

泌尿器科領域における Epsilamine の使用経験

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任 稲田 務教授)

教	授	稲	田	務
講	師	本	郷	美
助	手	吉	田	修
助	手	清	水	幸
大	学	院	学	生
		福	山	拓
				夫

USE OF "EPSILAMINE" AS HEMOSTATICS AT
UROLOGICAL CLINICTsutomu INADA, Haruya HONGO, Osamu YOSHIDA, Yukio SHIMIZU
and Takuo FUKUYAMA*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Japan
(Director : Prof. T. Inada)*

A new hemostatic agent "Epsilamine" was administered to a total of 23 patients with urological diseases, including 8 postoperative cases. Marked effective, effective and ineffective responses were observed in 8, 10 and 5 cases respectively, making 78.3 % of effectiveness. In cases of so-called essential renal bleeding and prostatic disease, a particularly beneficial result was obtained making 93.3 % of marked effectiveness. No serious side effects was seen in all cases treated.

I 緒 言

止血と云う問題は極めて重要な問題で、各科領域において種々の努力が払われている。泌尿器科領域においても術中、術後止血、特発性腎出血、血精液症、出血性膀胱炎、前立腺疾患等において止血は極めて重大な意義を有する。

手術施行中に、操作上の特殊な過誤がないにもかかわらず、どこからとなく出血するOozingに対して苦慮させられる事は少なくなく、また術後の出血は経過の予後を左右するとも云える。特発性腎出血は、臨床上全く正常の腎臓(腎機能及び腎盂線像共に正常)からの無症候性腎出血であるが、これが持続することにより全身状態に重篤な影響を与える事がある。血精液症は精液に血液が混じり、その量に応じて褐色乃至赤色或いは淡紅色を呈するものであるが、これが患者に与える精神的苦痛は想像以上

のものがある。出血性膀胱炎は尿意頻数、排尿痛、尿混濁(血尿)を主徴候とするが、出来得る限り速やかに症状の改善をはかり、治癒せしめる必要がある。前立腺疾患は主として前立腺癌と前立腺肥大症が問題となり、排尿困難を主訴として来院するが、その時しばしば血尿をともなつておる。また両者とも治療期間中において、血尿乃至出血傾向が問題となる事が多い。

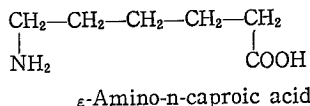
このような疾患の症例において線維素溶解酵素活性を調べてみると、異常に亢進している場合が多い。かかる場合 ϵ -Amino-n-caproic acid (ϵ -ACA) が著効を示す事は多くの報告が証明するところである。しかしながらそのみで出血傾向を阻止出来ない事は論をまたない。毛細血管抵抗力の低下や、透過性亢進などが重大な因子として残されている。

このような意味に於て、より効果的な新しい

止血剤が要望されるが、今回我々は白井松新薬株式会社より抗プラスミン 血管強化を主たる作用機序とする新止血剤 Epsilamine の提供をうけ、これを日常の泌尿器科臨床に於て使用する機会を得たので、ここにその結果を報告する。

II Epsilamine について

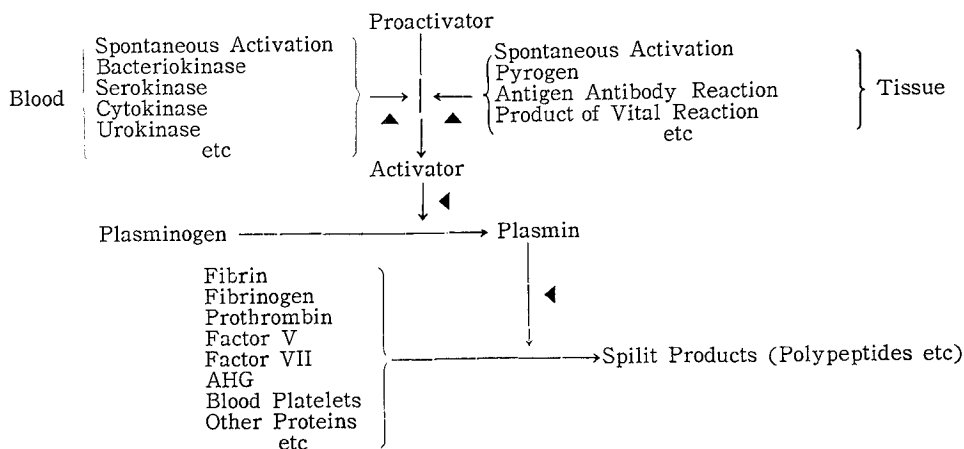
本剤は抗プラスミン剤である ε-ACA と, Carbazochrome を配剤し其の相乗作用を期待した製剤である。ε-ACA は次の如き構造式をもつ。



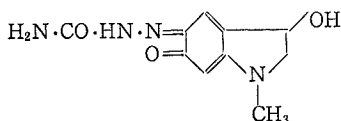
循環血液中の plasmin が諸種の原因により活性化されると、血液凝固因子や血漿蛋白が破壊され出血傾向になり、又毛細血管透過性の亢進、炎症々状、アレルギー症状などが発現する。こうした線維素溶解現象の発現機序は反応 模型を簡単に示すと 図1 のようになる。ε-ACA は▲印に示す点に作用し、循環血液中の plasmin 活性化を強力に抑制する。

Carbazochrome は毛細血管抵抗力の増強及び透過

図1. 線維素溶解酵素系模式.



性抑制, 血管強化等の血管因子に速効的に作用する止血剤として既に各科領域において汎用されて居り、次に示す如き構造式を有する。



Carbazochrome

III 使用成績

1. 対象症例

表1に示す如く10例の特発性腎出血と、2例の血精液症、2例の急性出血性膀胱炎、8例の泌尿器科の手術(経尿道的膀胱腫瘍焼灼術2例、恥骨上前立腺剔除術4例、腎盂切石術1例、尿管切石術1例)、1例の前立腺癌の計23例である。

2. 用量, 投与方法

原則として経口投与可能な症例では1回5錠, 1日

表1 Epsilamine 使用成績

症例	年齢性別	診断乃至原疾患	所見	投与方法	経過	効果	副作用
1	24 8	特発性腎出血	尿: 蛋白(+), 赤(卅) 白(÷) 腎盂撮影で異常なく, 膀胱鏡で左尿管口より血尿.	1回5錠 1日4回 (計20錠) 5日間服用.	2日後より肉眼的血尿消失. 5日後, 顕微鏡的にも赤(-)	著効	—
2	34 9	特発性腎出血	尿: 蛋白(卅), 赤(卅) 白(÷) 腎盂撮影で異常なく, 膀胱鏡で右尿管口より血尿.	1回5錠 1日4回 (計20錠) 7日間服用.	3日後より肉眼的血尿消失. 5日後, 顕微鏡的に赤, (10~15/×400), 7日後, 赤(-)	著効	軽度の悪心
3	32 9	特発性腎出血	尿: 蛋白(+), 赤(卅) 白(-), 腎盂撮影で異常なし, 膀胱鏡で出血側不明.	1回5錠, 1日4回 (計20錠) 5日間服用.	3日後より肉眼的血尿消失. 5日後, 顕微鏡的に赤(-), 抗生剤併用.	著効	—
4	23 8	特発性腎出血	尿: 蛋白(±), 赤(卅), 白(-), 腎盂撮影で異常なし, 膀胱鏡で右尿管口より血尿.	1回5錠, 1日4回 (計20錠) 24日間服用.	5日後より肉眼的血尿消失するも顕微鏡的には赤(卅).	有効	—

528	♂	特発性腎出血	尿：蛋白(+), 赤(卅), 白(+), 腎盂撮影で異常なし, 膀胱鏡で左尿管口より血尿.	1回5錠, 1日4回(計20錠)7日間服用.	4日後より肉眼的血尿消失. 7日後顕微鏡的に赤(-).	著効	—
629	♂	特発性腎出血	尿：蛋白(+), 赤(卅), 白(-), 腎盂撮影で異常なし, 膀胱鏡で右尿管口より血尿.	1回5錠, 1日4回(計20錠)4日間服用. 7日後より4日間服用.	3日後より肉眼的血尿消失, 5日目に野球をした後再び血尿. 7日間服用で顕微鏡的に赤(-).	有効	—
724	♂	特発性腎出血	尿：蛋白(+), 赤(卅), 白(-), 腎盂撮影で異常なく, 出血側不明.	1回5錠, 1日4回(計20錠)10日間服用.	4日後より肉眼的血尿消失するも尿濁濁, 赤(-), 白(+). 抗生剤併用により10日後には顕微鏡的に赤(-), 白(-).	著効	—
822	♂	特発性腎出血	尿：蛋白(+), 赤(卅), 白(+), 腎盂撮影で異常なく, 出血側不明.	1回5錠, 1日4回(計20錠)7日間服用.	3日後より肉眼的血尿消失. 7日後, 顕微鏡的に赤(-), サルファ剤併用.	著効	軽度の悪心
930	♀	特発性腎出血	尿：蛋白(+), 赤(卅), 白(+), 腎盂撮影で異常なく, 膀胱鏡で右尿管口より血尿.	1回5錠, 1日4回(計20錠)20日間.	3日後より肉眼的血尿消失するも5日後高熱を伴って再び血尿. 抗生剤併用し10日目には赤(+), 白(+).	有効	—
1053	♀	特発性腎出血	尿：蛋白(+), 赤(卅), 白(+), 腎盂撮影で異常なく, 膀胱鏡で右尿管口より血尿.	1回10ml, 1日2回(計20ml)静注8日間.	肉眼的血尿は不変. AgNO ₃ 液5cc腎盂内注入により血尿消失.	無効	—
1169	♂	膀胱腫瘍経尿道的手術	再発性膀胱腫瘍を経尿道的に電気凝固, 3カ所. 尿：蛋白(-), 赤(卅)白(卅).	1回5錠, 1日4回(計20錠)7日間.	2日後より肉眼的血尿消失. その後血尿を見ず, サルファ剤, 抗生剤, 抗腫瘍剤併用.	有効	—
1254	♂	膀胱腫瘍経尿道的手術	乳頭腫2カ所, 経尿道的に電気凝固. 尿：蛋白(-), 赤(卅), 白(卅).	1回5錠, (計20錠)5日間.	処置後2日目より肉眼的血尿を来し, 5日目に再び電気凝固を行い消失.	無効	—
1346	♂	精液症	精液：精子数 21×10 ⁶ /cc 赤(卅), 白(+). 尿：赤(+), 白(-).	1回5錠, 1日4回(計20錠)7日間.	4日後の精液は外見上正常の色. 7日後の精液中には顕微鏡的に赤(-).	有効	—
1424	♂	精液症	精液：精子数 56×10 ⁶ /cc 赤(卅), 白(+). 尿：赤(-), 白(-).	1回5錠, 1日4回(計20錠)7日間.	7日後の精液中には顕微鏡的に赤(卅), 外見上, 褐色で前回検査時と不変.	無効	—
1543	♀	出血性膀胱炎	尿：蛋白(+), 赤(卅), 白(卅). 膀胱鏡で粘膜に多数の出血斑.	1回5錠, 1日4回(計20錠)5日間.	抗生剤を併用, 2日後より症状の改善をみ, 5日後尿：赤(-), 白(+), 上皮(+).	著効	悪心
1627	♀	出血性膀胱炎	尿：蛋白(+), 赤(卅), 白(卅), 膀胱鏡で粘膜に多数の出血斑.	1回5錠, 1日4回(計20錠)7日間.	サルファ剤を併用, 3日後より症状の改善をみ, 7日後尿：赤(+), 白(+), 上皮(+).	有効	—
1764	♂	前立腺肥大症(恥骨上前立腺剔除術)	触診上Ⅲ度. 膀胱鏡, 尿道撮影で前立腺肥大著明.	1回10ml 1日2回(計20ml)静注. 10日間.	手術日より静注開始, 4日後より肉眼的血尿消失. 後出血(-).	有効	—
1866	♂	前立腺肥大症(TUR-P)	触診上Ⅱ~Ⅲ度. 膀胱鏡, 尿道撮影で肥大を認む.	1回10ml 1日2回(計20ml)静注. 7日間.	手術日より静注開始3日後より肉眼的血尿消失. 後出血(-).	有効	—
1956	♂	前立腺肥大症(恥骨上前立腺剔除術)	触診上Ⅱ度. 膀胱内突出著明.	1回10ml 1日3回(計30ml)静注, 7日間.	手術日より静注開始5日後より肉眼的血尿消失. 後出血(-).	有効	—
2070	♂	前立腺肥大症(恥骨上前立腺剔除術)	触診上Ⅳ度, 膀胱鏡, 尿道撮影で肥大著明.	1回10ml 1日2回(計20ml)静注. 14日間.	手術日より静注開始6日後より肉目的血尿消失.	有効	—
2165	♂	前立腺癌(除根治+ホルモン療法)	生検で未分化癌を組織学的に診断. 血尿(肉眼的)をホルモン療法施行中來す.	1回10ml 1回3回(計30ml)静注12日間.	ホルモン療法中. 静注開始後3日目より肉眼的血尿消失.	著効	—
2261	♂	右腎結石(右腎切除術)	レ線上, 右腎中腎杯に拇指頭大結石陰影あり.	1回10ml 1日2回(計20ml)静注. 14日間.	術後10日間肉眼的血尿あり. 輸血等行う.	無効	—
2319	♂	左尿管結石(左尿管石術)	レ線下, 左尿管下部に小指頭大の結石陰影あり. 中等度の水腎症を伴う.	1回10ml 1日2回(計20ml)静注. 2日間.	軽度の肉眼的血尿2日間. 静注時嘔吐のため2日間で中止.	無効	嘔吐

4回計20錠を5日間~20日間服用せしめた. 比較的大量を投与したわけである. 術後の症例では, 1回10

mlを1日2回~3回静注し, 3日~10日間続けた. 勿論術後の症例では, 抗生剤等と他に若干の止血剤を

表2 Epsilamine 臨床効果

病名	症例数	著効	有効	無効
特発性腎出血	10	6	3	1
前立腺肥大症(手術)	4	0	4	0
膀胱腫瘍(手術)	2	0	1	1
血精液症	2	0	1	1
出血性膀胱炎	2	1	1	0
前立腺癌	1	1	0	0
腎及び尿管結石(手術)	2	0	0	2
計	23	8	10	5

併用した。出血性膀胱炎では2例とも抗生剤或はサルファ剤と併用投与した。

3. 成績

治療効果を一括して表示すれば表2の如くなる。効果の判定では、対象とした出血性疾患の種類及び程度、また手術例ではその術式、術中の経過、術前の血液検査所見などにより、著効、有効及び無効の3段階に分けた。23例中、著効8例、有効10例、無効5例で有効率は78.3%と可成り優秀な成績を認め得た。

IV 総括と考按

以上止血剤 Epsilamine による自験例の臨床成績を概述した。症例の内訳は特発性腎出血10例、泌尿器科の手術症例8例、血精液症2例、出血性膀胱炎2例、前立腺癌1例である。

特発性腎出血では10例中著効6例、有効3例、無効1例であった。ε-ACAが本疾患に有効である事は既に本邦では旗野・小川・河野らによつて報告されており、Anderssonも治験例を報告している。米瀬は本疾患39例にε-ACAを1日量6g~12g投与36例(92.3%)に完全止血をみたと報告している。勿論本疾患を一元的に定義づけることは出来ないが、治療成績や諸実験から plasmin を特発性腎出血の主因と考えているとも述べているが、我々の症例でも有効率90%という優秀な成績であった。

前立腺は多量の組織 activator を含む組織であり、前立腺手術中、術後、前立腺癌患者に線溶系の亢進がみられる事はすでに泌尿器科医の間では常識となつている。本剤の如くε-ACA

と Carbazochrome を含む製剤が極めて有効であろう事は充分考えられる所である。はたして、5例中著効1例、有効4例という優秀な成績を得た。また前立腺剔除術を行ない、本剤を使用した症例で、後出血を来した症例は1例もなかつた。

出血性膀胱炎では本剤と抗生剤或いはサルファ剤の併用投与が、治療効果を高めたと考えられる。

血精液症や、腎、尿管、膀胱の手術時にも多少線溶系の亢進が認められる事もあるが、前立腺手術時ほど著明ではなく、従つて本剤に余り多くを期待する事は出来ない。我々の症例に於てもその傾向を認める事が出来る。

副作用には軽度の悪心を来した症例が3例と、静注時嘔吐が1例あつた。しかしいずれも投薬を中止する程の重篤なものではなかつた。嘔吐の1例は静注をもつと徐々に行えば避け得たと思う。

投与量は原則として1日20錠を4回に分割して与え、静注は1日20mlを2回に分けて行つたが、我々の経験から大体この量が適当であると考えられる。

V 結 語

抗プラスミン・血管強化を主たる作用機序とし、ε-ACA と Carbazochrome を含む新止血剤 Epsilamine を特発性腎出血10例、前立腺手術4例、膀胱腫瘍手術2例、血精液症2例、出血性膀胱炎2例、前立腺癌1例、腎及び尿管結石手術2例の計23例に投与し、ほぼ満足すべき結果を得た。特に特発性腎出血、前立腺疾患に於ては極めて優秀な成績を得た。

投与量は1日20錠、又は20mlの静注が適当と考えられる。この量では重篤な副作用は認められなかつた。

以上の結果から、Epsilamine は泌尿器科領域に於ても極めて優秀な止血剤として使用出来、殊に特発性腎出血、前立腺疾患に於ては非常に優れた効果を期待することが出来る止血剤であるとする。

文 献

- 1) Andersson, L. : Acta. Chir. Scand., 124: 355, 1962.

- 2) Astrup, T. : Blood, 11 : 781, 1956.
- 3) 安部 : 日本医師会雑誌, 46 : 435, 1961.
- 4) 岡本等 : 総合医学, 17 : 665, 1960.
- 5) 黒田 : 日泌尿会誌, 53 : 735, 1962.
- 6) 米瀬等 : 日泌尿会誌, 53 : 754, 1962.
- 7) 米瀬 : 第2回プラスミン研究会報告集, 11, 1963.
- 8) 呷柳 : 線維素溶解酵素, 医学書院, 東京, 1964.

(1964年12月22日特別掲載受付)