

泌尿器科領域に於ける凝固酵素トロンビンの応用

久留米大学医学部泌尿器科学教室 (主任 重松教授)

助 手 鮫 島 博

Practical Application of Thrombin in Our Urological Clinic

Hiroshi SAMESHIMA

*From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine**(Director : Prof. S. Shigematsu)*

The protective functions of bleeding in our living body are constriction of blood vessels, blood coagulation and coagulation of blood-plasma, and we know that the principle of blood coagulation is the transformation of Fibrinogen to Fibrin.

In this transformation, it is obvious that the Thrombin play the most important part, but it has been impossible to clinical application because there is only a Prothrombin in blood-plasma and chemical analysis is very difficult.

At present we have obtained a pure Thrombin and tried to bleeding from the bladder in rabbits.

As a result of this experimental study, we know that the Thrombin solution to bladder washing is 5u/1cc.

In our clinic we applied tuberculosis, cancer, calculus, and papilloma of bladder, and haemorrhagic cystitis to bladder washing.

We obtained satisfactory results.

第1章 緒 言

生体に於ける血液損失に対する防禦機能として血管の収縮、血球の凝集、血漿の凝固等が知られているが、その中で最も重要な血液凝固の機序には多くの複雑な因子が介在している。がその根本は可溶性の血漿フィブリノーゲンが不溶性のフィブリンに転化して析出する事にあるのである。此の正常血液中では可溶性のフィブリノーゲンが如何なる機序で不溶性のフィブリンに転化するか、又プロトロンビンが活性トロンビンとなる過程には如何なる因子が介在するかに就いては十数年来研究が続けられて来たのであるが、現在ではこれにはトロンボプラスチ

ン及び Ca^{++} イオンが大きな役割を果している事が知られている。その結果トロンビンが凝固の主役を演じる事は明らかとなつたのであるが、これを純粹に化学的に分離する事は血漿中のプロトロンビンの存在が微量である為に至難の事であり、まして臨床的に応用する事は不可能に近かつたのである。しかし Mellanby, Seegers 等の研究により純度の高いトロンビンの製品が作り出され、吾が国に於ても実験的報告がなされるに至つた。最近持田製薬より純度の高い製品を入手したが、本剤は通常の結紮によつて止血出来ない小血管、毛細血管及び組織実質からの出血に有効との事であつて、実質臓器そ

の他からの出血に対する文献は二三散見されるので泌尿器科領域中特に膀胱出血例に本剤を注入し聊かの知見を得たのでここに報告したいと思う。

第2章 「トロンビン」について

Seegers, 及び Meginty 等の得た純度の高いトロンビンの諸性質を紹介してみると、

- 1) pH 7.0 にて水及び生理的食塩水に易溶
- 2) 等電点は pH 4.2~4.8.
- 3) 4 % の炭水化物を含む Glucoprotein である。
- 4) pH 4.1~3.5 で可逆的に不活性化するが pH 3.5 より酸性では非可逆的に変化する。又 pH 10 附近でも不活化され pH 11.0 では完全に活性を失う。
- 5) 分子量は 77.0.
- 6) Glycerin 及び Glucoside 等によりその水溶液は安定化される。
- 7) Mg. BaSO₄, 活性炭, 珪藻土又はカリオンによく吸着される。

吾々が入手したトロンビン「モチダ」は蓼酸塩化牛血漿より Seegers 等の方法により分離精製したプロトロンビンに肺臓性トロンボプラスチン及び塩化カルシウムを加えて活性化し無菌的に凍結乾燥したもので、白色粉末、水に溶け易いが、水溶液のまま放置すると、次第にその活性を失う。熱、アルカリ、酸等に対する抵抗も弱い。その止血作用はトロンビンを血液に附加する事により血液凝固の第一段階を経ずして第二段階の反応が起り不溶性のフィブリンが析出して血液の凝固が起りこの為に毛細血管の断端にトロンブスが出来、これによつて止血機序が促進されるものである。

第3章 動物実験

臨床的応用に先立つてトロンビン水溶液の膀胱内注入の有効濃度を知る為に家兎を用い実験的にその効果の如何を知ろうとした。即ち無菌的に腹壁を開き、膀胱前壁に縦切開を加えて膀胱粘膜面を露出しそこに約 1 cm 平均の乱切を加え縫合した。その後時間的に採尿して血尿の有無を検し、血尿を認めた時は種々の濃度のトロンビン水溶液約 30cc を膀胱内に注入し、清

澄な尿を得るまでこれを反復した。

実験成績 (第1表参照)

I 第1群 (無処置群)

術後30分より採尿を始め、24時間を経過しても尚肉眼的に血尿を認めた。

II 第2群

術後30分より採尿を始め、1u/1cc のトロンビン水溶液約 30cc を採尿後に膀胱内に注入、6時間後(5回注入後)も尚軽度の血尿を認めたが24時間後は清澄な尿を得た。

III 第3群

本群では膀胱内注入に 5u/1cc のトロンビン水溶液を用いた。2時間後の尿に軽度の出血を認めるが、6時間後には殆ど血尿を認めず、12時間後には膀胱洗滌液は清澄であつた。

IV 第4群

本群では膀胱注入に 10u/1cc 液を用いた。その成績は第3群と大差を認めない。

V 第5群

本群では膀胱注入に 50u/1cc 液を用いた。60分後まで明らかに血尿を認め、90分後には極く軽度となり 120分後には殆ど血液を認めなかつた。

第4章 臨床的応用

動物実験の成績を検討した結果本液を以てする膀胱洗滌には 5u/1cc 液が適当なのではないだろうかと考え、血尿を主訴とする外来及び入院患者に本溶液を用いて膀胱洗滌を行いその効果を見た。勿論血尿の原因が膀胱より上部の尿路に在る症例は除外した。使用液は前述の如く 5u/1cc とし注入後少くとも約1分間は膀胱内に停滞せしめた。使用量は1回 100cc を限度とした。

I 膀胱結核症例

- 1) 田○某, 14才, 男子。

膀胱粘膜は強く充血し、拇指頭大の結核性潰瘍を多数認める。滅菌水による膀胱洗滌5回で尚血性。その後トロンビン液洗滌2回で肉眼的に洗滌液は透明となつた。

- 2) 江○某, 40才, 女子。

膀胱粘膜には大豆大の結核結節及び結核性潰瘍が孤立性に散在する。初診時滅菌水による膀胱洗滌30回で洗滌液は透明となつた。再診時は滅菌水による洗滌10回の後トロンビン液5回注入で洗滌液は透明となつた。尚再診時膀胱粘膜の所見は初診時に比べ変化は認められない。

3) 最○某, 21才, 女子.

右尿管口を中心として結核性潰瘍数個存在す
初診時滅菌水洗滌 4 回で透明となる. 再診時はト
ロンビン液 2 回注入で透明となつた.

4) 倉○某, 41才, 男子.

膀胱粘膜の充血著明, 多数の結核結節及び結核
性潰瘍を認める. 初診時滅菌水洗滌 6 回で透明.
再診時は滅菌水洗滌 1 回後トロンビン液注入 2 回
で透明. 再診時膀胱粘膜に著変は認めない.

II 膀胱癌症例

1) 古○某, 61才, 女子.

右尿管口より三角部にかけて鶏卵大の腫瘍 2 ケ
存在. 腫瘍の表面は所々潰瘍化している. 初診時
滅菌水洗滌 20 回で透明. 再診時は滅菌水洗滌 8 回
後にトロンビン液 5 回注入で透明となる.

2) 山○某, 72才, 女子.

膀胱左側壁に鶏卵大の腫瘍が認められる. 初診
時滅菌水洗滌 7 回で透明. 再診時は滅菌水洗滌 1
回後トロンビン液注入 3 回で透明となる.

3) 久○某, 80才, 男子.

初診時滅菌水洗滌 10 回後トロンビン液 4 回で透
明. 再診時は滅菌水洗滌 4 回後トロンビン液 3 回
注入で透明となる.

4) 宮○某, 80才, 男子.

初診時滅菌水洗滌 8 回で透明となる. 再診時は
滅菌水洗滌 3 回後トロンビン液注入 2 回で透明と
なる.

III 膀胱乳嘴腫症例

1) 岩○某, 41才, 男子.

膀胱後壁に鶏卵大の乳嘴腫を形成す. 初診時滅
菌水洗滌 5 回で透明となる. 再診時は滅菌水洗滌
1 回後トロンビン液 2 回注入で透明となつた.

2) 古○某, 75才, 男子.

右尿管口の外側に鶏卵大の腫瘍 2 ケ存在す. 初
診時滅菌水洗滌 6 回で透明. 再診時滅菌水洗滌 2
回後トロンビン液注入 2 回で透明となつた.

IV 膀胱結石症例

1) 井○某, 48才, 男子.

拇指頭大の結石 3 ケ存在し, 膀胱底部に潰瘍形
成を認める. 膀胱洗滌 3 回後トロンビン液 1 回注
入で透明となつた.

2) 藤○某, 45才, 男子.

小指頭大の結石 3 ケ存在する. 膀胱三角部は充
血著明で一部に潰瘍化せる部分を認める. 滅菌水
洗滌 7 回で尚血性なる為その後トロンビン液注入
3 回で透明となつた.

V 出血性膀胱炎症例

1) 今○某, 43才, 女子.

膀胱粘膜の諸々に粘膜下出血を認める. 初診時
は滅菌水洗滌 8 回で透明となる. 再診時滅菌水洗
滌 3 回後トロンビン液 2 回注入で透明となつた.
再診時膀胱粘膜に著変は認めない.

2) 高○某, 24才, 男子.

初診時滅菌水洗滌 4 回後トロンビン液 1 回注
入で透明となる. 再診時は滅菌水洗滌 1 回後トロン
ビン液 2 回注入で透明となる. 再診時膀胱粘膜に
著変を認めない.

3) 山○某, 62才, 男子.

膀胱粘膜は全般的に充血著明で, 特に三角部
には出血斑が著明に認められる. 初診時滅菌水洗
滌 46 回で尚血性混濁を認め, その後トロンビン液
6 回注入により透明となる. 再診時は滅菌水洗滌
5 回後トロンビン液注入 12 回で透明となる.

4) 吉○某, 16才, 男子.

初診時滅菌水洗滌 14 回で尚血性混濁を認め, そ
の後トロンビン液 4 回注入で透明. 再診時は滅菌
水洗滌 2 回後トロンビン液注入 7 回で透明となる.

第 5 章 総括及び考按

以上吾々の得た実験的並びに臨床的成績の大
要を述べたが, その詳細を更めて検討してみると,
先ず動物実験では人工的に与えた粘膜面え
の傷害の部位の相違により出血時間及び出血量
の変化を来す事は当然考えねばならないので実
験例では出来る限り同一部位に傷害を与える事
に留意した. 無処置例で 24 時間後に至るも尚血
尿を認める事は此の傷害が粘膜に与える影響が
比較的大なるものである事を認めさせる. 一般
外傷, 手術による切開創, 又は実質臓器の出血
部に撒布し, 又は Fibrin-foam 等の併用の場
合は 25~100u/lcc 時には 300~500u/lcc の
高濃度液が用いられている様であるが, 本実験
では膀胱の特殊性を考慮して 0.5u/lcc より
50u/lcc に至る 5 段階の濃度を用いた. 0.5u/
lcc 液では 12 時間後も尚血尿を認めその効果は
殆んど認めるに足りないが, 1u/lcc 液では 6
時間後には血尿は甚だ軽度となり前群に比べると
可成りの止血効果が認められる. 更に 5u/lcc
群では 90 分後には血尿は軽度となり 2 時間後
には殆んど認められない位迄に消失している.

10u/1cc 群では前群と殆んど差はなく、50u/1cc 群では2時間後には血尿は消失し比較的大なる効果を得ている。以上の成績より高単位の液を用うれば効果は大なる事は自明の理ではあるものの臨床上的使用に際し、術創その他えの使用は兎も角として膀胱洗滌液として使用する場合には、局所使用の如き高単位液は實際的に適当とは思われず 50u/1cc 以下である事が望ましい。従つて 10u/1cc 或はそれ以下の使用となるのであるが、本実験に於て 10u/1cc 群と 5u/1cc 群との間に効果の大差はない事が明かにされたので、臨床上的使用に際しては 5u/1cc を使用する事としたのである。

臨床成績では、膀胱結核症例では4例に本溶液を使用したのであるが、第1例は1回しか使用していないので除外して、第2, 3, 4例では滅菌水のみによる洗滌に比べ何れも洗滌回数は短縮し、特に第2例では著しい効果を収めている。膀胱癌では同じく4例に使用し第4例を除く他の3例に何れも中等度の効果を認め、中でも第2例では比較的好成績を得ている。膀胱乳頭腫は2例に使用し、同様に或程度の効果を認めてはいるが、前2者程の成績は得ていないのは腫瘍の性状の然らしめる所であろう。結石症例では特にピラン面形成の認められるもののみを選んだが、これも1回の使用なのでその効果を適切に云々する事は出来ないが、無効と断定するのも早計の様に思われる。出血性膀胱炎は4例に使用し最高の成績を得た。即ち第1, 2例でも中等度の効果は認められるが特に第3, 4例では著しい効果を認め、早期の完全な止血効果に伴う洗滌回数の短縮にあづかるトロンビンの力は非常に大なるものと云わねばならない。

以上の成績から、膀胱結核特に多数の結核性潰瘍を有するもの、癌、及び出血性膀胱炎等で速に膀胱鏡検査を行う為には膀胱洗滌回数の短縮を計り、無駄な時間と労力を省き、且つ又患者の苦痛を出来る限り少くして治療効果をあげる意味に於てトロンビンの使用は適切であると考えられる。尚膀胱の手術的侵襲に対する応用は稿を改めて述べたいと思う。

第6章 結 論

凝固酵素トロンビンの泌尿器科領域に於ける応用に就いて実験的並びに臨床的に観察した結果可成り有効、適切なものである事を確認した。

(欄筆するに当り終始御指導と、御校閲を賜つた恩師重松教授に深甚なる謝意を表する次第である)

文 献

- 1) Seegers, W. H. et al. : J. Biol. Chem., **146** 511. 1942.
- 2) Seegers, W. H. et al. : Am. J. Clin. Path., **19** : 471. 1949.
- 3) 有地道輝 : 最新医学, **11** : 89, 1956.

第一表 動物実験成績

家兎番号	単位/1cc	術後経過時間						
		30'	60'	90'	120'	6st	12st	24st
1	0 (無処置)	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+
2	0.5	卅	卅	卅	卅	卅	+	+
3	1.0	卅	卅	+	±	±	—	—
4	5.0	+	+	±	±	±	—	—
5	10.0	+	+	±	±	—?	—	—
6	50.0	+	+	±	—	—	—	—

◎ 卅～+は肉眼的血尿の程度を示す。

第二表 膀胱結核症例

	氏 名	年令	性	膀胱洗滌回数		効果
				滅菌水	トロンビン液	
1	田○某	14	男	5	2	+
2	江○某	40	女	$\frac{30}{10}$	$\frac{0}{5}$	卅
3	最○某	21	女	$\frac{4}{0}$	$\frac{0}{2}$	卅
4	倉○某	41	男	$\frac{6}{1}$	$\frac{0}{2}$	卅

註 分子は初診時の膀胱洗滌回数、分母は再診時の膀胱洗滌回数を示す。

第三表 膀胱癌症例

	氏 名	年齢	性	膀胱洗滌回数		効果
				滅菌水	トロンビン液	
1	古○某	61	女	$\frac{20}{8}$	$\frac{0}{5}$	⦿
2	山○某	72	女	$\frac{7}{1}$	$\frac{0}{3}$	⦿
3	久○某	80	男	$\frac{10}{4}$	$\frac{4}{3}$	⦿
4	宮○某	80	男	$\frac{8}{3}$	$\frac{0}{2}$	⦿

第五表 その他の疾患例

	氏 名	年齢	性	臨床 診断	膀胱洗滌回数		効果
					滅菌水	トロンビン液	
1	岩○某	41	男	膀胱乳 嘴腫	$\frac{5}{1}$	$\frac{0}{2}$	+
2	古○某	75	男	同 上	$\frac{6}{2}$	$\frac{0}{2}$	+
3	井○某	48	男	膀胱結 石	3	1	+
4	藤○某	45	男	同 上	7	3	+

第四表 出血性膀胱炎症例

	氏 名	年齢	性	膀胱洗滌回数		効果
				滅菌水	トロンビン液	
1	今○某	43	女	$\frac{8}{3}$	$\frac{0}{2}$	⦿
2	高○某	24	男	$\frac{4}{1}$	$\frac{1}{2}$	⦿
3	山○某	62	男	$\frac{46}{5}$	$\frac{6}{12}$	⦿
4	吉○某	16	男	$\frac{14}{2}$	$\frac{4}{7}$	⦿