Thrombolytic Therapy of Peripheral Arterial Occlusions

by

E. Deutsch and H. Ehringer

from

The First Department of Medicine University of Vienna,
Austria (A special lecture delivered on the 3rd Congress
of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis)

Key words : thrombolytic therapy, peripheral
arterial occlusion.

The available data on the frequency and epidemiology of peripheral occlusive arterial disease are not so well established than those of myocardial infarction. The largest epidemiological study in Europe was performed by Widmer and coworkers who studied 6,400 employees of the Basle pharmaceutical companies since 1959. Peripheral occlusive arterial disease was found in 3 % of males with an average age of 50 years, and in 8% of those with an average age of 70 years, which means that about 5.1% of the population aged 20 to 70 years has occlusive peripheral arterial disease. This demonstrates the high frequency and the great importance of this type of disease for the general population. The basic process in most of these cases is obliterative arteriosclerosis whereas thrombangitis obliterans and arteritis of various types only a minor role in the etiology of occlusive arterial disease in Europe. The following discussion will therefore concentrate only on the former type of disease.

Arteriosclerosis causes narrowing of the vessels and damage of the endothelial layer.

Platelets adhere to the subendothelial structures, followed by aggregation of more platelets and finally by the formation of a white thrombus. For a long time the general opinion was that blood coagulation and fibrin formation only plays a minor role in the formation of this type of thrombosis. Additionally the platelets are rich in antiplasmin and therefore it was not expected, that effective fibrinolysis would be induced in arterial thrombosis.

The practical experience, however, was at variance to this speculation.

Ardlie and Han have recently demonstrated, that blood clotting is also basically involved in the process of platelet aggregation. Platelets adhering to collagen achieve the ability to activate factor XI (collagen induced coagulating activity) and by it the endogenous clotting system on the surface of the platelet. Thrombin formed on the surface of one platelet binds to a molecule of fibrinogen on the surface of another platelet. This results in reversible platelet aggregation. Then, fibrin is formed and irreversible aggregation is caused by fibrin polymerization. In the mean-

time platelet constituents are released such as ADP, serotonin, platelet factors 3 and 4. More platelets aggregate and coagulation is induced in the surrounding blood, and finally a white thrombus is formed which occludes the vessel.

It is owing to Gottlob and his coworkers having studied the lysability of thrombi of various ages in vitro. This authors found that fresh thrombi are easily lysed as expected. However, approximately at the second day, they become resistant against lysis by loss of plasminogen through clot retraction. At the end of the first week the thrombi are swollen and have taken up fluid and plasminogen, and are lysable again. The organization of the thrombi starts much later as formerly suggested and comes to completion only in smaller vessels. Frequently it remains localized to the marginal parts of the thrombi for a long period of time. In large vessels such as aorta or common iliac artery large portions of the thrombi remain unorganized for months and even for years. These facts explain why

- (1) anticoagulant and thrombolytic therapy are without beneficial effect in the symmetrical and long type of arterial stenoses, which are predominantly caused by arteriosclerotic thickening of the vessel wall;
- (2) anticoagulant and thrombolytic therapy are effective in arterial occlusions and in asymmetrical short arterial stenoses caused by mural thrombi;
- (3) occlusions of larger vessels are more easily lysed than those of small vessels;
- (4) even very old thrombi in large vessels may be lysed.

The results of the thrombolytic therapy will be demonstrated on our original material :

I. Material and Methods

Our material comprises now 117 patients—101 male and 16 female—with the mean age of 59 years who have been treated with streptokinase. Sixty eight of them have been followed up for a mean period of 2.7 years (3 month to 6.5 years). Each patient has been preexamined by oscillography, ankle pressure (Doppler ultrasound), venous occlusion pletysmography and arteriography, and a general check up has been performed to disclose possible contraindications with special reference to gastrointestinal ulcers. The result of the therapy was assessed by the same methods short time after the thrombolytic therapy and at the yearly follow up examinations.

Thrombolysis was induced by the infusion of streptokinase. In the earlier cases the necessary dose of streptokinase was determined by the streptokinase resistance test, but later on it was found that a standard dose of 400,000 U SK infused within 50 min. routinely induces fibrinolytic activity. The activity was maintained by the infusion of 100,000 U/h until functional tests had shown an opening of the arterial occlusion or complications forced us to interrupt the infusion, but not longer than 144 hours if we not succeeded to open the vessel. The mean duration of the therapy was 71.8 ± 3.1 hours, the mean amount of SK used 7.9 ± 3.0 million units. Now-a-days we prefer standardised infusion time of 72 hours, because it turned out not being worth while continuing the infusion for longer period of time, since the risk of complications is increasing more than the benefit. Before beginning the infusion 50 mg% of prednisolon was administered. The effect of the therapy was routinely watched by the thrombin time determination of fibrinogen

Table 1 Rate of thrombolysis-age of occlusions. 221 occlusions in 117 patients.

Group	Age of occlusion	Occlusions N	Lysis	Recurrency (change over to LTA)	Final rate of lysis
1	6 days ~ 6 weeks	88	69=78%	13=15%	56/88=64%
2	6 weeks ~6 months	47	8 =17%	1	7 /47=15%
3	>6 months	81	0 = 0 %	0	0 /81*=0%

* Only 1 occlusion of A. iliaca or aorta.

Ehringer, H., et al., 1974-03-31.

and prothrombin either according to Quick or with thrombotest. As soon as the streptokinase has neutralized the antistreptokinase present in the plasma, plasminogen activator activity can be demonstrated in the plasma. It is usually maintained until the end of the treatment period. Plasminogen is activated to plasmin and disappears more or less completely from the blood. Fibrinogen is reduced to values below 100 mg% and sometimes complete afibrinogenemia arises. Thrombin time quickly increases as soon as fibrinolysis is induced in the circulating blood, as result of the reduction of fibrinogen and formation of fibrin degradation products. It was aimed to keep the thrombin time at three times normal. During the course of SK infusion one can notice a tendency of increase of the initially very low fibrinogen values and a decrease of the initially very long thrombin time. This effect is caused by depletion of plasminogen in plasma and reduction of fibrinogenolysis and the level of split products. Sometimes this increase of fibrinogen is very rapid. If the thrombin time was reduced below 30 sec, which may happen at the third day of treatment, sometimes even earlier we intend to achieve a reduction of fibrinogen level and an increase of thrombin time by doubling the dose of SK for 12 hours. At the same time we expect to intensify the endogenous thrombolysis. If we do not succeed in the increase of thrombin time we add heparin, since the danger of rethrombosis occurs already at this

point. The infusion of SK was interrupted for some hours if the thrombin time was increased over 120". The thrombolytic therapy has to be followed by anticoagulation for maintenance of the result. This is the most difficult part of the therapy. Heparin was started immediately after completion of SK infusion, either by i. v. infusion of 1,000 U/h or by s. c. injection of 10,000 to 12,500 U every 8 hrs. At the same time phenprocoumon (Marcoumar) treatment was started. The heparin therapy was discontinued as soon as the prothrombin level was in the therapeutic range. 22 patients received Arvin, the venom of the malayan pit viper *Agkistrodon rhodostoma* instead of heparin by intermittent infusion of 154 U every 12 hours. Marcoumar treatment was started at the same time and the arvin infusions stopped when the prothrombin level was in the therapeutic range.

II. Results

1. Short time results in not acute arterial occlusions.

117 patients with 216 arterial occlusions have been treated with SK. A total of 77 occlusions or 35.6% have been opened. As already pointed out in the introduction the success of the therapy depends on the age of the thrombus and on its localisation. If the material therefore is stratified according to the age of the thrombosis, the results of **Table 1** are obtained: 88 occlusions were 6 days to 6 weeks old. 69 or 78% have been

Table 2 Rate of thrombolysis-age and site of occlusions. ① Age : 6 days~6 weeks (occlusions only).

Site	Occlusions N	Lysis	Recurrency (change over to LTA)	Final rate of lysis
Aorta + A. Iliaca	13	12=92%	1	11/13=85%
A. Femoralis	38	28=74%	5	23/38=61%
A. Poplitea	20	15=75%	7	8/20=40%
A. of the lower leg	17	14=82%	0	14/17=82%
total	88	69=78%	13=15%	56/88=64%

Ehringer, H., 1974-03-31.

Table 3 Rate of thrombolysis-age and site of occlusion. ② Age : 6 weeks~6 months (occlusions only).

Site	Occlusions N	Lysis	Recurrency (change over to LTA)	Final rate lysis
Aorta + A. Iliaca	9	3=33%	0	3/ 9(=33%)
A. Femoralis	24	4=17%	1	3/24= (13%)
A. Poplitea	6	1	0	1/ 6(=17%)
A. of the lower leg	8	0	0	0/ 8(= 0%)
total	47	8=17%	1=2 %	7/47 =15%

Ehringer, H., 1974-03-31.

lysed. In the second group with thrombus-age of 6 weeks to 6 months were 47 occlusions. 8 or 17% have been opened. None of 81 occlusions older than 6 months have been lysed. Early recurrences of the thrombosis happened in 14 cases during the period of change from fibrinolytic therapy to long term anticoagulation. 13 belong to the first group and 1 to the second group. The final results are 64% lysis in the first group and 15% lysis in the second group. These results demonstrate the influence of age of the occlusion beyond any doubt.

If the material is stratified according to the localisation and to the age of the occlusion, the results of **Table 2** and **3** are obtained. In the first group aged 6 days to 6 days to 6 weeks 13 occlusions were localized in the aorta or iliac artery, 38 in the femoral artery, 20 in the popliteal artery and 17 in arteries of the lower leg. 92% of the occlusions in the aorta and iliac artery, 74% of occlusions of femoral or popliteal artery and 82% of oc-

clusions in arteries of the lower leg were opened. The 13 recurrences are distributed as follows : 1 in the large arteries, 5 in femoral artery, and 7 in popliteal artery.

In the second group aged 6 weeks to 6 months 9 occlusions were localized in the aorta or iliac artery, 24 in femoral, 6 in popliteal, and 8 in arteries of the lower leg. 33% of the large arteries, and 17% of femoral and popliteal artery occlusions have been opened. None of the occlusions of the distal arteries has been lysed. One patient with occlusion of femoral artery had a recurrence. The final results are 33%, 13%, 17% and 0%.

In the third group aged more than 6 months there was only one case with occlusion of the aorta. No lysis was observed. Schoop and coworkers had a rate of thrombolysis in occlusion of the aorta and iliac artery of about 30% even if the age of the occlusion was more than six months. These results demonstrate very distinctly, that the results are the

Table 4 Late results and recurrences

Site	Finally lysed		Late Recurrency		Time of observation	
	(LTA) N	Controlled N	N	time	Total vessel	Mean patent
Aorta+A. Iliaca	18 [4]	14 [4]	0		35.7 y	2.7 y
A. Femoralis	29 [3]	29 [3]	2 (= 7%)	3.2 y* 1.5 y*	67.4 y	2.3 y
A. Poplitea	11 [2]	11 [2]	1 (= 9%)	5.6 y*	30.3 y	2.8 y
A. of the lower leg	14	14	6* (=43%)	0.4to* 1.1 y	24.2 y	1.7 y
total	72 [9]	68 [9]	9 (=13%)		157.6 y	2.3 y

* Thrombosis prophylaxis discontinued
brackets : number of stenoses included.

Ehringer, H., 1974-03-31.

Fig. 1 Arterial reconstruction in femoral occlusions, Effect on peak flow of the calf.

better the larger the occluded vessels are. A few examples may demonstrate our results.

2. Long time results in not acute arterial occlusions.

After deduction of patients with early recurrences, there remain 72 occlusions or stenoses in long term observation. 68 cases were followed up for three months to 6.5 years with a mean of 2.7 years, 4 patients died

(one by traffic accident, two by myocardial infarction and one by cerebral bleeding). 9 late recurrences could be observed so far (Table 4) : 2 or 7% in the femoral artery, 1 or 9 % in the popliteal and 6 or 43% in the crural arteries. No recurrency was observed in the larger vessels. All the late recurrences occurred after long time anticoagulant therapy was discontinued for various reasons which again demonstrate the importance of

Fig. 2

long time anticoagulation. The good results could be maintained in 87% of the cases for time periods up to 6.5 years. Similar to the acute results the long time results are the better the larger the formerly occluded vessel was.

3. Functional results, comparison with surgery.

The acute functional results after thrombolysis and after arterial surgery were compared in patients treated for femoral arterial occlusions. As parameter of the efficiency of the circulation a standardized test of hyperemia especially the peak flow of the calf after 5 min. arterial arrest was used. The abscissa in Fig. 1 gives the peak blood flow before, and the ordinate the peak flow after SK or surgery in ml/100 ml tissue/min. In the surgical figure the circles mean ideal reconstructions, the dots cases where stenoses are left after operation, and crosses represent patients with additional distal arterial occlusions or stenoses. All the values are above the line of indifference and are in a similar range in the two groups.

Especially explanatory is one case in which

both types of therapy could be compared (Fig. 2). It is a 69 years old man, in whom the function was studied in the calf and on the foot. After surgical reconstruction of a femoral artery occlusion the peak flow increased to 15 ml/100 ml tissue/min. One and half a year later, a recurrency developed, and the patient was treated with SK. The peak flow increased again to 17 ml/100 ml tissue/min. The vessel is now open for four years.

As you may see in Fig. 3 the acute functional results can be maintained for several years in most of the patients. In some cases a slight decrease of the peak flow is caused by narrowing of the arteries by progressive arteriosclerosis as could be shown by angiographic controls.

4. Acute arterial occlusions.

The therapeutic approach in these conditions depends on the degree of ischemia. In severe cases with complete or nearly complete ischemia surgical reconstruction is initiated as quickly as possible, if the localization of the occlusion and the condition of the patients permit it from a technical point of view.

In cases with moderate or mild ischemia

Fig: 3

the therapeutic procedure might be the same as in chronic obliterative arterial diseases. One has, however, to consider that many acute arterial occlusions are caused by emboli originating from the heart. These cases have to be treated by embolectomy whenever possible because of the great risk of initiating further cardiogenic embolization by the treatment with SK.

5. Side effects and complications.

The number of side effects of this therapy is high. The complication observed in the first 77 consecutive patients treated by us are discussed in the following paragraph (Table 5).

(1) Temperature rise. An early temperature rise within the first hours of treatment was frequently observed with the older SK-preparations. It was caused by impurities or it was a sign of an allergic reaction. This is avoided by the better purification of the present preparations, and by the use of prednisolon. A late temperature rise over 37.5° was observed on the second to fourth day in 60/77

Table 5 Side effects of thrombolytic therapy (Ehringer, et al., 1974)

A. General symptoms	64/77
1. Temperature over 37.5°	60
up to 38°	24
up to 39°	25
over 39°	10
with shivering	5
2. Weakness	16
3. Localized pains	6
4. Low blood pressure	11
5. Swelling of joints	3
6. Psychic alterations	3
B. Bleedings	56/77
1. Microhematuria	21
2. Hematoma at venous punctions	23
3. Subcutaneous hematoma	14
4. Hematoma after angiography	4
5. Macrohem aturia	3
6. Hematoma after operation (35 d)	1
7. Hematoma in muscles	1
8. Hematoma in nerves	1
9. Subperitoneal bleeding	1
10. Hemoptysis	1
11. Epistaxis	1
12. Hematoma in the liver, Hemaskos	1
13. Hematoma of the spleen, Hemaskos	1
C. Thromboembolic complication	13/77
1. Emboli	10
2. Occlusions of stenoses	3

patients, in five cases with shivers, in 10 cases the fever went up over 39°. No

other reason than the SK-infusion could be found in the most cases. A local infection was observed in a few patients on the place of infusion. One patient, not included in this series who was treated for a retinal artery thrombosis, developed a sepsis from which he recovered. The origin of the sepsis was not found, and it may be speculated that thrombi in the wall of unknown foci may be lysed or bacteria included in thrombi come into the circulation. Schoop et al. observed 2 letal cases of sepsis.

- (2) General symptoms, such as malaise were observed in 16, localized pains in muscles and bones in 6, swelling of joints in 3 patients. One patient developed the signs of acute tonsillitis. These pains and joint swellings may be allergic symptoms caused by SK in patients after streptococci-infections.
- (3) Hypotension was observed in eleven patients.
- (4) Psychic alterations especially motoric agitation was observed in 3 cases. All these symptoms quickly disappeared after the infusion was stopped.
- (5) Bleedings of various severity were observed in 56 of 77 patients. Most of them were from minor importance. A mean reduction of hematocrit of 8% (hematocrit before treatment taken as 100%) in all patients was caused by small bleedings into the skin and by diagnostic procedures for the control of therapy. More than 10% reduction of hematocrit was observed in 26 of 77 patients during the SK therapy (mean 13.6%) and in 15 patients several days after the end of the infusion (up to 20%).

In detail there was microhematuria in 21 cases, grosshematuria in 3, hematoma after

injections in 23 cases, subcutaneous bleedings in 14, 4 bleedings 1.5 to 7 days after angiography, one bleeding 35 days after operation with venous bypass and rethrombosis, 1 muscle bleeding, one bleeding into the nerve, one subperitoneal bleeding, 1 hemoptysis and 1 epistaxis. All these side effects were listed up for reason of completeness. They were not severe in our hands. Two severe complications, however, have been observed when we used Arvin instead of heparin in the change-over phase from SK to anticoagulants. At this time the patients were already in good condition and out of bed. The first case was a 72 years old man. Full coumarin effect was already present and the last Arvin infusion was finished a few hours before, when he developed a subcapsular hematoma of the liver with rupture hemaskos, and suddenly died. The second patient was a 64 years old man whose vascular occlusion could not be opened. Therefore he was only treated with Arvin after SK for several days and not with dicumarol. He developed subcapsular hematoma of the spleen with rupture, hemaskos and could be saved by splenectomy. It may be speculated that the combination of a blood clotting defect, of hypofibrinogenemia caused by Arvin and the defective fibrin depositions after defibrination which may induce local fibrinolysis, prohibits efficient hemostasis of otherwise unimportant bleedings. The use of Arvin instead of heparin for the period of time between the end of SK-infusion and sufficient oral anticoagulation principally would have the advantage that during the change-over phase no early recurrences have occurred which results in a better final rate of lysis. Furthermore it could be shown that the reduction of whole blood viscosity was much more pronounced in the combination SK Arvin as compared with SK heparin. Further

investigations will show whether a smaller dose of Arvin is as well effective in prohibiting early recurrences as safe and without the incalculable risk of severe bleedings.

(6) Thromboembolic complications. Peripheral emboli could be observed during and after dissolution of arterial thrombi in 13 cases. The largest emboli were observed in 3 patients with thrombosed Dacron-Y-prosthesis, and inguinal embolectomy was necessary in these cases. The smaller emboli have easily been dissolved by the SK-therapy.

III. Contraindications

Each patient has to be scrutinized for contraindications. Those are hemorrhagic diathesis and still active treatment with dicumarol congeners, 7 days after arterial puncture, 10 days after operations, 14 days after lumbal aortography, 3 to 4 weeks after stroke. Stroke remains to be a relative contraindication even later. Ulcers of the gastrointestinal tract. X-ray examination is made in each case and if there is any doubt on the result, endoscopy is performed. Hypertension over 200 mm systolic and 110 mm diastolic is a contraindication, or retinal changes grade 3 and 4. Furthermore patients with fresh infections of any type, endocarditis, embolizing heart failure, severe diseases of parenchymal organs and with cancer are excluded. Age over 70 years was considered as a relative contraindication but now we do not lyse people older than 70 years (**Table 6**).

IV. Indications

If an internal angiologist (this means a special experienced physician) is available, thrombolysis might be the treatment of primary choice in the following cases :

(1) All patients with arterial occlusions loca-

Table 6 Contraindications

1. Hemorrhagic diathesis
2. Treatment with dicumarol congeners
3. 7 days after arterial puncture
4. 10 days after operations
5. 14 days after lumbal aortography
6. 3~4 weeks after stroke
7. Ulcers of the gastrointestinal tract
8. Hypertension : over 200 mm systolic
over 120 mm diastolic
retinal changes grade III
and IV
9. Fresh infections of any type
10. Endocarditis
11. Embolizing heart failure
12. Severe diseases of parenchymal organs
(liver, kidney)
13. Cancer
14. Patients older than 70 years
15. First trimenon of pregnancy

lized between the distal abdominal aorta and the arteries of the lower leg if the history of claudication is not longer than 6 weeks.

(2) In arterial occlusions localized in the distal abdominal aorta and the iliac arteries with a history of ischemia up to one year.

There are no arguments in favour of surgical treatment in these cases, since functional results and the rate of late rethrombosis are about the same after both types of treatment. The rate of death is 0.8 % in SK treatment as compared with at least 2 % during surgical treatment. Besides this the function may faster deteriorate after failure of vascular surgery and even amputation might the result in some cases.

Acute arterial occlusions with complete ischemia or arterial emboli should primarily be treated by the vascular surgeon.

V. Discussion

Our results are in good agreement with those of other groups working with strepto-

Table 7 Comparison of results of thrombolytic therapy. Duration of occlusion : 6 days~6 weeks.

Region	Authors			
	Schoop, Levy, 1974.	Jester, et al., 1974.	Heinrich, Schmutzler, 1972.	Ehringer, et al., 1974.
Aorta	—	—	33%	} 85%
A. il. comm.	—	0	43%	
A. fem.	—	83%	} 57%	61%
A. popl.	—	40%		40%
lower leg	—	—		82%
Duration of occlusion : 6 days~6 months				
Aorta	27%	} 25%	33%	} 63%
A. iliaca	26%		15%	
A. fem.	—	36%	} 36%	42%
A. popl.	—	40%		34%
lower leg	—	—		56%

okinase. The success of that therapy depends

- (1) on the skillfull performance of the therapy. The greatest experience is necessary for a seamless change over from fibrinolytic treatment to anticoagulation. Early recurrences may happen at that time.
- (2) on the age of the occlusion and
- (3) on the size of the occluded vessel. The larger the vessel, and the shorter the duration of the occlusion, the better the results. A comparison of the results obtained by the larger working parties in Europe shows good correlation. Some of the seemingly great differences are obviously caused by differences in the selection of patients and by the small number of cases. Schoop has the largest number of patients; the age of the arterial occlusions of his patients was between several months and several years, however, that means a selection of patients with really chronic and old occlusions. In this group he found the best results in occlusions of the aorta and iliac arteries. The lysis of occlusions of short duration was most successfull in our group in the large pelvic vessels and

in the arteries of the lower legs. The results of the lysis of occlusions in the femoral and popliteal artery were in about the same range in all groups (**Table 7**). The same is true if the results of lysis of occlusions with a duration up to 6 months is considered. The number of late recurrences was about the same in all groups and more numerous in the smaller vessels (**Table 8**).

The functional results are the same whether the opening was performed by surgery or by thrombolysis, and also in the frequency of late recurrences there are obviously no large differences. We had in the total material 13% late recurrences, Jester et al. 21 %, and Lippman (1973) reports on 15 to 39 % occlusions within 3 to 12 years after femoro-popliteal autologous vein grafting. Bauchhenns (1974) reports on 8 % occlusions of venous bypasses in the calf after 3 to 17 months.

In addition to the medical results the costs of the various types of treatment have to be considered. This question was examined by the administration of Basle University Clinic in Switzerland and it was found that the costs

Table 8 Comparison of the frequency of late recurrences.

Region	Authors		
	Schoop, Levy, 1974.	Jester, et al., 1974.	Ehringer, et al., 1974.
Aorta	4%	—	—
A. iliaca	4%	28%	0
A. fem.	—	15%	7%
A. popl.	—	50%	9%
lower leg	—	—	43%

are roughly the same for surgical and medical treatment.

Conclusions

If the facts discussed above are considered it is quite obvious that thrombolytic therapy with SK should be the treatment of primary choice in all arterial occlusions localized between the distal abdominal aorta and the arteries of lower leg, if the age of the occlusion is not more than 6 weeks. If the age of the occlusion is more than 6 weeks thrombolytic therapy should only be considered in occlusions of the abdominal aorta and the large pelvic vessels.

To be able to treat occlusive peripheral arterial disease with success at a large scale several prerequisites should be fulfilled. At first special angiologic sections should be found in each medical clinic.

Second tutoring of patients and doctors will be necessary.

The patient should learn to see his doctor immediately when symptoms of claudication develop. The doctors have to be convinced that it is necessary to send the patient early to a medical angiological unit.

Literature

- Administration, University Clinic Basle. Jahrestagung der Schweizer Gesellschaft für Angiologie, Basle, 1973.
- Ardlie, N. G. and Han, P. : Enzymatic basis for platelet aggregation and release : The significance of the platelet atmosphere and the relationship between platelet function and blood coagulation. *Brit. J. Haemat.*, **26**; 331~356, 1974.
- Bauchhens, G. : Erkennung und operative Behandlung chronischer arterieller Durchblutungsstörungen der Beine. *Mat. Med. Nordm.*, **26**; 70~85, 1974.
- Deutsch, E. and Fischer, M. : Die Wirkung i. v. applizierter Streptokinase auf Fibrinolyse und Blutgerinnung. *Thromb. Diath. haem.*, **4**; 482, 1960.
- Ehringer, H., Dudczak, R., Hausteiner, H., Widhalm, F. und Lechner, K. : Streptokinasetherapie von Arterienverschlüssen distal des Leistenbandes. Kurz- und Langzeitergebnisse. In: *Aktuelle Probleme der Angiologie*, Bd. 24, Hans Huber, Bern 1974, 24~42.
- Ehringer, H., Dudczak, H., Widhalm, F. und Lechner, K. : Wirkung und Möglichkeit einer Defibrinierung in der Therapie arterieller Durchblutungsstörungen (Untersuchungen mit Arvin). In : H. Ehringer (ed.) *Fortschritte der konservativen Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, Aktuelle Probleme in der Angiologie Bd.*, **24**; 110~123, 1974, Hans Huber Verlag, Bern.
- Ehringer, H., Hausteiner, H., Widhalm, F. and Lechner, K. : Short time results of thrombolytic therapy in not acute arterial occlusive disease. IX. Internat. Congr. An-

- giol. Florence, 1974.
- 8) Ehringer, H., Hausteiner, H., Widhalm, F. and Lechner, K.: Long time results and functional results of thrombolytic therapy in not acute arterial occlusions. IX. Internat. Congr. Angiol. Florence, 1974.
 - 9) Gottlob, R. und Blümel, G.: Der Einfluß der vier Thrombenalter auf die Lysierbarkeit mit Streptokinase. Med. Welt, **19**; 2627, 1968.
 - 10) Gottlob, R., Blümel, G., Piza, F., Brücke, P. und Böhmig, H. J.: Die Lysierbarkeit operativ gewonnener menschlicher Thromben verschiedenen Alters in Streptokinase. Wr. Med. Wschr., **188**; 222, 1968.
 - 11) Gottlob, R., Blümel, G., Piza, F., Brücke, P. and Böhmig, H. J.: Studies on thrombolysis with streptokinase. II. The influence of changes due to age in thrombi and whole blood clots. Thromb. Diathes. haem., **19**; 516, 1968.
 - 12) Han, P. and Ardlie, N. G.: Platelet aggregation and release by ADP and thrombin: Evidence for two separate effects of ADP on platelets, involvement of fibrinogen in release, and mechanism of inhibitory action of acetyl-salicylic acid. Br. J. Haemat., **26**; 357~372, 1974.
 - 13) Heinrich, F. and Schmutzler, R.: Ergebnisse der Thrombolysebehandlung chronischer Gliedmaßenarterienverschlüsse. Dtsch. Med. J., **23**; 351~358, 1972.
 - 14) Jester, H., Alexander, K., Poliwoda, H., Wagner, H. H. and Holsten, D.: 5 Jahre Fibrinolyse bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit: Kurz- und Langzeitergebnisse. In: Aktuelle Probleme der Angiologie, Bd. 24, Hans Huber Verlag, Bern, 1974, 43~51.
 - 15) Lippmann, H. I.: Peripheral vascular disease today. Bull. New York Acad. Med., **49**; 674, 1973.
 - 16) Schoop, W. und Levy, H.: Streptokinase-therapie chronischer Verschlüsse der Aorta und der Beckenarterien. Kurz- und Langzeitergebnisse. In: Aktuelle Probleme der Angiologie Bd. 24, Hans Huber Verlag Bern 1974, 18~23.
 - 17) Silva, De A., Widmer, L. K., Martin, H. and Ramseier, L.: Longterm anticoagulation in occlusions of peripheral arteries. In: E. Deutsch, K. M. Brinkhous, K. Lechner, S. Hinnom (ed.) Thrombosis: Pathogenesis and clinical trials. Schattauer (Stuttgart), 1974, 253~262.

末梢動脈閉塞症の血栓溶解療法

E. ドイツェ* H. エーリンガー*

(風 間 睦 美**訳)

末梢動脈閉塞の発生頻度や疫学につき得られるデータでは、心筋硬塞に関するもの以上に確立されたものはない。ヨーロッパにおける最大の疫学的調査は Widmer らが 1959 年以来スイ

ス Basel の製薬会社の 6400 人の従業員につき行ったものである。これによると末梢動脈閉塞は平均年齢50歳の男子に3%, 70歳では8%に見出されるが、これは20歳から70歳の人口の約5.1%が閉塞性末梢動脈疾患に罹患していることを示す。すなわち全世代の人々にとってこのタイプの疾患が高頻度に発生し、かつ極めて重

* オーストリー国ウィーン大学第一内科

** 帝京大学医学部第一内科, Mutsuyoshi KAZAMA : Ist Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

大な問題であることを意味する。これらの基礎的病変の殆どは閉塞性動脈硬化であるが、一方閉塞性血栓性血管炎や各種の動脈炎はヨーロッパにおける閉塞性動脈疾患の病因としては極めて少ない。従って本講演では前者についてのみに論議を絞りたい。動脈硬化は血管の狭窄や内皮層の損傷をもたらす。血小板は内皮下組織に粘着し、これにつづいて血小板が凝集し、そして最後には白色血栓が形成される。従来血液の凝固やフィブリンの形成はこの形式の血栓形成には僅かな役割しか果たさないと一般的に考えられて来た。しかも血小板には抗プラスミンが多く、従って動脈血栓では有効な線維素溶解の導入が期待されないとされている。しかし実地臨床上の経験はかかる想定とは異なるものである。最近 Ardlie and Han らは血液凝固もまた血小板凝集の過程に基本的に関与することを証明した。コラゲンに粘着した血小板は凝固第 XI 因子の活性化能を現わすが（コラゲン誘発性凝固活性）、またそれによって血小板表面で内因性凝固因子が活性化される。1 個の血小板表面で形成されたトロンビン他の血小板表面のフィブリノゲン分子と結合する。この結果可逆性の血小板凝集がもたらされる。

次にフィブリンが形成され、フィブリンポリマー化によって非可逆的凝集が惹起される。一方血小板の構成物質すなわち ADP、セロトニン、血小板第 3、第 4 因子が放出される。周囲の血液中ではさらに多数の血小板が凝集し、血液凝固が誘発され、ついには白色血栓が形成されて血管は閉塞する。Gottlob らは *in vitro* で陳旧度の異なる血栓の溶解性を検討したが、彼らは形成直後の血栓は予測通り容易に溶解する事を観察している。しかし形成後ほぼ 2 日目では血餅収縮によってプラスミノゲンが失われる為血栓は溶解抵抗性を示すようになった。第 1 週の終りになると血栓は膨化して液体成分やプラスミノゲンをとり込み再び容易に溶解し得るようになる。血栓の器質化は従来考えられていたよりはるかに遅く始まり、また小さい血管においてのみこれが完成する。しばしば長期間器質化は血栓の辺縁部分に局限されているにす

ぎない。大動脈や総腸骨動脈のような大血管では血栓の大部分は月余あるいは年余の間、器質化されずに留まる。これらの事実から明らかなのは、

- (1) 抗凝血薬療法や血栓溶解療法は対称的で長い形の動脈狭窄に無効である、何故ならそれは主として血管壁の動脈硬化性肥厚によって惹起されているからである。
- (2) 抗凝血薬療法や血栓溶解療法は動脈閉塞や壁性血栓に基く非対称的で短い形の動脈狭窄に対しては有効である。
- (3) 大きい血管の閉塞は小さい血管よりも容易に溶解される。
- (4) 大血管では高度の陳旧性血栓でも溶解されることがある。

われわれ自身の症例についての血栓溶解療法の成績を示す。

I. 症例および方法

われわれの症例は 117 例—男子 101 例、女子 16 例—平均年齢 59 歳で SK 療法を行った。その中 68 例は平均 2.7 年（3 か月から 6.5 年）の追跡調査をうけている。各症例共予めオシログラフィー、腫部血圧（ドップラー超音波法で測定）、静脈閉塞脈波、動脈造影などの検査を受け、また全身性検査を行ない、予想される禁忌、ことに消化管潰瘍の発見に努めた。治療効果は血栓溶解療法が開始されて間もなく、および毎年の追跡調査時に上と同じ方法で検討した。

血栓溶解は SK の静注で導入された。当初の症例については SK の必要投与量は SK 耐性試験で決定されたが、後には SK 40 万単位の基礎投与量を 50 分以内に静注すれば線溶活性がルーチンに誘発される事が判った。線溶活性は 1 万 u/時 の静注で維持され、これは機能回復テストで動脈閉塞の再開が確かめられるか、副作用の為静注中止のやむなきに到るまで続けられたが、たとえ血管の再開が成功しなくとも 144 時間を超えないこととした。平均治療持続時間は 71.8 ± 3.1 時間で、使用した平均 SK 量は $7.9 \pm 3.0 \times 10^6$ 単位であった。現在われわれは 72 時

間を基準投与時間として愛用しているが、その理由は効果よりも副作用の危険が増大してそれ以上静注を続ける価値のないことが明らかになったからである。静注開始に先立って50mgプレドニソロンを投与した。治療効果は通常トロニン時間、フィブリノゲン量、Quick 法かトロニンボテストによるプロトロンビン値でコントロールした。そして血中に存在する抗SK物質がSKによって中和されると直ちに血漿中のプラスミノゲンアクチベータ活性が証明されるようになる。これは治療の終末時点まで維持される。プラスミノゲンはプラスミンに活性化され、多かれ少なかれ血中から完全に消失する。フィブリノゲンは100 mg/dl以下に減少し、時には完全な無フィブリノゲン血状態となる。トロニン時間は、流血中に線溶が誘発され、フィブリノゲンが減少し、FgDPが生成されるためすみやかに延長する。トロニン時間は正常値の3倍を維持するよう努めた。

SK静注の経過中最初に極めて低下したフィブリノゲンが再び増加し、また最初非常に延長したトロニン時間が短縮する傾向が認められることがある。この効果は血中よりのプラスミノゲンの消失およびフィブリノゲン分解やFDレベルの低下によるものである。時にはフィブリノゲンの増加は極めて速やかである。治療開始後第3日目、時にはそれよりもっと早い時期に間々見られることであるが、トロニン時間が30秒以内に回復する場合には、フィブリノゲンレベルを低下させ、トロニン時間を2倍に延長させるためにSK投与量を12時間倍増する。同時にわれわれは内因性血栓溶解能を増強するよう試みる。トロニン時間の延長が達成されない場合にはヘパリンを追加する。ただし血栓再発の危険がこの時点ですでにあり得るからである。トロニン時間が120秒以上となった場合にはSK静注を数時間中止した。このような成績を維持するには血栓溶解療法に続けて抗凝血薬療法を行わなければならない。これが本療法の最も困難な部分である。ヘパリンはSK静注終了直後から開始され、1000u/時間の静注あるいは8時間毎10,000から12,500uの

皮下注射を行った、同時にphenprocoumon (Marcoumar) 治療を開始した。ヘパリン療法はプロトロンビン値が治療域に入るや中止した。22例にはArvinすなわちマレー半島の毒蛇Agkistrodon rhodostomaの蛇毒をヘパリンの代りに12時間毎に154単位の間歇静注を行った。この場合もmarcoumar療法を同時に開始し、プロトロンビン値が治療域に入るやArvin静注を中止した。

II. 成績

1. 急性以外の動脈閉塞症の短期成績

動脈閉塞216を伴う117症例がSK治療を受けた。総計77の閉塞即ち35.6%の閉塞が再開通した。冒頭において既に指摘したように本治療の成否は、血栓の陳旧度とその発生部位にかかっている。すなわち症例をその血栓症の陳旧度に応じて層別化すると、その成績はTable 1の如くであり、閉塞88例の陳旧度は6日から6週の間であったが、この中69症例すなわち78%の血栓が溶解された。第2群は血栓陳旧度が6週から6か月の47例であった。8例即ち17%が再開通した。6か月以上の陳旧化閉塞81例では全く溶解されなかった。血栓の早期再発は14例で、線溶療法と長期抗凝血薬療法の切替え時期に発生した。その中13例は第1群1例が第2群に属する。

最終成績は第1群で64%、第2群では15%の血栓が溶解された。これらの成績から閉塞の陳旧度が影響することは疑いの余地がない。

症例を血栓の発生部位と閉塞の陳旧度とから層別化すると、その成績はTable 2および3の如くである。第1群即ち6日から6週の群では13症例の閉塞が大動脈または腸骨動脈に局限し、38例が大腿動脈、20例が膝窩動脈、そして17例が下腿動脈の閉塞例であった。大動脈および腸骨動脈閉塞の92%、大腿動脈または膝窩動脈の74%、また下腿動脈閉塞の82%が再開通した。再発13例の成績は、大動脈1、大腿動脈5、および膝窩動脈7例であった。

第2群即ち陳旧度6週から6か月の群では9例の大動脈または腸骨動脈閉塞、24例の大腿動

脈, 6例の膝窩動脈そして8例の下腿動脈の閉塞が再開通した. 大口径動脈の33%, 腸骨および膝窩動脈の17%が再開通した. それより末梢の動脈の閉塞は1例も再開しなかった. 大腿動脈閉塞の1例が再発した. 最終成績は33%, 13%, 17%そして0%であった.

第3群即ち陳旧度6か月以上の群では大動脈閉塞は1例のみであった. ここでは1例も血栓溶解が認められなかった. Schoopらは血栓の陳旧度が6か月以上でも大動脈および腸骨動脈閉塞の血栓溶解率約30%の成績を得ている. この成績は血管が大きい程成功率がよいことを明確に示している. 症例は少ないが, 我々の成績もそのような傾向が示されているといえる.

2. 急性以外の大動脈閉塞の長期成績

早期再発の症例を除いて, 72症例の閉塞または狭窄の症例に長期間の観察が行われた. 68例は3か月から6.5年, 平均2.7年の追跡が行われ, 4例が死亡している. (1例は交通事故, 2例は心筋硬塞, また1例は脳出血). 現在まで9例に後期再発が認められた (Table 4); すなわち大腿動脈閉塞の中2例すなわち7%, 膝窩動脈閉塞中1例すなわち9%; 下腿動脈閉塞6例すなわち43%であった. 大口径動脈には再発は認められなかった. 後期再発の全ては長期の抗凝血薬療法が何らかの理由で中止された後に発生しており, このことは長期抗凝血薬療法の重要性を証明している. 全症例の87%については6.5年間に亘って好成績が得られている. 短期間治療成績と同じく, 閉塞血管が大きい程長期治療成績は良好である.

3. 機能回復効果, 外科療法と比較して

血栓溶解療法後短期間の成績と動脈外科療法の成績とを大腿動脈閉塞例につき比較した. 血液循環効率の指標として充血の標準測定法, 特に動脈の5分間圧迫停止後の腓腹部の peak flow 値を用いた.

Fig. 1の横軸には治療前の peak blood flow をとり, 縦軸にはSKまたは外科療法後の peak flow を ml/100ml 組織/分で表わしている. 外科的症例の中, 丸印は血管再建が理想的に行われたもの, 点印は術後も狭窄が残存したものの,

×印はほかの末梢血管の閉塞や狭窄が併発していたものを示す. 全ての成績がほぼ無相関線より上方にあり, 両群とも同様な範囲にある.

二者の療法を比較するに好都合な1例を示す (Fig. 2). 症例は66歳の男子で血管系の機能を腓腹部および足部について検討したものである. 大腿動脈の閉塞の外科的再建後 peak flow は15ml/100ml 組織/分に迄増加した. 1年半後閉塞が再発し, SKの療法をうけた. peak flow は再び17ml/100ml 組織/分に迄増加し, 現在再開通は4年間続いている.

Fig. 3に示すように機能回復の初期成績は大多数の症例につき数年間は維持されうる. 何例かにおける peak flow の軽度低下は進行性動脈硬化に基づく動脈狭窄によって起こることが動脈造影による追跡で認められた.

4. 急性動脈閉塞

この状態に対する治療対策は虚血の程度如何による. 完全なあるいは殆ど完全な虚血を示す重症例では, 手技上の観点から閉塞部位および患者の状態が許す限り, 外科的血管再建を出来るだけ速やかに開始せねばならない.

中等度あるいは軽度の虚血に対しては治療の手順は慢性閉塞性動脈疾患に準ずる. しかし急性動脈閉塞の多くは心臓に由来する塞栓であることを考慮せねばならない. かかる症例ではいかなる場合でも可能な限り塞栓摘出術を行わねばならない, けだしSK療法は心由来の栓塞症をさらに誘発する危険が大きいからである.

5. 副作用ならびに合併症

本療法の副作用の数は多い. われわれが本療法を開始して以来最初の77症例につき以下に述べる (Table 5).

- (1) 体温の上昇. 治療開始後最初の数時間以内に認められる早期発熱は旧製剤のSK使用に際してしばしば認められた. これは不純物によって惹起されたか, あるいはアレルギー反応の徴候であった. このようなことはより良く精製された現在の製剤およびプレドニソロンの使用で避けられる. 37.5°C 以上の後期発熱は77症例中66例で第2~4日目にみられたが, 5例に戦慄, 10例では体温は39°C

以上に上昇した。多くの症例でSK静注以外の理由は見出せなかった。少数例に静注部位の局所感染が認められた。

この群には属さないが網膜動脈血栓に対する治療を受けた1例で敗血症が現われたが、これは回復させることができた。敗血症の原因は不明であったが、未知の感染巣壁の血栓が溶解されたか、あるいは血栓中に存在した細菌が流血中に放出された為と想像された。Schoopらは2例の敗血症を観察している。

- (2) 全身症状たとえば全身倦怠感が16例に、筋や骨の局所痛が6例に、関節腫脹が3例に認められた。1例は急性扁桃炎を発症した。これらの疼痛や関節腫脹は溶連菌感染後の患者に対してSKにより惹起されたアレルギー症状と思われる。
- (3) 血圧低下は11例に認められた。
- (4) 精神異常ことに多動状態が3例に認められた。これらすべての症状は静注を中止するとすみやかに消失した。
- (5) 種々の程度の出血が77例中56例に認められた。大多数はさして重大なものではなかった。治療前のヘマトクリット値を100%とした場合、全症例のヘマトクリットの平均減少は8%で、これは皮下の小出血や治療のコントロールの為にを行った診断侵襲によるものであった。10%以上のヘマトクリット値減少(平均13.6%)が77例中26例のSK療法中に、20%までの減少が15例での静注終了後数日後に認められた。

詳しく述べると、21例に顕微鏡的血尿、3例に肉眼的血尿、23例に注射部位の血腫、14例に皮下出血、4例に動脈造影術後1.5日から7日後に亘っての出血、1例には静脈副血行と血栓再発の術後35日間における出血、1例に筋肉内出血、1例に神経内出血、1例に腹膜下出血、ならびに咯血および鼻出血各1例であった。

これら全ての副作用は完全を期する為記録されてあるが、われわれの症例で重篤なものはない。しかしSK療法から抗凝血薬療法への移行期にヘパリンの代りにArvinを使用

した際、2例の重篤な合併症が認められた。これら患者の状態はすでに良好で、起床可能であった。第1例は72歳の男子で、クマリン療法の効果は完全で、最後のArvinが静注されて数時間後肝被膜下血腫を形成してそれが破裂して腹腔内出血を来し、患者は急死した。第2例は62歳の男子で(SK療法でも)血管閉塞は再開されなかった。したがって患者はSK療法終了後数日間dicumarolの投与なしにArvinだけの治療をうけた。脾の被膜下血腫が現われて破裂し腹腔内出血を来したが、剝脾によって救命し得た。考えるに凝固障害、Arvinによる低フィブリンゲン血症および脱フィブリン後のフィブリン形成不全による局所線溶作用の誘発などが集積されて、通常では些細な筈の出血に対する有効な止血機序が阻止された為であろう。SK静注終了後経口抗凝血薬療法が効果を現わす迄の期間にヘパリンの代りにArvinを使用すれば、原則的にはこの過渡期での早期再発が阻止され、ひいては血栓溶解療法の最終成績が増大するものである。さらに全血の粘度低下はSK—ヘパリンに比してSK—Arvinの組合わせの方が一層秀れていることも認められている。さらに検討をすすめれば少量のArvinでも十分に早期再発が防止され、安全でありかつ重篤な出血という不測の危険のないことが明らかにされるかもしれない。

- (6) 血栓塞栓の合併：末梢への塞栓が13例において動脈血栓の溶解療法中から後にかけて認められた。最大の塞栓はダクロン製Y字型代用血管の血栓症の3例に認められ、これらの場合ソケイ部での血栓切除が必要であった。より小さな塞栓はSK療法で容易に溶解された。

III. 禁 忌

各症例についての禁忌を精査せねばならない。これらは出血傾向があるもの、ダイクマロール類の積極的治療をうけているもの。動脈穿刺後7日、手術後10日、経腰性大動脈造影後14日、心筋硬塞発作後3～4週などである。心筋

硬塞発作はそれ以後も相対的禁忌である。消化管の潰瘍も然り。各症例にレ線検査を行ない成績に少しでも疑点があれば内視鏡を行なう。収縮期 200 mm, 拡張期 110mm の高血症あるいは網膜変化 3 および 4 度も禁忌である。

さらに如何なる新しい感染, 心内膜炎, 栓塞性心不全, 実質諸臓器の重篤な疾患および癌重症例は除外される。70歳以上の老齢は相対的禁忌と見做されるが, われわれは70歳以上の患者には溶解療法を行っていない (Table 6)。

IV. 適 応

老練な循環器専門の内科医がいる所では血栓溶解療法は以下の如き場合第1の選択となる。

(1) 腹部大動脈下部と下腿の動脈間の閉塞全て, 但し疼痛性跛行の既往が6週以内の場合を限る。

(2) 腹部大動脈下部と腸骨動脈の間の閉塞, 但し虚血状態が1年以内の場合を限る。

かかる症例に対する外科的治療の優越性を支持する根拠はない, けだし機能的回復の成績や後期再発率などは外科的, 内科的両療法ともほぼ同じだからである。死亡率は SK 療法では 0.8% であり, 一方外科的療法では少なくとも 2% である。さらに血管外科療法が失敗すれば機能低下はより著明で, 時には切断が必要となる事すらある。但し急性動脈閉塞が完全虚血を伴った場合や動脈栓塞時は第1に外科医の手にかからねばならない。

V. 考 案

我々の成績は, SK 療法を行なっている他のグループの成績とよく一致している。治療成績を左右するものは,

(1) 治療を切れ目なく移行させるには十分な経験が必要である。早期再発はこの移行期で発生する。

(2) 閉塞の陳旧度であり, しかして

(3) 閉塞血管の大きさである。血管が大きい程, また閉塞の既往が短かい程成績は向上する。ヨーロッパでの大きな医療チームが上げている成績を比較検討すると, よくこの間の相関

を示している。

成績に大きな差異が認められる場合は, 明らかに症例の選択に差異がある場合か, 症例数が少ない場合である。

Schoop は最多数の症例を持っている; 彼の症例の動脈閉塞の陳旧度は数か月から数年にわたっているが, これは慢性で陳旧性の閉塞症例が選択されていることになる。

かかる症例群について, 彼は大動脈および腸骨動脈の閉塞に最も良い成績を上げている, 我々の下では骨盤内大血管および下腿の動脈で, 期間の短い閉塞の溶解療法に最も成功率が高い。大腿および膝窩動脈閉塞に対する溶解療法の成績は何れの治療グループでもほぼ同じである (Table 7)。

陳旧度が6か月迄の閉塞に対する溶解療法の成績についても同様である。

後期再発率も何れの治療グループでも同じであり, また後期再発の頻度も大きな差異はないことが明らかである (Table 8)。

我々の全症例では後期再発13%, Jester らは21%であり, Lippman (1973) は大腿膝窩静脈の自家移植後3から12年以内に15から39%の閉塞を報告している。Bauchhens (1974) は3から17か月後に腓腹部静脈副行血行路の閉塞8%を報告している。

医療上の成績を加えて諸療法の経費も考慮せねばならない。この問題はスイス・Basle 大学クリニックの手による調査が行われたが, 外科的治療でも内科的治療でも経費はほぼ同じである。

結 語

今迄論議して来た事実を考慮するならば, 明らかに SK を用いた血栓溶解療法は腹部大動脈下部から下腿の動脈にかけて局在する全ての動脈閉塞で, 閉塞が6週を越えない場合第一選択治療でなければならない。閉塞の陳旧度が6週を越える場合には, 腸部大動脈および骨盤内大血管の閉塞においてのみ, 血栓溶解療法が考慮されるべきである。

閉塞性末梢動脈疾患を成功裡に治療する為に

は多数の必要条件が満たされねばならない。先ず各医療機関において特別な循環器部門が確立されねばならない。次に患者と医師の教育が必要といえよう。

患者は有痛性跛行症状が現われたなら、直ちに診療を受けるように教育されねばならず、医師は患者を循環器専門科に早期のうちに送らねばならない。

月刊 臨床免疫

年12冊12,000円(税含)

第8巻第1号
(1976年1月)

＜特集・第3回 日本臨床免疫学会総会記録集＞

第8巻第2号
(1976年2月)

＜特集・細胞膜の免疫＞

細胞膜の免疫化学	野島庄七
細胞膜とホルモン	千原呉郎
血球膜抗原	大沢利昭
肥満細胞膜の免疫	小山次郎
癌細胞膜の免疫	積田亨
リンパ球膜の免疫	森沢成司

第8巻第3号
(1976年3月)

＜特集・補体の一面＞

Ig による Alternate Pathway の活性化	藤田禎三
Ig 以外による Alternate Pathway の活性化	平松誠一
Alternate Pathway の臨床における意義	天野哲基
〃	波多野道信
各種疾患における抗補体活性	吉田浩
細胞膜に対する補体の影響	井上公蔵
補体と抗体産生	田村昇
補体と線溶系	近藤元治

発行・科学評論社