

Kallikrein の 泌 尿 器 科 的 応 用

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任：稲田教授)

教 授	稲	田	務
助教授	後	藤	薫
講 師	仁	平	寛 巳
助 手	日	野	豪
助 手	片	村	永 樹

Application of KALLIKREIN in the Urological Field

Tsutomu INADA, Kaoru GOTO, Hiromi NIHIRA, Takeshi HINO
and Eizyu KATAMURA*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director : Prof. T. Inada)*

Kallikrein was used for the relief of 5 cases of renal and ureteral pain from the introduction of contrast media for retrograde pyelography, and the beneficial effect of the drug in lessening or abolishing pain was proved.

In 8 cases of ureteral calculi Kallikrein alone or with cystoscopic management were used. Two patients passed their stone without instrumental aid and in one case the stone at ureteral orifice was removed with Young's ronguer but in 2 cases operation had to be performed. Two cases were successful in extracting calculi with looped catheter management, and Kallikrein therapy seemed of advantage when insinuating the catheter particularly resistant impacted calculus because of relaxation of spasms at the ureteral wall.

緒 言

1926年に Frey & Kraut が脾臓から分泌され尿中に排泄される血管拡張性の物質を発見し、循環ホルモン (Kreislaufhormon) と名づけて報告して以来多くの研究発表が見られる。此の物質はその有する血管拡張作用の故に血液循環不全による障碍、組織の栄養障碍等の治療に使用されていたのであるが、Lazarus (1936) は此の物質の平滑筋に対する抗痙攣作用に注目して、泌尿器科領域特に尿管結石、尿

管狭窄等の治療に使用して良い結果を得たと述べ、又 Carroll & Zingale (1938) は腎、尿管痙痛に対して鎮痛的効果のあることを報告している。

Kallikrein (Bayer) は循環系ホルモンに属する物質にして、主として内科、外科、耳鼻科等の領域に於て血液循環障碍による疾患の治療に使用されていたのであるが、吾々は之を泌尿器科領域に使用し腎、尿管痙痛に対する鎮痛的効果、尿管結石の保存的療法に対する影響等を

第1表 腎, 尿管疝痛に対する鎮痛の効果

症例	性	年齢	診 断	泌尿器科 操 作 的	疼 痛 の 程 度	Kallikrein 使 用 量	結 果
1	♂	23	右腎結石	逆行性腎 盂 撮 影	20% Na J 3.0 cc 注入時 の右側腹部劇痛	10生物学的 的 単 位	3'後より軽減し約5'で消失
2	♂	18	左腎結核	〃	20% Na J 5.0 cc 注入後 の左腰痛	〃	2'で漸次軽快し, 6'で軽度の 不快感残るのみとなる
3	♀	66	両腎下垂	〃	20% Na J 3.0 cc 注入時 の右側腹部劇痛	〃	5'後著しく緩解し10'で殆ど 消失す
4	♂	22	両腎結石	〃	20% Na J 5.5 cc 注入後 の右腰痛	〃	5'後殆ど消失
5	♀	23	右腎下垂	〃	20% Na J 6.0 cc 注入後 の右側腹部劇痛	〃	約5'で軽減するも 15'後なお 緊張感残る

第2表 尿管結石の保存的療法に対する影響

症例	性	年齢	診 断	結石の位置及び 大 き さ	以前に受けた治療 乃 至 操 作	Kallikrein使用 法 及 び 量	結 果
1	♂	30	右尿管結石	尿管下端より約10 cm, 小豆大	尿管カテーテル法 1 回	1日1回10単位 5日 間	自然排出17日後
2	♂	28	左 〃	L ₄ ~L ₅ の高さ, 小豆大	尿管カテーテル法 1 回	尿管カテーテル法, 1 日 1 回 10単位 5日間	不 明
3	♂	20	左 〃	尿管下端より約 4cm, 小豆大	尿管カテーテル法 3回 グリセリン注入 2回 ワゴスチグミン1cc×2	尿管カテーテル法 1回, 1日1回10単位 5日間	自然排出10日後
4	♂	27	左 〃	尿管下端より約 2cm, 小豆大	尿管カテーテル法 2回 グリセリン注入 1回 ワゴスチグミン1cc×3	Depot-Kallikrein 40単位1回	3 日後尿管口に現 れ Young 氏手術 用膀胱鏡にて除去
5	♂	28	右 〃	L ₃ の下縁, 小豆大	尿管カテーテル法 1回 ワゴスチグミン1cc×3 ブスコパン 1cc×2	尿管カテーテル法 1回, 1日1回10単位 6日間	位置不変 尿管切石術
6	♂	36	両側重複腎及完 全重複尿管右尿 管結石(下方腎)	尿管下端より約 2cm, 豌豆大	尿管カテーテル法 1 回	1日1回10単位 3日 間	同 上
7	♂	30	右尿管結石	尿管下端より約 3cm, 小豆大	尿管カテーテル法 1 回	1日1回10単位 2日 間 looped catheter	looped catheter により摘出
8	♂	26	右 〃	尿管下端より約 5cm, 豌豆大	尿管カテーテル法2回 グリセリン注入1回 ワゴスチグミン1cc×3	1日1回10単位 3日 間 looped catheter	同 上

検索したので報告する。

成 績

1), 腎, 尿管疝痛に対する鎮痛の効果

逆行性腎盂撮影に際して造影剤注入後の側腹部劇痛乃至腹痛の5例に対して, Kallikrein 10 生物学的単位の筋注を行ったがその成績は第1表の如くである。即ち注射後2分から5分で疼痛は軽減し, 5分から15分にして殆ど消失した。特に症例1, 4は強度の疼痛にも拘らず何れも約5分後には殆ど疼痛消失して有効であった。症例2, 3及び5は疼痛は10分乃至15分後には殆ど消失したがなお軽度の不快感乃至緊張感を残し, やや有効というべきものであった。

2), 尿管結石の保存的療法に対する影響

症例は右尿管結石5例(両側重複腎及完全重複尿管1例を含む), 左尿管結石3例の計8例にして, 各症例の結石の位置, 大きさ, 以前に受けた治療乃至操作, Kallikreinの使用法及び量, 結果等を第2表に示した。

症例1は1日1回 Kallikrein 10 生物学的単位の筋注を5日間行い, 最後の注射より17日後に結石の自然排出を来した。症例2及び3は1日1回10生物学的単位の筋注を夫々3日及び5日間行い, その間に尿管カテーテル法を各々1回併用したもので, 症例2は不参の為結果は不明であるが症例3は10日後に結石の自然排出を認めた。症例4は Depot-Kallikrein (40 生物学的単位含有) の筋注後3日目に膀胱鏡検査を行

つたところ、結石が尿管口部に現れていたのでYoung氏手術用膀胱鏡にて摘出除去した。症例3及び4は何れも前に於て尿管カテーテル法を2〜3回施行して、グリセリン注入或はワゴスチグミンの注射等を併用したが結石の下降を認めなかつたものである。症例5及び6はKallikrein単独或は尿管カテーテル法併用によるも結石の位置不変の為に尿管切石術を行つた。症例7及び8はlooped catheter法を併用して結石の非観血的摘出に成功した。之を症例7について述べると、右尿管下端より3cmの部位に小豆大の結石陰影を認め尿管カテーテルはここでつかえてこれより上部への挿入は不可能であつた。そこでKallikrein 10生物学的単位の筋注後にlooped catheterの挿入を行うと今度は結石部位を通過して上部まで挿入可能となり、約30cm挿入して腎盂に達せしめここでcatheter内のfilamentを引いてloopを作り、之を除々に下方に引張ると殆ど抵抗を感じず且疼痛も訴えず、約5cmの目盛まで下つたところで抵抗を感じたのでそのまま留置して上述の注射を行い、レ線撮影によつて図の如くloop内に結石が捕獲されているのを認めた。そこで留置してあつたcatheterを徐々に引張り尿管口に達したと思われる部分でかなりの抵抗を感じたがそのまゝ引張ると急に抵抗が消失して、結石はloopの中に入つたまゝ膀胱及び尿道を経て摘出することが出来た。症例8も同様の操作によつて非観血的に摘出したのであるが、この症例は以前に行つた2回の尿管カテーテル法に於て何れもカテーテルは結石部位でつかえてそれ以上の挿入は不可能であり、又グリセリン注入或はワゴスチグミンの注射等によつても結石の位置は変らなかつたもので、Kallikreinの注射によつてカテーテルが結石部位を越えて挿入可能となり、looped catheterによつて摘出したものである。

3) 副作用

吾々の症例では副作用とみなすべき何等の症状も認めず、注射部位の疼痛は軽度で一時的なものであつた。

総括並に考案

1) 腎、尿管痙攣に対する鎮痛的效果

逆行性腎盂撮影に際して造影剤注入後の疼痛5例に10生物学的単位1回の筋注により有効2例、やや有効3例の成績を得て鎮痛的效果を証明した。

Carroll & Zingale は循環系ホルモンの作

用が痛覚中枢や知覚神経末梢の麻痺によつて鎮痛的に作用するのではなくて、平滑筋の過度の緊張状態を緩和せしめて疼痛の原因を除去するにあると述べている。Kirwin等は循環系ホルモンの一種であるDepropanexを尿管カテーテル法施行例に使用し、使用せざる対照群と疼痛と程度を比較して有意の差を認めてその鎮痛的效果を証明し、尿管壁の平滑筋の痙攣を寛解せしむることによつて疼痛を軽減し正常の緊張状態に回復せしめるものと説いている。本邦に於ては中川が尿管結石の8例にKallikreinを使用して全例に鎮痛作用を証明し、此の作用機序を平滑筋の痙攣緩解作用に帰している。吾々の症例に於ても全例に鎮痛的效果を認め、此の作用は尿管壁の痙攣乃至は過度の緊張状態を緩解せしめたことによると考える。

2) 尿管結石の保存的療法に対する影響

8例の尿管結石にKallikrein単独或は尿管カテーテル法乃至looped catheter法を併用して2例は結石の自然排出、1例は尿管口部に現れた結石をYoung氏手術用膀胱鏡にて摘出、1例は不明、2例は結石の位置不変の為に尿管切石術施行、2例はlooped catheter法にて非観血的に摘出の成績を得た。

尿管結石の保存的療法としては一定の運動、多量の水分摂取、或はウロトロピン剤の静脈内注射、脳下垂体制剤、ワゴスチグミン、アトロピン等の皮下注射、膀胱洗滌法等により尿管壁の攣縮を緩解せしめ、又は尿管蠕動の亢進を招いて結石の排出を促進せんとする試みが従来から行われて来た。膀胱鏡の療法としては尿管カテーテル法、更に尿管内に挿入したカテーテルによつてノボカインの如き麻酔剤、パバベリンの如き鎮痙剤を注入して痙攣を寛解せしむるとか、或はグリセリン、パラフィンその他の粘滑剤を注入し尿管の蠕動を促進すると共に結石の下降を促す方法、尿管口部嵌頓結石に対する電気焼灼乃至切開法、更には積極的に結石捕獲器(Steinfänger)によつて結石を摘出せんとする方法等多くのものが報告されている。

尿管結石の保存的療法に対するKallikreinの影響としては、第1に尿管壁の痙攣乃至過度

の緊張状態の緩解が考えられる。又 Frey 等の研究によると腎機能に及ぼす影響として腎の稀釈能に変化は認められなかつたが濃縮力が増大し、排泄能は初め減退し後著しく高まり、血中尿素及び残余窒素量は低下して、腎血流改善の徴が見られたという。この利尿亢進が尿管壁の過度の緊張状態の緩解と相まつて結石の下降を促進するものと思われる。

中川は8例の尿管結石に Kallikrein を使用して3例に結石の自然排出を認め、Kallikrein の鎮痛作用並びに結石下降に対する影響を高く評価し、今後の活潑なる研究を期待している。

吾々の成績に於ても2例は夫々10日及び17日後に結石の自然排出を来たし、1例は3日目に尿管口部に現れ Young 氏手術用膀胱鏡にて摘出除去という如く明かにその影響を認めている。しかしながら位置不変の為に尿管切石術を行つている2例もあつて、かかる薬剤が尿管結石の自然排出にどの程度の影響を与えるかということを早急に決定するのは甚だ困難であり、今後症例を多く重ねて研究を積んでいくのに待つ外はないと考える。

しかし吾々は looped catheter 法との併用を試みて Kallikrein の効果を明かに認めることが出来た。尿管結石の保存的療法の中で、膀胱鏡的操作によつて積極的に結石を捕獲して之を非観血的に摘出除去せんとする試みは、所謂 Steinfänger を使用する方法として欧米に於ては以前から盛んに行われていたもので、Steinfänger の代表的なものとしては Councill の basket-extractor, Zeiss の Schlingen katheter 等がある。Councill は504例の尿管結石に basket-extractor を使用して364例に於て結石の除去に成功し、Zeiss は Schlingenkatheter によつて236例中157例(66.5%)にその目的を達した。その後この Schlingenkatheter は英米に於て多少の改良を加えられて looped catheter と呼ばれ、Ellik 等は之を用いて104例中59例に成功している。

かくの如く欧米に於て盛んに行われているのに比して本邦に於ては余り試みられていないよ

うであつて、僅かに正木の報告を見るに過ぎない状態である。吾々は以前から looped catheter 法を試みていたが、此の方法は症例によつて大きな制約を受けるのであつて、成功する為には先ず catheter が結石の存在部位を通過してより上部に達しなければならないが、尿管結石症に於てはレントゲン撮影用の尿管カテーテルでさえ結石部位で支えてそれ以上挿入不可能な症例が大部分であるから、より軟い looped catheter ではなお更に入り難い状態であつた。この点 Ellik 等は looped catheter の filament として細い手術用の針金を使用して catheter に硬さを与えて挿入に便ならしめているが、これによる無理な挿入の故にか尿管破裂等の損傷或は外科的処置を必要としたものが7例あつたことを報告している。

吾々は尿管壁の過度の緊張状態を弛緩せしめてから looped catheter の挿入を行えば、今まで結石の存在部位で支えていたものでもうまく上部まで挿入出来るのではないかという予想の下に Kallikrein を使用したのであるが、実際に行つてみて結果は予想通りにその効果を認めた。即ち looped catheter によつて結石を摘出除去した2例は何れも夫々尿管カテーテル法を1~2回施行しているが結石部位を越えることが出来なかつたもので、特に症例8は尿管カテーテルによるグリセリン注入或はワゴスチグミンの注射等によつても結石の位置は変らなかつたのであるが、Kallikrein の投与によつて結石部位を越えて上部に挿入可能となり、又結石を loop の中に捕獲してから catheter を引く折には大した抵抗を感じず且殆ど疼痛を訴えず、僅かに尿管口部を通過すると思われる時に一時的にかなりの抵抗と疼痛を来したのみであつた。

尿路結石症、特に上部尿路結石症が増加の傾向にある現在尿管結石の治療に際して、泌尿器科的特殊療法として looped catheter 等の Steinfänger の使用がもつと盛んに行われてもよいと考えているのであるが、上述の如き制約に対しても Kallikrein の投与によつて之を除き得るものであつて、此の方法の成功するか

否かは術者の熟練と相まつて鎮痙剤の使用に負うところ大なるものがあるのではないかと考え、今後も更に症例を重ねて検討して行きたいと考えているのである。

3) 副作用

中川の報告では微熱, 睡気等の軽度のものを少数例に認めたと述べてあるが, 吾々の症例に於ては全例に何等副作用と認むべきものを見ず, 他の鎮痙剤にまさる大きな利点とも言うべきであろう。

結 語

1) 逆行性腎盂撮影後の疼痛 5 例に Kallikrein 10 生物学的単位の筋注を行い, 有効 2 例, やや有効 3 例の鎮痛効果を認めた。

2) 尿管結石の 8 例に Kallikrein 単独或は尿管カテーテル法乃至 looped catheter 法を併用して, 2 例に結石の自然排出を認め 1 例は尿管口部に現れた結石を Young 氏手術用膀胱鏡にて摘出除去し, 2 例は looped catheter 法によつて結石の非観血的摘出に成功し, 特に後者に於て鎮痙剤としての効果を大いに認めた。

3) 副作用と認むべきものは何等見なかつた。

文 献

- 1) Frey, E. K. und Hartenbach, W. . Dtsch. med. Wschr. **78** 5, 1953.
- 2) Frey, E. K., Hartenbach W. und Schultz F. . Münch. med. Wschr., **95** : 11, 1953.
- 3) Hartenbach, W. . Münch. med. Wschr., **96** 429, 1954.
- 4) Kirwin, T. J., Lowsley, O. S. & Menning, J.H.: J. Urol., **51** : 132, 1944.
- 5) 楠: 尿路結石症, 昭24.
- 6) Lazarus, J. A.. J. Urol., **47**: 102, 1943.
- 7) 正木: 日泌尿誌, **36** : 39C, 1944.
- 8) 中川: 臨床皮泌, **10** : 52C, 昭31.

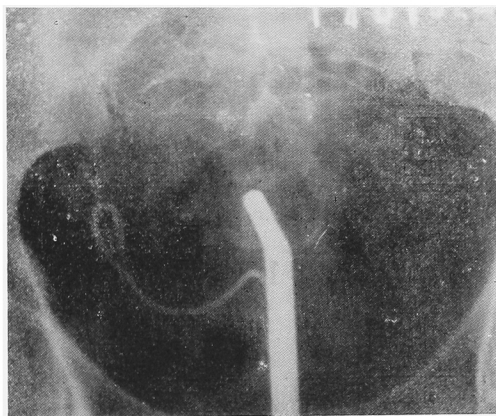


図: loop 内に捕獲された結石