

# 子宮頸癌放射療法中に於ける血栓形成 及び栓塞に就いて

(岡大産婦人科教室に於ける昭和9~29年間の統計的観察)

岡山大学医学部産婦人科教室 (主任: 八木教授)

長 瀬 勇  
正 岡 吉 則

〔昭和31年12月14日受稿〕

## 緒 言

術後血栓形成及び栓塞が産婦人科領域に於ける術後合併症の最も不愉快なものの一つである事は吾人の痛感する処であり、1927年に Heglar が当時本症の異常なる増加を指摘してから欧米諸国に於ては、術後及び産褥時の本症に関する統計的実験的研究が数多くなされて来た。本邦産婦人科領域では昭和7年松岡が術後及び産褥時の本症に関して統計的観察を行い、次で当教室の三浦及び木田が夫々術後血栓性静脈炎に就いて、又八木教授及び兼森が夫々術後血栓形成及び栓塞に就いて統計的観察を行つている。一方放射療法の合併症としての血栓形成及び栓塞に就いての発表は、前者に比し極めて少なく外国文献に於ては之を散見する事ができるが、本邦産婦人科領域に於ては未だ本症の統計的発表は見ないようである。

吾々は岡大産婦人科教室に於て放射療法を行つた子宮頸癌患者の1クール中に惹起した血栓形成(血栓性静脈炎及び静脈血栓症)及び栓塞に就いて統計的観察を行い、一方当教室に於ける術後血栓形成及び栓塞の統計成績との比較を試みた。

## 調 査 材 料

昭和9年(1934)4月より昭和29年(1954)12月までの21年間に岡大産婦人科教室に於て放射療法を行つた子宮頸癌患者1974例に

ついて血栓形成及び栓塞の統計的観察を行つた。

## 調 査 成 績

### 1. 発生頻度

上記期間中の放射療法患者1974例中血栓形成を認めたものは僅かに11例にしてその発生頻度は0.56% ( $0.92 \geq P \geq 0.36$ )であつた。なおこの11例中2例は Krönig 手術後に引続き発生した術後静脈血栓症と考えられるもので、その内の1例は肺栓塞を起して死亡した。(この1例に限り血栓形成、栓塞の両方に重複計上してある)。即ち厳密な意味で放射と関係ありと思われる血栓形成は残りの9例にして、而もこの9例は全例血栓性静脈炎であつた。即ち血栓性静脈炎の発生頻度は1974例中9例0.46% ( $0.72 \geq P \geq 0.28$ )であつた。(以後この血栓性静脈炎9例をB群とし、之に前記静脈血栓症2例を加えた11例をA群と呼ぶことにする)

栓塞は前記の1例のみで発生頻度は0.05% ( $0.25 \geq P \geq 0.02$ )であつた。

外国文献に見られる放射例及び産褥時本症発生頻度の代表的なもの、及び岡大手術例の本症の統計成績と比較すると第1表のごとくである。即ち放射例に於ける当教室の発生頻度は血栓形成及び栓塞共に低位にある。なお Schwenger の発表の( )内は栓塞を起せるものの内、死亡せる例数及びその頻度である。放射の栓塞例は岡大の1例をはじめ Georg,

第 1 表

	放射数	血栓形成		栓 塞	
		発生数	%	発生数	%
Georg	590	7	1.19	4	0.68
Ward	558	3	0.54		
Kessler	256	4	1.56	2	0.78
Stacy	134	1	0.75		
岡 山 大	1974	11	0.56	1	0.05
岡 山 大 岡山大子宮 癌 手 術	手術数				
	5407	84	1.55	8	0.14
	1409	26	1.84	4	0.28
Schwenzer	分娩数				
	26569	484	1.82	22	0.08 (6)(0.02)

Kessler の例も全て死亡している。岡大手術例の栓塞は 8 例中 7 例が死亡している。

手術例との比較を行うと血栓形成は放射例に有意に少なく ( $\chi^2 = 11.086, a < 0.001$ ) 栓塞も放射例に少ないが有意差は認められない。子宮癌手術後の血栓形成と栓塞との比較にも同様のことが言える。次に分娩例との比較では血栓形成は矢張り放射例に有意に少いが ( $\chi^2 = 17.238, a < 0.001$ ) 栓塞は大差を見ない。

## 2. 年齢に関する頻度

第 2 表のごとく年齢を分類して血栓形成を観察すると、A 群では 41~50 才が最も多く、次で 51~60 才、31~40 才、61 才以上の順に減少し 21~30 才では例数も少く 1 例も認め

第 2 表

	放射数	血 栓 形 成		手術数	血 栓 形 成	
		発生数	%		発生数	%
61 才以上	354	1	0.28	699	18	2.57
51 ~ 60 才	624	4	0.68			
41 ~ 50 才	667	A. 5	0.74	1605	39	2.42
		B. 3	0.45			
31 ~ 40 才	306	1	0.33	1842	23	1.24
21 ~ 30 才	23	0	0	1252	4	0.31
41 才以上	1645	A. 10	0.61	2304	57	2.47
		B. 8	0.49			
40 才以下	329	1	0.3	3094	27	0.87

られなかつた。これを 50 才以上と 51 才以下の 2 群に分つと 51 才以上は 974 例中 5 例 (0.51%)、50 才以下は 996 例中 6 例 (0.6%) となり 50 才以下の群にわずかに多い。次に 41 才以上と 40 才以下の 2 群に分つと表で見るごとく 41 才以上に多発するよう見えるが著明ではない。次に B 群では 51~60 才が最も多く、次で 41~50 才、31~40 才、61 才以上、21~30 才の順に減少する。次に 51 才以上と 50 才以下の 2 群に分つと 51 才以上は 0.51%、50 才以下は 0.4% となり A 群と反対に 51 才以上にわずかに多い。41 才以上と 40 才以下の 2 群に分つ場合は A 群と同様になる。

手術後血栓形成との比較では放射例の A 群

は前記の如く 41~50 才が最も多く、51 才以上が之に次ぐが、手術例では B 群と同様に 51 才以上に最も多く次で 41~50 才となっている。41 才以上と 40 才以下の 2 群に分つた場合の比較では両者共に 41 才以上に多発する傾向を示すが、手術例の方がはるかに著明である。

栓塞は 1 例しかないので以下栓塞については原則として省略する。

## 3. 発生部位の観察

血栓形成の A 群 11 例、B 群 9 例の全例が下肢深部静脈で、内 1 例が下肢表在静脈にも併発している。一方手術後の血栓形成では 84 例全例が下肢深部静脈で、下肢表在静脈、骨盤底静脈には発生例がなかつたと兼森は述べて

いる。松岡は同じく手術後の血栓形成39例中下肢深部静脈36例、下肢表在静脈2例、骨盤底静脈1例の発生を認めている。

左右別ではA群は左側8例(72.7%)、右側3例(27.3%)で両側に発生したものは認められなかつた。B群は左側6例(66.7%)、右側3例(33.3%)であつた。一方手術後の血栓形成では左側75例(89.2%)、右側5例(5.9%)、両側4例(4.9%)となつており、放射、手術共に他の報告と同様に左側に著明に多発している。

栓塞の1例は肺栓塞であつた。手術後の栓塞では8例中肺栓塞5例、脳栓塞3例となつている。松岡は術後栓塞11例中肺栓塞10例、脳栓塞1例であつたと述べ、栓塞は肺に好発する事実を示している。

#### 4. 貧血との関係

本症と貧血との関係については既に多くの研究者により議論せられ、Ross, 松岡等は本症と貧血との間に重要な関係を認め、Nordmann, Bültemann等は之に反対している。Sahli氏法により入院時血色素量の記載の明確なるもの1917例について(手術例に於ては術前血色素量)51%以上と50%以下の2群に分けてそれぞれの血栓形成の発生率を調べると第3表のごとくであり、50%以下の貧血群に稍多いようであるが大差は認められなかつた。之に反して手術例では両群の間に著明なる差異を認め、有意に貧血群に頻発している。

第3表

血色素量 (Sahli)	放射数	血栓形成		手術数	血栓形成	
		発生数	%		発生数	%
51%以上	1675	A. 9	0.54	4991	59	1.18
		B. 7	0.42			
50%以下	242	2	0.83	416	25	6.01

#### 5. 出血との関係

出血すれば貧血が起り、又トロンボゲン等の凝血剤を多量に使用する事が多い関係上本症が多発することが考えられる。本症発生

以前に大量出血を起したものと然らざるものとの2群に分けて血栓形成の発生頻度を観察すると第4表のごとく、A, B両群共に出血(+)群に多発する傾向を相当に認めるが有意ではなかつた。

第4表

出血	放射数	血栓形成	
		発生数	%
(+)	133	2	1.5
(-)	1841	A. 9	0.49
		B. 7	0.39

#### 6. 悪液質との関係

本症と悪液質との関係については貧血と同様に関係のある事が考えられ、兼森は疾患別による発生頻度を検討した項で手術後の血栓形成が絨毛上皮腫に有意に頻発している事実を認め、之は悪液質による影響であるか出血による二次性貧血の影響か何れかであろうと述べている。悪液質のあるものとなないものとの2群に分けて血栓形成を観察すると第5表のごとく、悪液質のあるものの群にA, B両群とも著明に多発しており、A群では有意差を認めた( $\chi^2 = 7.625, a < 0.01$ )。

第5表

悪液質	放射数	血栓形成	
		発生数	%
(+)	96	A. 3	3.13
		B. 2	2.08
(-)	1878	A. 8	0.43
		B. 7	0.37

#### 7. 初経との関係

Westmannは血栓性静脈炎を惹起せる患者の50%が初経が遅れている事を証明し、内分泌系統の機能不全と本症との関係を述べている。教室の大塚の文献を参考にして、一般健康婦人に於て初経発来頻度の著明な差異を示す17才以前と18才以後との2群に分けて、大塚の対照例と比較した結果は第6表に示すごとく、血栓形成を起したものに初経発来18才以

第 6 表

	総 数	初経発来 18才以上	%
血栓性静脈炎を 起せるもの	A. 11 B. 9	3 2	27.26 22.22
一般婦人対照例	1800	77	6.44

上のものが著明に多い事が分つた。特にA群では有意差を示した ( $\chi^2 = 8.784$ ,  $a < 0.01$ ).

## 8. レントゲン宿酔との関係

放射療法に特有なレントゲン宿酔と本症との関係を観察して見た。即ちレントゲン宿酔のあるものとないものとの2群に分けて血栓性静脈炎の発生頻度を観察すると第7表のごとく、宿酔のあるものに多発する傾向を認められた。

第 7 表

レントゲン宿酔	放射数	血栓性静脈炎	
		発生数	%
(+)	751	5	0.67
(-)	1223	4	0.33

## 9. 骨盤内炎症との関係

血栓形成と伝染との関係も以前から種々議論されている。放射例に於ける骨盤内重症炎症の代表的なるものである骨盤結合織炎及び骨盤腹膜炎と血栓性静脈炎との関係を示すと第8表のごとくである。即ち骨盤結合織炎、骨盤腹膜炎、及びこの両者の何れかがあるか又は両者合併しているものの3種についてそれぞれ (+) 群と (-) 群に分けて観察する

第 8 表

	放射数	血栓性静脈炎	
		発生数	%
骨盤結合織炎 (+)	221	4	1.81
〃 (-)	1763	5	0.28
骨盤腹膜炎 (+)	132	3	2.72
〃 (-)	1842	6	0.33
骨盤内重症炎症(+)	322	7	2.17
〃 (-)	1652	2	0.12

と、何れも (+) 群に有意に血栓性静脈炎の頻発しているのを認めた ( $\chi^2 = 7.033$ ,  $a < 0.01$ ;  $\chi^2 = 6.24$ ,  $a < 0.02$ ;  $\chi^2 = 20.703$ ,  $a < 0.001$ ).

## 10. 出現時期の観察

当教室では放射療法例はまず12 (~15) 回レ線分割放射を行つた後引続いてラチウム照射を行うのを通例としている。レ線放射開始前に起つた血栓性静脈炎は1例 (11.1%), レ線放射中2例 (22.2%), ラチウム放射前半期2例 (22.2%), ラチウム放射後半期以後4例 (44.4%), となつており放射の進行につれて漸次多く出現している。一方手術後血栓形成は術後2日から59日の間に起つており、最も多いのは術後第2週目で31例 (36.9%) ついで第3週目17例 (20.2%) となつている。

## 11. 治癒までの所要日数

治療法としては Schmidt 法に従い下肢を約 25 cm 挙上し強心剤、抗生物質の投与注射、ザルプロ注射、巻法を行つた他特別な処置は行つていない。血栓性静脈炎の治癒日数は1週以内にはなく、8~14日に2例、15~21日に2例で3週までに4例 (44.4%) が治癒している。なお不治のまま退院せるもの4例で内2例は本症発病より2週以内に退院しており、他の2例は本症発病以来31日目及び41日目に夫々軽快退院している。残りの1例は4日目に他の合併症 (骨盤結合織炎よりつゞいて起つた敗血症) にて死亡している。一方手術後血栓形成では3週以内に61%が治癒しており最も経過の長いものは55日を要している。

## 12. 一次死亡及び永久治癒との関係

血栓形成11例中一次死亡は3例にして、血栓を形成せるものと然らざるものとの2群に分けて観察してみると第9表のごとくA, B 両群共に血栓形成例に一次死亡が有意に多い ( $\chi^2 = 12.608$ ,  $a < 0.001$ ;  $\chi^2 = 4.958$ ,  $a < 0.05$ ).

5年治癒を行つたものは1例もなく全例癌により死亡している。死亡時期は1年以内が7例、2年余が1例となつている。

第 9 表

血栓形成	総 数	一次死亡	%
(+)	A. 11 B. 9	3 2	27.3 22.2
(-)	1963	64	3.4

其他分娩回数、癌発生部位と進行期、初発部形態との関係についても調査したが特別の関係認めなかつた。なお血栓性静脈炎を起せるものでは全例に最高期 38.5~40°C の発熱をみた。

### 総括ならびに考案

#### 1. 頻 度

第 1 表に示すごとく岡大放射例の血栓形成の頻度は外国の諸発表の中で大体低位にあるといえる。栓塞の発生率は外国よりも低いようである。当教室の術後血栓形成及び栓塞についても同様の関係を八木教授及び兼森は認めており、松岡は人種の差異、風俗習慣の相違であろうと述べている。術後及び産褥時血栓形成の発生頻度と比較すると放射例の方が有意に少ない。これはおそらく放射例に於ては放射と言う特殊な因子が加わるにしても、手術例や分娩例にみるごとく手術、分娩という様な急激な肉体的侵襲を受けることがない為かと思われる。年令による血栓形成の頻度は第 2 表のごとく 41 才以上に多発する傾向は認められるが手術例ほど著明ではない。

#### 2. 原 因

血栓形成の成因に関しては Virchow 以来血流の遅緩、血管内被細胞の障害および血液成分の変化が三要素として挙げられ、Aschoff 等は血流の遅緩を主要因とし、Starlinger, Heglar 等は血液成分の変化を主要因としている。血栓が伝染によるや否やは Latzko, Zweifel 等は細菌感染を主な原因としているが Aschoff, Krönig 等は必要条件ではないと述べている。吾々の調査では第 8 表に示すごとく血栓性静脈炎と骨盤内重症炎症との間に重要な関係を認めた。即ち本症を惹起する以前に 9 例中 7 例にまで骨盤内重症炎症が存在

しており、而も 5 例はそれに引続いて本症の発生をみていること、又体温は 9 例全例その最高期に 38.5~40°C の発熱を認めたこと等よりして、細菌感染は血栓性静脈炎の重要な原因であると言える。

Martin-Opitz, Chairmont 等は心臓循環障害のあるものに本症の頻発することを証明しており教室の三浦、兼森も同様のことを認めている。Ross は本症発生と貧血との関係を認めまた松岡は子宮外妊娠術後の本症の多発を指摘して、その原因として急性貧血または貧血による二次的心機能障害を挙げている。当教室の手術例についても八木教授をはじめ三浦、兼森は貧血群に頻発することを証明している。放射例でも第 3 表のごとく血栓形成は貧血群に稍多いようであるが、手術例程著明ではなかつた。放射例では急激な肉体的侵襲が加わらない為に貧血があつても術後ほど本症を引起さぬのであろう。出血との関係を調査すると第 4 表のごとく大出血を起せるものに血栓形成が多発する傾向を認めた。之は矢張り貧血、二次的心機能障害が主因をなし又凝血剤の多量使用も之と関係があるのではなからうか。又第 5 表のごとく血栓形成が悪液質のあるものに有意に頻発している事実を認めた。この事実より術後血栓形成が絨毛上皮腫に多いのは二次的貧血の為でもあろうが悪液質とも重要な関係があると言えよう。

H. Starz は本症と植物神経系統の不安定との関係を重大視し、V. Lingen は卵巣内分泌障害、脂肪過多症を伴うものに本症の発生が多いと述べ、兼森も体重量より調査した結果「肥胖症に多発するのではないかと思われる」と述べている。Westmann は血栓性静脈炎を起せる患者の 50% が初経が遅れていることを証明し、内分泌系統の機能不全ひいては卵巣機能低下のある場合は一般に静脈系統の張力減少を認め、又しばしば心臓循環系の發育貧弱なことが多くかゝる理由により本症に罹患する率が多くなると述べている。吾々の調査では血栓形成 11 例中 3 例 (27.3%) に初経が遅れており、第 6 表に示すごとく一般健康婦

人を対照とした場合に血栓形成を起したものに初経発来18才以上のものが著明に多い事が分つた。

血栓性静脈炎の発生時期を観察すると放射を進めるに随つて本症が多発する事が分つた。Borak は放射により動静脈はその内皮細胞の腫張を起すために内腔が狭められ、放射量が更に増えると血管壁に浮腫が起り、更に大量では血管壁の炎症を起して遂に血管を完全に閉塞すると述べているが、子宮頸癌の放射の場合股静脈にまで大量の放射線が作用するとは考えられない。放射により血液成分に変化が起ることは十分考えられ本症発生と幾分の関係はあるであろうが、それよりも線分割放射よりラヂウム放射へと放射が進むに随つて骨盤内炎症を惹起する率が増えることが、放射の進行と共に本症の漸増する最大の原因と思われる。放射療法に特有なレントゲン宿酔と血栓性静脈炎との関係を調査してみると第7表のごとく、宿酔のあるものに本症が多発する傾向を認めた。この事実からも放射という特殊な因子が血液成分等に変化を起して、それが本症を惹起する原因の一部を占めていることがうかがわれる。

### 3. 好発部位

血栓形成が下肢に多い理由としては心臓より最も遠く血流が弱り易い為と一般に考えられている。また右下肢よりも左下肢に頻発する理由としては局所解剖学的に左側総腸骨静脈が右側よりも動脈の交叉による圧迫を受ける程度が強いためと説明されている。S字状結腸部の瓦斯充満、糞便蓄積による圧迫を指摘している人もある。当教室の放射例は11例全例が下肢深部静脈であり内1例のみ下肢表在静脈にも併発を見た。左右別では血栓形成11例中8例(72.7%)、血栓性静脈炎のみについては9例中6例(66.7%)が左側に発生した。一方当教室の手術例では84例全例が下肢深部静脈であり、75例(89.2%)が左側であつた。即ち放射例に幾分左側発生率が低いようではあるが大差はなく、大体従来報告と同様であつた。

栓塞は手術例では8例中肺栓塞5例、脳栓塞3例となつているが、放射例では肺栓塞1例のみであつた。従来報告よりみても栓塞は肺に最も好発するようである。

### 4. 経過及び予後

術後の血栓形成の予後は極めて良好と言われており当教室の手術例でも3週以内に61%が治癒している。放射例では血栓性静脈炎9例中4例(44.4%)が3週までに治癒しているが、術後血栓とことなり入院末期に罹患するものが多い関係上、不治のまま退院したものが4例ありこの内に発病以来2週以内に退院したものが2例ある状態にして、この事を考慮に入れるなれば手術例と大差ない様に見える。

然し第9表に示すごとく、入院中死亡したものが血栓形成11例中3例、血栓性静脈炎9例中2例に認められ血栓形成を見る例では入院中に死亡する者が有意に多い事が分つた。然し血栓性静脈炎が直接死因となつたものは1例もなく何れも他の合併症で死亡している(肺栓塞1例、敗血症1例、尿毒症1例)。

放射例に於ける血栓、栓塞の予後は極めて不良であると Maliphant は述べているが、永久治癒と本症との関係をみると全例が極めて早期に癌で死亡しており(1年以内7例、2年余1例)、その予後は極めて不良であることを痛感した。

栓塞の発生はこれに先行する血栓形成の臨床症状の不明な場合が多く、兼松も術後7日目に左側下肢血栓性静脈炎を起し18日目に肺栓塞を併発した1例を除き他の7例は何れも突発したと述べている。放射例の血栓は Krönig 手術後3日目に左側下肢静脈血栓症を起し約2時間後に肺栓塞を起し更に約4時間後に死亡した例である。栓塞の予後が極めて悪いのはいうまでもなく、吾々の例も死亡し、手術例でも前記の血栓に栓塞を併発した1例を除き他の7例は何れも死亡している。

## 結 論

昭和9年4月より昭和29年12月までの岡

大産婦人科における子宮頸癌放射療法患者、1974例について血栓形成および栓塞の統計的観察を行い併せて当教室の術後の本症の統計成績との比較を試みた。

1. 発生頻度は血栓形成0.56% ( $0.92 \geq P \geq 0.36$ ), 血栓性静脈炎0.46% ( $0.72 \geq P \geq 0.28$ ): 栓塞0.05% ( $0.25 \geq P \geq 0.02$ )であり、血栓形成は術後のものに比し有意に少なかった。

2. 血栓形成は41才以上に多発する傾向はあるが、術後のもの程著明ではなかった。

3. 血栓性静脈炎は貧血せるものに多発する傾向はあるが、術後のもの程重要な関係を認めなかった。

4. 血栓形成は悪液質のあるものに有意に

頻発する。

5. 血栓形成を認めたものに、初経発来の遅い者が多い。

6. 血栓性静脈炎はレントゲン宿酔のあるものに多発する傾向がある。

7. 血栓性静脈炎と骨盤内炎症との間に極めて重要な関係を認めた。

8. 血栓性静脈炎は放射を進めるにしたがつて増加する。

9. 血栓性静脈炎を起せるものの永久治癒成績は極めて不良である。

10. 其他の諸統計は従来のもものと大差がなかった。

(欄筆するに臨み御指導ならびに御校閲を賜った恩師八木教授および秋本講師に深甚なる謝意を表す)

#### 文

- 1) 兼森：産婦人科の世界，6巻，11号，昭29年。
- 2) 三浦：岡山婦人科会報，4号，昭18年。
- 3) 木田・中四国地方部会誌，1巻，2号，昭27年。
- 4) 松岡：近畿婦人科学会雑誌，15巻，5号，昭7年。
- 5) 大塚：臨床婦人科産科，5巻，5号，昭26年。
- 6) Yagi: Internationale Tagung über Thrombose und Embolie, Basel, 1954.
- 7) Georg: Strahlenther., Bd. 80, 1949.

#### 献

- 8) Ward: Am. J. Obst. Gyn., 25, 1933.
- 9) Kessler: Strahlenther., Bd. 44, 1932.
- 10) Stacy: Am. J. Roentgenol., 19, 1938.
- 11) Schwenger: Geburtsh. u. Frauenheilk., 13, 1953.
- 12) Westmann: Lancet, 231, 1936.
- 13) Maliphant: J. of Obst. and Gyn. of British Emp., Vol. 46, 1939.
- 14) Borak: Strahlenther., Bd. 77, 1948.

From the Dept. of Obst. & Gynec. Okayama University (Director: Prof. Dr. Hideo Yagi)

### On the Formation of Thrombi and Emboli during the Radiological Treatment in Cancer of the Uterine Cervix

(Data of 21 years from 1934 to 1954 at the Dept. of Obst. & Gynec., Okayama University)

By

Isamu Nagase, M. D.

Yoshinori Masaoka, M. D.

During twenty one years from 1934 to 1954, there were 1,974 cases treated by radiation therapy in the gynecological department of Okayama University. The authors have made

statistical observations on the formation of thrombi and emboli, making a comparison with the result in the operated cases.

Data obtained were as follows: --

The formation of thrombus; 11 cases (0.56%), in which 9 cases (0.46%) were thrombophlebitis. It was markedly less in number comparing with that in operative cases. The embolus was only one case (0.05%). The formation of thrombi showed a tendency to occur much frequently in patients over 41 years and in anemic cases. It was evident that the formation of thrombi occurred much in cachectic women and in patients who had retarded menarche. It was proved that the thrombophlebitis occurred much in cases complicated with intrapelvic inflammation and increased in number along with radiation processes. Every thrombophlebitic patient died of the recurrent cancer in the early course, and the permanent cure was very doubtful.

---