

# cytidine diphosphate choline の 抗血栓形成に関する実験的研究

東京女子医科大学外科学教室 (主任 織畑秀夫教授)

大学院学生 花 輪 千 春  
ハナ ヲ 千 春

(受付 昭和49年2月28日)

## The Experimental Study on the Antithrombogenic Action of Cytidine Diphosphate Choline

Chiharu HANAWA, M.D.

Department of Surgery (Director: Prof. Hideo ORIHATA)  
Tokyo Women's Medical College

Presently available arterial or venous catheters are thrombogenic and their insertion are frequently followed by arterial or venous thrombosis or embolism. Prevention of these complication was attempted by using cytidin diphosphate choline, the metabolic precursor of lecithin which is a substance known to decrease the surface tension of the blood.

The teflon catheter was inserted into the inferior vena cava of dog through the right femoral vein and left for two weeks. Thrombus formation around the indwelling catheter was studied by serial vena cavography and by autopsy. In the control group, where cytidine diphosphate choline was not used, thrombus formation around the teflon catheter was always prominent, whereas in the experimental group, in which 100 mg/kg/day of cytidin diphosphate choline was administered intramuscularly starting the day before insertion of catheter, thrombus formation after two weeks was 27 percent. Besides the IVC indwelling catheter experiments, the day to day observation of thrombus formation using the thermometric thrombus monitoring device was made, and the effectiveness of the drug was also confided.

The preventive effect against thrombus formation of this drug was considered to be derived from the changes of platelet aggregation pattern and blood viscosity.

### 目次

- 第I章 緒言
- 第II章 実験方法
- 第III章 実験成績
  - 第1節 下大静脈内留置カテーテル法
  - 第2節 交叉熱電対による血栓検出法
  - 第3節 小括
- 第IV章 総括および考按
- 第V章 結語

### 文献

#### 第I章 緒言

最近、カテーテル電極、人工弁、中心静脈カテーテルなどを心血管内に留置する機会がふえてい  
る。これらの材料として silicone rubber, methyl-  
metacrylate, Teflon, Dacron, などが現在広く使わ  
れており、また Gott<sup>1)</sup> らにより材料の研究や開発  
も多くなされてきたが、抗血液凝固性の点で充分

でなく、これらの既往の高分子材料を用いてもなお血栓形成の大きな原因となり得るものと思われる。とくに、循環動態の把握や長期にわたる静脈栄養輸液などに用いる大静脈留置カテーテルによる血栓形成は、剖検上90%以上にみられ、臨床上周知な合併症の原因となることが報告されている。一方、最近初音ら<sup>6)7)</sup>は、lecithinが血液の界面活性を増加させることを利用して、その前駆物質である cytidine diphosphate choline (以下 CDP choline と略す)を犬を用いて筋肉内注射し、人工代用血管の静脈移植の際の血栓防止に著効を示したことを報告している。そこで著者は、静脈内カテーテル留置時における血栓形成が CDP choline により防止し得るのではないかと考え、一連の実験的研究を行ない満足すべき結果を得た。抗血栓性の判定法として新たに、下大静脈内留置カテーテル法<sup>9)</sup>および交叉熱電対法<sup>13)</sup>を考案し、カテーテル周囲に生じる血栓を観察すべく、犬を用いて大腿静脈から下大静脈にカテーテルを挿入し、その前後に CDP choline を投与してその血栓防止効果を検討した。また CDP choline の血栓防止効果発現の機序を考察するために、犬血液を用いて界面活性増加に伴う血液粘度の変化について検討を加えた。

## 第II章 実験方法

### 第1節 下大静脈内留置カテーテル法

#### 第1項 実験動物および材料

体重約15kgの雑種成犬31頭を用いた。静脈内留置カテーテルには、CVPカテーテル (Hakko K.K. 製, G 19, 長さ30cm)を用いた。

#### 第2項 手術方法

##### 1) 対照群

##### (1) 非投与群

実験犬はペントバルビタールナトリウムにて静脈麻酔を行なつた後、仰臥位に固定し、右大腿静脈を静脈切開して、内腔を生理的食塩水で満したCVPカテーテルを胸腔内下大静脈に向つて挿入した。カテーテル末端部は皮下に埋没し、切開創は一次的に縫合閉鎖した(図1)。このままの状態を術後2週間放置した。

##### (2) プラセボ投与群

前述と同様の手術操作を行なう前日より、CDR choline プラセボ (生理的食塩水) を CDP choline 投与群と同

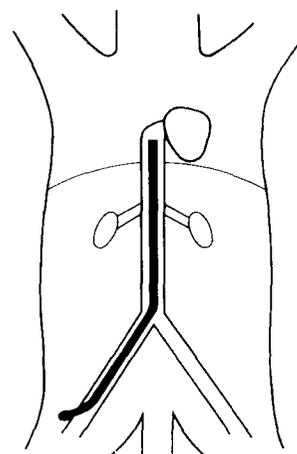


図1 IVC内カテーテル留置図

量筋肉内注射し、その後連日2週間にわたりプラセボを筋肉内注射した。

##### 2) CDP choline 投与群

##### (1) 2週間連日投与群

手術操作を行なう前日より、CDP choline 100mg/kgを筋肉内注射し、術後2週間連日投与を続けた。

##### (2) 1週間投与後2週間放置群

手術操作を行なう前日より、CDP choline 100mg/kgを筋肉内注射し、術後同量を1週間投与した。投与中止後、さらに2週間放置生存させた。

##### (3) 1週間放置後1週間投与群

手術操作を行なつた日より1週間無処置で生存させ、その後 CDP choline 100mg/kgを1週間連日筋肉内注射した。

#### 第3項 血栓形成状況の判定法

##### A. 下大静脈造影

対照群および投与群の全例につき、術後2週間目に左大腿静脈に静脈切開を加え、エラスターを挿入し、76%ウログラフィン20mlを注入して下大静脈造影を行なつた。

##### B. 剖検および組織学的検査

下大静脈造影後、脱血により犬を屠殺し、正中で胸腹部を開き、下大静脈を全長に亘り開いてカテーテル周囲および血管内の血栓形成状態を肉眼的に観察した。また一部では、血栓形成部位の静脈壁を血栓と共に採取し、10%ホルマリン溶液で固定後、ヘマトキシリン・エオジン染色を行ない、組織学的変化を検討した。

### 第2節 交叉熱電対による血栓検出法

#### 第1項 原理

前項、下大静脈内留置カテーテル法のみでは、血栓形成の経時的変化を測定することができない。そこで、新しく考案した交叉熱電対を用いる血栓検出法<sup>13)</sup>によつて、CDP choline 投与犬でのカテーテル表面の血栓形成の経時的変化を検討した。

この方法の原理は、血栓の生成によりカテーテル表面の熱移動現象に変化が生じることを利用して、カテーテル内腔に交叉熱電対式組織血流計プローブを挿入する簡単な手法である。血流プローブは、加熱用、測温用の2対の熱電計から成り、加熱用エレメントに一定の微小電流を流し加熱すると、カテーテル内部から周囲血流への局所的な熱の放散が起こる。一方、材料の外表面に血栓が形成されると、生成した血栓は大きな伝熱抵抗を与えるので、うっ熱が起こり、カテーテル内部の局所温度が上昇する。この温度を測温用熱電対により検出し、この熱起電力を生成した血栓層の厚みの指標として利用することができる。

## 第2項 手術方法

### 1) 対照群

第1節に述べた手術方法により約15kgの雑種成犬10頭を用い、CVPカテーテルを下大静脈に挿入し、カテーテル内に血流計プローブを挿入固定する。プローブリード線は皮下を通して大腿部から肩甲骨間部まで導き、この部分にコネクタを固定する。手術日より無処置にてコネクタを熱起電力増幅回路に連結し、測温して血栓形成の経日変化を測定した。

### 2) CDP choline 投与群

約15kgの雑種成犬8頭を用い、前体と同様の手術操作を行なう直前より CDP choline 100mg/kgを筋肉内注射し、その後連日同量の CDP choline を投与しながら経日変化を測定した。

## 第III章 実験成績

### 第1節 下大静脈内留置カテーテル法

#### 1. 対照群

##### (a) 静脈造影所見

カテーテル周囲の薄い膜様血栓および血管壁の小さな血栓は読影困難で、大きな血栓のみ読影できた。陰影欠損として認められたのは5例中4例で、1例は読影できなかった。写真1に示す例は、腎静脈流入部より少し下方から数cmにわたつて血栓形成が陰影欠損としてみられる非投与群の1例である。

##### (b) 剖検所見

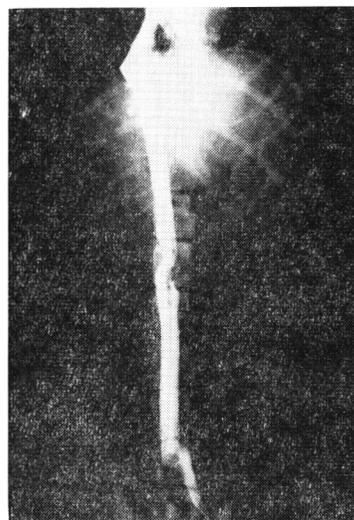


写真1 非投与群下大静脈造影所見。矢印の部位に血栓形成が陰影欠損として認められる。

#### 1) 非投与群

表1および図2に示す如く、カテーテル周囲の膜様血栓は5例全例に認められ、そのうち1例は1～3cmの血栓、4例は3cm以上の血栓であつた。腎静脈流入部より下の大静脈内血栓形成は5例全てに認められた。うち2例は1～3cm、3例は1cm以下の血栓であつた。腎静脈より上の腹部大静脈においては、5例中3例に血栓を認め、1例は1～3cmの血栓、2例は1cm以下の血

表1 対照群血栓形成状態

	犬 No.	カテーテル周囲膜様血栓	下大静脈		
			腎静脈より下	腎静脈より上	胸腔内
対	非投与群	1	卅	卅	卅
		2	卅	+	+
		3	卅	卅	卅
		4	卅	+	卅
		5	卅	+	卅
照	群	1	卅	+	卅
		2	卅	+	卅
		3	卅	卅	+
		4	卅	+	+
		5	卅	卅	+

但し + : 0～1cmの血栓  
 卅 : 1～3cmの血栓  
 卅 : 3cm以上の血栓

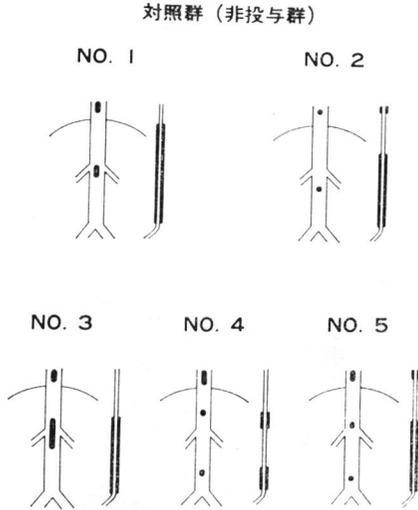


図2 血栓形成状態

栓であった。胸腔内下大静脈においては、5例全てに血栓形成があり、うち4例は1～3 cmの血栓、1例は1 cm以下の血栓であった。

## 2) プラセボ投与群

カテーテル周囲の膜様血栓は5例全てに認められた。そのうち3例は長さ3 cm以上の血栓であった。腎静脈より下の下大静脈内血栓は5例中4例に認められ、うち2例は3 cm以上、1例は1～3 cm、1例は1 cm以下の血栓であった。腎静脈より上の腹部下大静脈内には5例中2例に血栓を認め、1例は1～3 cmの血栓、1例は1 cm以下の血栓であった。

### (c) 組織学的検査

血栓形成部位の血管壁の組織学的変化については、血管内膜への白血球浸潤、類線維素性壊死、線維化などがみられた。また中膜にも軽度の線維化がみられた(写真2)。

## 2. CDP choline 投与群

### (a) 静脈造影所見

前述した如く大きな血栓のみ読影可能であり、2週間連日投与群では数例を除いては血栓が小さいので読影困難であった。写真3に示す2週間連日投与群の1例は、カテーテル留置部の全長にわたり全く血栓形成のなかつた例である。

### (b) 剖検所見

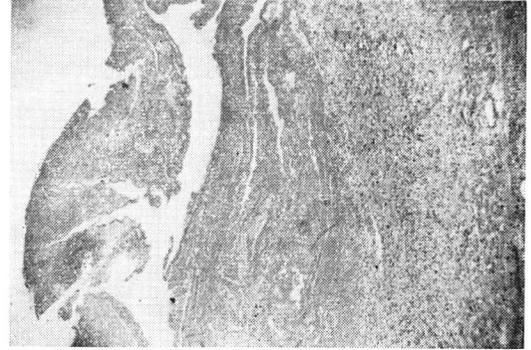


写真2 対照群の1例における血栓形成部  
の下大静脈壁の組織学的所見

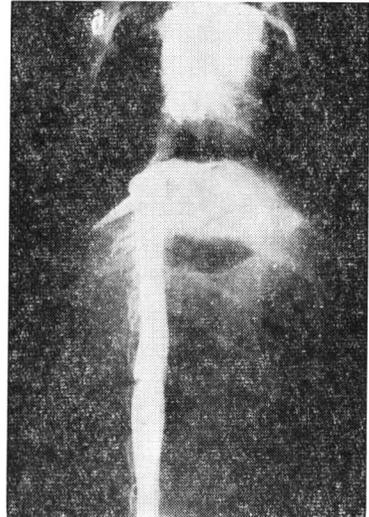


写真3 CDPコリン2W投与群、下大  
静脈所見、血栓形成なし。

### 1) 2週間連日投与群

表2、図3、4に示す如く、11例中4例には血栓形成が全くなかつた。腎静脈流入部より下の下大静脈の血栓形成は11例中7例に認められた。血栓の長さは0～1 cmのものが3例、1～3 cmが2例、3 cm以上が2例であった。腎静脈流入部より上の腹部下大静脈においては11例中1例に血栓を認め、大きさは1～3 cmであった。胸腔内下大静脈の血栓形成は11例中わずかに1例のみで、1 cm以下の血栓であった。またカテーテル周囲の膜様血栓は11例中3例に認めた。

### 2) 1週間投与後2週間放置群

表2 投与群血栓形成状態

	犬 No.	カテ テル 周 囲 膜 様 血 栓	下大静脈		
			腎静脈 より下	腎静脈 より上	胸腔内
CDP コリン 投与群	二 週 間 投 与	1	—	—	—
		2	—	卅	—
		3	—	—	—
		4	卅	卅	卅
		5	—	—	—
		6	—	—	—
		7	—	卅	—
		8	—	+	—
		9	+	+	+
		10	卅	卅	—
		11	—	+	—
二 週 放 置 後	1	卅	卅	卅	
	2	卅	卅	卅	
	3	卅	卅	+	
	4	+	—	卅	
	5	卅	+	卅	
一 週 放 置 後	1	卅	卅	—	
	2	卅	卅	卅	
	3	卅	卅	卅	
	4	卅	卅	卅	
	5	卅	卅	卅	

カテーテル周囲の膜様血栓は5例全てに認められ、4例は3cm以上、1例は1cm以下の血栓であった。腎静脈より下の下大静脈内血栓は5例中4

CDPcholine2W投与群

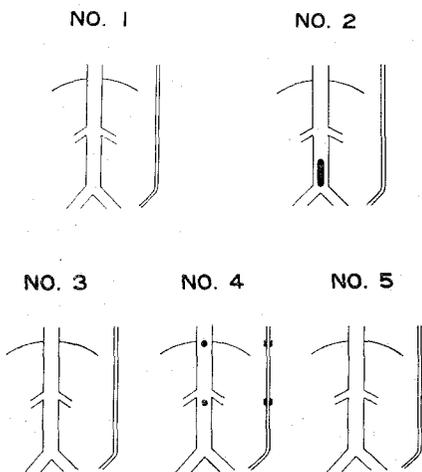


図3 血栓形成状態

CDPcholine2W投与群

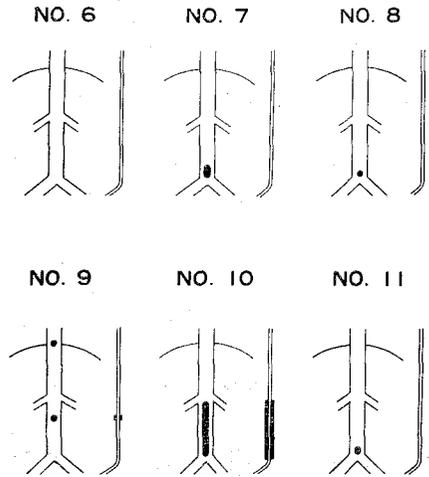


図4 血栓形成状態

例に、腎静脈より上の腹部下大静脈内血栓は5例全てに、胸腔内下大静脈内血栓は5例中3例に認められた。

3) 1週間放置後1週間投与群

カテーテル周囲膜様血栓は5例全てに認められ、全例3cm以上の血栓であった。腎静脈より下の下大静脈内血栓は全例に認められた。腎静脈より上の腹部下大静脈内血栓は5例中4例に、胸腔内下大静脈内血栓は5例中3例に認められた。

(c) 組織学的所見

血栓形成部位の血管壁の組織学的変化は、対照群のそれと全く同様の変化を示した。

第2節 交叉熱電対による血栓検出法

1. 対照群

図5に示すごとく、10例のうち9日間経過を観察し得たのは2例、10日間1例、11日間1例、13日間3例、15日間1例、18日間1例、20日間1例であった。観察日数にこのような差があるのは、皮下リード線の断線などにより測定不能となつたためである。図の縦軸 compensating voltage はプローブ熱起電力の補償電圧を示し、正への変動が血栓が生成していることを示す。1~10μV の変化を示したものは2例、11~20μV の変化を示したものは5例、21~30μV の変化を示したものは2例、30μV 以上の変化を示したものは1例で

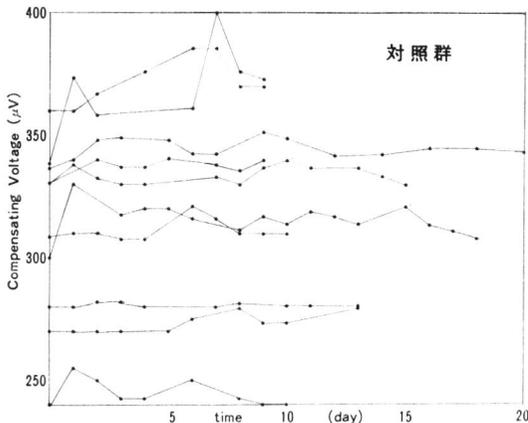


図5 交叉熱電対による血栓形成状況

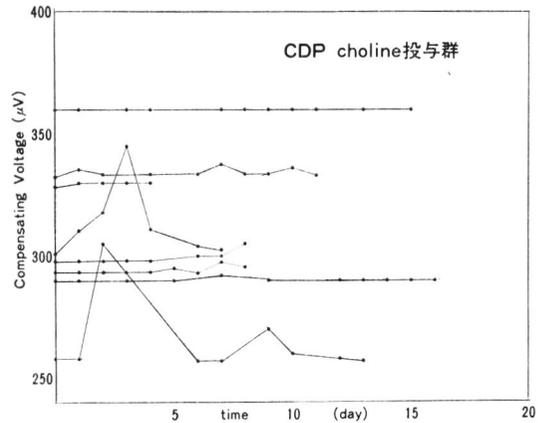


図6 交叉熱電対による血栓形成状況

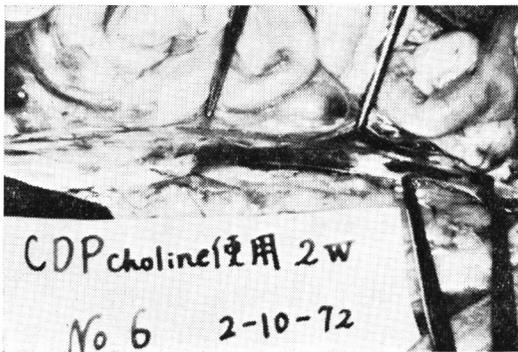


写真4 CDPコリン2W連日投与群の剖検所見。カテーテル全長に亘り血栓形成は認められない。

である右大腿静脈を結紮しているので、血流が殆どないためであり、したがって下大静脈内に生じる血栓のみを問題とした。

下大静脈内に生じる血栓は、腎静脈流入部より下方に最も生じやすいとされているが、この実験においても非投与群では全例に、CDP choline 連日投与群にも11例中7例に血栓形成を認めた。しかし表4、5で示すように、7例中5例は明らかに大腿静脈結紮部に生じた血栓が上方に延びて来た形のものであった。腎静脈流入部より上方の腹部下大静脈の血栓形成例は、非投与群の5例中3例に比し、2週間投与群ではわずかに11例中1例であった。

あつた。

2. CDP choline 投与群

図6に示すように8例のうち4日間観察し得たものは1例、7日間1例、8日間2例、11日間1例、13日間1例、15日間1例、16日間1例であつた。

8例中全く変化を示さなかつたものが1例あり、他の5例は10 $\mu$ V以下の変化、2例は30 $\mu$ V以上の変化を示した。

第3節 小括

以上の実験での結論をのべる。まずIVCカテーテル法による剖検結果について、主として非投与群とCDP choline 投与群とを比較検討してみると、対照群、投与群とも右総腸骨静脈の血栓形成率は100%であるが、これはカテーテル挿入部

胸腔内下大静脈の血栓形成は、非投与群では全例に認めたが、2週間投与では1例のみにカテーテル先端が静脈壁を損傷したために生じたと思われる血栓が認められた。

カテーテル周囲に生じた膜様血栓については、表1、2では形成部位は問題にせず、血栓の長さだけを記した。非投与群は全例に血栓を認めたのに比し、2週間投与群では11例中3例と膜様血栓形成は軽度であつた。

血栓の性状については、対照群と投与群の間に差異はなく、白色血栓、赤色血栓、膜様血栓のいずれも認めた。病理組織学的検査においても、血栓形成部位の静脈壁の変化は、対照群も投与群も全く同様な変化を示した。

2週間投与群の結果を更に確かめる意味で、術

後1週間投与後2週間放置、術後1週間放置後1週間投与の2群を加えたが、その結果は表2に示す如く、血栓形成は対照群とほぼ同程度にみられ、したがって CDP choline 投与による血栓阻止は、カテーテル留置期間中の連続投与によつてのみ効果を示すものと考えられる。

次に交叉熱電対法による血栓検出法での結果を、対照群と CDP choline 投与群とについて比較検討する。対照群10例においては全く血栓の生じなかつたものは1例もなかつた。10 $\mu$ V 以下の変化のものも2例に留まり、最高の変化を示した1例は60 $\mu$ V であつた。

CDP choline 投与群8例では、全く血栓の認められなかつたものが1例あり、残り7例中5例は10 $\mu$ V 以下であつた。最高値は40 $\mu$ V で2例認められた。図5と図6を比較すると、対照群では血栓の形成に周期的変化がみられるが、CDP choline 投与例では観察期間中全く血栓の形成がみられないか、または初期に軽度の血栓形成がみられ、その後線溶系が亢進し、植込み時のレベルに復し、そのまま経過するという例が多い。

この方法によつても、先の下大静脈留置カテーテル法の場合と同様に、CDP choline の抗血栓性が示された。

#### 第IV章 総括および考按

カテーテル血栓の危険性についてはすでに多くの報告があり、また血栓の形成がきわめて短期間に起こることについても多く報告されている。Formanek によれば、経皮カテーテル法による血管造影施行中に、すでにカテーテル血栓を生じているという。

カテーテル血栓の評価法は、現在 1) 材料の小片を心房内に入れる方法、2) Gott の IVC ring による方法の二つであるが、著者らが考案した下大静脈内留置カテーテル法に比し、操作が煩雑で、また Gott の ring では血管とのサイズ適合の問題、血管との縫合辺縁部の血栓形成の問題などがあり、その点、本法は簡単な静脈切開のみで可能であり、しかも比較的血流の遅い静脈内での検査なので、より厳しいテスト条件を備えているものと考えられる。下大静脈内で最も血栓が生じ

やすいのは腎静脈流入部より下方とされており、この実験でも同様の結果を得たが、これは多分カテーテル挿入時の大腿静脈結紮、腎静脈流入部に生じる血流の渦、IVC内血流量、流速などとの関係によるものと思われる。胸腔内下大静脈に生じる血栓は主としてカテーテル先端が血管壁を損傷しやすいこと、腹腔内圧と胸腔内圧との相違などの原因によると思われる。

また経過観察に欠かせない静脈造影検査については、写真に陰影のむらが生じるため読影に困難をきたした。特に、比較的太い静脈分枝が入り込む場所では、造影剤が血流に流されるため、ますますカテーテル周囲の陰影は不明瞭となる。したがって静脈造影のみでは血栓形成を完全に知る事はできず、また陰影欠損として明瞭に認められるような血栓は、比較的大きい血栓とみなしてよいと思われる。

そこで交叉熱電対法を用いて血栓形成経過を追うことを試みた。この方法では、熱電対を用いて血栓を定量的に測定でき、したがって微少な変化も測定し得た。また血栓形成の経日変化の測定も、犬を麻酔することなくコネクターを熱起電力増幅回路に連結するだけで簡単にできる。図5、6のように、カテーテル血栓は1週間程度の周期で凝固相、線溶相を繰り返していることがわかる。したがって血栓形成はこの動的平衡を考慮する必要があり、そのためにも本法の如き測定法は有用であると考えられる。

このように本研究で用いた下大静脈内留置カテーテル法および交叉熱電対を用いる方法は、いずれも本研究の過程で開発した新しい方法であるが、生体内での血栓形成の判定法としては多くの利点を有しており、本研究の手法としては適切なものであらうと思われる。これらの方法によつて CDP choline に抗血栓作用があることが確かめられた。

CDP choline のこのような効果の発現機序に関しては、現在のところまだ明らかではない。界面活性物質としての CDP choline についてはすでに南ら<sup>9)11)</sup>によつて報告されている如く in vitro にて犬血清に CDP choline を添加し、界面張力

も測定して界面活性上昇作用を実証している。その際南らは *in vitro* にあたかも強力な界面活性物質が血清中にて新生されたごとくであつたと言ひ、同血清を用いて Folch の方法によつて脂質分析を行なつた結果では、対照群に比して各分画について有意な差は認められなかつたと報告している。

しかしその後吉村らにより薄層クロマト法において、特異なスポットを確認したとも報告されている<sup>12)</sup>。したがつて CDP choline そのものの作用か、あるいは CDP choline 投与により生合成された lecithin の作用かは、なお明らかではないが、投与された CDP choline が血清に作用し血液の界面活性が高まり、したがつてカテーテルと血液との間の界面活性も高まり、あたかも濡れの現象のごとく、血栓の付着を困難にするのではないかと思われる。

すでに生じた血栓を溶解する作用は CDP choline には期待できないが、これは1週間 CDP choline 投与後1週間放置群の実験でも証明された。

界面活性上昇による血栓形成阻止現象をさらに具体的に把握すべく、血液の粘度の変化を検査した。実験は凝固因子をとり除いた犬血清を用いて Ostwald 型毛細管粘度計により粘度測定を試みた。雑種成犬(約15kg)を4頭用ひ、採血は1頭につき CDP choline 投与前、CDP choline (100 mg/kg) 1週間投与後、2週間投与後、投与中止1週間後、投与中止2週間後の各時点で、外頸静脈より約10~15ml ずつ採血した。この血液を遠心分離して血清をとり、これを用いて血清の粘度測定を試みた。結果は図7に示したごとく、血清の粘度は、投与前、CDP choline 投与後、投与中止後の各時点で、4例ともそれぞれ異なつた変化を示した。投与前に比し投与後の方が粘度が高くなつたものもあり、大差ないもの、又は低くなつたものもあり、何れ共通した変化は得られなかつた。投与中止後の変化も同様に共通したものはなかつた。したがつて CDP choline 投与による血清粘度の変化について明確な結論は下し難い。次に全血液の粘度測定を試みた。全血液は血清と異

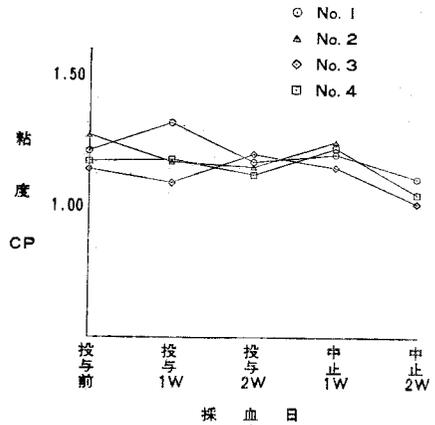


図7 CDP choline 投与犬の血清粘度

なり非 Newton 流体であるので Brookfield 回転粘度計 (LVT-CIP 型) を用ひ、37°C で血液の粘性特性の測定を行なつた。試料には雑種成犬(約15 kg)計5頭を用ひ、ペントバルビタール麻酔下でヘパリン採血による血液 1 ml を使用した。採血は1頭につき CDP choline 投与前、CDP choline 100mg/kg投与後30分、1時間、1時間30分、2時間の各時点で行なつた。実験結果の1例を図8に示す。

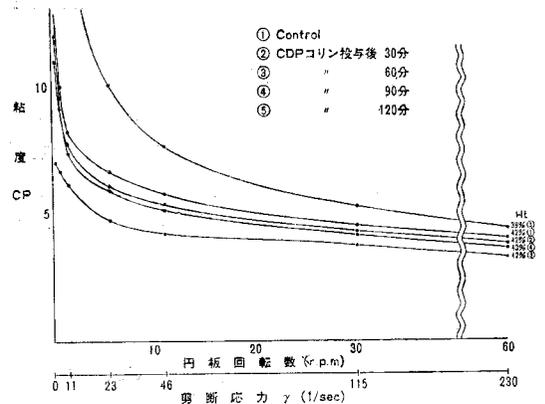


図8 CDP choline 投与犬の血液粘度曲線の1例

血液粘度測定を行なつた6例全てに、2時間の実験中にヘマトクリット値の動揺があり、図9に示すような粘度曲線では CDP choline 投与による粘度変化についての判定はできなかつた。ヘマトクリット値の相違を補正するために、Casson の式  $\tau^{1/2} = \tau_y^{1/2} + S\gamma^{1/2}$  ( $\tau$ : 剪断応力,  $\gamma$ : 剪断速

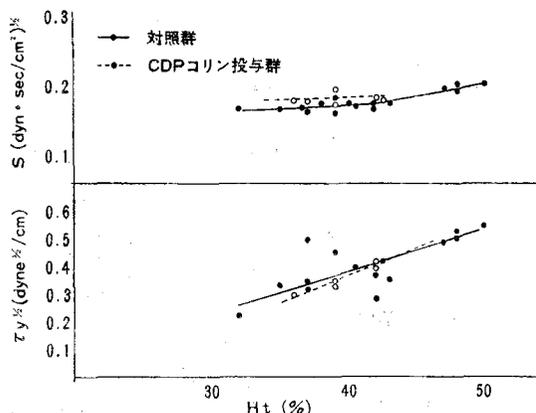


図9 CDP コリン投与群および対照群の全血液粘度特性

度、 $\tau_y$ ：降伏剪断応力、 $S$ ：傾き)によつて、全血液の粘性特性を二つのパラメーター $\tau_y$ と $S$ で表わした。この際、 $\tau_y^{1/2}$ および $S$ は小さいほど粘度もより低いことを示す。全血液の粘度別測定を行なつた全例についての結果は図9に示す如くで、 $\tau_y^{1/2}$ とHtcとの関係においては、CDP choline投与前と投与後の変化の相関々係を見出すことはできなかつた。 $S$ とHtcとの関係においては、投与前より投与後の $S$ の方がやや低値を示している。Casson式の降伏剪断応力はほとんど変化せず、勾配 $S$ のみがやや小さいことから考えると、赤血球相互の干渉、粘着に何らかの変化が起こつてることが想像されるが、CDP cholineの著明な抗血栓性を説明するほど顕著な粘性低下ではない。

最近、隅田ら<sup>14)</sup>はCDP cholineの血小板凝集能に及ぼす影響に関して報告している。それによると、ヒト血小板浮遊液を用いてaggregometerにてADP凝集能を測定したところ、CDP choline投与血清に血小板凝集抑制を認めた、という。この報告は大いに興味をもたれる。著者らも現在ガラス板法による血小板凝集能の変化を試みているが、まだ発表するにいたっていない。今後さらに検討を加える予定である。

## 第V章 結 語

界面活性剤であるCDP cholineを用い、カテーテル血栓形成に対する阻止作用について検討を

行ない、次のような結果を得た。

- 1) 対照群には全例に著明な血栓形成を認められた。
- 2) カテーテル挿入前日より2週間の留置期間中、連日100mg/kgのCDP choline投与を行なつた群に、明らかな血栓阻止効果を認めた。
- 3) カテーテル挿入後1週間CDP cholineを投与し、その後無処置のまま2週間カテーテルを留置しておいた群、およびカテーテルを挿入して1週間無処置とし、その後1週間CDP cholineを投与した群では、血栓阻止効果は全く認められなかつた。
- 4) 交叉熱電対法による血栓形成測定において、 $10\mu V$ 以上の変化を示したのは対照群では $9/10$ 例、CDP choline連日投与群では $2/8$ 例であつた。
- 5) 血液粘度測定において、CDP cholineは血液粘度を低下させる傾向を示した。

以上の実験結果より、カテーテル挿入期間中のCDP choline連日投与によつてカテーテル血栓形成は防止され、投与を中断した場合、および一旦形成された血栓に対しては無効であることを知り得た。

血液の界面活性と血液粘度との関係については、血液の活性が高まると粘度は低くなるのではないかと予想される結果を得た。

今後臨床においても、CDP cholineは、ヘパリン禁忌の症例に対し、有効な一血栓形成阻止剤となり得るのではないかと考えられる。

稿を終るにあたり、ご校閲を賜つた恩師織畑秀夫教授、終始ご指導を頂いた聖マリアンヌ医科大学外科出月康夫助教授、ならびに大学理論外科堀原一教授、大島宣雄講師、麻酔科南孝雄助教授、東京大学生産技術研究所橋沢一郎助教授に心から謝意を表します。またCDP cholineにつきご援助を頂いた武田薬品KKに深謝いたします。

## 文 献

- 1) Gott, V.L. and A. Furuse: Antithrombogenic surface, classification and in vivo evaluation. Federation proceedings **30** 1679~

- 1684 (1971)
- 2) **Hashal, V.L., R.G. Ause and P.A. Hoskins:** Fibrin sleeve formation on indwelling subclavian central venous catheters. *Arch Surg* **102** 353~358 (1969)
  - 3) **Glancy, J.J., G. Fishbone and E.R. Heinz:** Nonthrombogenic arterial catheters. *Amer J Roentgen* **108** 716~723 (1970)
  - 4) **Fenn, J.E. and H.C. Stansel:** Certain hazards of the central venous catheter. *Angiology* **20** 38~43 (1969)
  - 5) **Formanek, G., R.S. Frech and K. Amplatz:** Arterial thrombus formation during clinical percutaneous catheterization. *Circulation* **41** 833~839 (1970)
  - 6) **Kingsley, Benedict, B.L. Segal and William Likoff:** Principles of Hydromechanics. *Engineering in the practise of medicine* **25** 278~289 (1967)
  - 7) 初音嘉一郎・南 孝雄・窪田 倭・関口守衛：静脈移植に関する実験的研究。脈管学 **11** 317~323 (1971)
  - 8) 初音嘉一郎：静脈移植に関する実験的研究—とくにCDPコリン投与について—日胸外会誌 **17** (11) 1224 (1969)
  - 9) 南 孝雄：界面化学とCDPコリン。医学と界面活性 **1** (41) (1969)
  - 10) 出月康夫・笠原小五郎・花輪千春：下大静脈内留置カテーテルによる抗血栓性材料の in vivo テスト法。医学のあゆみ **83** (2) (1972)
  - 11) 出月康夫・花輪千春・笠原小五郎：静脈内留置カテーテルによる合併症—血栓およびその防止に関する考察—外科治療 **27** (4) (1972)
  - 12) 南 孝雄・岩淵 汲・藤田昌雄・初音嘉一郎：開心術後にしばしば見られる重篤な呼吸困難症に対する薬物学的治療。日胸外会誌 **18** (12) 1102 (1970)
  - 13) 吉村正治：肺表面活性物質について。医学と界面活性第1回研究会記録 (1970)
  - 14) 大野宣雄・出月康夫・花輪千春・笠原小五郎：生体内留置カテーテルにおける血栓形成の検査法。人工臓器 *Supple* **1** 162 (1972)
  - 15) 隅田幸男・城島洋子：C CDP choline, molsidomine および Dipyridamol が血小板凝集能および血栓形成におよぼす影響に関する一考察。医学と界面活性 **4** (1) 108~ (1973)
  - 16) 花輪千春・出月康夫・大島宣雄：cytidine diphosphate choline による下大静脈内留置カテーテル血栓の防止。日胸外会誌 **21** (6) 569~ (1973)