

## 泌尿器科領域におけるナフチオニンの使用経験

九州大学医学部泌尿器科教室（主任 富川教授）

助教授 百 瀬 俊 郎

助手 中 野 進

安 永 一 弥

## Use of Naphthionin in Treatment of Urological Diseases

Toshiro MOMOSE, Susumu NAKANO and Kazuya YASUNAGA

*From the Department of Urology, Kyushu University School of Medicine, Fukuoka, Japan*

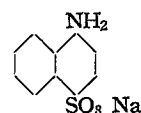
Fourteen patients with urological diseases were treated with Naphthionin which was effective in seventy-nine per cent, especially this drug revealed a more remarkable effect in the cases of nephrolithotomy or partial nephrectomy than in others. It may be concluded that this drug is useful as a stypic in urological field.

## 緒 言

血液凝固機転に関する研究は最近とくに進展し、それぞれの特徴をもった多くの止血剤が製造、使用され、性質をこととする各種の出血にたいしておのおの特有の止血効果を発揮している。しかしながら、いかなる種類の出血にたいしても常に満足すべき効果を発揮しうる止血剤はなく、止血剤の投与にあたっては、出血の性質、原因、個所などを考慮してもっとも適合した薬剤を選択すべきである。たとえば、アドレナリンのごときは局所止血剤としてはほとんどの例において効果的であるが、全身的止血剤としてもちいた場合には血圧の上昇をきたして出血は促進されることが多い。すなわち、止血剤の使用にあたってはその適応を充分に考えることが肝要であり、そのためには個々の止血剤の特徴を充分に理解する必要がある。

1930年 Wedekind らにより Congo red を静注すると細網内皮系を刺戟し、フィブリノゲンおよびグロブリン量を増加し血液の凝固時間および出血時間を短縮し、ある程度の止血効果をもとめたが、臨牀効果が不確実なためその後忘れ去られていた。1949年 Estéve らにより Congo red に類似した化学構造をもつ  $\alpha$ -Na-

phthalene-azo- $\beta$ -naphthol-6-8-disulfonic acid の Na 塩がかなりの止血作用を有し、さらにこれが2つの Amino-sulfonaphthalene に分けられ、そのうちで Monosulfonic acid がよりすぐれた止血作用を有することが発見された。これが Naphthionic acid であり、化学名は Sodium- $\alpha$ -naphthylamine-4-sulfonate でつぎのごとき構造式を有する。



本物質の製剤ナフチオニン（鳥居薬品）1アンプル10錠中の成分はつぎのとおりである。

成分種類	Sodium Naphthionate	Tetracain Hydrochloride
静注用	1 g	—
筋注用	1 g	0.006 g

われわれは腎結石を主体とする手術患者その他14例にたいして本剤を投与してその止血効果を観察し、あわせて簡単な臨牀実験および動物実験をおこなったのでその結果を報告する。

使用法は、手術患者にたいしては術前1時間にナフチオニン10㏍を筋注し、術直前にさらに10㏍を静注し、ついで術後10㏍を筋注、以後12

時間毎に10㏍あての筋注を続けた。その他の患者にたいしては、10㏍あて、12時間ごとに筋注をおこなつた。

### 臨 牀 成 績

第 1 表

症例	年齢	性別	病名	手術名	使用量	経過	効果	備考
1	41	♂	両側腎結石	右腎部分切除術	8	術後2日目に軽度の血尿をみとめたが、その他肉眼的血尿は術後まったくみとめていない	著効	
2	52	♂	〃	左腎部分切除術	18	術後3日まで軽度の血尿をみとみたが、その後は肉眼的血尿なし。	〃	
3	48	♂	右腎結石	右腎切石術	10	〃	〃	
4	50	♂	左腎結石	左腎切石術	14	術後5日目以後は肉眼的血尿なし。	有効	
5	63	♂	前立腺肥大症	前立腺切除術	8	術後3日目には肉眼的血尿なし	〃	
6	60	♂	〃	〃	14	術後4日目まで出血が持続した。	やや有効	被膜切開創の止血が一部不十分であった。
7	69	♂	〃	〃	12	術後3日目まで出血が持続した。	〃	
8	36	♀	右腎結核	右腎切除術	6	術後2日目には、出血ほとんどなし	有効	
9	42	♂	〃	〃	8	術後2日目まで軽度の出血が持続した。	やや有効	
10	58	♂	両側尿管結石	右尿管切石術	6	術後2日目には皮膚切開創よりの出血はなく、血尿も軽度であった。	有効	
11	45	♂	右尿管結石	〃	10	術後3日迄軽度の出血がつづいた。	やや有効	
12	62	♂	右腎腫瘍	右腎切除術	14	術中、術後の出血多量。全経過において約4立の輸血を必要とした。	無効	
13	51	♀	腎出血		18	9日間の使用により、血尿の程度に変化がみられなかった。	〃	本剤投与6日目頃より悪心が発生し、投与中止により消失した
14	53	♂	右腎結石兼膀胱乳嘴腫	右腎、尿管切除兼膀胱部分切除術	14	術中、術後の出血が比較的少量であった。	〃	

第1表の結果を効果を主体とした観察に便にするため、第2表のごとくまとめた。

第 2 表

効果	著効	有効	やや有効	無効	計	有効率
例数	3	4	4	3	14	79%

つぎに本剤が著効を奏した3例について、その経過をさらにくわしく記述する。

症例1 41才 男

病名 両側腎結石

症状 レントゲン単純撮影の結果、両側腎結石像をみとめた。右腎結石像は、下極に近く小結石の集合を思わせる陰影をみとめたが、左腎結石像は、巨大な隕

瑚状結石で腎切除術の適応が考えられた。

手術所見 最初に右腎の手術をおこない、腎下極の部分切除をおこなった。粟粒大より小指頭大の結石約10個を排除し、局所にドレンはおこなわなかった。

本剤使用経過 前述した方法にしたがつて、術前静注用、筋注用各1本あて投与したところ術中の出血は僅少であった。全症例についてみられる傾向であるが、本剤の術前投与によりとくに腹筋切断時の出血が少い。術後は1日2回筋注を続けたが、予期したある程度の出血はほとんどみられず、術後2日目に軽度の肉眼的血尿をみとめたが、一時的なものであった。繃帯交換に際しての体動に起因するものと考えられる。これを要するに本症例はきわめて順調な経過をとつたものである。

症例2 52才 男

病名 両側腎結石

症状 レントゲン単純撮影により、右腎の巨大な珊瑚状結石像および左腎下極および腎盂の小結石像をみとめた。右腎は同様に腎切除の適応が考えられた。

手術所見 左腎下極の部分切除をおこない、同時に腎盂の結石も摘出した。本症例においては腎縫合部にカテーテルを留置した。

本剤使用経過 術前筋注、静注各1本あて投与したところ、腹筋切断時における出血は僅少であったが、腎切除に際しての出血はかならずしも少くなかった。これは腎臓鉗子のかけかた不十分に起因するもので、止血剤によつて如何ともなしがたいところである。術後は1日2本あて、2回に筋注したところ、術後4日以後肉眼的血尿はなくなつたが、術後6日目に腎切除部に挿入留置したカテーテルが抜けたため、再挿入に際して局所を刺戟し、その後3日間肉眼的血尿が持続したが、以後血尿は認められなかつた。

症例3 48才 男

病名 右腎結石

症状 レントゲン単純撮影により、右腎に比較的大きい結石像をみとめた。

手術所見 結石の形態が不正で、その摘出はかならずしも容易ではなかつた。

本剤使用経過 同様に術前注射により、術中の出血は少なかつた。術後は5日目まで肉眼的血尿が持続し、とくに最初の2日間のものは高量であつたが、6日目以後順調な経過をとつた。

なお全14例中副作用をみとめた唯一の例である症例13にたいしては、本剤投与前に現在常用されているほとんどすべての止血剤を使用したが無効で、水銀軟膏塗擦によりはじめて止血したものである。

## 臨 牀 実 験

ナフチオニンの止血効果を推定する一方法として、本剤投与前後における出血時間および凝固時間の変動を観察した。そのために、泌尿器科入院患者5名をえらび出血時間および凝固時間を測定した後、本剤10mgを筋注し、その後45分で再度出血時間および凝固時間を測定し注射前のものと比較した。その結果を第3表に記載した。なお出血時間は Duke 氏法、凝固時間は Sahli-Fonio 氏法により測定した。

第3表においてみられるごとく、凝固時間は開始、完結とも本剤投与後全症例において短縮しており、平均値についてみても、開始7分6秒、完結17分24秒が本剤投与後においては開始4分48秒、完結13分12秒と著明に短縮している。出血時間についてみると、本剤投与前後において変化の認められないもの、あるいは投与後においてむしろ出血時間の延長した症例もあつたが、それらの平均値についてみると投与前3分6秒が投与後においては2分30秒と短縮している。ただ出血時間測定の場合には、厳密にいつてまつたく同一の条件で出血させることが不可能であり、本剤投与後出血時間が延長した症例においても、止血剤以外の他の要素の影響を考慮する必要がある。

第 3 表

症 例	性 別	年 令	凝 固 時 間		出 血 時 間		
			注射前	注射後	注射前	注射後	
1	♂	23	始	6' 30''	5'	2' 30''	2' 30''
			完	18'	13'		
2	♂	32	始	6'	4'	2'	2' 30''
			完	16'	9'		
3	♂	35	始	7' 30''	5' 30''	3'	2'
			完	16'	14'		
4	♀	22	始	8' 30''	5'	3' 30''	2' 30''
			完	18'	15'		
5	♀	28	始	7'	4' 30''	4' 30''	3'
			完	19'	15'		
平 均			始	7' 6''	4' 48''	3' 6''	2' 30''
			完	17' 24''	13' 12''		

## 動 物 実 験

家兎3匹にたいしてナフチオニン 0.5cc/kg の割に筋注し、注射1時間後の凝固時間を測定し注射前のそ

れと比較した。その結果は第4表のごとくなる。

第4表

番号	凝 固 時 間		
		注 射 前	注 射 後
1	始	1' 30'	1'
	完	6' 30''	4' 30''
2	始	1' 30'	1'
	完	7'	4'
3	始	1'	1'
	完	4'	3'
平均	始	1' 20''	1'
	完	5' 50''	3' 50''

すなわち、動物実験においても凝固時間は開始、完結とも著明に短縮している。

なお本剤投与後より最大効果発現時期までの時間に関しては実験をおこなっていないが、文献によると筋注の場合は注射後1時間30分程度、静注の場合は45分前後とされている。

### 総括ならびに考按

泌尿器科領域において止血剤を必要とする疾患は少なからずあるが、術中、術後の止血目的で使用される場合もつとも多い。とくに腎切石術あるいは腎部分切除術を施行した例においては、術後の出血の状態が手術の予後に関係するところが大きい。とくにわれわれの症例におけるごとく、両側の腎結石でしかも他側の結石が巨大であるため腎切除の適応となるごとき症例においては、腎切石術あるいは部分切除術をおこなうとしてもその予後は絶対に良好であるべきである。しかもその予後が術後の出血に影響されるところが大であり、この点もつとも適合した止血剤を投与して止血に万全を期すべきである。第1表においてみられるごとく、2例の腎部分切除術例および2例の腎切石術例にたいして本剤を投与し、3例の著効例および1例の有効例をえている。すなわち本剤は、腎部分切除術あるいは腎切石術にともなう出血、さらにこれらに類似の性状をもつ出血にたいして効果的であると考えられ、泌尿器科領域におい

てももつとも希望される止血剤の一つとも言えよう。その全般的にみた有効率も79%で、止血剤としてはすぐれた効果を有するものと考えられる。なおわれわれが経験した3例の無効症例にたいしては、他の止血剤を投与しても充分満足すべき止血効果は期待できなかつたのではないかと考える。

つぎにナフチオニンの止血剤としての作用機転についてみると、一般に止血現象の要素は血液凝固因子と血管因子に大別しうると考えるが、本剤の止血作用は血液凝固因子に関係するものである。しかしながら、さらにすすんだ作用機転に関しては諸説があり一致しない。Estèveによれば、一般に正常血中蛋白質の等電点は約pH 8.0で、血液はpH 7.35であり、この血中蛋白質の等電点が低下し血液pHに近づくとき、血中にゾル状に存在している蛋白質、とくにフィブリノゲンの安定性は減少し、ゲル化し析出しやすくなる。すなわちナフチオニンは両性化学物で血液中に投与された場合二様に解離して血中蛋白質と結合し、その等電点を低下させ、上記のごとき経過を経てゾル状のフィブリノゲンがゲル化しフィブリンとなり、析出して凝固現象を促進し、止血効果を發揮するものである。

本剤の特徴としては、副作用が少なく、血栓を生ずることなく、動物に大量投与しても組織の変化はみられず、毒性もまたきわめて低いものとされている。

動物実験、臨床実験ともに、本剤投与後の出血時間および凝固時間は著明に短縮し、本剤のすぐれた止血効果の可能性を考えさせるものである。

### 結 語

われわれは泌尿器科患者14名にたいしナフチオニンを使用し、79%の有効率をえた。とくに腎切石術および腎部分切除術を施行した例にたいしては著効例が多かつた。

泌尿器科領域においても、本剤はなお止血効果の期待できる薬剤と考える。

(御指導、御校閲をたまわつた恩師富川教授に深謝し、薬品の提供を受けた鳥居薬品にたいし謝意を表する。)