

## フラボン系止血剤 Fm-7 の使用経験

北里大学医学部泌尿器科

鎗水 史朗, 石橋 晃, 平田 紀光  
真下 節夫, 鮫島 正継, 小柴 健USE OF Fm-7, A HEMOSTATIC AGENT OF FLAVON  
GROUP, IN UROLOGYShiro YARIMIZU, Akira ISHIBASHI, Norimitsu HIRATA, Setsuo MASHIMO,  
Masatsugu SAMESHIMA and Ken KOSHIBA*From the Department of Urology, Kitasato University, School of Medicine*

Fm-7 (flavon 5, 7-disodium oxyacetate) was applied in the urological practice and the following results were obtained.

- 1) This was obviously effective in more than half of the cases with essential hematuria or hemospermia.
- 2) No side effect was encountered at all in 30 trial cases.

## はじめに

出血性素因は血管抵抗, 血小板, 血液凝固線溶系の3つの止血機構のうち単数または複数の因子の障害によって生じ, したがって当然のことながらそのおののに応じた処置, 薬剤選択がなされるべきである。

最近われわれは血管強化薬として新しく開発されたフラボン系誘導体の Fm-7 (flavon 5, 7-disodium

oxyacetate) を入手しえたので, 泌尿器科領域の出血(血尿または血精液)を主訴とする患者に使用し, 本剤の止血剤としての意義について検討したので報告する。なお, Fm-7 は東菱薬品工業K.K.より提供を受けた。

## 使用薬剤

Fm-7 は, 1936年 Szent-Györgyi らによりビタミ

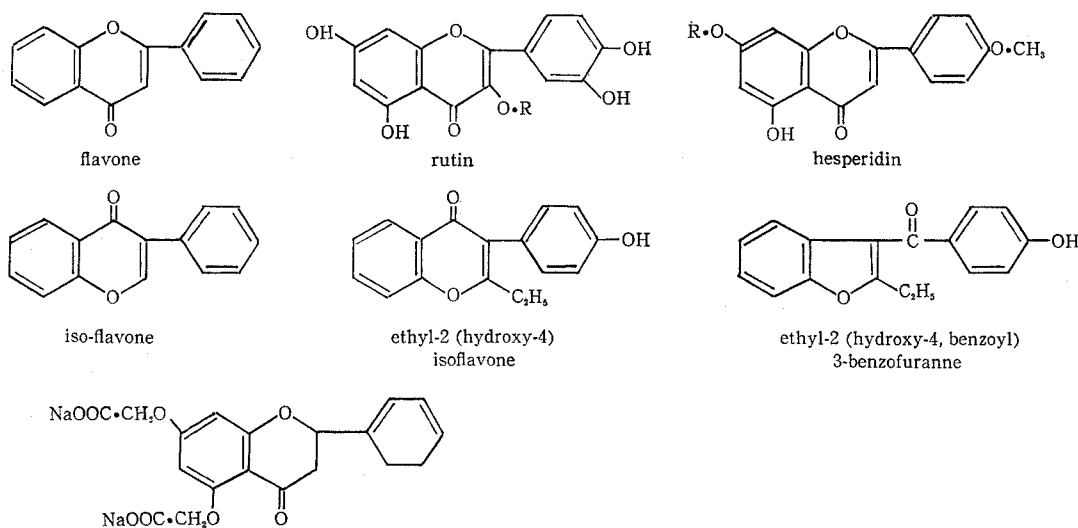


Fig. 1. Flavon 5, 7-disodium oxyacetate (Fm-7)

Table 1. Fm-7 投与症例総括

No.	氏名	年齢	性別	診断	症状	投与前出血素因に関する検査	投与量 投与期間	併用薬剤	血尿の 変化	副作用	判定
1	秀 ○ 成 ○	32	男	特発性腎出血 (左)	無症候性血尿	出血時間 2'30'' プロトロンビン時間 12.0(12.1) 部分トロンボプラスチン時間 30.6(31.2) 血小板数 $23 \times 10^4$	600 mg/日 2 週	なし	不変	なし	無効
2	粂 ○ 一 ○	31	女	遊走腎(右)	無症候性血尿	出血時間 3'30'' プロトロンビン時間 12.4(12.8) 部分トロンボプラスチン時間 31.0(31.2) 血小板数 $2.7 \times 10^4$	600 mg/日 4 カ月	トランサミン 6 cap/日	不変	なし	無効
3	渡 ○ 照 ○	35	男	慢性腎炎 副睾丸炎	顕微鏡的血尿	出血時間 3'30'' プロトロンビン時間 12.2(11.8) 部分トロンボプラスチン時間 31.8(30.4) 血小板数 $20 \times 10^4$	600 mg/日 2 週	バーサベン 1,500 mg ボンタール 750 mg グルミン 3.0	不変	なし	無効
4	内 ○ 紫 ○	22	男	特発性腎出血	無症候性血尿	出血時間 8' プロトロンビン時間 12.6(12.5) 血小板数 $26.6 \times 10^4$	600 mg/日 4 週	なし	消失	なし	有効
5	大 ○ 重 ○	66	男	特発性腎出血 (左)	無症候性血尿	出血時間 9' プロトロンビン時間 12.2(12.2) 部分トロンボプラスチン時間 32.1(32.1) 血小板数 $18.8 \times 10^4$	600 mg/日 2 週	ウイントマイロン 6 T/日	消失	なし	有効
6	前 ○ 逸 ○	36	男	遊走腎(右)	無症候性血尿	出血時間 1'30'' プロトロンビン時間 15.0(12.0) 血小板数 $13.9 \times 10^4$	600 mg/日 5 週	なし	消失	なし	有効
7	川 ○ 邦 ○	27	男	特発性腎出血	無症候性血尿	血小板数 $20.8 \times 10^4$	600 mg/日 4 週	なし	消失	なし	有効
8	田 ○ と ○	31	女	特発性腎出血	無症候性血尿	出血時間 2'30'' プロトロンビン時間 12.0(12.4) 血小板数 $38 \times 10^4$	600 mg/日 5 週	ウロサイダル 6 T/日	不変	なし	無効
9	伊 ○ ワ ○	45	女	特発性腎出血	顕微鏡的血尿	出血時間 3' プロトロンビン時間 11.8(12.4) 血小板数 $35.9 \times 10^4$	600 mg/日 13 週	ウロサイダル 6 T/日	尿中 RBC 減少	なし	やや 有効
10	中 ○ ト ○	65	女	特発性腎出血	無症候性血尿	血小板数 $19.7 \times 10^4$	600 mg/日 24 週	ウロサイダル 6 T/日	不変	なし	無効
11	若 ○ 俊 ○	45	男	遊走腎(両側)	無症候性血尿	出血時間 4' プロトロンビン時間 12.0(12.8) 血小板数 $18.9 \times 10^4$	600 mg/日 7 週	ウイントマイロン 6 T レスミット 6 T	消失	なし	有効
12	田 ○ 武 ○	54	男	前立腺肥大症	尿道出血	血小板数 $14.8 \times 10^4$	600 mg/日 3 週	トランサミン 6 cap ウロサイダル 6 T	消失	なし	有効
13	志 ○ 文 ○	23	男	特発性腎出血 (左)	無症候性血尿	出血時間 2' プロトロンビン時間 12.8(12.4) 部分トロンボプラスチン時間 31.2(30.6) 血小板数 $22.3 \times 10^4$	600 mg/日 13 週	トランサミン 6 cap	不変	なし	無効
14	岡 ○ ね ○	36	女	特発性腎出血 (右)	無症候性血尿	血小板数 $23.4 \times 10^4$	600 mg/日 4 週	ウロサイダル 6 T	消失	なし	有効

15	勝 ○ 新 ○	68	男	特発性腎出血 (右)	無症候性血尿	出血時間 2' 血小板数 $20.7 \times 10^4$	600 mg/日	バーサベン 1,500 mg	消失	なし	有効
16	馬 ○ 司	48	男	慢性腎炎	肉眼的血尿	プロトロンビン時間 16.1(14.1)	600 mg/日 13 週	ウロサイダル 6 T	不変	なし	無効
17	大 ○ いね ○	39	女	両側軽度水腎	肉眼的血尿	出血時間 2' 血小板数 $20.5 \times 10^4$	600 mg/日 9 週	ウロサイダル 9 T	不変	なし	無効
18	篠 ○ 武 ○	33	男	血精液症	血性精液	血小板数 $25.2 \times 10^4$	600 mg/日 19 週		血精液 消失	なし	やや 有効
19	渡 ○ ユ ○ 子	27	女	特発性腎出血 (右)	無症候性血尿	プロトロンビン時間 血小板数 13.5(13.5) $24.4 \times 10^4$	600 mg/日 5 週	ウイントマイロン 6 T	消失	なし	有効
20	秦 ○	47	男	血精液症	血性精液	出血時間 2'30" プロトロンビン時間 12.0(11.8)	600 mg/日 4 週	なし	消失	なし	やや 有効
21	高 ○ 義 ○	38	男	特発性腎出血 (右)	無症候性血尿	出血時間 1'30" プロトロンビン時間 12.6(12.8) 部分トロンボプラスチン時間 33.0(24.2) 血小板数 $24.8 \times 10^4$	600 mg/日 2 週	ウロサイダル 9 T	消失	なし	有効
22	菊 ○ 公 ○	45	女	特発性腎出血	無症候性血尿	出血時間 2' プロトロンビン時間 血小板数 32.9(33) $23.0 \times 10^4$	600 mg/日 9 週	ウロサイダル 6 T	不変	なし	無効
23	飯 ○ 繁 ○	48	女	遊走腎(両側)	顕微鏡的血尿	出血時間 2' プロトロンビン時間 血小板数 12.1(12.6) $15.4 \times 10^4$	600 mg/日 2 週	ウロサイダル 6 T	不変	なし	無効
24	山 ○ 静 ○	29	女	特発性腎出血	無症候性血尿	出血時間 2' プロトロンビン時間 血小板数 12.2(12.4) $16.8 \times 10^4$	600 mg/日 7 週	なし	不変	なし	無効
25	後 ○ 静 ○	48	男	特発性腎出血	無症候性血尿	血小板数 $17.8 \times 10^4$	600 mg/日 4 週	なし	不変	なし	無効
26	静 ○ タ ○ 子	36	女	遊走腎(両側)	肉眼的血尿	出血時間 2' プロトロンビン時間 血小板数 14.3(13.7) $17.7 \times 10^4$	600 mg/日 10 週	ウイントマイロン 6 T レフトーゼ 3 T	消失	なし	有効
27	小 ○ 健 ○	36	男	慢性腎炎	顕微鏡的血尿	出血時間 2'30" 血小板数 $23.0 \times 10^4$	600 mg/日 8 週	レフトーゼ 3 T	不変	なし	無効
28	小 ○ 辰 ○	32	男	特発性腎出血	無症候性血尿	出血時間 1'30" プロトロンビン時間 血小板数 13.1(13.1) $16.1 \times 10^4$	600 mg/日 4 週	ウロサイダル 6 T	消失	なし	有効
29	佐 ○ 木道 ○	39	男	左尿管結石	肉眼的血尿	プロトロンビン時間 血小板数 11.1(13.1) $15.2 \times 10^4$	600 mg/日 6 週	ウイントマイロン 6 T ノイチーム 6 T	不変	なし	無効
30	中 ○ 美 ○ 子	21	女	特発性腎出血 (左)	肉眼的血尿	出血時間 6'30" プロトロンビン時間 11.5(12.8) 部分トロンボプラスチン時間 33.3(30.4) 血小板数 $36.6 \times 10^4$	600 mg/日 2 週	ウロサイダル 6 T	消失	なし	有効

Table 2. Fm-7 投与前後における諸検査成績

症例	投与期間	投与	赤血球数 ×10 <sup>4</sup>	ヘマト クリット %	ヘモグロ ビン g/dl	白血球数	血小板数 ×10 <sup>4</sup>	血清 Na mEq/L	血清 K mEq/L	BUN mg/dl	血清クレ アチニン mg/dl	血清 Ca mg/dl	血清 GOT	血清 GPT	血清 LDH	血清アル カリ フォス ファター ゼ	CLLF	ZTT	TTT
3	2W	前後	456 394	43.2 36.4	14.6 12.7	12,300 8,100	20.0	142 141	4.0 4.6	12 20	1.1 1.4	8.4 8.3	41 50	55 79	225	7	+	13	3.9
		前後	483 493	43.3 44.9	14.2 14.9	8,200 6,300	26.6 26.0	146 145	3.8 4.1	12 14	0.7 0.6	8.7 9.2	29 19	30 21	222 219	5 4		6.3 5.7	2.6 1.7
4	4W	前後	498 493	47.3 44.9	15.7 14.9	3,400 6,300	26.0	139 145	3.5 4.1	11 14	0.8 0.6	9.0 9.2	20 19	16 21	272 219	8 4	—		0.9 1.3
		前後	517 494	46.8 47.7	15.3 14.9	7,000 6,500	12.6 20.8				15	0.9		17	11		5	±	8
8	5W	前後	387 391	35.7 36.7	12.4 12.2	4,000 5,300	38.0 21.2	134	3.9	13 11	0.8 0.6	9.2 9.1	10	11	246	6	—	7	3
		前後	429 435	39.4 41.6	13.8 13.9	5,600 4,700	35.9 15.4	144 139	3.8 4.7	12 13	0.7 0.7	9.4 9.4	14 19	9 22	233 262	5 4	—	9	4
9	13W	前後	386 364	38.8 36.9	13.2 12.4	4,900 4,700	19.7 19.8	138 140	3.7 4.4	10 18	0.5 0.6	9.2	18 20	12 21	313 310	7 7	—	9	2
		前後	441 446	45.0 45.1	15.2 15.0	3,600 4,800	18.9 16.3	143 141	4.1 4.2	13 13	0.8 0.8	9.0 9.1	16 28	17 22	215 230	5 5	—	3 3.5	1.0 0.7
11	7W	前後	448 469	42.2 42.7	14.2 14.4	7,600 6,300	14.8 17.2	144 140	4.2 4.2	14 14	0.8 1.0		28	31	210	5	—		5.0
		前後	461 472	43.7 44.1	14.6 12.6	3,300 3,100	22.3 20.9	141 139	4.0 4.4	10 11	0.9 0.9	8.8 8.9				5 4	—	6.7	0.9
13	13W	前後	427 450	41.0 43.3	13.7 14.3	6,500 6,700				17 16	1.1 1.1		13 12	14 13		7 7	—		2
		前後	413 366	35.5 31.5	10.8 10.4	8,400 6,600	20.5 22.4	140 146	3.6 4.3	13 12	0.7 0.7	8.0 8.7	18 22	10 21		7 4	—	7 6.5	
16	13W	前後	397 409	39.6 41.5	13.3 13.9	3,300 4,600	25.2 40.0	144	3.7	17	0.9		18 20	14 16	252 310	6 7	—	4.3 5.2	1.8 1.7
		前後	440 402	42.3 38.8	13.9 13.0	6,700 5,200	17.8 21.0			17 18	0.8 0.8		22 18	22 13	233 215	7	—		1.2
17	9W	前後	472 465	43.7 41.8	14.5 13.1	6,700 6,300		142 142	4.4 4.6	15 15	1.2 1.2	8.7 8.7	31 25	28 17	276 300	6 5	—		

輸水・ほか：フラボン系止血剤

Table 3. Fm-7 投与前後における検尿所見

症 例	投 与	蛋 白	糖	潜 血	沈 渣				尿 中 細 菌 培 養
					赤血球	白血球	円 柱	細 菌	
1	前後	—	—	卅	卅	±	卅	卅	—
2	前後	卅	—	卅	卅	±	—	—	—
3	前後	卅	—	卅	卅	卅	卅	卅	<i>E. coli</i> 7.6×10 <sup>6</sup> /ml
4	前後	—	—	卅	卅	±	—	—	<i>E. coli</i> 3.0×10 <sup>5</sup> /ml
5	前後	卅	—	卅	卅	±	—	—	—
6	前後	—	—	卅	卅	±	—	—	—
7	前後	—	—	卅	卅	±	—	—	—
8	前後	±	—	卅	卅	±	—	—	—
9	前後	—	—	卅	卅	—	—	—	<i>Staph. epi.</i> 8×10 <sup>4</sup> /ml
10	前後	卅	—	卅	卅	±	—	—	<i>Staph. epi.</i> 5×10 <sup>4</sup> /ml
11	前後	±	—	卅	卅	—	—	—	—
12	前後	—	—	—	卅	±	—	—	—
13	前後	卅	—	卅	卅	±	—	—	—
14	前後	±	—	卅	卅	—	—	—	—
15	前後	卅	—	卅	卅	±	—	—	—
16	前後	卅	—	—	卅	±	卅	卅	—
17	前後	卅	—	卅	卅	卅	—	卅	<i>Klebsiella</i> 2.7×10 <sup>6</sup> /ml
18	前後	卅	—	卅	卅	±	—	—	<i>Staphyl. aur.</i> 4.8×10 <sup>5</sup> /ml
19	前後	卅	—	卅	卅	±	—	—	} 精液検査
20	前後	—	—	卅	卅	±	—	—	} 精液検査
21	前後	卅	—	卅	卅	—	—	—	—
22	前後	—	—	—	卅	—	—	—	—
23	前後	—	—	—	卅	—	—	—	—
24	前後	—	—	卅	卅	—	—	—	—
25	前後	卅	—	卅	卅	—	—	—	—
26	前後	—	—	卅	卅	±	—	—	—
27	前後	卅	—	卅	卅	±	卅	—	—
28	前後	—	—	卅	卅	±	—	—	—
29	前後	卅	—	卅	卅	±	—	—	—
30	前後	±	—	卅	卅	±	—	—	—

ンCに伴う抗壊血病因子として発見され、血管透過性(permeability)に関与するとしてビタミンPと命名された物質の本体であるフラボン化合物の誘導体のひとつで、Fig. 1に示すような構造式を有する。Gazaveは壊血病食で飼育中のモルモットに各種フラボン誘導体をビタミンCと併用投与して、効果を比較し、Fm-7投与群に最もすぐれた毛細血管抵抗性の増加をみたと報告している。

### 対象および投与方法

1972年に北里大学病院泌尿器科を受診した患者のうち血尿または血精液を主訴とする計30例を対象とし、自覚症状改善の有無を観察した。対象の内訳はTable 1に示すごとく、特発性腎出血17例、遊走腎5例、慢性糸球体腎炎3例、血精液症2例、前立腺肥大症、尿管結石症、水腎症各1例である。特発性腎出血の17例はいずれも膀胱鏡検査、排泄性腎盂造影、血管撮影、疑わしい例にはさらに腎生検をおこなって他の出血性疾患を否定したものである。これら30例に対して1日6錠(Fm-7として600mg)を分3経口投与とし投与期間は2週ないし19週とした。なお、投与前に出血傾向に関する諸検査をおこない、血液凝固機転または血小板数に異常のない例のみを対象とした。

### 併用薬剤

血尿に伴う感染の治療または予防の目的でTable 1に示すようにヘタシリン、ナリディキシン酸、サルファ剤を併用、そのほか抗プラスミン製剤、消炎酵素剤など投与したが、他のいわゆる血管強化剤との併用は避けた。

### 効果判定

投与後の肉眼的血尿または血精液の改善の程度および尿沈渣または精液の顕微鏡検査にて赤血球の有無を効果判定の指標とした。肉眼的に尿、精液の外見が正常化し、顕微鏡的にも赤血球の消失した例を有効とし、肉眼的には出血が消失しても顕微鏡的には赤血球の持続する例をやや有効、他を無効とした。副作用に関してはじゅうぶんに問診をおこなうとともに、末梢血液像、白血球分画、血清Na濃度、血清K濃度、BUN、血清クレアチニン、血清Ca濃度、血清GOT、血清GPT、血清LDH、血清アルカリフォスファターゼ、CCLF、ZTT、TFTなどをFm-7投与前後で測定し、変化の有無を検討した。

### 成績ならびに考察

Table 1 および3に示すごとく、特発性腎出血17例

中9例に肉眼的血尿の消失をみ、うち8例は顕微鏡的にも尿沈渣に赤血球を証明しなかった。遊走腎5例中3例に肉眼的、顕微鏡的血尿の消失をみた。血精液症の2例はいずれもFm-7投与により精液の外観は正常化した。顕微鏡的にはなお赤血球が認められた。いっぽう、慢性糸球体腎炎による血尿に対しては2例とも全く効果が認められなかった。残りの症例に対しては、各疾患1例ずつであり、前立腺肥大症による尿道出血には有効、水腎症、尿管結石による血尿には無効であった。以上の30例のデータは症例数が限られていること、コントロールスタディがなされていないことからただちに有効率を計算することはためられるが、他機関における血尿に対するFm-7使用の成績とはほぼ同様の結果である。

副作用についてはBaderらが胃腸症状を70例中4例(うち1例は投与を中断)に、アレルギー反応を70例中2例にみたこと報告しているが、われわれの30例では全例なんらの副作用も認めなかった。Table 2に示すように末梢血液像、血液化学、肝機能検査においてもFm-7投与による異常所見は全くみられなかった。2例に赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の軽度の低下を認めたが、これは感染の合併(症例3)、高度の血尿による失血の影響(症例17)に由来するものと考えられる。

尿路の悪性腫瘍では血尿が重要なしかも唯一の初期症状であることが多く、血尿の患者をみた場合には何はさておき、専門医による精密な検索が必要である。しかし、反復する血尿がありながらいかなる検査でも陽性所見が得られない、いわゆる特発性腎出血では患者の不安を除くためにも血尿それ自身が治療の対象となり、みるべき副作用を有しない本剤は臨床的に使用する価値がある薬剤と考えられる。

### ま と め

Fm-7(flavon 5,7-disodium oxyacetate)を泌尿器科領域の患者に使用しつぎの知見を得た。

- 1) 本剤は血尿または血精液を主訴とする患者の過半数に明らかな自覚症状の改善をもたらした。
- 2) Fm-7投与によると考えられる副作用は30例中1例も認めなかった。

### 文 献

- 1) Burns, J.J.: Water-soluble vitamins in "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th ed." edit. Goodman and Gilman, p. 1665 MacMillan Comp. London, 1970.
- 2) Bader et al.: Clinical Expert Report Concern-

ing Fm-7.

May 14th 1967.

- 3) Gazave, J. et al.: Flavonoids and the C factor, II. Biochemical Study, paper given at the "International Flavonoids Symposium" on

- 4) Fm-7 研究資料の概要, 東菱薬品工業K.K. 学術部.

(1973年4月9日受付)