

泌尿器科領域に於けるヘスナ注射薬の 実験的・臨床的研究

福岡県立朝倉病院（院長 池内貫一郎博士）
泌尿器科医長 鮫 島 博

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON HESNA (HEMOSTATIC AGENT) IN UROLOGICAL FIELD

Hiroshi SAMESHIMA

*From the Department of Urology, Asakura Prefectural Hospital, Fukuoka, Japan
(Chief : Dr. Hiroshi Sameshima, M. D.)*

Surgical hemorrhage should be controled both with operative hemostasis and bodily defense mechanisms such as blood coagulation and vascular response. The latter is quite an important factor. Bleeding time, coagulation time, and thrombocytic count were effectively influenced by HESNA administration both in rabbit and man. Urological and postoperative hemorrhage were also well controled with HESNA.

緒 言

手術に際しての出血を防禦する手段としては、手術時に於ける機械的操作とその後の生体内に於ける防禦機能の促進とに分けられるが、手術時の機械的操作は細小血管の全てに亘つてこれを行うことは不可能に近いので、その後の防禦機能の促進即ち止血剤の全身投与という点に大きな比重がかけられる。従つて止血剤に関する研究は多方面に亘っているが、止血の機構そのものが非常に複雑で現在尚不明の点が少くない。

又手術侵襲時以外の出血を見ると、血液凝固機能の異常によるもの、血小板の機能異常によるもの、血管自身の機能異常によるもの等が複雑に関連して、単一因子の障碍によるものは極めて稀である。従つて何れの場合の出血にも有効に作用する為には、凝固機能、血小板機能、血管機能の何れにも作用する複合剤が最も望ましいものであると云える。

著者は最近上述の理想に一歩近づいた止血剤としてヘスナ注射薬を使用する機会を得たの

で、若干の実験成績と共に臨床成績に就いて報告する。

著者が使用した注射薬は 1 管 2cc 中にメチールヘスペリジン 100mg, ビタミン C 200mg, ビタミン K ジリン酸エステル テトラナトリウム 10mg を含有し、毛細血管の脆弱性の補修と同時に透過性を抑制し、血小板の増加、血液凝固機能の促進等の作用が期待されるものである。

実 験 成 績

1. 家兎に於ける凝固時間、血小板数、血中フィブリノーゲン量に及ぼすヘスナ注射薬の影響

実験方法及び実験成績

健康成熟家兎 5 羽を使用して実験を行つた。先づその凝固時間、血小板数、血中フィブリノーゲン量を測定した後にヘスナ 2cc を筋注、2 時間後に再び同様の検査を行つてその変動を追求した。その結果は第 1 表に示す如くである。

即ち凝固開始時間は 1'05" から 1'32" の間にあるが、注射 2 時間後は夫々 5"~15" 程度短縮され、凝

第1表 家兎に於ける凝固時間、血小板数及びフィブリノーゲン量に及ぼすヘスナ注射薬の影響

No.	注 射 前				注 射 後			
	凝固開始	凝固完了	血 小 板	フィブリノーゲン	凝固開始	凝固完了	血 小 板	フィブリノーゲン
1	1'20"	15'	186,000	245	1'05"	14'	230,000	285
2	1'32"	16'	195,000	266	1'18"	14'	205,000	272
3	1'14"	16'	193,000	246	1'02"	16'	201,000	268
4	1'05"	15'	220,000	225	60"	14'	222,000	230
5	1'26"	18'	196,000	244	1'21"	16'	204,000	244

註 フィブリノーゲン量は mg/dl で示す

固促進作用を認めた。次に凝固完了時間であるが、これも5例中4例に夫々短縮された。

血小板数は注射前は186,000~220,000の間にあつたが、注射後は204,000~230,000の間にあつて明かに増加の傾向を示した。

血中フィブリノーゲン量も注射前は225~266mg/dlの値を示したが、注射2時間後には230~285mg/dlの値を示した。即ち凝固開始及び完結時間は共に短縮され、血小板数及び血中フィブリノーゲン量は共に増加の傾向を示し、両者相俟つて止血機能を亢進せしめることを推定し得る様な結論を得た。

Ⅱ. 家兎に於ける人工的血尿に及ぼすヘスナ注射薬の影響

実験方法及び実験成績

健康成熟家兎の下腹部正中切開によつて膀胱を露出し、次で膀胱を開き頂部粘膜面に約1cm平方の範囲に刀背で乱切を加えて出血せしめ、速に膀胱及び下腹部を縫合閉鎖し、ネラトンカテーテルを留置した後にヘスナ2cc 宛筋注を行つた。カテーテルは止血鉗子

第2表 家兎に於ける人工的血尿に及ぼすヘスナ注射薬の影響

時間 No.	2	4	6	8	10	14	18	24
1	+	+	±	±	-	-	-	-
2	+	+	±	-	-	-	-	-
3	+	+	-	-	-	-	-	-
4	+	+	+	+	+	±	-	-
5	+	+	+	+	+	+	±	-

註 -, +, ±, 卅 は血尿の程度を示す

No. 1, 2, 3……実験群 No. 4, 5……無処置群

にて閉じ、時間的に採尿した。

第2表に示す如く、No. 1, 2, 3 は注射群、No. 4, 5 は対照群である。以後2時間毎に採尿し血尿の程度を肉眼的に検討した。即ち対照群は処置18時間後まで血尿を認めたのに対し、注射群では8時間後には1例のみ軽度の血尿を認め他の2例では肉眼的血尿は消失、10時間後には全く血尿を認めず、注射群に於て血尿の早期消失を確認する事が出来たのである。

Ⅲ. 健康女子に於ける出血時間、凝固時間、血小板数及び血中フィブリノーゲン量に及ぼすヘスナ注射薬の影響

以上述べた家兎に於ける実験成績を根拠として、出血時間、凝固時間、血小板数及び血中フィブリノーゲン量に及ぼすヘスナ注射薬の影響を人体に於て検討した。対象は当病院に附属する準看護婦養成所の生徒5名を選んだ。

実験方法及び実験成績

前述の如く準看護婦養成所生徒5名に対し、早朝空腹時に出血時間、凝固時間、血小板数及び血中フィブリノーゲン量を測定し、同時に室温をも記録した。これは実験の進展につれ室温も上昇するが、出血時間及び凝固時間特に後者は温度との関係を重要視しなければならないので、以後の実験は第1回目の実験と同じ温度で行う必要があることを考えたからであつて、第2回目以後は採血後の実験は恒温箱の中で行つた。

その後直ちにヘスナ4ccの筋注を行い、それより2, 4, 6, 12, 24時間後に同様の測定を行い注射による変化を追求したのである。

A. 出血時間に及ぼす影響

第3表に示す如く軽度の出血時間の短縮を示すが、その発現は、注射2時間後には既に中等度の短縮を認めるもの(No.5)と、2時間後には影響なく4時間後になって始めてやや短縮を示すもの(No.4)、更に6

第3表 健康女子の出血時間に及ぼすヘスナ注射薬の影響

時間 No.	注 射 前	2	4	6	12	24
1	1'15"	1'10"	1'05"	60"	1'15"	1'22"
2	1'18"	1'18"	1'18"	1'05"	1'20"	1'25"
3	1'18"	1'15"	1'10"	1'20"	1'20"	1'22"
4	1'16"	1'16"	1'10"	1'12"	1'16"	1'18"
5	1'42"	1'24"	1'36"	1'28"	1'32"	1'32"

第4表 健康女子の凝固時間に及ぼすヘスナ注射薬の影響

時間 No.	注 射 前	2	4	6	12	24
1	2'10"(21)	1'40"(18)	1'48"(19)	2'00"(18)	2'10"(20)	2'16"(20)
2	2'20"(17)	2'10'(16)	1'55"(14)	1'52"(16)	2'16"(17)	2'18"(18)
3	1'40"(19)	1'35"(15)	1'32"(16)	1'16"(15)	1'25"(18)	1'36"(20)
4	1'20"(14)	1'14"(14)	1'12'(12)	1'10"(9)	1'18"(11)	1'22"(12)
5	2'15"(18)	2'05"(15)	2'02"(14)	1'54"(15)	2'08"(16)	2'10"(16)

注 () 内は凝固完結時間を示す

時間後にはじめて軽度の短縮を示すもの(No.2)があつて一定していない。何れにしても注射6時間後までは軽度乍ら影響を及ぼすが、12時間後では殆んど注射前の状態に恢復するものの様である。

B. 凝固時間に及ぼす影響

第4表に示す如く凝固開始時間も一般に短縮の傾向を示すが、その発現時間は出血時間の場合と同様に症例によつて異り一定していない。即ち第1例の如く2時間後には中等度の短縮を認める例もあるが、多くは4~6時間後になつて最高の短縮度を示す。然し第1例の如く2時間後既に短縮を認めた例では6時間後には早くも恢復の徴を示している。そして何れも12時間後には殆んど注射前の状態に近くまで恢復している。

凝固完結時間も大凡開始時間に準じた傾向を示す様である。

C. 血小板数に及ぼす影響

出血時間及び凝固時間の短縮に比べ血小板数の増加は可成り著明に認められる。即ち第5表に示す如く注射後2時間で1例を除いて10,000~40,000の増加を示し、6時間後も尚可成りの増加が認められる。12時間後も軽度乍ら尚注射前より増加している例が多く、24時間後に始めて注射前に近い状態となる。即ちヘスナ注射薬の血小板増加作用は可成り著明で且つその増加は長時間持続するものであることが明かとなつた。

D. 血中フィブリノーゲン量に及ぼす影響

血中フィブリノーゲン量の増加は第6表に示す如く

第5表 健康女子の血小板数に及ぼすヘスナ注射薬の影響

時間 No.	注 射 前	2	4	6	12	24
1	18.1000	19.2000	21.7000	20.6000	20.2000	18.6000
2	24.3000	25.4000	25.8000	27.2000	25.6000	26.1000
3	23.6000	24.2000	24.8000	22.5000	23.2000	23.4000
4	25.8000	25.8000	27.2000	26.7000	26.4000	26.1000
5	22.4000	26.6000	25.3000	24.4000	23.6000	23.1000

第6表 健康女子のフィブリノーゲン量に及ぼすヘスナ注射薬の影響

時間 No.	注 射 前	2	4	6	12	24
1	335	355	375	400	380	345
2	355	400	410	440	415	410
3	425	435	435	460	420	431
4	465	470	470	475	485	455
5	415	425	445	435	425	421

注 単位は mg/dl

血小板の増加に比べるとややピークが遅れ、1例を除いて6時間後に最高の値を示している。従つて12時間後も1例を除いて尚増加を示すが、24時間後には殆んど恢復する。

以上の結果から出血時間及び凝固時間の短縮は一定していないが、血小板数は注射後2～4時間で最高に達し、6時間後には減少の傾向を示す。然しフィブリノーゲン量は血小板がやや減少の傾向を示しはじめた6時間後にピークに達し、以後漸減することを知り得たのである。

臨 床 成 績

上述の家兎及び健康女子に於ける家験からヘスナ注射薬の出血時間、凝固時間、血小板数及び血中フィブ

リノーゲン量に対する好影響を実証し得たので、これを泌尿器科領域に於ける外来及び入院患者に使用した。

1 入院患者使用成績

主として術後の血尿に対して使用した。即ち第7表に示す如く腎切石術2例、尿管切石術3例、膀胱切石術1例、膀胱壁部分切除術1例、前立腺剔除術2例の9例の血尿患者及び2例の陰嚢内手術（外傷性睾丸破裂1例、副睾丸膿瘍1例）に対して使用した。

使用量は1回 2～4cc とし、1日2～4回原則として筋肉内注射を行った。

前立腺剔除術の2例では術後4日目には肉眼的血尿消失し、膀胱内手術の2例中切石術では術後2日目で、又部分切除術を施行した例でも4日目には肉眼的

第7表 入院患者使用成績

症 例	姓 名	年 令	性	手 術 名	1 日 使用 量 日 数	併 用 薬	効 果
1	日○	31	♂	腎切石術	$\frac{4cc \times 4}{10}$	アドソンV イブシロン	(±)
2	高○	26	♀	同 上	$\frac{4cc \times 3}{5}$	(-)	(+)
3	今○	22	♂	尿管切石術	$\frac{2cc \times 3}{3}$	(-)	(+)
4	江○	71	♀	同 上	$\frac{2cc \times 3}{4}$	(-)	(+)
5	野○	24	♂	同 上	$\frac{2cc \times 3}{3}$	(-)	(+)
6	渡○	56	♀	膀胱壁部分切除術	$\frac{4cc \times 3}{6}$	(-)	(+)
7	渡○	42	♀	膀胱切石術	$\frac{4cc \times 2}{4}$	(-)	(+)
8	小○	81	♂	前立腺剔除術	$\frac{4cc \times 4}{5}$	(-)	(+)
9	井○	79	♂	同 上	$\frac{4cc \times 4}{5}$	(-)	(+)
10	岡○	4	♂	除睾術	$\frac{2cc \times 3}{3}$	(-)	(+)
11	江○	37	♂	同 上	$\frac{2cc \times 3}{3}$	(-)	(+)

第8表 外来患者使用成績

症 例	姓 名	年 令	性	診 断	処 置	1日使用量 日 数	効 果	備 考
1	山○	21	♂	包 茎	環状切除	$\frac{2cc \times 1}{1}$	(卅)	
2	泉○	19	♂	同 上	同 上	$\frac{2cc \times 1}{2}$	(+)	
3	佐○	18	♂	同 上	同 上	$\frac{2cc \times 1}{1}$	(卅)	
4	後○	37	♂	—	精管結紮	$\frac{2cc \times 1}{1}$	(卅)	
5	太○	46	♂	—	同 上	$\frac{2cc \times 1}{1}$	(卅)	
6	三○	42	♂	—	同 上	$\frac{2cc \times 1}{1}$	(卅)	
7	仲○	42	♂	尿道結石	経尿道的 除 去 術	$\frac{2cc \times 1}{1}$	(卅)	
8	野○	16	♂	膀胱異物	同 上	$\frac{2cc \times 1}{1}$	(卅)	
9	江○	72	♀	尿道カルンク ルス	切除後焼灼	$\frac{2cc \times 1}{2}$	(+)	
10	石○	48	♀	同 上	同 上	$\frac{2cc \times 1}{2}$	(卅)	
11	小○	56	♀	同 上	同 上	$\frac{2cc \times 1}{2}$	(卅)	
12	溝○	34	♀	同 上	同 上	$\frac{2cc \times 1}{2}$	(卅)	
13	鈴○	44	♀	同 上	同 上	$\frac{2cc \times 1}{2}$	(卅)	
14	岡○	32	♂	膀胱結石	経尿道的 除 去 術	$\frac{2cc \times 1}{1}$	(卅)	
15	尾○	58	♂	同 上	同 上	$\frac{2cc \times 1}{1}$	(卅)	
16	坂○	46	♀	出 血 性 膀 胱 炎		$\frac{4cc \times 1}{4}$	(卅)	ウロサイ ダル併用
17	林○	13	♂	同 上		$\frac{4cc \times 1}{3}$	(卅)	フラダン チン併用

に血尿は消失した。

腎切石術では1例は術後4日目に血尿消失したが、他の1例は5日目に一旦消失したが、8日目より再び血尿を認めたので他の止血剤を併用して再び注射を始め、12日目に消失した。陰嚢内手術の2例では翌日ガーゼタンポンを除去しその後出血は認めていない。

Ⅱ. 外来患者使用成績

外来に於ける小手術に際し、術前又は術後にヘスナを投与しその経過を観察した。即ち第8表に示す如く包茎手術3例、精管結紮3例、尿道結石1例、膀胱異物1例、膀胱結石2例、尿道カルンクルス5例の計15例に就いて観察した。

包茎手術は全例環状切除を施行したが、翌日のガーゼ交換に際し1例のみ小血腫を形成、他の2例は良好な結果を得た。血腫形成例も処置後更に注射を行つて2日目には血腫は消失した。

尿道結石の1例は尿道異物鉗子による摘出不能のためブジーにより膀胱内に逆行せしめ、膀胱異物(針金)、膀胱結石の例と共にヤング氏異物鉗子にて摘出した。摘出時には可成りの尿道出血を認めたが翌日は出血は全く認められなかつた。尿道カルンクルスは5例共に切除後焼灼を行つたが、翌日には出血例は認めなかつた。尚又2例の出血性膀胱炎にも使用したが、1日4ccの使用で共に3日後には血尿は消失し、その他の自覚症状も消失した。

総括及び考察

緒言に於いて述べた如く手術に際しては局所的止血の及ばない出血が広範に持続的に認められる事があり、特に泌尿器科領域に於ては尿による術創部の汚染という点で他科領域と甚だ趣を異にしている。従つて出血に対する防禦機能

を全身的に促進せしめる手段に大きな意義が存する。止血機構には甚だ複雑な因子が介在しているが、最も簡単に表現すれば出血部位の血管が収縮し、ここに血小板が凝集して血液が凝固し血管の修復が開始される。従つて理論的に止血剤としては血管の強化と血小板及びフィブリノーゲンの増加が同時に行われるものが理想的であると云える。

従来から使用されている臓器製剤は血液凝固機能を促進せしめ、又アドレノクローム製剤は血管強化作用を有する点を考えると、これらの両者の作用を共有するヘスナ注射薬は全く合理的なものであることは明かである。

著者が行なつた小実験に於ても、ヘスペリジン及びビタミンCの血管強化作用は兎も角として、家兎において血液凝固時間を短縮し、血小板及びフィブリノーゲンの増加を認め、又人工的血尿においてもヘスナ注射群での早朝消失を確認した。此の成績に基づいた健康人の成績でも出血時間、凝固時間の短縮を認め、此の傾向は1回の注射で約6時間に亘つて認められることを知り得た。又血小板及びフィブリノーゲンも共に増加するが、此の時間的推移を追求すると、注射後先ず血小板の増加が著明になり、これは2～4時間後にピークに達し6時間後にはやや減少の傾向を示すが、フィブリノーゲンは此の頃にピークに達し、以後漸減して24時間で凡そ平常の値となることを知つた。従つて臨床的使用に際しては6時間毎の投与が最も効果的

であると考えられる。

著者は時間的關係その他の理由で、軽度の例には12時間毎、中等症には8時間毎、高度の出血例では6時間毎に投与して前述の如き結果を得た。

出血の程度は同一の手術々式を行つても個人差があり、又患者の全身状態、他疾患の有無等によつても甚だ異なるために止血剤の効果判定は困難な場合が少くない。然し著者はヘスナ注射薬は現在迄に経験した他の止血剤に比べ、いささかも遜色のないものであることを確認する事が出来た。表に示した如く著者は殆どの例においてヘスナ注射薬を単独で使用しているが、全例6時間毎に投与し、更に必要あれば他の止血剤を適当に併用すれば効果は更に大なるものがあつたと思われる。

結 語

ヘスナ注射薬に関する若干の実験を行つて凝固時間、出血時間の短縮、及び血小板数、フィブリノーゲン量の増加作用を確認し、入院・外来患者にこれを使用して良好な結果を得、ヘスナ注射薬は最も合理的な止血剤であることを知つた。

主要参考文献

- 1) ヘスナ注射薬臨床文献集, 1961.
- 2) 岡本彰祐: 最新医学, 16: 1359, 1961.
- 3) 高崎悦司: 日泌尿会誌, 53: 216, 1962.