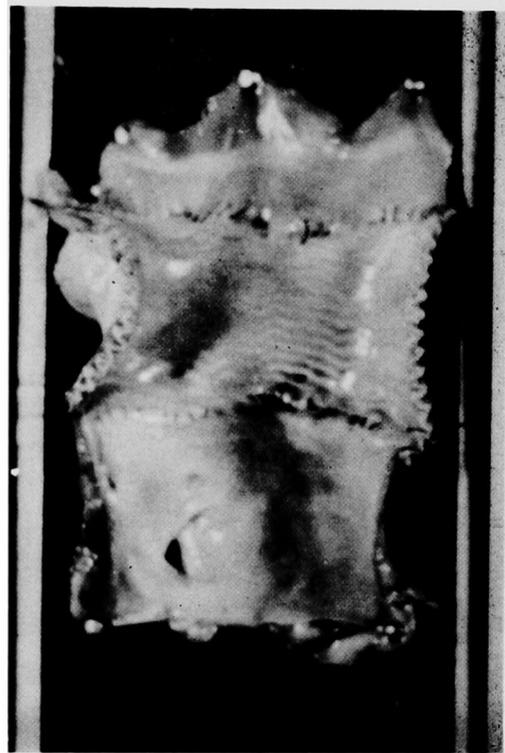
1. Generally, results of anticoagulant therapy were satisfactory.
2. Heparin 1 mg per kilogram of body weight was given as an initial dosis and proper dosis was followed intermittently at 4 hours interval to keep coagulation time 2 or 3 times as normal.
Warfarin, 15.5 mg on an average, was given as an initial dosis, then half as the second, and then 3.6 mg (0.06 mg/kg in male adult, 0.09 mg/kg in the aged) as an maintainance. Prothrombin time was kept in 10 to 25%, and thrombotest in 5 to 15% during treatment.
3. Anticoagulant therapy should be continued as long as possible in patients with chronic arterial occlusive disease as Buerger's disease and arteriosclerosis obliterans.
It should be used until symptoms subside in patients with venous thrombosis and thrombophlebitis.
It is preferable to continue anticoagulant therapy through life in patients with valvular heart disease who developed embolism unless radical operation is applicable.
It is not recommended for possible bleedings after aortic surgery, though it is preferable to use anticoagulants as long as possible after grafting for peripheral artery or vein.
4. Serious side effects are not accompanied to anticoagulant therapy provided it is used with meticulous care.

中 矢 論 文 附 図



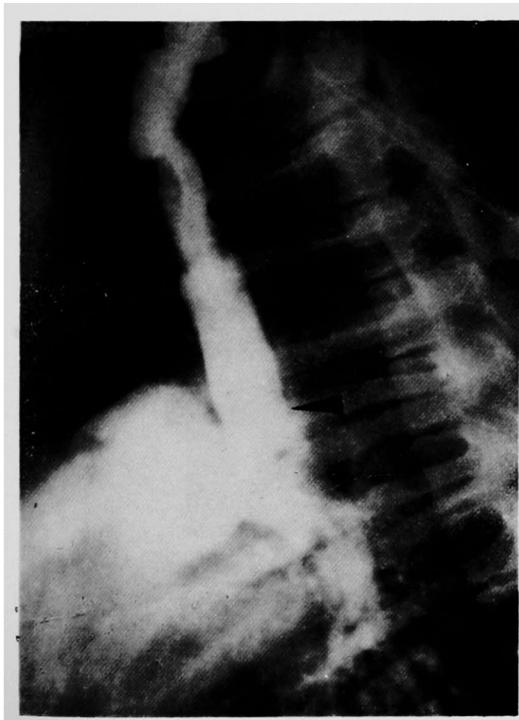
〔図 1〕

A群 No. 5 術後35日, 第2回静脈造影, 矢印はテトロン移植血管を示す。



〔図 2〕

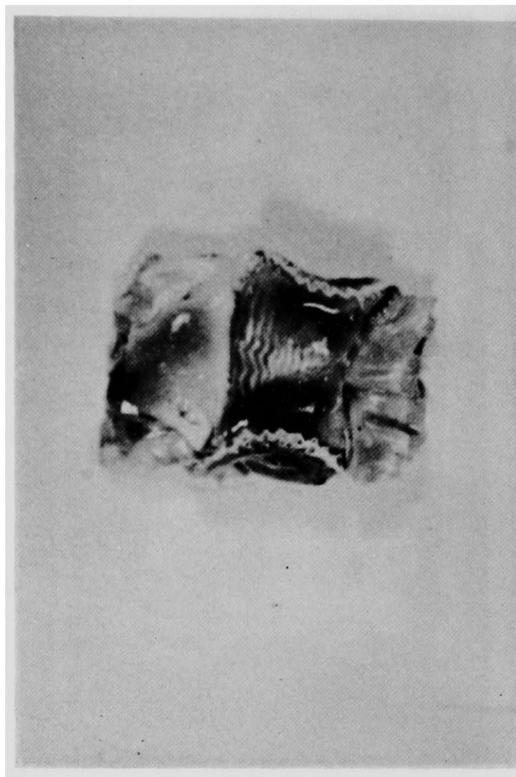
A群 No. 5 術後120日摘出標本, 狭窄は全くな
く, 完全に内膜は形成されている。



〔図 3〕

← B₁群 No. 5 静脈造影, 矢印はテトロン人工血管
を示す。

中 矢 論 文 附 図



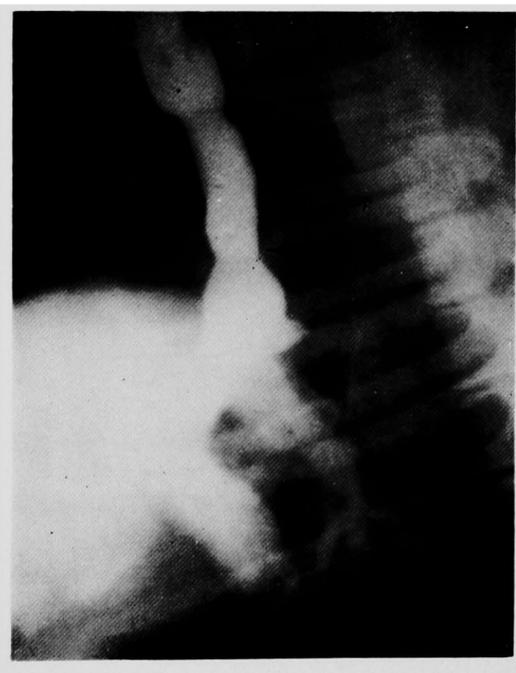
〔図 4〕

B₁ 群 No. 5 術後 62 日 移植血管摘出標本



〔図 5〕

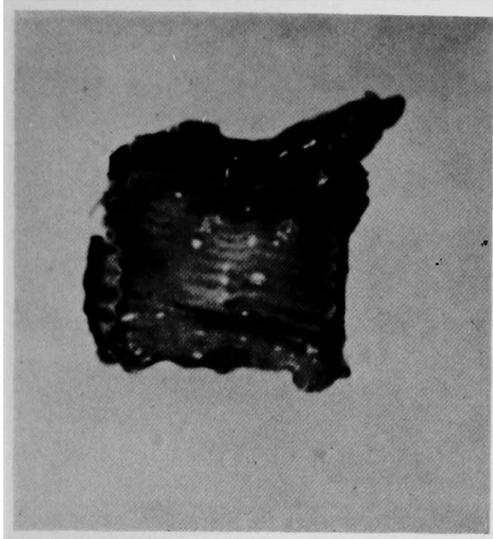
B₁ 群 No. 2 移植血管摘出標本 (術後 3 日目)
術前よりワーファリン使用し術中, 術後, 治療域内にあつたが, 移植血管内に血栓形成をきたし閉塞, 死亡した.
血栓は吻合部壁に強く附着している.



〔図 6〕

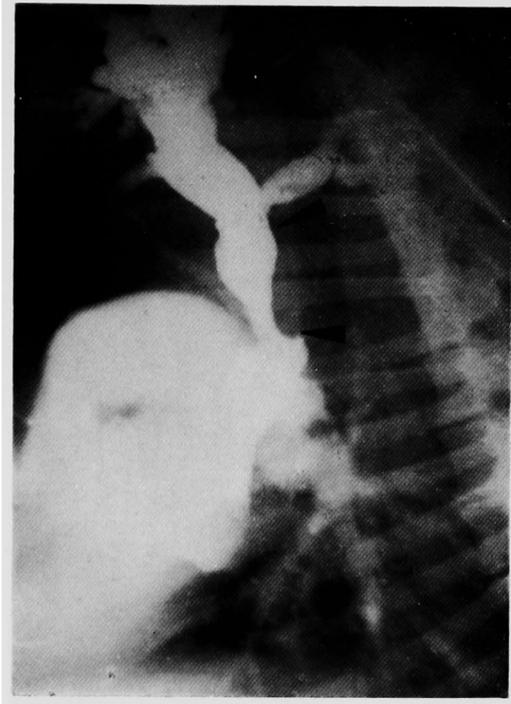
B₂ 群 No. 1 術後 40 日, 静脈造影矢印は移植血管を示す.

中 矢 論 文 附 図



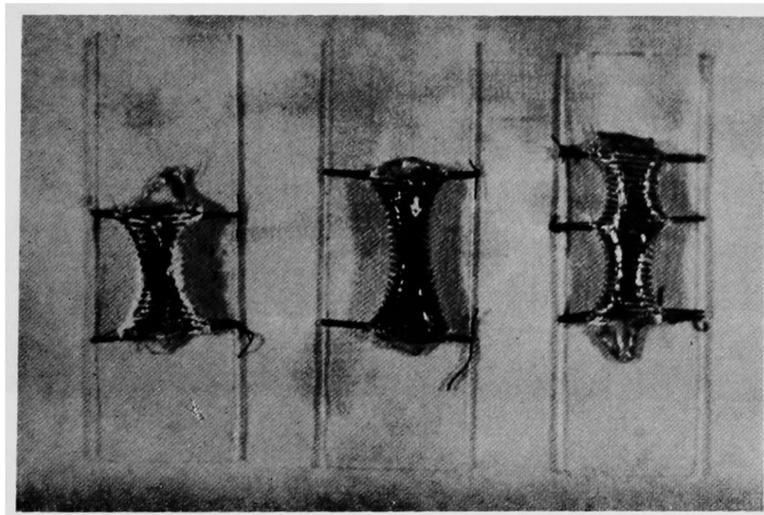
〔図 7〕

B₂ 群 No. 1 移植血管摘出標本 (術後 40 日)
末梢側 (右側) に内膜の肥厚あり, 軽度狭窄
を認める。



〔図 8〕

C 群 No. 1 術後 68 日 静脈造影, 中枢側に狭窄
が著明で吻合部肉芽形成あつた。



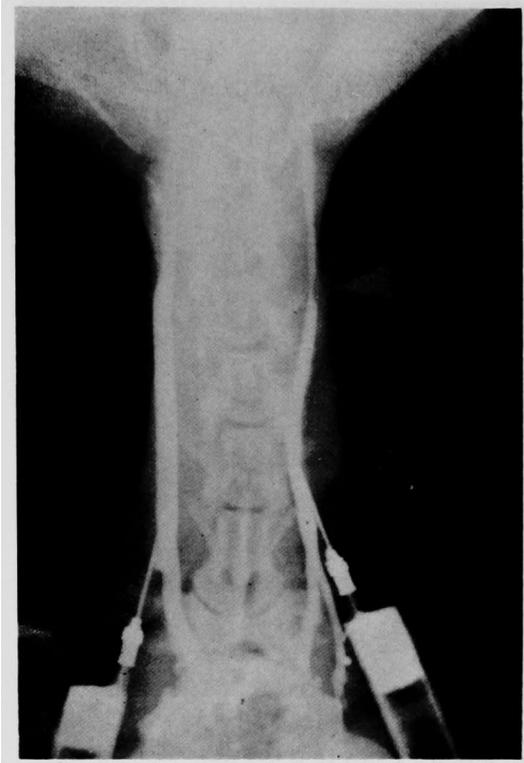
〔図 9〕

犬大腿静脈人工血管移植実験移植血管摘出標本。

左: No. 2 術後 3 日目血栓で閉塞している。

中央: No. 8 術後 7 日目左側移植血管, 血栓で閉塞している。

右: No. 8 術後 7 日目右側, フィブリン膜で狭窄著明であるが開存している。



〔図 10〕

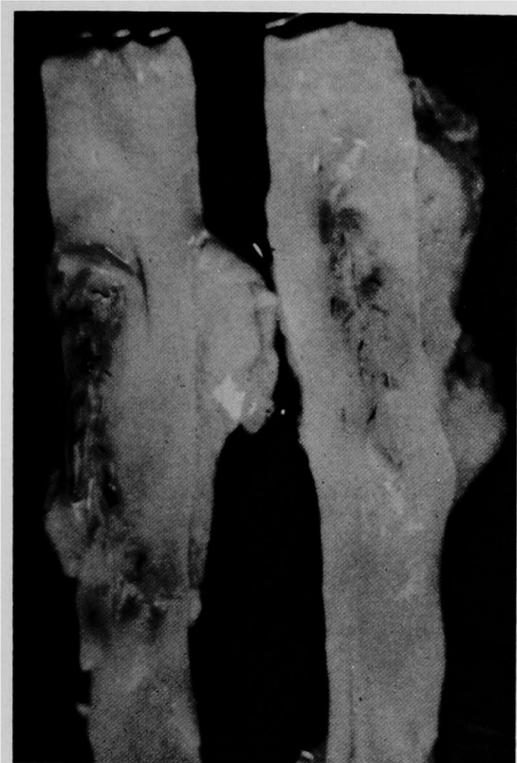
外頸静脈パッチ移植術後2ヶ月静脈造影。抗凝血薬療法施行例。左テトロン、右テフロンともに狭窄はあるが開存している。



〔図 11〕

大腿静脈パッチ移植術後3ヶ月。シリコンコーティングテフロン使用例。狭窄はない。

中 矢 論 文 附 図



〔図 12〕

外頸静脈パッチ移植術後2ヶ月摘出標本。左テトロン，右テフロン。移植時静脈の略半周をしめたパッチが2ヶ月後には細い帯状の組織となり，静脈内腔の径は略同一である。



〔図 13〕

大腿静脈パッチ移植術後2ヶ月。
左テトロン，右テフロン。図12と同一犬。

中 矢 論 文 附 図



〔図 14〕

閉塞性動脈硬化症。症例 1 術前右大腿動脈造影。
右浅大腿動脈上部より膝上部まで閉塞している。
膝窩動脈にも虫喰い像をみる。



〔図 15〕

図14術後 1 ヶ月経腰的大動脈造影。
右大腿動脈本幹より膝窩動脈までテフロン人工
血管バイパス移植した。
右大腿の太い陰影がバイパス人工血管の開存を
示している。左側は正常。

〔図 18〕 抗凝血薬療法施行患者カード

表

No. 123 抗凝血薬療法施行患者カード

氏名 岡山市岡町164 31才 A 型

住所 香川 一郎

上記患者は抗凝血薬療法を施行中です。不慮の事故、手術、
出血傾向などの場合は、ケーワン 30 剤を注射し、
抗凝血薬の投与を中止して下さい。

昭和 41 年 9 月 30 日

岡山市岡164 (TEL 23-7151)

岡山大学医学部 砂田外科教室

裏

注 意

1. このカードは常に携帯のこと。
2. 1ヶ月に1回は検査に来院のこと。
3. 出血に気づいたら早急に血液検査の上治療をうけること。
4. 外傷、病氣などで治療をうける時は、このカードを医師に提示すること。
5. このカードは1年に1回更新する。