

泌尿器科領域における trans-AMCHA 大量投与の経験

国家公務員共済組合連合会浜の町病院泌尿器科

相 戸 賢 二

AN EXPERIENCE WITH LARGE DOSE ADMINISTRATION
OF TRANS-AMCHA ON THE BLEEDING IN
THE UROLOGICAL FIELD

Kenji Arto

From the Department of Urology, Hamanomachi General Hospital, Fukuoka

One of the purposes of this report is to study whether the large dose of trans-AMCHA is effective or not against renal bleeding resistant to treatment with ordinary doses of hemostatics. Another is to check the changes in fibrinolytic and coagulating systems by the treatment.

Twelve cases with hematuria received 6,000 mg of trans-AMCHA per day from 3 to 8 days. It was administered orally to 8 cases of renal hemorrhage due to nephroptosis or idiopathic cause, and was given intravenously to other 4 operated cases. The results of routine hematological study and studies on the clotting system and fibrinolysis before the treatment were normal in all of the subjects.

Trans-AMCHA markedly suppressed the fibrinolytic activity of euglobulin and of plasma, but had little influence on the coagulation process. The fibrinogen level decreased by trans-AMCHA in the half of those with renal hemorrhage, and was not altered in another half, while it increased markedly in the operated cases probably due to the surgical involvement. Reduction of FDP levels was detected in 2 of 4 cases in whom FDP levels had been high before trans-AMCHA administration.

Trans-AMCHA in a daily dose of 6,000 mg was clinically effective in 6 of 8 cases with renal hemorrhage and in all of 4 operated. As regard to the side effects, 2 of the patients whom trans-AMCHA was administered intravenously complained of nausea during the injection, which was readily managed by decreasing the dripping rate. Another patient having trans-AMCHA capsules complained of anorexia, which disappeared by cessation of the drug.

緒 言

出血および止血の過程において、線溶活性亢進が存在すると、いちど形成された止血栓が早期に溶解されて出血が促進される。抗プラスミン剤である trans-AMCHA は、主として、抗プラスミノゲンアクティベーター作用により、かかるプラスミン活性亢進の結果によっておこる出血に対する止血剤として、臨床的に広く用いられているのは周知のとおりである。

泌尿器科領域においては、土屋が前立腺肥大症ならびに前立腺癌症例における線溶の問題をとりあげて以来、前立腺肥大症手術例の術後出血に対して、抗プラスミン剤が合理的止血剤と考えられるようになり、ま

た実際に有効性がみとめられてきた。腎疾患については、米瀬が腎静脈における線溶活性が、動脈血のそれよりも高いことを認め、特発性腎出血症例に対して、EACA および trans-AMCHA が有効であることを示した。そのほか、腎手術後出血、血精液症にも、trans-AMCHA が、すぐれた止血効果を示すことが認められてきた^{2,4,5)}。著者も、今までに、かなりの数の臨床例において、trans-AMCHA が、前立腺肥大症術後出血、特発性腎出血およびその他の泌尿器科的出血に対して有効性を示すことを経験してきたが、なかには、長期にわたる常用量の投与では、止血効果のあらわれない症例にも遭遇した。

そこで trans-AMCHA 大量療法を企図したが、その目的は、かかる難治症例に対して有効性を発揮するか否か、というところにある。まず、泌尿器科的出血症例に対して trans-AMCHA 6,000 mg/日を投与し、線溶系ならびに凝血系への影響と副作用の発現状態を観察することとした。

対象および方法

浜の町病院泌尿器科における、入院または外来患者のうち、下垂腎によると考えられるものを含めて、腎出血8例、腎手術後症例3例、前立腺肥大症手術後症例1例の計12例に対して、trans-AMCHA 6,000 mg/日 (250 mg カプセルを1回6個ずつ1日4回経口投与、または、10 ml S注6 A/日を2～3回にわけ、糖液または電解質糖液に混じて緩徐に点滴静注) 投与した。

投与期間は、3～8日とし、その前後において、後述の諸検査を施行し、それらへの影響を観察した。

なお、出血時間は Duke 法、凝固時間は Lee & White 法、PTT は Langdell 法、プロトロンビン時間は Quick 1 段法、フィブリノゲン量は加熱比濁法、血漿プラスミン活性、SK 活性化血漿プラスミン活性、およびオイグロブリン分層 SK 活性化プラスミン活性は、Enzodiffusion fibrin plate test により測定したが、血漿プラスミン活性は24時間で判定 (原法は20時間)、SK 活性化プラスミン活性は原法どおり6時間、オイグロブリン分層 SK 活性化プラスミン活性は4時間 (原法は2½時間) で判定し、数値はサンプル注入 well の直径を含めて、線溶帯の直径を mm で表現した。したがって、線溶帯がみとめられない場合は well の直径 2.5 mm をそのまま記録した。この方法による正常値は、血漿プラスミン活性: 2.5 mm, SK 活性化血漿プラスミン活性: 3.14～5.82 mm, オイグロブリン分層 SK 活性化プラスミン活性: 4.79～7.55 mm となった。また FDP は Thrombo-Welco test による半定量法によって測定した。thromboelastogram は、坪倉⁶⁾の提唱による線溶率をもって線溶活性の指標とした。

成績

trans-AMCHA 大量投与をおこなった泌尿器科的出血症例は Table 1 に示すごとく、腎出血8例、腎手術後症例3例、前立腺肥大症手術後症例1例の合計12例である。

まず、腎出血の8例中、症例2, 6, 7, 8および9の5例は、偏側または両側の腎下垂を認め、これが

Table 1. 泌尿器科領域における trans-AMCHA 大量療法

症例	患者名	性別	年齢	入院	診断	腎臓病名	t-AMCHA 使用剤	投与量	併用薬	効果	果効	副作用	用
1	E.T.	女	49	入院	右腎部分切除術	右腎部分切除術	S 注	6 A × 4 日	電解質糖液 CET	効有	効有	嘔気	
2	M.C.	女	54	外来	特発性腎出血	特発性腎出血 (右腎下垂の傾向)	カプセル	24個 × 3 日	—	効有	効有	—	
3	S.Y.	男	61	入院	前立腺肥大症	前立腺肥大症	S 注	6 A × 4 日	糖リンゲル液 CEZ	効有	効有	上腹部痛・食思不振	
4	Y.M.	女	46	外来	特発性腎出血	特発性腎出血	カプセル	24個 × 8 日	—	効有	効有	—	
5	Y.C.	女	54	入院	特発性腎出血	特発性腎出血	カプセル	24個 × 4 日	—	効有	効有	—	
6	K.K.	女	24	外来	右下垂腎による腎出血	右下垂腎による腎出血	カプセル	24個 × 5 日	—	効有	効有	—	
7	I.K.	女	38	外来	右下垂腎による腎出血	右下垂腎による腎出血	カプセル	24個 × 4 日	—	効有	効有	—	
8	U.T.	女	54	外来	両下垂腎による腎出血	両下垂腎による腎出血	カプセル	24個 × 5 日	—	効有	効有	—	
9	T.S.	男	31	外来	両下垂腎による腎出血	両下垂腎による腎出血	カプセル	24個 × 3 日	—	効有	効有	—	
10	M.M.	男	28	入院	右腎縮小術 (義胞腎にたいして)	右腎縮小術 (義胞腎にたいして)	S 注	6 A × 3 日	整腸剤および総合ビタミン剤	効有	効有	—	
11	O.A.	女	44	外来	特発性腎出血	特発性腎出血	カプセル	24個 × 5 日	糖リンゲル液 CET 消化剤	効有	効有	—	
12	H.S.	女	41	入院	右腎部分切除術 (右腎結石)	右腎部分切除術 (右腎結石)	S 注	6 A × 3 日	電解質糖液 CET	効有	効有	嘔気	

腎出血の原因であろうと考えられたが、他の3例ではとくに出血の原因となるものが把握されず、いわゆる特発性腎出血と診断された。これら8症例に対して、trans-AMCHAは、Table 1に示すごとく、カプセル内服によって経口投与した。

その尿所見は、Table 2に示すごとく、尿蛋白(半定量法)は治療開始前0~100 mg/dlをみとめていたが、trans-AMCHA大量投与後、すべての症例で改善がみられ、尿沈渣中赤血球数も不変3例を除き、他の腎出血症例5例のすべてにおいて改善がみられた。trans-AMCHA投与前後における肝機能ならびに腎機能は、Table 3に示すごとくすべて正常で、投与前後における変動はみられなかった。

Table 2. 尿 検 査 所 見

症例	蛋 白 (mg/dl)		潜 血		沈 渣					
	前	後	前	後	前			後		
					白	赤	上	白	赤	上
1	30以下	30以下	+	—	+	+	±	+	±	±
2	0	0	+++	+	—	—	—	±	+	—
3	30	30	++	+	+++	+	+	++	—	—
4	100	0	++	+	+	+++	+	+	++	—
5	30以下	0	+	—	—	—	—	—	—	±
6	30	0	+	+	+	+	+	+	+	+
7	100	30	+++	++	+	+	+	+	+	+
8	30	0	++	+	—	—	—	±	—	—
9	100	10	+	+	+++	+	+	+++	+	+
10	30	30以下	++	—	±	—	—	+	+	—
11	30	0	+++	±	—	—	—	±	±	—
12	30以下	30	—	+	+	+	±	—	—	—

血液凝固系においては、出血時間、凝固時間、PTT、プロトロンビン時間はtrans-AMCHAの投与前後で多少の変動をみとめる症例もあったが、一定の傾向はみられず、その変動範囲もすべて正常域内であった。

FDPは、症例9および11の2例で、投与前10~40 μ g/mlと軽度の増加がみられたが、他の腎出血症例ではいずれも10 μ g/ml以下であった。trans-AMCHA投与後、FDPは症例9においては10 μ g/mlと減少、症例11では不変で投与後増加した症例は1例もなかった。これら経口投与群における線溶活性については、血漿プラスミン活性、SK活性化血漿プラスミン活性およびオイグロブリン分層SK活性化プラスミン活性は、Table 4およびFig. 3に示すごとく、投与前すべて正常範囲であった。

trans-AMCHA 6,000 mg/日(24個/日)3~8日間投与後、血漿プラスミン活性は投与前と同様線溶帯をみとめず、SK活性化血漿プラスミン活性は、症例4において不変であったが、他の全例で活性の低下がみられた。とくに、症例2, 5, 7および8においては正常値下限以下に低下した。オイグロブリン分層SK活性化プラスミン活性も、全例に正常値下限以下への活性低下をみとめた。線溶率は、8例中4例にて測定しえたが、trans-AMCHA投与後もほとんど変動がみられなかった。

腎手術当日より、trans-AMCHAを6,000 mg/日(S注6A)、点滴静注にて3~4日間投与した3例(症例1, 10および12)において、術後わずかに顕微鏡的血尿をみとめる症例もあったが(Table 2)、腎実質に侵襲を加えた手術後としては非常に良好な止血状

Table 3. 肝機能および腎機能の変動

症例	肝 機 能						腎 機 能					
	GOT (u)		GPT (u)		総 蛋 白 (g/dl)		尿 素 チ ャ ッ ソ (mg/dl)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	48	21	60	26	6.4	6.4	21	20	139	138	4.2	4.2
2	16	20	8	15	7.0	6.8	15	12	140	130	4.5	4.5
3	18	19	19	22	6.4	6.8	21	8	136	138	4.3	4.2
4	14	17	14	15	7.78	6.6	12	15	138	141	4.3	4.7
5	22	19	21	16	6.6	6.58	20	15	148	135	3.7	4.0
6	19	16	14	13	7.0	7.0	19	14	138	136	3.9	4.4
7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	20	19	14	12	7.0	7.4	15	15	144	139	3.8	3.8
9	14	15	18	15	6.99	7.35	21	14	139	140	3.6	3.8
10	14	28	18	21	7.0	6.6	15	10	139	138	3.9	4.0
11	13	13	14	13	7.2	6.8	16	14	139	142	4.1	4.5
12	14	20	9	15	7.0	6.8	13	15	138	135	4.3	4.2

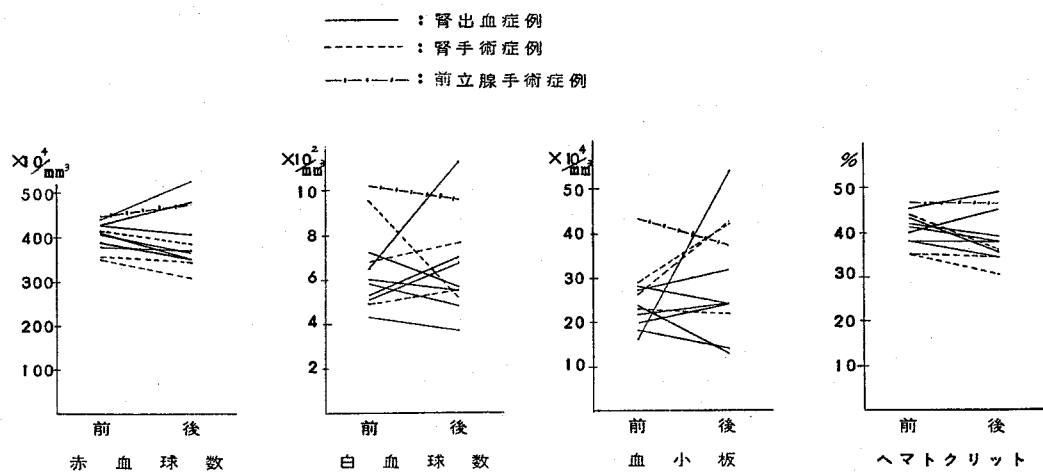


Fig. 1. 血液検査所見の変動

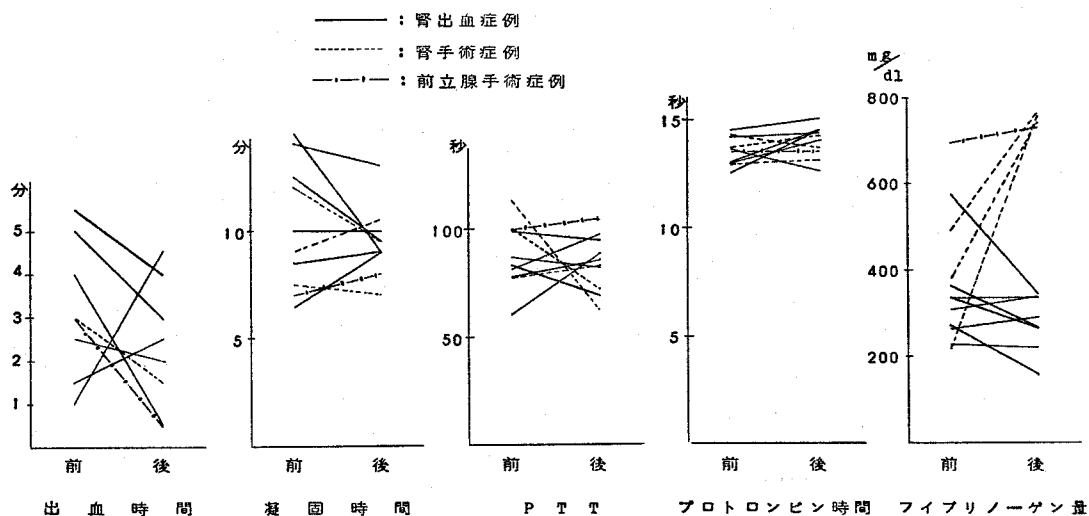


Fig. 2. trans-AMCHA 大量療法の前後における血液凝固検査成績

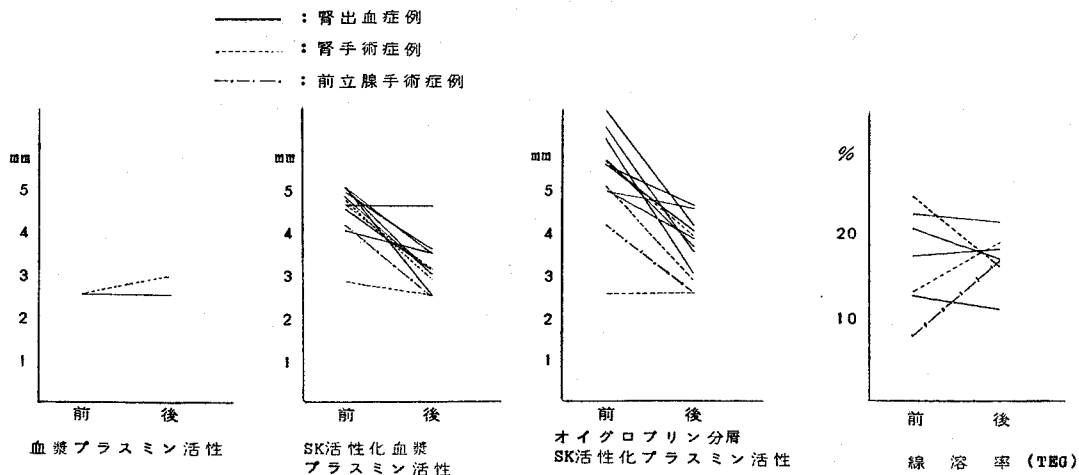


Fig. 3. trans-AMCHA 大量投与による線溶活性の変動

Table 4. trans-AMCHA 大量投与による線溶活性の変動

症例	血漿プラスミン活性 (mm)*		SK 活性化血漿プラスミン活性 (mm)		オイグロブリン分層 SK 活性化プラスミン活性 (mm)		線溶率 (TEG) (%)		FDP (μg/ml)	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	2.5	2.5	4.6	3.1	5.6	3.9	12.5	—	10以下	10以下
2	2.5	2.5	4.5	3.1	4.9	4.5	—	11.7	10以下	10以下
3	2.5	2.5	4.1	2.5	4.1	2.5	7.5	16.1	10以下	10以下
4	2.5	2.5	4.6	4.6	5.6	3.6	—	9.4	10以下	10以下
5	2.5	2.5	5.0	2.5	6.8	4.1	12.5	10.6	10以下	10以下
6	2.5	2.5	4.9	3.6	5.5	4.6	—	19.6	10以下	10以下
7	2.5	2.5	4.8	3.0	6.1	3.0	—	8.6	10以下	10以下
8	2.5	2.5	5.0	3.0	6.4	3.5	20	16.5	10以下	10以下
9	2.5	2.5	5.0	3.5	5.5	4.0	16.8	17.6	10~40	10以下
10	2.5	2.5	4.7	2.9	5.0	2.8	23.8	15.4	10~40	10以下
11	2.5	2.5	4.0	3.5	4.9	3.8	21.7	20.9	10~40	10~40
12	2.5	2.5	2.8	2.5	2.5	2.5	12.7	18.3	10~40	10~40

* 2.5 mm=サンプル注入 well の直径

態と考えてさしつかえないであろう。肝機能および腎機能が悪化した症例はなく、症例1では、術前やや上昇していた GOT ならびに GPT がむしろ改善された (Table 3)。これら trans-AMCHA 点滴静注群における出血時間、凝固時間、PTT およびプロトロンビン時間は、Fig. 2 に示すごとく多少の増減がみられたが一定の傾向なく、また変動の範囲も正常域内であった。しかし、フィブリノゲン量は、腎手術の3例とも術後著明な増加をみとめており、他の腎出血症例で trans-AMCHA 投与後に低下もしくは不変であったのと比較し対照的であった。

線溶系では Table 4 に示すごとく、1例 (症例10) においてのみ、血漿プラスミン活性が術後陽性 (2.9 mm) となったが、他の例では亢進を認めず、SK 活性化血漿プラスミン活性 およびオイグロブリン分層 SK 活性化 プラスミン 活性は、手術当日より trans-AMCHA 投与後低下する所見が3例ともにみられた。線溶率は、手術後、症例10でやや下降、症例12では増加しており一定の傾向はみとめられなかった (Table 4 および Fig. 3)。

前立腺肥大症手術症例は症例3の1例のみであるが血尿は術前より術後4日目のほうが軽度で良好な止血状態であった (Table 2)。肝機能 および腎機能は、trans-AMCHA-S 注 6A/日 投与前後も異常なく、出血時間、凝固時間、PTT およびプロトロンビン時間も正常であった。フィブリノゲン量は、術前から高値を示し、術後はさらに上昇したが、これは腎手術症例と同じく手術侵襲の影響と考えてよいであろう。FDP は手術の前後とも 10 μg/ml 以下であった。線

溶系については、術前の血漿プラスミン活性、SK 活性化プラスミン活性およびオイグロブリン分層 SK 活性化プラスミン活性は正常で、trans-AMCHA を大量投与したあと、後2者における活性低下をみとめた。線溶率は、投与前7.5%、投与後16%と上昇した。

総括ならびに考察

以上述べたごとく、泌尿器科領域における出血症例に trans-AMCHA 6,000 mg/日を3~8日間投与すると、血液所見、肝機能、腎機能および凝血系に対してほとんど影響することなく、SK 活性化血漿プラスミン活性およびオイグロブリン分層 SK 活性化 プラスミン 活性を著明に低下せしめることがわかった。臨床効果を、主として尿所見の推移より判定すると、腎出血8例中、著効1例、有効2例、やや有効2例、不変3例、また、腎または前立腺手術後症例の4例については、有効3例、やや有効1例であった。

副作用としては、trans-AMCHA 点滴静注中、症例1および12で嘔気を訴えたが、注入速度を緩徐にすることで消失し、注射終了後はとくに訴えはなかった。症例4でカプセル内服開始の翌日、上腹部痛と食思不振が訴えられたが、内服を中止せざるをえぬほどではなかった。

一般に、血管がなんらかの損傷を受けて出血が起こると、生体防御反応として止血機構のはたらく。この出血防止の基本的機構として、1) 血管の収縮、2) 血小板の粘着および凝集、3) 血液凝固フィブリン形成および、4) フィブリン沈着を適当に調節する線維素溶解の4つがある³⁾。この過程において線溶亢進が存

腎出血症例8例中、著効1例、有効2例、やや有効2例、不変3例、また、腎および前立腺手術後症例4例では、すべて出血抑制に有効と判定された。

副作用としては、投与中、嘔気、食思不振、上腹部痛を3例に認めたが、これらは投薬中止後すみやかに消失し、静脈内投与の場合、点滴速度を緩徐にするだけで症状は消失した。また、肝機能および腎機能に対する影響は認められなかった。

文 献

- 1) 安部 英・ほか：新線溶阻害物質 AMCHA の作用効果とその臨床的応用。臨床血液，**6**：484，1965。
- 2) 市川篤二・米瀬泰行：泌尿器科領域におけるプラスミンと抗プラスミン。抗プラスミン療法，P. 695，第一製薬，1968。
- 3) 松岡松三・野村穰一：EACA および t-AMCHA の作用と臨床成績。診療，**20**：1479，1967。
- 4) 杉浦 式：泌尿器科領域における DV-79 (trans-AMCHA) の治験。泌尿紀要，**12**：82，1966。
- 5) 高安久雄・ほか：抗 plasmin 剤 trans-AMCHA の泌尿器科領域における適応。日泌尿会誌，**56**：1137，1965。
- 6) 坪倉篤雄：Thromboelastograph の線溶凝固機能測定における適応とその評価について。臨床病理，**19**：353，1972。
- 7) 病気の生化学，12巻 B《血液・造血器》，P. 156，中山書店，東京，1969。

(1976年9月30日受付)