

## 前立腺摘除術におけるイブシロン投与法 に関する 1, 2 の考察

金沢大学医学部泌尿器科教室（主任：黒田恭一教授）

久 住 治 男  
岩 佐 嘉 郎

### THE OBSERVATIONS ON PROSTATECTOMY AND TREATMENT WITH EPSILON-AMINO-CAPROIC ACID

Haruo HISAZUMI and Yoshiro IWASA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University.*

*(Director : Prof. K. Kuroda)*

As known, postoperative bleeding in prostatectomy can be successfully treated with an inhibitor of fibrinolytic activity, epsilon-amino-caproic acid (E-ACA).

Nevertheless, the clear view on the effective dose and method of administration of E-ACA can not be found anywhere.

The purpose of this study was to assess the influence of fibrinolysis promoting factors in the hemostasis at the operation site by the examination of blood and urine.

The fibrinolytic activity of plasma euglobulin, plasma euglobulin plus SK, antiplasmin and urine activator were assayed on fibrin plate by the method of Astrup & Müllerz, before operation and during the first 20 days of the postoperative period. One group was composed of 11 patients with prostatic hypertrophy, who were treated with E-ACA for 6-9 days after prostatectomy in doses varying between 8g and 12g per day. Another group was composed of 4 patients with prostatic hypertrophy who were treated with E-ACA for 5~7 days after prostatectomy in doses varying between 8g and 10g per day, and 2g was reduced per day from the next day.

The activity of urine activator exhibited the most remarkable change after operation, namely a extremely increased activity was found during the first 3 days of the postoperative period, and on the following day its activity was remarkably decreased. When the treatment with E-ACA was stopped, the activity of urine activator increased again. It seems probable that the increased fibrinolytic activity is due to the rebound phenomenon by withdrawal of E-ACA. The decrease in order of the dose of E-ACA protected the increase of urine activator from the rebound phenomenon. It is most likely that the occurrence of extremely high activity of urine activator has an important influence on the bleeding after prostatectomy which may occur after an interval, during which hemostasis was satisfactory at the operation site.

Therefore the treatment with E-ACA must be carried out more frequently during operation and an early stage of postoperative period for inhibition of high activity of urine activator, and followed by the decrease in order of the dose of E-ACA.

Moreover the infusion of E-ACA into the prostatic cavity may be the useful method for the purpose of inhibition of local fibrinolytic activity.

## はじめに

近年線維素溶解酵素（以下線溶酵素と略す）の研究が盛んになるとともに、前立腺摘除術における出血抑制に抗プラスミン剤、イブシロン（ε-aminocaproic acid）の投与が行なわれ、その効果に見るべきもののあることは既に内外において認められているところである。著者ら<sup>1)</sup>（1962）もすでにイブシロン1日8～10gの投与を行ない、術中、術後の出血量が約1/2に減少することを報告した。しかしながらイブシロンの投与量、あるいは投与形式などについて明確な見解を発表した論文は見当たらない。著者は少数例であるが、イブシロン投与下における前立腺摘除術症例の血中ならびに尿中線溶酵素系の測定を行ない、当薬剤の投与法について1, 2の参考となる結果を得たので報告する。

## 症 例

前立腺肥大症11例において、10例に前立腺摘除術、1例に経尿道的前立腺切除術（以下 TURP と略す）を施行した。イブシロン投与法は術当日より術後6～9日に至るまで1日12g（2例）、10g（2例）、8g（3例）を夫々持続投与、以後中止したもの7例、術後5～7日迄1日～10gを持続投与し、以後1日2g宛減量しながら休薬したもの4例である。前者を第1群、後者を第2群とし、その詳細は第1表に示す如くである。

## 実験方法

以下に述べる各測定法についてはすでに詳細に発表<sup>2)3)4)</sup>したので、ここでは簡略に記載する。

## 1) 血漿フィブリノーゲン

Grammの重量法変法により測定した。

## 2) 血中線溶酵素系

オイグロブリン、オイグロブリン+SKの検体につき夫々フィブリン平板法によりその線溶能を測定した。抗プラスミン値は同じくフィブリン平板法により、標準プラスミンに対し血漿の線溶抑制効果をもつて表わした。

## 3) 尿中アクチベータ

KSCNを用いる米瀬、安部ら<sup>5)</sup>の方法により検体を作製し、フィブリン平板法により測定した。

4) 血液および尿の採取は午前11～12時の間に行ない、術前から術後留置カテーテル抜去後に至るまで適

第1表

第1群

| 症 例 | 年令    | 手術々式 | イブシロン投与法  |
|-----|-------|------|-----------|
| 1   | K. K. | 72   | 恥骨後前立腺摘除術 |
| 2   | K. S. | 79   | 〃         |
| 3   | W. M. | 53   | 恥骨上前立腺摘除術 |
| 4   | S. T. | 66   | 〃         |
| 5   | S. S. | 57   | 〃         |
| 6   | K. A. | 62   | 〃         |
| 7   | S. T. | 72   | TUPR      |

第2群

|   |       |    |           |                   |
|---|-------|----|-----------|-------------------|
| 1 | O. Y. | 62 | 恥骨後前立腺摘除術 | 1日8g6日間、以後1日2g宛減量 |
| 2 | I. N. | 82 | 〃         | 1日10g8日間 〃        |
| 3 | Y. A. | 76 | 〃         | 1日8g8日間 〃         |
| 4 | K. W. | 77 | 恥骨上前立腺摘除術 | 1日10g8日間 〃        |

宜採取し、検体採取後直ちに測定を開始した。

## 実験成績

## I. 第1群

## a. 血漿フィブリノーゲン（第1図）

術前に比し術後一時低下するものが見られるが、術後の経過を通じ次第に回復の傾向が見られる。これは術中、術後の輸血、補液などの影響もあり、単にイブシロンの効果の現れであると見做すことは早計と考えられる。

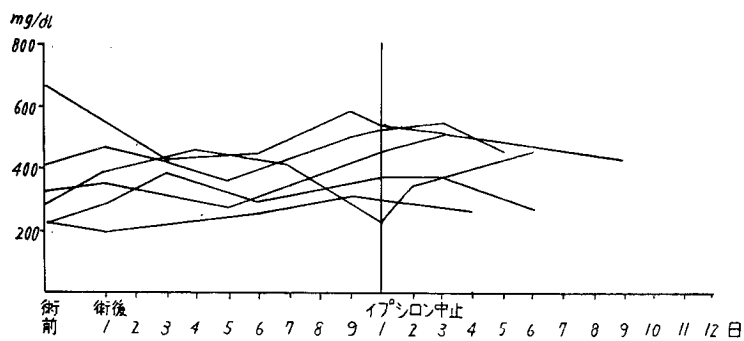
## b. オイグロブリン線溶能（第2図）

術前値では7例中2例を除き、13～15mm<sup>2</sup>の間において夫々線溶能を示し、血中プラスミン自然活性の軽度亢進があると認められる（正常値は0mm<sup>2</sup>であるが、正常例においてもこの程度の活性値は認められることがある）。

経過日数との関係においては、術後1日のオイグロブリン線溶能は1例を除きすべて0に低下するが、その後イブシロン投与下において約半数に再び上昇傾向を示す。しかし術前値をはるかに凌駕する強度の亢進は認められない。更に注目すべきはイブシロン投与中止後著しく亢進を示すものが4例あり、経過日数とともに次第に低下の傾向が認められた。

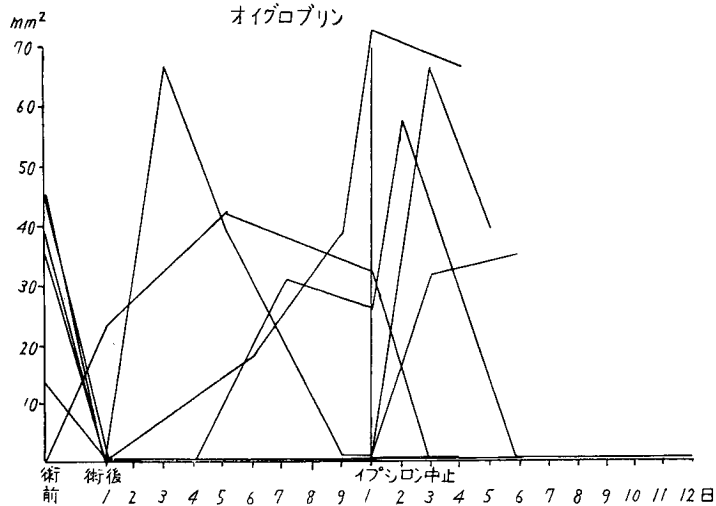
## c. オイグロブリン+SKの線溶能（所謂総プラスミン値）（第3図）

血漿フィブリンゲン



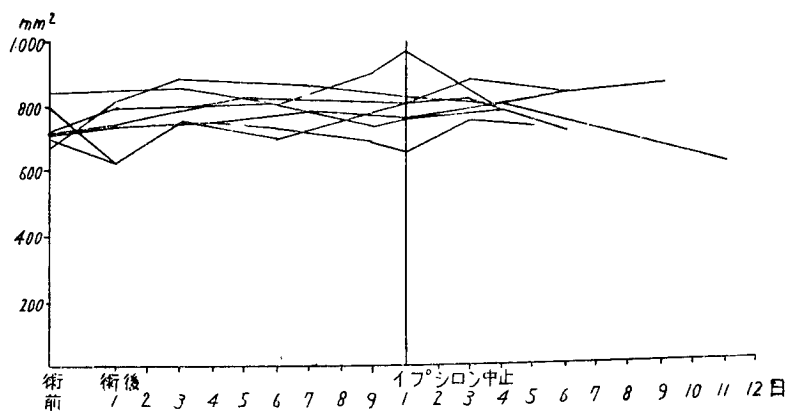
第 1 図

オイグロブリン



第 2 図

オイグロブリン+S K



第 3 図

術前値においては1例を除き他の症例では総プラスミン値の亢進が全例に見られ、プラスミノーゲン、プロアクチベータなどの増強していることが想定された。即ち前立腺肥大症々例においてはプラスミン活性準備能力の高いことが認められた（正常例では700 mm<sup>2</sup>以下）。術後1日においては2例に低下が認められるが、他の症例はいずれも亢進し、以後イブシロン投与下においては術前より高値を示しながら経過し、投与中止2～4日後には更に増強し以後次第に低下の傾向が認められた。

#### d. 抗プラスミン（第4図）

術前値においては1例に抗プラスミン値の低下。1例に亢進を認めるが他の5例は正常域値内にある（正常値670～780 mm<sup>2</sup>）。術後1日においてはイブシロン投与により当然血中抗プラスミン値は亢進し、以後亢進傾向を持続しながら経過し、投与中止とともに次第に低下する。

#### e. 尿中アクチベータ（第5図）

術前値においてはいずれも尿中アクチベータ値は高値を示しており、特に術後1～3日の血尿の著明な時期に一致して急激な亢進を示す。しかしながら4日以後著明な低下の傾向が見られるが、血尿の程度とは特に密接な関係はなく、症例によつては0に近い値にまで低下する。所がイブシロン投与中止後1～4日の間に全例に再び尿中アクチベータ値の急激な亢進が見られ、以後次第に低下していくという印象的な変動が認められた。

#### 小 括

以上述べた各因子の術前、術後における変動について観察すると、血中抗プラスミン値と総プラスミン値とはほぼ平行した経過変動を示すが、オイグロブリン線溶能においては著者<sup>6)</sup>がかつて発表したTURP時における場合と同様、術後1日には急激な低下を示し、以後再び亢進の傾向を示すものも認められた。しかしながらイブシロン投与中止後1～3日間に更に軽度亢進の状態が見られたことは興味深い。著者の検討した各因子の中でもつとも注目される経過変動を示したものは尿中アクチベータ値であつて、術後1～3日における極めて高度の亢進はおそらく術後の外科的被膜よりの組織アクチベータの尿中放出が主体となるものと考えられる。そして前立腺床の組織損傷の修復の程度あるいはイブシロン投与中止とともにその抑制効果の排除に起因する所謂反跳現象と見られる尿中アクチベータ値の急激な亢進が発生するものと考えられる。

## II. 第2群

第1表に示す如く、この群はイブシロンの一定量を

持続投与後遙減し休業に至つたものであるが、各因子においてもつとも興味ある経過変動を示したものは第1群同様尿中アクチベータである。他の因子においては第2群特有と見做される変動は明確でないので省略する。

#### a. 尿中アクチベータ（第6図）

第2群においても第1群同様、術後1日には急激な尿中アクチベータ値の亢進が認められ、以後著明に低下して経過するがイブシロン減量と同時に再び亢進傾向が出現しはじめる。しかしながら第1群と異なり、投与中止後の急峻な亢進カーブは図表の上で右方にずれて、カーブの平坦化傾向が認められる。

#### 小 括

イブシロン遙減投与により中止に至る場合には、急に投与中止を行なつた時に見られる尿中アクチベータ値の急激な亢進曲線は緩和される傾向が認められ、遙減量を更に小とすれば一層その反跳傾向が抑制されるものと思惟された。

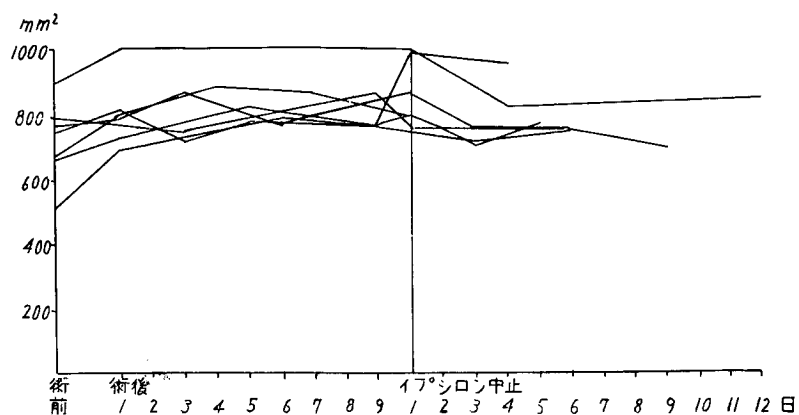
## 考 按

前立腺手術におけるイブシロンの止血効果についてはMc Nicol<sup>7)</sup>(1961), Fetter<sup>8)</sup>(1961), 黒田<sup>1)</sup>(1962), Pecherstorfer<sup>9)</sup>(1963), Andersson<sup>10) 11)</sup>(1962, 1963), 西村<sup>12)</sup>(1963)など多数の報告が見られる。いずれも1日8～20g前後におよぶ大量投与の上においてその効果を認め、西村は1日5g程度の投与では十分な効果は認め難いとしている。

Mc Nicol<sup>13)</sup>(1962)は正常人のUrokinaseの完全抑制には1日8gのイブシロン投与を要すると述べ、著者<sup>4)</sup>(1964)も泌尿器疾患症例についてイブシロンの尿中アクチベータ抑制効果を検討したが、1日8～10gの分割投与が必要であつて、投与前尿中アクチベータの高値を示すものにおいては更に大量のイブシロンが必要視されることを発表した。又前立腺摘除術における出血に対し、線溶酵素系の有する役割およびイブシロンの止血効果の機序については第7図の如く理解しており、血中のみならず前立腺組織、尿などの線溶酵素系の関与することを指摘した。

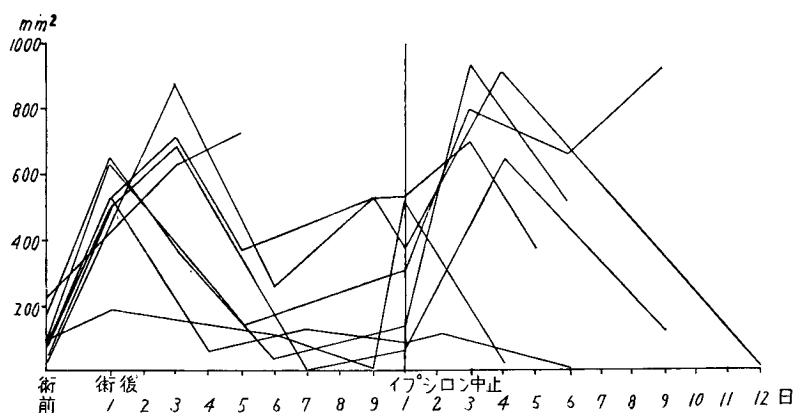
最近教室の向來<sup>14)</sup>は前立腺肥大症々例における総プラスミン値の高いことも、プラスミン活性予備能力の強度であることを示すものとして

抗プラスミン



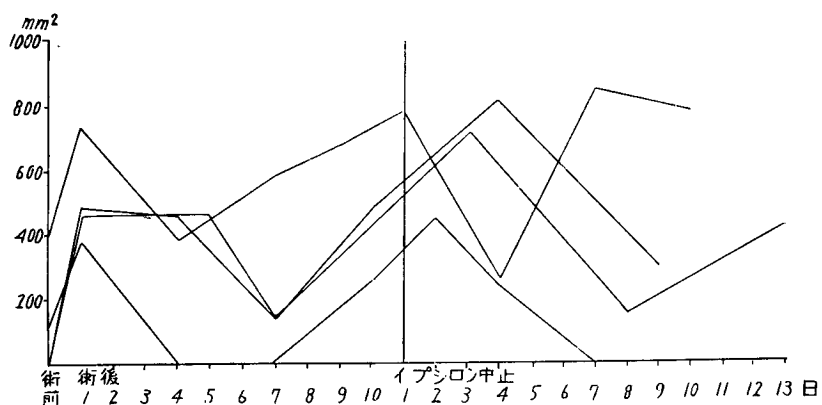
第 4 図

尿中アクチベータ



第 5 図

尿中アクチベータ



第 6 図

注目すべきものの1つであるが、腺腫摘除後形成される前立腺床内血液が末梢血液に比して極めて線溶能の高いことを認め、局所におけるプラスミン活性化即ち前立腺の外科的被膜より放出される組織アクチベータ、あるいは Urokinase による前立腺床面における血栓溶解が前立腺摘除術における出血に重要な因子となつてゐることを強調している。

著者の観察した如く、前立腺摘除術前後における各線溶系因子の変動では尿中アクチベータ値の示す曲線がもつとも興味深く、且つ有意のものと考えられ、出血の問題において占める比重の大きいことが推定された。即ち前立腺摘除術における出血の大部分は術中および術後早期に見られることは周知の事実であつて、かかる早期に尿中アクチベータ値の著しい亢進はその間に有意の関係を推定せざるをえない。従つて前立腺摘除術において、前立腺床における局所的線溶能抑制が止血の面で特に重要なものの1つで、第一義に考慮されるべきと考えられる。

Fetter<sup>9)</sup> は TURP において、最初の1時間に4g、以後毎時1g宛のイブシロンを点滴静注により投与し、Pecherstorfer<sup>9)</sup>、西村ら<sup>12)</sup> は20g前後の大量投与により顕著な止血効果を認めているが、前立腺摘除術中、術後早期においてはかなり大量のイブシロンが必要と考えられることは著者の認めた尿中アクチベータ値の変動からも推察されるものである。イブシロンは全身的に投与されても短時間に大量に尿中に排泄され<sup>13)</sup>、実際には局所的線溶能抑制の効果をも発揮していると考えられるが、上述の論旨からすれば全身的投与のみならず、局所的にイブシロンを高濃度に留置カテーテルを通じて前立腺床内に注入する方法も推賞されるものである。

次にイブシロン投与中止後に見られる尿中アクチベータ値の急激な亢進の事実はイブシロン離脱の問題を提起するものであつて、逡減法によりこれが抑制されることは本剤投与法上重要な示唆を与えるものと思われる。前立腺摘除術における前立腺床の止血用カットグートの溶解、弛緩、あるいは血痂、凝血の脱落時期においては、イブシロン投与中止にともなう急激な

尿中アクチベータ値の亢進は後出血の危険性の点で望ましいものでなく、かかる時期におけるイブシロン投与中止は避けるべきと考えられる。従つてイブシロンは逡減法により休業に至らしめ、尿中アクチベータの急激な亢進を抑制するのが賢明であらう。著者の症例においては第1、第2群ともかかる後出血を見たものはないが、これは単に尿中アクチベータの問題のみならず、血中プラスミン値の亢進、前立腺床における組織修復の程度あるいは細菌感染の問題などとも関連性を有するものと考えられ、その間にはなお複雑な関係が想定されるが、一般的には少なくとも肉眼的血尿の消失後に逡減しながら休業に至る投与法が理論上有利と思惟される。

## む す び

1. 前立腺摘除術施行例において、術前、術後にかけて血中および尿中線溶酵素系の測定を行ない、もつとも注目すべき経過を示したものは尿中アクチベータであり、1日8~12gのイブシロン投与下においても術後1~3日には急激な亢進を示し、以後著しい低下が見られるが、投与中止後再び反跳現象ともいふべき著明な亢進を認めた。又血中線溶酵素系において軽度ながら同様な反跳傾向が発生した。

2. イブシロン投与法において、逡減休業に至る場合投与中止による尿中アクチベータ値の急激な亢進は抑制される傾向が認められた。

3. 前立腺摘除術における出血には局所的プラスミン活性の有する意義の大きいことを論じ、かかる観点から出血抑制には尿中アクチベータの抑制が重要と考えられ、術中、術後早期には更に大量のイブシロン投与が止血上望ましいものと推定された。又全身的投与のみならず局所的線溶能抑制の目的でイブシロンの局所注入法なども試みるべき方法であることを付言した。

4. 尿中アクチベータ値の急激な亢進は後出血の面で重要と考えられ、一般的には肉眼的血尿消失後逡減しながら休業に至る考慮が望ましいことを強調した。

欄筆するにあたり恩師黒田恭一教授の御指導，御校閲を深謝する。

なお本論文の要旨は第221回日本泌尿器科学会北陸地方会において発表した。

# 参 考 文 献

- 1) 黒田恭一：日泌尿会誌，**53**：37，1962.
- 2) 久住治男：Medical Digest, No. 73-C, 36, 1962.
- 3) 黒田恭一他：日泌尿会誌，**53**：735，1962.
- 4) 久住治男他：臨牀皮泌，**18**：827，1964.
- 5) 米瀬泰行他：日泌尿会誌，**53**：754，1962.
- 6) 黒田恭一他：手術，**14**：921，1962.
- 7) Mc Nicol, G. P. et al. : J. Urol., **86**：829, 1961.
- 8) Fetter, T. R. et al. : J. Urol., **85**: 970, 1961.
- 9) Pecherstorfer, M. et al. : Urologe, **2**: 159, 1963.
- 10) Andersson, L. : Acta Chir. Scand. suppl., **301**: 1, 1962.
- 11) Andersson, L. : Acta Chir. Scand., **126** : 251, 1963.
- 12) 西村隆一：第2回プラスミン研究報告集，52, 1963.
- 13) Mc Nicol, G. P. et al. : J. Lab. Clin. Med., **59**: 15, 1962.
- 14) 向來義彦：日泌尿会誌，投稿予定  
(1965年9月14日特別掲載受付)