

# 前立腺における線維素溶解酵素に関する研究

## 第3編 前立腺肥大症，癌における線維素溶解酵素について

広島大学医学部泌尿器科教室（主任 加藤篤二教授）

大学院学生 茶 幡 隆 之

### STUDIES ON FIBRINOLYTIC ENZYMES IN THE PROSTATIC GLAND

#### III STUDIES ON FIBRINOLYTIC ENZYMES IN PATIENTS WITH HYPERTROPHY AND CANCER OF THE PROSTATIC GLAND

Takayuki CHABATA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine*

*(Director : Prof. T. Kato, M. D.)*

1. Increased fibrinolytic activity was frequently demonstrated in patients with prostatic hypertrophy and prostatic cancer.

2. In patients with hypertrophy and cancer of the prostatic gland, no correlation was found between fibrinolytic activity and blood clotting factors, liver functions and results of various biochemical examinations of serum in most of cases, but significant correlations were seen between these values in the cases where fibrinogen, NPN and bleeding time determinations were abnormal.

3. Hexestrol, EACA or t-AMCHA was administered before and after prostatectomy in order to compare changes of fibrinolytic activity, amount of bleeding during the operation and duration of postoperative hematuria. The group given Hexestrol showed a slight suppression of fibrinolytic activity and a decrease in amount of bleeding during the operation comparing to the control group. The group given EACA showed a suppression of fibrinolytic activity, which was also demonstrated more strongly in the group given t-AMCHA. In both groups EACA and t-AMCHA, amount of bleeding during the operation of postoperative hematuria were decreased, although no significant difference on the effects was seen between the both groups.

4. No correlation was recognized between the weight of the extirpated prostatic gland and plasma fibrinolytic activity or tissue activator.

5. Administration of SK after prostatectomy resulted an increase in fibrinolytic activity without noticeable bleeding tendency.

6. Anti-male hormone therapy was given to patients with cancer of the prostatic gland with subsequent suppression of plasma fibrinolytic activity.

#### 緒 言

生体に關与する線維素溶解現象（以下線溶解象と略す）には2つの活性化機構が關与してい

る。1つは受傷組織より遊離される stable type の組織 activator と plasminogen との反応によるものであり，他の1つは種々の原因により血中の proactivator が lysokinase の作用に

より labile type の activator に変化することによる。線溶能の亢進はストレス、手術、妊娠合併症、肝疾患、前立腺癌等の際によくみられるが、特に泌尿器科領域においては腎出血、前立腺癌、手術侵襲において線溶能の亢進の報告が多くみられ、特に前立腺剔除術に伴う線溶現象は出血と関連して重要と考えられる。前立腺肥大症及び癌組織は大量の組織 activator を含有しており、更に腺腫剔除時の所謂外科的被膜中には2倍量の組織 activator が認められ<sup>10)28)55)</sup>。これらの組織 activator の静脈内吸収によつて線溶能の亢進及び大量出血を来たすことがあるとされる<sup>32)</sup>。

著者は幸いにして前立腺癌及び前立腺剔除時に線溶現象に起因する出血傾向、凝固不全、低 fibrinogen 血症による大量出血例を経験していないが、前立腺剔除術、前立腺癌患者においては常にその線溶動態について知る必要があると考える。

本編においては前立腺肥大症及び癌の術前血液凝固因子、血清理化学検査と血漿線溶能の関係、前立腺剔除術前後の血漿線溶能の変動、及び女性ホルモン剤、抗 plasmin 剤の術中出血量、術後血尿期間への効果、前立腺癌患者への抗男性ホルモン療法による血漿線溶能の抑制効果等について検討した。

## 測 定 法

### I. 線溶現象測定法

#### 1. fibrin 平板法

i) 血液：血漿を Downie & Clifton<sup>12)</sup> の方法に従つて euglobulin 分層の分離を行つた。即ち血漿 0.5ml に冷酢酸水（1%酢酸0.32容と水1容との混合物）9.5ml を加えて、30分間氷室に放置した後生じた沈澱を遠心して euglobulin とし、これに pH 7.6 Veronal 緩衝液を加えて原容量にもどしたものを試料とした。

ii) 組織 activator：前立腺肥大症組織 25mg を 2 MKSCN 1 ml に含有される様に 2 MKSCN を加え potter 型 ホモジナイザーにてホモジナイズし、抽出操作2時間後遠心して上清を分離し、これを蒸溜水にて8倍に稀釈した後 1 NHCl にて pH 1.0 に合わせ30分後遠心し、得られた沈澱を原容量の 2 MKSCN に溶解し、これに NaHCO<sub>3</sub> を加え中和し

たものを試料とした。

iii) 線溶現象測定法：Astrup & Müllertz,<sup>4)</sup> Müllertz & Lassen<sup>38)</sup>、真木<sup>35)</sup> 等による fibrin 平板法を用いた。前編と同様であるので詳細は省略するが、線溶現象の測定は試料に同量の streptokinase（以下 SK と略す）液（Lederle 社製 Varidase を生塩水に溶かし SK 100u./ml に調整したもの）を加えたものを標準平板又は加熱平板上に 0.03ml 滴下し、18時間、37°C に保存した後、溶解した fibrin 窓の長短径を mm にて測定しその両者の積をもつて値とした。

#### 2. whole plasmin 測定法（岡本<sup>42)</sup>）

#### II. 出血時間：Duke 法<sup>25)</sup>

#### III. fibrinogen：Tyrosine 法<sup>36)</sup>

#### IV. thrombotest：静脈血法<sup>45)46)48)</sup>

V. 他の血清理化学検査は広島大学附属病院中央検査室の測定による。

## 測 定 成 績

### 1. 各種泌尿器疾患と血漿線溶能

広島大学泌尿器科入院患者72例を対象としてその血漿線溶能を標準平板にて測定し、前立腺肥大症、癌患者のそれと比較した。泌尿器疾患は炎症性疾患（腎盂腎炎、腎結核、前立腺炎等）、尿路結石症（腎、尿管結石症）、尿路腫瘍（腎、膀胱腫瘍）、特発性腎出血、前立腺肥大症、前立腺癌であり、その血漿線溶能は一般に炎症性疾患、尿路結石症では低値を呈し、尿路腫瘍ではやや亢進を認め、前立腺肥大症では更に軽度の亢進をしめしている。特発性腎出血では亢進をしめす例が多く、又前立腺癌も亢進をしめす例が多いが特発性腎出血程ではない。特発性腎出血、前立腺癌においても低値をしめす例もあり、血漿線溶能の亢進が必ずしも臨床症状と一致していない（図1）。

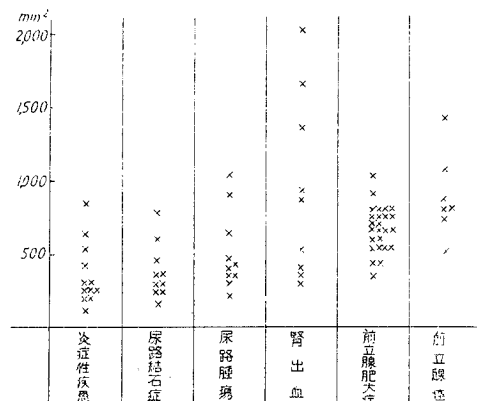


図1 各種疾患と線溶能

## 2. 前立腺肥大症，前立腺癌患者の血漿線溶能と血液凝固因子との関係

前立腺肥大症，癌患者の血漿線溶能と血液凝固因子（出血時間，血漿 fibrinogen, thrombotest, Ca）との関係を検討した。

i. 出血時間：正常範囲の値では出血時間と血漿線溶能では特に有意の関係はみられないが，出血時間の延長を来している例においては線溶能の亢進をしめる例が多くみられた（図2）。

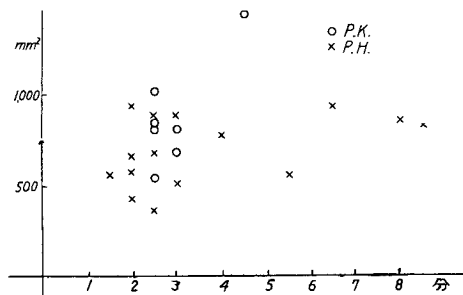


図2 出血時間と線溶能

ii. 血漿 fibrinogen 量：全例がほぼ正常範囲にあるが，血漿 fibrinogen 量の少ない例においては血漿線溶能の亢進がみられ，有意の関係があると云えるが著明ではなかった（図3）。

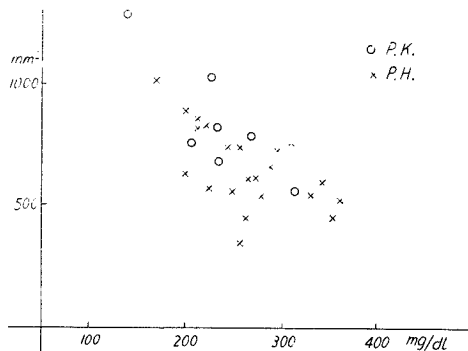


図3 fibrinogen と線溶能

iii. thrombotest：これはプロトロンビン値等4つの凝血因子を総合的に測定するものとされている

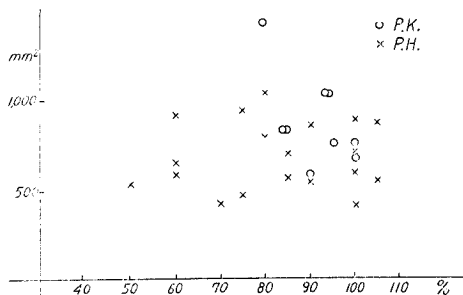


図4 thrombotest と線溶能

が，前立腺肥大症，癌においては血漿線溶能との関係はみられなかった（図4）。

iv. Ca：全例が正常範囲にあり有意の関係はみられない。

## 3. 前立腺肥大症，前立腺癌患者の血漿線溶能と血清理化学検査との関係

前立腺肥大症，癌患者の血漿線溶能と次の各種血清理化学検査との関係を検討した。

i. A/G：前立腺肥大症においては約1/3が軽度の低値をしめしているが，血漿線溶能とは有意の関係はみられず，又前立腺癌においても有意の関係はみられなかった（図5）。

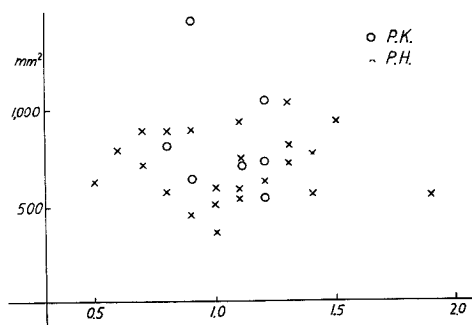


図5 A/G と線溶能

ii. コレステロール：全例がほぼ正常範囲であるが，前立腺肥大症，癌共有意の関係はみられなかった（図6）。

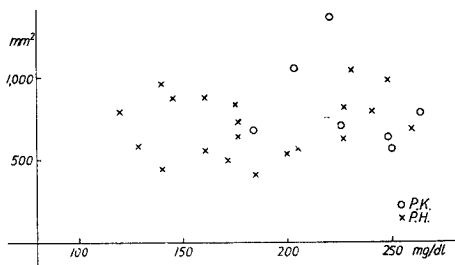


図6 コレステロールと線溶能

iii. GPT：前立腺肥大症，癌共有意の関係はみられなかった（図7）。

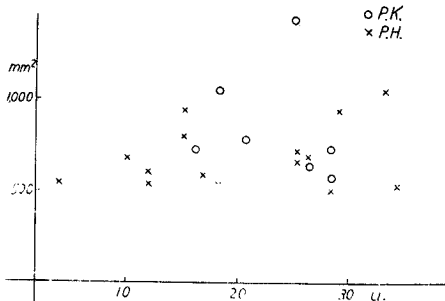


図7 GPT と線溶能

iv. アルカリフォスファターゼ：前立腺肥大症，癌 共有意の関係はみられなかつた。

v. 酸ホスファターゼ：前立腺癌がやや高値をしめすが，前立腺肥大症と共に特に線溶能と有意の関係はみられなかつた（図8）。

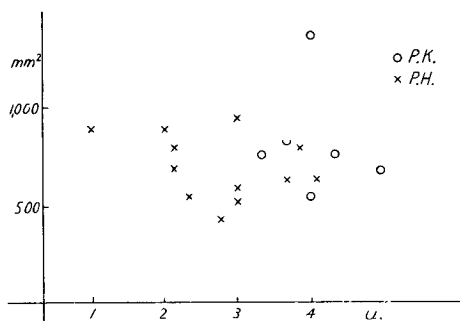


図8 酸ホスファターゼと線溶能

vi. NPN：前立腺肥大症において NPN は約 1/3 の症例が高値をしめしているが，これらは正常群に比して血漿線溶能の亢進をしめしている例が多くみられる。前立腺癌においては有意の関係はみられなかつた（図9）。

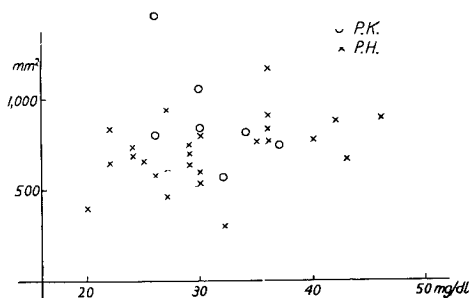


図9 NPN と線溶能

vii. Na：前立腺肥大症において高 Na 血症をしめした 2 症例においても血漿線溶能の亢進はみられず，前立腺癌においても有意の関係はみられなかつた（図10）。

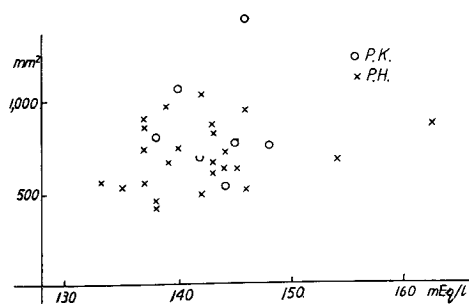


図10 Na と線溶能

viii) K：前立腺肥大症，癌 共有意の関係はみられなかつた。

4. 前立腺剔除術における女性ホルモン剤，抗 plasmin 剤の影響

前立腺肥大症を次の 4 群に分けて前立腺剔除による血漿線溶能，術中出血量，術後血尿期間の変動について検討した。前立腺剔除術は全例全身麻酔（主に GOF）の下に恥骨上前立腺剔除術を施行した。尚線溶能測定にあたって，手術時間，輸血量，輸液等は考慮しなかつた。

I 群. 対照：アドナ，マネトール等の一般止血剤のみの投与群。

II 群. hexestrol (hexron 帝臓) 40mg/日術前 1 週間投与群。

III 群. Epsilon amino caproic acid (以下 EACA と略す) イブシロン（第一製薬）6 g/日を術前 3 日前より，術中術後 1 週間投与群。

IV 群. trans-1-aminomethylcyclohexane-4-carboxylic acid (以下 t-AMCHA と略す) DV-79（第一製薬）を 1.5～2.0 g を術前 3 日前より術後 1 週間投与群

1) 前立腺剔除術による血漿線溶能の変動

前立腺剔除術によりいずれも高度の線溶能の亢進がみられるが，術後 3 日目にはほとんど全例線溶能は術前値に復している。対照群では術直後には高度の線溶能の亢進をしめし術後 1 日目も線溶能の亢進をしめしている例が多いが，術後 3 日目には正常値に復している。hexestrol 投与群では術直後の線溶能の亢進は著しいが，1 日目には全例が正常値に復している。EACA 投与群では術直後においても線溶能の抑制がみられる例が多く，又術後 1 日目においてもほとんど全例が術前値に復している。t-AMCHA 投与群では術直後においても EACA より更に線溶能の抑制がみられ，術後 1 日目には全例が術前値に復している。前立腺剔除術により術中血漿線溶能は亢進をしめすが，hexestrol 投与により軽度の線溶能の抑制がみられ，抗 plasmin 剤 EACA, t-AMCHA では強い線溶能の抑制が観察され，特に t-AMCHA において著しかつた（図11）。

2) hexestrol 及び抗 plasmin 剤 (EACA, t-AMCHA) による術中出血量の抑制効果

前立腺剔除術中出血量は血液の性状，前立腺の性状，手術の巧拙等によると考えられるが，前立腺剔除術自体止血の充分出来ない手術であり，hexestrol, 抗 plasmin 剤投与が，術中出血量に如何に影響を与えるかを検討した。

対照群の術中出血量は平均 545 g であり，これに対

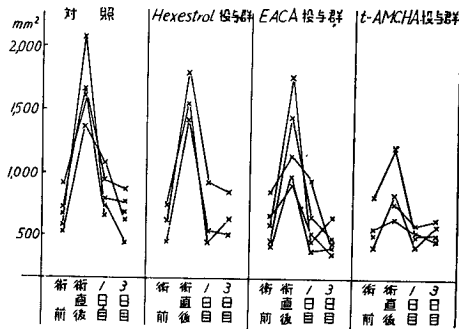


図11 前立腺剔除術による線溶能の変動

し hexestrol 投与群では平均452gと術中出血量は減少しており，抗 plasmin 剤 EACA 投与群では平均309gと更に少くなっている。t-AMCHA 投与群では平均339gと EACA 投与群より少し多い様であるが，ほとんど有意の差はないと考えられる。

臨床的に抗 plasmin 剤投与により術中出血量は著しい減少をしめている (図12)。

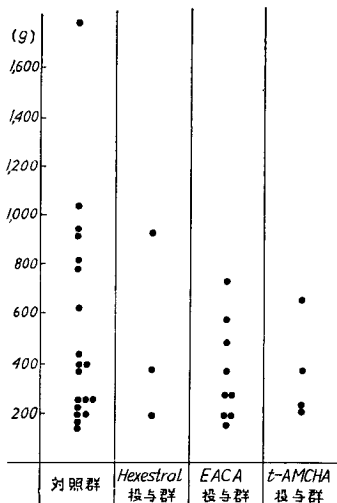


図12 術中出血量

3) hexestrol 及び抗 plasmin 剤 (EACA, t-AMCHA) による術後血尿期間に対する効果

前立腺剔除術後の血尿期間も血液の性状，術式，手術の巧拙等によって考えられるが，hexestrol 及び抗 plasmin 剤投与により術後血尿期間が如何に影響を受けるかを検討した。術後血尿期間は肉眼的血尿の消失時とした。対照群の平均術後血尿期間は7.2日であり，hexestrol 投与群は平均6.3日とやや血尿期間の短縮がみられる。EACA 投与群では術後血尿期間は更に短縮され，平均4.3日であり，t-AMCHA 投与群は平均5.0日であり，EACA 投与群より少し長い。即ち

術後血尿 期間は hexestrol 投与により少し短縮され，抗 plasmin 剤投与により更に短縮された (図13)。

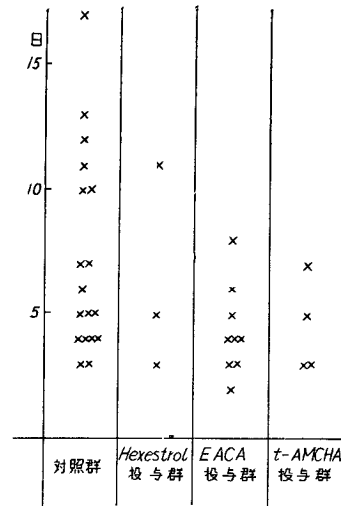


図13 血尿持続期間

以上の如く抗 plasmin 剤 (EACA, t-AMCHA) は血漿線溶能を著明に抑制し，特に術中，術後の線溶能の亢進に対して有効であると考えられる。抗 plasmin 剤 EACA と t-AMCHA を比較すると血漿線溶能に関しては t-AMCHA が EACA に比して著しい抑制効果をしめすが，臨床的に術中出血量，術後血尿期間においては平均値においては EACA が成績がよいが，ほとんど有意の差はないと考えられる。これは術中出血量，術後血尿期間に対しては他の因子が多く関与しており線溶能のみでは結論を出し難い。尚抗 plasmin 剤の副作用は EACA にはみられなかつたが t-AMCHA 投与群で1例に発疹をみている。

##### 5. 剔除前立腺重量と線溶能

###### 1) 剔除前立腺重量と術前血漿線溶能

前立腺剔除術前の血漿線溶能と剔除前立腺重量との関係をみたが，有意の関係は見出し得なかつた (図14)。

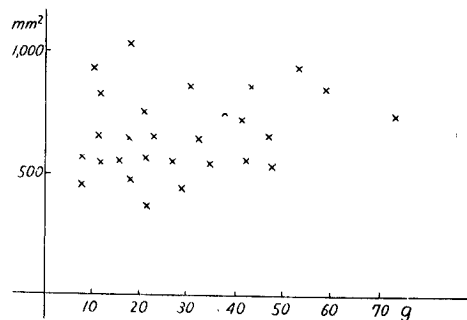


図14 剔除前立腺重量と線溶能

## 2) 剔除前立腺重量と組織 activator

剔除前立腺重量とその組織 activator の関係はみられず、術前前立腺の大きさよりその組織 activator の予測は出来ない(図15)。

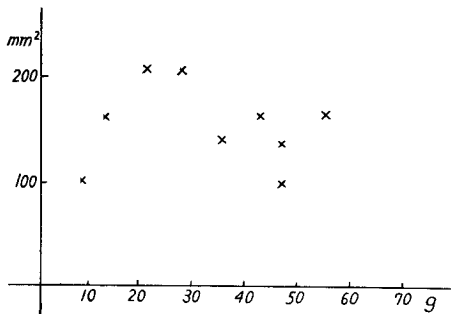


図15 剔除前立腺重量と組織 activator

## 6. 前立腺剔除後 SK の線溶能に対する影響

前立腺剔除後1日目に線溶能が術前値に復している患者に1日 SK 400,000 単位 (Varidase oral, 1錠中 SK 100,000 単位, SD 2,500 単位含有) 3日間投与し線溶能を測定しその変動を観察した。線溶能の測定は岡本<sup>42)</sup>の whole plasmin 測定法を用いた。SK 投与期間中は患者に抗 plasmin 剤の投与は行なわなかった。前立腺剔除後 SK 投与により全例に線溶能の亢進が観察された。対照として腎、尿管手術を施行した例について同様に術後 SK を投与して線溶能の変動をみると4例中1例のみ線溶能の亢進を認めたのみであつた。即ち前立腺剔除後には SK 投与により著しい線溶能の亢進がみられるが、腎、尿管手術の際には線溶能の亢進をしめす例が少ない。尚、SK 投与によつて線溶能の亢進をしめした例はいずれも線溶現象によると考えられる強度の出血はみられなかつた(図16, 17)。

## 7. 抗男性ホルモン治療による線溶能の変化

前立腺癌患者に抗男性ホルモン療法 hexestrol 40 mg/day, hexestrol 40mg/day+除睾術)を施行し、

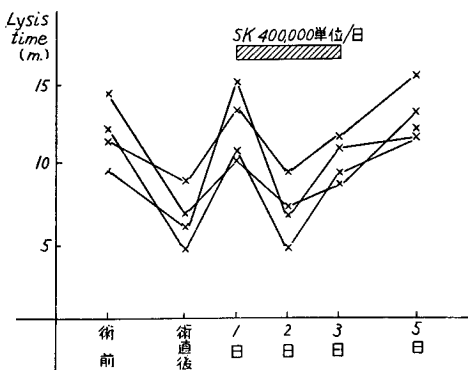


図16 前立腺剔除術前後の線溶能の変動

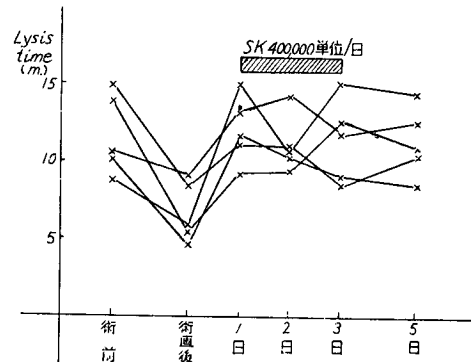


図17 腎・尿管手術前後の線溶能の変動 (Lysis time)

2週間目の血漿線溶能を測定し、処置前の血漿線溶能と比較した。結果は表1の如く euglobulin のみでは7例中2例に処置前線溶能が認められたが、いずれも抗男性ホルモン療法にて血漿線溶能の消失をみている。euglobulin+SK では7例中1例に抗男性ホルモン療法にて軽度の血漿線溶能の亢進をみているが、他は全て血漿線溶能の抑制がみられた(表1)。

表1. 抗男性ホルモン治療による線溶能の変化 (mm²)

| 症 例 | 治 療                      | Euglobulin |     | Euglobulin +SK |     |
|-----|--------------------------|------------|-----|----------------|-----|
|     |                          | 治療前        | 治療後 | 治療前            | 治療後 |
| 二 ○ | Hexron 40mg/day          | 20         | 0   | 729            | 624 |
| ○ 山 | Hexron 40mg/day          | 0          | 0   | 734            | 841 |
| 檜 ○ | Hexron 40mg/day          | 0          | 0   | 835            | 784 |
| ○ 村 | Henron 40mg/day<br>除 睾 術 | 49         | 0   | 1,422          | 961 |
| 梶 ○ | Hexron 40mg/day<br>除 睾 術 | 0          | 0   | 525            | 506 |
| ○ 原 | Hexron 40mg/day<br>除 睾 術 | 0          | 0   | 1,156          | 784 |
| 横 ○ | Hexron 40mg/day<br>除 睾 術 | 0          | 0   | 702            | 575 |

## 考 按

前立腺における線溶酵素は生理面では妊孕性、分泌作用、内分泌因子との関連等、臨床面では前立腺癌、手術侵襲により出血の問題等到大変興味のあるものであるが、未だ充分解明さ

れておらず、多方面よりこれを追求する必要があると考えられる。著者は第1編において、前立腺分泌液の面より検討した。即ち人において前立腺分泌液を多量に含有ししかもその線溶酵素は前立腺由来であるとされる精漿について線溶系の検索を行ない、更に男性不妊症患者の精漿についてホルモン療法により線溶能の変動を認めた。次いで所謂 Huggins dog を用いて犬前立腺分泌液線溶能を各種ホルモン影響下で観察した。第2編においては前立腺抽出液の面より検討した。即ちラッテを用いて各種内分泌臓器を剔除し更にホルモン剤の投与を行い、前立腺抽出液線溶能は前立腺機能とほぼ相関関係のあることを報告したが、本編においては臨床面において前立腺肥大症、癌患者の血漿線溶能について検討した。

線溶現象の発現機序は血漿 globulin 分画に属する不活性の plasminogen が何等かの機序によつて活性化酵素に変化し、fibrin を溶解するに到ると考えられており、更に溶解酵素が fibrin のみならず fibrinogen, 第V因子・第VII因子、プロトロンビン等の血液凝固因子に対して消化作用を持つことは Christensen 等<sup>9)</sup>多くの研究者が指摘している。しかしながら臨床的には fibrinogen の減少による線溶現象の報告が多く、これが出血を惹起する原因の一つと考えられる。著者は前立腺肥大症、癌症例において血漿 fibrinogen を測定するとほぼ正常範囲にあり特に低値例を認めなかつたが、前立腺肥大症において fibrinogen 量の少い例に血漿線溶能の軽度亢進例がみられたのは興味があつた。

Thrombotest は coumarin 系抗凝血薬によつて低下する4つの凝固因子、即ち第II因子(prothrombin), 第VII因子 (proconvertin), 第IX因子 (Christmas factor, PTC), 第X因子 (Stuart-Prower factor) の活性を同時に測定出来る複合試薬である<sup>5)</sup>。線溶現象と thrombotest との関係について涌井他<sup>50)</sup>は肝疾患において全血賦活法では全く相関関係を認めないが、平板法では相関が一応考慮されるとしている。前立腺疾患についての著者の成績では全く相関関係

を認めていないが、thrombotest 値がほとんど正常値であり、今後検討を要するものと考えられる。

Ca と線溶現象については Fearnley & Tweed<sup>14)</sup>, Sherry et al<sup>52)</sup>, Bruce<sup>9)</sup>, 等は Ca イオンは軽度の線溶現象の抑制作用のあることを述べている。著者は前立腺肥大症、癌患者の血清 Ca を測定したが、全例正常値であり、線溶能とは有意の関係はみられなかつた。前立腺肥大症、癌においては血液凝固因子はほとんどの例において正常範囲にあり、特に血漿線溶能と有意の関係はみられないが、血漿 fibrinogen, 出血時間で病的値のものは、線溶能の亢進した例がみられた。黒田他<sup>27)</sup>も fibrinogen 量は相関関係があつたが、他の出血時間、血小板、プロトロンビン時間との間に有意の関係はなかつたと報告している。

肝実質障碍時には線溶能の増強をしめすとする報告も多いが、前立腺肥大症には肝障碍をしめす症例が少く、肝機能と血漿線溶能とは有意の関係はみられなかつた。

コレステロールと線溶の関係は不明の点が多いが、安部<sup>11)</sup>はコレステロールは線溶系に対し抑制的に働くとし、一般に脂血症の際には線溶系は抑制されるとする報告が多くみられる<sup>17)18)22)23)</sup>。山本<sup>61)</sup>は SK が脂血症の清澄作用のあることを証明し、又 Goldrick<sup>20)</sup>, Shaw & MacNaughton<sup>51)</sup> は肥満の人には線溶能の減少がみられ、このうち高 fibrinogen 血症がいくらかにみられるとしており、Ogston & McAndrew<sup>41)</sup> は肥満の人が急速に体重減少を行なうと線溶能の亢進がみられるとしている。前立腺疾患は高齢者に多くコレステロールの高値をしめす例も多いが、特に線溶能と有意の関係はみられない。血清理化学検査と線溶能の関係をみると症例がほとんど正常範囲にあり有意の関係のみられない場合が多いが、前立腺肥大症において約1/3がNPNの高値をしめしており、この中には線溶能の亢進をしめす例が多くみられた。このことは腎機能障碍時には或程度の線溶能の亢進が示唆されると考えられる。

所謂前立腺性の線溶現象に初めて注目したの

は Tagnon<sup>55)</sup> であつて、広範な骨転移を有する前立腺癌の12%に認めたとして以来、Scott<sup>49)</sup>、Lombardo Jr.<sup>32)34)</sup>、Wendt<sup>58)</sup>、Ladehoff<sup>30)</sup>、林(威)他<sup>24)</sup>、林<sup>23)</sup>等多くの線溶現象を来した症例が報告されている。著者は前立腺癌症例において線溶能の亢進を認めたが、線溶現象に起因する出血傾向は認めず、hexestrol 投与により線溶能の亢進はかなり抑制された。

線溶現象と手術の関連について Bigg & MacFarlane<sup>5)</sup>、Latner<sup>31)</sup> は手術に対する精神的変動、不安が術前においても線溶現象に影響するとし、更に生体に対する手術侵襲の影響と麻酔が線溶現象を著明にすると述べており、Walker & Eugens<sup>57)</sup>、加藤も<sup>26)</sup>同様の報告をしている。泌尿器科領域においては特に前立腺手術に際し線溶能の亢進をしめしたとの報告が多いが<sup>23)28)33)40)44)53)59)</sup>。手術による線溶能の亢進は、Wendt, Perlick & Seyffarth<sup>59)</sup> によると術後3時間で正常値に復すると述べ、又 Ladehoff & Rasmussen<sup>30)</sup> は術翌日には正常値となると報告している。著者の成績によると前立腺剔除術により血漿線溶能は著明な亢進をしめすが、術後1日目には多くの症例が術前値に復している。手術に伴う線溶能の亢進が必ずしも線溶現象による大量出血を起こすとは限らず、著者も線溶能の亢進による大量出血例を経験していない。

著者は前立腺剔除術中、術後の血漿線溶能抑制させる目的で女性ホルモン剤、EACA、t-AMCHA を術前、術中、術後に投与し、その変動をみた。女性ホルモン剤は plasmin 抑制作用はあるが activator に対してはあまり強くないとされており<sup>62)</sup>、血液凝固性、線溶能に対して変化を与えないとする報告もみられるが<sup>40)</sup>、一方 Scott<sup>50)</sup>、Christoffersen & Ladehoff<sup>10)</sup>、米瀬他<sup>62)</sup>、Phillips<sup>47)</sup> 等は線溶能の抑制を認めており、著者も前編において犬に estradiol を投与し前立腺分泌液線溶能の抑制をみ、又、ラッテに estradiol を投与しその前立腺抽出液線溶能の抑制を観察した。更に本編で前立腺癌に抗男性ホルモン療法を行い血漿線溶能の抑制がみられた。estrogen は前立腺細胞の活性産生

を抑制する間接的効果と考えられるが、米瀬他<sup>62)</sup>は前立腺肥大症において術前のみならず腺腫を剔除した後、estrogen 投与によつても線溶能は低下することにより、前立腺細胞を介さない estrogen そのものの抑制効果を認めている。

全身麻酔下で恥骨上前立腺剔除術の術中出血量は Goldman & Samellas<sup>19)</sup> は 750~1,700cc、辻は 400~2,350cc と報告しており、著者の症例では 180~1,800cc であつたが、臨床的にこの出血量を如何に少なくするかの検討は必要である。前立腺手術において estrogen を出血の予防に使用する場合、米瀬他<sup>62)</sup>は術前2~3週間前より使用すべきとしており、Goodhope<sup>21)</sup> は polyestradiol phosphate を術前1週間前に投与することにより術中出血量の減少をみたと報告している。一方 Anderson<sup>3)</sup>、Cooner<sup>11)</sup> は estrogen によつて術中出血に対する予防的効果は認められないとしている。著者の症例においても対照に比して軽度の効果は認められたが著明でなく、長期大量療法等今後検討されるべきものと考ええる。

線溶現象を抑制する物質として岡本らによつて合成された EACA が、前立腺手術にも用いられている。EACA の前立腺手術後の出血における作用機序は黒田他<sup>28)</sup>によると図18の如く

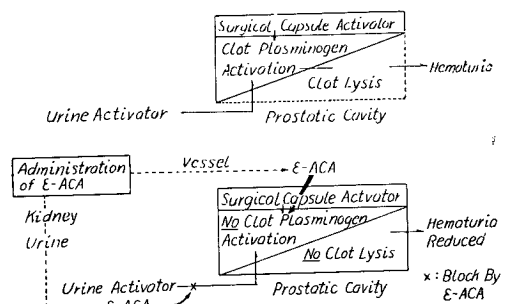


図18 The Scheme of Effect of EACA in Reducing Blood Loss after Prostatic Surgery (黒田他 1962)

である。EACA は plasminogen の活性化を抑制し、更に plasmin をも抑制するとされ、低濃度で強力な抑制作用をもち、毒性は非常に少く、大量に用い得る<sup>7)15)28)</sup>。黒田他<sup>28)</sup>は前立腺剔除に際し EACA を投与し、術中出血量は他



の止血剤を用いた場合の約1/3量に減少し、術後の血尿持続期間、出血量いずれも1/2に減少することを認め、Fetter et al<sup>15)</sup>、藤井<sup>16)</sup>、富川他も同様の報告をしている。著者もEACAを前立腺剔除に使用し、術中線溶能の抑制、術中出血量の減少、術後血尿期間の短縮を認めた。この様なEACAの出現によつて線溶現象の研究は驚異的な進歩をみたが、最近EACAより数倍の抗plasmin作用を有すると云われるt-AMCHAが見い出され注目されている。t-AMCHAは岡本らによつて開発されたAMCHAの立体異性体であり、副作用が少く、大量投与を必要とするEACAに比して少量にて治療効果を期待出来るとされる。著者は前立腺剔除前後にt-AMCHAを使用し、手術による線溶能の亢進に対し、EACAに比し著明な抑制を認めたが、臨床的に術中出血量、術後血尿期間はEACAとほぼ同様であつた。このことは線溶能の抑制が出血量の減少と必ずしも平行しない様であるが、患者の状態、手術操作自体より生ずる最小限の出血はあり、出血に対しては他方面からの検討も必要と考える。ともかく線溶能の抑制は前立腺性の線溶現象を抑制し臨床的に術中出血量の減少、術後血尿期間の短縮等の効果があり前立腺手術前後に抗plasmin剤の使用は有用であろう。

剔除前立腺と線溶系との関係について、Elliot 他<sup>13)</sup>は剔除前立腺重量と術中術後出血量は比例関係にあるが、剔除前立腺重量と術前術後の線溶能は関係ないとしているが著者はいずれにも有意の関係はみられず、術前の前立腺の大きさより術中術後の出血量は予測出来ないと考える。

村上<sup>39)</sup>は血栓性疾患24例にSK投与療法を施行し2例に強い線溶現象及び血液凝固障害を認めたが、臨床的に著しい出血傾向をしめたものはなかつたとし、山下<sup>40)</sup>は術後にSKを1日40万単位7～14日間投与したが本剤の影響と思われる線溶現象の亢進は全く認めなかつたとしている。著者は前立腺剔除患者に術後SK40万単位/日、3日間投与し線溶能の変動を観察したところ全例に線溶能の亢進を認めた。

しかし臨床的に出血傾向は認めなかつた。臨床的に血栓症、術後の炎症症状の緩解、喀痰の融解に対する線溶酵素療法は最近ますます行なわれる様になつてゐるが、実験的には岡本ら<sup>43)</sup>が犬に人血清及びSKを静注しplasmin活性の増加、創面からの所謂oozingを経験しており更に今後臨床的検討が必要と考えられる。

## 結 語

1. 前立腺肥大症、癌では線溶能の亢進をしめす例が多い。

2. 前立腺肥大症、癌患者において線溶能と血液凝固因子、肝機能、血清理化学検査との関係はほとんどみられないが、fibrinogen, NPN, 出血時間において異常値をしめす例では有意の関係は認めた。

3. 前立腺剔除術前後にhexestrol, EACA, t-AMCHAを投与し線溶能の変動、術中出血量、術後血尿期間について比較した。

hexestrol投与群は対照に比し軽度の線溶能の抑制、出血量の減少がみられた。EACA投与群では線溶能の抑制がみられ、t-AMCHA投与では更に強い線溶能の抑制が認められた。EACA, t-AMCHA投与より術中出血量、術後血尿期間の減少がみられたがEACA, とt-AMCHAは有意の差はみられなかつた。

4. 剔除前立腺重量と血漿線溶能、組織activatorとの間に有意の関係はみられない。

5. 前立腺剔除後SKを投与し線溶能の亢進は全例にみられたが、出血傾向は認められなかつた。

6. 前立腺癌に抗男性ホルモン療法を施行し血漿線溶能の抑制をみた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜つた恩師加藤教授に深甚な謝意を表わすと共に、本研究に御援助いただいた第一製薬KKに感謝いたします。

## 文 献

- 1) 安部：日本医師会雑誌，51：841，1964.
- 2) Alkjaersig, N., Fletcher, A.P. & Sherry, S.: J. Biol. Chem., 234：832，1959.
- 3) Anderson, R.: Nord. Med., 63：197，

- 1960.
- 4) Astrup, T. & Müllertz, S. Arch. Biochem. & Biophys., **40** : 346, 1952.
  - 5) Bigg, R. & MacFarlane, R. G. : Lancet, **1** : 402, 1947.
  - 6) Branrrys, W. & Jacobson, H. H. : J. Urol., **81** : 676, 1959.
  - 7) Brodsky, I., Ross, E. & Reid, W. O. : Am. J. Clin. Path., **41** : 589, 1964.
  - 8) Bruce, S. : J. Clin. Path., **17** : 282, 1964.
  - 9) Christensen, L.R. : J. Gen. Physiol., **28** : 363, 1945.
  - 10) Christoffersen, J. C. & Ladehoff, A. A. : Urol Int., **11** : 302, 1961.
  - 11) Cooner, W. H. & Brurros, H. M. : J. Urol., **83** : 64, 1960.
  - 12) Downie, G. R. & Clifton, E. E. : Proc. Soc. Exper. Med., **71** : 138, 1949.
  - 13) Elliot, J. S., McDonald, J. K. & Fowell, A. H. : J. Urol., **89** : 62, 1963.
  - 14) Fearnley, G. R. & Tweed, J. M. : Clin. Sci., **12** : 81, 1953.
  - 15) Fetter, T. R., Tocantins, L. M., Cottone, R. N., Brosseau, C. & Bowman, W. D. : J. Urol., **85** : 970, 1961.
  - 16) 藤井 : Medical Digest, **72** : 19, 1964.
  - 17) Gillman, T., Naidoo, S. S. & Hathorn, M. : Lancet, **2** : 696, 1957.
  - 18) Gillman, T., Naidoo, S. S. & Hathorn, M. : Clin. Sci., **17** : 393, 1958.
  - 19) Goldman, E. J. & Samellas, W. : J. Urol., **86** : 637, 1961.
  - 20) Goldrick, R. B. : Aust. Ann. Med., **10** : 20, 1961.
  - 21) Goodhope, C. D. : J. Urol., **84** : 386, 1960.
  - 22) Greig, H. B. W. & Runde, I. A. : Lancet, **2** : 461, 1957.
  - 23) 林 : 泌尿紀要, **7** : 481, 1961.
  - 24) 林, 矢野, 桜井, 村上, 門田, 草刈 : 泌尿紀要, **8** : 369, 1962.
  - 25) 金井 : 臨床検査法提要 20版 IV72, 金原出版, 東京, 1960.
  - 26) 加藤 : 日外会誌, **63** : 491, 1962.
  - 27) 黒田, 久住, 向來 : 手術, **14** : 921, 1960.
  - 28) 黒田, 久住, 向來 : 日泌尿会誌, **53** : 735, 1962.
  - 29) Kwaan, H. C. & Mcfadzeun, A. J. S. : Nature, **179** : 260, 1957.
  - 30) Ladehoff, A. A. & Rasmussen, J. : Scand. J. Clin. & Lab. Invest., **13** : 231, 1961.
  - 31) Latner, A. L. : Lancet, **1** : 194, 1947.
  - 32) Lombardo, L. J. Jr. : J. A. M. A., **169** : 1718, 1957.
  - 33) Lombardo, L. J. Jr. : J. Urol., **77** : 289, 1957.
  - 34) Lombardo, L. J. Jr. : J. Urol., **79** : 507, 1958.
  - 35) 真木 : Medical Review, **10** : 123, 1956.
  - 36) 松岡, 佐竹, 深沢 : 臨床病理, **2** : 61, 1963.
  - 37) McNicol, G. P., Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. & Sherry, S. : Urol., **86** : 829, 1961.
  - 38) Müllertz, S. & Lassen, M. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **82** : 264, 1953.
  - 39) 村上 : 線維素溶解酵素療法研究会, 1965.
  - 40) 大堀, 昆, 神崎 : 日泌尿会誌, **55** : 787, 1964.
  - 41) Ogston, D. & McAndrew, G. M. : Lancet, **2** : 1205, 1964.
  - 42) 岡本, 井口, 横井 : 綜合医学, **17** : 665, 1960.
  - 43) 岡本 : 臨床血液, **4** : 285, 1963.
  - 44) Olow, B. : Scand. J. Clin. Lab. Invest., **16** Suppl., **78** : 30, 1964.
  - 45) Owren, P. A. & Aas, K. : Scand. J. Clin. Lab. Invest., **3** : 201, 1951.
  - 46) Owren, P. A. : Lancet, **2** : 754, 1959.
  - 47) Phillips, L. L. : Cancer, **12** : 721, 1959.
  - 48) 佐竹, 壬生, 盤若, 八幡 : 臨床病理, **10** : 530, 1963.
  - 49) Scott, E. Z. : Surg. Gynec. & Obst., **99** : 679, 1954.
  - 50) Scott, E. Z. : J. Urol., **75** : 116, 1956.
  - 51) Shaw, D. A. & MacNaughton, D. : Lancet, **1** : 352, 1963.
  - 52) Sherry S., Lindemeyer, R. I., Fletcher, A. P. & Alkjaersig, N. : J. Clin. Invest., **38** : 810, 1959.
  - 53) 重松, 鈴木 : 日泌尿会誌, **55** : 788, 1964.
  - 54) Stefan, H., Chrobak, L., Nerad., V. & Groh, J. : Zsch. Urol., **52** : 735, 1959.
  - 55) Tagnon, H. J., Schulman, P., Whitmore,

- W. F. & Leone, L. A. : Am. J. Med.,  
15: 875, 1953.
- 56) 涌井, 森, 萱場, 暮田, 望月 : プラスミン研  
究会報告集, 第一製薬, 1963.
- 57) Walker, W. & Eugens, G. : J. Thoracic  
Surg., 32: 548, 1956.
- 58) Wendt, H. : Arch. Klin. Chir., 286: 322,  
1957.
- 59) Wendt, H., Perlick, E., & Seyffarth, G.  
H. : Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z.  
Chir., 286 : 322, 1957.
- 60) 山下 : 線維素溶解酵素療法研究会, 1965.
- 61) 山本 : 線維素溶解酵素療法研究会, 1965.
- 62) 米瀬, 安部, 風間, 佐藤 : 日泌尿会誌, 53 :  
754, 1962.
- (1965年10月10日特別掲載受付)

# 腎石症に

# ロワチン

精製テルペン複合剤

## 内服による結石症の根本療法

- ◎揮発油としての溶解作用
  - ◎腎実質に対する充血及び利尿作用
  - ◎平滑筋に対する鎮痙作用
  - ◎抗菌性による消炎作用
- 等の薬理作用により結石の溶解あるいは自然排石促進の作用を有する

(包装)

液 (滴瓶入) 5ml, 10ml

(輸入医薬品) カプセル30球, 100球, 500球

健保適用

基準薬価 1ml ..... 173 円

1カプセル...27円50

製造元



ロワ・ワグナー社  
西ドイツ・ベンスベルグ



発売元

扶桑薬品工業株式会社  
大阪市東区道修町2丁目50

文献  
進呈