

メシル酸ナファモスタットとセファランチンの併用による小口径静脈再建後早期における抗血栓作用に関する実験的研究

岡山大学医学部第二外科学教室 (指導: 寺本 滋教授)

岡 野 和 雄

(平成3年11月7日受稿)

Key words: 抗血栓作用, メシル酸ナファモスタット, セファランチン, 小口径人工血管, 静脈再建.

緒 言

末梢静脈への小口径人工血管置換の際, 血流速度が遅いことや口径が小さいことから血行再建後早期に血栓形成が起りやすく開存することは極めて難しいのが現状である¹⁾²⁾.

最近, セリン・プロテアーゼインヒターであるメシル酸ナファモスタット (FUT, フサン) の抗凝固作用が注目され³⁾⁴⁾, DICならびに血液透析に臨床応用され評価されている⁵⁾⁶⁾. また咬傷, 白血球減少症に使われているセファランチン (CE) にも細胞膜安定化作用に基づく血小板凝集抑制作用があることが判明している⁷⁾⁸⁾⁹⁾.

今回はこれらの諸点に注目し, 雑種成犬の外頸静脈に小口径ダクロン人工血管を置換し, これらの薬剤の併用による血行再建後早期における抗血栓作用をヘパリン (HE) およびウロキナーゼ (UK) と比較検討し, 興味ある結果を得たので報告する.

対象と方法

実験には体重 8-12kg の雑種成犬 24 頭を用いた. 塩酸ケタミン 15mg/kg 筋注, ペントバルビタール 20mg/kg, パンクロニウム 0.1mg/kg 静注にて気管内挿管を行い人工呼吸器による調節呼吸を行った. 頸部傍正中切開にて外頸静脈を露出した後, 血管鉗子にて血流を遮断し約 1.5cm の長さの外頸静脈を切除した. ついで長さ 3cm, 内径

5mm の Sauvage EXS ダクロン人工血管を自家血でプレクロッチングして置換した (図 1). 吻合は Keeler 拡大鏡 (2.5倍) を用い, 7-0 Prolene による連続縫合にて行った. 手術は同じ術者が行い, 平均吻合時間は 35 分であった. なお血流遮断の際ヘパリンは投与しなかった. 血行再建後, 血流再開と同時に後耳介静脈より薬剤の持続投与を行った. 実験は 4 グループ各

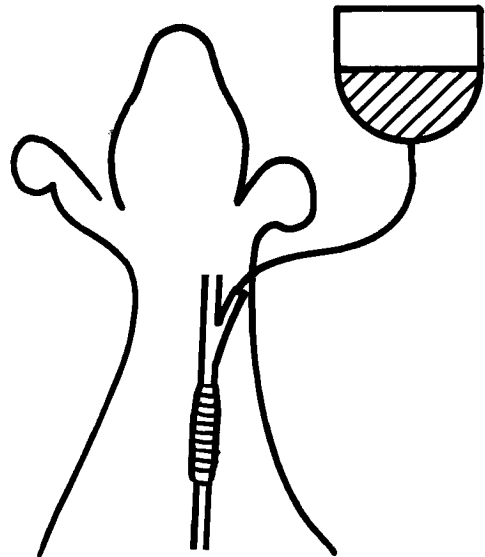


図 1 対象および方法
外頸静脈に長さ 3cm, 内径 5mm の Sauvage EXS ダクロン人工血管を置換した.

表1 実験のプロトコール
24頭の雑種成犬を薬剤により各6頭ずつ4群に分けた。

Group	DRUG
1	CONTROL (5%GLUCOSE)
2	UROKINASE (2000 I.U./kg/h)
3	HEPARIN (0.25 mg/kg/h)
4	FUT-175 (0.3 mg/kg/h) + CEPHARANTHIN (0.7 mg/kg/h)

表2 開存率および血栓の付着率

Group	PATENCY (%)	THROMBUS FORMATION (%)
1. CONTROL	50% (3/6)	100% (6/6)
2. UK	33% (2/6)	100% (6/6)
3. HE	100% (6/6)	0% (0/6)
4. FUT+CE	100% (6/6)	0% (0/6)

6頭に分けておこなった。グループ1は5%グルコースを持続投与し、グループ2はウロキナーゼを2000I.U./kg/hrの速度で持続投与、グループ3はヘパリンを0.25mg/kg/hrで持続投与、グループ4はFUTを0.3mg/kg/hr、セファランチンを0.7mg/kg/hrで同時に持続投与した(表1)。血行再建後3時間にわたって経時的に大腿静脈より採血し血液凝固機能検査(ACT, APTT, AT-III, フィブリノーゲン)を施行した。血行再建3時間後、ドップラー血流計で開存の有無を確認の後、人工血管を摘出しカテーテルより生理的食塩水30ccを重力に従ってゆっくり流して人工血管内面をリンスした。ついで人工血管を長軸方向に開き内面の血栓付着の状態を観察し写真撮影を行った。その後、顕微鏡および走査電顕にて観察を行った。すなわち摘出した人工血管の一部を顕微鏡用試料として10%ホルマリンにて固定した後レジンにて包埋し、トルイジン・ブルー染色を行い顕微鏡にて観察した。走

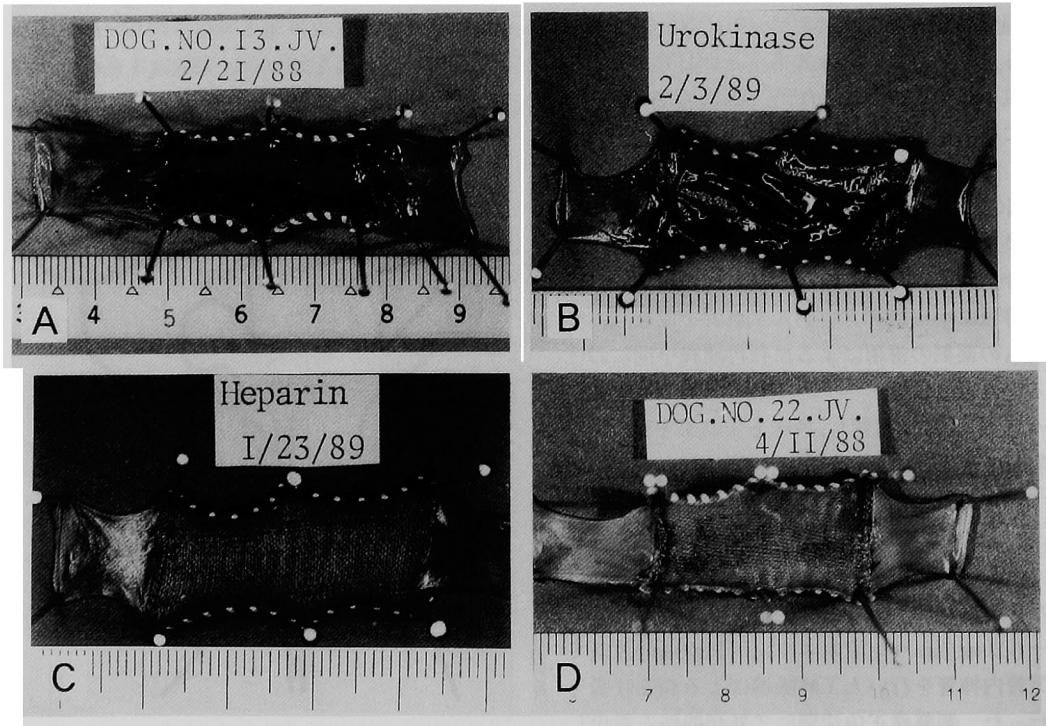


図2 人工血管内面の肉眼所見

A, 対照群。多量の血栓形成を認める。B, ウロキナーゼ群。同様に多量の血栓形成を認める。C, ヘパリン群。血栓形成を認めない。D, FUT+CE群。血栓形成を認めない。

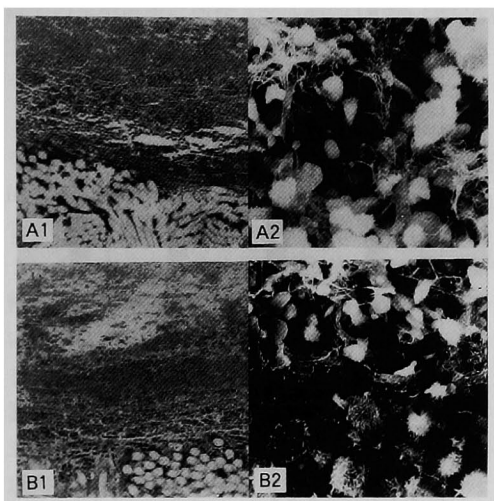


図3 人工血管の光顕像と走査電顕像
A, 対照群. フィブリン網に多量の血球成分の集積が見られる。(A 1, トルイジンブルー染色;×100) (A 2, SEM;×3000). B, ウロキナーゼ群. 同様に多量の血球成分の集積が見られる。(B 1, ×100) (B 2, ×3000).

走査電顕用試料は2.5%グルタルアルデヒドで固定しオスミウム酸で再固定した後, エタノール脱水, 臨界点乾燥を行い白金パラジウムでコーティングし走査電顕にて観察を行った.

結 果

1. 開存率および血栓付着の割合 (表2)

対照群および UK 群では全例 (6/6, 100%) 血栓形成が見られ, 対照群で半数 (3/6, 50%), UK 群では半数以上 (4/6, 67%) が閉塞した. HE 群と FUT+CE 群では血栓形成は見られず (0/6, 0%), 全例開存し対照群と有意差を認めた ($P<0.05$). 対照群と UK 群では有意差は認められなかった.

2. 肉眼所見

対照群では人工血管内面を多量の血栓が覆った. また予想に反し UK 群でも多量の血栓の付着が見られた. これに対し HE 群, FUT+CE 群では血栓の付着は認められなかった. (図2).

3. 光顕所見 (人工血管横断面) および走査電顕所見

対照群では人工血管内面の表面にフィブリン網に多量の赤血球, 白血球, 血小板の集積が見

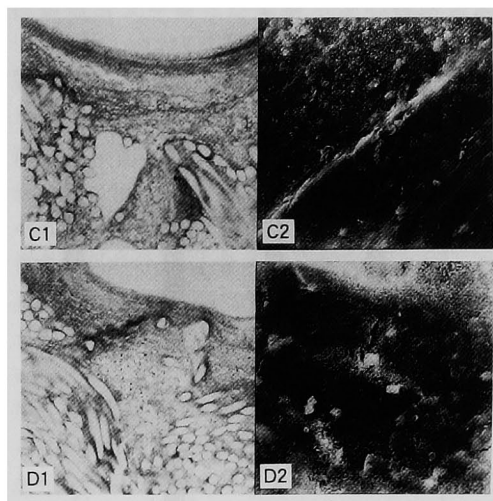


図4 C, ヘパリン群. ほとんど血球成分の付着が見られない。(C 1, トルイジンブルー染色;×100) (C 2, SEM;×1000). D, FUT+CE 群. 同様に血球成分の集積はほとんどない。(D 1, ×100) (D 2, ×1000).

られた. UK 群でも多量の血球成分の集積が認められた (図3). 一方 HE 群ではほとんど血球の付着は認められなかった. FUT+CE 群でもごく少量の血球が散在して見られたにすぎなかった (図4).

このように血行再建後3時間の観察では FUT とセファランチンを併用した群は, ヘパリンを投与した群と同様に血栓形成を抑制することが判明した. しかし予想に反しウロキナーゼを投与した群では全く抗血栓作用は認められなかったのは注目に値する.

4. 血液凝固機能検査

1) ACT (活性化凝固時間)

時間の経過とともに HE 群で有意に延長した ($100\pm 12\% \rightarrow 133\pm 18\%$) のに対し ($P<0.05$), 他の群では若干短縮傾向を示した (図5).

2) A-PTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)

HE 群で同様に有意に経時的に延長した ($100\pm 14\% \rightarrow 146\pm 17\%$) のに対し ($P<0.05$), 他の群では時間的な変化はほとんど見られなかった (図5).

3) AT-III

すべての群で経時的に若干減少傾向を示した

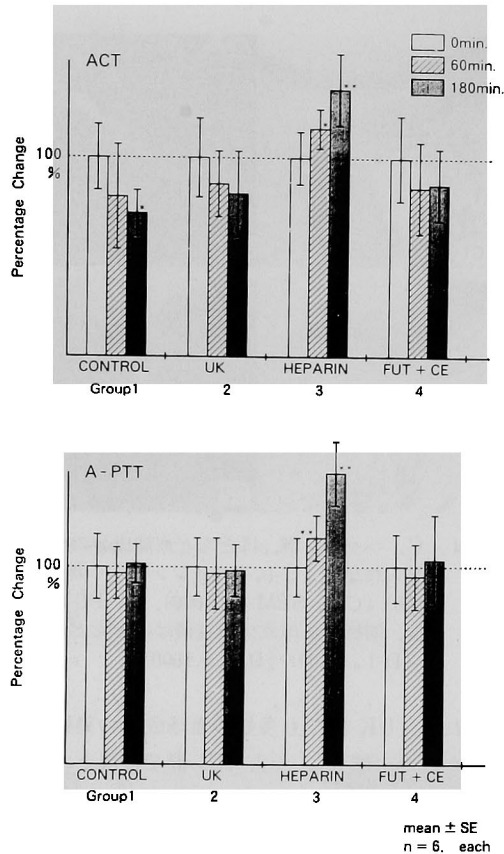


図5 ACT (活性化凝固時間) およびA-PTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)
 ACT: ヘパリン群では時間の経過とともに有意に延長した。他の群では若干短縮傾向を示した。
 A-PTT: ヘパリン群では有意に延長した。他の群では時間的な変化はほとんど見られなかった。(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

が、UK 群を除いて有意差は認めなかった。UK 群では3時間値は有意に低下した(100±11%→82±9%) ($P < 0.01$) (図6)。

4) フィブリノーゲン

HE 群では時間的な変化を認めなかったが、他の群では減少傾向を示した。特にUK 群では3時間値は有意に低下した(100±28%→78±39%) ($P < 0.05$)。FUT+CE 群は若干減少傾向(100±35%→89±37%)を示したが有意差は認めなかった(図6)。

以上より、ヘパリンおよびウロキナーゼが血液凝固機能の著明な時間的変動をきたしたのに

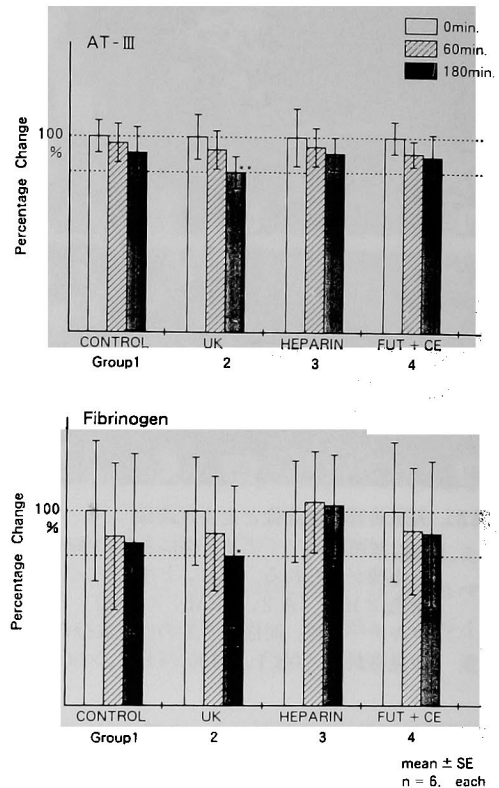


図6 AT-III (アンチトロンピン-III) およびフィブリノーゲン
 AT-III: すべての群で若干減少傾向を示した。特にUK群では3時間傾は有意に低下した。
 フィブリノーゲン: ヘパリン群では時間的な変化はほとんど見られなかった。他の群では減少傾向を示した。特にUK 群では3時間値は有意に低下した。(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

対しFUTとセファランチンを併用した場合はその変動が軽度であることが判明した。事実、ヘパリンまたはウロキナーゼを持続投与した群では実験中の術野の微少出血が増加したのに対しFUTとセファランチンの併用群では出血傾向は見られなかった。

考 察

小口径人工血管で末梢静脈を置換した場合、血流速度が遅いことや口径が小さいことから血行再建後早期に血栓形成が起りやすく開存することは極めて難しいのが現状である¹⁾²⁾。Clark²⁾

は犬の末梢静脈に内径3—4 mmのGore-Tex人工血管を置換した際、血行再建後わずか2時間で全例血栓閉塞したと報告している。

Allenら¹⁰⁾は血行再建後¹¹⁾In (インジウム)をラベルした血小板の人工血管の集積を、経時的にアイソトープで測定し興味ある結果を報告している。その結果は次のようなものである。

1) 人工血管再建直後数時間以内に血小板の集積のピークがあり以後次第に漸減する。2) 特に血小板の集積は術後1日までが著明に多い。また林ら¹¹⁾も下大静脈(腎静脈下)に人工血管を置換した際の早期血栓形成の過程を観察し、人工血管開存の成否は3—12時間遅くとも24時間以内の比較的早期に決定されると推定している。小口径人工血管置換の際、特に静脈再建の場合、術後早期の血栓閉塞を防ぐため血行再建直後からの抗血栓療法が重要であると考えられる。現在わが国では、人工血管再建手術直後の抗血栓療法としてヘパリンやウロキナーゼの投与が行われることが多いが、術直後は出血の危惧のためその投与は不十分であったり、もしくは全然行われぬのが現状である。そのため術後数日以内に人工血管の血栓閉塞が起り再手術を余儀なくされている症例も少なからず存在するものと推察される。

今回、抗凝固作用を有するメシル酸ナファモスタット(FUT, セリン・プロテアーゼインヒビター)と膜安定化作用による血小板凝集抑制作用を有するセファランチンに注目し、両者の併用による血行再建直後の抗血栓作用をヘパリンおよびウロキナーゼと比較検討した。

実験の際末梢静脈に小口径ダクロン人工血管を置換した理由は、末梢静脈では血行再建後極めて早期に血栓形成が起こりやすく各薬剤の抗血栓作用の差が顕著になると判断したためである。また実験の観察期間を3時間とした理由はその期間に血小板の集積、血栓形成のピークがあると考えたからである。

メシル酸ナファモスタット(FUT)はセリン・プロテアーゼインヒビターとして膵炎の治療薬として開発された。最近、抗凝固作用があることが明らかにされ³⁾⁴⁾DICや血液透析、血漿交換に臨床使用され評価されている⁵⁾⁶⁾。また高浜ら¹²⁾

は雑種成犬を使った実験で左心補助装置(LVAD)の抗凝固剤としてFUTを使用し凝固、線溶、溶血に対する効果を検討し良好な結果を報告し、平石ら¹³⁾は人工肝機能補助装置にFUTを使用し出血傾向の増悪なく抗凝固作用が得られたと発表している。最近、斎藤ら¹⁴⁾も左心バイパスの実験にFUTを使用し有効な抗凝固作用を認めている。その作用機序はヘパリンと異なり、AT-IIIの量に関係なく抗凝固作用を有し出血傾向の増悪を示さないのが特徴とされている。また最近の研究により血小板凝集抑制作用ならびに補体の活性化抑制作用をも有していることが明らかになりつつある³⁾⁴⁾¹⁵⁾。FUTの抗血栓作用は同じセリン・プロテアーゼインヒビターであるFOY(メシル酸ガベキサート)の50—100倍であり、以前我々が行った実験でもFUTがFOYよりはるかに強い抗血栓作用を持つことが判明したため¹⁶⁾、セリン・プロテアーゼインヒビターとしてFUTを今回の実験に使用した。

セファランチン(CE)はツツラフジ科植物のStephania cepharantha Hayataから抽出された植物アルカロイドで、現在わが国では蝮咬傷、白血球減少症に使用されている。最近の研究によるとかなり強い細胞膜安定化作用を有し、白血球ならびに血小板の膜の安定化に基づく血小板凝集抑制作用をあわせ持つことが判明している⁸⁾⁹⁾。長谷川ら¹⁷⁾は、この血小板凝集抑制作用に注目し、雑種成犬の上大静脈への人工血管の置換実験でセファランチンを投与し血栓形成の減少ならびに開存率の向上を認めたと報告している。また最近では脂質過酸化反応を抑制し細胞障害時のフリー・ラジカルに対するスカベンジャーに似た作用も有することも判明している¹⁸⁾。

今回の実験でFUTとセファランチンを併用した理由は、以前行った小口径人工血管による犬の頸静脈への血行再建後の抗血栓作用を検討した実験の結果、FUTおよびセファランチンはかなりの抗血栓作用があるが単独投与よりも併用投与がその作用は強力であることが判明したためである¹⁶⁾。本実験ではFUTとセファランチンの併用群はヘパリン群と同様の抗血栓作用を示した。すなわち血行再建3時間後、FUTとセファランチンの併用群ではヘパリン群と同様

に血栓形成は見られなかった(0/6, 0%)。またヘパリン群ではACT, A-PTTが経時的に延長し(ACT: $100 \pm 12\% \rightarrow 133 \pm 18\%$, A-PTT: $100 \pm 14\% \rightarrow 146 \pm 17\%$)出血傾向が生じたのに対し, FUTとセファランチンの併用群では血液凝固機能の変動も軽度であり出血傾向の増悪が見られなかったのは注目に値する。

FUTとセファランチンの併用群が血液凝固機能の変動が軽度でありながら血栓形成を抑制することができるのは、ヘパリンとは全く異なる作用機序が働くためと考えられる。

セリン・プロテアーゼインヒビターであるFUTは次のような作用があるとされている。1) トリプシン, トロンビン, プラスミン, カリクレイン等の酵素活性を抑制する³⁾⁴⁾。2) 白血球からのプロテアーゼの活性を抑制する。3) 補体の活性化を抑制する⁵⁾。4) 細胞膜のリン脂質からアラキドン酸への遊離を抑制し血小板の凝集を抑える⁷⁾。これらの作用が抗血栓作用の作用機序と関係しているものと推定される。一方、細胞膜安定化作用を基盤とするセファランチンは次のような作用があると考えられている。1) 細胞膜のリン脂質からのアラキドン酸の遊離を抑制し血小板の凝集を抑える⁸⁾⁹⁾。2) 細胞膜の脂質過酸化反応を抑制し多核白血球からの放出される活性酸素を抑える¹⁰⁾。これらの作用がセファランチンの抗血栓作用と関連していると考えられる。

最近, Schaubら¹⁾⁹⁾は猫の頸静脈で静脈血栓の初期の形成過程を走査電子顕微鏡を使って観察し興味ある新しい知見とそれに基づく推論を発表している。要約すると次のようになる。1) 静脈血栓の第一段階はまず傷害を受けた静脈壁に多核白血球が粘着することである。2) 粘着した白血球と傷害を受けた静脈壁より接触性凝固因子(XII), プラスミン, 補体, ロイコトルエン, PAF(血小板活性化因子)などのケミカル・メディエーターが放出され凝固機転が活性化し血小板凝集, フィブリンの形成へと血栓形成が進行する。3) 活性化した多核白血球からは活性酸素ならびにプロテアーゼが周囲に放出され血管内皮を傷害し血栓形成を加速させる, つまり血小板凝集は多核白血球の静脈壁への粘着に

引き続いておこる2次的なものにすぎず, 多核白血球が静脈血栓の初期の形成過程で最も大きな働きをすると彼らは考えている。静脈血栓に関する彼の実験は非常に示唆に富むものであり, セリン・プロテアーゼインヒビターであるFUTおよび細胞膜安定化剤であるセファランチンは静脈血栓の最初の多核白血球(PMN)を中心とした過程をある程度抑制する可能性があり興味深い。

ところでウロキナーゼの投与群では予想に反し抗血栓効果はみられず全例で多量の血栓が形成された。また血液凝固機能検査ではウロキナーゼ群ではACTの短縮($100 \pm 20\% \rightarrow 82 \pm 20\%$), AT-IIIおよびフィブリノーゲンの減少(AT-III: $100 \pm 11\% \rightarrow 82 \pm 9\%$, Fib: $100 \pm 28\% \rightarrow 78 \pm 37\%$)がみられ凝固活性が亢進していることが示唆され, かつ実験中線溶活性の亢進によると思われる出血傾向も増悪した。ウロキナーゼが抗血栓作用を示すためには2000u/kg/hrの投与量では少ないのかもしれないが, それ以上の投与は術直後の出血の危険のため困難と考えられる。森藤ら²⁰⁾, 伴ら²¹⁾もウロキナーゼの投与の際, 線溶活性だけでなく凝固活性が亢進する危険があると警鐘を発している。また上大静脈にGore-Tex人工血管を置換した際ウロキナーゼの投与により開存率の向上がみられたとする動物実験の報告²²⁾がある一方, 下大静脈へのGore-Tex人工血管置換後のウロキナーゼ投与は無効であったとする報告²³⁾もあり, その評価は一定していない。

しかしたとえ有効であったとしても, その効果はGore-Tex人工血管に限られており, 血行再建後早期のウロキナーゼ投与による小口径ダクロン人工血管の開存率の向上を証明した実験ならびに臨床データは調べ得た文献の中には存在しない。したがって小口径ダクロン人工血管再建後早期の抗血栓療法としてウロキナーゼを投与することの意義は再考の余地があるものと考えられる。

以上, 小口径人工血管再建後早期の新しい抗血栓療法の試みとしてメシル酸ナファモスタット(FUT)とセファランチンの併用療法をヘパリンおよびウロキナーゼと比較検討した結果,

抗血栓療法の一つとして臨床的に有望である可能性があると考えられたので文献的考察を加えて報告した。

結 論

雑種成犬の外頸静脈に小口径ダクロン人工血管を置換し血行再建後早期（3時間）におけるメシル酸ナファモスタット（FUT, セリン・プロテアーゼインヒビター）とセファランチンの併用による抗血栓効果をヘパリンおよびウキロナーゼと比較検討した結果、以下の結論を得た。

1) ヘパリンおよびウキロナーゼ投与は血液凝固機能の変動および出血傾向の増悪をきたした。

2) ウキロナーゼ2000u/kg/hrの投与では凝固活性の亢進がみられ抗血栓効果は認められなかった。

3) メシル酸ナファモスタット（FUT）とセファランチンの併用により血栓形成は抑制され血液凝固機能の変動も軽度であった。

以上より小口径人工血管再建後早期の新しい抗血栓療法の試みとしてメシル酸ナファモスタット（FUT）とセファランチンの併用療法は有効であり、臨床的に有望である可能性があると考えられた。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜った岡山大学第二外科の寺本 滋教授に心から謝意を表すと共に、実験の助言、御指導を戴いた内田發三講師、ならびに研究に際し御援助下さった清水康廣博士に深く感謝の意を表します。なお本論文の要旨は第42回日本胸部外科総会（大阪）；第30回日本脈管学会総会（京都）において発表した。

文 献

- 1) Hiratsuka LF, and Wright CB : Experimental and Clinical results of grafts in the venous system : A current review. *J Surg Res* (1978) **25**, 542—561.
- 2) Clark R. In discussion of Soyer T, Lempen M, Cooper P, Nortn L and Eiseman B : A new venous prosthesis. *Surgery* (1972) **72**, 864—872.
- 3) 滝沢慎一郎, 高橋芳右, 服部 晃, 長山礼三, 花野政晴, 布瀬一郎, 竹重富雄, 曾我謙臣, 柴田 昭 : 合成蛋白分解酵素阻害剤 (FUT-175) の凝固, 線溶, 血小板に及ぼす影響. *臨床医学* (1986) **41**, 1645—1651.
- 4) Hitomi Y and Fujii S : Inhibitory effect of a new synthetic protease inhibitor (FUT-175) on the coagulation system. *Haemostasis* (1985) **15**, 164—168.
- 5) 遠藤善裕, 沼 謙司, 谷 徹, 岡藤太郎, 吉岡豊一, 松田孝一, 花沢一芳, 石井 豊, 青木裕彦, 小玉正智 : 出血傾向を有する症例に対する血漿交換時の抗凝固剤としての nafamostat mesilate の有用性. *人工臓器* (1988) **17**, 306—309.
- 6) Aizawa T, Sato M, Kitaoka T, Koshikawa S, Asano Y, Hirasawa Y, Ida K, Mimura N, Nakamura K, Kazama M and Ota K : The usefulness of multi-enzyme inhibitor, nafamostat mesilate, in high bleeding risk haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* (1985) **22**, 334—338.
- 7) Kosaki G, Nomura T and Kambayashi J : The mechanism of the inhibitory effect of proteinase inhibitor on platelet aggregation and cellular synthesis of prostaglandins. 1, The effect on the release of arachidonic acid from phospholipid. *Thromb Res* (1980) **20**, 587—598.
- 8) 金保安則, 佐藤隆司, 藤井達三, 神崎光也, 安永幸二郎 : 血小板凝集に対する Cepharanthin の in vivo での効果. *内科宝函* (1982) **30**, 15—19.
- 9) Watanabe S : Inhibition of platelet aggregation by cepharanthin is accomplished during the early membrane-related activation process. *Acta Med Okayama* (1984) **38**, 101—115.
- 10) Allen BT, Sicard GA and Welch MJ : Platelet deposition on vascular graft. *Ann Surg* (1986) **203**, 318—328.

- 11) 林 宏輔：下大静脈（腎静脈下）における人工血管移植に関する実験的研究。阪市医誌（1982）**33**，333—352.
- 12) Takahama T, Kanai F, Hiraishi M, Onishi K, Yamazaki Z, Furuse A, Asano K, Yoshitake T and Kazama M : Application of a prostacyclin analogue and protease inhibitor (FUT) as anti-coagulants with LVAD system. *Am Soc Artif Intern Organs* (1986) **32**, 253—257.
- 13) 平石 守, 市川公夫, 山崎善弥, 金井福栄, 出月康夫, 井上 昇, 大西 清, 高浜龍彦：FUT-175と抗血小板剤を用いた人工肝機能補助用抗凝固法。人工臓器（1988）**17**，231—234.
- 14) 斎藤 憲, 諸 久永, 江口昭治, 横沢忠夫：メシル酸ナファモスタットを抗凝固薬として使用した補助循環の実験的研究。人工臓器（1989）**18**，453—456.
- 15) Ikari N, Sakai Y, Hitomi Y and Fujii S : New synthetic inhibitor to the alternative complement pathway. *Immunology* (1983) **49**, 685—691.
- 16) 岡野和雄, 内田發三, 細谷晃明, 武部晃司, 三井秀也, 諸国眞太郎, 寺本 滋：蛋白分解酵素阻害剤およびセファランチンの小口径静脈再建における抗凝固作用に関する研究。静脈学（1990）**1**，91—97.
- 17) 長谷川嗣夫, 長谷川重夫, 福島 鼎, 武 彰, 堀見博之：上大静脈代用血管移植における抗血小板薬の血栓防止効果。日胸外会誌（1986）**34**，857—861.
- 18) 鈴木真理子, 佐藤静生, 田崎理子, 沢村大輔, 野村和夫, 橋本 功, 帷子康雄：多核白血球の活性酸素産生におよぼす Cepharanthin の効果。西日本皮膚科（1986）**48**，278—283.
- 19) Schaub RG, Simmons CA, Koets MH, Romano PJ and Stewart GJ : Early events in the formation of a venous thrombus following local trauma and stasis. *Lab Invest* (1984) **51**, 218—224.
- 20) 森藤隆夫, 久藤 貞, 和田英夫, 浦田 徹, 李 昌珍, 出口克己, 白川 茂：Urokinase の凝固活性化作用についての検討。日本血液学会雑誌（1983）**46**，759—766.
- 21) 伴 一郎：Urokinase 投与と hypercoagulability. 血液と脈管（1976）**7**，498—502.
- 22) 藤原靖之, 百目木公一, 石丸 新, 友成正紀, 小林武彦, 北川元信, 小池荘介, 尾形直三郎, 述 孝彦, 村上和彦, 堀口良泰, 古川欽一, 高橋雅俊：Gore Tex graft の大静脈移植への応用, 抗凝固剤の併用について。人工臓器（1976）**5**，105—111.
- 23) 間野正之：Expanded polytetrafluoroethylene 人工血管による静脈再建に関する実験的研究。岡山医誌（1984）**96**，835—864.

**Anticoagulant effect of nafamostat mesilate (FUT) and
cepharanthin on the small-caliber prosthesis implantation
in the small venous system**

Kazuo OKANO

**Second Department of Surgery,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan**

(Director : Prof. S. Teramoto)

The anticoagulant effect of nafamostat mesilate (FUT, a protease inhibitor) plus cepharanthin (CE) after small-caliber graft implantation into the canine jugular veins was compared with that of heparin (HE) or urokinase (UK). Twenty-four dogs were used in this study. Sauvage EXS Dacron grafts 5mm in diameter were implanted into external jugular veins. Immediately after implantation, continuous administration of drugs was started through posterior auricular veins. Coagulation tests were carried out serially during perfusion. Three hours after implantation, the grafts were removed and examined macro-and microscopically. The dogs were divided into 4 groups : 1)Control group ; 2)UK group (2000u/kg/hr) ; 3)HE group (0.25mg/kg/hr) ; and 4) FUT plus CE group, FUT (0.3mg/kg/hr) plus CE (0.7mg/kg/hr). All grafts were thrombosed in the control group and UK group. However, no thrombus was found in the HE group and FUT plus CE group. Coagulation tests revealed that fibrinogen and AT-III decreased significantly in the UK group ($p < 0.05$), ACT and APTT was gradually prolonged in the HE group ($p < 0.05$), and there was no significant change in the FUT plus CE group. These findings suggest that FUT plus CE may not only decrease early thrombus formation, but may also maintain the balance of the coagulation system. The combination of FUT plus CE may be useful anticoagulant therapy during the postoperative period when the risk of bleeding remains.