

泌尿器科領域における Proctase P の臨床経験

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

仁 平 寛 巳
福 重 満

CLINICAL USE OF "PROCTASE P" IN THE FIELD OF UROLOGY

Hiromi NIHIRA and Mitsuru FUKUSHIGE

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Director: Prof. H. Nihira, M. D.)*

As clinical application of "Proctase P", a total of 48 patients, who visited or entered in the Department of Urology of Hiroshima University Hospital and were considered to have indication, were administered the drug. The results obtained are summarized as follows.

1) Among 8 patients with cystitis given the drug with combination of antibiotics, the treatment was markedly effective in 3, effective in 3 and ineffective in 2, respectively.

2) The drug was effective in both of 2 patients with urethritis.

3) The drug was effective in 2 out of 5 patients with pyelonephritis.

4) A patient with orchitis due to mumps showed good response to the drug.

5) A case of tuberculous epididymitis with induration showed no response to the drug.

6) The drug was given to 8 patients performed genito-urinary operations, consisting of 2 for epididymectomy, 2 for plastic operation for hypospadias and 4 for phimosis, and it was effective for anti-edematous and anti-inflammatory purposes in 6 cases.

7) Among 8 patients operated on laparotomy for urinary tract diseases and had development of hematoma or excessive purulent discharge, administration of the drug was markedly effective in 2 and effective in 4 cases, respectively.

8) During post-operative indwelling catheter of prostatectomy, the drug was given after disappearance of hematuria. In 4 patients treated, 2 had marked effect and the other 2 had some effect.

9) In 12 patients performed bouginage, composed of 2 with post-prostatectomy urethral stricture, 1 with bladder neck sclerosis, 1 with prostatic hypertrophy, 5 with traumatic urethral stricture and 3 with post-gonorrheal urethral stricture, the drug was administered for the purpose of anti-edematous and anti-inflammatory means for urethral edema. It was markedly effective in 3 and effective in 4 cases, respectively.

The over-all results of the treatment with "Proctase P" in 48 patients with urological diseases were markedly effective in 10, effective in 24 and ineffective in 14 cases, respectively, with the effective rate being 70.8%. As the side effects, 3 patients, 6.2% of all cases, complained of anorexia or epigastric fullness. No patient showed skin eruptions, stomatitis or bleeding tendency.

1. 緒 言

最近酵素化学の発展に伴ない種々の動物性あるいは植物性酵素系製剤が開発されてきたが、特に蛋白分解酵素は蛋白分解能や線維素溶解性のあることから広く抗炎症、抗浮腫などに臨床上使用されるようになってきた。

今度明治製菓より新しく開発された Proctase P は 1 capsule 中に Proctase 10mg, Pancreatin 50mg を含有する複合剤であり、Proctase は新菌株 *Aspergillus niger* var. *macrosporus* の産生する 2 種の耐酸性 プロテアーゼ よりなり、至適 pH 2.0~5.0 で蛋白質を加水分解し、不溶性コラーゲンをきわめて良く可溶化する特長をもっている。Pancreatin は日本薬局方に適合する Tripsin, Chymotrypsin, Ribonuclease など各種酵素を含有し、消化剤として使用されているが、本酵素も生体反応機構に関与し、植物性蛋白分解酵素 Proctase と動物性蛋白分解酵素 Pancreatin の合剤により、その効果を強化するものと推測される。われわれは最近 Pro-

ctase P を泌尿器科的疾患における抗浮腫、抗炎症、滲出物の融解および抗生剤併用による効果促進作用を目的として治療に使用し、いささかの知見を得たのでここに報告する。

2. 臨床成績および検討

対象は昭和42年3月より5ヵ月間に広島大学医学部附属病院泌尿器科へ受診した患者の内、適応があると認められた48名に使用し、投与量は1日2~3錠とし、1~2週間の短期投与を行なった。また投与期間中は対象例に細菌感染や術後の患者が多いため大多数に抗生剤の併用を行なっている。そのため効果判定については正確に客観的な決定は困難であるが、患者の自覚症状および経験的にこれを評価し、著効(++)は比較的短期間の5~6日以内に効果を認めたもの、有効(+)は7~14日で効果を認めたもの、無効(-)は各主症状の改善が全く認められないか、または投与初期軽快したが以後一進一退の経過をみたもので判定した。

使用後判定には第1~6表のごとく大体疾患別に分け、術後の血腫および膿汁分泌多量例は第4表に一括して表わした。第1表の膀胱炎は主として症状の強い急性膀胱炎に使用し、第4例以外は他の抗生物質を併

第 1 表

症例	年令	性別	病 名	処 置	投与量	併 用 薬	経 過	副作用	判定
1	32	♂	膀胱炎		3×7	TC+SA	4日目より症状消失	-	++
2	60	♂	〃		3×10	〃	7日目より症状消失	-	+
3	35	♂	〃		3×14	SA	排尿痛は10日目でもある	-	-
4	29	♀	〃		3×7	なし	膀胱粘膜の浮腫が消失	-	++
5	32	♀	〃		3×5	SA	5日目より症状消失	-	++
6	60	♀	〃		3×7	〃	6日目より排尿痛軽減	-	+
7	44	♀	〃		3×10	TC+SA	6日目より頻尿減少	-	-
8	66	♂	膀胱炎 膀胱腫瘍	電気焼灼	3×7	TC	3日目より症状消失	-	+

第 2 表

症例	年令	性別	病 名	処 置	投与量	併 用 薬	経 過	副作用	判定
9	22	♂	淋菌性尿道炎		3×14	AB-PC	分泌物減少	-	+
10	67	♂	非淋菌性尿道炎		3×7	なし	10日目より尿道痛軽減	-	+
11	49	♂	腎盂結石 腎管結石	石灰石	3×14	TC+SA	血膿尿あり	-	-
12	18	♂	腎水腎炎		3×14	NA	結石自然落下	-	-
13	43	♀	腎盂腎炎		3×7	KM, TC	発熱時々あり	-	-
14	32	♀	〃		3×14	NF, TC	7日後尿所見改善	+	+
15	14	♂	〃		3×14	NA, KM	14日後尿中白血球減少著明	-	+
16	8	♂	睪丸炎		3×7	TC	Mumps より発生し7日後軽快	-	+

第 3 表

症例	年令	性別	病 名	処 置	投与量	併 用 薬	経 過	副作用	判定
17	20	♂	{結核性副睪丸炎		3×14	SM	硬結に対して変化なし	—	—
18	34	♂	"	副睪丸摘除術	3×7	SM	浮腫軽減	—	+
19	5	♂	尿道下裂	尿道形成術	2×7	KM+PC	浮腫形成7日目より軽減	—	+
20	3	♂	"	"	2×7	"	血腫, 浮腫6日目より軽減	—	+
21	7	♂	包 茎	環状切除	2×5	SA	浮腫を軽度認む	—	—
22	45	♂	"	"	3×7	"		—	+
23	10	♂	亀頭包皮炎症	背面切開	2×7	"	消炎効果あり	—	+
24	42	♂	包 茎	環状切除	3×5	"		—	+

第 4 表

症例	年令	性別	病 名	処 置	投与量	併 用 薬	経 過	副作用	判定
25	65	♂	大静脈後尿管	尿管吻合術	3×5	TC, KM	血腫の軽減不明	—	—
26	21	♂	膀胱血管腫	{膀胱部分切除術	3×14	{AB-PC TC	血腫あり	—	—
27	20	♂	腎盂結石	腎盂切石術	3×7	TC	血腫の融解促進あり	—	+
28	45	♀	尿管結石	尿管切石術	3×5	TC	膿汁の消失著明なり	—	+
29	69	♂	前立腺肥大症	前立腺剔除術	3×7	TC	血腫の融解促進あり	—	+
30	75	♂	"	"	3×7	CER	皮下血腫の排出あり	—	+
31	48	♂	膀胱腫瘍	{膀胱部分切除術	3×7	TC	膀胱部血腫, 浮腫軽減あり	—	+
32	72	♂	{前立腺肥大症, 膀胱憩室	{前立腺剔除術, 憩室切除術, 尿管膀胱吻合術	3×14	{AB-PC PMX-B	{壊死組織, 膿汁分泌促進あり	+	+

第 5 表

症例	年令	性別	病 名	処 置	投与量	併 用 薬	経 過	副作用	判定
33	53	♂	前立腺肥大症	{術後ネラト ン留置	3×7	CER	尿道炎軽減す	—	+
34	56	♂	"	"	3×7	TC	膀胱尿道炎軽快す	—	+
35	72	♂	"	"	3×14	TC	膿汁分泌促進あり	—	+
36	68	♂	"	"	3×14	TC+SA	尿道炎抑制著明なり	—	+
37	62	♂	{前立腺肥大症, 術後尿道狭窄	ブジー挿入	3×7	NF	効果不明	+	—
38	56	♂	"	"	3×14	TC+SA	尿道痛残存す	—	—
39	60	♂	{膀胱頸部硬化症	"	3×5	Eviprostat	排尿痛軽減す	—	+
40	60	♂	前立腺肥大症	"	3×7	TC+SA	尿道痛軽減す	—	+

第 6 表

症例	年令	性別	病 名	処 置	投与量	併 用 薬	経 過	副作用	判定
41	45	♂	{外傷性尿道狭窄	ブジー挿入	3×7	なし	翌日より尿道痛消失	—	+
42	65	♂	"	"	3×7	なし	血尿続く	—	—
43	18	♂	"	"	3×5	SA	2日後より排尿痛消失	—	+
44	10	♂	"	"	3×7	TC+SA	尿道痛軽減	—	+
45	62	♂	"	{糸状ブジー挿入	3×7	TC+SA	尿道痛, 浮腫抑制あり	—	+
46	31	♂	{淋疾後尿道狭窄	ブジー挿入	3×7	SA	変化なし	—	—
47	30	♂	"	"	3×7	SA	変化なし	—	—
48	60	♂	{淋疾後尿道狭窄, 尿道周囲膿瘍	"	3×14	TC	尿道痛は軽減排膿促進	—	+

用した。頻尿、排尿痛、残尿感などの自覚症状や尿および膀胱鏡所見より判定し、8例中著効3、有効3、無効2で2週間以内に症状の消失したものの6例であった。第4例は膀胱鏡検査により粘膜の浮腫があったが Proctase P の1週間投与後再検査により浮腫の消失を認めた。第8例は膀胱腫瘍の患者で経尿道的電気灼焼を行ない灼焼部の炎症抑制と尿道浮腫予防の目的で使用し、排尿痛は3日目に消失した。

第2表の尿道炎2例は淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎で膿汁分泌、排尿痛の著しいものに使用し何れも有効であった。また腎盂腎炎は結石を伴った2例、他は膀胱尿管逆流現象、尿管の屈曲などにより惹起した3例でいずれも尿培養により感受性薬剤の併用を行なったが5例中3例は一進一退で無効であった。辜丸炎は1例のみに使用し Mumps より発生したと考えられ、アクロマイシンを併用し1週後に軽快を認めた。

第3表の結核性副辜丸炎の硬結に対し2週間投与を試みたが硬結は不変であった。その他7例の副辜丸摘除術、尿道形成術、包茎手術に使用し6例に消炎、浮腫の軽減を認めた。

第4表はいずれも腹部切開手術を行なったもので、著明な浮腫、血腫や膿汁分泌多量症例に使用したものであり、経過が長く、抗生剤の大量使用のため判定は比較的困難ではあるが有効と認められたものは8例中6例あった。すなわち浮腫の軽減、血腫の融解、膿汁分泌の促進、壊死組織の融解などである。特に第31、32例にその効果が著明に認められた。

第5表の4例は前立腺肥大症摘除後手術創の哆開や瘻孔形成の著しいものに長期間ネトラトン留置を要した場合で術後7～10日目の血尿が消失してから投与し、膀胱尿道炎、尿道浮腫を抑制する目的で使用し、いずれも尿道痛の軽減を認めた。またブジー挿入は前立腺摘除後の後部尿道狭窄2例、膀胱頸部硬化症1例、前立腺肥大症で手術を希望しないものの1例と第6表に示す外傷性尿道狭窄5例、淋疾後尿道狭窄3例の計12例に試み、患者の問診により Proctase P を使用しなかった時と比較して判定した。その結果は著効3、有効4、無効5であった。特に第45例の糸状ブジー挿入例や第48例の尿道周囲膿瘍を合併したのものには他覚的にも有効であった。

副作用としては食欲不振、胃部膨満感を訴えたものの3例であるが、いずれも抗生剤の併用を行っており、Proctase P によるものか否かは不明である。その他に下痢、発疹や出血傾向を促進したと思われる症例は認められなかった。

3. 考 按

天然に存する蛋白分解酵素は古くより民間薬として用いられていたが、近年抗生物質の進歩とともにこの種の酵素を比較的純粋な状態で分離精製出来るようになり、今日では数種の蛋白分解酵素を見るが、Proctase は緒言で述べたごとく *Aspergillus niger* var. *macrosporus* の産生する植物性蛋白分解酵素であり、これに従来より消化剤として使用されていた *Pancreatin* の動物性蛋白分解酵素を複合剤とした錠剤である。今日まで本邦でも泌尿器科領域における蛋白分解酵素の臨床的使用が試みられ多くの文献を散見する^{1)~12)}。

今回われわれは Proctase P の臨床的使用に際して比較的急性症状の強い症例に対し短期間投与を行なった場合その効果が自覚的および他覚的に如何に変化するかを観察した。これは酵素剤の長期使用が“なれの現象”や異種蛋白であるので抗体が出来て効果が少なくなり、副作用が現われてくるかも知れないからであるが、しかし蛋白分解酵素の長期使用例や種々抗生剤に耐性である例にも有効であったとの報告もある^{2,5,7)}。

また Proctase は経口投与によっても耐酸性であり、Pepsin と相乗作用があつて失活せず、その効果が組織内にもよく到達するといわれており¹³⁾、*Bromelain*^{14,15)} と同様蛋白分解酵素であるから当然である。また徳田¹⁶⁾ は *in vitro*, *in vivo* において耐性ブドー球菌に有効であり、電顕的に細胞膜の菲薄化による抗生剤の Sensitizer として作用することを証明している。抗炎症、抗浮腫作用を有することは篠井¹⁷⁾ が Proctase P を投与した場合ラットの細菌感染によらない炎症に対し消炎性効果のあることを実験している。また福島県立若松総合病院逢坂等は Proctase P は実験および臨床成績より強力な Plasmin 作用と微弱ではあるが Plasminogen-activator 作用が存在し局所の炎症、血腫や壊死組織および膿汁の融解作用、さらに薬剤の組織への透過性を亢進せしめるのに役立つとし、臨床的にも使用して *Euglobulin* 溶解時間、*Thrombin* 時間および *Fibrinogen* 量

には著変がみられなくて、本剤投与による生体内線溶系の変動は起らなかったといっている。これは経口的投与した場合にはやはり胃腸管吸収率の低下があり、また生体の Antiplasmin 作用により Plasmin 作用が減弱されるためであろうと述べているが、特に泌尿器科領域では特発性腎出血、膀胱腫瘍、前立腺肥大症、前立腺癌手術の場合出血傾向の強いものには使用しない方がよいと考えられる。そのためわれわれは腹部切開手術や前立腺摘除術後の使用は手術後7～10日の、明らかに出血は全く認められなくなってから投与している。しかし外陰部手術のごとく完全止血が可能な場合は炎症、浮腫の予防の目的で術後直ちに使用してよいものと考えられる。

われわれの Proctase P 使用例は48例であるが大部分は短期間に抗生剤との併用を行ない抗生剤の効果促進を期待したものであり、耐性菌に対するものや慢性疾患に対する検討を行なわなかった。またこの期間中前立腺炎に対する症例が無かったため使用していないが、他の蛋白分解酵素使用例^{2,5)}と同様に効果があるものと推察出来る。現在1例に使用しているが経過観察中なので本論文では省略する。

第 7 表

病名および処置	症例数	著効(++)	有効(+)	無効(-)
膀胱炎	8	3	3	2
尿道炎	2		2	
腎盂腎炎	5		2	3
睪丸炎	1		1	
副睪丸炎	2		1	1
尿道下裂	2		2	
包茎	4		3	1
術後浮腫血腫形成	8	2	4	2
前立腺肥大症	4	2	2	
術後ネラトン留置				
尿道狭窄 (ブジー挿入)	12	3	4	5

われわれの使用効果は第7表に示すごとく著効10例、有効24例、無効14例で全体としての有効率は70.8%であった。特に炎症性変化の強い場合や、浮腫の予防、血腫、膿汁や壊死組織の融解促進に効力があることを認めた。

副作用は食欲不振、胃部膨満感を3例に訴え

たが、小出来他¹⁸⁾は胃腸管系手術後の患者に Proctase の投与により食欲が亢進し腸の消化吸収を容易ならしめ蛋白質や脂質の摂取を改善すると述べている。

4. 結 語

Proctase P の臨床的応用として、広大泌尿器科の外来および入院患者に適應のあると考えられた48例に使用し次の結果を得た。

1) 膀胱炎症例8例に対し化学療法の併用を行ない著効3例、有効3例、無効2例であった。

2) 尿道炎症例2例に対し、2例とも有効であった。

3) 腎盂腎炎症例5例に対し、有効2例であった。

4) Mumps による睪丸炎1例に使用し有効であった。

5) 硬結を有する結核性副睪丸炎には無効であった。

6) 外陰部手術の副睪丸摘除術2例、尿道下裂成形術2例、包茎手術4例の8例に使用し抗浮腫、消炎に6例有効であった。

7) 尿路系の腹部切開による手術で血腫形成や膿汁分泌の多いもの8例に対して著効2例、有効4例であった。

8) 前立腺摘出後のネラトン留置に対し、血尿消失後投与したもの4例で尿道痛や尿道浮腫に有効であり著効2例、有効2例であった。

9) ブジー挿入は12例で前立腺摘除術後狭窄2例、膀胱頸部硬化症1例、前立腺肥大症1例、外傷性尿道狭窄5例、淋疾後尿道狭窄3例に使用し、尿道浮腫に対する抗浮腫、消炎作用を目的として著効3例、有効4例であった。

以上泌尿器科領域における48例の Proctase P 使用の結果は全体として著効10例、有効24例、無効14例であり、有効率は70.8%であった。

副作用としては食欲不振、胃部膨満感を訴えたもの3例で6.2%に認めたが他の発疹、口内炎、出血傾向などの副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 稲田・他：泌尿紀要，**10**：47，1964.
- 2) 伊藤・他：泌尿紀要，**11**：233，1965.
- 3) 稲田・他：泌尿紀要，**11**：532，1965.
- 4) 稲田・他：泌尿紀要，**11**：794，1965.
- 5) 岩佐・他：泌尿紀要，**11**：1312，1965.
- 6) 白石・他：診療と新薬，**2**：1143，1965.
- 7) 大堀・他：泌尿紀要，**12**：204，1966.
- 8) 稲田・他：泌尿紀要，**12**：713，1966.
- 9) 鮫島：泌尿紀要，**12**：1143，1966.
- 10) 新谷・他：臨床泌尿，**21**：475，1967.
- 11) 杉田・他：泌尿紀要，**13**：621，1967.
- 12) 石田：診療と新薬，**4**：127，1967.
- 13) Innerfield, I. : Enzymes in Clinical Medicine, Mc Graw-Hill Book Co. Inc., New York, 1960.
- 14) Martin, G. : Am. J. Pharmacy, **129** : 386, 1957.
- 15) Cirelli, M. G. et al. : J. New Drug, **3** : 37, 1963.
- 16) 徳田・他：臨床皮泌，**20**：83，1966.
- 17) 篠井・他：プロクターゼ臨床文献集より.
- 18) 小出来・他：手術，**18**：391，1964.

(1967年11月7日 特別掲載受付)