

線維素溶解現象及び低線維素原血症を伴った 前立腺癌の1例

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任 楠 隆光教授）

講 師 林 威 三 雄

助 手 矢 野 久 雄

大学院学生 桜 井 勗

大阪大学医学部久留外科教室（主任 久留 勝教授）

講 師 村 上 文 夫

副 手 門 田 尚 武

研 究 生 草 刈 一 友

FIBRINOLYSIS AND HYPOFIBRINOGENEMIA ASSOCIATED WITH CANCER OF THE PROSTATE : REPORT OF A CASE

Isao HAYASHI, Hisao YANO and Tsutomu SAKURAI

From the Department of Urology, Osaka University Medical School

(Director : Prof. T. Kusunoki, M. D.)

Fumio MURAKAMI, Hisatake KADOTA and Kazutomo KUSAKARI

From the Department of Surgery, Osaka University Medical School

(Director : Prof. M. Kuru, M. D.)

A case of prostatic cancer with hemorrhagic diathesis is reported.

In this case, excessive fibrinolytic activity and decrease in fibrinogen were proved by laboratory examinations.

It is considered that these findings are caused by a release of tissue activator or fibrinolysokinase from the cancer tissue into the blood stream resulting in the manifestation of the hemorrhagic symptoms.

The hemorrhagic diathesis was improved by administration of Epsilon-aminocaproic acid, Stilbestrol and blood transfusions. Abdominal total prostatectomy with orchiectomy was successfully performed without excessive bleeding.

Mechanism of the occurrence of hemorrhagic diathesis due to fibrinolysis in cases of prostatic cancer was discussed.

一旦形成された血液凝塊がある病的状態で速やかに溶解する所謂線維素溶解現象は、血液中の線維素溶解酵素活性の異常増強に基づくものであり、時にはこの為に高度の出血を来すことがある。このような線維素溶解現象ないしは低線維素原血症に基づく異常出血の症例については各

方面から可成り多くの報告があるが、殊に、泌尿器科領域の疾患である前立腺癌にその併発の報告が多い。即ち Jürgens et al. (1930) の前立腺癌に併発した低線維素原血症症例の報告に始まり、Marder et al. (1949), Seale et al. (1951), Tagnon et al. (1952,1953) の報

告などがそれに続いている。殊に Tagnon et al. は広汎な骨転移を有する前立腺癌患者の血液中に強い線維素溶解酵素活性を証明し、その出血性素因の原因を、前立腺に由来するある種の蛋白溶解酵素（所謂 Prostatic fibrinolysin）によると推測した。その後この Tagnon et al. の症例に類する報告例は欧米に於て相当数を算するが、本邦に於ては林（1961）の1症例の報告を見るに過ぎない。

最近私どもは高度の出血傾向を伴った前立腺癌の1例を経験した。この症例では詳細な血液学的検査によつて出血性素因が線維素溶解酵素活性の異常増強に起因する事を手術前に知る事が出来、適切な術前処置によつて無事前立腺全剔除術を行い得た。茲に私どもの経験を報告する。

症 例

患者：71才の男子。

家族歴並に既往歴：出血性素因を認めない。

主訴：排尿困難及び軀幹・四肢の皮膚出血斑

現病歴：約2年前から排尿困難があつたが、そのまま放置していた。本年4月初旬になつて右側胸部及び右上腕外側部に皮膚出血斑が現れ、同時に右上腕部に疼痛を訴えた。

8月中旬歯肉から数日間出血したが、自然に消退した。9月初旬になつて右側胸部の出血斑は右側腹部を経て大腿に至る広汎な部位に拡大したので、9月26日当科を受診し、10月12日入院した。

現症：体格中等度、栄養不良、顔面軽度浮腫状、眼瞼結膜貧血状。全身淋巴腺の腫脹は触知し得ない。脈搏整、緊張良。胸部の理学的所見正常。右側胸部より側腹部を経て大腿に至る部位（第1図）と、右上腕外側部及び左膝関節外側部に皮膚出血斑を認める。該出血斑は赤紫色、辺縁鋭利で圧痛を欠き、硝子圧で消退しない。腹部では肝脾及び両側腎ともに触知せず、腎部及び膀胱部に圧痛はない。陰囊及び両側下肢に高度の浮腫を認める。前立腺は鷲卵大、弾性硬、一部軟骨様硬を示し、表面隆起性、圧痛なく周囲との境界明確である。

血圧：174/68 mmHg.

血沈：1時間値3，2時間値12.

血液所見：赤血球数 252×10^4 ，血色素含量 58%，ヘマトクリット 28%，白血球数 5,050，白血球分類は正常。

血液化学所見：血漿総蛋白量。6.4g/dl, Na 145mEq/l, K 3.9mEq/l, Ca 10.0mg/dl, P 3.2mg/dl, Cl 105mEq/l. 血清フオスファターゼ値：酸性 pH 4.2で3.5, pH 6.8で3.6, アルカリ性は17 Bodansky 単位, Prostatic serum acid phosphatase : 12.6 μ /dl, Total prostatic acid phosphatase : 20.0 μ /dl.

尿所見：黄色透明，酸性，蛋白（卅），糖（-），ウロビリノーゲン（卅）沈渣には赤血球（-），白血球（+），上皮細胞（-），塩類結晶（+），円柱（-），粘液（-），桿状菌（+）

レントゲン所見：単純撮影では骨盤骨に一部陰影の濃淡が認められ、骨転移を思ひしめるが（第2図），其他全身の骨及び胸部への明かな転移巣は認められない。排泄性腎孟レ線像では異常を認めない。尿道膀胱レ線像では後部尿道の陰影がやや不規則で硬い感じがあり，更に後部尿道の延長及び側方からの狭小化，並に膀胱底部挙上が認められる（第3及び4図）

尿潜血反応：Guajak（-），Benzidin（±）.

眼底所見：Retinopathia haemorrhagica.

止血機構に関する Screening test（第1表）：陽圧及び陰圧に対する毛細血管抵抗は正常で，血小板数は減少しているが，尚止血閾値を保ち，その生体内粘着率も正常である。出血時間は著明に延長している。血液凝固時間は一応正常値を示すが（第5図），血餅は凝縮を起す前に溶解し始め，3時間以内には完全に液化した（第6図） トロンビン凝固時間，プロトロンビン時間及びトロンボプラスチン生成試験はいずれも異常を示した。

以上の検査所見より線維素溶解酵素活性の異常増強及び血液凝固機序の障害を出血性素因の原因と考え，更に詳細な血液学的検査を行つた。

血液凝固各段階の分析（第2表）：第1段階ではプロトロンビナーゼ（血液トロンボプラスチン）生成に必要な血漿因子の減少が，又第2段階では第Ⅴ因子の中程度の減少が認められる。第3段階の障害は最も著明で，フィブリノゲン濃度 87mg% と異常な低値を示しているが，ヘパリン値は正常である。

線維素溶解系検査成績（第3表）：全血溶解が観察された時期の患者新鮮血漿は標準フィブリン平板を溶解する活性を示したが，加熱フィブリン平板は溶解しない。血漿稀釈法（Macfarlane）でも線維素溶解酵素活性の異常増強が認められるが，この方法を応用したフィブリノゲン溶解の検査成績は陰性であつた。ユーグロブリン溶解時間は正常に比べて短縮を示した。

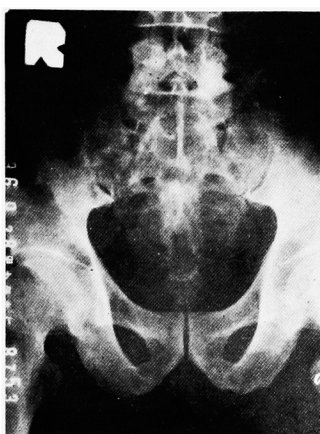
Tiselius 電気泳動法：Total Protein 6.4g%，Albumin 56%，Globulin 46%， α -Globulin 8%，



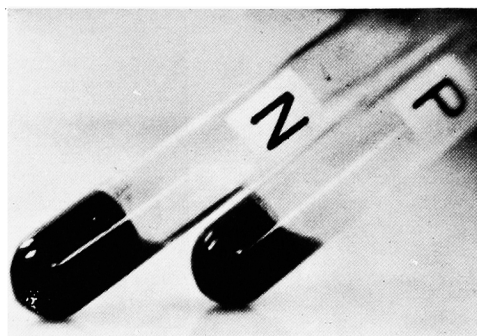
第1図 右側胸部より側腹部を経て大腿に及ぶ広汎な皮膚出血斑



第4図 尿道膀胱レ線斜位像



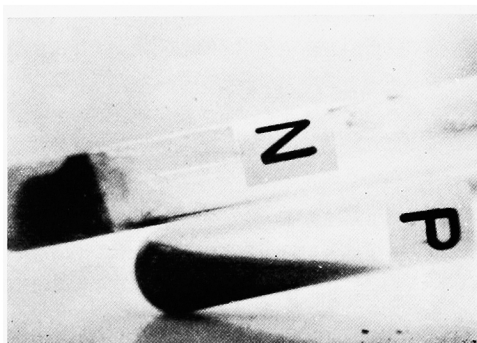
第2図 単純撮影, 骨盤部



第5図 正常に凝固した血塊
P: 患者 N: 正常



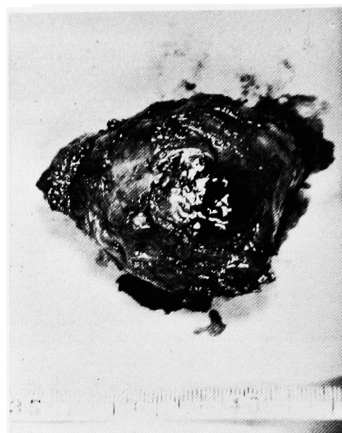
第3図 尿道膀胱レ線前後像



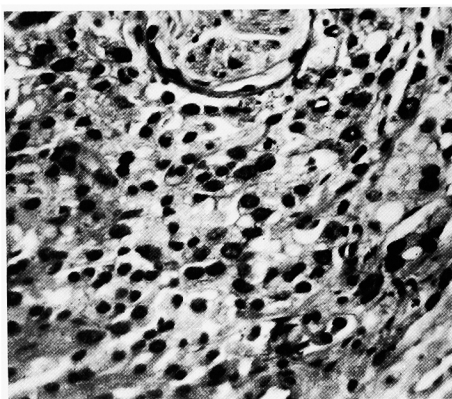
第6図 3時間後完全に溶解液化した血液
P: 患者 N: 正常



第7図 骨髓穿刺後，穿刺部位に形成された血腫



第8図 剔除標本（前立腺癌）



第9図 同組織像（腺癌）

第1表 止血機構に関する Screening Test

検 査 法	患 者	正 常
一次出血時間	> 30分	4~8分
二次出血時間	> 30分	0~3分
Rumpel-Leede 現象	(-)	(-)
v. Borbély 試験	< -100mmHg	< -100mmHg
血小板数	$9.3 \times 10^4 / \text{mm}^3$	$15 \sim 35 \times 10^4 / \text{mm}^3$
血小板粘着率	51.6%	40~60%
血餅凝縮	(-)	< 45分
血液凝固時間	9分	6~15分
トロンビン凝固時間	17.0秒	9~12秒
プロトロンビン時間	67%	80~120%
プロトロンビン消費試験	68%	> 65%
トロンボプラスチン生成試験	16.0秒	11.6秒

第2表 プロトロンビン複合体の分析

検 査	患 者	正 常
プロトロンビン時間	67%	80—120%
第Ⅱ因子 (Prothrombin)	263単位	200—400単位
第Ⅴ因子	56%	100%
第Ⅶ・第Ⅹ因子	75%	100%
第Ⅹ因子	89%	100%

フィブリン形成過程に於ける変化

検 査	患 者	正 常
トロンビン凝固時間	17.0秒	9—11秒
血漿フィブリノゲン	87 mg%	200—400 mg%
プロタミン—ヘパリン滴定試験	1.5	1.5

β -Globulin 20%, γ -Globulin 13%, Fibrinogen 3%.

肝機能検査: BSP (45分) 5%, Gros 1.7, Kunkel 6, Cobalt R_s, 黄疸指数 4.

骨髓像: 正常

臨床診断: 以上の検査所見より線維素溶解酵素活性の異常増強及び低線維素原血症を伴った前立腺癌と診断した.

臨床経過及び検査成績

入院第6日目骨髓穿刺施行後に, 穿刺部位より出血し始め, 圧迫ガーゼで止血する事が出来ず, 第7図の如き皮下血腫を形成した. そしてトロンビン粉末撒布の上, セラチンスポンジで圧迫し, 漸く止血せしめ得た.

診断確定後直ちにイブシロン アミノカプロン酸* 1日4gの静脈内投与と, 1日200ccの輸血を開始した.

投与開始後数日間は線維素溶解酵素活性がなお動揺し(第10図), フィブリノゲン濃度も依然として低い

第3表 線維素溶解系検査成績

検 査 方 法	10月20日	10月21日	正 常 値
フィブリン平板法	標準平板	100 mm ²	90 mm ²
	加熱平板	／	0 mm ²
血漿稀釈法 (Macfarlane)	フィブリン溶解	(卅)	(+)
	フィブリノゲン溶解	(-)	(-)
ユーグロブリン溶解時間		120 分	210 分

ので, イブシロン・アミノカプロン酸を8gに増量した. しかし2日後なお左膝関節外側部の出血斑が拡大し, 左臀部に出血斑の新生をみたので, 更に12gに増量すると共に Stilbestrol (Honvan) 1日250mgの静脈内投与を開始した. かくて漸く出血斑の消退, 血液中線維素溶解酵素活性の正常化が認められるようになったが, なお出血時間は30分以上で, フィブリノゲン濃度も依然低値を示したので(第10図), 暫く経過を観察した. その後出血斑の新生は認められず, 11月26日(第42日目)の検査で, 出血時間8分, フィブリノゲン濃度200mg以上, 血液中線維素溶解酵素活性の正常化等病的所見が全く消失したので, 11月27日

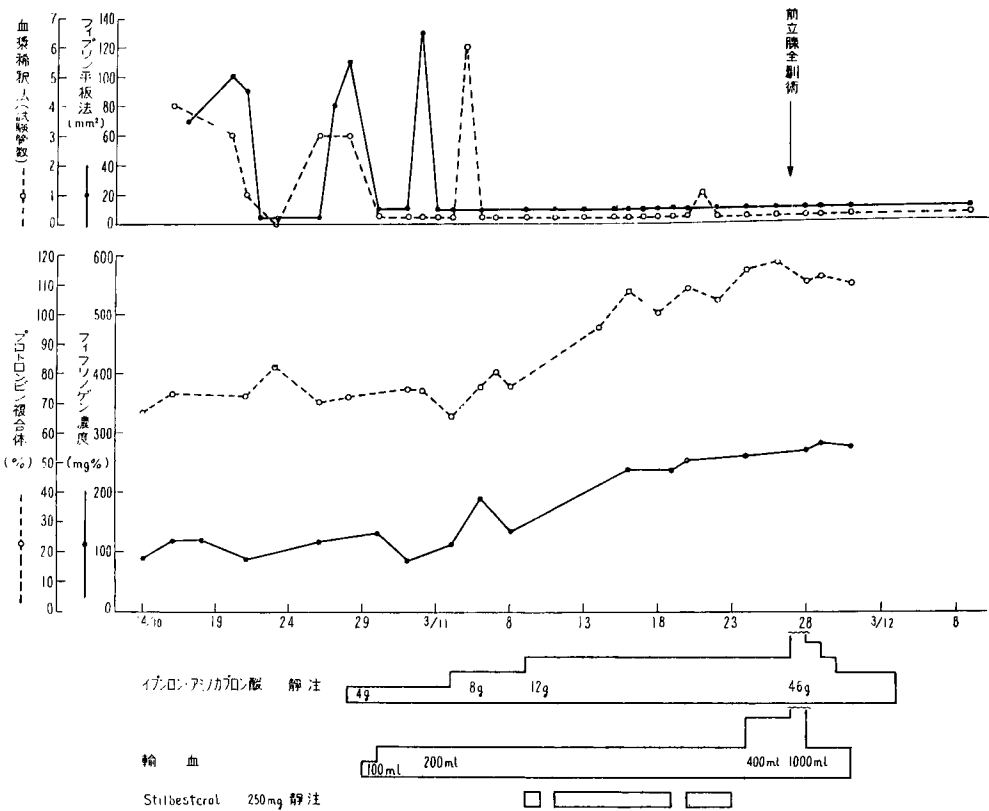
(第43日目), 閉鎖循環式麻酔の下に, 井上助教授執刀で, 腹式前立腺全切除術及び除睾術を施行した.

なお手術前よりあらかじめイブシロン アミノカプロン酸20%溶液の点滴静脈内投与を行い, これを手術終了まで続けた. 術中異常毛細管出血は全く見られなかった.

剔除標本: 重量56g, 大きさ6×4.5×5cm, 弾性硬, 一部軟骨様硬を示した(第8図) 組織学的には腺癌(Grade II)であつた(第9図)

術後の血尿は軽度で, 線維素溶解酵素活性の異常増強及び手術創よりの異常出血も全く見られず, 良好な経過を辿つて2月3日治癒退院した.

* “イブシロン” 20%注射液, 第一製薬KKより提供を受けた.



第 10 図

考 按

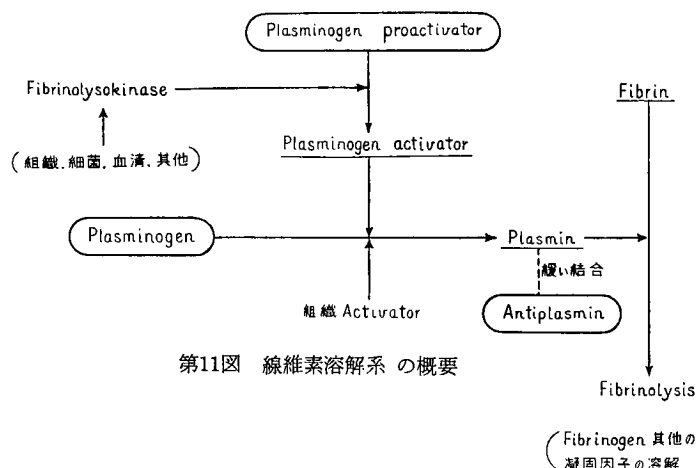
1) 線維素溶解現象発現機序

線維素溶解現象の発現する機序は現在次のように考えられている。即ち一方では血漿グロブリン分割に属する不活性の前段階酵素 Plasminogen が何等かの機序によつて活性線維素溶解酵素 Plasmin に転化し、線維素を溶解するに至る。他方この Plasmin の作用は、アルブミン分割に属する抗線維素溶解酵素 Antiplasmin によつて阻止される。正常体内に於ては一部の活性化された Plasmin は Antiplasmin により直ちに非活性化されて、線維素溶解現象が起らないと説明される。次に生体内に於ける Plasminogen の活性化は種々のキナーゼ (Fibrinolysokinase と総称される) の作用によつて行なわれるが、このキナーゼは直接 Plasminogen には作用するものではない。このキナーゼは血液に含まれる前駆物質

Plasminogen proactivator を活性化して Plasminogen activator にし、この Plasminogen activator が Plasmin に作用して Plasmin に転化させるのである (Müllertz and Lassen 1953) (第11図)

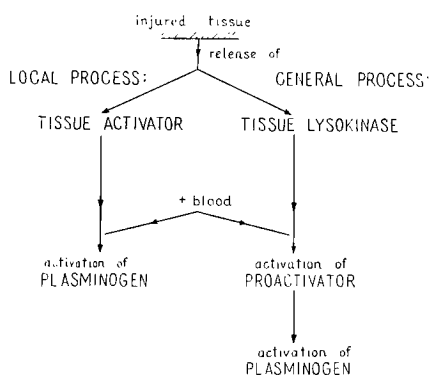
Plasminogen の活性化に重要な役割を演ずるキナーゼとしては Lewis et al. (1952) 其他の研究者により Bacteriokinase (Streptokinase, Staphylokinase 等), Serokinase, 唾液・涙その他の分泌物, Urokinase, Cytolysokinase 等の数種が挙げられているが、生体内に於ける Plasminogen の活性化に最も密接な関連をもつキナーゼは種々の組織に含まれるもので、Cytolysokinase と呼ばれる。以上述べた過程は血液の中で起るもので、全身的な反応の特徴をもっている。

さて Astrup (1956) によれば、Plasminogen が Plasmin に転化する過程に今1つ別の



第11図 線維素溶解系の概要

経路がある。即ち損傷を受けた組織から放出される組織 Activator が Plasminogen に直接作用して Plasmin を生成し得ることが確められている。この反応は局所のみでなく、全身的な反応をも起すとされている（第12図）



第12図 Fibrinolysis Development at Injury (Astrup 1956)

2) 前立腺と線維素溶解現象

線維素溶解現象は一般にショック、手術、麻酔、激動、精神的危惧、各種薬物中毒、種々の血液病、悪性腫瘍、肝疾患等の場合に起るとされている。しかし線維素溶解酵素活性の増強する機序が之等全ての場合に共通であるとは考え難く、又、必ずしも出血を伴うものではない。実際には異常出血の発生は、肺手術、胎盤早期剝離及び前立腺癌の3者に最も頻度が高い。

肺臓、子宮、前立腺、脾臓及び心臓に組織 Activator が豊富に含有されている事は Albrechtsen (1957) 等により証明されており、こ

れ等臓器が腫瘍による侵蝕、手術による侵襲、胎盤の剝離等により損傷を受けた場合、その組織 Activator が大量に、しかも急速に血流中に放出される可能性は充分に考え得るところである。

前立腺に就ては、精液中に於ける前立腺由来の蛋白溶解酵素の証明 (Huggins and Neal 1942, Huggins and Vail 1943)、精液中に於ける活性蛋白溶解酵素の証明 (von Kaulla and Shettles 1953)、前立腺癌及び転移巣の組織抽出液よりの蛋白溶解酵素の証明 (Tagnon et al. 1953) 或は正常前立腺組織に於ける高濃度の組織 Activator の証明 (Albrechtsen 1957) 等、既に種々の事実が立証されている。本症例の前立腺癌組織抽出液にも強い線維素溶解活性を証明し得た。

又、本症例に於ける線維素溶解酵素活性の異常増強は、ユーグロブリン溶解時間の短縮、加熱フィブリン平板の不溶解などの成績から、Plasminogen activator 或は Lysokinase の異常増強に基くと考えられる。以上の事実より、癌に侵蝕された前立腺組織よりの組織 Activator 或は Lysokinase の血流内放出が本症例に見られた線維素溶解現象の原因と考えられる。

3) 線維素溶解現象と出血性素因

線維素溶解酵素活性の異常増強に起因する出血性素因は線維素溶解性紫斑病 (Purpura thrombolytica-Reimann 1941, Fibrinolytic purpura-Stefanini 1952) と総称されており、

私どもの症例も明かに此の範疇に属するものと考えられる。報告症例のほとんど凡てに於て、その血液はたとえ凝固しても短時間内に再び溶解を示しており、そしてこの現象 (Thrombolysis) が止血機構を妨げて、出血の1原因たり得ることは明かである。けれども Reimann (1941) や Ratnoff (1952) の症例に見られたように極端に強力なものでない限り、Thrombolysis 単独で重篤な出血性素因を起すとは考えられない。Plasmin がフィブリンのみならずフィブリノゲン、第Ⅴ因子、第Ⅶ因子、プロトロンビン其他の血液凝固因子に対して消化作用を持つ事は、Christensen (1945) 以来多数の研究者によつて指摘されている。臨床的には特にフィブリノゲン減少を合併した症例がそのほとんど全てを占めており、その場合に各凝固因子の減少にもかかわらず高濃度の純化フィブリノゲン静脈内投与により出血が止る事より、このフィブリノゲン減少が出血を惹起すべき最も大きな原因の1つと考えられる (Rapaport et al. 1959)。

又、蛋白溶解酵素である Plasmin の作用により生体内に異常分解産物を生じ (Kowarski et al. 1960)、生体に異常反応、例えば血管の拡張や毛細血管の透過性の亢進を起すとも云われる (畔柳等 1951)

本症例はフィブリノゲン減少、血栓の急速な溶解、第Ⅴ因子の減少、血小板数の減少等による複合出血性素因と考えられる。

さて、本症例に於ける異常出血発生の病因は前立腺癌である事は略々確実と考えられるがここで転移巢の有無ということが問題になる。私どもの集め得た症例では、転移を伴った前立腺癌が28例、前立腺癌の手術に続発したものが4例、転移を認めず、又手術を受けていない前立腺癌が1例、良性の肥大症手術後のものが22例となつている。即ち癌の場合は転移を伴った症例にその報告が多く、転移を伴わなかつた症例は1例にすぎない (第4表)

本症例は術前レ線検査で骨盤骨の陰影の濃淡を認める事が出来たが、之を明確な転移巣と断ずることは出来なかつた。しかし Prostatic

第4表 前立腺疾患に併発せる異常出血の報告例

1. 転移を伴った前立腺癌の場合

Jürgens et al.	1930	1 例
Marder et al.	1949	1
Seale et al.	1951	1
Tagnon et al.	1952	2
Tagnon et al.	1953	3
Aboulker et al.	1955	2
Cottier et al.	1955	1
Crane et al.	1955	1
Frick	1956	1
Galeone et al.	1956	1
Prout et al.	1956	1
Scott	1956	1
Rasmussen et al.	1957	2
Swan et al.	1957	2
Bergen et al.	1958	1
Kellock et al.	1958	1
Lombardo	1958	1
Miller et al.	1959	1
Rapaport et al.	1959	1
Stefan et al.	1959	2
林 来 耀	1961	1

2 前立腺癌手術後

Zeh et al.	1954	1 例
Oliveira et al.	1956	1
Lombardo	1957	1
Lombardo	1959	1

3. 前立腺癌のみの場合

Foret et al.	1959	1 例
--------------	------	-----

4. 前立腺肥大症手術後

Scott et al.	1954	2 例
Lombardo	1957	4
Wendt	1957	1
Baurys et al.	1959	13
Lombardo	1959	1
Deutsch et al.	1961	1

serum acid phosphatase $12.6\mu\text{d/l}$, Total serum prostatic phosphatase $20.0\mu\text{d/l}$, 及びアルカリ性フォスファターゼ 17.0 Bod. 単位 と高いフォスファターゼ値を示し, Stilbestrol 合計 $3,000\text{mg}$ の投与及び手術後に多少低下したとはいえ, なお夫々 $8.0\mu\text{d/l}$, $10.6\mu\text{d/l}$ 及び 8.4 Bod. 単位 と高い値を示すことから, 本症例に転移の存在する可能性は極めて大きいと考えられる。

4) 線維素溶解現象及び低線維素原血症の診

断

線維素溶解現象による出血性素因の診断には、次の3点を確認する必要がある。

1. 出血性素因の存在、
2. 血液中線維素溶解酵素活性の異常増強、
3. これに附随する凝固因子の減少其他止血機構の障碍。

しかし異常出血が突然に発現し、急速な経過を辿る事が多いので、なるべく簡単且つ敏速に行える補助的な方法が要求される(村上1957)。

a) 問診：本症は後天性疾患であり、しかも出血性素因を思わしめる既往歴をもたないのが普通である。

b) 出血の特徴：他の出血性素因に於ける出血と明瞭な差異はないが、損傷を受けた組織からの突発的な毛細管出血及び漿膜、或は粘膜表面よりの突発的な出血性出血は特徴的である。また出血部位の血液中に凝塊の認められないのは、フィブリノゲンの著明な減少を示唆するもので、診断の一助になる。

c) 出血傾向発現の契機：泌尿器科領域に於ては前立腺癌及び時に良性の肥大症の手術後に起る事が多いので、このような条件下に出血性素因を認めた場合、先ず本症を疑わねばならない。

d) 血液凝固学的検査：本症の確定診断は血液凝固学的検査に基づかねばならない。しかし、多くの症例が急激な経過をとつていて、検査を充分に行い得ない場合がある。

i 線維素溶解酵素活性の測定

最も重要な検査で、これには多くの方法がある。臨床上最も簡単な方法は、自然に凝固した血液凝塊が 37°C 恒温槽で完全に溶解するに要する時間の測定で、24時間以内に溶解を示した場合、酵素活性の異常増強と判定する。しかしフィブリン平板法、ユーグロブリン溶解時間測定などの定量的方法を併用するのが望ましい。

ii 血液凝固因子の測定

この検査は治療の指針上からも大切である。特に本症の主因と考えられるフィブリノゲンの測定は重要で、短時間内に測定出来る方法とし

て、トロンビン凝固時間、血漿稀釈法が推奨される。更に其他の血液凝固因子の測定も能う限り行うことが望ましい。

5) 治療法

本症の治療についてまとめてみると、次の如くである。

1. 血漿フィブリノゲンの補給：本症はフィブリノゲンの著明な減少に基く場合が多いので、純化フィブリノゲンの投与は最も有力な治療法である。また Cohn の第 I 分割も比較的純粋なフィブリノゲン源泉として用いられているが(Prout et al. 1956, Cottier et al. 1955), 何れも我国では未だ入手が困難である。

2. 輸血：輸血或は輸血漿は、フィブリノゲン其他の凝固因子や Antiplasmin と共に、Plasminogen 及び Proactivator をも補給する事になるので、理論的には Plasmin の活性を更に高める危険を蔵しているが、実際にはショックの回復、貧血の補正、凝固因子の補給等の目的で大量輸血を余儀なくされる場合が多い。このような場合には、私どもの経験に徴しても、イブシロン アミノカプロン酸其他の線維素溶解酵素阻止剤の投与を併用して輸血を行うのが合理的であると考ええる。

3. 原疾患に対する治療：女性ホルモン投与により前立腺切除術後の出血の消退 (Scott et al. 1954, Goodhope 1960), 或は転移を伴う前立腺癌に併発した出血例での Stilbestrol の奏効 (Tagnon et al. 1952) の報告がある。これ等の場合には前立腺癌組織の抑制により、間接的に線維素溶解酵素活性の減少を来したと考えられるが (Goodhope 1960), 私達の症例ではその有効性は判定出来なかつた。

4. 線維素溶解酵素阻止物質の投与：イブシロン アミノカプロン酸に、線維素溶解系を特異的に抑制する作用のある事が発見されたが (岡本等 1951), その抑制作用は注射直後であられ、30分乃至2時間続いた後、次第に弱くなり、4時間後にはほとんど凡てが尿中に排泄されて作用が消失するという (Nilsson et al. 1960). 従つて効果の持続を期待するには反復輸注が必要となる。私どもの症例では4時間乃至

6 時間毎に静脈内投与した。

5. 其他 ACTH (Hodgkinson 1954), Cortison (Albrechtsen 1957, Baurys et al. 1959) 等の有効性が報ぜられている。

結 語

1) 私どもは高度の出血性素因を併発した前立腺癌の1症例について詳細な検索を行い、血液中線維素溶解酵素活性の異常増強及び低線維素原血症が出血性素因の主因である事を確認し、イブシロン・アミノカプロン酸の大量投与と、輸血、Stibestrol 投与の併用によつて止血機構を矯正し、前立腺全剔除及び除辜術を遂行し得た。

2) 線維素溶解現象による出血性素因と前立腺との関係に就いての考察を行つた。

3) 線維素溶解現象による出血性素因の診断と治療に就いて言及した。

(稿を終るに当り、御懇篤な御指導、御校閲を賜つた恩師楠教授並に久留教授に深謝の意を捧げる。)

文 献

- 1) Aboulker, P., Soulier, J. P. et Larrieu, M. J. *Préssé méd.*, 63 353, 1955.
- 2) Albrechtsen, C. K. : *Brit. J. Haemat.*, 3 : 284, 1957.
- 3) Astrup, T. *Blood*, 11 781, 1956.
- 4) Baurys, W. and Jacobson, H. H. H. : *J. Urol.*, 81 676, 1959.
- 5) Bergen, S. Jr. and Schilling, F. J. : *Ann. Int. Med.*, 48 : 389, 1958.
- 6) Christensen, L. R. : *J. Gen. Physiol.*, 28 : 363, 1945.
- 7) Cottier, P., Leupold, R. und Scheitlin, W. : *Schweiz. med. Wschr.*, 85 781, 1955.
- 8) Crane, J. J., Ware, A. G. and Hamilton, J. *J. Urol.*, 73 : 379, 1955.
- 9) Deutsch, E. und Hohenfellner, R. : *Urol. int.*, 11 183, 1961.
- 10) Foret, Mm. J., Bounameaux, Y. et Lecarte J. *J. d'Urol.*, 65 : 54, 1959.
- 11) Frick, P. G. *Acta haemat.*, 16 11, 1956.
- 12) Galeone, A. and Pelocchino, A. M. : *Int. Abst. Surg.*, 104 : 576, 1957.
- 13) Goodhope, C. D. *J. Urol.*, 84 : 386, 1960.
- 14) Hodgkinson, C. P., Margulis, R. R. and Luzadre, J. H. *J.A.M.A.*, 154 557, 1954.
- 15) Huggins, C. and Neal, W. : *J. Exper. Med.*, 76 527, 1942.
- 16) Huggins, C. and Vail, V. C. : *Am. J. Physiol.*, 139 : 129, 1943.
- 17) Jürgens, R. und Trautwein, H. : *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 169 : 28, 1930.
- 18) von Kaulla, K. N. and Shettles, L. B. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 83 : 692, 1953.
- 19) Kellock, Ian A. and Gallagher, N. : *Brit. Med. J.*, 2 : 487, 1958.
- 20) Kowarski, E., Budzynski, A. Kopec, M. and Murawski, K. : *Blood*, 15 164, 1960.
- 21) 畔柳武雄, 紫田整一, 林圭雄 : *日新医学*, 38 : 684, 1951.
- 22) Lewis, J. H. : *Blood Clotting and Allied Problems. Transaction of the Fifth Conference, Josiah Macy Foundation, New York*, 1952, P. 317.
- 23) Lombardo, L. J. Jr. : *J. Urol.*, 77 : 289, 1957.
- 24) Lombardo, L. J. Jr. : *J. Urol.*, 79 : 507, 1958.
- 25) Lombardo, L. J. Jr. : *J.A.M.A.*, 169 : 1718, 1959.
- 26) Marder, M., Weiner, M., Shulman, P. et Shapiro, S. : *N. Y. St. J. Med.*, 49 1197, 1949.
- 27) Miller, J. M., Meisel, H. J., Jackson, D. A. and Collier, C. S. : *J. Urol.*, 81 : 672, 1959.
- 28) Müllertz, S. and Lassen, M. : *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 82 : 264, 1953.
- 29) 村上文夫 : 線維素溶解性紫斑病, *日本臨牀*, 15 : 2142, 1957.
- 30) Nilsson, I. M., Sjoerdsma, A. and Waldenström, J. *Lancet*, 1 : 1322, 1960.
- 31) 岡本彰祐, 塚本裕 : *慶応医学*, 28 : 295, 1951.
- 32) Oliveira, H. G., Junqueira, P. C. and Wishart, P. J. *Quoted by Blood*, 12 : 772, 1957.
- 33) Prout, G. R., Siegel, M., Clifton, E. E.

- and Whitmore, W. F. Jr. J.A.M.A., 160 : 840, 1956.
- 34) Rapaport, S. I. and Chapman, C. G. : Am. J. Med., 27 : 144, 1959.
- 35) Rasmussen, J. and Schwartz, M. Quoted by J.A.M.A., 166 : 196, 1958.
- 36) Ratnoff, O. D. : J. Clin. Invest., 31 : 521, 1952.
- 37) Reimann, F. : Acta med. scandinav., 107 : 95, 1941.
- 38) 林来耀 : 泌尿紀要, 7 : 481, 1961.
- 39) Scott, E. V. Z., Matthews, W. F., Butterworth, C. E. Jr. and Frommyer, W. B. Jr. : Surg. Gynec. Obst., 99 : 679, 1954.
- 40) Scott, E. V. Z. : J. Urol., 75 : 116, 1956.
- 41) Seale, R. A., Jampolis, R. W. and Bargen, J. A. : Surg. Clin. North Am., 31 : 1111, 1951.
- 42) Stefan, H., Chrobák, L., Nerad, V. und Groh, J. Zschr. Urol., 52 : 735, 1959.
- 43) Swan, H. T., Wood, K. F. and Daniel, O. : Brit. M. J., 1 : 495, 1957.
- 44) Tagnon, H. J., Whitmore, W. F. Jr. and Schulman, N. R. : Cancer, 5 : 9, 1952.
- 45) Tagnon, H. J., Whitmore, W. F. Jr., Schulman, P. and Kravitz, S. C. : Cancer, 6 : 63, 1953.
- 46) Wendt, H., Perlick, E. und Seyffarth, G. H. Langenbecks Arch. klin. Chir., 286 : 322, 1957.
- 47) Zeh, E. und Ott, H. Acta, haemat., 12 : 106, 1954.

I B31

広範な抗炎症作用…抗出血作用

唯一の抗プラスミン剤

イブシロン

★ 健保採用

薬価基準 注 5% 2ml 1A 25円
 5ml 1A 37円
 20ml 1A 91円

:-アミノカプロン酸

プラスミンによる血漿蛋白、血液凝固因子の破壊を強く抑制する作用があり、種々の血液性疾患に奏効するわが国唯一の抗プラスミン剤です

第一製薬
 東京・日本橋

包装 2ml×10 5ml×10 20ml×5

＝文献進呈＝