

手術後の局所浮腫対策としての Kimopsin の 効 果 に つ い て

(とくに胃切除後の早期通過障害について)

札幌医科大学 外科学教室

高 山 坦 三・稗 貫 博・藤 野 和 夫
佐 藤 昌 己・上 田 晃・種 田 昭 弥

(原稿受付 昭和37年11月30日)

CLINICAL EXPERIENCE WITH CHYMOTRIPSIN AFTER GASTRIC RESECTION

by

TANZO TAKAYAMA, HIROSHI HIENUKI, KAZUO FUJINO,
MASAMI SATO, AKIRA UEDA, AKIYA TANEDA

From the Department of Surgery, Sapporo Medical College

Chymotripsin was tested for its therapeutic and preventive action against local edema after gastric resection. It was injected subcutaneously or intramuscularly in 75-300 u. dosage.

After treatment with Chymotripsin in 25 cases, presenting pyrosis, waterbrash, eructations, nausea and vomiting, the results were good in 22 cases and were poor in 3 cases. In an additional 25 cases which were injected immediately after operation, all gave good result.

1. 緒 言

最近、酵素化学の急激な発達とともに、蛋白分解酵素は enzymatic débridement の概念のもとに酵素療法の新らしい分野で重要な位置を占めてきている。なかでも、 α -Chymotrypsin は1933年 Kunitz と Northrop によつて動物の脾臓から抽出されて以来、外国とくにフランス、米国内においてかずかずの動物実験がおこなわれ、線維素溶解作用のみでなく消炎作用をも有していることが判明し、臨床的に広く応用されるようになってきた。われわれの教室においても、昨年来、高山教授の命により主として胃切除後の吻合部浮腫によつて生ずる術後早期の通過障害に対し、本剤を使用する臨床研究をおこなっているが、良好な結果をえたのでここに報告する。

2. 症 例

Kimopsinを使用した症例は総計50例で、胃切除術47例、その他3例である。そのうちわけは、術後早期に吻合部の通過障害すなわち吞酸、嘈雜、噯氣、嘔氣、嘔吐、胃部膨満等が発現してから治療として使用したもの24例、および下口唇形成術後の腫脹に対して使用したもの1例、計25例(表2)であり、術直後から手術手技上やや狭窄をおこすおそれがあるのではないかと考えられた患者に対し早期から予防の目的で使用したものの25例(表3)であるが、これを表にまとめると表1のとおりとなる。

3. 使用 効 果

本剤の薬理作用は酵素作用にもとづくもので、臨床

における効果を確実に判定することは困難である。とりわけ、患者の愁訴である吞酸、嘔吐、嘔気、嘔氣、胃部膨満感、胃部不快感等は個人によって程度に差が

あり、精神的要素にも多分に影響されるもので、効果の有無を正確に表現することは困難であるため、判定の基準はあくまでも患者の愁訴と臨床的観察にもとづいておこなった。

効果の判定基準としては、Kimopsin投与のみでほかに鎮静剤、鎮吐剤の投与あるいは胃洗滌等の処置を併用せずに愁訴の消退したものをすべて有効(++)とし、そのうちでもとくに投与後早期に症状が消退し、その後もまったく愁訴の再発しないものを著効(+++)とし、Kimopsin投与によって愁訴はだいたい消退したが、ときに他の薬剤を併用したものをやや効(+)とした。なお効果不詳というのは、Kimopsin投与とともに冷水による胃洗滌を併用したもので、効果判定を厳密に撰別したためである。さて、胃切除術後に通過障害症状が現われてから使用した症例は前述のように24例で、う

表 1

術式	区 分	治療の使用		予防的使用	
		例 数	例 数	例 数	例 数
胃 切 除 術	B. I.	18		19	
	B. II.	4		2	
胃 全 剔 術		1		3	
胃空腸吻合術		1			
結腸端々吻合術				1	
口 唇 形 成 術		1			
計		25		25	

表 2

(+++): 著効 (++) : 有効 (+) : やや効
(-) : 無効 ? : 不詳

症例	患者名	年齢	性別	病 名	術 式	症状発現 術後日数	主 訴	投与量	効 果	備 考
1	大 ○	50	♂	胃 潰 瘍	B. I.	6	胃部膨満・吞酸	25u × 4	(+++)	
2	寺 ○	35	♂	慢 性 胃 炎	B. I.	5	吞酸・嘔気	25u × 4	(+++)	
3	羽○田	31	♂	胃 潰 瘍	B. I.	6	吞酸	25u × 5	(++)	
4	江○家	29	♂	慢性胃炎兼癒着	B. I.	5	胃部膨満・嘔気	25u × 5	(+)	
5	横 ○	71	♂	12 指 腸 憩 室	B. II.	10	胃部膨満・不快感	25u × 3	(+++)	
6	猪 ○	65	♂	胃 潰 瘍	胃空腸合	7	胃部膨満・食思不振	25u × 7	(+)	
7	庄 ○	36	♂	12 指 腸 潰 瘍 門 狭	B. I.	3	胃部膨満・嘔気	25u × 6	(++)	
8	藤 ○	57	♂	胃 潰 瘍	B. I.	11	胃部膨満・嘔気	25u × 4	(++)	
9	前 ○	72	♂	胃 潰 瘍	B. I.	8	胃部膨満	25u × 3	(++)	
10	木 ○	44	♀	胃 潰 瘍	B. I.	7	胃部膨満・吞酸	25u × 7	(++)	中止後一時再発
11	大 ○	44	♂	胃 潰 瘍	B. I.	5	胃部膨満・嘔気	25u × 8	(+)	胃洗滌
12	高 ○	59	♀	胃 潰 瘍	B. I.	2	吞酸・嘔気	25u × 4	(+++)	
13	橋 ○	46	♂	胃 潰 瘍	B. I.	7	嘔気	12.5u × 8	(+++)	
14	佐 ○	33	♂	胃 潰 瘍	B. I.	7	嘔気	25u × 4	(+++)	
15	須 ○	61	♂	胃 潰 瘍	B. II.	5	嘔気・食思不振	25u × 5	(++)	
16	田 ○	25	♂	胃 潰 瘍	B. I.	20	胃部膨満・嘔気	25u × 3	(-)	
17	小 ○	36	♂	胃 潰 瘍	B. II.	6	嘔気・食思不振	25u × 3	(-)	
18	河○谷	21	♂	胃 潰 瘍	Braun 吻 合	8	嘔気	12.5u × 8	(++)	
19	佐○木	39	♀	胃 潰 瘍	B. I.	10	胃部膨満	25u × 7	(++)	
20	高 ○	42	♀	胃 潰 瘍	胃全剔	5	狭窄感	12.5u × 8	(++)	
21	九○見	59	♀	胃 潰 瘍	B. I.	10	胃部膨満	25u × 8	(++)	
22	島 ○	44	♀	胃 潰 瘍	B. I.	7	胃部膨満・嘔気	25u × 8	?	胃洗滌
23	山 ○	39	♂	慢 性 胃 炎	B. I.	7	嘔気・嘔吐	25u × 12	(++)	
24	橘 ○	40	♂	12 指 腸 潰 瘍	B. II.	5	胃部膨満	25u × 7	(++)	
25	平 ○	16	♂	巨 唇 症	口唇形成	4	口唇腫脹	25u × 3	(+++)	

表 3

症例	患者名	年令	性別	病 名	術 式	使用開始	主 訴	投 与 量	効 果	備 考
26	佐 〇	67	♀	胃 癌	B. I.	術 日	軽い 嘔 気	25u×5	(+)	
27	木 〇	27	♂	潰瘍 癌	B. I.	術 日	な し	12.5u×6	(+)	
28	岩 〇	61	♂	潰瘍 癌	B. I.	術 日	軽い 嘔 気	25u×5	(+)	
29	大 〇	57	♂	潰瘍 癌	B. I.	術 日	な し	12.5u×8	(+)	
30	小 〇	68	♂	潰瘍 癌	B. I.	術 日	な し	12.5u×8	(+)	
31	細 〇	52	♀	胃 癌	B. I.	術 日	な し	12.5u×10	(+)	
32	中 〇	50	♂	胃 癌	B. II.	1 日	軽 吞 酸	25u×6	(+)	
33	松 〇	65	♀	胃 癌	B. II.	1 日	胃膨満嘔気	25u×5	(+)	
34	佐 〇	37	♀	胃 癌	胃全剔	術 日	な し	12.5u×10	(+)	
35	赤 〇	65	♂	胃 癌	B. I.	術 日	な し	12.5u×8	(+)	
36	氏 〇	62	♂	胃 癌	B. I.	2 日	な し	12.5u×6	(+)	
37	堀 〇	38	♀	胃 癌	胃全剔	1 日	な し	12.5u×8	(+)	
38	高 〇	65	♀	胃 癌	B. I.	2 日	軽い 吞 酸	25u×6	(+)	
39	佐 〇	50	♀	胃 癌	B. I.	術 日	な し	12.5u×8	(+)	
40	高 〇	37	♂	慢 性 胃 炎	B. I.	術 日	胃部膨満	12.5u×12	(+)	
41	葛 〇	40	♂	慢 性 胃 炎	B. I.	術 日	な し	12.5u×14	(+)	
42	藤 〇	64	♂	潰瘍 癌	B. I.	1 日	な し	12.5u×8	(+)	
43	内 〇	54	♀	胃 癌	B. I.	1 日	な し	12.5u×8	(+)	
44	田 〇	52	♀	胃 癌	B. I.	術 日	な し	12.5u×8	(+)	
45	坂 〇	74	♂	胃 癌	B. I.	術 日	軽 吞 酸	25u×10	(+)	
46	小 〇	50	♂	胃 癌	胃全剔	2 日	な し	12.5u×10	(+)	
47	森 〇	46	♂	胃 癌	B. I.	1 日	な し	12.5u×8	(+)	
48	三 〇	32	♂	S字状結腸狭窄	端に吻合	1 日	な し	25u×7	(+)	
49	浜 〇	50	♂	胃 癌	B. I.	1 日	吞 酸	25u×8	(+)	
50	谷 〇	63	♂	胃 癌	B. I.	2 日	嘔 気	25u×8	(+)	

ち著効6例，有効13例，やや効3例，無効2例，不詳1例となり，これにつき投与後効果発現までの日数を見ると，1日後2例，2日後6例，3日後4例，4日後3例，5日後4例，7日後1例，8日後1例となっていて，やや効の症例を含めると，有効症例中90%は投与5日間で効果が発現している．なお効果発現後も数日間投与をつづけている．

術後ただちにあるいは手術第1日のいまだ愁訴の発現しない時期から使用した症例は25例で，このうち，まったく通過障害症状の発現しないものは15例，軽度の症状を呈したものの6例，中等度に発現したものの2例，やや高度に発現したものの2例で，愁訴の発現したものも愁訴期間は短く1～2日間で他の薬剤または胃洗滌を併用せずに症状は消退している．文献によると，受傷後の局所浮腫に対して，受傷後第1日目の投与量がもつとも重要であり，受傷後1日のみ使用した

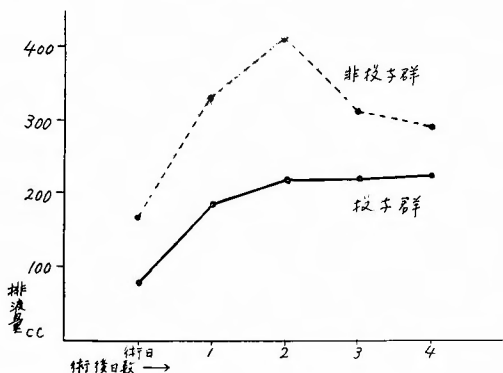
ものと，4日間継続使用したものとは，その浮腫の減退に差はないことを指摘している．したがって手術直後に使用することがより大きな効果をもたらすものと考えられるが，われわれの使用経験でもその傾向を認めえた．

術後ただちに本剤を使用したものと，使用しなかつたものとと比較検討のため胃管からの排液量を平均値によつてみると（表4，図1），使用したもののほう

表 4

術後日数	術日	1日	2日	3日	4日
排 液 量 (cc)					
投 与 群	79	183	213	213	220
非 投 与 群	170	330	416	310	290

図 1



に、一般に排水量の減少を見た。なおこれは、それぞれの20例の平均値で、食事摂取後約2時間目吸引したものである。

いま、これらの症例のうちから at random に2, 3の症例を抽出し発現した症状と治療経過を略記して効果判定の実際を示すことにする。

症例 No. 1 大○忠○ 50才 ㇏

病名 胃潰瘍

術式 胃切除術 (B. I.)

手術第6日から吞酸、嘔気、嘔吐、胃部膨満感を訴えるようになり食後に嘔吐するにいたつた。ただちに Kimopsin 25 ch. u. 1日1回筋注を施行したところ翌日はなお吞酸、嘔気、胃部膨満感を訴えたが、嘔吐、嘔気は消失し、投与第2日には吞酸と軽い胃部膨満感をのこすのみとなり、第3日には上記愁訴はまったく消失した。投与は4日間中止したがその後も経過良好で症状の再発はなかつた。 効果判定：著効

症例 No. 2 寺○弘 35才 ㇏

病名 慢性胃炎

術式 胃切除術 (B. I.)

手術第5日から吞酸、胃部膨満感、嘔気を訴えたので Kimopsin 25 ch. u. 筋注、翌日は吞酸と軽い胃部膨満感のみで、投与2日後には愁訴はすべて消失した。Kimopsin は4日間中止したがその後も愁訴発現せず術後のX線検査でも吻合部は通過良好であつた。

効果判定：著効

症例 No. 7 庄○照 36才 ㇏

病名 12指腸潰瘍

術式 胃切除術 (B. I.)

手術第3日から吞酸、嘔気、胃部膨満感、嘔気を訴えたので、Kimopsin 25 ch. u. 1日1回筋注したところ翌日には嘔気を認めず2日後には軽い吞酸のみでそ

の他の症状は消退した。第3日、第4日に再び吞酸、嘔気、軽い嘔気を訴えたが、第5日にはまったく愁訴は消失した。

効果判定：有効

症例 No. 10 木○貞○ 44才 ㇏

病名 胃癌

術式 胃切除術 (B. I.)

手術第7日から吞酸、嘔気、嘔吐、胃部膨満感、食欲不振を訴える。Kimopsin 25 ch. u. 筋注、翌日には嘔気は消失、2回目には軽度の吞酸と胃部膨満感のみとなつた。注射部位に疼痛を訴えたので注射は3回で中止し経過を観察したところ、翌日再び胃部膨満、嘔気を訴えたので再投与し、2日間愁訴はまったく消失した。計25 ch. u. × 7で中止、その後経過良好。

効果判定：有効

症例 No. 16 田○光○ 25才 ㇏

某医に胃潰瘍の診断のもとに胃切除術を施行されたが、手術7日頃から吞酸、胃部膨満感、嘔気を訴え、胃洗滌により症状軽快し一旦退院した。その後再び上記症状が現われ、手術第20日に当科を受診した。こころみに Kimopsin 25 ch. u. 筋注2日間おこなうも症状軽快の徴候認めない。吻合部癒着症の診断のもとに手術を施行、吻合部に横行結腸ならびに大網が腫瘤状に癒着した癒着性イレウスであつた。

効果判定：無効

症例 No. 17 小○数○ 36才 ㇏

病名 12指腸潰瘍

術式 胃切除術 (B. II. + Braun吻合)

手術第6日から吞酸、嘔気、嘔吐を訴え Kimopsin 25 ch. u. 3日間投与するも症状軽快せず嘔気現われ、再開腹により Braun 吻合部の捻転癒着を確めた。

効果判定：無効

症例 No. 18 河○谷○美 21才 ㇏

病名 胃潰瘍

術式 胃切除術 (B. I.)

手術第8日から嘔気、胃部膨満感、嘔気現われ Kimopsin 12.5 ch. u. 朝夕2回筋注、投与2日目には嘔気消失し軽い嘔気と胃部膨満感となり、3日目には愁訴ほとんど消失し軽度の吞酸のみとなつた。軽度の吞酸はその後2～3日間つづいたが、特別の処置をおこなわずに消失した。X線検査では、投与前は吻合部の狭窄を認め少量のバリウムが線状に通過する程度で残胃の強い拡張を認めたが(第2図)投与第10日では、吻合部の通過状態は良好となり、拡張も消退した。(第3図)

図2 (投与前)

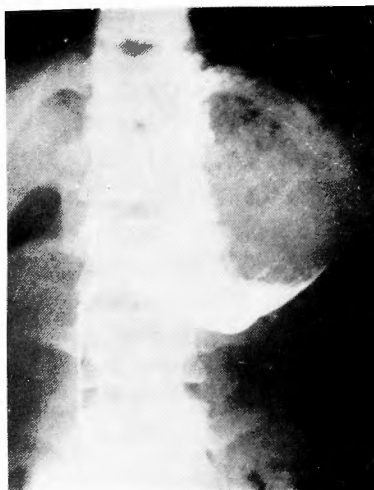


図3 (投与後)



症例 No.19 佐○木 士 39才 男

病名 胃癌

術式 胃切除術 (B. I.)

手術第8日から胃部膨満感と嘔気を訴えたので、1日1回 25 ch. u. 筋注。投与2日目で嘔気消失し、軽

度の胃部膨満感、嘔気のみとなる。3日目には嘔気消失し、4日目には愁訴はまったく消失した。X線検査では投与前(第4図)と投与後(第5図)では、吻合部の通過状態は明らかに良好となった。

症例 No.23 山○剛 39才 男

図4 (投与前)

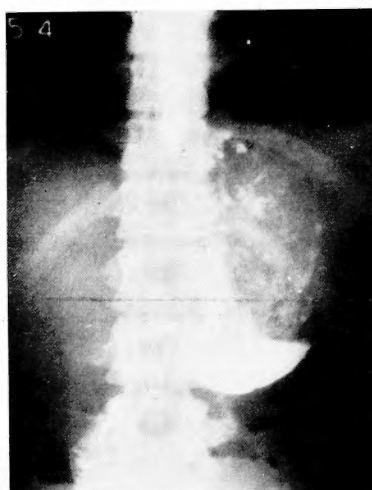
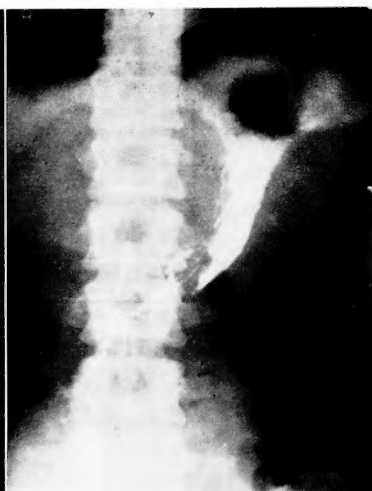


図5 (投与後)



病名 慢性胃炎

術式 胃切除術 (B. I.) 切除範囲 1/3

手術第6日から胃部膨満感、吞酸、嘔気、食思不振を訴え、食後少量の嘔吐をした。ただちに Kimopsin 1日1回 25 ch. u. 筋注開始する。投与翌日は嘔吐はなくなつたが、その他の症状には変化なく、胃曲線を描

写し内圧変動を観察すると収縮波なく、呼吸曲線のみ描写される(第6図)。投与3日間で嘔気消失し胃部膨満感は軽快した。投与5日目はなお吞酸、嘔気、食思不振あり、投与8日目は軽度の食思不振のみとなつた。投与8日目(術後13日目)の胃曲線を観察すると、緊張基線 8 mmHg で最大波高 7 mmHg の低い収縮波を描

図 6

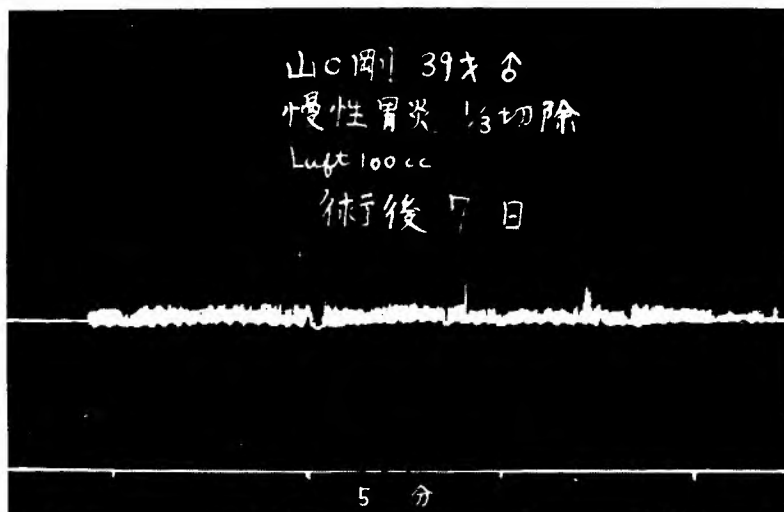


図 7

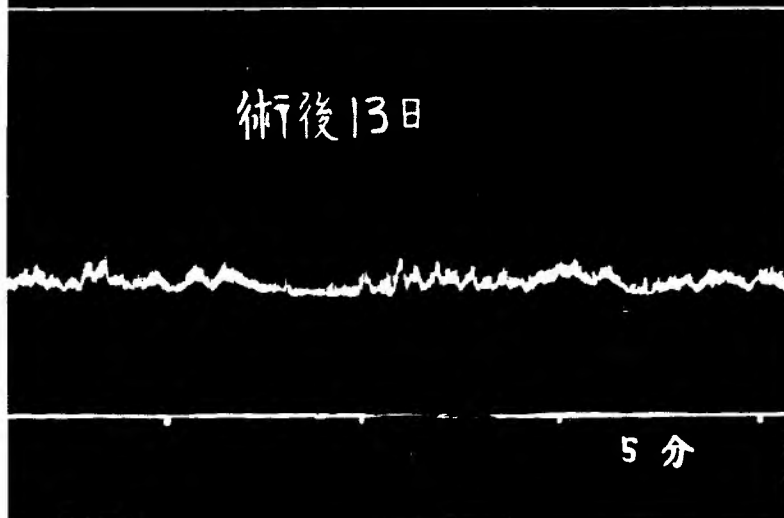
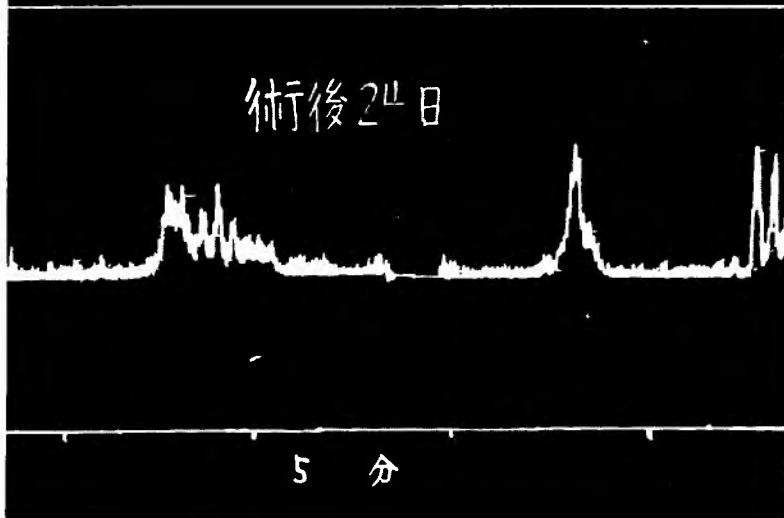


図 8



写した(第7図)。投与9日目には上記症状ほぼ消失し、自覚症状は軽快した。Kimopsin投与は12日間中止、第24病日は愁訴はまったく消失、胃曲線では緊張基線9mmHg、最大波高18mmHgの収縮波で胃運動の回復を認めた(第8図)。

われわれは胃切除後の残胃運動恢復動態を胃曲線にて観察してきたが、正常経過をとる術後の胃運動の発現は48時間以後で第3日、第4日目の発現が多い。術後吻合部狭窄を認めるものは胃運動発現はきわめて遅延し、無収縮かまたは波高の低い曲線をしめすが、Kimopsinは胃運動には直接的影響をあたえるものではないが、吻合部の浮腫を消退させることにより胃運動恢復を促進するものと考えられる。

症例 No.25 平○利○ 16才 男

病名 上口唇巨唇症

術式 口唇形成術

手術第3日に手術創周囲の強い腫張を認めたので、Kimopsin 1日1回25ch. u. 3日間筋注。投与後1日目で腫張の消退を認め、2日後には腫張は完全に消退した。

4. 考 按

胃切除後の通過障害には、開腹術後に見られる一過性の術後腸痙攣は別として、一過性のものとしからざるものとがある。また吻合部が直接関与するばあいとしからざるばあいとがある。Kimopsinはこの前者すなわち、吻合部が教室森山の研究にもあるように、手術操作という刺激により炎性浮腫を生じるために一時的狭窄をおこしたのに対して浮腫や炎症をより早く消退させるか、あるいはその炎性浮腫発生を抑制することによって、吻合部の狭窄による通過障害を防止するものと考えられる。それゆえ、吻合部が操作上、絶対的に狭いものとか、吻合部に大網あるいは腸管等が腫瘍様に癒着して通過障害をおこしたばあいとか、縫合不全があつて膿瘍が存在するばあい、吻合部腸管が捻転したまま癒着をおこしたもの、Braun 吻合部が癒着や捻転のため閉塞状態になつたばあい等の機械的原因においてはKimopsinの効果は期待できない。

α -Chymotrypsin の正確な酵素作用の機序については、なお不明の点があるが、その本態は、蛋白質の加水分解であり、そのうちでも治療的立場からみてもっとも重要なのは、フィブリンに対する線維素溶解作用である。吻合部は切除による操作、縫針の通過等によって小血管を破壊し血腫を作り、さらには腸内細菌に

より炎症をおこしていることは予想されるし、また損傷部位では細胞蛋白の分解がおこり種々のポリペプチッドやフィブリン等が集積し、リンパ管や血管を圧迫し、循環を阻害し浮腫をつくり、さらに炎症を進展せしめている。Kimopsinはこれらのポリペプチッドやフィブリンあるいは損傷などによる壊死組織を分解し、リンパ管や血管の圧迫を除去し局所の循環を促進せしめ、浮腫を除去し炎症を消退させるものと考えられる。

線維素溶解作用は、Jensenによると、 α -Chymotrypsin が血漿の抗線維素溶解因子に抑制的に働くと同時に、本来の蛋白分解因子、たとえば肥肝細胞に含まれる α -Chymotrypsinを増強させると説明されているが、一方抗炎症作用は Innerfield によつて蛋白分解酵素が損傷部の滲出物を除去するだけでなく、同時に病巣周囲の炎症性反応をも消失せしめることが証明されている。この抗炎症作用は、Martin の実験的炎症性浮腫(Egg-white Edema)、Herman Cohen の Cotton-Pellet の皮下移植による肉芽腫について追試証明されているところである。

5. 結 語

われわれは49例の胃切除患者に対して、これを2群にわけてKimopsinの効果を経験的に観察し、つぎのごとき成績をえた。

- 1) 胃切除術後に吻合部浮腫によつて生ずる術後通過障害に対しKimopsinは有効である。とくに術後ただちに使用することによつて、通過障害を予防し、または障害を軽度にとどめる。
- 2) 症状が充分に消退する前に投与を中止すると、再び浮腫の再発を生ずる例があるので、効果発現後も数日間投与することが望ましい。
- 3) 筋注部位の疼痛以外に認むべき副作用はなく、疼痛も1～2日で容易に消退する。

文 献

- 1) Fullgrabe E. A. : Clinical experiences with Chymotrypsin. Ann. N. Y. Acad. Sc. **68**, (1), 1957.
- 2) Lichtman A. L. : Clinical experiences with Trypsin. Ann. N. Y. Acad. Sc. **68**, (1), 1957.
- 3) Cohen H. Kleinberg W. : Effect of proteolytic enzymes on granuloma formation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **92**, (4) 722. 1956.

- 4) Kleinfeld G : Effect of trypsin and Chymotrypsin on the granuloma pouch. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **87**, (3) 585, 1954.
- 5) Martin G. J. Brendel R. L. : Beller J. M. Inhibition of egg-white edema by proteolytic enzymes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **86**, (4) 636, 1954.
- 6) Valdecasas, F. G. et Muset, P. P. : Chymotrypsine en therapeutique Medecine et Hygiene **18**, 573-575, 1960.
- 7) Elliot W. Straauss : Some Clinical Uses of Chymotrypsin. The Practitioner **184**, 519-523, 1960.
- 8) Cohen, H. Graff, M : Inhibition of Dextran Edema by proteolytic enzymes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **88**, 517-519, 1955.