

抗プラスミン剤

イブシロン

文献集

1961



DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.

も く じ

イブシロンについて.....(2)

— 総 説 —

出血とプラスミン

.....神戸医大教授 岡本 彰 祐(3)

プラスミン及び抗プラスミン物質について

.....慶応大学講師 五島 雄 一 郎(7)

— 内科領域 —

線維素溶解阻止物質とその臨床

.....東 京 大 学 安 部 英(14)

線維素溶解阻止剤による臨床的経験

.....慶応大学講師 長谷川 弥 人(21)

血液異常に及ぼす抗線維素溶解酵素剤ε-アミノカプロン酸
の影響

.....大阪市立大学 井 神 宏(26)

— 産婦人科領域 —

① 産婦人科領域における線維素原・線維素溶解酵素

.....慶応大学教授 中 島 精(32)

② 機能性子宮出血に対するε-アミノカプロン酸の止血効果と

その作用機序について

.....岐阜医大助教授 野 田 克 己(39)

出血性メトロパチーにおける線維素溶解酵素とイブシロン

の治療効果

.....慶応大学教授 中 島 精(44)

— 外科領域 —

肺結核患者の出血性傾向

.....北海道第二療養所 岩 喬(47)

輸血の副作用についての我々の経験

.....慶応大学講師 長谷川 弥 人(53)

— 皮泌尿科領域 —

皮膚疾患のイブシロンによる治療

.....札幌医大 神 村 瑞 夫(57)

皮膚泌尿器科領域における線維素溶解酵素について

第1報 2,3 皮膚疾患と線維素溶解酵素

第2報 所謂特発性腎出血と線維素溶解酵素

.....慶応大学教授 旗 野 倫(60)

蜂刺蝮によるショックの1例

.....岩手医科大学教授 伊 崎 正 勝(67)

— 耳鼻咽喉科領域 —

扁桃炎の際のイブシロン使用について

.....日本大学助教授 斎 藤 英 雄(71)

イ プ シ ロ ン に つ い て

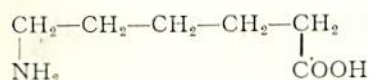
プラスミンは線維素溶解酵素 Fibrinolysin ともいわれていますが、血液中あるいは局所にプラスミンが増加しますと、血液凝固因子や、血漿蛋白が破壊され、出血傾向の増大、毛細血管透過性の亢進、アレルギー症状、炎症性症状、アナフィラキシーショックなどの症状をひき起すことが認められています。

このことが認められてから、プラスミン拮抗物質の研究、探索が進められ、400種近くの各種有機化合物が合成されましたが、その中で最も強力な抗プラスミン剤としての価値が認められたのがイブシロンです。

最近になって、線維素溶解現象と各種疾患との関連が明白になるにつれて、唯一の抗プラスミン剤イブシロンの適応領域はますます拡大されると共に、その臨床的価値も極めて重視されるようになり、内外多くの学者の注目を集めています。

組 成 ・ 性 状

イブシロンの化学名はε-アミノカプロン酸で、構造式は次の通りです。



ε-Aminocaproic acid
 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N} = 131$

無色柱状結晶または白色結晶性粉末でわずかに苦味があります。水によく溶け、熱アルコールにわずかに溶けますが、他の有機溶媒にはほとんど溶けません。m.p.202~204°C、注射液は5%の水溶液です。

イブシロンの適応

イブシロンは線維素溶解現象の亢進した疾患および症状に著明な効果を示します。すなわち、イブシロンはプラスミンによる血漿蛋白、血液凝固因子の破壊を抑制することにより、出血傾向、毛細血管透過性の亢進、アレルギー症状などを阻止します。

従って皮膚科領域では渗出性の強い皮膚炎、湿疹、蕁麻疹などのアレルギー疾患、内科領域では白血病、再生不良性貧血、紫斑病などにおける異常出血の止血および症状の改善にすぐれた効果を認めます。産婦人科領域では出血性メトロパチー、月経困難症、妊娠悪阻、妊娠中

毒に著効をみるとともに、月経過多や、産婦人科関係の異常出血に応用されています。その他、X線造影、輸血時の副作用、手術時の異常出血、特発性腎出血などにすぐれた効果を認めています。

最近、線維素溶解現象に関する研究の長足の進歩により、イブシロンの適応領域も更に拡大されつつあります。

内科：出血性疾患（白血病、再生不良性貧血、紫斑病等）における異常出血の止血ならびに症状の改善、輸血時の副作用、自家中毒症。

産婦人科：出血性メトロパチー、月経困難症、妊娠悪阻、手術時の異常出血。

外科：手術時異常出血の治療、輸血時の副作用。

皮膚科：急性湿疹、亜急性湿疹、小児湿疹、蕁麻疹、日光皮膚炎、薬物性皮膚炎、小児ストロフルス。

泌尿器科：特発性腎出血。

放射線科：レントゲン造影剤。

用 法 ・ 用 量

通常成人1日20~40ccを1~2回にカルシウム剤程度の速度で静脈注射します。小児は2~5ccを1日1回皮下または筋肉内に注射します。

最近の報告によれば出血傾向の著しい場合などの重篤なものでは、20ccを1回2本以上用いると、より有効であるといわれています。

出血とプラスミン

神戸医科大学 生理学第一講座

教授 岡本 彰 祐

I. 緒 言

手術前などに行なう血液凝固試験で、一度凝固した血液の線維素塊がかなり急速に溶解してしまうことがある。この現象を線維素溶解 (fibrinolysis) という。

線維素溶解と出血の関係が注目されるようになってから、まだ10年にも満たない。ましてその治療法が広く世界的に論ぜられるようになったのは、ここ1、2年のことといえよう。

しかし乍ら、すでに線維素溶解は、手術や出血性疾患にさいして、慎重に考慮すべき重要な問題となった。その臨床検査については、広い実施が緊急の要請である。

本稿は、これらの問題を、まず発展の歴史においてとらえ、ついで研究の現状を出血との関係に重点をおいて示そうとするものである。全ぼうについては、著者の他の総説を参考にせられたい¹⁾。

II. 端 緒

1893年 Dastre¹⁾ は試験管内で凝固した血液が、細菌の汚染なしに、いわば特発的に溶解してしまう場合があることを発見、これを線維素溶解と呼んだ。

1905年 Nolf²⁾ は肝を剔除したイスにペプトンを注射すると、その血液が線維素溶解を示すようになることを発見した。これは線維素溶解に関する最初の実験生理学的な研究である。

はるかにおくれて、Tillet 及び Garner が1933年³⁾ 及び1934年⁴⁾ に連鎖状球菌の菌体外毒素がヒトの線維素を溶解させることを報告した。この菌体外毒素は bacterial fibrinolysin といわれたが、今日では streptokinase と一般によばれるようになっている。

しかし乍ら MacFarlane⁵⁾ は1937年、Dastre¹⁾ と同じように、細菌の汚染がなくとも、線維素溶解がおこることを確認した。

この報告では手術をうけた27例の患者中24例に血液

の急速な線維素溶解を証明した。

翌年の1938年、MacFarlane⁵⁾ は血液の線維素原を欠き、出血傾向のあきらかな一小児について報告し、その家族にも類似の傾向を発見している。この研究は線維素溶解による出血の必ずしも最初の報告とはいえないが、示唆に富んだものであった。

この報告の公表されたのち、大衆の要請から血液化学がめざましく進歩した。そうした背景のもとに、1946年再び MacFarlane et al⁷⁾ は線維素溶解について明快な解析をすすめ、現在のプラスミン系の基本概念を形成したのである。

III. プラスミン系

MacFarlane⁵⁾ は線維素溶解にあずかる蛋白分解酵素にプラスミンと名づけた著者であった。また同時に、この血液の線維素溶解が精巧な機構のもとに発現することを はじめてあきらかにした著者でもあった。

MacFarlane⁵⁾ によれば、プラスミンはトリプシンやカテプシンと明らかに異なる蛋白分解酵素であって、プラスミン系とよぶにふさわしい特徴を持っていた。すなわち、正常の血清中にもプラスミンが存在しているが、血清中にアンチプラスミンという因子があり、それがプラスミンの作用を抑制しているという。

またプラスミノーゲンとよぶ物質も正常血清中に存在している。この物質はプラスミンの前段階物質であって、蛋白分解作用をもたない。

プラスミノーゲンがプラスミンになるのには、一つは前述の細菌毒素のストレプトキナーゼの作用による。その他、ショックなどにさいして、プラスミノーゲンからプラスミンが生成されるのであって、古く Nolf²⁾ の示したショックの成績はそれから説明された。

MacFarlane は一応上述のような明快な図式を示したのち、同じく1946年に⁸⁾ 簡単に血漿を稀釈することによって、アンチプラスミンの作用を弱め、敏感にプラス

ミンを測定する方法を工夫した (MacFarlane 法という)。この方法を臨床に応用し、外科的侵襲のみならず、精神的疲労によっても、プラスミンの活性化がおこることを報告した。

この一連の報告⁹⁾ はかなりの影響を医学界に与えた。著者も¹⁰⁾ 実験的な精神疲労でプラスミンの活性化を証明したが、出血の原因となるような「強度の活性化」はかなりの精神疲労においても観察されないことを注意しておきたい。その批判は著者が 1959 年に要約して報告してある¹¹⁾。

IV. プラスミンとアレルギー

Nolf¹²⁾ 及び MacFarlane⁹⁾ の研究により、プラスミンは一種のショック酵素であるという概念が形成されてきた。またこの線に沿った研究は有望な発展が予想された。また事実、アレルギーとプラスミンの関係については、著者らはかなりの事実をしめすことができた¹¹⁾¹²⁾。

1947 年、Ungar¹³⁾ は抗原抗体反応を試験管内でおこしても、プラスミンの活性化がおこることを見ている。また 1949 年には Rocha e Silva¹⁴⁾ はプラスミンによって、ヒスタミン様の作用をもつペプチドが生成されることを強く示唆した。事実、血清グロブリンを他の蛋白分解酵素で分解すると、遅脈作用と平滑筋刺激作用をもつペプチドが得られることも発見、これを bradykinin と名づけた。

こうして、プラスミンは 1950 年頃まではむしろショックやアレルギーに関係する酵素とみなされていたのである。著者の当時の研究¹²⁾ も主としてこの方向に向けられていた。1955 年北村ら¹⁵⁾ もこの方面の研究を進展させている。

V. プラスミンと出血

しかし乍ら 1952 年以降になると、かなり急に、プラスミンの活性化による出血の臨床例が相ついで報告されるようになった。

1952 年、Ratnoff¹⁶⁾ は一手術患者において致命的な大出血を経験したが、血液を精査した結果、プラスミンの強い活性化が、その大量出血の直接の原因だと結論したのである。同じ年に Stefanini¹⁷⁾ はプラスミンの活性化が原因とみなされる紫斑病について記載した。

これらの病例に対して Ratnoff も Stefanini も、従来の止血剤が全く無効であることを強調して、この種の出血に対応する治療法の登場が必要であることを示唆している。

つづいて翌年の 1953 年、Tagnon et al¹⁸⁾ は、前立腺癌の患者で血液のプラスミンが活性化され、出血傾向が強くあらわれている症例を報告し、血液検査でプラスミ

ンが活性化されている症例では、それが正常に戻るまで、手術を延期すべきであるとの警告を発した。

おくれて、1955 年 Crane¹⁹⁾ は再び前立腺癌で、1956 年 Frick²⁰⁾ は癌患者で、Duchaine²¹⁾ はプラスミンの活性化にともなう、ある種の性器出血があらわれてくることを報告した。この種の研究は年々数を増し、現在では、いわゆるプラスミン性出血の報告は尠大な数に達している。

VI. 合成抗プラスミン物質

何れにせよ、プラスミンの異常な活性化は出血またはアレルギーの増悪に関係するという見通しは存在した訳であった。たとえば、Rosenmann²²⁾ その他は 1938 年に抗プラスミン物質を求めようとして、失敗していた。

著者らは、1948 年以來、この試みに系統的に着手した。プラスミンとの酵素的な研究、動物実験を第一着手にして、プラスミンの特徴を見出し、それを手掛りにして、300 を越す合成物質を追究、ついにイブシロン・アミノ・カブロン酸が強力なプラスミン抑制物質であることを発見し、1953 年に英文で発表した^{23)23b)}。

この物質は毒性は皆無に近く、動物実験乃至人体応用で安全に使用できた。佐藤、糸賀等は婦人科疾患、アレルギー疾患で、プラスミンが活性化されている場合、このイブシロン・アミノ・カブロン酸を投与すれば、症状の改善が期待されることを発見したのである²⁴⁾²⁹⁾。

ところがプラスミンと出血を関係づける動物実験は Copley²⁵⁾ のそれを除いてほとんど見当たらない。そこで著者らは、この種の動物実験を試みてみたのである。

VII. プラスミン性出血の動物実験

この研究はいろいろの困難を伴うために従来等閑視されていたのである。細菌毒素のストレプトキナーゼは、ヒトのプラスミンを活性化するが、普通使用される実験動物に無効である。その他、ヒトと実験動物の差異がこの研究には非常に大きく作用する。

そこで著者らは、ヒト血漿の大量をイヌに静脈注射することによって、プラスミン系に関する限り、イヌをヒトに近づけることに成功した。こうしてストレプトキナーゼを用い、イヌのプラスミンを強硬に活性化することができた。

その結果、イヌに著明な出血傾向——外科医のいう endless bleeding——をつくり出すことができた。イブシロン・アミノ・カブロン酸の投与は、確実にプラスミンの作用を抑制し、また出血傾向を抑制した。

以上の実験は、プラスミンが出血をおこしうることを、また、イブシロン・アミノ・カブロン酸がこの種の出血に有効であることを原理的に証明したものと考えられる。

(詳細は Okamoto et al²⁶⁾ の文献を参照せられたい。
一方、群大の大根田教授はまた脳出血で同様の傾向の成績を昨年発表した²⁷⁾。)

VIII. 最近の成果

プラスミンと出血に関する内外の研究はあまりに多く、限られた頁数でそれを紹介することは困難である。

米国でプラスミン性の出血をイブシロン・アミノ・カブロン酸で抑制する最初の研究は、やはり Miller に帰するであろう²⁸⁾。第8回国際血液学会でも、多くの報告があった。

しかし、日本における研究がこれに先行していたのでそれを紹介することに重点をおきたい。

まず第1に中島、佐藤²⁵⁾は、子宮出血において、プラスミンが原因的に作用することを確証している。イブシロン・アミノ・カブロン酸の効果も統計的に証明された。

第2に三方、長谷川、五十嵐、白倉による再生不良性貧血や白血病に好発する出血にさいして、プラスミン活性と出血傾向が平行すること、またイブシロン・アミノ・カブロン酸の有効性が証明され、国際的な関心を惹いた。これを追試した田坂、安部の成績もそれを見事に確認している³¹⁾。

第3に、特発性腎出血の約半数において、プラスミンの関与を示唆する成績が、横山、旗野等³⁷⁾によって提出されている。

示唆的な問題は、蜘蛛膜出血にさいして、プラスミンの活性化が強度におこるとする相沢、五島の報告であろう³⁸⁾。

さらにまた眼底出血とプラスミンの関係も植村らによって、手堅く追究された³⁹⁾。

外国では、Copley⁴⁰⁾、Jürgens⁴¹⁾等がプラスミン性出血について、独創的な成果をあげつつある。

この問題は、とくに外国でごく近い内にさらに大きく発展をとげるものと予想できる。コーネル大学、その他多数の大学で、イブシロン・アミノ・カブロン酸を中心にして、大規模な研究が進行していると聞いているからである。

IX. 耳鼻科領域の出血

婦人の月経時に、静脈血中にプラスミンが増加することは、Smith⁴⁴⁾がすでに報告し、佐藤らは之を徹底的に追究している。

このような状態で、耳鼻科領域の手術をすると、とくに出血が多いということは、経験的にたしかめられている事実だと聞く。

しかしもっと端的に副鼻腔粘膜のプラスミン系についての研究を長年つづけてきた佐々木好久³⁸⁾の成果は特

記すべきであろう。佐々木は鼻粘膜に非常に強力なプラスミン様物質を発見、中耳肉芽などと比較し、鼻粘膜の特徴を強調した。

おそらく、この研究はさらにみるべき発展をとげることは明らかである(すでに上部気道の炎症にイブシロン・アミノ・カブロン酸が効果を持つという予報的知見も出されている)。

X. むすび

もちろん原因不明の出血のすべてがプラスミンによるというのではない。しかしプラスミン性出血は、致命的にいたる場合があり、普通の治療法では反応しない。

✕ 大量出血に対して、大量輸血(とくに保存血)をすれば、かえってプラスミンの活性化を増すこともある。

ⓧ イブシロン・アミノ・カブロン酸の注射が現在のところ唯一の手段である。

手術の万全を期するという現代医学の理念から考えても、プラスミン性出血に対して、警戒を要することは当然である。

プラスミン測定を手術前のルーチンとしたいと思うものは、著者だけではない。

またうたがわしき場合、プラスミン抑制物質を用意しておくことも、留意すべき点であろう。

しかし、とくに耳鼻科領域では、未開の問題が多い。臨床と基礎の協力によって、着実な発展が行なわれることを期待して、この短い総説を終る。最後に多くの重要な文献を紹介する余地のなかったことを、原著者に対してお詫び申し上げなければならぬ。

文 献

- 1) Dastre, A. (1893) Fibrinolyse dans le sang. Arch. de physiol. Norm et path. Paris, 5, 661, cited from (9).
- 2) Nolf, P. (1905) Des modifications de la coagulation du sang chez le chien apres extirpation du foie. Arch Intern. de physiol. 3, 1.
- 3) Tillet, W.S. and Garner, R.L. (1933), The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci J. Exp. Med., 58, 485.
- 4) Garner, R.L. and Tillet, W.S. (1934), Biochemical studies on the fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J. Exp. Med. 60, 239.
- 5) MacFarlane, R. G. (1938), A boy with no fibrinogen. Lancet, 234, 309.
- 6) MacFarlane, R. G. (1937), Fibrinolysis following operation. Lancet, 1, 10.
- 7) MacFarlane, R. G. and Pilling, J. (1946) Observations on fibrinolysis, plasminogen, plasmin and antiplasmin content of human blood, Lancet, 2, 562.
- 8) MacFarlane, R. G. and Biggs, R. (1946), Observation on fibrinolysis, spontaneous activity associated with surgical operations, trauma etc. Lancet, 2, 862.

- 9) MacFarlane, R. G. and Biggs, R. (1948), Fibrinolysis, Blood, 3, 1167.
- 10) 岡本彰祐, 高雄幸一郎, 塚田裕三, 木田定一 (1950), 電撃負荷に伴う血液フィブリンリソシンの活性化について, 疲労の共同実験, 創元社, 大阪.
- 11) Okamoto, S. (1959), plasmin and antiplasmin, Keio J. Med. 8, 211.
- 12) 岡本彰祐 (1950) アレルギーの物質的基礎, 生物科学, 2, 97.
- 13) Ungar, G. (1947), Release of proteolytic enzyme in anaphylactic and peptone shock in vitro, Lancet, 1, 708.
- 13b) Unger, G. and Mist, S. H. (1949), Observation on the release of serum fibrinolysis by specific antigen, peptone and certain polysaccharides, J. Exp. Med. 90, 39.
- 14) Rocha e Silva, M. et al. (1949), Bradykinin, Am J. physiol. 156, 261.
- 15) 北村精一, 矢村卓三, 西田志都夫 (1955), 線維素溶解並びに抗線維素溶解酵素剤 (イブシロン) について, 臨床皮膚科, 9, 1.
- 16) Ratnoff, O. D. (1952), A fatal hemorrhagic state associated with excessive plasma proteolytic activity in a patient undergoing surgery for carcinoma of the head of the pancreas, J. Clin. Invest. 31, 521.
- 17) Stefanini, M. (1952), Fibrinolysis and fibrinolytic purpura, Blood, 7, 10.
- 18) Tagnon, H. J., Whitmore, W. F. and Shulman N. R. (1952), Fibrinolysis in metastatic cancer of the prostate, cancer, 5, 9.
- 18b) Tagnon, H. J. Whitmore, W. F., Shulman, P. and Kravity S. C. (1953), The significans of fibrinolysis occurring in patients with metastatic cancer of the prostate, cancer, 6, 63.
- 19) Crane J. J., Ware, A. J. and Hamilton, J. (1955), Spontaneous afibrinogenemia in cancer of prostate, J. Urol. 73, 379.
- 20) Frick, P. G. (1956), Acute hemorrhagic syndrome with hypofibrinogenemia in metastatic cancer, Acta haemat, Basel, 16, 11.
- 21) Duchaine, P. (1957) Uterine hemorrhage and afibrinogenemia, Am. J. Obst. 73, (6), 1195.
- 22) Rosenmann, M. (1938), Uber den Einfluss der Vitamine auf die Fibrinolyse und Blutgerinnung, Biochem, Z. 296, 186.
- 23) Okamoto S. et al. (filed in 1954), Refer to British Patent. No. 770, 693.
- 23b) Okamoto, S. et al (filed in 1953), Refer to American Patent. No. 2, 939,817.
- 24) Itoga, G. and Yogo, T. (1959), The inhibitory effect of Ipsilon amino-caproic acid on the tuberculin reaction, Keio J. Med. 8, 299.
- 25) Sato, S., Ishibashi, Y., Endo, T., Watanabe, T. and Nakajima, K. (1959), Clinical use of E-amino-N-caproic acid on metropathia hemorrhagica, Keio J. Med. 8, 267.
- 26) Okamoto, S. (1959), A suppressing effect of E-amino-caproic acid on the bleeding of dogs, produced with the activation of plasmin in the circulatory blood, Keio J. Med. 8, 247.
- 27) Oneda, G. (1960), 第1回日本脈管学会特別講演.
- 28) Miller, J.M., Robinson D. R., Jackson, D. A. and Collier, C. S. (1959), Reversal by Ipsilon of lytic system in blood Stream produced in rabbits by streptokinase, A. M. A. Arch. of Surgery, 78, 33.
- 29) Sato, S. (1954), Medical Digest, 17, 14: cited from (2 5).
- 30) Mikata, I., Hasegawa, Y., Igarashi, T., Shirakura, N., Hoshida, M. and Sotoyama, K. (1959). Variation of plasmin in the hemorrhagic blood diseases, Keio J. Med. 8, 279.
- 31) Abe, T. and Sato, A. (1960), Influence of E-amino caproic acid on fibrinolysis system., VIII Intern. Cong. Hemamat, Tokyo (Exhibits).
- 32) Copley, A. L. (1954), Capillorrhagic effect of fibrinolysis and antifibrinolysin on nictitating membrane of normalrabbit exposed to roentgen rays, Arch. intern. pharmacodyn. 99, 426
- 33) Jürgens, J., 私信.
- 34) Smith, O. W. (1947), Menstrual toxin I. experimental studies, Am. J. Obst. Gynec, 54, 201.
- 35) 中島精, 佐藤彰一, 私信.
- 36) Sasaki, Y. (1959), Some observaions on a remarkable fibrinolytic activity in the extract of nasal tissues and the related tissues, Keio, J. Med. 8, 235.
- 37) 横山 詰, 猿野 倫 (1960) 私信.
- 38) Goto, Y. and Murakami, K. (1960), The study on plasmin in cases with cerebral vascular lesion, VIII Intern. cong. hemat.
- 39) 植村操, 植村泰夫 (1960) 私信
(耳鼻咽喉科 33 (4) 90 (1961))

プラスミンおよび抗プラスミン物質について

慶応義塾大学内科

講師 五島雄一郎

はじめに

フィブリン溶解現象 fibrinolysis という現象は、近頃各方面より俄かに注目をあびるようになり、血栓症や漿膜腔内、その他手術創の癒着の治療手段として内外科その他臨床方面で取扱われる以外に、この現象がしばしば過度の運動や労働、更には外傷や手術の際に認められ、また強い精神反応や各種の薬物の注射時に起り、ひいては一般に汎適応症候群の部分症状として惹起されるところから、広く生態並びに病態生理学の対象として研究されるに至った。

筆者は、編集部の需めにより、フィブリン溶解現象の主角をなすプラスミン Plasmin について述べることにするが、筆者の経験はまだ浅く、一般医家の理解をうる為に内外のプラスミンの研究の概観について述べて執筆の責を果たしたい。

線維素溶解現象の歴史的考察

血漿を無菌的に凝固させる時得られる線維素塊が、細菌の汚染なしに試験管内で自然に融解する現象は、1893年既に Dastre¹⁾によって報告された。この現象の本質は、その後 Rosemann²⁾, Macfarlane³⁾, Christensen⁴⁾等によって研究され、血漿内の酵素の作用により線維素の分子量の小さいポリペプチッドに分解するものであることが明らかにされた⁵⁾⁶⁾。この酵素は Fibrinolysin または Plasmin と名づけられ⁷⁾、この現象を線維素溶解（または融解）現象（Fibrinolysis）とよばれた。

一般に酵素の研究は、単独に遊離した酵素を用いた試験管内研究に終始する傾向があるのに反して、プラスミンの研究は例外的に古くから生体内の生理的意義が追求されてきた。すなわち 1903年、Nolf⁸⁾ はペプトンを肝切除犬の静脈内に注射した際に、いわゆるペプトンショックが起るが、この際プラスミンの活性度が増加することを認めた。1920年、Rosemann⁹⁾はこの種の蛋白分解酵

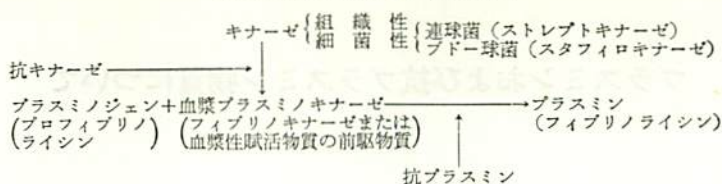
素が炎症と密接な関係を有することを示唆した。すなわち大葉性肺炎の組織には蛋白分解酵素が存在するが、結核性漿膜炎の浸出液中には逆に蛋白分解酵素の阻害物質が存在していることを報告した。Rocha e Silva⁹⁾ はアナフィラキシーの際プラスミンが活性化されることを確認し、Ungar¹⁰⁾¹¹⁾ は抗原抗体反応が試験管内で組織および血漿のプラスミンを一過性に活性化することを証明した。一方我が国では慶応大学生理学教室岡本博士等はアレルギーの立場におけるプラスミンの役割を研究し、アレルギーを抗原抗体反応により導かれる二つの各々別々に代謝されている系、即ちプラスミン酵素系と抗プラスミン酵素系の二つに分析して、その動的なバランスより実体的に理解すべく、この二つの系の阻害物質、促進物質のいくつかを見出し、これらの物質を用いて各系の代謝過程の更に詳しい分析を発表した¹²⁾。これによって従来プラスミンの炎症における役割とアレルギーに対する役割が全く別個に研究され、その関連に注目されなかったが、岡本等によって、炎症がアレルギーによって変化をうける場合、抗原抗体反応によって活性化されたプラスミンが炎症を増悪するとみなす仮説を提出した¹³⁾。

その後他の要因によるプラスミンの活性化を報告する論文は相次いで発表され、Macfarlane¹⁴⁾, Lientiev¹⁵⁾等は手術後、又は突然死、火傷等に際し血液中のプラスミンが著明に活性化することを報告し、岡本等¹⁶⁾は精神労働との関連を報告した。

一方 1946年 Christensen¹⁷⁾ はβ溶血性連鎖球菌の培養濾液によって起る細菌性の線維素溶解現象は、細菌から由来する Streptokinase が血液酵素をその前駆物質 (Plasminogen) から活性化することによって起るものであることを明らかにした。

またプラスミンと同時に血清中には本酵素を阻害する物質の存在していることも分り、これは Antifibrinolysin または Antiplasmin と名付けられた¹⁸⁾¹⁹⁾。塚田²⁰⁾ はプラスミンを持続的に活性化する生体内因子として、脂及

線維素溶解酵素の体系模式図



び筋中の核酸分解に含まれる因子を見出し、抗プラスミンの生成は血清グロブリン分解の存在下でアスコルビン酸添加により、酵素的に増強され、弗化ソーダ、アトキシル添加により阻止され、アルブミン分解に抗プラスミンが存在することを始めて指摘した。

かくして、線維素溶解現象が、プラスミン酵素活性系と、抗プラスミン酵素生成系の二つの系によって支配されていることが明らかにされてきた。かくて岡本²¹⁾らはプラスミン酵素作用を阻害する物質を研究し、この合成に成功して臨床的に各種のプラスミン活性化によって惹起される疾患に使用して効果をあげるに至り内外の注目をあびるに至った。

最近 Sherry²²⁾等は、プラスミン及び抗プラスミンに関する内外の文献を集めた詳細な総説を発表しているので、関心をもたれる方は御一読願いたい。

線維素溶解酵素の体系

血液の凝塊を無菌的に 37°C で保存してもとけないが、ある種の病的状態ではこれが作られたと思うとすぐとけてしまう。急性フィブリン溶解症はフィブリノーゲンの溶解が起り、循環血中のフィブリノーゲンが消失して血液が凝固しなくなる。

血漿中には不活性型の蛋白分解酵素プラスミノジェンまたはプロフィブリノライシンが存在する。これがフィブリノキナーゼまたはプラスモキナーゼで活性化されることがある。プラスモキナーゼは正常でも血液中に存在するが、それは不活性の形である。これが組織の抽出液で活性化される。組織性トロンボプラスチンにとむ組織(脳、肺、胎盤、妊娠子宮、鼻粘膜等)はまたフィブリノキナーゼが多い。このフィブリノキナーゼがプラスミノジェンをプラスミン(フィブリノライシン)にかえる。この変化はいろいろの抑制物質で抑えられる。例えばキナーゼ系に作用するアンチストレプトキナーゼまたはアンチストレプトリジンがあり、これは連球菌のキナーゼの作用を逆転する。また活性プラスミンの作用またはプラスミノジェンからプラスミンの変化をおさえるアンチプラスミンも存在する。これらの関係を模式化すれば上図の如くなる。

(線維素溶解酵素は、従来の文献によると Blood Protease, Blood Tryptase, Plasmin, Fibrinolysin 等いろいろ

ろのよび方があるが、英、米、日本では Plasmin の名が広く使われているので、本文ではすべてプラスミンに統一する。)

生体における線維素溶解現象

すでに歴史的考察の項に於て述べたごとく、生体における線維素溶解現象はかなり古くからその存在が知られていた。

(1) ショック

現在迄報告されている線維素溶解現象を示すとされている病的状態の共通な臨床症状としてショックをあげることが出来る。Macfarlane²³⁾, Imperati²⁴⁾等はショックが線維素溶解現象を惹起するとは考えられないと述べているが、Tagnon²⁵⁾²⁶⁾等は蛋白溶解酵素を静注すると重篤なショックを起すことを認めている。彼等は 22 例の患者中 8 例に線維素溶解現象を認めたが、その内訳は大出血によるショック 4 例、火傷によるショック 3 例、バルビタール中毒 1 例で、犬に実験的大出血ショックを起させたところ線維素溶解現象を認めており、活性化されたプラスミンがプロトロンビンやフィブリノーゲンを消化する為に Hypoprothrombinemia および Hypofibrinogenemia を起し、血液の凝固機構を阻害し、ショックの発生に大きな役割をなしていると述べている。

ベニシリンショックなどの薬物ショックの際に血中プラスミンが増量することがいわれており、この方面の今後の研究が期待される。

またアナフィラキシーの際にプラスミンが活性化することは、Rocha e Silva²⁷⁾ が認めたところで、彼等はアナフィラキシーの際には注射された抗原が何等かの機序でプラスミンを活性化し、この活性化されたプラスミンが肝からヒスタミンを遊離せしめるのであろうと推論している。岡本等¹²⁾は、抗原抗体反応によりプラスミンの活性化が起り、これが体液内或いは細胞内でいろいろの蛋白質に作用し、ここに新しい作用物質が多量的に出現することによりアナフィラキシーが誘発されるのであろうと推論している。

また Morawitz²⁷⁾, Yuldin 等²⁸⁾により突然の外傷死をとげた人の血清が強い線維素溶解現象を示すことが報告されており、生体内で線維素溶解現象が起る場合は常に外傷性ショックの存在すると考えられる点から、Macfar-

lane⁴¹)はショックが線維素溶解現象を起すのではないかと考え、外科手術をうけた患者について検査したところ術後約70%に線維素溶解現象が認められた。Imperati⁴²)も同様の結果で約50%に手術後線維素溶解現象を認めている。

(2) 精神不安、肉体的労働

Macfarlane & Biggs²³)は手術時における線維素溶解現象について更に詳しくしらべ、手術前にもかなり高率に線維素溶解現象が陽性に出ることを見出した。彼等はこの原因として手術に対する心配をあげ、精神的不安、心配などが線維素溶解現象の原因となりうると述べている。Latner²⁹)も精神的不安が線維素溶解現象の原因となることを報告している。

Macfarlane²³), Kaulla³⁰)は麻酔がこの現象を誘発することを認め、Kaullaは大量のリンゲル液注入が線維素溶解現象の原因となると報告している。

また Macfarlane & Biggs³¹), 岡本等⁴⁰)ははげしい肉体的労働過労、精神労働がプラスミンを活性化し、線維素溶解現象の誘因となることを述べている。そしてこの場合線維素溶解現象の強さと肉体的労働並びに疲労の間には相互関係が存在するという。

Macfarlane & Piling²³)は、精神的不安ないし過労によって誘発されるプラスミンの活性化は、アドレナリンの分泌によって起るのではないかと推定されるとして、アドレナリン注射による線維素溶解現象の有無を検討した結果、正常人にアドレナリンを皮下注射するとプラスミンの活性化が見られ、末梢血液像をみるとアドレナリン注射後にリンパ球増多が起り次いで好中球の増加、血小板の増加が来る。この事実より Macfarlane は肉体的過労、精神不安時のプラスミンの活性化は、アドレナリンの過剰分泌によって起るものであると結論している。

(3) 産婦人科領域

産科方面における出血の原因、胎盤早期剥離、早期破水、死産等の際に脱落膜、胎盤羊水等のエキスが母体に侵入して線維素溶解現象を起すといわれ、Smith³³)は妊娠悪阻の際にプラスミン活性値がふえることを認め、Reid 等³⁴)は胎盤早期剥離の2婦人に帝王切開を行ったところ大出血を起した経験を報告し、血液凝固検査によってこの例に低フィブリノーゲン血症を発見し、輸血とフィブリノーゲン注入によって助けた事を報告した。

慶大婦人科佐藤講師³⁵)は、妊娠悪阻、月経時、分娩時出血等に於てプラスミン活性値が増加することを認めている。同教室大塚³⁶)は、婦人科疾患の線維素溶解現象を検査し、手術前、中、後に於て原疾患、手術に対する不安、或は手術侵襲により高度に活性化されるが術後漸次不活性化すること、正常妊娠、分娩に於て線維素溶解酵素の活性化を認めるが、産褥に至ると漸次不活性化する

ことを認め、本現象が Selye の適応症候群、性ホルモンと関係のあることを示唆した。

土屋³⁷)は、保存血の線維素溶解現象の態度をしらべ、保存血に於てはプラスミン活性値がすべて正常値以上で、保存期間によっても大して増減しないことを認め、プラスミン活性値の高いものにほど血漿総蛋白及び血漿フィブリノーゲンの減少が甚しいことを認め、保存期間の可及的短いものを使用することがのぞましく、大量輸血はできるだけ避けることが望ましいことを述べている。

更に本年度産婦人科学会総会に於て、性器出血に関する問題について、野田³⁸), 太田³⁹)等の発表があり、婦人科領域の出血の問題について、大橋⁴⁰), 田代⁴¹)等の発表があり、婦人科領域における線維素溶解現象の研究は非常に盛んに行なわれている。

(4) 外科領域

前述の如く、外科領域では手術或は後に線維素溶解現象が認められており、Coon & Hodgson⁴²)は手術後大出血を起し、低フィブリノーゲン血症と線維素溶解現象を証明しえた例を報告し、Hodgkinson⁴³)等は出血はなかったが、大手術後に血中フィブリノーゲン値が平均12%減少している例を認め、Truelove⁴⁴)は手術患者の70%に活性プラスミンを認め、Scott⁴⁵)等は外科手術後に血漿に活性の蛋白溶解酵素が発生し、術後の出血ショックに関係するとした。また Tagnon⁴⁶), Mackay⁴⁷)等は癌患者に低フィブリノーゲン血症が起り易いことを認めている。また Phillips⁴⁸)等の例では、手術切開部、静脈穿刺部、粘膜面から出血し、剖検例では屍体の血液が凝固しないことが認められ、この例では血漿のフィブリノーゲンが殆んど消失してしまい、血中に活性プラスミンが証明された。彼等はこのような症例を9例報告しており、術後の血漿フィブリノーゲン値は正常値224~449 mg/dl に比しいずれも低く、110~164 mg/dl に低下した。これらの患者の血液は潜在性の線維素溶解酵素が存在すると考えられ、少なくとも低フィブリノーゲン血症の一部は蛋白溶解酵素の作用で起りうるということが推測される。血管内フィブリノーゲンがトロンボプラスチンによって析出したいのはトロンボプラスチンを含むような組織エキスには Cytofibrinokinase があって、これが線維素溶解酵素を活性化する為と見做されると述べている。

慶大外科中島⁴⁹)等は生理学教室岡本等と実験的プラスミンショックの際、プラスミンの増加、フィブリノーゲンの減少、血圧の低下と共に所謂 Oozing (出血傾向)を観察した。また東邦大栗津教授等⁵⁰)も手術及び実験的出血ショックによるプラスミン等の変動を報告している

(5) 内科領域

慶大内科五十嵐等⁵¹)は、本年度血液学会総会に於て、白血病、再生不良性貧血患者にみられる歯齦出血、鼻出

血の場合にプラスミンの増量を認めることを報告し、安部⁵²⁾も同様のことを認めている。群柳⁵³⁾は、アレルギー疾患、サルファ剤アレルギー、薬物中毒、亜急性細菌性心内膜炎、肝炎、膠原病(エリテマトーデス、鞏皮症)、内分泌疾患(クッシング氏病、バセドウ氏病、シモンズ氏病等)、毛細血管その他に線維素溶解現象を認めている。

一方 Macfarlane⁵⁴⁾ は Selye の Alarm reaction 警告反応における初期の組織蛋白質並びに血漿アルブミンの減少は、活性化されたプラスミンによって起るものであると考えている。Phillips⁴⁸⁾ も組織エキス中の線維素溶解酵素はどのように血中に移行するかについて Alarm reaction と関係するらしいと述べている。以上のことよりプラスミンと蛋白代謝の関係は甚だ重要と考えられる。

また Mole⁵⁵⁾ は生体内では肝臓から絶えずフィブリノーゲンが産生され、これはたえず血流中から取り除かれているが正常の状態でも少しはフィブリンの沈着が血管壁に起っている。正常の状態においてはプラスミンは血管壁へのフィブリンの過剰沈着を防ぐ重要な役目をなしているが、もしもこの線維素溶解酵素の平衡が破れ、プラスミンの作用が著しく阻害されると、フィブリンの血管壁への沈着が過剰に行われ、Duguid⁵⁶⁾ のいう如き機序によって血管壁のアテローム性硬化を起すに至ると述べている。そしてこのプラスミンの不足は感染症や悪液質にはしばしば認められる現象であるとしている。Astrup⁵⁷⁾ もまた線維素溶解現象が低下した場合には、血管内膜に余分のフィブリンが貯蔵され、アテローム性硬化の発生に関係があると述べている。この問題は甚だ興味がある問題で今後の発展が期待される。

我々⁵⁸⁾ は目下脳血管疾患の際の線維素溶解現象について研究しているが、高血圧症、動脈硬化症、脳出血、蜘蛛膜下出血等においてプラスミン活性値の増加を認めるものがあり、脳卒中後遺症においても同様の傾向を認めている。高血圧症等においてプラスミン活性値の上昇を認める患者が脳出血を惹起するか否かは今後の経過観察が必要であるが、卒中発作直後ではプラスミン活性値の増加を認めるものがかなりあり、興味ある所見である。今後症例を重ねて報告する予定である。

(6) 皮膚科領域

長崎大北村教授⁵⁹⁾ は成熟家兔の皮膚にクロトン油を塗布し皮膚炎を起させると、皮膚炎症状の強弱と線維素溶解現象が平行することを認めた。また 蕁麻疹 12 例、エリテマトーデス 22 例についてその大半に線維素溶解現象の陽性をみたと述べている。慶大横山教授等⁶⁰⁾ は、75 例のアレルギー性皮膚疾患(湿疹、蕁麻疹、皮膚炎)についてプラスミンを測定した結果、滲出の強い急性の皮膚炎には何れもプラスミン活性値が増加していることを

認められている。

(7) 小児科領域

上村⁶¹⁾ は小児急性腎炎患者 18 例中 17 例に線維素溶解現象を認め、慢性腎炎でも 6 例中 2 例に於て認め、本現象は腎炎症状の軽快につれて陽性を減ずるが、陰性化を見るのは腎炎諸症状消滅後 1~2 週目であると述べている。

以上の如く線維素溶解現象、あるいはプラスミンの活性化は臨床いろいろな場合に於て起ることが明らかにされてきた。プラスミンはこのように活性化されて蛋白質を分解するのであるが、蛋白質は分解されてポリペプチドとなる(アミノ酸迄は分解されない⁶²⁾)。ここに産生されたポリペプチドは種々なる有毒作用を示し毛細管透過性促進物質、ブラディキニン⁶³⁾、ヒスタミン様作用物質となることが推定されている。このことから考えて臨床的にプラスミンの著明に活性化される疾病におこる種々の障害は、プラスミンの作用によって生じたポリペプチドの有毒作用によるものと、強度のプラスミンの活性化によって血液凝固障害に迄発展したものと二つの場合があることが考えられる。

抗プラスミン物質

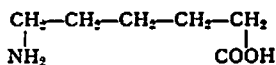
Jobling 等⁶⁴⁾ は 1914 年結核の増殖性病巣には蛋白分解酵素の強い拮抗物質が存在するが、乾酪性肺炎にはかかる拮抗物質が存在しないことを指摘した。彼等はまたこの蛋白分解酵素の拮抗物質に沃度を加えるとこの作用を失うことを認め、これが不飽和脂肪酸であろうと述べている。この抗蛋白分解酵素物質を血中より遊離して犬に前投与してアナフィラキシーを起させると Protease の上昇が起らず、アナフィラキシーが起らぬことを認めている。これが抗プラスミン酵素に関する最初の報告である。

Ungar¹¹⁾ は試験管内アナフィラキシーに際しプラスミンは極めて急速に活性化され、3~5 分の間にまた活性度を失う。またこのプラスミンに拮抗する抗プラスミン酵素も 15 分後に最低値を示し、24 時間後には再び正常値に戻ることを指摘した。この抗プラスミン酵素は血清中に常に存在しているプラスミン酵素の阻害物質で、Loomis¹⁹⁾ 等によってこれはアルブミン分画に含まれていることが報告された。岡本等¹²⁾ はこれを確認すると同時にオイグロブリン分画の中にも性質の異った抗プラスミン酵素の存在することを見出した。そしてこのプラスミンの見掛け上の活性度は常にプラスミン酵素と抗プラスミン酵素能の動的なバランスによって示されているものであると理解されるに至った。更に岡本等⁶⁾ は抗プラスミン酵素は血液エステラーゼによりその前段階物質である抗プラスミン酵素原より生成されてくるものである

うと考え、この物質を Proantifibrinolysin と仮に名付けた。かくて出現した抗プラスミン酵素はやがて崩壊されてゆく。これは人工的には H_2O_2 の添加によって著明に抗プラスミン酵素能は減弱することを認めた。かくて岡本等²¹⁾は抗プラスミン物質の合成にのり出し、350 数種のうちより、イブシロン・アミノ・カブロン酸の合成に成功し、これを臨床的にプラスミン酵素の増加する疾患に対して応用しようようになった。

臨床的に抗プラスミンを応用した報告は、Smith³³⁾ が妊娠悪阻の際にプラスミン活性度が増加し、治ると抗プラスミンがふえることを認め、悪阻の治った患者の血中より抗プラスミンをとり、これを悪阻の患者にさすと治ることを認めた。すなわち月経毒を中和する因子が偽性グロブリン B 型中にあり、これを注射すると月経痛の消失、妊娠中毒症に血圧下降、浮腫消失、尿蛋白減少をきたすと述べている。

岡本等が合成したイブシロン・アミノ・カブロン酸は強力な抗プラスミン作用を有し、しかも毒性が甚だしいことを実験的に証明した。本剤は、 $0.2 \times 10^{-5} \text{mol}$ という低濃度でプラスミンを強力に阻止する作用があり、安全量はマウスに静注で 1g/kg という極めて低い毒性である。本剤の構造式は次の如くで無色柱状結晶、水に可溶性で



ある。本剤はイブシロン（第一製薬）の名称で市販された。

佐藤⁶⁷⁾はフィブリン平板法により、人のプラスミン、トリプシンに対するイブシロンの抑制作用を検討した結果、人のプラスミンを抑制し、その抑制度はイブシロンの濃度と比例し、トリプシンは抑制しなかったことを報告している。Ablandi⁶⁸⁾も又イブシロンがプラスミン抑制効果のあることを実験的に確認している。

我が国ではイブシロンに対する効果は臨床各科の広い領域にわたり、現在いろいろ研究されているが、次に従来迄発表されている成績について述べる。

(1) 産婦人科領域

慶大佐藤講師³³⁾は、婦人科領域に於てプラスミンの活性化される疾患について抗プラスミン剤イブシロンを使用した結果、次の如き効果を報告している。すなわち妊娠悪阻、出血性メトロパチー、月経困難症、切迫流産、小児湿疹等に著明な効果を認めている。

	有効	稍々有効	無効
妊娠悪阻	76.9 %	15.4 %	7.7 %
出血性メトロパチー	92.0 %	—	8.0 %
月経困難症	66.0 %	34.0 %	—
切迫流産	62.0 %	20.0 %	18.0 %
小児湿疹	45.0 %	22.0 %	33.0 %

大塚³⁶⁾も 41 例に使用し、妊娠悪阻 77 %、晩期妊娠中

毒症 50 %、レントゲン宿酔 66 %、出血性メトロパチー 100 %、月経障害 70 %、切迫流産 1 例有効で、41 例中 76 % に有効な結果を得たと述べている。

この他、妊娠悪阻に対して谷村⁶⁹⁾、久保田⁷⁰⁾、メトロパチーに対して高山等⁷¹⁾の報告があり、何れも高率に於てその有効性を認めている。

(2) 皮膚科領域

長大北村教授⁵⁹⁾は、アレルギー性皮膚疾患と思われる寒冷蕁麻疹、湿疹等 15 例にイブシロンを投与した結果は有効、無効相半ばしている。これらの中有効例は何れも先ず痒疹の減退が起り、次いで皮疹の消失する傾向が見られたと述べている。

伊崎⁷²⁾等は急性湿疹 15 例、急性及び亜急性湿疹 1 例、急性及び慢性湿疹 2 例及び慢性湿疹 2 例にイブシロンを投与した結果、炎症の高度な、発赤腫脹、滲出性変化の著明な急性湿疹に対して極めて有効に作用することを述べている。この外、安部⁷³⁾、山本⁷³⁾、高橋⁷⁵⁾、桜根⁷⁶⁾、横山⁶⁰⁾等、外松⁷⁷⁾、神村⁷⁸⁾等の多くの報告が見られるが、何れも湿疹、皮膚炎、蕁麻疹、薬物疹等に対してかなり著明な効果を認めている。

(3) 小児科領域

諸橋⁷⁹⁾は小児喘息患者 17 例にイブシロンを使用した結果を報告している。1 回量 2~4 cc を隔日に数回筋注した結果、8 例 (47.1 %) は注射後発作の軽減又は消失をみた。症状の消滅は注射後数時間に始まるが、3 例は 1 日後に再発を起している。顕著な例は 1 回の注射で呼吸困難、喘鳴は消失し、ラ音の消失をみたと述べている。

外松⁷⁷⁾等は、小児湿疹 20 例 (急性 17、慢性 3) に用いて経過不明の 2 例を除き、18 例中著効 5 例、有効 5 例、稍々有効 7 例、無効 1 例の成績を得、ビタミン C の併用が更に有効であると述べている。

飯沼⁸⁰⁾は小児急性腎炎 11 例に使用 (1 日 2 cc 13~37 日連日静注) した結果、赤沈、血圧は著明に改善され、尿蛋白、尿中赤血球数は半数以上に好転し、11 例中 10 例 (90.9 %) は 3 月以内に軽快退院したことを報じている。

糸賀等⁸¹⁾はツベルクリン液と共にイブシロンを皮内注射するとツベルクリン反応の陽性度が減弱することを認めている。

(4) 放射線科領域

後藤等⁸²⁾はレントゲン宿酔患者 (主として癌患者) にイブシロン 5 % 溶液 20 cc 静注又は 5 % 5 cc 筋注を 1 日 1 回 10 日間行った。29 例について行った結果、症状消失又は軽快したものは、

イ) イブシロンのみを与えた効果	60 %
ロ) イブシロン+糖液+VB ₁ 使用群	75 %
ハ) 糖液+VB ₁	50 %

二) 無 処 置

10%

で、イブシロンの注射がレントゲン宿酔に効果があった事を述べている。

佐藤⁵³⁾等も婦人科癌患者のレントゲン宿酔の際プラスミン活性値の増加を認め、これにイブシロンを使用して出血傾向の改善、症状の改善をみている。赤土⁵⁴⁾も22例のレ線宿酔患者にイブシロンを投与して著明な効果を認め、またレ線治療と共にイブシロン投与により宿酔の発生を予防し得たことを述べている。

(5) 内科領域

東野⁵⁴⁾等は再生不良性貧血の急性型の症例の白血球減少に対してイブシロンを使用し効果を認めた(1,500→5,000)ことを述べ、プラスミン活性を強力に阻害することによって発揮された抗アレルギー作用が体蛋白崩壊を抑制し、多くの有害な作用物質の骨髄系への負荷を軽減せしめることに役立つことがその機序の一因であろうと述べている。

五十嵐等⁵¹⁾は、白血病、再生不良性貧血に見られる歯齦出血、鼻出血に対してイブシロンが有効であることを報告し、安部等⁵²⁾も同じく血液疾患の出血に対しプラスミン活性値の増加せるものにイブシロンが効果のあることを認めている。福武等⁵⁰⁾も同様の結果について報告している。

(6) 大量輸血

土屋³⁷⁾は保存血のプラスミンはすべて正常値以上で、イブシロン添加保存血のプラスミン活性値はすべて正常値以下で、保存血中の活性化されたプラスミンと蛋白分解産物である有毒物質と一緒に輸血されているいろいろの副作用を惹起するもので、イブシロンの添加により輸血の副作用を防止することが出来ることを述べている。

徳沢助教授⁸⁷⁾は本年度医学会総会シンポジウム「大量輸血に関する諸問題」のうちで、中或いは後視床下部破壊によって線維素溶解現象が抑制されることを認め、本現象の中性枢関与を示唆し、岡山大砂田教授⁸⁸⁾は「大量保存血輸血にともなう出血傾向とその対策」に於て予防的処置としてイブシロンの投与による線維素溶解現象の防止が有効であることを述べられた。

(7) ペニシリンショック

各種のショックの際に線維素溶解現象が起り、プラスミン活性値がふえることが認められており、当然その対策としてイブシロンの使用が考慮される。近年ペニシリンショックの死亡する者が多く、各種の処置が講ぜられているが的確なるものがないが、本ショックに対するイブシロンの効果については、第一線の開業医家の貴重な経験がある。山田⁸⁹⁾、小林⁸⁹⁾、稲葉⁸⁹⁾、矢倉等⁸⁹⁾はペニシリンショック例にイブシロンを使用し、何れも数分以内にショックより回復した例の経験について述べてい

る。かかる際にはまず試みるべき方法であろうと考える。

む す び

以上、生体の線維素溶解現象におけるプラスミン酵素の概略について述べ、抗プラスミン物質であるイブシロン・アミノ・カブロン酸(イブシロン)の臨床効果について述べた。

本拙文が臨床医家に何等かの参考になれば望外の幸である。

文 献

- 1) Dastre, A.: Arch. de Physiol. norm. et path., 7: 408, 1895, cit from(2)
- 2) Rosemann, M., Biochem. Z., 112: 98, 1920.
- 3) Macfarlane, R. G.: Pilling, J., Lancet, 2: 662, 1946.
- 4) Christensen, L. R., et al.: Physiol. 28: 559, 1945.
- 5) Seegers, W. H., et al.: Arch. Biochem., 7: 15, 1945.
- 6) 岡本彰祐, 塚田裕三: 慶応医学, 28, 295, 1951.
- 7) Loomis, E. C., et al.: Arch. Biochem., 12: 1, 1947.
- 8) Nolf, P.: Arch. Internat. de Physiol., 6: 306, 1908.
- 9) Rocha e Silva, M.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 61: 379, 1946.
- 10) Ungar, G.: Lancet, 708, 1947.
- 11) Ungar, G.: J. Exp. Med., 70: 39, 1949.
- 12) 岡本彰祐, 塚田裕三, 高雄幸一郎: 生物科学, 第2巻, 第3号, 55頁, 1950.
- 13) 岡本彰祐: 抗原抗体反応をめぐるシンポジウム, 1949, 結核性炎症の成り立ちについてのシンポジウム, 1949.
- 14) Macfarlane, R. G.: Lancet, 1: 10, 1937.
- 15) Lientiev, I. F.: Priroda 2, 1950, (Moskwa 医学評論 No. 3, 1950による)。
- 16) 岡本彰祐他, 疲労共同実験(疲労共同研究班編), 1950, 大阪。
- 17) Christensen, L. R.: J. Gen. Physiol. 28: 363, 1945.
- 18) Loomis, E. C., et al.: Arch. Biochem. 12: 1, 1947.
- 19) Loomis, E. C., et al.: Arch. Biochem. 20: 444, 1949.
- 20) 塚田裕三: 日本生理学雑誌, 第15巻, 627, 1953.
- 21) 岡本彰祐他, British Patent Specification 1950.
- 22) Sherry, S., et al.: Physiological Reviews, 39: 343, 1959.
- 23) Macfarlane, R. G. & Biggs, R.: Lancet 2: 862, 1946.
- 24) Imperati, L.: Riforma Med., 53: 1694, 1937.
- 25) Tagnon, H. J.: J. Clin. Invest., 24: 1, 1945.
- 26) Tagnon, H. J. et al.: Am. J. Physiol., 143: 644, 1945.
- 27) Morawitz, P.: Beitr. Chem. Physiol. & Path., 8: 1, 1906.
- 28) Yuldin, S. S.: Lancet, 2: 360, 1936.
- 29) Latner, A. L.: Lancet, 1: 194, 1947.
- 30) Kaulla, K. N.: Schweiz. Med. Wehnschr., 77: 313, 1947,
- 31) Biggs, R. & Macfarlane, R. G.: Lancet, 1: 402, 1947.
- 32) Macfarlane, R. G. & Pilling, J.: Nature, 159: 779, 1947.
- 33) Smith, O.W.: Am.J. Obst. & Gyne., 54: 201, 1947.

- 34) Reid, D. E., et al : J. A. M. A., 161 : 1244, 1956.
- 35) 佐藤彰一 : Medical Digest, 17 : 14, 1954.
- 36) 大塚英郎 : 慶応医学, 33 : 199, 1956.
- 37) 土屋恭一 : 慶応医学, 34 : 191, 1957.
- 38) 野田克巳 : 産婦人科学会総会発表, 1959.
- 39) 太田 晁 : 同上。
- 40) 大橋敏郎 : 同上。
- 41) 田代仁男 : 同上。
- 42) Coon, W. W., & Hodgson, P. E. : Surg. Gyn. Obst., 95 : 717, 1952.
- 43) Hodgkinson, C. P. et al : Obst. Gyn. 5 : 465, 1955.
- 44) Truelove, S. C. : Cl. Sci., 11 : 107, 1952.
- 45) Scott, E. V. Z., et al : Surg. Gyn. Obst., 99 : 679, 1954.
- 46) Tagnon, H. J., et al : Cancer, 6 : 63, 1953.
- 47) Mackay, D. G., et al : Cancer, 6 : 862, 1953.
- 48) Phillips, L. L., et al : Am. J. Obst. Gyn., 71 : 342, 1956.
- 49) 中島哲夫, 岡本彰祐他 : 第38回慶応医学会総会発表, 1958年(11月)
- 50) 粟津三郎他 : 外科学会総会発表, 1959(4月)
- 51) 五十嵐忠平他 : 第21回日本血液病学会発表, 1959(4月)
- 52) 安部 英他 : 同上。
- 53) 畔柳武雄 : 線維素溶解酵素, 医学書院, 1954.
- 54) Macfarlane, R. G. : Blood, 3 : 1167, 1948.
- 55) Mole, B. J. Path. Bact., 60 : 413, 1948.
- 56) Duguid, S. M. : J. Path. Bact., 58 : 207, 1947.
- 57) Astrup, T. : Lancet, 2 : 565, 1956.
- 58) 五島雄一郎 : 未発表。
- 59) 北村精一 : 臨床皮膚泌尿器科, 9 : 3, 1954.
- 60) 横山 勉他 : Keio Journal 発表予定。
- 61) 上村輝男 : 臨床内科小児科, 11 : 6, 1956.
- 62) Downie, G. D., & Clifton, E. E., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 71 : 138, 1949.
- 63) Rochea & Rimington : Biochem. J. 43 : 163, 1948.
- 64) Ratnoff, O. D. : J. Exp. Med, 88 : 401, 1948.
- 65) Duthie E. S., & Chain., Brit. J. Exp. Path., 20 : 417, 1939.
- 66) Jobling, J. W. : & Peterson, W., J. Exp. Med, 19 : 383, 1914. 18~22 (1913~23).
- 67) 佐藤 智 : 日新医学, 46 : 161, 1959.
- 68) Ablandi, F. B. : et al : Personal Communication.
- 69) 谷村久康 : Medical digest No. 23.
- 70) 久保田一彦他 : Medical Digest, No. 18.
- 71) 高山章夫他 : Medical Digest, No. 24.
- 72) 安部達義他 : 臨床皮膚泌尿器科, 9 : No. 12, 1955.
- 73) 山本勉也 : 臨床皮膚泌尿器科, 9 : 521, 1955.
- 74) 伊崎正勝他 : 臨床皮膚泌尿器科, 9 : 581, 1955.
- 75) 高橋康一 : 臨床皮膚泌尿器科, 10 : No. 6, 1956.
- 76) 板根好之助他 : 皮膚と泌尿, 18 : 434, 1956.
- 77) 外松茂太郎他 : 臨床内科小児科, 11 : 387, 1956.
- 78) 神村瑞夫他 : Medical Digest No. 23, 1956.
- 79) 踏橋健雄他 : 臨床内科小児科, 10 : 571, 1955.
- 80) 飯沼秀雄他 : Medical Digest No. 43, 1959.
- 81) 糸賀。
- 82) 後藤五郎他 : 臨床内科小児科, 10 : 571, 1955.
- 83) 佐藤彰一 : Keio Journal 発表予定。
- 84) 東野俊夫他 : 臨床内科小児科, 10 : No. 1, 1955.
- 85) 赤土洋三 : Medical Digest No. 18.
- 86) 福武勝博他 : 第21回血液病学会総会報告, 1959.
- 87) 徳沢邦輔 : 第15回日本医学会総会「大量輸血」シンポジウム, 1959.
- 88) 砂田輝武 : 同上, 1959.
- 89) 山田有時他 : Medical Digest No. 28. 1956.

(日本医師会雑誌 42 (5) 257 (1959))

線維素溶解阻止物質とその臨床

東京大学医学部 田坂内科

安 部 英
佐 藤 智

I. はしがき

線維素溶解現象（以下線溶）は近時各方面より注目され、血栓、栓塞症や漿膜腔内、髄膜腔内およびその他手術創などの癒着を溶解する手段として広く各科臨床の治療に応用せられるようになったが、この現象は一般に、過度の運動や労傷、あるいは外傷、火傷、電撃傷、手術の際、またペニシリン・ショック、発熱反応、電気ショック、各種薬物の急激な輸注の際などに認められ、さらに急死体、ことに窒息屍体の血液中やアレルギーあるいはアナフィラキシー症状を起したもので本現象の著明な亢進のあるところから、今や広くいわゆる汎適応症候群の部分症状として本現象は起るものと考えられるようになった。

実際内科方面でも再生不良性貧血や白血病、血小板減少症などの血液疾患を始めとして、各種肺、肝、心、腎疾患や高血圧、ことに脳卒中発作や脳腫瘍の例でこの線維素溶解能が上昇し、時にはそれによって著明な出血を見ることがあり、また皮膚泌尿器科における湿疹その他アレルギー疾患、産科婦人科領域における羊水浸潤、胎盤早期剥離、死胎児長期子宮内停滞、分娩後胎盤片子宮内残留などの分娩時障害や平常の機能的出血、月経困難症の原因が本現象と密接な関係があることがわかり、さらにまたX線照射による宿酔現象や輸血の際における副作用、中でも出血症状にこの線溶がある程度の役割を演じていることが信じられるようになった。したがってこれら種々の現象や症状の予防ないし治療には当然この線溶を防止ないし抑制することが必要となり、本稿にはこの線溶阻止物質について2,3の実験的所見ならびにその臨床的应用について述べることにする。

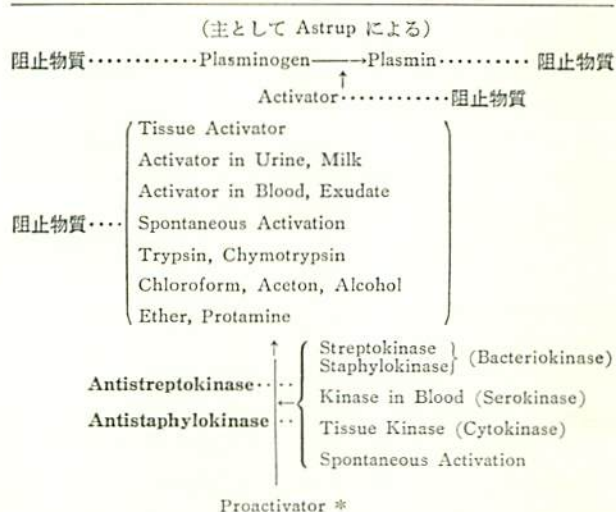
II. 線溶現象の機序とその阻止物質

線溶現象発現の機序については種々の説が考えられ、多くの論議が重ねられて、今日でもなお結論に達したというわけではなく、ことに生体内におけるものと試験管内におけるものとを直接結びつけることは困難であるが、ここではわが国でも一般に広く

採用せられている丁抹の Astrup 博士の見解によることとし、これを第1表に示した。

これらの詳細については別の機会に述べることにするが、線維素(原)を直接溶解する物質 plasmin(PL)は生体内では大部分がその前駆物質である plasminogen(PLG)の形で存在し^{1,2)}、これが activator (Act) (賦活体または活性化素)によって活性化される。この Act には組織中にあるもの (tissue activator)^{3,4)}、尿中にあるもの (uroactivator)⁵⁾、血液または滲出液など体液中にあるもの (plasma & exudate activator)^{6,7,8)} などが直接証明されており、またこの外 PLG そのものを室温に放置する場合や⁹⁾ 血しょうからその分屑をつくる過程のうちに自然に活性化されること¹⁰⁾、さらに trypsin, chymotrypsin によって賦活され¹¹⁾、chloroform, acetone, alcohol, ether, protamine などの処理によって活性化されることもよく知られている^{1,2,12,13)}。しかしこの activator も始めから活性型としてあるのではなく、生体内ではその前駆物質である proactivator (Pro-A) として多

第1表 線維素溶解現象の機序



* Proactivator についても Astrup および Müllertz らはさらに細かく分けているが、その詳細は別の機会に述べたい。

く血しょう中に存在し、これがまた別の賦活体によって活性型に転化される。この賦活体の中で最もよく知られているのが streptokinase (SK)^{14, 15)}, staphylokinase¹⁶⁾ などの細菌性のもので、その外に血液中や細胞中にも同様な作用をもつ物質が想定されている。

したがって上述の線維素溶解系に対する阻止物質も第1表にも見られるように、種々の段階のものがあり¹⁷⁾, すなわち PL そのものに対するもの外 PLG に対するもの, Act に対するもの, および各種 kinase に対するものなどがあり、その上 trypsin や chymotrypsin に対する阻止物質もまたこの PL 系に対して抑制効果を発揮する。

しかして実際生体内においては、これら阻止物質は線維素と一定の動的平衡を保って生体の内的, 外的環境に順応し、ある時は酵素側が優位に立って溶解を進行させ、またある時は阻止物質側が優位に立って溶解をおさえ、たえず生物の代謝、ことに線維素原の代謝や血液凝固に関与しているものと思われる。以下これら阻止物質の中でも比較的検索の進んでいる、血液その他体液中に存在するいわゆる antiplasmin (抗プラスミン: 抗-PL) および anti-streptokinase (抗-SK) trypsin inhibitor について述べ、ことに比較的簡単な構造をもった合成阻止物質 ϵ -aminocaproic acid (第一製薬の Ipsilon) の作用機序ならびにその臨床的応用について述べて見よう。

III. 抗プラスミン

抗-PL に関する系統的な検索を行なったのは Rosemann (1922)¹⁸⁾ が最初である。彼は血清、ことに筋膜滲出液から線溶抑制物質を分離し、これに thromboligin と命名した。これが果して現在抗-PL として取扱われているものと同じであるかどうかは問題であるが、彼が記載した thromboligin の性状は現在抗-PL として取出されたものと極めて符合していて、第2表にいわゆる抗-PL の性状の一部を示した。著者らは現在主として尿または血清をイオン交換樹脂で吸着処理した後、ピクリン酸でこれを抽出し、¹⁾飽和の硫酸で塩析して作っている^{19, 20)}、その大部分はアルブミン分層に属すると思われるが、それより低い硫酸飽和で得たグロブリン分層中にも同様の作用をもったものがある。Astrup は牛の肺組織から抗-PL を抽出している²¹⁾、血小板にも抗-PL 作用のあることを著者らは認めている²²⁾。Jensen²³⁾ は血清の電泳像で、アルブミンの部分泳動速度の速い抗-PL 分層とそれの遅い抗トロンビン分層とに分けて両者を区別した。血しょうまたは血清を稀釈すると、この抗-PL の力価が急速に減弱するのに反し、PL は稀釈の影響をうけることが比較的少くてその作用が表面に現われてくるので¹⁹⁾、線溶現象の測定や意味づけに際し

ではこの点に十分な考慮が必要であって、その測定値に再現性が乏しかったり、各研究者によって臨床例の評価に見解が異なりする原因の一つとなっている。従って前述したように、PL と抗-PL とが一定の動的平衡を保って互に抑制し合っている際、この両者の結合は余り強固なものではなく、稀釈によって容易にこの結合がとけるものと考えたい。著者はこの両者の反応機序は量論的であるような印象をうけているが、詳細は今後さらに検討を続けたく、また、この反応を検べる際、基質の濃度を高くすると、抗-PL 側の作用が強くなってくるが、これは基質中に抗-PL が含まれているためによるのか、基質が PL と competitive に抗-PL と結合するためであるのか未明である。

しかして PL と抗-PL との反応は比較的緩徐に進行し、通常 PL の不活性化が最高に達するまでに大体 20~60分を要する。その速度は ACTH, cortisone, splenin A によって促進される²⁴⁾、この際そのために抗-PL の量がまたよるには思われない。corticosterone, desoxycorticosterone にはこの促進作用はなく、あるいはむしろこの反応の進行を抑制するようであり、splenin B もまたこの反応に対して逆行的である。

PL は抗-PL だけでなく他の trypsin 抑制物質によっても不活性化されるが、その中 trypsin inhibitor については後章で簡単に触れることとする。

つぎに抗-PL が免疫学的な抗原抗体反応性のものであるか否かは目下追索中であるが、PL を注射した後も血清の抗-PL 力価は軽度の見かけだけの上昇を見せるだけであって、目下のところは否定的な成績を得ている。またこの際凝固因子に対しても何ら作用を現わさなかった。

臨床的に抗-PL が増加する疾患としては、肺炎、イレウス、冠血栓、心内膜炎、悪性貧血、その他二次性貧血、白血病、癌、淋巴肉芽腫症、結核、梅毒、大量の胃出血または胃穿孔などがあげられ、ACTH、向甲状腺ホルモン、サイロシンなどの注射によっても増量することがあるが、脳下垂体や副腎の別出はこれを減ずるといわれており、前にも掲げた手術やショック、外傷、X線照射時などに線溶現象が現われるのは、この抗-PL の減少によるものであるという説もある²⁴⁾。抗-PL を抑制する薬物としては硫酸プロタミン、トルイジン青²⁵⁾ などがあり、ACTH, cortisone の注射の後で上述とは反対に自然的線溶現象の現われることがあって、しかも実際には抗-PL の増量など証明できないことがしばしばあり、これは未だ全く未解決の問題で、慶応大学の五十嵐博士も同様の結果を得ておられる²⁶⁾。

IV. 抗ストレプトキナーゼ

連鎖球菌による疾患に罹った患者の血しょう中にはしばしば SK 阻止物質が含まれていて、例えば猩紅熱²⁷⁾や種々のロイマチス性疾患²⁸⁾、喘息などのアレルギー疾患に際してこの抗 SK の増量することが報告されている。感染症によって死亡した屍体の血液中で線溶現象の起らないことのあるのは、多分その中に線溶抑制物質があるためであろう。

著者らは家兎に5~7日おきに筋注用バリダーゼ(SKとして最初3,000~5,000単位、次回からは2,000~3,000単位宛増量する)を投与しながら、毎回注射の前に採血して血しょう(または血清)を作り、これを一定力価をもつ SK 溶液と混ぜて加えた血しょう(血清)のために SK 活性が低下して行くのを追求すると、注射の回数が増すとともに漸次血しょう(血清)中の抗-SK 能が増強するのを認めた。またこの際各血清の電気泳動像を作り、その各分層について抗-SK を検討すると、アルブミンにも多少の SK 阻止作用を認めたが、その強さは各血清について殆んど差異がなく、 γ -グロブリンに極めて著明な、しかも注射回数が増すとともに次第に増強する SK 阻止作用を認めた。目下この実験例数を加えており、改めて報告する予定である。なお抗-SK の理化学的性状の一部を第2表に掲げた。

第2表 抗-PLおよび抗-SKの理化学的性状

	抗-PL	抗-SK
蛋白質の種類	アルブミン(?) グロブリン(?)	グロブリン
Cohn 分層	V	IIおよびIII
対熱性	乾燥:50度90日 溶液:25度数日)持続	56度30分
等電点(pH)	3.75	
硫酸塩析	50~70%(時に30~40%)	
溶解性	水、生食水に易溶	
透析性	不能	不能
クロロホルム エーテル処理	変性	

V. トリプシン阻止物質

trypsin inhibitor (T.I.:トリプシン阻止物質)もまた線溶現象を抑制する重要な物質である。この物質に関しては Northrop, Kunitz らの見事な業績があり、ここではこれについて詳説する紙面がないが、実際人体内に存在し、尿などにも排出せられて、線溶のみならず血液凝固や一般蛋白分解に対し重要な役割を演じているものと思われる。

各臓器中における本物質の分布状態には動物差、個体差があるが、臓器中で最も含有率の高いのは脾臓であって、その外肺や腎、腸管内などにも証明せられ、血しょう中からも分離されてその量は多食時、中毒時などに増加する。ことに婦人では妊娠と密接な関係があつて尿中への

排出がまし、また初乳中には相当高濃度に含有せられるという²⁹⁾。

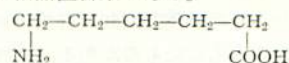
この物質はすでに結晶としてかなり純粋な形で取出されているが、これは一種のグロブリンで薄い酸、アルカリ、塩類の溶液に容易にとけるが、Seitz や Berkefeld の濾過板は通過せず、含水炭素は含まず、280m μ に吸収帯があり、252m μ での吸収が最小である。pH 4.2~4.8で溶解度が最少であり、煮沸によって作用を失う。血しょう中からのものは脾臓や初乳からのものに極めてよく似て、電解質のイオンがなくともよく T. と量論的に働くようで、chymotrypsin に対しても抑制効果を見出し、合成基質 benzoyl-L-arginin ethylester に対しては T. との間に competitive の阻止作用があることが証明された³⁰⁾。

また本物質は血液凝固機構に対しても抑制効果をもち、ことに第2段階のプロトロンビンがトロンビンに転化する際の中間産物の変化を阻止し、第V因子の活性を抑え、トロンボプラスチンにも阻止的に働くようである。

脾臓から作った阻止物質の量と T. 作用の抑制された程度が量論的で一定の直線的関係をなすことは上述したが、PL に対する抑制には T. の場合に比してはるかに多量を要し、また作用発現までの時間的経過にも差違があつて、この二種の阻止効果は異なるものであるようではあるが、これが果して異った物質単位によるものであるか、または同一の物質が異った酵素に対して異った反応形式をとるものであるか未だ決定的ではない。最近著者の嘗ての共同研究者 Faarvang³¹⁾ が妊娠の尿中における本物質の排出を追求して、これが同じく尿中の 17-Ketosteroid や Ketogenic steroid の排出と平行し、corticotrophin, cortisone などが本物質の排出を増して、下垂体・副腎系と T. H. 排出との間に密接な関係のあることを見出したのは面白い所見である。

VI. ϵ -aminocaproic acid (第一製薬 Ipsilon)

本邦で始めて PL に対する阻止作用が発見されたイブシロンは³²⁾、白色の少し苦味があり、つぎのような構造式をもった結晶性粉末である。



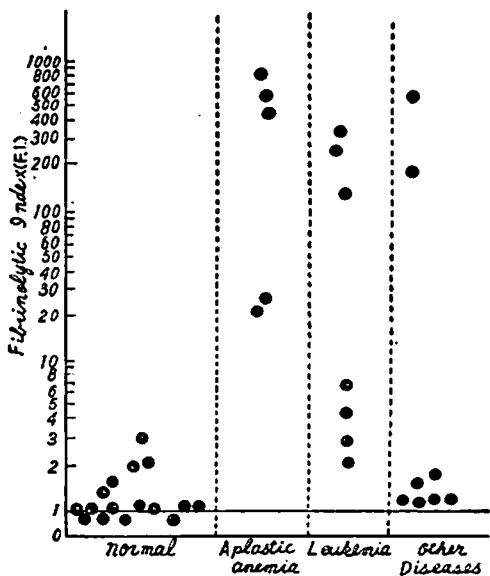
著者らはフィブリン平板法を用いて、この物質は PL および Act に対して阻止効果をもち、この両者の間の反応の反応形式は大体量論的であることを確めた^{33,34)}。しかしこの物質は T. に対して何ら阻止効果を示さず、その作用は PL に対して選択的であった。現在人工的に純粋な形で大量に合成ができ、相当高濃度に人体内に輸注しても殆んど副作用がなく、しかも他の蛋白分解酵素やその他に影響がなくて PL のみに選択的に作用する本

物質は、この方面の治療に用いられる唯一のものであっても差支がなく、また単に治療上に重要であるばかりでなく、線溶現象本態の研究にも欠くことのできない物質である。この物質に関する基礎的検索ならびに臨床的应用については慶応大学で広範な研究が行われ³³⁾、湿疹その他皮膚・泌尿器疾患、性器出血、月経困難症などの産科婦人科疾患、脳出血その他の脳循環異常、X線照射後や輸血後の副作用などに対して効果のあることを証明しており、著者³⁴⁾らや福武ら³⁵⁾も2,3報告するところがあったので、詳細はそれぞれ原著を参照され度いが、ここにはその後の本剤使用例をも含めてその大要を報告したい。

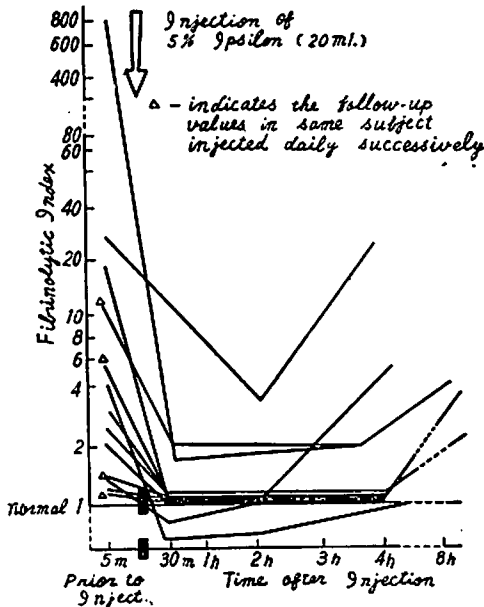
著者らは人の血液中における線溶現象測定に現在主として euglobulin 溶解時間法を採用し、0.025% のフィブリノゲン液を基質に用いてこれに被検血しょう euglobulin 分層検体を混じたものにトロンピンを添加し、できたフィブリン塊の溶解時間が200分である場合をfibrinolytic index (F.I.) 1.0として、各被検血しょうについての溶解時間を、溶解時間とPL濃度とを両座標とすると両対数図表の上においてF.I.を求めると、第1図に示すように、正常人の平均はほぼ1であるが、再生不良性貧血、白血病、紫斑病などでは高値を示し、中には200~800にも及ぶものがあった。

原則としてイブシロンはF.I.の高いものに使用したが、症例中には出血傾向とF.I.とが必ずしも平行しないものがあったので、F.I.の低い患者でも出血傾向のあるものにはこれを使用した。使用量は通常5%溶液20ccを静注したが、状況に応じ20%溶液10~20ccを静注、または錠剤(1錠中500mg)を1日5~10個経口投与した

第1図 Fibrinolytic Index Normal Subjects and Patients of Various Diseases



第2図 Inhibition of ϵ -aminocaproic Acid upon Fibrinolysis of Streaming Blood, (Euglobulin lysis assays.)



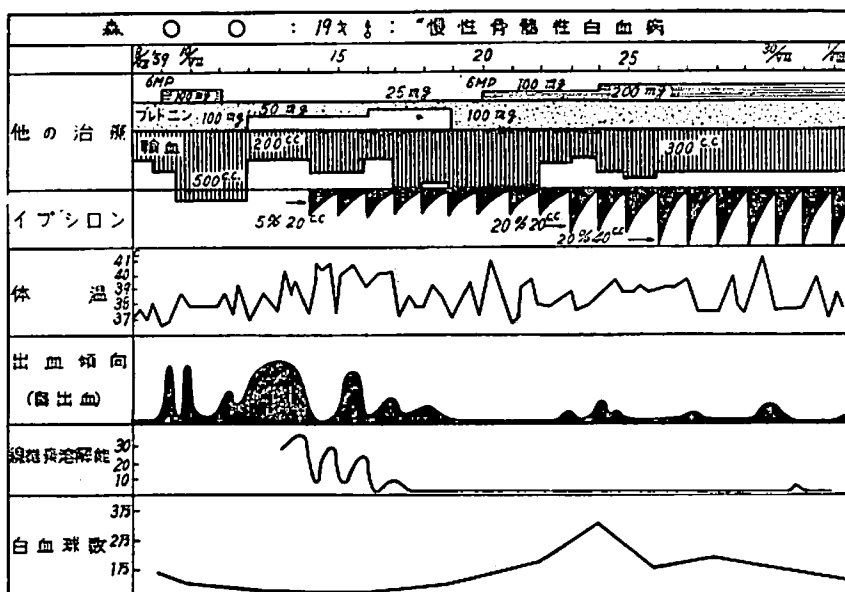
こともある。

F.I.の高い患者にイブシロン(5%, 20cc)を静注すると、第2図に示すように、注射後10~30分でF.I.は低値を示し、この低値は2~3時間継続した後、4時間目頃より次第に旧値に復したものが多かった。適当に反復注射すると、この低値を持続することができ、また注射当初の効果が十分でなかったものも漸次階段状に低下した。したがってイブシロンの持続的効果を得るためには少くとも4時間毎に注射する必要があり、場合によっては5%液の代りに20%液を使用する方のよいこともある。著者らは通常初め5%液を20cc静注し、F.I.の上で効果の認められない場合は1時間後に再注射を行い、さらに効果の明らかでない場合は20%液を用いることにしている。

第3表 ϵ -ACAを投与した症例

	再生不良性貧血	白血病	血小板作用	肝臓	筋肉	白色尿	月経過多症	計
総数	5	7	5	2	2	1	1	24
投与前にF.I.の高値のもの	3	3	3	2	1	1		13
正常値のもの	2	3						6
不検のもの	1	2	1			1		5
投与後F.I.の低下したもの	3	2	3	1	1			10
臨床症状のみ改善したもの			1			1		2
	有効例数							12

第3図 症 例 1



現在までに著者らがイブシロンを投与した患者は 24 例で、第3表に示す通りであるが、この中 F.I. の低下、または臨床症状の改善を認めたものは 12 例であった。なおイブシロン投与前に F. I. が高値を示した 13 例について見れば、その中 10 例で F. I. が低下して臨床症状も程度の差はあれ改善されてその有効率は 76% であった。

著者らは本剤適応の中心を出血性素因におき、臨床症状もこれによって改善されたのであるが、元来再生不良性貧血や白血病などにおける出血性素因の原因は複雑であるべく、線溶現象の亢進のみで説明困難なことはいうまでもない。本剤の使用効果が症例数で 50% 程度であったのもこれによったものであろうが、とにかく線溶現象の亢進を示したものでその効果が著明であり、また本剤使用によって特に著しい副作用がないのであるから、線溶現象の測定ができない場合でも一応本剤をある期間使用することは無意味でないと思われる。

また一方、つぎの症例 1 にも述べるように、本剤の使用によって F. I. は次第に低下し、出血も漸次減少、ついに停止したところ、投薬中止によって再び出血を起した例で、F. I. はなお 1. 以下で正常値を保っており、これに改めて本剤を投与すると再び出血の止ったような場合が認められたことから、本剤による止血効果を全部線溶現象抑制作用によって説明することは困難で、これ以外の因子が関与していることが想像され、著者らは目下これの検討を続けているので不日発表できると思う。

つぎに著効のあった代表的 2 症例をのべると、

〔症例 1〕 I. M. 19 歳、男

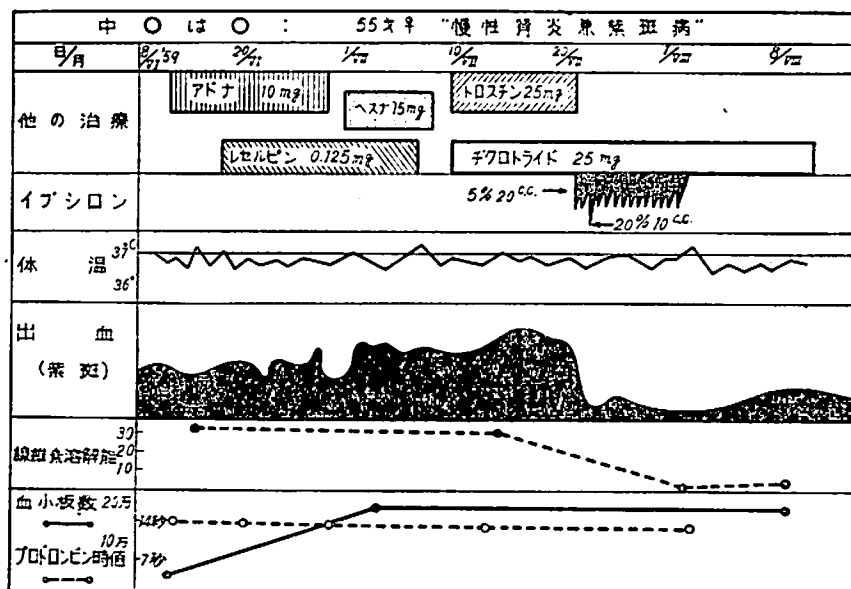
慢性骨髓性白血病。(第3図)

1956 年 4 月、約 10 万の白血球数と貧血により白血病と診断され、6 MP, Myrelan, Nitromin その他の投与により一時緩解し、その後も適時治療を続けている中、1959 年 4 月頃より頑固な鼻出血が起り、貧血も顕著となり、白血球数は 3 万程度であった。元より各種代謝拮抗剤を投与したが、今回は余り奏効せず、脾腫も大きくなった。鼻出血のほかは歯齦出血が加わり、ビタミン K.C.P., アドレノクローム製剤、トロンボゲン、トロンブリン、クラウデン、タコステプタン、トロステン、マネールなどの注射とともに出血部位にはトロンボプラスチン末の塗布、脱脂綿スポンズルなどの鼻腔挿入を行ったが、ほぼ同様の状態を 2 ヶ月以上に亘って続けた。

同年 7 月における血液所見は、末梢血で色素 61%, 赤血球数 229 万、色素指数 1.3、白血球数 14,400、その内訳は百分率で前骨髄球 2.0、骨髄球 0.4、後骨髄球 2.0、桿球 12.0、多核球 71.6、淋巴球 10.4、好酸球 12、形質細胞 2.0 で、血小板は 5 万程度であった。出血時間 8 分、凝固時間 25 分、血管抵抗は陽圧法で強陽性、プロトロンビン時間 (一段法) 18 秒 (正常 14 秒)、フィブリノゲン量は 0.2g/dl であったが、線維素溶解は軽度に陽性で F. I. は正常人の 2 倍であった。

そこで 7 月中旬イブシロンを試用し始め、5% 液 20cc の静注を始めたところ、出血の程度は漸次减弱し、一時は殆んど止血した。しかるにある事情でイブシロン投与を中止すると再び出血が強くなり、出血時間も 10 分をこえるようになったのでイブシロンの投与を再開したところで再び出血の程度が减弱して行くのが認められた。

第4図 症 例 2



しかしてこの際の末梢血液所見および出血素因の検査では殆んど変化がなく、血小板数も 47,000 であった。その後血液、その他の所見は漸次進行して幼弱白血球はふえ、有核赤血球もましたが、その後著明な出血なく1ヵ月以上を経過した。

この間フィブリン平板法および euglobulin 分層溶解時間測定法によってイブシロンの線溶抑制作用を追求すると、注射前 F.I. が 21 であったものが注射後にその効果が表われて F.I. は 1 附近となり、2~3 時間接続した後、4 時間目頃から F.I. は再び上昇して元の値に帰り、鼻腔よりの出血もまた認められるようになった。この際血中における線維素溶解能の強さと出血性素因の消長との間にはある程度の相違を認めることができた。そこで注射の回数を増すとともに注射液の濃度を高めて、最後には 20% 液を 10cc 宛、4 時間おきに注射して、F.I. を大体 3.0 程度に保つようにしたところ、大した出血を見ずに経過したことは上述の通りである。しかしてさらに F.I. を測定しながら出血性素因の消長と比較観察するうち、興味ある所見として、F.I. はなお 1.0 以下であるにも拘らず、イブシロン注射後 4 時間目頃より再び次第に出血の起ることが認められた。注射前後における血小板その他の血液所見にはあげるべき変化は認められないのに、止血の効果は確かに認められてこのイブシロン注射による止血効果を全部線溶抑制作用と結びつけることの困難であることは第 3 表で F.I. が正常であるのになおイブシロン投与により出血素因その他の臨床症状に改善が認められた例のあることと考えると背かれるところである。

〔症例 2〕 H. N. 55 歳、女
慢性腎炎兼紫斑病。(第 4 図)

1957 年 4 月足関節部に疼痛とともに小紫斑を認め、漸次融合拡大して色調も紅赤色より紫赤色となった。同時に手背および下腿に浮腫が現われ、また紫斑出現後 2~3 日頃より 39 度の発熱があって 3 日間持続した。5 月再び 38.5 度の発熱があって約 20 日間持続したが、その後は発熱も関節痛も、また出血性素因も認められなかった。10 月再び紫斑が濃く現われ、種々薬剤を服用して紫斑と浮腫には消長があったが、1959 年 5 月尿中に蛋白と血球を証明し、慢性腎炎兼紫斑病の診断で 6 月田坂内科に入院した。

体格中等で栄養は比較的よく保たれ、脈搏 78、整、緊張よく肘動脈壁に軽度の硬化を認める。血圧 190~110、心臓は左方に軽度肥大し、収縮期雑音を聴取し、第 2 音は亢進する。心電図では ST_{v4}, v₅ が低下して左室肥大型を示し、腹部には肝を 1 横指径に触れて硬度がややまし、辺縁は鋭利である。その他胸、腹部に著変はない。下肢にはことに屈曲側に新旧みだらの出血性紫斑があり、古いものは地図状に連がり、新しいものは米粒大の赤色点状出血となり、表面は隆起せず、硬結もない。血液検査では血色素 80%、赤血球 350 万、網赤血球 4%、白血球 6,600、血小板は 16.8 万、白血球分類百分率には特記すべきことなく、出血時間 (Duke 法) 2 分 30 秒、凝固時間 (Lee-White 法) 13 分、プロトロンビン時間 14 2/3 秒 (正常 14 秒) 毛細血管抵抗は陽圧法では陽性、陰圧法では陰性、トロンボエラストグラフ r: 13 (正常 8~12), k: 3.5 (4.0~7.0), r+k: 16.5 (12.0~19.5),

ma : 62.0 (47~55.5), m ϵ : 165.0 (89~126), 血清総
 蛋白 6.0 g/dl, A/G 1.1, 残余窒素 26.5 mg/dl, Na 147
 mEq/dl, K 4.2 mEq/dl, Cl 106 mEq/dl, 黄疸指数 5,
 チモール混濁試験 0, 硫酸亜鉛試験 7.6, B.S.P. (45分)
 0, 腎機能では G.F.R. 49, R.P.F. 258, F.F. 0.19,
 P.S.P. 15分 (21), 30分 (31), 2時間 (42), 尿では比
 重 1008, 蛋白陽性であった。

食塩の制限および利尿剤投与その他腎治療とともにビ
 タミンK, ヘスナ, アドナ, トロステチンおよびブレドニ
 ソロンなどの投与を行ったが, 紫斑は依然として存続し,
 漸次増悪の傾向が認められた。線維素溶解能 F.I. を見
 ると 32.0 の高値を示していたのでイブシロンを投与す
 ると, F.I. 値が正常となるに伴い, 紫斑も著明に減少
 して新しく出るものがなく, 旧いものも漸次消失して行
 った。しかるに連絡不十分のため 20%イブシロン 20cc
 を静注した頃から, 軽度の掻痒感とともに蕁麻疹が現わ
 れてきたためイブシロンの投与を中止すると 2, 3 日後に
 は F.I. も漸次上昇し, 出血斑が再び現われ始めて漸次
 増悪した。よって再びイブシロン投与を注意深く始めた
 ところ, 緩りではあるが, また紫斑の減少する傾向が認
 められ, 患者は家事の都合で 8 月退院した。

VII. おまへ

線溶現象は生理学的見地からはもちろん血清学的, 細
 菌学的, 生化学的, 薬物学的立場からも, さらにまた各
 種疾患における病態説明の上からも極めて興味ある領域
 として近時各方面の脚光を浴びて来たが, この反応系は
 生体内では酵素とその阻止物質との間に一定の動的平衡
 関係として成立し, 生体の homeostasis に沿うようにい
 つも働きあっていると考えられる。本稿ではその中でも
 阻止物質について記述したが, それらについて現在まで
 に知られていることは極めて僅かであって, 今後これ
 ら各物質の理化学的ならびに生物学的性状およびその精
 製について一層の検索が必要であって, それのもつ臨床
 的意義も決して少くない。従来線溶能亢進のためにおこ
 った出血性素因に対しては適当な対策がなく, 時に 2, 3
 の方法が行われたが同時に起こる副作用などのためにそ
 の利用価値が少なかった。イブシロンはこの点極めて満
 足すべき薬物で, 蛋白分解酵素の中でも殆んど選択的に
 線溶系のみを抑制し, その効果は迅速かつ確実であって,
 本稿には極めて高濃度で多量に用いた場合, 皮膚の掻痒
 感や蕁麻疹などの副作用のあることをのべたが, これは
 初めての報告で稀であり, その程度は軽く, 少しの注意
 によってこれも容易に防ぐことができるので本剤はこの
 方面の治療薬として理想に近いものといえることができる
 と思う。

(終りに臨み, 御指導と御校閲を賜った恩師田坂定孝教授と

丁抹カルルスバーグ生物学研究所 Tage Astrup 博士に深謝す
 るとともに, イブシロンの提供その他便宜をうけた第一製薬
 SK の供与その他便宜をうけた日本レダリー社に感謝する。)

文 献

- 1) Christensen, L. R. & MacLeod, C. M.: J. Gen. Physiol. 28 : 363~383, 559~583 (1945)
- 2) Christensen, L. R.: ibid. 30 : 149~166 (1946)
- 3) Permin, P. M.: Nature 160 : 571~572 (1947)
- 4) Astrup, T. & Permin, P. M.: ibid 161 : 689~690 (1948)
- 5) Ploug, I. & Kjeldgaard, N. O.: Arch. Biochem. Biophys. 62 : 500~509 (1956)
- 6) Lewis, J. H. & Ferguson, J. H.: Proc. Exper. Biol. & Med. 78 : 184~186 (1951)
- 7) Mullertz, S.: ibid 82 : 291~295 (1953)
- 8) 安部英, 佐藤智: 日本血液学会雑誌, 20 : 3 補冊 303 (1957)
- 9) Ratnoff, O. D.: J. Exper. Med. 88 : 401 (1948)
- 10) Oncley, J. L., Mchin, M., Richert, D. A., Cameron, J. W. & Gross, P. P., Jr.: J. Am Chem. Soc. 71 : 541~562 (1949)
- 11) Kocholaty, W., Ellis, N. W. & Jensen, H.: Blood 1 : 882 (1952)
- 12) Yamakawa, S.: J. Exper. Med. 27 : 689 (1918)
- 13) Rocha e Silva, M. & Rimington, C.: Biochem. J. 43 : 163~172 (1948)
- 14) Milstone, H.: J. Immunol. 42 : 109 (1941)
- 15) Lewis, J. H., Ferguson, J. H. & Jackson, B. J.: Proc. Exper. Biol. & Med. 72 : 703~706 (1949)
- 16) Berheim, E. B. & Ferguson, J. H.: ibid, 71 : 261~264 (1949)
- 17) Ratnoff, O. D., Lepow, Z. H. & Pillmer, L.: Bull. John Hopkins Hosp. 94 : 169~179 (1954)
- 18) Rosemann, M.: Biochem. Z. 129 : 101 (1922)
- 19) 安部英: 日本臨床 15 : 1675~1681 (1956), 18 : 547~552 (1960)
- 20) 安部英: 未発表
- 21) Astrup, T.: Acta physiol. Scand. 26 : 248~258 (1952)
- 22) 風間睦美, 佐藤智, 安部英: 発表予定
- 23) 佐藤智: 日新医学 44 : 108~117 (1957)
- 24) Clifton, E. E.: J. Lab. Clin. Med. 39 : 105~117 (1952)
- 25) Kaulla, K. N.: Klin. Wschr. 20 : 422 (1951)
- 26) 五十嵐忠平: プラスミンに関するシンポジウム (昭和 35年 3月 15日) において発表
- 27) Hoffmann, H.: Dtsch. med. J. 3 : 255~264 (1952)
- 28) Christensen, L. R.: J. Clin. Invest. 28 : 163~182 (1949)
- 29) Laskowski, M., Jr. & Loskowski, M.: J. Biol. Chem. 190 : 563 (1951)
- 30) Green, J.: Biochem. J. 43 : 32 (1948)
- 31) Faarvang, H. J.: Acta Endocrinol. 31 : 117~112 (1953)
- 32) 岡本彰祐, 塚田裕三: 慶応医学 28 : 295~302 (1953)
- 33) Keio J. Med. 8 (4) : Dec. 1959.
- 34) Abe, T. & Sato, A.: 第 7 回欧州血液学会議 (ロンドン) において発表, 同学会誌抄録 # 270 (1959)
- 35) Fukutake, K., Shida, K., Arakawa, T., & Kato, K.: Blood 発表予定

(臨床血液 1 (6) 19 (1960))

線維素溶解阻止剤による臨床的経験

慶応義塾大学医学部 内科

講師 長谷川 弥人 五十嵐 忠平
白倉 範幸 星田 昌博
外山 圭助 宮地 宏

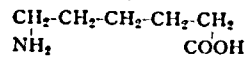
線維素溶解現象（以下線溶現象）を臨床的にはじめて胆嚢切除後に見たのは Macfarlane (1936) であったが、その後 Mole (1943), Wealer & Ellis (1944) らが突然の外傷死に際して、また Tagnon (1946) らは火傷に際してそれを確認するなど、臨床的に種々の場合に認められるようになった。一方 Reimann (1941) が線溶現象を伴う出血傾向について報告し、更に Tagnon (1946) らは出産時、または転移を伴う前立腺癌において afibrinogenemia を伴う出血性紫斑病を報告した。

その後現在に至るまで胎盤早期剥離・脾臓癌・肺手術後・胃癌等においてもこのような症例が報告されるようになり、これらの出血を主徴とする線溶現象を fibrinolytic purpura と呼ぶようになった。また近年に至っては線溶現象の生理的・臨床的意義も漸次注目せられ、生理的に存在する線溶現象の障害が atherosclerosis の原因となり、炎症に際して沈着する fibrin の溶解という面からは炎症果の修復機転として、更に下垂体との関連から汎適応症候群の一端を担うものとして検討されるなど、生体内における更に dynamic な現象として広く理解されようとしている。しかしながら先に述べた出血を主徴とする線溶現象にしても、非常に稀な現象として報告されたにすぎず、現在のところ未だ一般臨床医にとっては、線溶現象を種々の疾病の病態または病因と直接結びつけて考えるまでには至っていない。著者らは既にその一部を報告したが^{1,2)}、一般の病的状態に因与する線溶現象の意義を明らかにするため、出血性血液疾患における出血性素質と線溶現象、ならびに輸血後の副作用として発現する蕁麻疹及び悪寒と線溶現象との関連性についてそれぞれ検討して来た。

さてこれらの線溶現象の研究面においては、線溶阻止物質として我が国で始めて発見合成された ϵ -amino-n-caproic acid (以下 ϵ -ACA) が極めて大きな役割を果たして来たが、今後は更に治療面においても重要な意義を有

することは当然である。そこで本稿では、 ϵ -ACA による治療成績を述べて、今後の研究ならびに治療面における発展に資したい。

(第一製薬により提供された ϵ -ACA (イブシロン) であり、構造式は次の通りである。



これは無色柱状結晶乃至白色結晶性粉末で、融点 202~204 度、水によく溶け、熱アルコールにわずかに溶けるが、その他の有機溶媒には殆んど溶けない。)

I. 出血性血液疾患と線溶現象および ϵ -ACA による治療

実験方法

再生不良性貧血 9 例、急性白血病 11 例について経過を追って採血採尿を繰返し、Plasmin (以下 PL) 活性値を測定した。この際活性値を測定する方法に現在もなお幾多の問題があり、確立された方法に乏しいので、次に述べる種々の方法を用いて測定した。

- 1) Ratnoff's Whole Clot Lysis Test³⁾
- 2) Lewis's Euglobulin Lysis Test⁴⁾
- 3) Whole Plasmin Test (Okamoto's)⁵⁾
- 4) Colgan's Urine Test⁶⁾

また Fibrinogen は Gram の方法により測定し、その他同時に一般血液検査を行なった。そして活性値亢進と同時に出血を示した症例には、5% ϵ -ACA 40 cc を毎日使用してその効果を判定した。

実験成績

著者らの症例では Lewis の方法が最もよく出血と一致した消長を示した。然も Whole Plasmin を測定する方法は、Lewis の方法による活性値亢進を裏づける成績を示した。即ち急激に活性値の亢進を示す場合には、Whole Plasmin は相対的に減少を示し、徐々に活性値の亢進が見られる場合には、Whole Plasmin はむしろ

相対的に増加した。その他の方法では出血との関連はそれ程著明でなかった。従って著者らの症例に関しては、Lewisの方法に基づいて活性値亢進の度を判定した。

その結果は表1に示す如く、出血を来した場合には活性値も亢進を示し、その反対に出血が見られない場合には、活性値も正常を示すことが多かった。しかし必ずしも出血と活性値とは平行した消長を示すものではなく、出血があるにも拘らず、活性値は正常を示すもの、出血がないにも拘らず、活性値は亢進を示す場合もわずかに見られた。

次に経過と共に出血ならびに活性値の増強を示した5例を図1に示した。

この中2例は活性値の著しい亢進と共に、下血ならびに脳出血によりそれぞれ死亡している。さてこれらの症

表1 出血性血液疾患における出血と Plasmin 活性値との関連性

出血	Plasmin 活性値	例数
+	↑	25
	normal	3
-	↑	10
	normal	63

図1 出血と Plasmin 活性値との消長 (euglobulin test による)

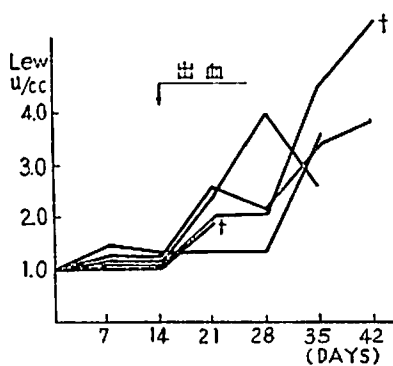


表2 ε-ACA 投与による効果

疾患	例数	用法	効果	例数
再生不良性貧血	9	ε	+	3
			-	2
		Pred+ε	+	3
			-	1
急性白血病	11	ε	+	2
			-	2
		Pred+ε	+	5
			-	2

例が、出血と共に活性値の亢進を示した場合に、5% ε-ACA を毎日静注した結果は表2に示す如くである。この際 ε-ACA を単独で使用したものもあるが、Prednisolone を併用した例もあった。即ち、大量の Prednisolone では止血効果が見られたが、或る一定量のみ Prednisolone では出血の消滅しなかった例であり、これらにも ε-ACA を併用してその効果を見た。なお ε-ACA の血中持続濃度の測定の結果は、4~5時間とされているので、臨床症状の好転の著明でなかったものには1日2回注射を繰返した例もあった。結果は例数20例中、ε-ACA のみで効果の見られたものが5例、効果のなかったものが4例、Prednisolone のみで効果がなく、ε-ACA と併用してはじめて効果の認められたものが8例、Prednisolone と併用しても効果のなかったものが3例であった。

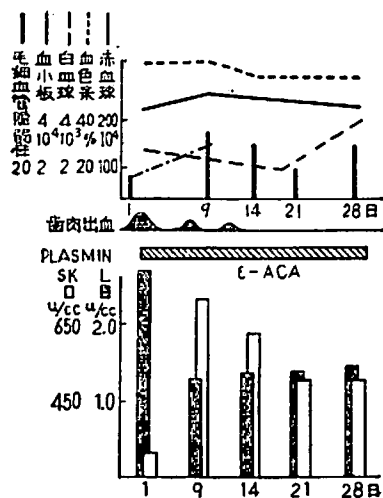
また効果の認められたものは PL 活性値が低下するか、またはその後活性値の上昇は全く見られなかった例が多かった。

次に著者らの経験した症例の中、代表的なもの3例を述べてみる。

症例1 再生不良性貧血, W. T., 男, 38才。

この症例は歯肉出血の持続した患者であり PL 活性値の測定の結果、Lewisの方法で著明な亢進を示し、Whole Plasmin は相対的に減少を示していた。5% ε-ACA 40 cc を単独で朝夕使用した所、出血は次第に消滅し、活性値の低下も見られた。その間一般血液検査成績には著明な変化は認められなかった。(図2)

図2 再生不良性貧血, W. T., 男, 38才

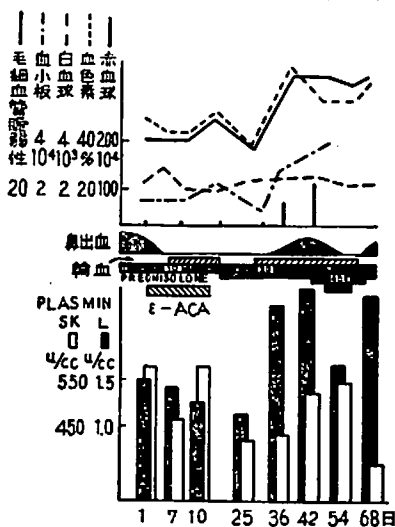


症例2 再生不良性貧血, K. K., 男, 17才。

鼻出血が持続していたので Prednisolone 10 mg を使用した、しかし出血は全く消滅しなかったため、5% ε-ACA 40 cc を朝夕使用したところ、出血は全く消滅した。

その後 ϵ -ACA を中止して Prednisolone を 20 mg 使用していたが、再び PL 活性値の亢進と共に出血が現われた。この間血小板数等一般血液検査成績ではむしろ好転を示していた。(図3)

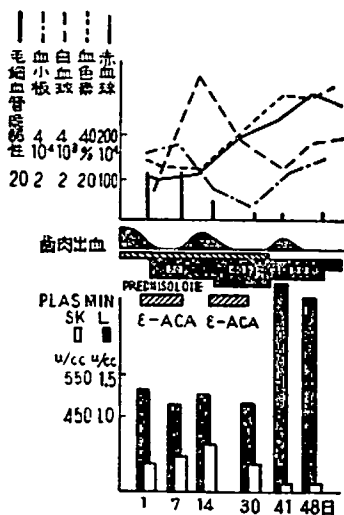
図3 再生不良性貧血, K. K., ♀, 17才



症例3 再生不良性貧血, H. S., ♂, 24才。

歯肉出血の見られた症例で、先ず 5% ϵ -ACA を朝夕使用して出血は著しく減少した。その後 Prednisolone 30 mg を併用したが出血は全く起らなかった。ところが ϵ -ACA のみを中止したところ、再び出血が現われ、この際尿中の PL に著しい活性値の亢進が認められた。その後再び ϵ -ACA および Prednisolone 40 mg を併用して止血したが、 ϵ -ACA 中止後 Prednisolone を 30 mg に減量して同様に活性値の亢進と出血が認められた。(図4)

図4 再生不良性貧血, H. S., ♂, 24才



II. 輸血後に見られる副作用と線溶現象および ϵ -ACA による治療

実験方法

新鮮血による同型輸血を 200 cc ずつ毎日施行し、毎回蕁麻疹または悪寒の発生を認めた患者を選び、前述と同様方法で活性値を測定した。なお ϵ -ACA 使用に当っては、輸血の直前に 5% 40 cc を静注した。

実験成績

個々の症例により陽性を示す検査法の種類に相違があったので、すべての測定方法による結果を表3に示した。

表 3

	Ratnoff's Test days	Euglobulin Test Lew u/ml	Whole Plasmin Test in Serum Lew u/ml	Colgan's Urine Test u/ml	Fibrinogen mg/dl
1 輸血 蕁麻疹 輸血+	6	1.66	437	<1	320
	3	<1.12	852	<1	344
	8	1.26	595	<1	200
2 輸血 蕁麻疹 輸血+	5	1.42	462		440
	5	3.34	487		210
	5	<1.12	487	<1	260
3 輸血 蕁麻疹	7	<1.12	462	<1	716
	3	<1.12	520	<1	360
4 輸血 蕁麻疹 輸血+	7	<1.12	208	<1	190
	6	<1.12	260	<1	140
	8	<1.12	208	<1	230
5 輸血 悪寒 輸血+	9	<1.12	397	<1	210
	5	<1.12	320	<1	200
	8	<1.12	208	<1	230
6 輸血 悪寒 輸血+	6	<1.12	439	<1	260
	2	<1.12	417	<1	250
	6	<1.12	198	<1	280

即ち、蕁麻疹発見に際しては PL 活性値の亢進の著しい例が多く、 ϵ -ACA を使用することにより副作用は全く出現せず、活性値の低下も見られた。

次に個々の症例について具体的に述べてみる。

症例1 再生不良性貧血, 男, 18才。

A型同型輸血を行なうたびに2~3時間におわたる蕁麻疹が現われたので、輸血前後の PL 活性値を測定した。蕁麻疹発生に際しては、Ratnoffの方法で亢進が見られ、Whole Plasmin は著増を示した。そこで輸血と同時に ϵ -ACA を使用したところ、活性値の亢進は見られずその後はつねに蕁麻疹の発生も認められなくなった。

症例2 再生不良性貧血, 男, 48才。

O型同型輸血を行ない、同様に毎回蕁麻疹の現われた患者であり、Lewisの方法で著しい PL 活性値の亢進を示した。 ϵ -ACA 使用後は蕁麻疹の発生は殆んど見られなくなり、活性値も正常化した。

症例3 肺膿瘍, 男, 63才。

AB型同型輸血により毎回蕁麻疹が現われた患者で、Ratnoffの方法で PL 活性値の亢進が見られた。しかし ϵ -ACA 使用後は全く蕁麻疹の発生は認められなくな

た。

症例 4 再生不良性貧血，♂，23才。

A型同型輸血により，毎回蕁麻疹と悪寒が2～3時間にわたってつづいた。しかしその際のPL活性値は，1回のみ測定であるが，全く亢進の徴候が見られずフィブリノーゲンのみが減少を示していた。ε-ACA 使用後はこれら副作用は殆んど消失し，フィブリノーゲンも正常化した。

症例 5 血小板減少性紫斑病，♀，43才。

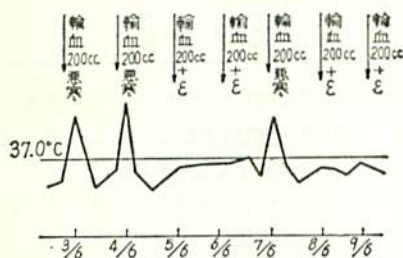
A型同型輸血で悪寒の発生が著しく，輸血の中止もやむなくされた患者である。悪寒発生時には，Ratnoffの方法で輸血前に比してPL活性値の亢進が見られたが，ε-ACA 使用後は悪寒の発生は全く認められず，活性値も元値に復した。

症例 6 赤白血病，♂，40才。

A型同型輸血により，つねに悪寒の発生が著しく，悪寒発生時にはRatnoffの方法で著しいPL活性値の亢進を示した。しかしこの例もε-ACA 使用後は悪寒が殆んど消失し，活性値も正常化した。

その他活性値の測定は行なわなかったが，輸血のみでは毎回悪寒発熱を発生した患者で，ε-ACA の使用後はそれら副作用が全く消失した例を数例経験した。それらの症例の中の1例を図5に示した。

図 5 再生不良性貧血，H.H.，♀，45才



III. 総括ならびに考按

線溶現象の体型については現在もなお一定の結論を得ていないが，主としてAstrup (1954) により確立されたものが取り入れられており，これについては既に多くの文献に発表されている。しかしながらPLの賦活の機序について未だ未解決の点が多く，勿論著者らが経験した出血性血液疾患においても論外ではない。しかしこれに或る程度推定を加える種々の実験がある。先ずKwaan⁷⁾らは，動静脈壁のanoxiaがactivatorの放出を促すことを述べ，更にadrenalin, histamine serotoninなどによって線溶現象亢進が見られることを示している。即ち，動静脈壁のvasoconstrictionが血管壁のischemiaを起してplasminogen (以下PLG) activatorを放出することを証明した。またVirchow⁸⁾ Mole⁹⁾らもanoxia

により急死を遂げた屍体における線溶現象は，末梢毛細血管において最も著しいことを証明している。更に岡本¹⁰⁾らは犬を用いた実験で，streptokinaseによりPLを活性化させた場合に，anoxiaを起すと出血傾向の増大することを示している。

これらの成績から，anoxiaがPLG activatorを放出する原因となり，更にこれが著しければ出血を増強させることも容易に想像される。またTagnon¹¹⁾，Aboulker¹²⁾，Crane¹³⁾らは，転移を伴った前立腺癌患者に著しい線溶現象を示して出血を来したことを報告しており，更に前立腺・肺・脾の手術等に際して出血傾向の見られることから，何れも崩壊した前立腺・肺・脾組織から血中にPLG activatorが大量に放出されて線溶現象を起したことは明らかである。

以上から組織崩壊がPLG activatorを放出することは確かであるが，著者らの症例における如く，線溶現象が必ずしも組織崩壊を伴うものとは限らない点から，なお複雑な機構の存在も充分疑われる。これらの点については今後の研究にまたねばならない。

きてPL賦活による出血性素因の原因としては，従来からフィブリノーゲンその他の凝固因子の破壊が起るためとされており，実験的にもそれが証明されている。本来凝固因子に障害のある出血性血液疾患においても，PLの賦活により凝固因子の障害は更に著しくなることは当然考えられる。

以上のことから，著者らの症例においては，anoxia，または組織崩壊が一因となってPLG activatorを放出し，PLを賦活することによりフィブリノーゲンをはじめとするその他の凝固因子を破壊し，更にThrombolysis, 毛細血管抵抗の減弱¹⁴⁾などが二次的要因として出血性素因を引き起したものと考えるのが妥当であろう。

これらの出血性素質に対して，PLまたはPLG activatorに対する抑制作用を有するε-ACAが重要な治療薬剤であることは云うまでもない。しかしながら表2に見るごとく，効果の全く見られなかった症例が20例中7例ある点からも，これらの疾患の出血性素因はPLのみに帰してはならない。

これは表1に示す如く，出血を来すものが必ずしも活性値亢進を来さない例もあることから当然である。

近年，血液疾患の出血性素因に対して副腎皮質ホルモンが好んで用いられ，その著しい効果が認められているが，その反面重篤な副作用を起すことも一般に知られている。特に長期間それを使用する際には特に注意して使用しなければならない。その点ε-ACAは殆んど認むべき副作用がなく，長期連用にも堪えられることは大きな利点である。しかも出血に対してPrednisoloneとの併用効果が著しく，Prednisoloneの使用量を減量して使

用出来る点は臨床家にとって大いなる福音と云わねばならない。

輸血の際に起る副作用としては、発熱反応やアレルギー反応が屢々見られる。著者らの例においても蕁麻疹または悪寒の発生が見られ、輸血を中止するの止むなきに至る場合も少なくなかった。これらの発生機序については Wigand (1955) らは、赤血球・白血球の不適合や、細菌汚染以外の原因で起った輸血副作用の例には、血清によるアレルギーが原因となると考えている。

一方線溶現象発現により肝臓よりヒスタミンが遊離せしめられてアナフィラキシーの起ることが Rocha e Silva¹⁵⁾ により述べられ PL がアレルギー発生にも重要な要因であることも認められている。

更に Ungar¹⁶⁾ は ACTH, Cortisone が PL-Anti PL 間の結合反応を促進することを実験的に証明し、ACTH, Cortisone の抗アレルギー作用の一つがこれに起因することを述べている。著者らの例においても、血液型の巫型、供血者のアレルギー疾患、細菌汚染なども考慮しなければならぬが、アレルギー反応が主因をなしていることは充分推定出来る。また副作用発現時に PL 活性値に亢進が認められたこと、および ε-ACA により副作用の消失と活性値の正常化が認められたことは、アレルギー発生に PL が重要な要因をなしていることを裏づけるものであろう。

む す び

再生不良性貧血、急性白血病の出血機序を従来血管壁や凝固因子に求めて来たが、著者らは線溶現象が大きな役割を演ずることを証明し、ε-ACA がしばしば有効なことを知った。また ε-ACA は副作用がなく、連用可能

であり、Steroid Hormone と併用するとその止血効果を助長するとともに、Steroid Hormone の量を節約してその副作用発現を予防し得た。

輸血の蕁麻疹及び悪寒発熱も線溶現象に関連あることを証し、輸血前 ε-ACA を注射することによりそれを予防出来ることを知った。

御指導・御校閲を頂いた三方教授、ならびに測定法に関しては御指導下さった神戸医大生理岡本教授に、深く感謝する。なお ε-ACA (イブシロン) は第一製薬から提供されたものである。

参 考 文 献

- 1) Mikata, I. et al. : Keio J. Med. 8, 279, 1950.
- 2) Mikata, I. et al. : Keio J. Med. 8, 319, 1959.
- 3) Ratnoff, O. P. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 84, 29, 1941.
- 4) Lewis, J. H. et al. : J. Clin. Invest., 29, 486, 1950.
- 5) Okamoto, S. : 未発表.
- 6) Colgan, J. et al. : J. Exp. M., 95, 531, 1952.
- 7) Kwaan, H. C. et al. : Brit. J. Haemat., 4, 51, 1958.
- 8) Virchow, R. : Die Cellularpathologie (4thed.) Berlin, 1871.
- 9) Mole, R. H. : J. Path. Bact., 60, 413, 1948.
- 10) Okamoto, S. et al. : Keio J. Med., 8, 247, 1959.
- 11) Tagnon, H. T. et al. : Am. J. Med. Sci., 211, 88, 1946.
- 12) Abouker, P. et al. : Press Med., 63, 353, 1955.
- 13) Crane, J. J. et al. : J. Urol., 73, 379, 1955.
- 14) 畔柳武雄 : 靱維素溶解酵素, 東京, 医学書院。
- 15) Rocha e Silva, M. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 61, 371, 1946.
- 16) Ungar, G. et al. : J. Exp. Med., 93, 684, 1951.

(治療 42 (11) 71 (1960))

血液異常に及ぼす抗線維素溶解酵素剤

ε-アミノカプロン酸の影響

大阪市立大学医学部 石井内科

(主任: 石井 潔教授)

井 神 宏 大 江 滋 中 川 正 夫
住 吉 達 夫 東 条 順 治 上 野 昇
西 嶋 宣 雄 鈴 木 熙 酒 井 淳 夫

緒 言

血液中には線維素その他の蛋白質を消化する線維素溶解酵素が含まれており¹⁾、生体がある特殊な状態例えば手術²⁾³⁾、ショック⁴⁾⁵⁾、肝障害⁶⁾、激動⁶⁾⁹⁾、精神危惧¹⁰⁾¹¹⁾、アレルギー状態⁴⁾⁶⁾におかれた場合に活性化されて顕著な線維素溶解作用を示すに至る。最近血中線維素溶解酵素の異常なる増強によって、各種凝血因子の溶解、血栓の溶解、毛細血管透過性亢進、血小板減少等止血機序の障害が起り出血性素因の現われることが報告される様になり¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾、血液異常の成因の一つとして線維素溶解酵素の活性化と云う問題が大きくクローズアップされて来た。

1940年石井教授は実験的アレルギー性血色素尿動物を創始し、黒水熱の成因にアレルギー機序の関与することを立証した¹⁵⁾。著者らは本動物実験における生体内溶血機序を検討した結果、抗原抗体反応の際に活性化される血中線維素溶解酵素が重要な役割を演じていることを知った¹⁶⁾¹⁷⁾。

そこで進んで線維素溶解酵素の活性化が赤血球その他の血液構成成分(白血球、血小板、血清蛋白等)に対し如何なる影響をおよぼすかについて、実験を行い、本酵素の活性化が諸種の血液異常を惹き起すことを証明した¹⁸⁾²¹⁾。従ってもし或る種の血液異常の成因に線維素溶解酵素の活性化が重要な意義を持っているとすれば、臨床的にもこの線維素溶解現象を適当に調節する薬剤による血液異常の治療の可能性が考えられる。

Ipsilon は強力な抗線維素溶解作用を示す ε-Aminocaproic acid (NH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOH) で、本邦において合成に成功したものであり、マウスの遷延性アナフィラキシー、家兔の Arthus 現象、Manthoux 氏反応および海猿のアナフィラキシーの抑制²²⁾、ストレプトキナーゼによる高プラスミン血症と出血傾向の抑制²³⁾等が報告されており、臨床的にも線維素溶解酵素活性

化がみられる妊娠悪阻、アレルギー性皮膚疾患、腎炎、ペニシリンアナフィラキシー²²⁾および出血素因、X線傷害²³⁾に対する治療効果等が報告されている。著者らも線維素溶解酵素活性化に基づく白血球および血小板の減少を Ipsilon が阻止することを実験的に証明した²⁰⁾²¹⁾。ここに線維素溶解酵素活性化が関与していると考えられる血液異常の治療に Ipsilon を用いる理論的根拠が存在する訳である。

本稿においては先ず線維素溶解酵素の活性化が血液構成成分におよぼす影響についての実験成績を簡単に紹介し、次いで抗線維素溶解酵素剤である Ipsilon による線維素溶解酵素活性化に基づく血液異常の抑制成績を述べると共に本剤による血液疾患の治療成績について記載する。

I. 線維素溶解酵素活性化の血液構成成分におよぼす影響

実験方法

犬血漿より清水氏の方法²⁴⁾によって活性線維素溶解酵素を分離し、その 50mg を 5 ml の 0.9% 食塩水に溶解した後家兔に静注し、その際見られる諸種血液学的変化を追求した。又試験管内でこれ等血液成分に直接作用させた場合の変化についても検討を行った。

実験成績

赤血球数および血色素量は注射後 30 分で明らかに減少し、1 時間後に最も強く減少するが、以後漸次回復の傾向を示す。

赤血球浸透圧抵抗も明らかに減弱し、赤血球直径は Price-Jones 曲線が 24 時間後において明らかに左に偏り、Microcytosis の存在することを示している。赤血球膜を丹野氏の墨汁法²⁵⁾を改良した教室秋山の方法により電子顕微鏡で観察すると、正常赤血球膜に比較して溶血に対する抵抗減弱を示すと考えられる変形せる有形赤血球膜が著明に増加している。

白血球、主として顆粒白血球は注射後15分で既に著明な減少を示し、その程度は1時間後に最高となり、24時間で略々注射前値に復帰する。

血小板数は注射後15分で既に最も著明に減少し、やはり24時間には注射前の値に戻る。

血清蛋白分層では、注射後30分でアルブミンおよび総蛋白量の減少が見られ、3時間後には総蛋白量が著明に減少する。一方βおよびγグロブリンは30分および7時間後に増加の傾向を示す。従ってA/G比が低下する。

正常家兎赤血球に直接線維素溶解酵素を作用させた場合にも、やはり浸透圧抵抗の程度減弱、変形有形赤血球膜の著明な増加が認められる。

白血球に直接作用させると、対照に比較して著明な白血球主として顆粒白血球の減少が認められる。

分離せる血小板浮游液に直接作用させても、やはり活性価の強さおよび作用時間に比例して血小板の著明な減少が認められる。

正常血清に直接作用させてもアルブミンの減少、βおよびγグロブリンの増加、A/G比の低下等の変化が認められる。

II. Ipsilon による線維素溶解酵素活性化に基づく血液異常の抑制

線維素溶解酵素の活性化によって種々の血液異常の惹起される(12)・(14)・(18)・(21)ことを緒論および第1章において記載した。Ipsilonは強力な抗線維素溶解作用を有する薬剤であるので、線維素溶解酵素の活性化を直接に抑制して、線維素溶解酵素活性化に基づく血液異常の発生を阻止する可能性が考えられる。そこで著者らは白血球および血小板を指標としてIpsilonの抗線維素溶解酵素作用を試験管内で直接に検討してみた。

1) 白血球減少の抑制¹⁹⁾

実験方法：

ヘパリン(1:100)0.2mlを入れた小試験管に健常家兎血液4mlを加え、軽く振盪混和した後、その0.4mlを用いて下記2組、合計4本の試験管を作成する。これを再び振盪混和し、37°Cの孵卵器内に1時間放置した後白血球数を算定した。

- I a. ヘパリン加血液0.4ml+生食水0.1ml(対照)
- b. ヘパリン加血液0.4ml+線維素溶解酵素溶液0.1ml(32単位)

- II a. ヘパリン加血液0.4ml+生食水0.1ml+5%ε-アミノカプロン酸、生食溶液0.5ml(対照)
- b. ヘパリン加血液0.4ml+線維素溶解酵素溶液0.1ml(32単位)+5%ε-アミノカプロン酸生食溶液0.5ml(32単位)

線維素溶解酵素溶液は第1章に記載したものと同一ものを使用し、その活性値はUngarの変法²⁰⁾によって測定した。

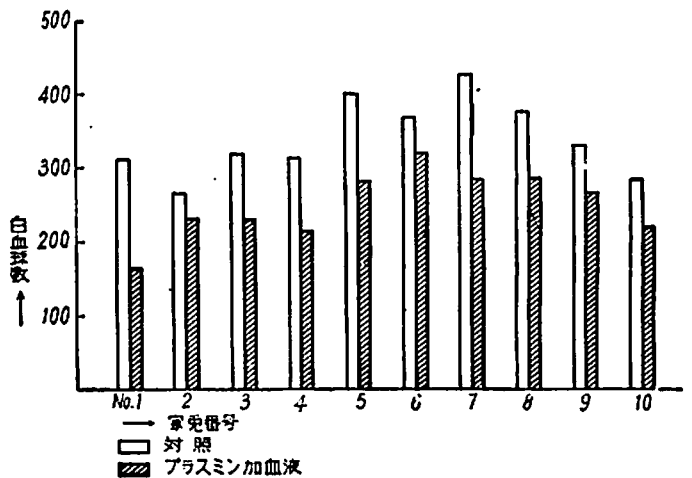
実験成績：

第1図に示した如く、線維素溶解酵素の作用によって著明な白血球の減少が見られるが、この際同時にIpsilonを加えることにより、第2図の如く白血球の減少が殆んど抑制された。

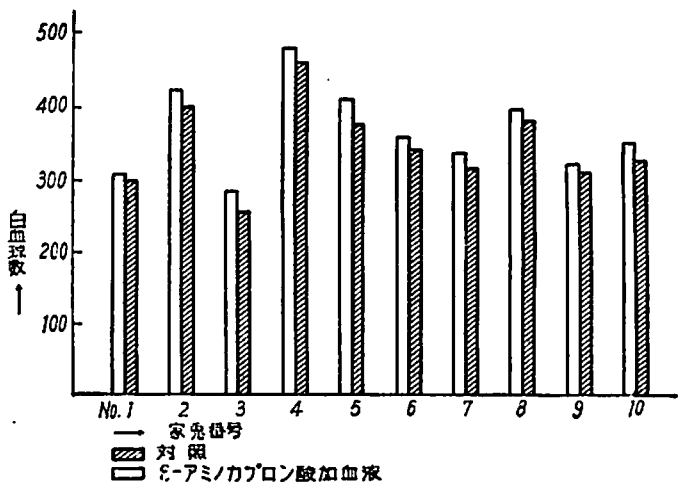
2) 血小板減少の抑制²⁰⁾

実験方法：

第1図 プラスミンの白血球におよぼす影響



第2図 ε-アミノカプロン酸による白血球減少作用の抑制



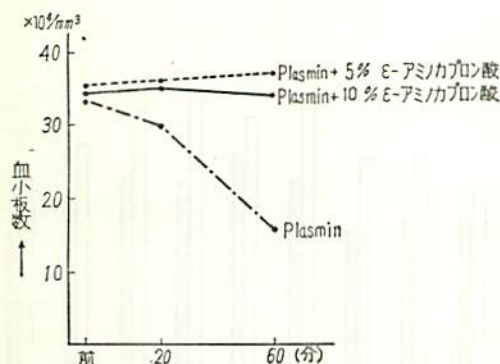
シリコン処置小試験管に調整された健常家血小板浮游液 (Stefanini の方法²⁷⁾) により分離) 0.4 ml を入れ、これに 5% 或は 10% ϵ -アミノカプロン酸生食溶液のそれぞれ 0.2 ml に線維素溶解酵素溶液 (32 単位) 0.2 ml を加えた混合液を加え、37°C の水浴中に 60 分間放置した後血小板数を測定した。

対照としては調整された血小板浮游液 0.4 ml に、線維素溶解酵素血液 0.4 ml (16 単位) を加えたものを使用した。

実験成績:

第 3 図に示した如く、血小板数は線維素溶解酵素の作用によって 46% も減少するが、この際 5% 或は 10% ϵ -アミノカプロン酸を同時に添加すると血小板の減少は認められない。すなわち線維素溶解酵素による血小板の破壊が Ipsilon によって阻止されたことを示している。

第 3 図 ϵ -アミノカプロン酸による血小板減少作用の抑制



III. 臨床実験

Ipsilon は強力な抗線維素溶解酵素作用を有する薬剤であり、線維素溶解酵素活性化に基づく血液異常の発生を阻止する作用があることを第 2 章において述べた。従って線維素溶解酵素の活性化が関与すると考えられる血液異常に対して治療効果を発揮する可能性があり、事実線維素溶解酵素活性値亢進に基づく出血性素因²⁸⁾に用いて効果のあることが報告されている。

そこで著者らも著明な線維素溶解酵素活性値亢進を示した 2, 3 の血液疾患に Ipsilon を連日 20 ml 宛静注し、その臨床効果を検討してみた。以下各症例について簡単に記載する。

症例 1 金○正○, 43 歳, 男, 再生不良性貧血

(昭和 33 年 9 月 28 日入院)

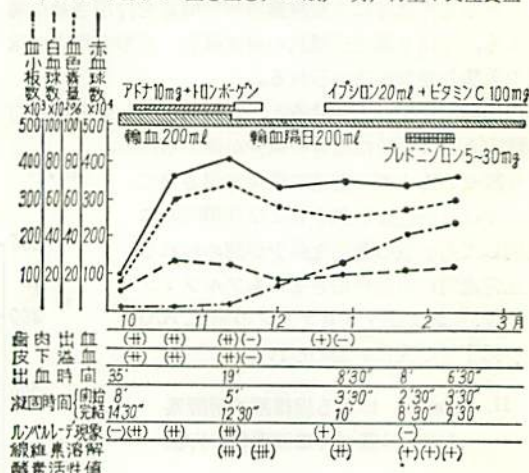
主訴: 全身倦怠感および顔面蒼白。

現病歴: 昭和 33 年 8 月初旬より顔面蒼白となり、全身倦怠感、心悸亢進、眩暈等を覚える様になった。放置せるに漸次これらの症状が増強し、9 月より微熱が続くようになった。

入院時所見: 体格中等、栄養不良、体温 37.5°C、平脈、皮膚および可視粘膜の貧血が著明であるが、溢血斑を認めない。胸部打聴診異常なく、心濁音正常、心音は収縮期に不純、頸静脈に独楽音を聴取す。腹部右季肋下に肝を 2 横指触知するも圧痛なし。

入院時血液および出血性素因に関する検査成績: 赤血球数 96 万、血色素量 16%, 色素指数 0.93, 網赤血球数 3%, 血小板数 6,000, 白血球数 1,150, (淋巴细胞 72%, 顆粒球 14%), 骨髓有核細胞数 9,500 (淋巴细胞が 61% を占

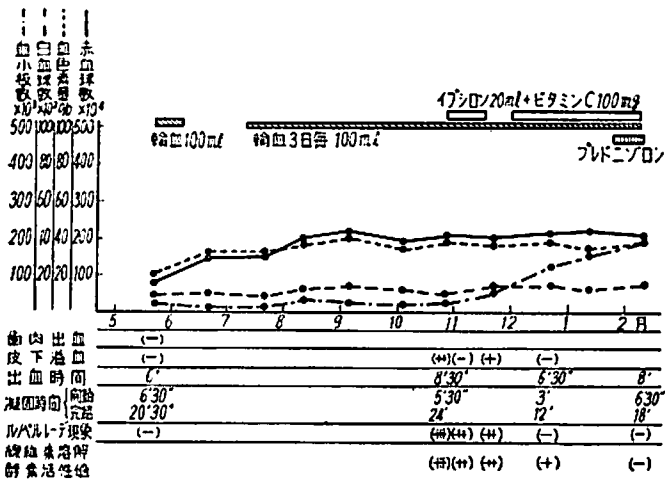
第 4 図 症例 1 金○正○, 43 歳, 男, 再生不良性貧血



め、顆粒球系細胞および赤血球系細胞共に成熟型が殊に少ない。出血時間 35 分、凝固時間開始 8 分、完結 14 分 30 秒 (Sahli-Fonio 法), Rumpel-Leede 現象 (-)。

入院中主要治療および諸検査の変動経過 (第 4 図): 初め毎日 200 ml の輸血を行なったが 5 日目 (1,000 ml) に全身の皮下溢血斑および歯肉出血を認めたので、同時に止血剤としてアドレノクローム・モノセミカルボンおよびトロンボゲンを使用した。その結果赤血球数、血色素量の改善を来たし、白血球数も稍々改善の傾向を認めたが、血小板数は増加せず依然として出血傾向が改善されなかった。そこで 11 月 10 日線維素溶解酵素活性値を測定 (Macfarlane 変法²⁸⁾) した所 (##) を示したので、本酵素の活性化が出血傾向の誘因の一つとなっているのではないかと考えて輸血を隔日に 200 ml 行うと共に、Ipsilon 20 ml およびビタミン C 100 mg を連日投与した。Ipsilon 投与後 6 日で出血が全く消失したので、線維素溶解酵素活性値が尚依然として (##) を示していたが、12 日間で投与を中止した所、再び出血傾向を示し歯肉出血を来した。そこで 12 月 19 日より再び Ipsilon およびビタミン C の投与を開始した所、出血の消退を見、線維素溶解酵素活性値も (+) と抑制され、血小板数も著明に増加した。又出血性素因の検査成績も改善されてきている。その後、昭和 34 年 1 月 22 日より 2 月 9

第5図 症例2 角○幸○, 56歳, 男, 再生不良性貧血



入院時血液および出血性素因に関する検査成績：赤血球数 78 万，色素量 20%，色素指数 1.3，網赤血球数 0%，血小板数 21,600，白血球数 900 (淋巴球 42%，顆粒球 45%)，骨髓有核細胞数 22,000 (淋巴球が 80% を占め顆粒球系細胞および赤血球系細胞共に低形成性である)。出血時間 6 分，凝固時間開始 6 分 30 秒，完結 20 分 30 秒 (Sahli-Fonius 法)，Rumpel-Leede 現象 (-)。

入院中主要治療および諸検査の変動経過 (第 5 図)：初め毎日 100 ml の輸血を行った所，16 日目 (1,600 ml) に蕁麻疹が出現したので一旦中止した。約 1 カ月後再び 3 日毎に 100 ml の輸血を行い，赤血球数，色素量，血小板数の改善を来したが，白血球数，血小板数は増

加せず，10 月 25 日 (5,400 ml) より全身の皮下溢血斑が出現し，Rumpel-Leede 現象が (++) となったので，血中線維素溶解酵素活性値を測定した所 (++) を示した。そこで Ipsilon 20 ml およびビタミン C 100 mg を連日投与した所，10 日間で溢血斑が消失し，線維素溶解酵素活性値も (+) と抑制され，Rumpel-Leede 現象も (+) となった。20 日間で Ipsilon の投与を中止した所，再び軽度の皮下溢血斑が出現した。12 月 1 日より Ipsilon およびビタミン C の投与を再開したが，間もなく皮下溢血斑は消失し，線維素溶解酵素活性値も (+) と減少した。血小板数も明らかに増加し，出血性素因の検査成績も改善された。昭和 34 年 1 月 24 日よりプレドニゾンを併用したが，その後出血傾向を来すことなく，赤血球数は 200 万前後，白血球数は 1,500 前後を維持し，血小板数は 19 万と著明に増加した。又全身状態も目立ってよくなった。

症例 3 平○千○, 49 歳, 男, 再生不良性貧血 (昭和 34 年 3 月 3 日入院)

主訴：顔面蒼白および易疲労性

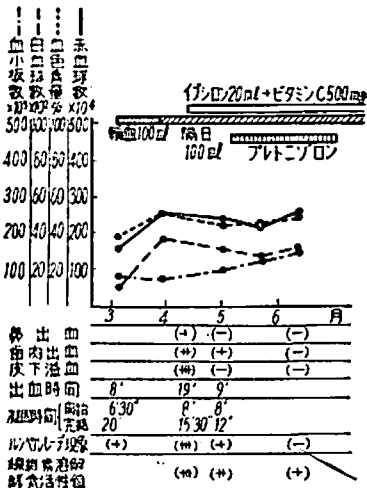
現病歴：昭和 34 年 1 月初旬より易疲労性となり，顔面蒼白，心悸亢進，耳鳴等を覚える様になった。

入院時所見：体格栄養中等，平温，平脈，皮膚および可視粘膜蒼白。胸部打聴診で異常なく，心濁音界拡大，心音に収縮期雑音がある。腹部では右季肋下に肝を 1.5 横指触知する。

入院時の血液および出血性素因に関する検査成績：赤血球数 160 万，色素量 38%，色素指数 1.20，網赤血球数 4%，血小板数 80,000，白血球数 1,150，骨髓有核細胞数 64,000，出血時間 8 分，凝固時間開始 6 分 30 秒，完結 20 分 (Sahli-Fonius 法)，Rumpel-Leede 現象 (+)，

入院中主要治療および諸検査の変動経過 (第 6 図)：初め毎日 100 ml の輸血を 24 日行い赤血球数，色素量，

第6図 症例3 平○千○, 49歳, 男, 再生不良性貧血



日迄プレドニゾン投与を併用したが此の間出血傾向を来すことなく，赤血球数は 300 万前後，白血球数も 2,000 (淋巴球 61%，顆粒球 25%) 前後を維持し，血小板数は 24 万と著明に増加した。骨髓有核細胞数も 42,800 となり，軽度の赤血球生成像が認められる様になった。又全身状態も著しく改善され退院した。

症例 2 角○幸○, 56 歳, 男, 再生不良性貧血 (昭和 33 年 5 月 21 日入院)

主訴：全身倦怠感および心悸亢進

現病歴：昭和 33 年 3 月初旬より全身倦怠感および心悸亢進を覚える様になり，特に歩行時に下肢の倦怠感が強く，放置せるに漸次これ等の症状が増強した。

入院時所見：体格栄養中等，平温，平脈，皮膚および可視粘膜蒼白。胸部打聴診異常なく，心濁音界正常，心音は収縮期に不純，頸静脈に独楽音を聴取す。肝および脾を触知せず。

白血球数の改善を来したが血小板数は増加せず、4月に入って鼻出血、歯肉出血、皮下溢血斑が出現し、出血時間の延長、Rumpel-Leede現象(++)等が認められ、血中線維素溶解酵素活性値が(++)を示した。そこで輸血を隔日100mlとしIpsilon 20mlおよびビタミンC 500mgの連日投与を併用した所、出血傾向が改善され、出血時間が短縮したが、尚時々歯肉出血が現われるのでプレドニゾンの投与を加えた所、出血症状は全く消失し、Rumpel-Leede現象は(-)となり、線維素溶解酵素活性値も(+)と抑制された。又血小板数も15万と増加し、全身状態も良好となった。

症例4 武○尾○, 35歳, 男, 急性骨髄性白血病

(昭和34年8月28日入院)

主訴: 全身倦怠感。

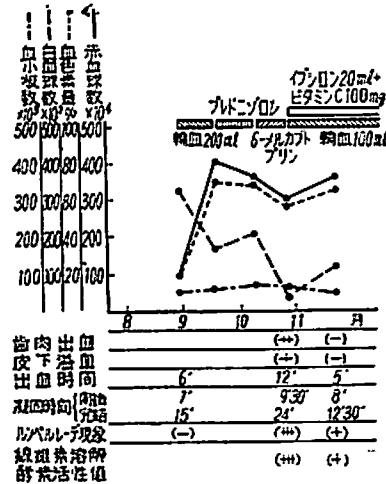
現病歴: 昭和34年5月初旬より易疲労性となり、8月頃より全身倦怠感、眩暈、呼吸困難を覚え、歯肉出血も時々起るようになった。

入院時所見: 体格中等、栄養不良、体温37.7°C、速脈(100)、皮膚および可視粘膜蒼白。胸部打聽診異常なく、心濁音界正常、心尖に収縮期雑音がある。肝および脾は触知せず。

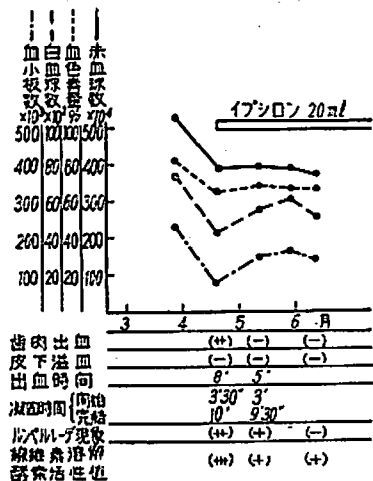
入院時血液および出血性素因に関する検査成績: 赤血球数95万、血色素量19%、色素指数0.92、血小板数5万、白血球数32,600、(Paramyeloblasten 2.5%、Myeloblasten 71%、Metamyelozysten 5.0%、Stabkernige 2.0%、Segmentierte 8.5%、Lymyhozyten 11%でEosino, Baso はなし)。出血時間6分、凝固時間開始7分、完結15分(Sahli-Fonis法)、Rumpel-Leede現象(-)。

入院中主要治療および諸検査の変動経過(第7図): 初め毎日200mlの輸血を19日間行い、赤血球数405万、血色素量70%、白血球数16,800、とかなりの改善をみたが、白血球百分比では却って多少増悪の徴候が見られた。そこで、プレドニゾロンを使用した所、白血球数21,000、赤血球数363万、血色素量70%となったが、白血球百分比ではやや改善が見られ、一般状態も著しく改善された。次に6-Mercaptopurineを14日間使用した所、白血球数は4,000となり、その百分比がMyeloblasten 14.5%、Stabkernige 2.0%、Segmentierte 57.0%、Lymyhozyten 15.0%、Monozyten 11.5%と著者に改善されたが、全身皮膚溢血斑および歯肉出血を来し、Rumpel-Leede現象が(++)を示すと共に出血時間、凝固時間が延長遅延した。そこで血中線維素溶解酵素活性値を調べた所(++)であったので、直ちに輸血を毎日100ml行くと共にIpsilon およびビタミンC 100mgの連日投与を行った所、出血傾向が全く消失し、Rumpel-Leede現象並びに線維素溶解酵素活性値も(+)となった。

第7図 症例4 武○尾○, 35歳, 男, 急性骨髄性白血病



第8図 症例5 上○忠○, 60歳, 男, 胃癌



症例5 上○忠○, 60歳, 男, 胃癌

(昭和34年3月25日入院)

手術不能のため至26日より20日間X線の深部治療(照射総線量6,100γ)を行った所、歯肉出血が出現し、22日に白血球が急激に減少すると共に赤血球数、血色素量および血小板も減少を来し、血中線維素溶解酵素が(++)と強い活性値を示した。そこで毎日Ipsilon 20mlを投与した所、白血球および血小板が増加し、出血傾向が消失した。線維素溶解酵素活性値も低下し(+)となったが、赤血球数並びに血色素量は多少の増減を示しながら経過し、明らかな増加傾向を示さなかった(第8図)。

総括並びに考按

血中線維素溶解酵素が活性化された場合の血液学的変化については、出血性素因の起ること¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾が報告されている以外余り検討されていなかった。著者らは石井致

援の創始した実験的アレルギー性色素尿動物¹⁵⁾における生体内溶血機序について種々実験を行い、生体内溶血に線維素溶解酵素活性化が重要な意義を有することを立証し¹⁶⁾¹⁷⁾、本酵素の活性化が種々の血液異常を惹起する可能性が推定された。

そこで更に進んでこの点について追求を行い、線維素溶解酵素活性化が赤血球および血色素量の減少、赤血球抵抗の減弱、Microcytosis、白血球主として顆粒白血球の崩壊消失、血小板の減少、血清蛋白分層の変動等の変化を来すことを知った^{18)~21)}。

この実験結果よりして、線維素溶解酵素の活性化が強く長期に持続すれば、種々の血液学的変化の起る可能性が存在する。従って若し或る種の血液異常の成因に線維素溶解酵素の活性化が重要な意義を持っているとすれば、臨床的にもこの線維素溶解現象を適当に調節する薬剤による血液異常の治療の可能性が考えられる。

Ipsilon は本邦において合成に成功した強力な抗線維素溶解作用を有するε-アミノカブロン酸製剤であり、臨床的にも線維素溶解酵素活性化が見られる妊娠悪阻、アレルギー性皮膚疾患、腎炎、ペニシリンアナフィラキシー²²⁾、出血性素因およびX線傷害²³⁾等に対する治療効果が報告されている。

著者らも本剤が線維素溶解現象に基づく血液異常の発生を阻止することを実験的に証明し²⁰⁾²¹⁾、線維素溶解酵素活性化が関与していると考えられる血液異常のIpsilonによる治療に理論的根拠を与えた。

著者らはかかる見地より線維素溶解酵素活性化が強く認められる血液疾患をIpsilonで治療し、出血傾向の改善、血小板および白血球増加作用、線維素溶解現象の抑制および全身状態の改善等を認め得たことは、Ipsilonが線維素溶解現象を直接に抑制してこれ等血液疾患の経過を好転せしめたものと考えられる。

結 論

1) 線維素溶解酵素の活性化により赤血球および血色素量の減少、赤血球抵抗の減弱、Microcytosis、白血球主として顆粒白血球の崩壊消失、血小板の減少、血清蛋白分層の変動等の変化が惹起される。

2) 線維素溶解酵素活性化に基づく白血球および血小板の減少はIpsilonによって阻止される。

3) 線維素溶解酵素活性化の強く認められた血液疾患患者をIpsilonによって治療し、出血傾向の改善、血小板および白血球数の増加、全身状態の改善、線維素溶解酵素活性化の抑制等の効果を認めた。

御指導、御校閲を賜った石井深教授、山本祐夫助教授に感謝する。

文 献

- 1) Christensen, L. R. & MacLeod, C. M. : J. Gen. Physiol., 28, 559, 1946.
- 2) Macfarlane, R. G. : Lancet, 1, 10, 1937.
- 3) Imperati, L. : Riforma med., 53, 1694, 1937.
- 4) Ungar, G. & Mist, S. H. : J. Exp. Med., 90, 39, 1949.
- 5) Rocha e Silva, M. & Grana, A. : Brit. J. Exp. Path., 27, 200, 1946.
- 6) 畔柳武雄：線維素溶解酵素，医学書院，東京，1954.
- 7) Tagnon, H. J., Levenson, S. M., Davidson, C. S. & Taylor, F. H. L. : Am. J. M. Sc., 211, 88, 1946.
- 8) Biggs, R. & Macfarlane, R. G. : Lancet, 1, 402, 1947.
- 9) 豊田健一，垣川優一：日新医学，37, 263, 1950.
- 10) Macfarlane, R. G. & Biggs, R. : Lancet, 2, 862, 1946.
- 11) Latner, A. L. : Lancet, 1, 194, 1947.
- 12) Reimann, F. : Acta med. scandinav., 107, 95, 1941.
- 13) Stefanini, M. : Blood, 7, 1044, 1952.
- 14) 村上文夫：日本臨床，15(12), 2142, 1957.
- 15) 石井 深：日新医学，31, 513, 1942.
- 16) 山本祐夫：非神宏他：総合医学，15(12), 907, 1958.
- 17) 非 神 宏：アレルギー，8(7), 646, 1959.
- 18) 山本祐夫：非神宏他：医学と生物学，52(2), 63, 1959.
- 19) 山本祐夫：非神宏他：医学と生物学，52(4), 192, 1959.
- 20) 山本祐夫，非神宏他：医学と生物学，52(6), 258, 1959.
- 21) 山本祐夫，非神宏他：医学と生物学，52(6), 266, 1959.
- 22) イブシロン文獻集：第一製薬，1956.
- 23) 岡本彰祐，日本臨床，17(2), 2182, 1959.
- 24) 清水盈行：日本臨床，15(11), 2046, 1957.
- 25) 丹野橋彦：電子顕微鏡総合研究委員会，第58回会議提出資料，第6回電子顕微鏡学会学術講演要旨，68, 58-B-2.
- 26) 中村良男：アレルギー，5(1), 1, 1956.
- 27) Stefanini, M. & Dameshek, W. : Hemorrhagic Disorder, Grun & Stratton, 1955.
- 28) 畔柳武雄他：日新医学，38, 684, 1951.

(臨牀内科小児科 15(6) 114 (1960))

産婦人科領域における線維素原・線維素溶解酵素系

慶応義塾大学医学部 産婦人科教室

教授 中 島 精
講師 佐 藤 彰 一

題名について

産婦人科領域にたずさわるものは常に出血と対決して
いる。すなわち分娩において、手術において、さらに種
々なる性器出血において常に出血と対決しなければなら
ない。そして出血を考える場合には血液の凝固機能が問
題となる。血液凝固に関しては2つの要因が考慮される。
すなわち血液凝固の素材となるべき線維素原とこれを線
維素とする触媒作用を有する酵素系の2つである。従来
血液凝固を考える場合には触媒作用を有する酵素系が問
題とされ種々なる面から検索されていた。しかしながら
酵素系だけで血液凝固能は解決されず、凝固素材である
線維素原の状態を問題にすべきであることが最近重要視
されるに至った。すなわち分娩時出血、正常位胎盤早期
剥離、さらには胎児死亡において出血多量なる時は血中
線維素原が少いことが注目され無線維素原血症ないし線
維素原欠乏血症として取り上げられるに至った。しかし
ながら、このような線維素原の減少が如何様に起り、そ
の減少が出血と如何様に関係するものであるかについて
の明確な研究は余りない。

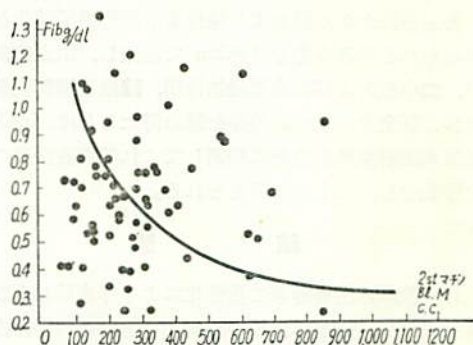
著者等は従来この問題について協同研究者と共に研究
を進め若干の結果を得つつあるに依り、ここにその紹介
を試み臨床諸家の御参考に供する次第である。

分娩時出血と血漿線維素原

分娩時には出血はその大小にかかわらず免れることは
不可能である。そしてその平均出血量は約 200gと考
えてよい。しかしながらそれより少ない場合もあるし、また
比較的大量の場合もある。そして時に 1,000g 以上甚し
い場合には 2,000~3,000g という場合もある。このよ
うな場合には従来子宮収縮不良を考慮し、収縮剤を強力
に使用することが行われ、さらに胎盤ないし卵膜の遺残
を考慮して子宮腔内処置がとられていた。しかしながら
これらの事項がなくとも出血を止めることが出来ない場
合がある。そしてこれには血液凝固機能が考えられてい
たのであるが、近來 Reid 等によって血漿中の線維素原

の異常減少が認められ、ここに無線維素原血症が取り上
げられる動機が作られた。そしてこのような無線維素原
血症においては、その血漿中線維素原が時間と共に減少
し甚しい場合には測定不可能に迄減少する。そしてあた
かも線維素原がこのように著明に減少した場合のみが多
量な出血と関係あると考えられている。しかしながら分
娩時線維素原の減少はこのような著明な場合のみならず、
あらゆる段階がある訳であり、これと出血量とはなら
ぬかとの関係を有するとは想像に難くない。しかるにこの
点に関する研究成績はこれをみない。協同研究者田中は
この点に留意し、分娩約 100 例について線維素原と出血量
を測定し両者の関係を求めた。第 1 図に示す通りその関
係は明らかであり線維素原の著明な減少と共に分娩時
出血量は大となることを示している。

第 1 図 娩出時 Fibrinogen と分娩後 2 時間迄の出血量



しかもこの場合分娩時血漿線維素原量は分娩 2 時間後
迄の出血量と関係することであって、分娩第 3 期出血の
みならずその後の出血に大きく関係することは注意すべ
きことであって分娩終了後医師および助産婦が気を抜く
時期の出血に迄注意すべきことを教えるものとして注目
すべきことである。

分娩時血漿線維素原と線維素溶解酵素

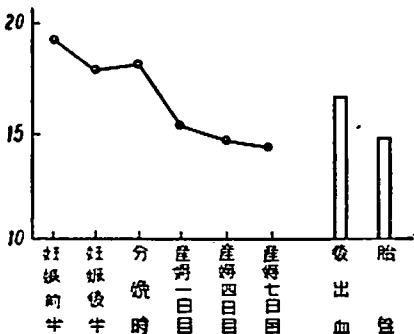
然らば分娩時血漿線維素原の減少は如何にして起るの
であろうか。線維素原の減少に関しては種々な要因を考
えることが出来るのであるが、忘れることの出来ないこ

とは線維素原・線維素溶解酵素の関係である。線維素溶解酵素は正常血液の中にも若干存在する。しかしながらなんらかの誘因に依って血中に発現することは諸家の研究によって明らかにされ、種々なる病態生理との関係において考察が進められている。そして協同研究者大塚は産婦人科領域における種々なる状態において該酵素が証明せられることを観察し、特に分娩時に血中該酵素活性度が高まることを認めた。(第2図)依って協同研究者田中は、分娩時血漿線維素原と線維素溶解酵素活性度を測定し、両者の関係を求めた。第3図に示す通りその関係は明らかであり、血漿線維素原量は該酵素活性度が高くなると減少することを示している。すなわち分娩時血漿線維素原の減少は線維素溶解酵素による溶解の為と考えることが出来る。

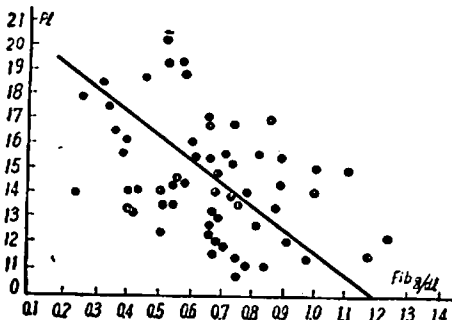
〈分娩時出血量と分娩時血中線維素溶解酵素〉

分娩時の出血量はその大小に拘わらず、その線維素原に関係することがわかり、さらにこの線維素原量減少はその血中線維素溶解酵素活性度に関することがわかった訳である。然らば分娩時出血量はその血中線維素溶解酵素活性度と如何なる関係にあるであろうか、協同研究者田中はこの点に思いを致し両者の関係を求めた。第4図に示す通り両者の関係は明らかであり、分娩時血中線維素溶解酵素活性度が高い場合にはその出血量大となるこ

第2図 正常妊娠、分娩、F産褥における酵素活性値の変動ならびに胎盤、後出血の活性値



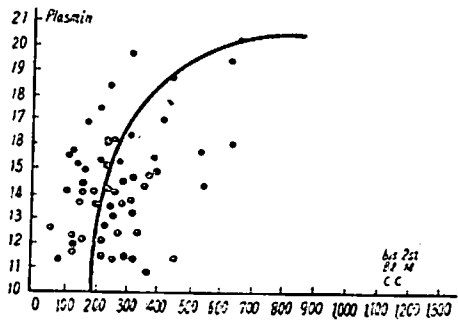
第3図 Fibrinogen と線維素溶解酵素活性度 (Pl) (分娩直前)



とがわかる。

従って分娩時出血量の大小は勿論この血漿中線維素原量に関係する訳であるが、間接的にはその血中に存在する線維素溶解酵素活性度によるものであることがわかる。従って分娩時出血に関しては分娩によって高まった血中線維素溶解酵素に依る血漿線維素原溶解の為にその血液凝固機運の素材不足を来し、凝固阻害を引き起し、出血量増加するものと考えることが出来る。

第4図 娩出時線維素溶解酵素活性度 (Plasmin) と出血量 (分娩後2時間まで)



開腹手術時出血量と線維素溶解酵素

産婦人科医の対決してなければならぬ出血は次に開腹手術がある。勿論生体に損傷を加える手術処置においては出血を絶対免れることは出来ないことは云うをまたない。しかしながらその手技および術式によって、その出血量は大人なり小なり差はあることは勿論であるが、それにも拘らずその出血量は大小の差があることは臨床医のしばしば認めるところである。

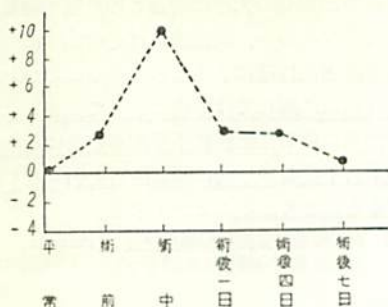
この問題に関して協同研究者大塚は開腹手術時の血中線維素溶解酵素活性度の変化を測定した。第5図の通り該酵素は手術により、その活性度を高めることを明らかにし得た。そこで協同研究者土屋は手術時出血量と該酵素活性度の関係を求め、第6図の結果を得た。

すなわち線維素溶解酵素活性度上昇と共に手術時出血量大なることを知ったのである。このことは分娩時出血の場合と相似をなすものであって出血を考える場合に線維素溶解酵素に忘れることの出来ないことを教えるものである。

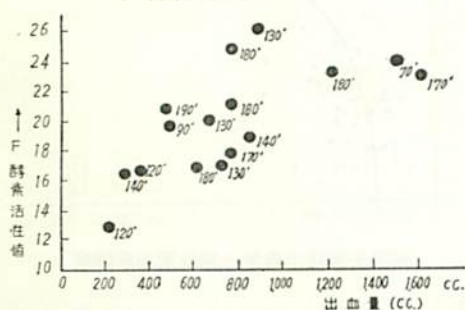
✧ 機能性出血の血漿線維素原と線維素溶解酵素

以上産婦人科領域における出血として重要な分娩時出血と手術時出血に線維素溶解酵素が関係することを述べたのであるが、産婦人科領域の出血として忘れることの出来ないものとして機能性出血がある。機能性出血に関しては未だ不明な点が多く性ホルモン失調としてこれを考えるむきもあるが、未だ判然としない点が多い。協同研究者大塚は機能性出血において線維素溶解酵素活性度

第5図 手術と線維素溶解酵素活性度

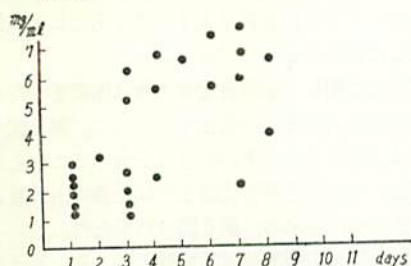


第6図 手術中出血量と線維素溶解酵素活性度 (F 酵素) (術前値)



が高いことを明らかにした。従ってこの場合も血漿線維素原量が該酵素に関係せしめられているやを考慮し、協同研究者石橋は両者の測定を行い第7図を得た。

第7図 Ratnoff's Test と Fibrinogen



この場合の線維素溶解酵素活性度は Ratnoff 法に依る。従って凝固線維素溶解迄の日数を以てあらし、溶解早きもの程活性度が高いこととなる。図の通り該酵素活性度の高いもの程血漿線維素原量は減少していることを示し、機能性出血の場合の出血もこの関係において理解することが出来、血漿線維素原量が関係することを推察し得ることとなる。

⊗ 月経時出血時間

出血を考える場合は出血性傾向が問題となる。産婦人科領域における出血性傾向としては種々なるものがあるが、産婦人科として最も特徴的なことは月経時の出血傾向であり、古くから月経時手術をさけるべきことは常識

となっていた。しかしながら事実出血傾向がありや否やについての観察は殆んどこれを見ない。然るに協同研究者中溝はこのことに思いを致し、月経時の出血時間を観察し第1表の如き結果を得ている。すなわち月経来期の初期においては出血時間延長するもの多しことを知った訳である。このことは前述した線維素原・線維素溶解酵素系の考えから当然導き出すことが出来る。すなわち協同研究者大塚および中溝の成績に依れば月経時血中線維素溶解酵素が高く活性化されていることは明らかにされた事実である。このことから血漿線維素原が溶解せしめられその量が減少せしめられていることは容易に推察し得られることであり、従って月経時出血時間が延長することが当然のこととして理解せられる訳である。

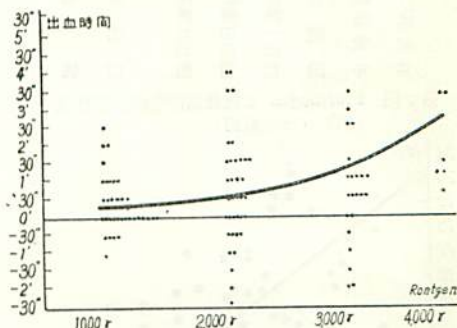
第1表 月経日数と出血時間3分以上の百分率

	2 日	3 日	4 日
3 分 以 内	42.1%	20 %	66.7%
3 分 以 上	57.8%	80 %	33.3%

深部治療による出血傾向

深部治療は現在癌治療に当って欠くことの出来ない治療法の1である。然るに如何なる治療においても多少に拘らず副作用があるように深部治療においてもレントゲン宿酔あるいは紫斑症様症状をみることはさして稀なることではない。そして紫斑症様症状は患者のみならず医師をも悩ませるものである。そこで深部治療により出血傾向が生ずるや否やにつき協同研究者渡辺は出血時間の検索を行い第8図の成績を得た。図に明らかな通り照射量増大と共に出血時間延長し照射量大であれば出血時間延長著明である。従って明らかな紫斑症様症状を呈するものでなくとも出血傾向へと向っていることを知ることが出来る。

第8図 Röntgen 量と出血時間

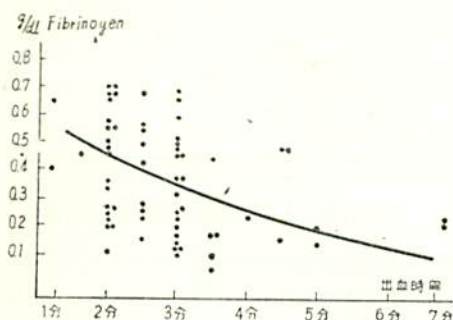


深部治療による出血傾向と血漿線維素原

前述の通り深部治療により出血傾向を生ずることがわかった。勿論この出血時間延長には種々なる因子が関与

することは種々なる研究により明らかにされている。然るにこの場合血漿線維素原も問題となるべきであるが、これに関するものは殆んどない。依って協同研究者渡辺は出血時間と血漿線維素原との関係を求め第9図を得た。図で明らかな通り血漿線維素原量小なるもの程出血時間が延長していることがわかる。従って深部治療に依る出血時間の延長には血漿線維素原の状態が関与することが明らかとなった。

第9図 出血時間と Fibrinogen



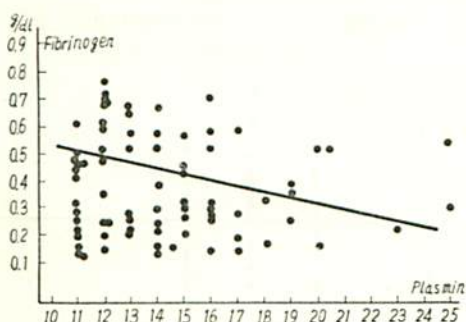
深部治療における血漿線維素原と線維素溶解酵素の関係

深部治療による出血時間延長には血漿線維素原の状態が関与することが明らかとなった。

それならば当然線維素溶解酵素が問題となる。そこで渡辺はこの両者の関係を求め第10図を得た。

図で明らかな通り線維素溶解酵素活性度大なる程血漿線維素原小なることがわかった。従って他の場合と同様に深部治療による出血傾向にも線維素・線維素溶解酵素系が関与することが明らかとなった訳である。

第10図 Fibrinogen と線維素溶解酵素活性度 (Plasmin)



線維素溶解酵素の生体内活性化

線維素溶解酵素が生体内においてその活性度を増加することは現在それ程多くの事象についてではない。第一には炎症による局所の活性度増加であり、今1つは抗原抗体反応によるアレルギー現象においてである。

炎症による局所の活性度増加に関しては、Menkin の炎症理論に巧みに取り入れられている。すなわち局所に細菌感染が発症するならば細菌毒素に依り局所に線維素溶解酵素活性度が増加し、ここに線維素は溶解し、ここに溶解産物が産生される。そしてここに産生された蛋白分解産物はポリペプチドである。このポリペプチドには炎症理論上重要な2種類が注目される。すなわち1は白血球を局所に集中させる性質を有する Leukotaxin であり、今1つは局所組織を壊死に落ちいらせる Nekrosin である。この2つのポリペプチドの作用に依り、炎症様相は変化し炎症は進行すると共に自然治癒へと向うものであり、ここに線維素溶解酵素活性度を増加せしめる細菌毒素として代表的なものは Streptokinase であり、これは現在純粋に抽出せられ、臨床的に提供せられているものである。

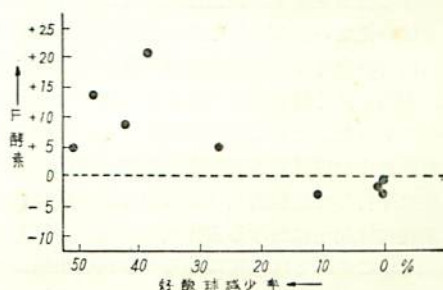
抗原抗体反応としてのアレルギー現象においては岡本等によって、その様相はほぼ明らかにされた。抗原抗体反応によって生体内に線維素溶解酵素活性度増加し、流血中の線維素原は溶解しここに溶解産物が産生する。この産物がポリペプチドであることは炎症の場合と同様であり、これらに含まれるものが毒性物質であることもほぼ明らかにされたことである。従ってここに産生された毒性ポリペプチドによりアレルギー現象を起すことはほぼ明らかなことである。

さて前述せる産婦人科領域における線維素原、線維素溶解酵素反応の問題はここに述べた問題と同様であろうか。手術に関して、分娩に関して、機能性出血に関して以下において述べる。

手術時線維素溶解酵素活性度増加

手術時線維素溶解酵素活性度はいかにして増加するのであろうか。一般について手術は生体に対しては1つの Stress としての意味をもっている。このことは好酸球数の変化に依って理解し得ることである。このことから協同研究者土屋は Adrenalin-Stress によって起る好酸球数の変化と血中線維素溶解酵素活性度を測定し、両者の関

第11図 1000×アドレナリン注射による線維素溶解酵素活性度 (F 酵素) と好酸球との関係



係を求め第 11 図を得た。

図に明らかな通り好酸球数減少率が大きければ血中線維素溶解酵素活性度は大となることわかる。すなわち Stress に対する反応が大であれば血中線維素溶解酵素活性度大なることを知り得る。このことは唯単に手術の直接的な影響に依るのみならず、間接的な作用によっても線維素溶解酵素活性度は大となることも意味するのであって、前述大塚の手術時線維素溶解酵素活性度の成績において手術前すでに活性度大となっていることから考え得られることであって、手術時の線維素溶解現象はすでに術前から起っていることを示すものであり、この点を考慮することは重要なことと考えられる。而もこのことは手術に対する恐怖心からのことと考えることも出来る。岡本等は恐怖を与えることによって線維素溶解酵素活性度を増加せしめ得られることを観察していることから当然のことといわなければならない。

分娩時線維素溶解酵素活性化

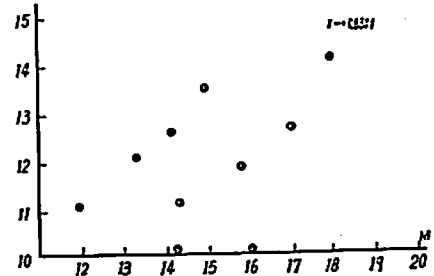
分娩時線維素溶解酵素活性化は如何にして起るのであろうか。このことに関しては現在なお充分に明らかになし得た事実はない。しかしながら古く小畑博士は羊水中に毒性物質が存在することを明らかにし得た。そしてその中に存在するものが Thrombokinase 様物質であることが想像されるに至った。そして未発表であるが協同研究者石橋は Thrombokinase の生物学的測定法を確立し、これにより羊水中の該物質の測定を行いつつある。そして田代は羊水を生体に血管内注入により線維素原の減少を認め、このことから分娩時線維素原減少はこの事象に関すると述べている。しかしながら、田中の成績により線維素原の減少は線維素溶解酵素活性度に関することから、なおその中間になんらかの現象が存在することを暗示するものであり、この点に関しては現在協同研究者石橋によって追求せられつつあり近くその成績を発表し得ることを期待するものである。

機能性出血の線維素溶解酵素活性化

機能性出血の本態は未だ不明な事柄が多い。従ってこれに関する線維素溶解酵素活性化はなお充分に解明せられたとはいえない。しかしながら協同研究者中溝の研究によれば月経血等の性器出血血液の線維素溶解酵素活性度は、相当に高く静脈血にみる事が出来ない程高いのが一般であった。そして中溝の成績によれば第 12 図の通り静脈血中の線維素溶解酵素活性度は月経血中該酵素活性度に平行して比較的高い。このことは静脈血中の該酵素活性化は局所における変化に依るものと考えることが出来る。このことは壊死に陥るべき内膜組織より該酵素活性化物質が出るものと考えることが出来る。このこ

とは前述した Menkin の炎症に関する理論に相似たものを思わせるものであって、生体内腔にある壊死組織を溶解すると共に腔内を清掃するという生体防衛の意味を有するとも考えることが出来る。

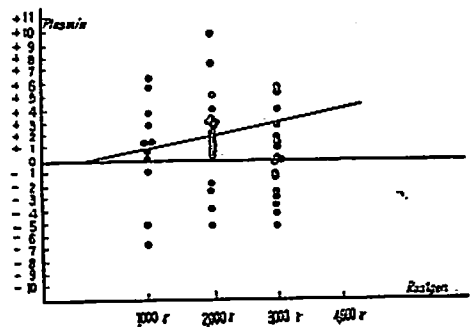
第 12 図 月経血プラスミンと静脈血プラスミンとの関係



深部治療による線維素溶解酵素活性化

深部治療による出血時間延長に線維素原・線維素溶解酵素系が関与することが明らかとなった。しからばこの線維素溶解酵素活性化は何によるのであろうか。当然深部治療による放射線照射によることが考えられる。そこで渡辺は R₀ 線照射量と線維素溶解酵素との関係を求め第 13 図を得た。図で明らかな通り照射量増加と共に線維素溶解酵素活性度は増加する。従って放射線の照射量によるものであることがわかる。そして協同研究者林茂は子宮癌組織につき核酸含有量を測定し第 2 表を得た。すなわち放射線の照射を受けたものは然らざるものに比しその核酸含有量は DNA においても RNA においても減少していることを明らかにした。これは放射線により核酸が崩壊せられたことを意味するものであり、当然核酸の分解産物である Nucleotide あるいは Nucleoside の産生あることを示すものである。

第 13 図 Röntgen と線維素溶解酵素活性度 (Plasmin)



第 2 表 癌組織放射線治療前後の比較 (mg/100g)

	DNA	RNA	D/R	DRS
非照射群	865.7	411.4	2.28	30.40
照射群	250.0	175.0	1.35	

然るに岡本等によれば、核酸分解産物である Nucleotide あるいは Nucleoside はよく線維素溶解酵素を活性化するとされている。従って放射線により細胞の核酸が崩壊した為はその分解産物が生産せられこれにより線維素溶解酵素が活性化されるものと考えることが出来る。

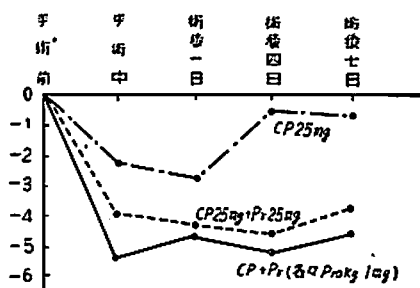
線維素原・線維素溶解酵素原系による出血に対する対策

以上により産婦人科領域における線維素原・線維素溶解酵素系による出血に関する概略を述べた訳である。そこでここにこれらに対する対策を述べなければならぬ。しかしながら、この系における線維素溶解酵素活性化の機相は相等しくない。すなわち手術時、分娩時、性器出血においてそれぞれ該酵素活性化の過程は異なっている。従ってこれらに対する対策も異ならなければならないことは申す迄もないことである。従って以下において各項目につき著者等が協同研究者と共に経験した事項につき紹介する。

手術時線維素・線維素溶解酵素系に対する対策

前述せる通り手術時の線維素酵素活性化は手術による Stress に依ることを述べた。従って抗 Stress 剤を使用することによって、この目的を達し得られることは想像に難くない。協同研究者土屋はこのことに関してクロールプロマジンを使用して目的を達することを考えた。現在われわれは手術前処置としてクロールプロマジンを使用することは日常行われることである。そこで種々なる量によって手術時線維素溶解酵素活性度を測定し第 14 図を得た。

第 14 図 遮断剤投与方法による F 酵素の変化



図に明らかな通り線維素溶解酵素活性度は増加せず、クロールプロマジン使用量大なるほどその活性度増加は減少する。しかもクロールプロマジンを体重 kg 当り 1 mg 使用すれば、全く該酵素の活性度を認めることは出来なかった。そしてクロールプロマジン単独でなく、プロメタジンを併用することによって該酵素活性度阻止はさらに大であることを知った。

従ってわれわれが臨床において手術前処置としてこれらの薬剤を使用していたことは線維素原・線維素溶解酵素系の立場からするも目的にかなったことであるといえる。従って手術前処置としてクロールプロマジンを適量使用することは推奨するに足るものである。

なお前述の大塚の成績によれば手術目的で入院して手術となる迄の間にすでに線維素溶解酵素活性度は比較的高くなっている。このことは手術に対する恐怖の為であり、この恐怖を取り除く意味でメプロバメートを入院時より手術迄の間に投与することに依り、線維素溶解酵素活性化を阻止することを協同研究者渡辺(猛)は認めている。従って手術前処置としてクロールプロマジンを使用するのみならず、メプロバメートを手術目的で入院時から手術前迄投与することは線維素原・線維素溶解酵素系の立場からも臨床的に用いるべきことと考える。

機能性出血における線維素原・線維素溶解酵素系に対する対策

機能性出血に対する治療としては古くインシュリンに依る方法があった。しかしながら現在は性ホルモンによる治療が行われつつある。勿論ホルモンによる治療も今日捨て難いものであるし、本米性機能障害に依ることから当然これを充分考えておかなければならないことは云うをまたない。しかしながら本症に関しては前述した通り線維素原・線維素溶解酵素系が関与することからこの立場からの治療も考慮の余地あることである。線維素溶解酵素の活性化が高められていることから該酵素を阻害することが治療目的を達し得るものと考え得られることである。然るに線維素溶解酵素を阻害する物質としては現在 ϵ -Amino-Caproic Acid $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ をあげることが出来る。この物質は岡本等の抗線維素溶解酵素物質探究中にとらえられた物質であって、岡本等の研究によれば試験管内で 10^{-5} モルの低濃度において該酵素の活性度を選択的に阻止することが証明されている。この ϵ -Amino-Caproic Acid の臨床的応用は著者等に依って行われたものであって、その一つは妊婦悪阻の治療であり、今一つはこの機能性出血に対しての治療である。そしてさらに協同研究者石橋の 39 例について治療成績をあげることが出来る。この物質による治療成績は第 3 表の通りであって、現在しばしば治療に用いられる男女混合ホルモンに比し優るとも劣らない

第 3 表

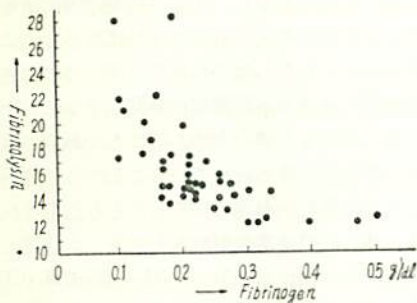
使用日数	使用薬	
	Ipsilon	Botheron
3 日以内	79.9 %	62.4 %
3 日以上	21.1 %	37.6 %

成績を得ている。このことからこの機能性出血に対する治療として推奨するに足ると考える。

分娩時線維素原・線維素溶解酵素系 に対する対策

分娩における線維素原・線維素溶解酵素系の問題としては大量の出血である。これは血液凝固素材として線維素原の減少によるものであり、現在主として産婦人科領域において近來問題となりつつある線維素原欠乏血症がこれである。この場合にはこの原因となるべき線維素溶解酵素活性度を阻止することを最も望ましいことであるが、それだけでは大出血に対する治療目的を達することが出来ない。そして勿論これには血中に欠乏している線維素原を供給することが大切である。この為には現在アメリカでは線維素原の血管内注入が行われていることはよく知られたことである。然るに本邦においては未だこれを供給する企業が行われていないことは残念なことといわなければならないが、近く企業化される動きあることは喜ばしいことである。そしてこのような状況においては本邦での治療対策としては輸血以外にないこととなる。

第15図 保存血の Fibrinolytic と Fibrinogen との関係



しかし現在臨床医家が好んで用いる保存血液はこの目的にそうとはいえない。それは保存血液中には線維素原量が少いということと、その上に線維素溶解酵素活性度が高いということの為である。

協同研究者土屋および五十嵐は保存血液を検索して、その線維素原と線維素溶解酵素の関係をみた。第15図に示す通り両者の関係は明らかであって、一般に線維素溶解酵素活性度の高いもの程血漿線維素原の濃度は低い。

彼等の成績によれば線維素原を全く証明し得ないものすらあり、この場合には線維素溶解酵素活性度異常に高く、生体においてみる事が出来ない程であった。以上のことから線維素原欠乏血症の場合保存血を使用することは好ましくなく、特に線維素原欠乏血症に線維素原欠乏血を注入することとなり、なんらその効果を期待し得ないのみか、さらにこれを増悪せしめるものである。

深部治療による出血傾向に対する対策

深部治療に依る出血傾向としての紫斑症に対しての治療としては種々なるものがあつた。すなわち V.K 投与、輸血、さらに副腎皮質ホルモンの投与である。そしてその治療に相当の期間を要するのみでなく強力な治療を行わなければならない。前述の通り深部治療に依る出血傾向には線維素原・線維素溶解酵素系が関与するとすれば当然この見地よりの治療が考慮されるべきである。そしてこれには該線維素溶解酵素作用を有する前述の ϵ -Amino Caproic Acid (イブシロン) が用いられるべきである。著者等は現在協同研究者と共にこれに関する検索を行っているのであるが、未だこれを発表するに至らないことを遺憾とするものであるが、近く協同研究者によって発表されることを期待するものである。

結 語

著者等は比較的早くより線維素原・線維素溶解酵素系の産婦人科領域における問題に関心をよせ、協同研究者と共にささやかな研究を遂行して来た。近來この線維素原・線維素溶解酵素系に関して、線維素原欠乏血症が種々なる場合に問題となりつつあることはこの問題に興味を有していた著者等にとって深く喜びとするところである。ここに協同研究者と共に行って来た研究の一端を総合して紹介し、諸家の参考に供すると共に種々御教授をこう次第である。

文 献

- 1) 岡本他：生物科学，2，97.
- 2) 岡本：慶応医学，28，295.
- 3) 塚田：日生理誌，15，627.
- 4) Menkin, V. : Biochemical Mechanismus in inflammation, Springfield, Thomas, 1956.
- 5) 佐藤：物質代謝の臨床検査法，鳳鳴堂.
- 6) Obata, K. : J. Immunol. 4 111, 1919.
- 7) Reid, D. E. : A. J. O. G., 66, 3, 465, 1953.
- 8) 田代他：日産婦誌，11, 8, 1199, 昭和34.
- 9) 大塚：慶応医学，33, 199, 昭和31.
- 10) 土屋：慶応医学，34, 6, 307, 昭和32.
- 11) 高山他：Medical Digest, No. 24, 16.
- 12) 石橋：第76回日本産科婦人科学会東京地方部会，昭和34年.
- 13) 中溝他：産婦の世界，11, 12, 1936, 昭和34年.
- 14) 渡辺：第20回日本産科婦人科学会，関東連合地方部会
- 15) 五十嵐：慶応医学，34, 4, 201, 昭和32.
- 16) 土屋：慶応医学，34, 4, 191, 昭和32.
- 17) 佐藤他：産婦の実際，6, 7, 438, 昭和32.

(産婦人科の世界 12 (2) 41 (1967))

機能性子宮出血に対する - アミノカプロン酸 の止血効果とその作用機序について

岐阜県立医科大学 産科婦人科学教室
(主任 夏目 操教授)

野 田 克 己 飯 田 光 雄
近 藤 雅 義 渡 辺 津

I. ま え が き

機能性子宮出血とは、一般に子宮、卵管並びに造血機能系に何ら器質的变化の認められない異常子宮出血を総称するもので、その発生原因は間脳-下垂体-卵巣系を中心とする内分泌系の失調に基づくものであろうと云われている。

この機能性子宮出血の治療法としては、従来その原因が子宮と最も密接な関係にある卵巣の機能失調によるという臆測から、卵巣ホルモン療法(卵胞ホルモン、黄体ホルモン)が行われて来た。更に最近種々のホルモンが検討されているが、就中ステロイドホルモンに相当の止血効果のある事は周知の如くである(アンドロゲン、19ノルテストステロン、男女混合ホルモン等)。而して性ホルモンは子宮内膜に対する直接作用のほかに、中樞に対しても著明な影響を及ぼすことは最早動かすべからざることであり、他面卵巣機能と直接には関係のないインシュリン療法や、自家血蒸留水静脈注射療法も亦かなりの止血効果を示すことに思い至ると、本症の発生機序は甚だ複雑なものであると推測される。

また近年酵素学の進歩に伴い、月経血の性状と線維素溶解酵素(以下線溶酵素と略す)系との関係が究明されるに至ったが、それに関連して子宮の機能性出血の発来機序と酵素との間にも深い関係の存することが予想されるに至った。

II. 機能性子宮出血と線溶酵素系との関係 について

血液凝固の際析出した線維素、並びに一旦凝固した血液が或る一定の条件の下で再び溶解する事は、古く Green (1887), Duster (1893) に依って指摘され、爾来この現象は線維素溶解現象(Fibrinolysis)として知られている。この現象は、その後の研究により血漿中にある特殊の蛋白溶解酵素(Proteolytic enzyme)(線維

素溶解酵素:Fibrinolysin, 又は Plasmin)の活性化によって起ることが明らかにされた(Macfarlane¹⁰), Christensen, Ratnoff, Loomis, Rommert)。而してこの様な血漿中に存する Fibrinolysin の活性化は、臨床的には、ショック時、火傷、手術後、月経時、妊娠中毒症、機能性子宮出血時、湿疹(小児湿疹)等の場合著明に増強する事が認められている。

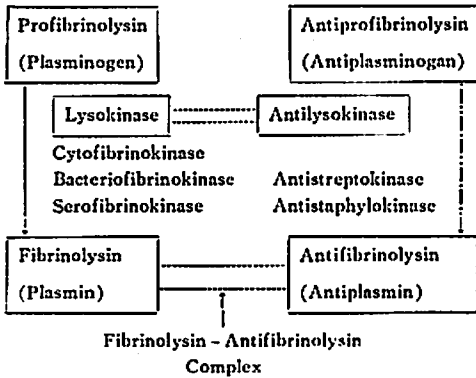
かかる線溶酵素の血漿中に於ける体型は、血漿中のグロブリン分層中に線溶酵素原(Profibrinolysin 又は Plasminogen)が存在し、これが或る種の活性物質(Lisokinase)に従って線溶酵素(Fibrinolysin 又は Plasmin)となる。一方血漿中のアルブミン分層中には線溶酵素に対抗する抗線溶酵素(Antifibrinolysin)が存在しているのであるが、正常血漿中では、両者は Fibrinolysin-Antifibrinolysin complex をつくっている。而してこれらの結合は、血漿を稀釈するのみでも破れることから、それ程強い結合状態にあるものではないと考えられている。ところで線維素溶解現象が発現するのは、Lisokinase により Profibrinolysin が盛んに活性化されて Fibrinolysin が過剰になった場合か、Antifibrinolysin が過剰に破壊された場合などが考えられる。

前述の Profibrinolysin を賦活する Lisokinase としては、Streptokinase, Staphylokinase, Serokinase 及び Cytofibrinokinase が知られている。この中 Cytofibrinokinase については、Astrup & Permin²⁾ (1947) が人間や動物の或る種の組織の中にあつて Profibrinolysin を賦活する物質として之を発見し、ついで Lewis & Fergusson³⁾ (1950) がこれらの見解を確認すると共に、組織によってその含有量が異り、肺、子宮等の組織の細胞の Microsome 中に多く存在する事を明らかにした。

以上の線溶酵素系の体型を詳柳⁴⁾は第1図のように表解している。

さて子宮内膜における蛋白溶解酵素の問題であるが、古来多くの研究者は月経血の非凝固性(流動性)は線維

第1圖 線維素溶解酵素の体系 (詳初)



素溶解に依って獲得されるものと予想して来た。即ち、1910年 Halban & Frankel⁶⁾は正常月経時の子宮内膜に Trypsin 様の酵素が存在する事を報告し、次いで1913年 Bell, W. B. が正常月経血が凝固しないのは、月経血中にフィブリノーゲンが欠除する為であるとした。一方 Whitehouse (1914), Kross (1924) 等は線溶酵素が子宮内膜から分泌されるであろうと提唱し、次いで Caffier⁴⁾ (1930) は、この仮定に基づいて検索したところ、月経前期の子宮内膜には蛋白溶解作用が存在し、僅かではあるが内膜増殖期にも同様の作用の存する事を証明した。同様の事実は Huggins Vail & Davis (1943), Smith & Smith¹⁶⁾ (1945), Page¹³⁾ (1951) 等にも証明された。

然るに1956年 O. K. Albrechtsen¹⁾はこれらの実験成績は何れも仔牛のフィブリノーゲンを用いていることに着目した。即ちこのフィブリノーゲン中には Profibrinolysin が含有されている為に、実際内膜組織の中に蛋白溶解酵素が存在してフィブリンを溶解するのか、又は前述の子宮内膜内の Cytofibrinokinase が Profibrinolysin を賦活して Fibrinolysin となし、ここに溶解現象を惹起するのか明らかでないとの見解に達した。よって Profibrinolysin を含有しないフィブリン板を用いて、子宮内膜の蛋白溶解酵素の有無を検索したところ、フィブリン溶解を認め得なかった。よって子宮内膜の組織抽出液の蛋白溶解現象は、Profibrinolysin の賦活物質 (Cytofibrinokinase) の影響に依るものであって、蛋白溶解酵素が内膜自身に存する為に起るのではないとの結論に到達した。更にこの賦活物質は、増殖期に比較して分泌期には大量に認められ、月経血中のフィブリノーゲン欠乏や、月経血の非凝固性はこれによって説明され得ると述べている。又内膜増殖症の内膜や、増殖期内膜出血を起している内膜にも、この賦活物質 (Cytofibrinokinase) が大量に含まれていることを証明し、このものの存在こそ出血の発来に重要な役割を演じている

のではないかと推論している。L. L. Phillip¹⁴⁾ (1956) も Fibrinolysin 活性度並びに Cytofibrinokinase 測定法を新たに考案して実験し、機能性出血患者の内膜にはこの Cytofibrinokinase が増量している事を認めるに至った。

著者の一人、野田も機能性出血時の内膜と、内膜線溶酵素系との関係を更に詳細に追求した結果、本症の内膜 Cytofibrinokinase は、殆んど常に正常の増殖期及び分泌期の内膜に比して、著しく増殖しているのを認めたが、殊に出血巣に於いて Fibrinolysin 活性が顕著であることを確認した。即ち出血局所に於いて Profibrinolysin が盛んに活性化されて Fibrinolysin となり蛋白溶解現象を起している事が推定される。

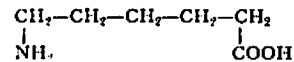
他面又内膜 Cytofibrinokinase は Estrogen の変動に伴って著明に増殖する。即ち Estrogen の影響を受けている間は増量しないが、Estrogen の消褪と共に急速に増量してその作用を増強する。而して一旦増量したこの Kinase も、再び Estrogen の影響を受けると著明に減少する事も認めた。

かくの如く子宮内膜出血と線溶酵素系との間には密接な関係が存在するが、殊に出血巣に於いて Fibrinolysin が著明に増量している事実に基き、私たちは本疾患に抗線溶酵素剤の投与を試み果して止血効果があるかどうかを実験した。以下その成績を報告し、併せてその作用機序について考察を加えてみたいと思う。

III. 抗線溶酵素剤 (イブシロン) の止血効果について

抗線溶酵素剤については、吾が国では岡本等が $0.2 \times 10^{-3} \text{mol}$ という低濃度で Fibrinolysin を強力に阻止抑制する物質 ϵ -Aminocapronic Acide の化学合成に成功した。而も本物質は全く毒性がないことも証明されている。

イブシロンは ϵ -アミノカプロン酸製剤で、その構造式は次のごとくである。



われわれは当教室外来に於いて機能性出血と診断された患者に対し、5%イブシロン、20ccを1日1回静脈注射し、一応5回の注射でその止血効果を判定した。

然るところ、実験例19例中17例 (89.5%) に有効であった。即ち止血迄に要した日数は平均3.4日、又患者の年齢、最終月経より出血開始迄の期間、出血開始より治療開始迄の出血持続期間、内膜組織像、頸管粘液結晶形成等と止血効果との間に、特別な関係は認められなかった (第1表参照)。

第1表 E-アミノカプロン酸の止血効果

	氏名	年齢	月経周期	出血日	出血期間	内因性機序又は頸頸粘結晶	止血経過	止血効果	備考
1	T. Y.	42	28	11	2	結晶(-)	+ ± - - -	2	
2	T. A.	31	不整	0	23	結晶(++)	+ + ± ± -	4	性剝ホ
3	T. H.	44	28	10	7	結晶(++)	++ ± - -	3	黄体ホ
4	T. A.	43	不整	27	20	増殖中期	+ + ± ± -	4	9日目再発
5	M. M.	27	28	9	3		++ ± - -	3	
6	M. N.	49	不整	9ヵ月	3	結晶(+)	++ ± - -	3	
7	M. S.	23	不整	15	2	増殖中期	+ + ± - -	3	黄体ホ
8	N. K.	20	不整	38	8	結晶(++)	++ ± ± ±	無効	3本にて中止
9	K. S.	31	25	41	2	結晶(-)	++ ± ± -	4	性剝ホ
10	T. S.	43	20	20	14	腺漿病	++ ± ± -	4	
11	K. T.	43	23	20	13	結晶(++)	++ - - -	2	黄体ホ
12	S. T.	42	不整	37	24	増殖初期	+++ ± ± + (-)	5	
13	K. N.	41	不整	81	14	増殖中期	++ ± ± ±	無効	
14	S. H.	39	27	13	6	増殖中期	++ ± - -	3	黄体ホ
15	M. Y.	34	30	24	10	結晶(++)	++ ± ± -	4	黄体ホ
16	E. G.	26	不整	30	11	増殖中期	++ ± ± -	4	
17	S. N.	32	40	15	9	結晶(+)	+ + ± ± ± (-)	5	
18	S. N.	29	不整	0	9	結晶(-)	+ ± - - -	2	
19	F. K.	49	28	36	6		+ ± - - -	2	
20	A. K.	41	17-25	25	16		++ + ± ± ±	3本中止	月経発来

(注) 出血日: 前回月経より出血開始迄の日数
 出血期間: 異常出血開始より治療迄の出血期間
 備考中のホルモン名は止血後使用したホルモン剤

IV. イブシロンの止血機序について

前述したようにイブシロンの静脈注射は、機能性子宮出血に対し、高率の止血作用を示したが、然しイブシロンに直接血液凝固を促進したり、或は血管壁を強化するような作用は認められていない。然らば抗線溶酵素剤イブシロンに依るこのような止血作用は、如何なる機序で行われるのであろうか? この点について考えてみたい。

機能性子宮出血が起るためには

- 1) 新らしい血管損傷が次から次へと発生することにより、長期に亘り出血を持続する場合
- 2) 血管損傷部位に於ける血栓形成が障碍される場合以上の2つの場合がまず考えられる。

第1の出血果の新生については

(a) R. Schröder は、成熟卵胞存続に依る強度の Estrogen 作用の為に、子宮内膜は過度に増殖し、所謂腺性囊胞性増殖症の状態となり、内膜間質は強く圧迫される。その結果該部に存在する血管は、その圧迫をうけて循環障碍に陥り、そのために機能層は壊死、破壊を来し、剥脱して血管が断裂する為出血を惹起すると述べている。

次いで R. Meyer は、かかる内膜増殖症の際の卵巣には多数の閉鎖卵胞の存することを認めたのであるが、これらは卵子が発育途上に於いて死滅するために成熟卵胞に迄発育せず、従って排卵も起らず、発育卵胞は途中で萎縮をきたして閉鎖卵胞となる。この現象を繰返す事

によって持続的に Estrogen の分泌を生じ、過度の異常増殖を来して出血を起すに至るのであると述べた。

何れにせよ卵巣機能異常により Estrogen が持続的に分泌されて内膜を刺激するときは、子宮内膜局所に Estrogen 過剰反応が惹起される。かくして内膜血管は機能的圧迫をうけて循環障碍に陥り、出血が起るといふ考え方、即ち Estrogen 徹底出血 (Estrogen break through bleeding) に属するものである。

(b) Estrogen 消褪により、内膜は急速に萎縮するが、同時にコイル動脈 (斎藤 (1926), Daron (1936)) は異常に屈曲すると共に、基底層通過部において痙攣性収縮が起る。而してこの収縮は子宮より分泌される或る種の血管収縮物質によるであろうとされている。(Hartmann (1937)) この結果機能層への血液流入が障碍され、その一部に局所的貧血、壊死を来し、次いで剥脱、血管断裂となり、出血が起るといふ論である。即ち Estrogen 消褪出血 (Estrogen with drawal bleeding) に属するものである。

(c) 1950年 H. Okkell は月経出血を酵素学的立場から説明した。即ち彼は Schlegel, Dalgard (1945~46) の発見したところの内膜血管末梢部に存する動静脈吻合部に着目し、内膜に分布している自律神経、殊に副交感神経の Synapse (神経元接続部) で産生されるアセチルコリン (以下 Ach と略す) がこの吻合部に作用してこれが閉鎖し、小動脈の血液が直接静脈湖に流入する為、内膜表層の毛細管は貧血に陥ると同時に静脈は逆に著明な鬱血を来す。その結果血液が血管外に逸出し、

月経出血が開始すると述べている。

この Ach 変動説に基いて小林、長野等⁷⁾ (1955) は子宮内膜のコリンエステラーゼ (以下 ChE と略す。Ach を分解する酵素) の消長を検索したところ、機能性子宮出血時の内膜、殊に R. Schröder の云う出血性メトロパチー (線性囊胞性子宮内膜増殖症) の場合には、ChE が著明に減弱している事を証明した。この事実を裏返せば Ach の作用が増強していることを示すものであり、異常出血の原因と考えうるであろうと述べている。

内膜の Estrogen の影響による異常出血の原因としては以上 (a), (b), (c) の場合が一般に考えられている。而して抗線溶酵素剤イブシロンが Estrogen の異常分泌又は変動を抑制して、血管の機械的圧迫等を除去し (原因 (a), (b)), 止血に導くとは考えられない。

しかるに Ach 抑制物質である Atropin や Hy-Stamin (Diphenylpyraline-Hydrochloride), 或いは ChE 増強作用を有するチオ硫酸ソーダ (ハイボ) 等の投与によっても 70~80% に止血効果が認められている事実から、内膜 Ach の増量によって出血巣が次々と新生され異常出血が起る事は想像に難くない。

然し、若し Estrogen の影響によってのみ Ach が増量し、それが異常出血の原因であるとするならば、イブシロンが Estrogen 分泌に影響を与えたり、増量している内膜 Ach の作用を直接抑制して止血に導くということとなるが、イブシロンにこのようなホルモン作用、抗 Ach 作用があるとは考えられない。従って異常出血の原因となる内膜 Ach の産生、増量は、Estrogen の影響以外にもその原因を求めざるを得ないであろう。

そこでこの原因として、最初に発生した出血巣の周辺で、内膜間質部に脱出した Profibrinolysin が、内膜に存する Cytofibrinokinase によって活性化され Fibrinolysin となり、この酵素が蛋白を分解して Ach を産生すると考えたなら如何なるものであろうか。そしてこの Ach が出血巣周辺の血管に作用して次々と新たな出血を誘発する事は想像されうることである。

この Fibrinolysin に依る Ach の産生については、既に 1950 年 Beraldo³⁾ がアナフィラキシーの際、Pseudoglobulin 分層の線溶酵素による分解産物中に Ach 様作用の存する事を認め、更に Ungar¹⁸⁾ (1952) が、アレルギー反応に際し、Fibrinolysin が高度に活性化され、それが蛋白質を分解して Polypeptid 様物質、即ち毛細管透過性亢進因子、Bradykinin, Histamin 乃至 Ach 様物質を産生すると述べている。

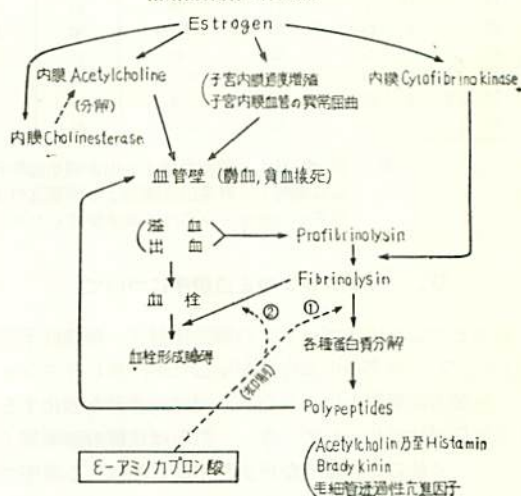
翻って内膜 Cytofibrinokinase は Estrogen の影響を受けてその作用を増強し、且子宮内膜出血巣 (内膜溢血を認める部分) に於いては Fibrinolysin 活性度が著明に高まっている事実、Estrogen と異常出血の発生原因

との相関関係から、子宮内膜に於ける異常出血の発生機序は第 2 図に示す様なシェーマとして考えられないであろうか。

第 2 の血栓形成障碍の原因の中、血液成分の異常によるものを除けば、線溶酵素による Fibrin の溶解が考えられる。

以上の事実から抗線溶酵素剤イブシロンの止血作用機序は、第 2 図に示したシェーマの①に於いて、イブシロンが Fibrinolysin の作用を抑制して蛋白分解を停止せしめる結果、Ach や毛細管透過性亢進因子等が産生されなくなるために、次第にこれら有害物質は減少して新し

第 2 図 機能性子宮出血発生機序並びに抗線溶酵素剤の作用点



い出血巣の発生が止ると共に、②に於いて血栓形成障碍を取り除いて止血効果を発揮するものと思われる。

機能性出血に対し各種性ホルモン剤を使用する場合は、使用ホルモン剤の末梢作用は勿論、性中枢への影響も考慮しなければならず、必ずしも簡単には取り扱えない。これに対して、イブシロンに依る止血療法は、その止血効果が顕著であり、且つ何等ホルモン作用を顧慮する事なく、性周期の如何なる時期にも使用する事が出来、而も治療を行いつつ各種卵巣機能検査 (内膜組織診、頸管粘液結晶形成試験、基礎体温測定等) を行い適当な時期にホルモン療法を行い正常性周期に還し得る利点があると思う。

V. 結 語

機能性子宮出血と子宮内膜に於ける線溶酵素系との間に密接な関係のある事実に基き、われわれは機能性子宮出血患者に強力な抗線溶酵素作用を有するイブシロンを投与したところ 19 例中 17 例 (89.5%), 平均 3.4 日で止血せしめる事に成功し、本疾患の原因として線溶酵素

が重要な役割を演じている事を明らかにすることが出来た。

而して線溶酵素による出血の原因としては、該酵素が蛋白質を分解して作り出す Polypeptid 様物質による場合と、血栓形成を障碍する場合との2つが考えられ、イブシロンはこれらの反応を停止せしめて止血に導くものと考えられる。

本疾患の治療の理想は、卵巣機能の正常化により月経周期を整復するにある事は云うまでもないが、先ず長期に亘る子宮出血から患者を開放する事は本疾患治療の第一着手である。而してイブシロンは、ホルモン環境を少しも混乱させることなく、性周期の如何なる時期にも使用し得て顕著な止血効果を示し、且必要に応じて適当な時期にホルモン療法を施行して卵巣機能を正常化するには最も適した薬剤であると思う。

(本論文の要旨は昭和35年2月第29回東海産科婦人科学会総会に於いて発表した。)

(欄筆に当り、御指導並びに校閲を賜った夏目教授に衷心より感謝する。又種々便宜を提供された第一製薬株式会社に謝意を表す。)

主要文献

1) Ole K. Albrechtsen : Acta Endocrinol., 23 : 207, (19

- 56)
2) Astrup, T. & Permin, P.M. : Nature, 159 : 681, (1947)
3) Bernaldo, W. T. : A. J. Physiol., 163 : 742 (1952)
4) Caffier, P. : München med. Wochschr., 77 : 389 (1930)
5) 藤井久四郎 : 産婦産科, 13 : 673 (1958)
6) Halban, J. & Frankl, O. : Gynaekol. Rundschau, 4 : 471 (1910)
7) 小林隆 : 内分泌のつとめ, 第6集 : 協同医書, 東京(1955)
8) 畔柳武雄 : 線溶素溶解酵素, 医学書院, 東京(1954)
9) Lewis, J. H. & Ferguson, J. H. : J. Clin. Investigation, 29 : 1059 (1950)
10) Macfarlane, R. G. : Lancet, 1 : 10 (1937)
11) H. Okkels : Engle editor, Menstruation and its Disorders, 1950
12) 大塚英郎 : 産婦産科医学雑誌, 33 : 199 (1956)
13) E. W. Page : Am. J. Obst. Gynecol. 62 : 1100 (1951)
14) L. L. Phillippe, B. C., Butler, & H. C. Taylor : Am. J. Obst. Gynecol., 71 : 342 (1956)
15) 斎藤浩 : 産婦の実際, 8 : 1003 (1959)
16) O. W. Smith & G. V. Smith : Science 102 : 253 (1945)
17) 高山章夫, 他 : Medical Digest 24 : 16 (1956)
18) Ungar, G. & Mist, S. H. : Lancet, 2 : 742 (1952)
(臨牀婦人科産科 14 (10) 49 (1960))

出血性メトロパチーにおける線維素溶解酵素 とイプシロンの治療効果

慶応大学医学部 産婦人科教室

教授 中 島 精

石 橋 安 高 倉 清 湯 沢 一 晃

吉 沢 宏 夫 牧 野 信 二 佐 藤 高

結 言

出血性メトロパチーは性ホルモン失調に関するものであるとする説があるが、今なおその本態は明らかであるとはいえない。したがってこの治療としても必ずしもその理論的根拠が明らかでない有様である。古く尾崎はインシュリン療法が卓効を有すること、また近く男性ホルモンが卓効を有することが明らかとなり、臨床においては現在この二つの治療法が主として行なわれている。しかるに Smith & Smith に依って月経時静脈血には Plasmin が活性化されていることから考え大塚は出血性メトロパチーに際して Plasmin が強く活性化されていることを明らかにした。このことから Plasmin の活性度を抑制する Anti-Plasmin が出血性メトロパチーに効果あるやを考え、先に高山等はこの臨床実験を行ない、みるべき効果があることを報告した。依ってメトロパチー患者につき静脈血 プラスミン活性度を検索するとともに Anti-Plasmin 療法を行ない、みるべき結果を得たので発表する。

検査材料：検査材料としては慶応病院産婦人科外来患者 30 名であり、Plasmin 検査を行ったのは 16 名である。

検査方法：Plasmin の検査方法としては目下慶応医学部生理学教室岡本助教授の指導下に行なわれている方法である。Plasmin 検査方法は従来教室では Ratnoff 氏法を行なっていたのであるが、今回は特に精密にこれを行なうために Ratnoff 氏法、MacFarlane 氏法、Kuroyanagi 氏法を行ない、併せて Fibrinogen 定量を行なった。

出血性メトロパチーの Plasmin 活性度。

1) Ratnoff 氏法活性度。Ratnoff 氏法は採血した血液に Thrombin を加え、そのまま凝固させ、これを解卵器中に入れ、血液は溶解するまでの日数をもってその活性度をみるので、短時日で溶解すれば活性度が高いこととなる。出血性メトロパチーの Ratnoff 氏法に依る溶血に要する日数は第 1 表の通りであり、4 日以内に溶

血したものは 10 例で 62.5% である。(第 1 表)

2) MacFarlane 氏法活性度。MacFarlane 氏法では血漿を倍数稀釈し、これに Fibrinogen 溶液と Thrombin 溶液を加え 37°C、30 分間保血し Fibrinogen の溶解状態をもって活性度を知る訳である。これに対して岡本は血漿稀釈倍数 16 倍から 64 倍の状態に - ± + ## の段階をもうけた。出血性メトロパチーでは第 1 表の通りとなり ## のものは 10 例で 62.5% である。(第 1 表)

3) Kuroyanagi 氏法活性度。Kuroyanagi 氏法は血漿を倍数稀釈し、これに Thrombin を加え 37°C、30 分間保温し、Fibrin 溶解の状態をもって活性度を知る方法で、これでは Fibrinogen はその血漿中に含有されているものを使用することになる。出血性メトロパチーでは第 1 表の通りとなり ## は 12 例で 75% となる。(第 1 表)

4) 総合判定による Plasmin 活性度。以上 Ratnoff 氏法 MacFarlane, Kuroyanagi の諸方法により Plasmin

第 1 表
1) Ratnoff's Test

日	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
例数	1	4	0	3	2	0	0	4	2	0	0	計 16

2) MacFarlane's Test

判定	-	±	+	##	
例数	0	2	4	6	4 計 16

3) Kuroyanagi's Test

判定	-	±	+	##	
例数	1	2	1	6	6 計 16

総合判定

Plasmin	-	±	+	
例数	4	3	9	計 16

Fibrinogen

mg/ml	0	1 以上	2 以上	3 以上	4 以上	5 以上	6 以上	7 以上	
例数	1	3	5	0	1	1	4	1	計 16

活性度を調べた次第であるが、岡本はこれらを総合考慮しての総合判定を行なった。出血性メトロパチーの総合判定は第1表の通りであり、+のものは9例で60%であった。(第1表)

5) 血漿フィブリノーゲンの値。Plasmin は Fibrinogen に対し溶解現象を起す訳である。出血性メトロパチーの血漿 1cc 当りの Fibrinogen mg を調べ第1表のごとくになった。すなわち 9 例で 60% が 3 mg 以上であった。

血漿フィブリノーゲンと Plasmin 活性度の関係。

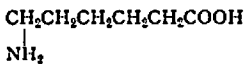
1) Ratnoff 氏法による Plasmin 活性度と Fibrinogeno Ratnoff 氏法による 溶血日数と 血漿フィブリノーゲン mg/ml の関係を見ると 第1図の通りとなる。すなわち、溶血速きものほど血漿フィブリノーゲン量は少ない。すなわち Plasmin による生体内 Fibrinogen 溶解が起っていることが判る。

2) MacFarlane 氏法による Plasmin 活性度と Fibrinogen。MacFarlane 氏法による Plasmin 活性度と血漿フィブリノーゲンの関係は第2図の通りとなり、両者の関係はさして明らかでない。

3) Kuroyanagi 氏法による Plasmin 活性度と Fibrinogen。Kuroyanagi 氏法による Plasmin 活性度と血漿フィブリノーゲンとの関係は第3図の通りで、これもまた MacFarlane 氏法と同様に両者の関係は明らかでない。

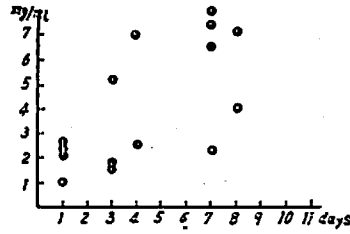
4) Plasmin 総合判定と血漿フィブリノーゲンとの関係、両者の関係を見ると第4図の通りとなり、Plasmin 活性度が高いものは血漿フィブリノーゲン濃度は低く、然らざるものは高いことが判る。

以上のことから出血性メトロパチーについてかって大塚が発表した通り、Plasmin 活性度は一般に高く、しかも Plasmin 活性度高きものほど血漿フィブリノーゲン濃度は低いことを知った。すなわち出血性メトロパチーについては Plasmin の活性度が低線維素原血症をひきおこし、ひいては出血に対して若干の関係を有するものと考えることが出来る。しかるに Ipsilon-Amino-Caproic Acid は図のごとき構造式を有す。

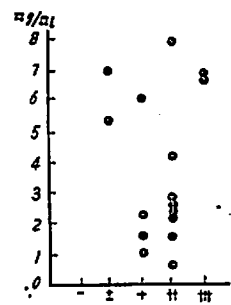


アミノ基、すなわち NH₂ とカルボキシル基すなわち COOH との間に 5 個の炭素原子が存在し、この両 Radical の間の原子間距離が Plasmin に対する阻止効果としての意味を有し、10⁻⁵Mol の低濃度において Plasmin 活性度を阻止することが岡本らにより証明せられている。したがって出血性メトロパチーにおいて Plasmin が何らかの関係を有するとすればこの Ipsilon-Amino-Caproic Acid が治療効果あることが想像せられるのである。

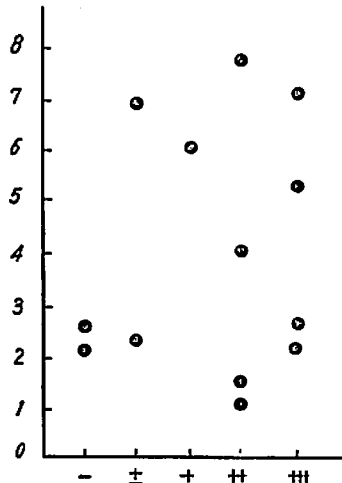
第1図 Ratnoff's Test と Fibrinogen



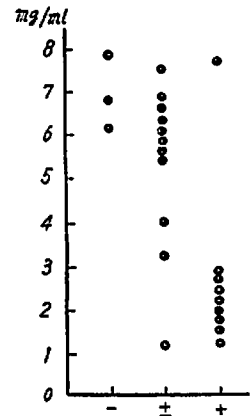
第2図 MacFarlane's Test と Fibrinogen



第3図 Kuroyanagi's Test と Fibrinogen



第4図 Plasmin と Fibrinogen



第2表 Ipsilon 使用例

回	症例数	%
1	10	33.3
2	5	16.6
3	9	30.0
4	4	13.3
5	1	3.3
6	0	0
7	0	0
8	0	0
9	0	0
10	1	3.3
計	30	

第3表 Bothermon 使用例との比較

回	Bothermon 使用例	%	Ipsilon 使用例	%
1	18	25.7	10	33.3
2	11	15.6	5	16.6
3	15	21.1	9	30.0
4	7	10.0	4	13.3
5	8	11.4	1	3.3
6	6	8.6		
7				
8	3	4.3		
9	1	1.4		3.3
10	1	1.4	1	
計	70		30	

第 4 表

使用日数	使用薬	Ipsilon	Bothermon
3 日 以 内		79.9 %	62.4 %
3 日 以 上		21.1 %	37.6 %

よって 1 日 1 回 5 % 20 cc を静注して出血性メトロパチーに対する治療効果をみた。すなわち第 2 表の通りとなり 1~2 回のイブシロン治療により止血したものは 15 例で 50% であり、その止血効果が大きいことが考えられる。対称として私どもの教室において現在盛んに使用せられつつあるボセルモンの毎日 1 回注射の場合の治療効果をみるに第 3 表の通りとなり 1~2 回で止血したものは 29 例で全体の 41.3 % である。次にこの両者を比較するために 3 回の注射にて止血したものの百分率を示せば第 4 表の通りとなる。すなわちイブシロン 3 回注射により止血したものは 79.9%、ボセルモンの 3 回注射により止血したものは 62.4% となり、両者の百分率の差は有意となる。

結 論

出血性メトロパチー 30 例についてイブシロン治療を行なうとともに 16 例につき血中の Plasmin 活性度を検し、次の結果を得た。

1) Ratnoff 氏法により活性度大なるものは 62.5 % MacFarlane 氏法によっては 62.5%、Kuroyanagi 氏法で

は 75 % であり、これらの総合した判定では 60 % に Plasmin の活性度が高まっていた。

2) Fibrinogen は Plasmin 活性度が高きものほど濃度が低い。

3) 以上から出血性メトロパチーには Plasmin が関与すると考えることができる。

4) したがって、出血性メトロパチーに Ipsilon-Amino-Caproic Acid (イブシロン) 5 % 20 cc を毎日 1 回静注を行ない、1~2 回で止血したものは 50 % であった。この成績はボセルモンによる治療成績に比し優れるものと考えられる。

稿を終るに臨み実験方法等に御指導頂いた生理学教室岡本講師ならびに産婦人科教室各位に衷心より感謝致します。

主要参考文献

- 1) Mitsubishi Chemical Industories Compositions of Anti-plateolitic Drugs British patent, 770693 (1957).
- 2) 大塚英郎：産婦人科領域における線維素原溶解酵素の研究、慶応医学雑誌, 33, 199 (1956).
- 3) 佐藤彰一：イブシロンについて：Medical Digest 17, 14 (1954).
- 4) Smith, O. W; Menstrual Toxin I Experimental studies, A. J. O. G. 54, 201 (1947).
- 5) 高山章夫：メトロパチーに対するイブシロンの効果, Medical Digest, 24, 16, (1956).

(産婦人科の実際 9 (5) 48 (1960))

肺結核患者の出血性傾向

— その2 線維素溶解現象とその対策 —

国立北海道第二養療所 (主任 近藤角五郎所長)

岩 喬 古賀健一郎
佐藤拓司 平田保
久保良彦

I. いとぐち

線維素溶解現象は出血に関連して最近いろいろの方面から研究報告がなされている。

われわれはすでに肺結核患者が出血しやすい状態にあること、また止血に関して不利な状態にあることをたびたび報告してきた^{1,2)}。肺手術は最も出血量の多い手術の一つであり、また術中、術後不測の出血に悩まされることが少ない。出血性傾向が単純な一つの因子によって出現することは少く、多くの因子の共存が考えられるが、肺結核患者の出血性傾向の中、線維素溶解現象が特別の位置を占めるものであることを認識する必要があると思われる。

また線維素溶解現象に対する臨床的な治療についての知見は乏しいが、実際に応用し得るその対策について検討を加えてみた。

II. 検査方法

Macfarlane 変法³⁾によった。判定は各稀釈とも融解しない(-)、64倍稀釈のみ融解(+)、64倍、32倍稀釈融解(++)、各稀釈とも融解(+++)とした。

III. 検査成績

1. 健康人の線維素溶解現象(表1)

表1 健康人の線維素溶解現象

判定	-	+	++	+++	計
性別					
男	10	1	0	0	11
女	20	2	0	0	22
計	30	3	0	0	33

健康人男子11名、女子22名の線維素溶解現象を対照として検査した。

Macfarlane⁴⁾は健康成人54例中1例に陽性、宮崎⁵⁾は

30例中1例も陽性例はなかったと報告、われわれの成績では33例中3例に軽度陽性であった。血漿稀釈による線維素溶解現象の検査法は、その試験管内操作によっても酵素の活性化が起る場合があるといわれるが(神前)、健康人には病的に現れるものでないことが分る。

2. 肺結核患者の線維素溶解現象(表2)

表2 肺結核患者の線維素溶解現象(病状別)

	-	+	++	+++	計
軽症	10	8	0	0	18
中等症	19	13	4	0	36
重症	9	11	1	0	21
計	38	32	5	0	75

当療養所に入所中の患者から75名を任意に抽出して検査した。病状はNTAの分類に従った。

75名中32名(42.6%)が(+), 5名(6.6%)が(++)で、病状別、男女別の差はなかった。われわれは先に肺結核患者では手術に関連なく線維素溶解現象がきわめて高く陽性に現れることを述べたが^{1,2)}、今回さらに例数を増加して検査し、以前と同様ほぼ50%に陽性であることを見いだした。

3. 肺手術時の線維素溶解現象(表3, 図1)

肺手術患者35名について検査した。術前値は1~7日前のものである。

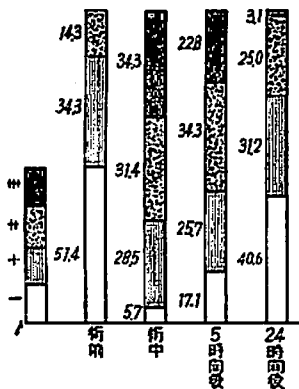
術前(-)は51.4%で、2の結果(表2)と同様であるが、術中、術直後は陰性例がそれぞれ5.7%、17.1%と減少し、平常では見られない(+++)もかなり出現している。しかし術後24時間では陰性例が40.6%に回復している。個々の例についてみると、No. 3, 5, 6, 9, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 33, 34は線維素溶解現象が強度陽性で、かつ術中出血量も他に比して多い。この中No. 6, 15, 16は出血の状態、量、および諸検査成績から線維素溶解現象による異常出血と考えられる。

症例 Y. B. (No. 6) 32才, ♀ (表4)

表 3 肺手術時の線維素溶解現象

No.	氏名	年齢、性	術名	出血量 術中(術後)	術前	術中	5時間後	24時間後
1	K. O.	31 男	r S ₁₀	912/700	-	+	+	-
2	Y. T.	30 男	l S _{1,2}	331/500	-	+	+	-
3	I. F.	33 男	r S _{1,2}	1586/700	+	+	+	+
4	F. Y.	20 男	r S ₁	290/350	+	+	+	+
5	N. S.	26 男	l S ₁₋₃	1300/2100	+	+	+	-
6	Y. B.	32 男	l S ₁₋₃	2127/1350	+	+	+	-
7	H. Y.	19 男	l 全	1103/500	-	+	-	-
8	T. T.	41 男	l S _{1,2}	604/950	+	+	+	-
9	F. K.	28 男	r S _{2,3}	1757/1200	+	+	+	+
10	H. D.	20 男	r 上葉	855/680	-	+	+	-
11	H. S.	26 男	l 矯正	632/	-	-	+	-
12	N. A.	35 男	l S ₁₋₃	954/1200	-	+	+	+
13	H. C.	32 男	r 矯正	399/	-	+	-	-
14	Y. S.	36 男	l S ₁₋₃	1264/	+	+	+	+
15	Y. N.	33 男	r 上葉	2894/2160	+	+	+	+
16	Y. N.	33 男	l 矯正	2188/	+	+	+	+
17	T. N.	29 男	l S ₁₋₃	1069/1300	-	+	+	+
18	I. M.	47 男	r 上葉	800/680	-	+	+	-
19	Y. N.	42 男	r 肉皮	576/	+	+	-	-
20	T. K.	55 男	r 上葉	1561/870	-	+	+	+
21	H. K.	23 男	l 上葉	1108/1200	+	+	+	+
22	S. T.	23 男	l 上葉	601/620	-	-	+	-
23	O. S.	48 男	l 空切	651/	-	+	+	-
24	Y. T.	28 男	r 上葉	1053/1260	+	+	+	+
25	Y. S.	26 男	l S _{1,2}	1123/1660	-	+	+	+
26	S. T.	21 男	r S _{2,3a}	457/530	-	+	+	+
27	H. Y.	27 男	r 上葉	884/1060	+	+	-	-
28	K. T.	21 男	r 上葉	506/450	-	+	+	+
29	N. T.	25 男	r 剥皮	2380/2220	+	+	+	+
30	T. T.	28 男	r 上葉	996/1020	+	+	+	+
31	N. U.	17 男	l S ₁₋₃	801/690	-	+	+	+
32	K. M.	26 男	r 上葉	296/420	-	+	+	-
33	M. M.	28 男	l 上葉	1526/1260	+	+	+	+
34	S. O.	35 男	l S _{1-3,6}	1450/1620	+	+	+	+
35	Y. H.	17 男	r 下葉	504/620	-	+	-	-

図 1



肺結核に対し、左上葉区域 (S₁₋₃) 切除術を施行した。術前には凝固学的にはほぼ正常で、肝機能にも異常が認められなかった。病巣は主硬化性の空洞で肋膜との癒着が強く、肺尖部は半手掌大にわたって肋膜外に剥離した。術中とくに著明な出血点が見られないのにもかかわらず、剥離面全体から瀰漫性に出血し、止血しようにも困惑す

る程の出血で、同程度の数多くの肺切除の経験から云っても、出血の状態、量は全く異常であった。検査範囲では凝固系の障害は比較的少く、線維素溶解現象強陽性、フィブリノーゲン減少、プロトロンビン時間延長が目だった。特殊な処置としては術後乾燥血漿 600 cc を輸注したが、術後出血は比較的少量で停止した。

症例 Y. N. (No. 15, 16) 33才, 男 (妻 5, 6)

肺結核に対し、右上葉切除術を施行。術前凝固学的に軽度の機能低下、線維素溶解現象 (+) があつた。肝機能も軽度低下 (プロムサルフェレン試験 30分 20%, 45分 10%, 高田 (-)) している。

病巣は硬化性多発性空洞で、肋膜全面に線維性、結締織性の癒着があり、とくに上葉部はすべて肋膜外性剥離を要した。出血はこの部のみならず、中、下野の体壁肋膜全面から湧出する出血で、しかも止血可能な出血点としては見いだされぬ。胸腔内に貯溜する血液は流動性で、凝固する傾向が全く見られなかった。凝固系は検査した範囲で多くの変化が見られたが、とくに線維素溶解現象強陽性、フィブリノーゲン減少が著明であった。術

表 4 Y.B. 32, ♂ /S₁₋₃
術中出血量 2127 cc 術後出血量 1350 cc 術中輸血量 2800 cc

	出血時間	凝固時間	血小板数	毛細血管抵抗		プロトロンビン時 Link-Shapiro 法	フィブリノーゲン Winterintz 法	凝固現象
				陽圧法	陰圧法			
術前	3'00"	6'30"~14'00"	22 万	卅	25 cm	50 秒	0.6 g/dl	卅
術中	4'30"	8'00"~18'30"	16 万	卅			0.2 g/dl	卅
術後	6'30"	8'00"~16'00"	16 万	卅	20 cm	62 秒	0.2 g/dl	卅

表 5 Y.N. 33, ♂ r 上葉
術中出血量 3894 術中輸血量 4600
術後 " 2460 術後 " 1800

	出血時間	凝固時間	血小板数	毛細血管抵抗		プロトロンビン時 Link-Shapiro 法	フィブリノーゲン 神前法	凝固現象
				陽圧法	陰圧法			
術前	4'30"	5'30"~13'30"	18 万	+	20 cm			卅
術中		10'00"~26'30"	10 万				64×	卅
術後	8'30"	10'30"~28'00"	8 万	卅	10 cm	60 秒	32×	卅

表 6 Y.N. 33, ♂ r 補正
術中出血量 2188 術中輸血量 2600

	出血時間	凝固時間	血小板数	毛細血管抵抗		プロトロンビン時 Link-Shapiro 法	フィブリノーゲン 神前法	凝固現象
				陽圧法	陰圧法			
術前	6'00"	6'30"~16'30"	14 万	卅	15 cm	62 秒	256×	卅
術中	8'30"	12'00"~非凝	12 万	卅			32×	卅
術後	9'00"	12'30"~非凝	10 万	卅	10 cm	72 秒	32×	卅

表 7 薬物冬眠例

氏名	年齢	性別	術名	出血量 術中/術後	術前	術中	5時間後	24時間後
K. C.	32	♂	r 補正	840/	-	+	-	-
H. K.	22	♂	r 剥皮, S ₁	1054/1200	-	-	-	-
Y. H.	24	♂	l 全	1213/	+	-	-	-
C. Y.	31	♀	r 中, 下葉	1100/980	卅	+	+	+
Y. O.	22	♂	r S _{1,2}	610/720	-	-	+	+
T. O.	31	♂	l 全	571/	+	+	-	-

後一時血圧下降をみたが、新鮮血を含めた大量輸血と止血剤（ビタミンK、タコスチブタン）、コルチゾン注射により危機を脱した。

この患者に17日後補正成形を行った際も、2,188 cc という全く異常な出血をきたした。凝固系の変化も著明であり術創の皮下出血、注射部位の広汎な紫斑が観察された。

IV. 線維素溶解現象に対する薬剤の効果

1. 自律神経遮断剤 (表 7)

薬物冬眠時（前夜ピレチアジン 50 mg, フェノバルビタール 0.2 g, 術前2時間, 1時間半に、クロールプロマジン 50 mg, ピレチアジン 50 mg, オビスタン 105 mg を2回に分注、術前30分より、クロールプロマジン 50 mg, チェタジン 200 mg, オビスタン 105 mg を5% G. 500cc

表 8 Cortisone 使用例

氏名	年齢	性別	術名	出血量 術中/術後	術前	術中	5時間後	24時間後
B. O.	35	♂	l 胸成	955/	-	-	+	+
K. N.	28	♂	l 胸成	600/	+	+	卅	卅
T. D.	20	♀	r 上葉	855/450	-	+	卅	-
H. S.	26	♂	l S _{1,2}	368/560	-	-	+	-
H. Y.	46	♀	r S _{1,2,3}	756/830	-	+	-	-
T. T.	28	♀	r S上葉	1757/1250	+	卅	卅	卅
M. K.	22	♂	l 上葉	461/650	-	-	+	+
S. Y.	26	♂	l S ₁₋₃	915/720	+	卅	+	-

表 9 線溶現象陽性者に対する
ε-アミノカプロン酸の効果

氏名	年齢	性別	注射前	注射後
N. U.	18	♂	+	-
C. Y.	32	♀	+	+
S. H.	25	♀	+	-
T. T.	29	♀	+	-
T. H.	20	♂	+	-
H. S.	22	♂	卅	+
Y. O.	34	♂	+	-
M. O.	25	♂	+	-
N. I.	28	♀	+	-
Y. T.	32	♂	卅	+
M. Y.	28	♂	+	-
R. H.	27	♀	+	-
M. T.	30	♂	+	-
H. A.	30	♂	+	+

表 10 ε-アミノカプロン酸使用例 (I)

氏名	年齢	性	術名	出血量 術中/術後	術前	術中	5時間後	24時間後
M. Y.	36	♂	r 上葉	1674/870	-	-	-	-
T. T.	20	♂	r S _{2,3a}	1216/1660	-	+	+	+
T. K.	18	♂	r S ₁	152/300	-	-	-	-
Y. N.	40	♀	r 空切	266/	+	+	+	+
Y. S.	30	♂	r 上葉	1625/900	-	+	-	-
Y. M.	25	♀	l 全	768/490	-	-	-	-
T. A.	19	♀	r 上葉	387/500	+	+	+	-
H. K.	28	♂	l S _{1,2}	1690/1260	-	+	+	-
K. M.	30	♂	r S _{2,6}	743/1050	-	+	+	+
J. K.	34	♂	r 矯正	565/	+	+	+	+
Y. T.	33	♀	l 空切	826/	-	+	-	-
T. M.	35	♂	r 上葉	1020/670	-	+	-	+
I. M.	47	♂	r 上葉	2076/2400	-	+	+	+
A. T.	23	♂	l 上葉	498/700	+	+	-	-
C. K.	32	♀	r 下葉	428/520	+	-	-	+
T. K.	26	♂	l 全	660/	-	-	-	-
M. H.	28	♂	l 剥皮, 上葉	1220/1060	-	+	-	-
S. H.	46	♂	l 上葉	411/670	-	-	+	-

表 11 ε-アミノカプロン酸使用例 (II)

氏名	年齢	性	術名	出血量 術中/術後	注射前	注射後
N. O.	29	♂	r 上葉	1070/830	+	+
K. A.	29	♂	r S _{1,2}	530/1020	+	+
K. S.	43	♂	r 全	1640/	+	-
M. T.	28	♂	r 空切	821/	+	+
Y. M.	34	♂	l 全	803/	+	+
T. K.	23	♀	r S ₂	446/510	+	-
K. H.	19	♀	r 上葉S ₅	690/570	+	+
S. H.	26	♀	r 上葉	1062/1100	+	+
T. S.	20	♂	l S ₁₋₃	446/690	+	-
H. M.	18	♂	r 下葉	615/1050	+	-
S. S.	25	♀	l 全	809/	+	+
T. T.	39	♂	l 上葉	1320/1030	+	+

とともに点滴静注)の線維素溶解現象を調べたところ、その発現度は明らかに低かった。

つぎに通常麻酔下の線維素溶解現象陽性者5名に対してクロールプロマジン50~100mgを注射してみたが、陰転化せしめることは不可能であり、また陽性の程度もほとんど変化がなかった。

2. コーチゾン (表 8)

コーチゾンを手術早朝2mg/kg、以後6時間ごとに0.5mg/kg使用しつつ線維素溶解現象を検査、線維素溶解現象陽性度の低い者もあったが、高度に出る者もあり、注射前後を比較するとかえって溶解の増強するものがあり、効果が一定でないように思われる。

3. ε-アミノカプロン酸 (イブシロン)

a) 線維素溶解現象陽性者に対する効果 (表 9)

前日および当日イブシロン20cc(ε-アミノカプロン酸1g)ずつ静注、3時間後測定、明らかに線維素溶解現象の発現を抑制する効果があった。

b) 肺手術時陽性者に対する効果

前日および術前にイブシロン20ccずつ静注測定したところ、表3と比較して線維素溶解現象はかなり抑制されていることが分る(表10)。

しかし術前使用せず、陽性者に対して術中イブシロン40ccを静注、1時間後に測定すると(表11)、線維素溶解現象は一そう減退していた。

V. 総括ならびに考按

生体に線維素溶解現象の存在が知られたのはすでに古い(Dastre, 1893)。しかし異常な出血、とくに手術に関連してこの現象が興味を持たれたのは比較的最近のことであり、線維素溶解性紫斑病 Fibrinolytic purpura⁶⁾と名付けられて、その報告が相次いで行われるに至った。

生体内に線維素溶解現象の出現するのは多種多様で、ショック、火傷、麻酔、手術、出血、輸血、肝障害、アドレナリン注射から精神的不安によっても起り得る。このほか疾患により線維素溶解現象を発現するものとしては、諸種アレルギー性皮膚炎、妊娠中毒症などが知られている。われわれは先に肺結核患者に陽性者の多いことを述べたが^{1,2)}今回さらに例数を増加して検討し、ほぼ50%に陽性であることを見だした。肺結核患者における著明な異常現象であることを強調したい。肺結核患者の自律神経系の不安定状態、アレルギー状態が関係あるとも考えられるが、なお推測の域を出ない。

Lincoln⁷⁾によれば、肺疾患では他疾患に比べて陽性率が高いが、結核性と非結核性の間に著明な差はないという。

この線維素溶解現象が出血性傾向を発現せしめるか否かについては議論のあるところで、Macfarlane^{4,8)}は手術患者の70%にこの現象が発現しながらとくに出血性傾向は見えておらないという。われわれの成績では(表3)術中強度陽性者には出血量が多いことが示されている。もっともこの現象のみによって出血量が規正されるとは考えないが、肺手術中に出血のかなり大きな因子であろう。最近の多くの報告によれば、手術時の異常な出血に線維素溶解現象がしばしば関与するものであることは疑いを挟む余地がない^{9,10,11,12,13,14)}。注意しはければならないのは、その発現の契機が肺、子宮、脾、前立腺の手術に関連したものが大部分を占めることである¹⁵⁾。とくに肺手術後に線維素溶解現象により出血性傾向が発現したという報告が次第に多くなっている^{7,9,16,17,18,19,20,21,22)}。これらの臓器はプラスミノノーゲンを賦活する Cytolysinase を最も多く含む組織であり、さらに脾、前立腺はむしろ蛋白溶解酵素を多く含む組織として知られる。これら臓器の疾患、手術操作によって、この酵素の血流中への放出が促がされ、線維素溶解現象が陽性になると考えられる。肺手術時にはこのほかにも肺組織自体から循

環血液内へ活性プラスミンが放出される²³⁾ほか、肺組織から多量に含まれるトロンボプラスチン²⁴⁾が遊離されて血管内凝固をきたすために羊水栓塞に似た状態が起り得る。

最近のように肺切除が盛に行われるようになると、局所の止血だけでは到底説明できない異常な出血のあることを、この手術に携わる者の多くが経験しているところである。線維素溶解現象に原因する出血ははなはだ特徴的で、手術中に何んら新しい損傷を加えないのにかかわらず、すでに止血していた胸壁、筋肉などから突発的に広汎な湧出性の出血を見、容易に止血しない。線維素溶解現象による出血の診断は、かかる特徴的な出血と、すでに述べた臓器、器管の疾患、手術である場合に、まずその疑が持たれるべきであり、線維素溶解現象の強度発現と、これに原因する凝固因子の障害を証明することによって診断は確定する。

線維素溶解現象による出血性傾向の発現は、Tagnon²⁵⁾以来血漿内のフィブリノーゲン減少によるものと考えられているが、プラスミンはこのほかにも血漿内のプロトロンビン、不安定因子、抗血友病因子などの凝固因子をも溶解する作用を持っており、これらの因子の減少を認めた報告もある^{10, 26, 27)}。また同時に血小板の減少をみたもの^{28, 29)}、このほか術中一時的に形成された脆弱な血栓がプラスミンによって溶解される可能性³⁰⁾、毛細血管透過性の亢進³¹⁾も考慮に入れる必要があるが、主体はフィブリノーゲンの減少であろう。もっとも少数ながらフィブリノーゲンの減少しない線維素溶解性紫斑病も報告されている^{28, 31)}。

わが国で頻用されている Macfarlane 法を初め、その他多くの測定法は、結果判定に長時間を要するものが多く、あるいは操作が複雑であるため、迅速な経過を辿るこの現象の証明には不十分であり、とくに臨床的治療を行うためには簡単に短時間で測定する方法が望ましく、この方面の研究が期待される。

さてこの線維素溶解現象の阻止に有効な薬剤として、これまで ACTH、コーチゾン、soy bean inhibitor、強力ミノファーゲン C 等があげられているが臨床的なデータが少ない。

ACTH、コーチゾンはアンチプラスミンを増加させ、かつプラスミンとの結合を促進すると考えられるが、われわれの使用経験では大部分に効果があつたが、かえって溶解現象の促進する例もあつた。Clifton³²⁾は ACTH、コーチゾンの注射で蛋白溶解活性が増加するといっている。

ついで薬物冬眠下の肺切除時に線維素溶解現象の陽性率は低いので、自律神経遮断剤は抑制的に働くと考えられる。ただし溶解現象発現後にクロールプロマジン 1~

2 mg/kg を投与したのではほとんど効果がない。それだからとて線維素溶解現象を抑圧するためにのみ術前から薬物冬眠を実施するのは過大な処置に過ぎよう。

これに比べると ϵ -アミノカプロン酸 (イブシロン) は最も容易にかつ効果確実に使用可能な薬剤であるように思われる。これは線維素溶解現象の最終段階、すなわちプラスミンの作用点に働いてその現象発現を阻止するので、溶解現象に対して特異的な効果を持つ薬剤である。

いま一つわが国では未だ入手が困難であるが、アンチプラスミンは血清アルブミン分割の中に含まれるので、これを投与して線維素溶解現象を抑制する方法がある¹⁰⁾。

ただしこれらの両方法はすでにフィブリノーゲンの減少した症例に対しては効果が少ない。かかる例には純化フィブリノーゲン、Cohn の第 I 分割の輸注が有利であろう。この製品もわが国では入手できないので、われわれはフィブリノーゲンを比較的大量含有する乾燥血漿を利用している。これは同時にアルブミンをも多量に含んでいるので好都合と考えられる。しかし共存するグロブリン内にはプラスミノゲンも多量に含まれるので注意を促す者もあるが³⁰⁾、われわれの経験では血漿輸注によってプラスミン活性が一層増加した例はない。

このたび示したように、線維素溶解現象が肺結核患者に高いこと、かつ術前陽性者は術中術後も高度に陽性に現われること、さらに肺手術時に線維素溶解現象による異常出血が多いことを参照にして、肺結核患者の肺切除術に際しては線維素溶解現象検査を術前から行い、術前すでに陽性に現れた患者に対しては、手術 2 日前から ϵ -アミノカプロン酸を投与し、その予防に努めている。また術中出血性傾向を来し、それが線維素溶解現象に起因するものと判断される時には一その大部分は線維素溶解性紫斑病というような著明なものではないが ϵ -アミノカプロン酸を静注するとともに乾燥血漿の輸注を行って、ほぼ満足すべき結果を得ている。

VI. 結 論

肺結核患者の肺手術にあたっては出血性傾向、なかならず線維素溶解現象の高度発現に注意を払う必要がある。またこのような患者は手術前にも陽性に現れることが多いので、術前検査も参考になる。

2 名 3 回にわたって肺手術時の線維素溶解現象高度発現に基く出血性傾向 (線維素溶解性紫斑病) の症例を報告した。またこれほど病的ではないが、出血量の多い患者には高度陽性者が多いことを認め、この現象が出血の唯一の原因ではないにしても、かなり大きな因子であることを知った。

現在われわれが行い得る種々の治療対策について検討

を加えた。

御指導、御校閲を賜った近藤角五郎所長に感謝する。

文 献

- 1) 岩ほか：日胸外会誌，5，445，1957.
- 2) 岩ほか：胸部外科，印刷中.
- 3) 畔柳：線維素溶解酵素，医学書院，東京，1954.
- 4) Macfarlane, R. G. et al.: Lancet II, 862, 1946.
- 5) 宮崎：信州医誌，1，50，昭27.
- 6) Stefanini, M.: Blood 7, 1044, 1952.
- 7) Lincoln, F. et al.: Surg. Gynec. & Obst. 105, 545, 1957.
- 8) Macfarlane, R. G.: Lancet I, 10, 1937.
- 9) Coon, W. W. et al.: Surg. Gynec. & Obst. 95, 717, 1952.
- 10) Scott, E. V. Z. et al.: Surg. Gynec. & Obst. 99, 679, 1954.
- 11) Hodgson, P. E. et al.: Surgical forum 1953, American College of Surgeons. P. 152 W. B. Saunders, 1954.
- 12) Blombäck, B. et al.: Nordisk Medicin, 53. 1019. 1955.
- 13) Clifton, E. E. et al.: Surgery 40, 37, 1956.
- 14) 渋沢：日本臨牀，15，2122，昭32.
- 15) 神前ほか：出血傾向。金原出版，東京，昭32.
- 16) Mathey, J. J. et al.: Mem. acad. chir. 76, 977, 1950.
- 17) Baumann, J.: Poumon 5. 317, 1951.
- 18) Baumann, J.: Rev. hémat. 7, 20, 1952.
- 19) Soulier, J. P. et al.: Rev. hémat. 7, 30, 1952.
- 20) Penn, R. et al.: New Engl. J. Med. 250, 764, 1954.
- 21) De Geeter, R. et al.: Acta chir. belg., 54, 324, 1955.
- 22) 徳沢ほか：呼吸器診療，12，185，昭32.
- 23) Milwidsky, H. et al.: J. Thor. Surg. 29. 604, 1955.
- 24) Astrup, T.: Acta physiol. scand. 3, 168, 1941.
- 25) Tagnon, H. J. et al.: Am. J. Med. Sci. 211, 88, 1946.
- 26) Hodgkinson, C. P. et al.: J. A. M. A. 154, 557, 1954.
- 27) Cottier, P. et al.: Schw. med. Wschr. 85, 781, 1955.
- 28) 畔柳：最新医学，11，928，1956.
- 29) Prout, G. R. et al.: J. A. M. A. 160, 840, 1956.
- 30) 村上：日本臨牀，15，2142，昭32.
- 31) Ratnoff, O. D.: J. Clin. Invest. 31, 521, 1952.
- 32) Clifton, E. E.: J. Lab. & Clin. Med. 39, 105, 1952.
- 33) Perlick, E. et al.: Zschr. inn. Med. 10, 1955.

(日本臨牀結核 18 (3) 189 (1959))

輸血の副作用についての我々の経験

慶応義塾大学内科教室

(指導 三方一 沢)

長谷川弥人 大久保 宏 白倉範幸

高田洋子 渡辺 豊 高橋隆一

欣州の病院では150年前頃には瀉血が広く行われ、病院の下水は血の臭がただよったといわれています。現在では世界のどの病院でも輸血が行われています。それである人はもう100年も経過すれば、昔は輸血という無駄なことが行われたと云われるだろうと予言しています。即ち鉄欠乏性貧血における鉄、悪性貧血におけるビタミンB₁₂、葉酸というように、再生不良性貧血・白血病などの治療剤や凝固因子などの合成製造が出来るようになれば輸血は殆んど無用となることでしょう。併し現況においてはやはりいかに副作用なしに輸血を行えるかが臨床家として一つの重要な課題です。従来輸血の副作用として、次の項目があげられています。

- 1) 発熱反応
- 2) アレルギー反応
- 3) 溶血反応
- 4) 感染—ショック、肝炎、梅毒
- 5) 循環不全
- 6) 血鉄症

これらの詳細は省略しますが、2、3われわれの経験を述べましょう。

1. 抗体の産生

われわれは入院患者について無選択に溶血素の有無をCartwrightの方法で検査しました。その成績は第1表に示したように輸血例にやや多い事実を知りました。又白血球凝集素はDausset-Nenna法で検査しましたが、同様輸血者に著しく多いのです(第2表)。血小板については検してありませんが、Mooreの教室から同様の成績が出ています。さて自己免疫性溶血性貧血が種々の自家抗体によって起ることは云うまでもないことですが、その産生のメカニズムについては全く不明で、特発性のもおよび症候性にピールズ感染、悪性腫瘍、膠原病、淋毒性白血病などの疾患により起ることが知られています。又その際赤血球系ばかりでなく、屢々白血球減少が見られ、その病因的意義として白血球凝集素による抗原

第1表 溶血素

症例数	溶血素	
	-	+
輸血例	47	38 (9 (19%))
非輸血例	139	123 (16 (12%))

溶血度 0.5%以上を陽性とする

第2表 白血球凝集素

症例数	白血球凝集素	白血球凝集素			
		-	±	+	++
輸血例	50	33	8	9 (18%)	3
非輸血例	50	46	2	2 (4%)	0

抗体反応が注目されています。更に白血球減少を来すものに、薬剤アレルギー、ウイルス肺炎、骨髄炎等がありますが、屢々白血球凝集素が見出されています。血小板減少症の或る種のものについても同様で、抗血小板抗体の意義が述べられています。何れにせよ以上述べた自家抗体が種々の原因により生じますが、輸血も自家抗体産生を誘発する作用のあることは注目に値します。又白血球および血小板に関係する抗体による輸血副作用も最近注目されています。

2. 線維素溶解酵素

輸血の際に相当よく注意したのに発熱反応やアレルギー反応が屢々見られます。WigandやDahrは赤血球、白血球の不適合や、細菌汚染以外の原因で起った輸血副作用の例には、血清によるアレルギーが原因となると考えています。一方線維素溶解酵素の活性亢進により肝臓よりヒスタミンが遊離せしめられてアナフィラキシーが起ることはRocha e Silvaにより述べられており、線維素溶解酵素がアレルギーの発生に重要な要因をなしていることは一般に認められているようです。われわれが本学生理学教室の協力を得てこのような患者について輸血前後の線維素溶解酵素活性値を測定しましたところ、屢々活性値の亢進を示しました(第3表)。この測定法に

第 3 表

No	輸血前 麻疹 輸血+ε	Ratnoffs	Euglobulin	Whole	Colgan's	Fibrino-
		Test days	Test Lew u/ml	Plasmin Test in Serum Lew u/ml	Urine Test u/ml	gen mg/dl
No 1		6	1.66	437	<1	320
		3	<1.12	852	<1	344
		8	1.26	595	<1	200
No 2		5	1.42	462		440
		5	3.34	487		210
		5	<1.12	487	<1	260
No. 3		7	3.34	462	<1	716
		3	<1.12	520	<1	360
No 4		7	<1.12	208	<1	190
		6	<1.12	260	<1	140
		8	<1.12	208	<1	230
No. 5		9	<1.12	397	<1	210
		5	<1.12	320	<1	200
		8	<1.12	208	<1	230
No. 6		6	<1.12	439	<1	260
		2	<1.12	417	<1	250
		6	<1.12	198	<1	280

ε: 抗線維素溶解酵素剤

はいろいろありまして、その相互に必ずしも一致した成績ではなく、個々にそれぞれの意味を持っていますので、あくまで総合判定をしなければなりません、この際抗線維素溶解酵素剤を投与すると予防乃至治療出来ることが知れました。有効のときは高値を示した活性値がこの治療により下降しています。勿論われわれは発熱やアレルギー反応をすべて線維素溶解酵素で説明しようとするのではなく、その他血液型の亜型の問題、給血者にアレルギー疾患のある場合、細菌汚染の問題等を考慮しなければなりません、症例によりこれが主役を演ずることもあり、このような場合には抗線維素溶解酵素剤が有効であると云えると思います。いろいろの治療法が提唱されていますが、この方法も試みる価値がありましよう。次に個々の症例について具体的に述べて見ましよう(第3表)。尙患者は何れも同型輸血を行い、200 cc ずつ毎日施行しましたが、毎回副作用として蕁麻疹又は悪寒を

認めました。

そこで輸血と同時に抗線維素溶解酵素剤を使用しましたところ、蕁麻疹又は悪寒の発生が全く消失するか又は減少を示しました。

〔症例1〕再生不良性貧血 女 18才

A型同型輸血を行うたびに2~3時間におわたる蕁麻疹が現れたので、輸血前後の活性値を測定したところ、Ratnoff Test で促進が見られ、Whole Plasmin が著増を示しております。そこで輸血と、同時に抗線維素溶解酵素剤を使用すると、蕁麻疹が全く見られなくなり、活性値は何れも正常値を示しております。

〔症例2〕再生不良性貧血 女 48才

O型同型輸血を行い、同様に毎回蕁麻疹の現れた患者で、蕁麻疹発生時には Euglobulin Test で著しい活性値亢進を示しております。抗線維素溶解酵素剤使用後は蕁麻疹の発生が減少し、活性値は正常化しました。

〔症例3〕肺膿瘍 女 63才

AB型同型輸血により毎回蕁麻疹が現れた患者で、蕁麻疹発生時には Ratnoff Test に亢進が見られました。この患者も抗線維素溶解酵素剤使用後は蕁麻疹が全く見られなくなりました。

〔症例4〕再生不良性貧血 男 23才

A型同型輸血で毎回蕁麻疹と悪寒が2~3時間におたりつづき、その時の活性値は1回だけの測定ですが、亢進が見られませんでした。然しフィブリノーゲンは減少を示しております。輸血と上記製剤使用後はこれら副作用が減退し、フィブリノーゲンも正常となっております。

〔症例5〕血小板減少性紫斑病 女 43才

A型同型輸血により悪寒が著しく、輸血の中止をやむなくされた患者で、悪寒発生時に Ratnoff Test で輸血

第 4 表 再生不良の輸血量と肝のヘモジデリン

氏名	年齢	性別	輸血量 (cc)	肝のヘモジデリン								備考
				グ	小			ヘモジデリン顆粒			総	
					氏	中心部	周辺部	ク	ビ	粗		
安 〇 弘 〇	20	男	2,800	-	-	+	-	+	-	-	+	鉄剤(3カ月) 感染
伊 〇 平 〇	62	男	4,800	-	-	-	-	-	-	-	-	
杉 〇 不 〇 夫	32	男	5,000	-	-	+	-	+	-	+	+	感染症(+)
木 〇 〇 祐	25	男	6,900	-	-	+	-	+	-	-	+	
藤 〇 紫	34	男	15,400	+	-	+	+	+	+	+	+	
高 〇 男 〇	31	男	16,600	+	+	+	+	+	+	+	+	感染症(+)
横 〇 信 〇	15	男	18,400	+	+	+	+	+	+	+	+	感染症(+)
矢 〇 通	30	男	24,400	+	+	+	+	+	+	+	+	

第 5 表 白血病の輸血量と肝のヘモジデリン

氏名	年齢	性別	病型別	輸血量 (cc)	肝のヘモジデリン								備考	
					グ 氏 精	小 葉			ヘモジデリン顆粒			総 評		
						中心 部	周辺 部	ク ラ ッ パ ル 膜	ビ 細 顆	粗 大	ビ マン 性			
仙 〇 宏	19	♂	急性	600	-	-	-	+	-	+	-	±	感染症 (+)	
今 〇 毅 〇	20	♀	急性	1,200	-	-	+	-	+	-	-	±		
田 〇 豊 〇	49	♂	急性	2,000	-	-	-	-	-	-	-	-		
野 〇 宏	39	♂	急性	2,700	-	-	-	+	+	-	-	+		
加 〇 よ 〇	40	♀	急性	4,550	-	-	±	-	+	-	-	±		
山 〇 ち 〇	30	♀	急性	4,700	-	-	-	±	-	-	-	±		
高 〇 一 〇 輔	31	♂	急性	4,800	±	-	+	±	+	-	-	±		
小 〇 野 〇 一	13	♂	急性	5,200	-	-	-	-	-	-	-	-		失血 (±)
河 〇 英 〇	18	♂	慢性	5,500	-	-	-	+	+	±	-	±		
小 〇 政	25	♂	急性	11,200	-	-	+	-	+	±	-	±		感染症 (+)
赤 〇 忠 〇	23	♂	急性	17,900	-	-	+	-	+	-	-	+		

前に比して亢進が見られました。然し上記製剤併用後は輸血の継続が可能となり、Ratnoff Test も正常化しております。

〔症例 6〕 赤白血病 40 才

A 型同型輸血によりつねに悪寒が著しく、悪寒発生時には Ratnoff Test で著しい亢進を示しました。然しこの例も上記製剤の使用により悪寒は殆んど消失し、Ratnoff Test でも活性値は全く正常化しております。

3. 血 鉄 症

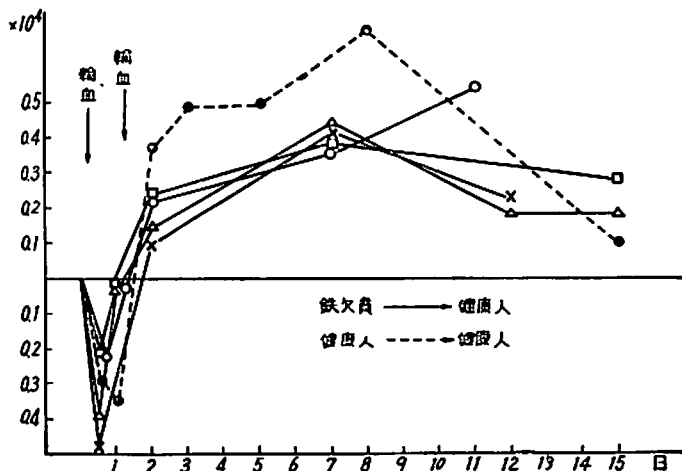
大量の輸血をやると血鉄症がおり、重要臓器の機能障害のくることは古くから知られています。併しどの位の量でそれがおこるかについては記載がありません。われわれは病理学教室の協力を得て、組織化学的にヘモジデリンの有無を調査しました。代表として肝臓を選んで表示しました。染色可能のヘモジデリンは単に全鉄量の一部で、化学的には更にヘモジデリンを含み、かつフェリチンもあるのですが、一応鉄沈着の目標となりましょう。第 4 表に示す如く再生不良性貧血では略々 15% 以上となると血鉄症は殆んど必発で、警戒を要する状況になることが知られます。これに反し白血病ではそれほど重篤ではありませんでした。この輸血による血鉄症は原因が未だ明らかでなく、Schwarz, Blumenthal は "exogenous hemochromatosis" と述べて矢張り腸管における鉄の吸収機序の障害に原因を求めたり、或いは貧血による組織の Anoxia により鉄代謝の異常を来し、鉄沈着を著しくしてい

るのではないかと云われております。即ち単に大量輸血のみに原因があるとは限らないようです。然し何れにせよ輸血を必要とする様な貧血患者に更にかかる副作用を来して、種々の臓器の機能障害を起すからには、出来るだけ大量輸血を避けた方が安全と思います。

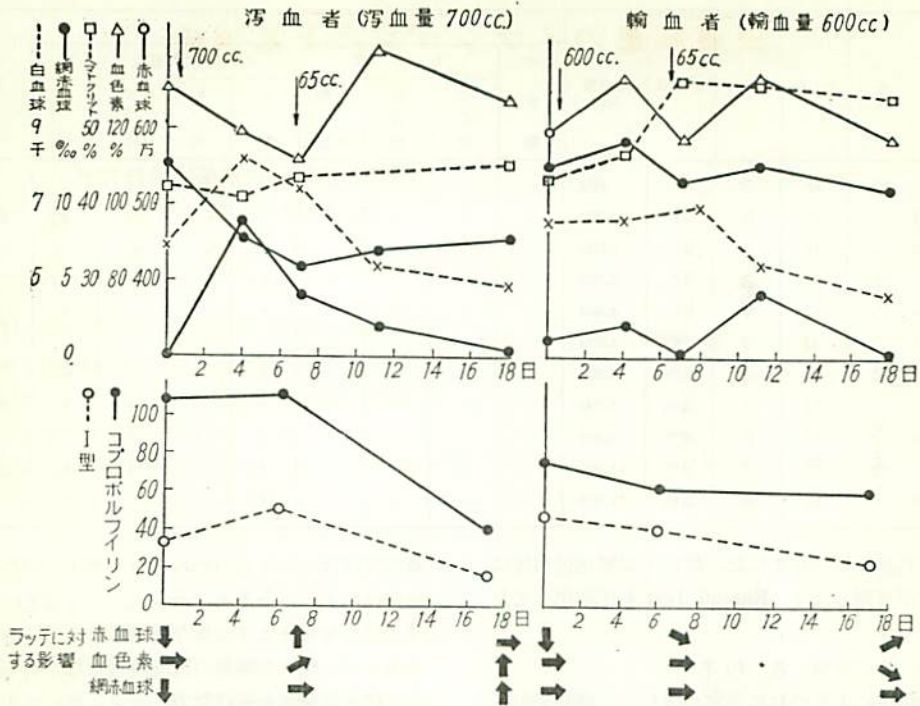
4. 骨 髄 機 能

従来輸血は骨髓機能を促進させるように云われたこともあります。抑制するという報告もあります。われわれは健康者に輸血しました成績がありますが、約 2 週間で徐々に原値に回復します(第 1 図)。赤血球の寿命は平均 120 日でありますので、骨髓機能が同じであれば相当長く増加を示す筈でしょう。従って適量の輸血は骨髓機能を抑制することが推定されます。これの確認のために健康人より白血血し、それを他の健康人に輸血しましてその

第 1 図



第 2 図



前後の血液を検査しました(第2図)。受血者は網赤血球の減少を来し、検査のため採血後再び出現しています。瀉血者は網赤血球の増加や尿のコプロポルフィリン1型の増加があり、かつ血清中にラッテの赤血球を増加させる物質が証明されました。要するに過量の輸血は骨髓機能を抑制することが知れますし、鉄欠乏性貧血患者又は瀉血者の血液には何か骨髓を刺激するものがあることが知れます。

む す び

従来注意して行えば全く無害であると信じられている

輸血が詳しく調べると自家抗体産生を誘発することが知れました。又副作用のあるときしばしば血液中に線維素溶解酵素の活性値上昇が見られることがあり、その対策には抗線維素溶解酵素剤の使用の有効なことがあります。大量の輸血は血鉄症をおこすが、再生不良性貧血では約15lが大略の限界らしいことが知られました。次に正常値以上に輸血すると骨髓機能を抑制するので、血液疾患の輸血のときは400万以下に留めておくのがよいと思われれます。

(臨床血液, 1(1) 30 (1960))

皮膚疾患のイブシロンによる治療

札幌医科大学 皮膚泌尿器科教室

助 教 授 神 村 瑞 夫
助 手 鈴 木 久 雄

I. 緒 言

イブシロンは、 ϵ -アミノカプロン酸の5%水溶液で、血漿中の蛋白分解酵素プラスミンの活性化を阻止する作用の最も強い薬剤とされ、一方毒性は極めて低いものとして知られている。すでに産婦人科、小児科、皮膚科領域に於て各方面より検討され、良好な治療効果を示すことが認められている。吾が教室に於ても、湿疹、皮膚炎を中心として諸皮膚疾患に本剤を応用し、みるべき効果を取めたので報告する。

II. 臨床成績

用法は小児には3~10cc 毎日筋肉内、成人には20ccを静脈内に徐々に注射したが、大部分の症例には軟膏療法を併用した。

80例に試用し、その内臨床効果を追求しえたもの63例であって、その総合的治療効果は第1に示すごとく、84.2%に効果を認めた。

第1表 総合治療成績

病 名	例 数	著 効	有 効	稍 効	無 効	治効率 (%)
急性(悪急性)湿疹	24	10	7	3	4	83.4
慢性湿疹	5		3	1	1	80.0
小児湿疹	10	5	3	1	1	90.0
日光皮膚炎	6	4	2			100.0
薬物性皮膚炎	9	4	4		1	88.9
毒物性皮膚炎	5	1	1	1	2	60.0
慢性蕁麻疹	4	1	2		1	75.0
計	63	25	22	6	10	84.2

効果の判定は皮膚疾患の常として、臨床症状が全く区々であり、大部分のものに軟膏療法を併用したので、本剤の確実な効果を判定することは困難であった。しかし概して、掻痒、熱感等の自觉症状及び発赤、腫脹、其の他の皮疹が、本剤使用により短時日に消失したものを著効とし、症状は消失し或は減退したが、その結果が本剤によるか否かが判然としなかったものをその程度によって有効、少々効とした。したがって治療日数、或は効果の発現した日数等は必ずしも治療効果と並行しない。

急性(一部亜急性)湿疹24例の中、著効10例、有効

7例、少々効3例、無効4例で、多かれ少かれ効果のあったものは83.4%を示した。無効例中の1例は、注射直後眩暈を感じ、爾後投与を中止したものである。

慢性湿疹は前者に比べて少々治効率が低下し、5例の中有効3例、少々効1例、無効1例であった。

小児湿疹は10例の中著効5例、有効3例、少々効1例、無効1例で高い治効率を示した。

注目すべきは日光皮膚炎で6例中著効4例、有効2例で多少とも効果のあったものが100%にのぼったことである。

薬物性皮膚炎は9例の中著効4例、有効4例、無効1例で89%の治効率であった。

これに反して毒物性皮膚炎では5例の中夫々著効、有効、少々効各1例で、2例は悪化し、他の症例に比し治効率は低く60%である。

慢性蕁麻疹は4例の中1例が諸種の療法に抵抗したものであったが、本剤の投与により治療の機転をとったことは駁目され、他の2例は有効、1例は無効であった。(第2~第8表)。

III. 副作用

80例の中注射後眩暈のあったものが2例、悪心を訴えたもの1例で、いずれも一過性であり、20才台の女性であった。その他は何等の副作用も認めなかった。

IV. 総括及び考按

最近注目されて来た血清中の蛋白分解酵素プラスミンは或る種の状態例えば妊娠中毒、月経、アナフィラキシー性ショック、麻酔、肝疾患時等に於ては急激に活性化され、生体に種々な病的状態を惹起することが知られて来たが、これらの障碍はプラスミンの作用によって生産されたヒスタミン或はアセチルヒヨリン様物質の有害作用によると考えられている。そこでこのプラスミンを抑制することにより、これらプラスミンの作用による障碍を消失乃至治療せしめうるのではないかと考えられ、前記妊娠中毒症、妊娠悪阻、レントゲン宿酔などの治療に抗プラスミンを応用し、極めて効果のあることが証明さ

第2表 急性(亜急性)湿疹症例

番号	年齢, 性	部 位	発病より治 療開始まで の期間	一 回 注射量	注射 回数	軟膏 療法	経 過	好転 日数	効果
1	2 ♀	項, 上背, 顔	8	5	3	+	2日目痒感減, 皮疹軽減	3	卅
2	68 ㊦	顔, 頸	3	20	5	+	2日目痒感減, 3日目皮疹減	3	卅
3	33 ㊦	脛, 下腿	12	20	3	+	2日目痒感, 皮疹共に減退	2	卅
4	21 ♀	手背, 前膊	30	20	8	+	不 変	—	—
5	26 ♀	顔, 頸	28	20	7	+	2日目痒感減, 3日目漸次皮疹減, 眩暈悪心あり	6	卅
6	11 ♀	顔, 胸, 下肢	5	20	4	+	2日目皮疹, 痒感著明に減退	3	卅
7	64 ㊦	下肢, 膝	16	20	6	+	4日目皮疹減退	6	卅
8	24 ♀	腕, 頸	30	20	5	+	2日目痒感, 4日目皮疹減退	6	卅
9	25 ♀	頸, 胸	45	20	3	+	3日目皮疹, 痒感共に消失	3	卅
10	60 ㊦	全身	60	20	14	+	4日目痒感, 5日目皮疹減退	15	卅
11	21 ㊦	顔, 頸	3	20	5	+	2日目痒感, 3日目皮疹減退	4	卅
12	73 ㊦	下腿	5	20	8	+	漸次皮疹減退	8	卅
13	23 ㊦	顔, 頸	10	20	5	+	4日目皮疹減退	7	卅
14	21 ♀	手背, 前膊	20	20	6	+	不 変	—	—
15	16 ♀	顔, 前膊	8	20	2	+	悪 化	—	—
16	13 ♀	顔, 頸	20	20	4	+	皮疹漸次減退	5	卅
17	20 ㊦	顔, 胸	60	20	5	+	2日目痒感, 3日目皮疹減退	4	卅
18	1 ㊦	膝, 膝	30	5	9	+	2日目痒感減退	9	卅
19	34 ㊦	項, 頸, 上肢, 胸	30	20	4	+	3日目痒感, 皮疹減退	6	卅
20	14 ♀	手背, 上肢	30	20	4	+	漸次皮疹, 痒感減退	4	卅
21	54 ♀	前膊, 胸	5	20	5	+	2日目痒感, 3日目皮疹減退	5	卅
22	46 ♀	前膊, 胸	4	20	8	+	2日目痒感, 3日目皮疹減退	8	卅
23	34 ♀	全身	30	20	1	+	眩暈の爲中止	—	—
24	19 ♀	頭, 顔, 頸	5	20	4	+	2日目痒感, 3日目皮疹減退	4	卅

第3表 慢性湿疹症例

番号	年齢, 性	部 位	発病より治 療開始まで の期間	一 回 注射量	注射 回数	軟膏 療法	経 過	好転 日数	効果
25	44 ㊦	頭, 項, 背	120	20	5	+	2日目痒感減退	—	卅
26	30 ♀	項, 顔, 上膊	360	20	7	+	不 変	—	卅
27	56 ㊦	項	数年来再発	20	11	+	3日目痒感皮疹共に減退	15	卅
28	64 ㊦	脛, 腹	数年来再発	20	12	+	4日目痒感減じ始める	10	卅
29	60 ㊦	下腿	60	20	14	+	4日目痒感, 5日目皮疹減退	20	卅

第4表 小児湿疹症例

番号	年齢, 性	部 位	発病より治 療開始まで の期間	一 回 注射量	注射 回数	軟膏 療法	経 過	好転 日数	効果
30	1.2 ♀	顔, 頸, 胸	5	5	3	+	2日目痒感減退著明	3	卅
31	0.2 ㊦	顔, 頸, 項	6	3	5	+	2日目痒感減, 皮疹漸次減退	5	卅
32	0.9 ♀	顔, 胸, 下肢	5	5	4	+	2日目痒感, 3日目皮疹減退	3	卅
33	0.4 ㊦	下肢, 顔, 頭	30	3	9	+	2日目痒感減, 皮疹漸次減退	9	卅
34	1.0 ㊦	顔, 頸, 腹, 上腿	30	5	9	+	2日目痒感減退し始める	9	卅
35	0.9 ♀	顔, 頸, 胸	60	5	9	+	3日目皮疹痒感共に減ずる	10	卅
36	0.8 ㊦	頭, 顔, 頸	7	5	6	+	3日目皮疹痒感共に減ずる	6	卅
37	0.6 ♀	頭, 顔, 頸	5	5	10	+	皮疹痒感共に漸次減退する	10	卅
38	0.8 ♀	顔, 胸, 背	5	5	7	+	逐次症状軽快	10	卅
39	1.1 ㊦	顔, 胸, 背, 腿	7	10	4	+	無効, 分泌多量となる	—	卅

第5表 日光皮膚炎

番号	年齢, 性	部 位	発病より治 療開始まで の期間	一 回 注射量	注射 回数	軟膏 療法	経 過	好転 日数	効果
40	24 ♀	顔, 頸, 前膊	32	20	7	+	皮疹漸次減少	6	卅
41	24 ♀	腕, 顔	30	20	8	+	2日目痒感, 発赤減退	6	卅
42	25 ♀	頸, 胸	14	20	3	+	2日目痒感, 皮疹減退	3	卅
43	54 ♀	頸, 胸, 腕	5	20	5	+	2日目痒感, 3日目皮疹減退	5	卅
44	46 ♀	頸, 胸, 腕	4	20	8	+	2日目痒感, 3日目皮疹減退	8	卅
45	30 ♀	頸, 胸	8	20	10	+	2日目痒感, 3日目皮疹減退	10	卅

第6表 薬物性皮膚炎症例

番号	年齢、性	部位	発病より治療開始までの期間	一回注射量	注射回数	軟膏療法	経過	好転日数	効果
46	30 女	顔、上下肢	8	20	10	+	2日目痒感、3日目皮疹減退	10	卅
47	20 女	顔	4	20	4	+	3日目皮疹、痒感減退	5	卅
48	24 男	腕、膝	8	20	8	+	3日目皮疹減退	12	卅
49	20 男	顔	10	20	5	+	3日目痒感、4日目皮疹減退	7	卅
50	26 男	腕	10	20	5	+	2日目痒感、4日目皮疹減退	5	卅
51	23 女	全身	12	20	6	+	無効		-
52	52 男	顔、腕、胸、膝	2	20	6	+	2日目痒感、3日目皮疹減退	4	卅
53	33 男	顔、腕、腕	5	20	7	+	4日目痒感減退	8	卅
54	73 女	下腿	5	20	8	+	漸次皮疹減退	8	卅

第7表 毒物性皮膚炎症例

番号	年齢、性	部位	発病より治療開始までの期間	一回注射量	注射回数	軟膏療法	経過	好転日数	効果
55	15 男	下腿	10	20	5	+	悪化		-
56	7 女	四肢	8	10	8	+	好転悪化を繰返し漸次皮疹減退	12	+
57	16 男	前膊	4	20	2	+	悪化		-
58	19 男	顔、腕、四肢	4	20	7	+	3日目痒感減、4日目皮疹減	7	卅
59	13 男	顔、腕、四肢	4	20	7	+	2日目痒感減、4日目皮疹減	7	卅

第8表 慢性蕁麻疹症例

番号	年齢、性	部位	発病より治療開始までの期間	一回注射量	注射回数	軟膏療法	経過	好転日数	効果
60	34 男	全身	90	20	6	-	不変		-
61	22 女	全身	60	20	10	-	3日目痒感減退		卅
62	19 女	全身	20	20	9	-	3日目痒感減退	9	卅
63	32 男	全身	20	20	9	-	3日目皮疹痒感著明に減退	10	卅

れるに至ったのである。従ってプラスミン活生化がその発生に重大な役割を果すものと考えられているアレルギー病変の治療にもこれを抑制する抗プラスミンの使用が試みられるに至った。

われわれはこのプラスミン活生化に最も強力な抑制作用を有する薬剤といわれるイブシロンを湿疹、皮膚炎及び慢性蕁麻疹等に投与して今回84%の治効率をえた。この成績は、ほぼ全例に軟膏療法を併用した上での効果判定ではあるが、極めて卓越せる成績であって本剤の優秀なことは否定出来ない事実である。特に日光皮膚炎及び小児湿疹は極めて有効であったことは北村等及び佐藤の報告とも一致し特記すべきことである。また急性湿疹及び薬物性皮膚炎にも著効があった。これらの事実はかゝる一連の疾患の発生に対するプラスミンの役割が想像されると同時にプラスミン活性化抑制の治療効果の一端がうかがわれる点で注目されねばならない。一方毒物性皮膚炎に対しては比較的治効率が低かったが、これは今後症例を追加せねば結論は出せないが、病因学的に興味の惹かれるものと云えよう。慢性蕁麻疹に対する効果は北村の報告するところとほぼ同様に著効を認めた。副作用

用としては80例中わずかに2例に一過性の眩暈及び悪心を認めただけであり、小児には比較的大量を投与しても特別副作用の認められなかった点は注目された。

以上本剤は皮膚病学的に極めて興味ある薬剤であるが、いずれにしろ、湿疹、皮膚炎及び慢性蕁麻疹等に対し、極めて優秀な治療剤といえよう。

V. むすび

1. 我々はイブシロンを湿疹、皮膚炎及び慢性蕁麻疹等63例に投与して84.2%の治効率をえた。

2. 日光湿疹、小児湿疹、薬物性皮膚炎、急性(亜急性)湿疹等に対して著効があり、慢性湿疹、慢性蕁麻疹にも有効であったが、毒物性皮膚炎に対しては少々効果がおちた。

3. 副作用は80例中2例に一過性の眩暈、悪心があったのみで、殆んど認められない。

文 献

北村精一・矢村卓三・西田志都夫：臨床皮泌，9，111，昭30
(Medical Digest No. 23)

皮膚泌尿器科領域における線維素溶解酵素について

— 第1報 2,3皮膚疾患と線維素溶解酵素 —

慶応義塾大学医学部 皮膚科泌尿器科教室

(指導 横山 教授)

旗野 倫 小川正見 河野南雄

山本泰秀 堀内敏子

緒 論

血漿を無菌的に凝固せしめた場合に得られる線維素塊が試験管内に於て自然に溶解する現象が、Dastre (1893) によつてはじめて認められたが、これは血漿内の酵素の作用により線維素が分子量の小さいペプチッドにまで分解するためにおこる現象であつて、この酵素に対して Fibrinolysin 或いは Plasmin の名称が与えられた (Macfarlane ら)。

此の酵素は正常血液中においてはその活性は殆ど認め難いが、或種の異常状態においてはじめて蛋白分解能を発揮する。この酵素系は、Plasmin 酵素活性系と Anti-Plasmin 酵素生成系の2系により支配され前者は Streptokinase をはじめとする種々の Lysokinase により賦活され、後者はその結合が極めて弱く血漿を分割したり稀釈することにより容易にその結合が破れ Plasmin を遊離する。

Plasmin 活性化をみる疾患に起る種々の障害は線維素溶解作用の結果生じたペプチッドの有毒作用即ち毛細血管透過性亢進 (C. P. P.) 作用物質、ブラジキニン、ヒスタミン様物質に起因するものと強度の Plasmin 活性の結果惹起される血液の凝固障害に起因する2つの場合が考えられ、前者は組織の滲出傾向の増大、後者は出血傾向の発現となつて種々の皮膚症状を呈するものと考えられる。

Ungar ら (1947) によりアレルギー機序の説明として従来行われているヒスタミン説、アセチルコリン説の他にこの Plasmin 説が注目されてから、漸く種々の臨床症状の発生機序の説明に本現象が導入されるようになり、本邦に於いても北村 (精) をはじめ西本、西田、山口ら主として北村教室から基礎的実験報告が相次いで発表された。更に岡本らにより合成されたイブシロンアミノカブロン酸が強力な抗プラスミン作用を有し、しかも副作用が皆無に近いことから臨床各科で本剤が試用され既に多数の報告がある。皮膚科領域に於いても抗プラスミン療法の報告は枚挙にいとまがないが、多くは簡単な治験

にすぎず Plasmin 活性度と抗プラスミン療法の関係については僅かに北村らの他2, 3の報告があるにすぎない。また泌尿器科領域に於いては寡聞にして未だ原著 (本邦に於ける) に接しない。余らは本学アンチプラスミン委員会として皮膚泌尿器科領域に於ける本問題について研究中で既にその一部を数回に亘り報告したので、今回は主としてアレルギー性と考えられる2, 3, 皮膚疾患の Plasmin 活性並びに抗プラスミン療法について報告する。

線維素溶解酵素測定法

Plasmin 活性度の測定はすべて本学生理学教室内のプラスミン試験室に於いて行った。試料は主として血液を使用、血液は煮沸滅菌乾燥注射器で9.0 ml を肘静脈より採取しこれに等張クエン酸ソーダ液1.0 ml を加えよく混和して滅菌試験管内に注ぎ直ちに試験室に送付した。なお、抗プラスミン剤投与の場合には24時間以上経過後に採血した。Plasmin 活性度の測定法には種々あるが、余らは Ratnoff の whole clot lysis 法、Macfarlane 法、同群柳変法、血清 Streptokinase 活性度測定法、Ungar の紫外線吸収法等を行つて総合的に判定し、更に Gram 変法による Fibrinogen 量も測定した。その判定基準は第1表の如くである。

第1表

方 法	単 位	判 定		
Ratnoff's Test (whole clot lysis)	days	-4 (促進)	5-6 (正常)	8- (延長)
S. K. activation Test (Levis & Furguson)	500/min × 3	27- (+)	26-21 (±)	-20 (-)
U. V. absorption Test (Ungar)	12倍稀釈	280 mμ		0.1 (+)
Levis's Test (Euglobulin lysis)	100/min.	-1 (-)	1 (+)	2 (++)
Plasma Fibrinogen	mg/ml	-2 (減)	2-5 (正常)	5- (増)

実験成績

1) 湿疹、皮膚炎その他アレルギー性皮膚疾患の血漿

Plasmin と抗プラスミン剤静脈注射療法：

a) 湿疹、皮膚炎その他アレルギー性と思われる皮膚疾患を主とした46例の初診時に於ける血漿 Plasmin 活性は第2表の如くである。

b) 上記の46例中35例に対して抗プラスミン療法を行った。抗プラスミン剤はイプシロンアミノカプロン酸5%20mlを、毎日静注しその他の療法はやむを得ない外用療法のみにとどめた。その成績は第3表の如くである。

即ち抗プラスミン療法を行なわんとした湿疹14例中11例、皮膚炎15例中12例、蕁麻疹5例中4例に於て Plasmin 活性値の上昇を認め、しかもこれらの Plasmin 活性値の上昇の大多数例に於て渗出傾向著しく湿潤性であったことは注目に値する。抗プラスミン療法は湿疹14例中13例に、皮膚炎15例中13例に、蕁麻疹5例中4例に奏効し、そして奏効例の大多数に於て Plasmin 活性値の上昇していたことを看取し得た。

血漿 Plasmin 活性値の低下を示した症例のうち Duhring 疱疹状皮膚炎及び蕁麻疹に対して夫々抗プラスミン注射を8回、乃至11回行ったが何ら効果を認めず、又正常値を示した湿疹及び皮膚炎に対しても抗プラスミン療法を行ったが、上昇値を示した症例と比較して速やかには奏効しなかった。猶、抗プラスミン剤の副作用は全例に認めなかった。

因みに臨床効果の判定は他覚的に皮疹の改善、自覚的に痒痒或いは灼熱感等の軽減を目標として逐的に追求し、著明に皮疹並びに自覚症の改善を認め概ね4~5回の投与により殆ど治癒の傾向を認めた場合を著効、投与回数を重ねるにつれて徐々にあるが改善の兆のあるもの及び上述の如く急速に改善の傾向の認められたもののうち外用療法を併用したものを有効、全く症状の改善を認めぬもの及び増悪を来たしたものを無効とした。

症例の2、3

1) 28歳、♀、急性湿疹(殆ど全身)

数カ月以来種々の療法を受けたが無効であった。本症に於ける血漿 Plasmin 値並びに抗プラスミン療法による経過は第1図の如くである。抗プラスミン療法により速やかに軽快をみたが、休薬することにより再燃し、再び抗プラスミン療法により治癒し、血漿 Plasmin 値は正常に復した。

2) 22歳、♀、急性湿疹(殆ど全身)

第2表

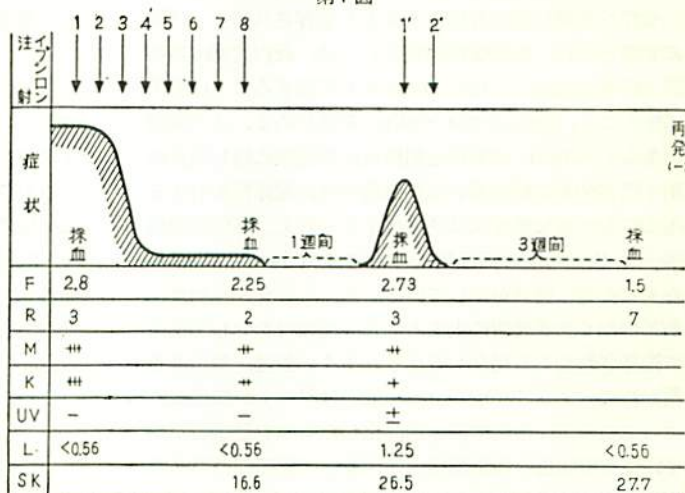
プラスミン活性度	湿疹	皮膚炎	蕁麻疹	其の他	計
上昇	12	14	4	1 (小児ストロフルス)	31
正常	3	4	1	1 (多形渗出性紅斑)	9
下降	0	2	1	3 (疱疹状皮膚炎、ウィルソンブロック紅斑症、顔面再発性落屑性紅斑症)	6
計	15	20	6	5	46

第3表

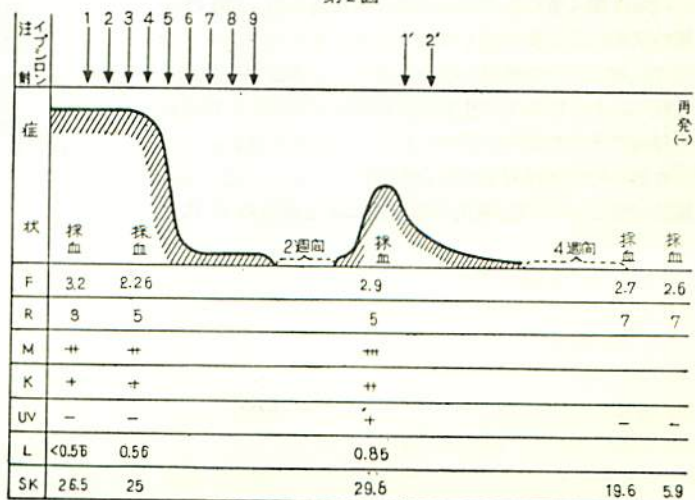
プラスミン活性値	湿疹	皮膚炎	蕁麻疹	其の他
上昇	11 (11)	12 (12)	4 (4)	0
正常	3 (2)	3 (1)	0	0
下降	0	0	1 (0)	1 (0)
計	14 (13)	15 (13)	5 (4)	1 (0)

() 内は著効並びに有効例を示す

第1図



第2図



第 4 表

症例	年齢	性	病名	部位	奏効までの注射回数
1	30	♀	ビタミンE欠乏症	顔部	5
2	42	♂	"	"	4
3	24	♀	"	"	3
4	48	♀	"	"	5
5	11	♂	固定疹	四肢	4
6	22	♀	"	"	3
7	24	♀	"	"	3
8	18	♀	局所性慢性湿疹	下腿	5
9	53	♂	"	前脛	5
10	33	♀	"	大腿	4
11	43	♀	限局性毒物性皮膚炎 (蛙による)	下腹部	2
12	62	♀	乾癬	下腿	5

反応がイブシロン投与により著しく抑制され得ることから皮膚局所 Plasmin が痒疹の発現に密接に関係していることは想像に難くない。しかしこれについては目下皮膚局所 Plasmin 活性因子を測定しつつあるので後日更めて発表の予定である。

結 論

- アレルギー性皮膚疾患に湿潤の傾向が著しく炎症々状の甚しい症例に於て血漿 Plasmin 活性の上昇を認めるものが多く、これらは抗プラスミン療法により容易に軽快する。
- 限局性痒疹性皮膚疾患の抗プラスミン剤局所注射療法についても言及した。

(本論文の要旨は日本皮膚科学会第 23 回東日本連合地方会、第 107 回慶応医学会例会に於いて演述した。)

主要文献

- 1) 西田志都夫：長崎医学会誌，32，8，994，昭 32。
- 2) 西本禎夫：長崎医学会誌，33，1，12，昭 33。
- 3) 北村精一：アレルギー，7，5，367，昭 34。
- 4) 北村精一：アレルギー，3，6，361，昭 30。
- 5) 伯川貞雄：日皮会誌，69，12，1753，昭 34。
- 6) 山崎順：日皮会誌，67，3，442，昭 30。
- 7) 岡本彰祐：日本臨床，17，12，2182，昭 34。
- 8) 横山信他：Keio. J. Med. 8，4，303，1959。
- 9) 安部達義他：臨床皮膚，9，12，1023，昭 30。
- 10) 伊崎正勝他：臨床皮膚，9，8，586，昭 30。
- 11) 桜根好之助他，皮と泌，18，3，434，昭 31。
- 12) 山本勤他，臨床皮膚，9，7，521，昭 30。
- 13) 畔柳武雄：纖維素溶解酵素：医学書院版，昭 29。

(臨床皮膚 11 (10) 882 (1960))

第 1 例と略同様の既往歴並びに症状を有する症例で、抗プラスミン療法により第 2 図の如く順調な経過を示した。

要之、①湿疹、皮膚炎その他アレルギー性と考えられる皮膚疾患に於ては血漿 Plasmin 活性値の上昇を認める症例が多い。

② 血漿 Plasmin 活性値の上昇を認めるこの種の皮膚疾患に於ては局所の炎症、滲出湿潤の傾向の著しい例が多い。

③ この種の症例では抗プラスミン療法に速やかに反応して数日後には軽快すると共に正常 Plasmin 値にもどる例が多い。

④ 抗プラスミン剤である 5%イブシロン 20 ml の静注療法は多くは 4~5 回までに奏効する。然らざる場合にはそのまま再注射回数を増加するも効果を奏することはいす。

2) 痒疹性皮膚疾患の抗プラスミン剤局所注射療法
痒疹が皮膚の疼痛神経終末により受容されることは既に定説とされ、所謂痒疹物質としては、蛋白代謝産物の関与が考えられ、これに Plasmin も関係することは想像に難くなく、既に Rocha e Silva をはじめ 2、3 の実験がある。Ungar は炎症を組織蛋白の崩壊に帰し表皮細胞を障害する機械的或いは電氣的刺激は痒疹性を有する蛋白溶解酵素を遊離又は活性化すると考え、痒疹の発現因子を Plasmin の活性化に求めており Shelly, Cormia らもこの説に賛意を示している。猶、この起痒性物質は前述の如く皮膚局所に生ずる場合の他血行を介して皮膚に運搬されてくる場合も考えられよう。最近、伯川は各種動物血清より Streptokinase 或いはペプトン賦活法によって血漿蛋白溶解酵素を活性化したものを健康者及び痒疹性皮膚疾患の罹患部皮内に注射して痒疹乃至その増強を実験的に証明した。

我々は第 4 表の如き限局性痒疹性皮膚疾患 12 例の局所の病巣に近く皮内若くは皮下に浅く 5%イブシロンを適宜注射してその経過を観察したが、大多数の症例によく反応した。即ち先ず注射部位の痒疹が減退し、稍遅れて局所の皮疹の改善が認められたことは興味深い。

これらの症例は対照の生食水局注部位に比し速やかに軽快することと、又、病巣の滲出液による家兎の C. P. P

皮膚泌尿器科領域における線維素溶解酵素の研究

—第2報, 所謂特発性腎出血と線維素溶解酵素—

慶応義塾大学医学部 皮膚科, 泌尿器科教室

(泌尿器科主任 田村 一教授)

族 野 倫 小 川 正 見

河 野 南 雄 山 本 泰 秀

I. 緒 言

所謂特発性腎出血の原因論に関しては古来、多数の研究があり枚挙にいとまがないが、最近線維素溶解酵素系(Fibrinolysin, Plasmin)の病態生理が各方面から追求され、原因不明の出血機序の解明に本問題が重要視されるに至った。我々は毛細管反応を惹起する因子としての線維素溶解酵素系に注目して、臨牀的に特発性腎出血患者の血漿プラスミン値を測定し併せて抗プラスミン療法を施行してかなりの好成績を収めた。泌尿器科領域においては未だこの方面の研究は少なく、前立腺癌患者に本酵素系の亢進を示すことが報告されているにすぎない。著者等も前立腺癌患者並びにTUR施行後にかなり高率に本酵素系の亢進を認めたが、今回は特発性腎出血の臨牀的事項を中心に簡単なが実験成績を加えて報告する事とする。

II. 特発性腎出血患者の血漿プラスミン値

血漿プラスミン値の測定方法並びにその標準値に関してはすでに前報において述べたので省略するが、我々は臨牀的に33例の特発性腎出血患者血漿に就いて測定した。その結果血漿プラスミン活性を示したものの26例(78.7%)であった。

就中これらの測定成績中 Streptokinase 活性法によって陽性を示したものが25例(75.5%)であった。これらの症例は血尿以外に異常を認めないもので、腎下垂症はこれを除外した。

III. 特発性腎出血の抗プラスミン療法

我々の使用した抗プラスミン剤は前報と同じく5%イブシロン・アミノカブロン酸(イブシロン第一)であり、本剤を1日1×20ml静注し7~10回を以て1クールとした。即ち20例の特発性腎出血患者に施行した抗プラスミン療法の成績は一括して第1表に示したが、その中各種の治療法に抗していた腎出血が唯1回のイブシロン注

第1表 治療成績

No.	氏名	性	年齢	患側	治療経過
1	K.M.	♂	29	右	イブシロン20cc1回の静注により血尿消失、再発なし
2	Y.K.	♂	32	左	“
3	M.T.	♀	38	左	イブシロン3回注射により血尿消失
4	Y.K.	♂	48	右	“
5	K.T.	♂	19	左	イブシロン4回の注射により次第に血尿消失
6	K.N.	♂	28	左	イブシロン5回注射により血尿消失
7	R.O.	♂	33	左	イブシロン注射より肉眼的血尿は次第に消失、10回の注射により治癒
8	S.H.	♂	24	左	“
9	K.M.	♂	27	左	“
10	K.O.	♂	31	両	イブシロン10回の注射により肉眼的血尿消失するも、顕微鏡的血尿(+)
11	T.H.	♂	20	左	“
12	S.Y.	♀	48	左	“
13	Y.S.	♂	23	右	“
14	M.Y.	♂	23	右	イブシロン10回注射するも血尿消失せず、無効
15	K.I.	♀	21	左	“
16	M.S.	♀	26	左	“
17	Y.K.	♂	44	左	“
18	S.T.	♂	27	右	“

射により完全に治癒した症例が2例あり、これは注目に値すべきものであると考えられる。本療法は特に速効性が認められるが大体5~6回の注射により血尿の減弱或いは消失をみるものである。従って1クール施行して血尿の状態が依然として不変である場合には他の治療法に変更する必要があると我々は考えている。

本療法を行なった20例中、有効症例は13例であるが、他の7例は無効であった。

なお我々は本療法中、本剤の副作用について特に認めるべきものを経験しなかった。

IV. 動物実験

前述せる如く特発性腎出血患者の血漿プラスミン活性はかなり高率に認められるものであるが、就中 Streptokinase 活性法によるプラスミン活性が多数例に認められ

た。これらの事実は本症の背後に細菌感染症の存在を想定せしめるものである。我々は先に特発性腎出血の原因として病巣感染症と自律神経の関係を Reilly 現象の立場から説明したが、本実験に当っては生体に加わる侵襲と自律神経の面から線維素溶解酵素を追求し、併せて毛細管反応を観察する目的で毛細管透過性亢進作用 (C. P. P. 作用) をも検索した。

実験方法は先に著者¹⁾が報告したものに準拠して行ない、植物神経過剰刺激後の血漿プラスミン値を測定した。なお血尿を起さしめる局所原因を重視する目的で、腎静脈の血漿フィブリノーゲン、プラスミン値をそれぞれ測定し比較検討した。また血清 C. P. P. 作用の検査法は Menkin の Leukotaxine 検査法に準拠した。その実験成績の一部は第 2, 3 表に示したが Irritation と同時に線維フィブリノーゲンの減少、プラスミン値の活性を早期に認めるが高度に血尿の発現する 3~4 時間において最高値を示した。しかしながら 24 時間後には却ってプラスミン活性は減弱した。

また第 3 表に示す如く腎の局所素因を重視して頸静脈、処置側腎静脈から同時に採血し、それぞれ血漿フィブリノーゲン、プラスミン値を測定し更に血清 C. P. P. 作用を検索したが両者の間に有意の差を認めた。又血清 C. P. P. 作用を指標としてプラスミン活性阻止実験を行ったが、クロールプロマジン、イプシロン前処置家兔に於いては著明に抑制された。

V. 考 按

特発性腎出血の発生病理に関しては古来幾多の研究があるが本疾患は一つの症候群と解すべきものであり、必ずしも本症の原因を一元的に定義出来ない現状である。

最近、抗アレルギー剤、自律神経遮断剤の出現により本疾患の一部が自律神経障害並びにアレルギー性機序により説明される様になった。もちろんアレルギー発現が自律神経と密接に関連しており、この両者を明確に区別する事は甚だ困難である。

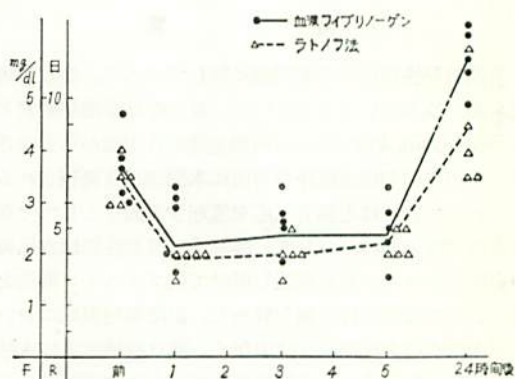
アレルギー性腎出血の可能性に就ても古く Tzank & Cotet (1934) 以来 Miller & Uhle, Rhodes, Thomas & Wickstein 等によりその臨牀例が報告されている。Nation (1952)²⁾ は腎出血患者の剔出腎に共通せる所見としてはエオジン嗜好細胞、リンパ球浸潤を伴う腎盂粘膜下出血並びに尿管上皮にヘモジデリン沈着を認め、これらは腎盂、腎実質に起ったアレルギー性変化であると述べている。

本邦に於ても巾 (1958)⁴⁾、仁平 (1958)³⁾ 等によって同様の所見が報告されている。

また高安 (1956)⁵⁾ は感作家兔に馬血清並びにシュワルツマン濾液注射により、血尿発作を認めまた原田 (1958)

第 2 表 腹腔神経節にクロトン油注射時

No.	性	血漿フィブリノーゲン (mg/dl) フツノフ法 (日)	血漿フィブリノーゲン プラスミン				
			前採血	1時間後	3 #	5 #	24 #
19	♂	3.80 8	3.10	2.77	2.58	5.73	
			4	4	4	9	
20	♂	F R	4.76 7	3.30 4	3.34 3	2.28 4	6.29 7
25	♂	F R	3.12 6	1.76 3	1.88 4	1.54 4	4.90 7
26	♂	F R	3.00 6	2.90 4	2.70 4	3.36 5	5.54 12
27	♂	F R	3.60 7	2.00 4	2.63 5	2.80 5	7.90 8



等も馬血清を Adjuvants で家兔を感作せる後、誘発反応を行ない腎のヒスタミン定量を行っているがアナフィラキシーショック後、臓器ヒスタミン減少を認めた。

他方特発性腎出血の原因として神経因説を唱えたものも Broca, Klemperer 以来多数の業績がある。Reilly (1942)⁶⁾ は先に腎炎発生と自律神経系に注目した後に Sarre u Moench (1951), Griessman u Eufinger (1952) 等も各種の自律神経刺激により腎炎様病変作製に成功した。著者等も先に特発性腎出血患者の自律神経機能検査を行ない、自律神経不安定徴候あるを認め、これに対して人工冬眠療法を施行して治癒せしめた。一方教室の島本 (1957)⁷⁾ は病巣感染と特発性腎出血の関係に就て検索を行ない、本症を病巣感染性腎出血と名づけたが、更に著者の 1 人小川 (1959)¹⁾ は鈴木 (1958)¹¹⁾ 等と共に病巣感染と自律神経系に注目し、局所の自律神経過剰刺激が腎に非特異的病変を起すものと推定し、これを Reilly 現象 (Irritation syndrome, Reilly) によって説明した。自律神経系に過剰刺激が加わった場合に起る血管系の変化としては小動脈、小静脈の血管収縮であり次いで血管拡張更に毛細管内皮細胞の腫脹、浮腫、血球の漏出、出血性血管破綻等の一連の変化である。これらの発生病機序に関しては未だ不明の点も少なくないが Reilly 等は遺心路に関して血管収縮に役割を占めるアドレナリン作動

第3表 実験的腎出血家兔の血漿フィブリノーゲン、血漿プラスミン、血清 C.P.P.

No	性	処 置		血漿フィブリノーゲン (mg/dl)	ラトノフ法 (日)	血清 C. P. P. 稀釈倍数			
						10×	25×	50×	100×
24	♂	前 採 血 (心より)		2.96	7	10× 8	10× 7	10× 8	8× 7
		左腎神経叢にクロトン油塗布1時間後	頸静脈より採血	2.67	3	20×18	15×15	15×12	10×10
			左腎静脈より	2.64	3	22×22	17×10	10× 8	12×10
33	♂	前 採 血 (心より)		5.05	8	0	0	0	0
		左腎神経叢にクロトン油塗布1時間後	頸静脈より採血	2.98	3	20×17	19×17	14×13	12×12
			左腎静脈より	2.74	3	24×14	20×14	21×20	17×13
34	♂	前 採 血 (心より)		3.11	6	13×10	16×10	9× 7	12×10
		左腎神経叢にクロトン油塗布1時間後	頸静脈より	2.06	4	20×22	20×19	15×13	22×14
			左腎静脈より	2.19	5	22×16	18×16	18×14	10×10
35	♂	前 採 血 (心より)		3.33	7	0	0	0	0
		左腎神経叢にクロトン油塗布1時間後	頸静脈より	2.83	5	17×13	12×12	14×11	15×14
			左腎静脈より	2.80	4	20×17	13×12	12× 7	21×14
37	♂	前 採 血 (心より)		2.90	5	0	0	0	0
		左腎神経叢にクロトン油塗布1時間後	頸静脈より	2.34	4	6× 4	19×16	18×17	18×13
			左腎静脈より	1.91	3	20×18	18×15	13×12	6× 5
38	♂	前 採 血 (心より)		2.54	6	12× 8	10× 7	6× 4	5× 4
		左腎神経叢にクロトン油塗布2時間後	頸静脈より	2.19	5	13×10	20×15	9× 7	11×10
			左腎静脈より	2.13	5	14×10	25×20	20×15	14×10
30	♂	前 採 血 (心より)		3.54	7	2× 2	3× 4	3× 2	3× 1
		左腎神経叢にブドウ糖液3時間前後	同静脈より	3.24	4	12×10	8×17	13×10	7× 8
			左腎静脈より	3.22	4	20×14	15× 8	14× 7	11× 8
53	♀	前 採 血		4.54	7	0	0	0	0
		麻酔後術直後		4.47	7	0	0	0	0
		1時間後		3.11	4	0	0	0	0
		3 "		3.70	4	0	0	0	0
		5 "		3.75	6	0	0	0	0
		10 "		4.14	7	0	0	0	0
		24 "		7.43	7	0	0	0	0

性神経を、また Decourt はヒスタミンを重視している。一方アナフィラキシー誘発物質として今日迄挙げられているものに、ヒスタミン、アセチルコリン、プラスミン、血清プロテアーゼ、セロトニン等といわれる一連の化学物質並びに酵素がある。しかし近時生体の出血傾向及びアレルギー等の諸現象の発現因子として生体内のプラスミン活性化に帰せんとする考えが Rocha & Silva¹³⁾、Bronfenbrenner, Ungar 等により提唱されるに至った。一般に Fibrinolysis のみられる場合は現在迄に手術侵襲、火傷、ショック、激動、前立腺癌等が挙げられている。Ungar (1947)⁸⁾等は感作モルモットの組織に抗原を添加すると、プロテアーゼと考えられる酵素の遊離される事を明らかにし、次いで健常モルモット血清にベプトン或いは多糖体を添加する事によりプラスミンが活性化される事を認め、アナフィラキシー或いはアレルギー反応に際して本酵素系が関与するであろうと推論した。なおこれらのプラスミン活性化は単にアレルギー、アラフィラキシーのみならず外因性、内因性のストレスによっても同時にプラスミン活性化が認められるものであり、この

現象は、広義のショックにおいてみられる随伴現象であろうとみている。Reilly 現象とアレルギーとの関係については興味深い点も少なくないが両者は何れも毛細管反応を惹起する点について密接な関連があるものと考えられる。

前述せる如く Reilly 現象の際にみられる臓器の出血性病変は如何なる化学物質、酵素によって惹起されるかは未だに不明であるが、我々は植物神経の過剰刺激により Fibrinolysis を含めた生物化学的的内部環境の変動が起り、その結果局所プラスミンの活性化、毛細管透過性亢進、血管破綻に至る一連の変化を惹起するものと推定している。Menkin (1940)⁹⁾は炎症性渗出物から毛細管の透過性を亢進させ好中球の遊離を促進させる耐熱性、結晶様含窒素物質を抽出して Leukotaxine と名づけたが、後に辟柳¹²⁾は或る種の病変の際に非働化する血清が毛細管透過性を亢める Leukotaxine 様作用のある事を見出し、これに Capillary permeability promoting action (C.P.P.作用) と名づけた。

この C.P.P. 作用は線維素溶解現象と密接な関係にあ

り、プラスミンの賦活により招来されるものと考えられている。我々は前述せる如く家兔を使用してその植物神経過剰刺激を加えた場合の血清 C. P. P. 作用を検査した所、対照に比較して著しい差のある事を認めた。また抗プラスミン剤、ならびにクロールプロマジンによる前処置家兔にはこの C. P. P. 作用は著明に阻止される事を認めた。

以上我々は臨牀的、実験的成績より、腎性血尿を惹起せしめる因子としてのプラスミン系の役割を確認したが本問題はなお検討すべき点が多く、更に今後研究の予定である。

なお動物実験成績の詳細については、著者の 1 人河野により後日報告される予定である。

VI. 結 論

1) 特発性腎出血患者33例について血漿プラスミン値を測定したが、その中26例にプラスミン活性を認めた。

2) 特発性腎出血患者18例について抗プラスミン療法を施行したが有効9例、やや有効3例、無効6例であった。

3) 自律神経起原の腎性血尿の実験においても、血漿プラスミン値の上昇を認めた。

4) 実験的腎出血家兔の血清 C. P. P. 作用は著明に亢進するが、クロールプロマジン、並びに抗プラスミン剤、前処置家兔においてはこの血清 C. P. P. 作用は著明に抑制された。

本論文の要旨は第243回、日本泌尿器科学会東京地方会、第2回腎臓病学会、第49回日本泌尿器科学会総会、第106回度応医学会例会において発表した。

文 献

- 1) 小川：日泌会誌，50；75，1967.
- 2) Nation：J. Urol 58；74，1952.
- 3) 仁平：泌紀要，4；494，1958.
- 4) 市：日泌尿会誌，49；397，1958.
- 5) 高安：最新医学，10；1955.
- 6) Reilly：Le role de systeme nerveux en pathologie renale. Paris, Masson, 1942.
- 7) 島本：日泌尿会誌，50；728，1959.
- 8) Ungar：Lancet，708，1947.
- 9) Menkin：Dynamics of Inflammation, Macmillan, N. Y. 1940.
- 10) 蔡，小川：臨皮泌，12；145，1958.
- 11) 鈴木：耳鼻咽喉科，30；5，1958.
- 12) 畔柳：線維素溶解酵素，医学書院，1954.
- 13) Rocha & Sila：Proc. Soc. Exp. Biol & Med. 61；379，1946.

(臨床皮膚泌尿器科 15 (2) 105 (1961))

蜂刺螫によるショックの1例

— 高度の線維素溶解酵素活性度亢進が認められた症例 —

岩手医科大学 皮膚科泌尿器科教室

(主任 伊崎正勝教授)

教授 伊 崎 正 勝

助手 昆 宰 市

Zimmerman, Dastre¹⁾らによって指摘された線維素溶解現象は近年 MacFarlane²⁾による業績発表以後にわかに注目されるにいたった。とくにショックにさいして線維素溶解酵素系の顕著な賦活が認められることは、すでに MacFarlane³⁾ (1937), Tagnon¹⁰⁾ (1946) により実証されている。

わたくしたちは最近、蜂螫傷によるショックの1例を経験し、抗線維素溶解酵素作用を有する ϵ -aminocaproic acid (イブシロン) の強力な投与によってこれを急速に治癒せしめることができた。同時に線維素溶解酵素系の変動を追求したところ興味ある知見をえたので報告する。

症 例

19才、男子、伐採夫。

昭和34年8月13日初診、即日入院し、昭和34年8月16日全治退院した。

主 訴：顔面蒼白と全身の虚脱感。

既往歴：特記事項はない。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：初診の2時間前、蜜蜂に左上腕肘関節部外側を刺螫され、直ちに螫創部に激しい疼痛を訴えたとともに、左上腕が瀰漫性に発赤した。以後発赤は急速に拡大し、数分後には上腕ならびに前腕の過半は鮮紅色の瀰漫性潮紅をもって覆れるにいたった。浮腫状の腫脹は発赤初発数分後に螫創部より発現し、次第に拡大して上腕、前腕の過半におよび、さらに螫創部に一致して拇指頭大の水疱1個を形成した。全身症状は刺螫直後、悪心、嘔吐をもって初発したが、まもなく冷汗、唾液の流出、全身のシビレ感、胸内重圧感および全身脱力感などの重篤なショック症状を呈し転倒するにいたった。しかし意識は比較的清明にして、無関性の表情を示しながらも応答し、不安および胸内苦悶を訴えたという。仰臥位をとらせ頭部を低くして冷湿布を行なうも改善の徴が認められなかったので来院した。

入院時所見：体温 36.2°C 体格、栄養中等度、顔面は蒼白であるが、眼瞼結膜に貧血を認めない。瞳孔は左右対称、正円形なるもやや拡大している。対光反射は正常。口腔粘膜、舌、咽頭に異常を認めず、頸部ならびに腋窩のリンパ腺の腫脹も認められない。脈搏 110、正調なるも緊張微弱、血圧最高 100、最低 62、呼吸 36、規則正しいが浅薄にしてやや胸式呼吸を呈する。打聴診所見上、心濁音界は正常なるも心音は微音である。しかし雑音は聴取されない。呼吸音は全肺野において粗であった。腹部はその全面において陥凹しているが腫脹を触知することができなかった。

皮膚は全身やや蒼白を呈し、冷汗のために軽度湿潤性であった。しかし紫斑の形成は認められなかった。

局所所見においては、境界比較的明確な紅斑が左肘関節を中心として、その上下 20×10cm の範囲に認められた。そして紅斑は伸側の全面を侵すも屈側においてはなお健康皮膚面を残している。紅斑の色調は鮮紅色にして、著明に浮腫状に腫脹していた。なお、肘関節外側の螫創部に拇指頭大の水疱1個が認められた。

初診時検査成績：(第1, 2変)

1) 一般検査成績

血色素量 (Sahli) 98%, 赤血球数 485万, 白血球数 5000, 白血球分類における好中球 39%, リンパ球 57%, 単球 1%, 好酸球 2%, 好塩基球 0%, 赤血球沈降速度 1時間値 4, 2時間値 80, 血清高田反応 1本沈澱, 血清総蛋白量 6.8g/dl。

尿所見、蛋白陰性、ウロビリノーゲン正常、糖陰性尿沈査中には異常所見はなかった。

2) 線維素溶解酵素系の検査成績

線維素溶解酵素活性値を Lewis's test (euglobulin lysis), Ratnoff's test (Whole clot lysis), およびファイブリーゲン定量 (Gram 変法) によって測定するところ Lewis's test 卍 (4.3), Ratnoff's test 卍 (2), ファイブリーノーゲンを 0.4mg/ml (卍) 示し、顕著な線維素溶

表 1

病 日 (入院後)		I					II					III						
		1	6	12	18	24	25	30	36	42	48	49	54	60	66	72		
全身 症 状	悪心・嘔吐	卅	-	-	-	-	-	卅	卅	-	卅	-	-	-	-	-		
	唾液の流出と冷汗	卅	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	胸内重圧感	卅	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-		
	全身シビレ感	卅	±	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-		
	全身虚脱感	卅	±	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-		
皮膚 症 状	発赤	卅	±	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	腫脹	卅	±	±	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	水疱形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
体温	36.2C°				36.6C°	36.6C°				36.6C°	36.8C°					36.6C°		
脈搏	110		86		76	76				72	72					72		
呼吸数	36		24		20	20				16	16					16		
血圧	100/62				112/64	112/64				118/72	118/72					116/70		
血色素量 (Sahli)			98%															
赤血球数			485%															
白血球数	5000		10000		8800	8800				7200	7200					7200		
白血球 百分率(%)	好中球	桿核球		8%													7%	
		分節核 2		18%													24%	
		3		11%													19%	
		4		3%													7%	
		5		1%													2%	
	總計		39%														59%	
	リンパ球	大形		6%														7%
		小形		51%														26%
		總計		57%														33%
	好酸球	好酸球		2%														5%
好塩基球			0%														0%	
単球			1%														3%	
赤沈値	60分 120分	4 8	6 10	6 10	8 16	9 17	9 17	13 24	17 36	15 23	16 24	16 24	13 23	15 27	15 23	12 20		
血清高田反応			1本															
血清総蛋白質量			0.8g/dl													7.2g/dl		
尿 所 見	尿量		420						1000							1700		
	蛋白		-						-							-		
	ウロビリノーゲン		正常						正常							正常		
	糖		-						-							-		
沈渣		異常なし						異常なし							異常なし			
線維素溶解度検査	Lewis's Test	4.3	3.8	3.0	3.0	2.2	2.2	2.8	2.2	2.2	2.5	2.5	2.0	1.0	0.7	0.5		
	Ratnoff's Test	2	3	3	3	5	5	6	6	6	7	7	7	7	7	7		
	ファイブリンノーゲン定量	0.4	0.6	0.8	1.0	1.1	1.1	1.8	1.8	1.6	2.2	2.2	1.6	2.8	2.8	3.0		
治療内容		5% イブシロン 100ml (5×)					5% イブシロン 180ml (9×)					5% イブシロン 260ml (13×)						

解酵素活性度亢進が認められた。

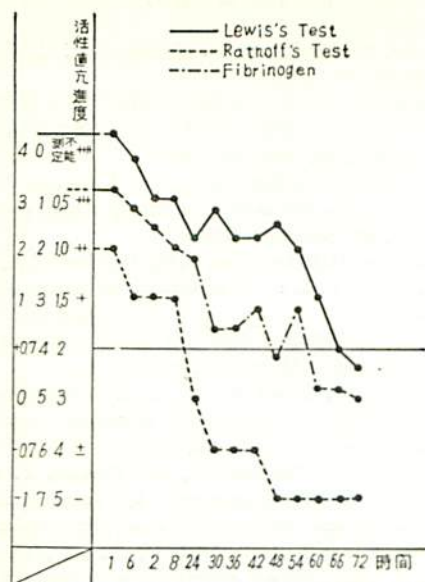
治療ならびに経過：(第1, 2表)

わたくしたちは本症例の主たる治療として、抗線維素溶解酵素作用を有する5% ε-aminocaproic acid (イブシロン) 20 ml を用い、これを1日4回(6時間間隔)3日間静脈内に注射するとともに、鼓創部周辺の発赤腫脹に対しては亜鉛華オレフ油を塗布せしめた。

上記治療による全身ならびに局所所見と線維素溶解酵素活性度との時間的推移は第1表に提示した。まず全身ならびに局所所見について検討するのに、その改善は急

速かつ顕著であった。すなわち、来院直後5%イブシロン 20 ml の第1回注射を試みたところ、注射後分30にしてすでに悪心および胸内重圧感の消失を認め、24時間以後(イブシロン 20 ml 4回注射後)においては全身シビレ感および虚脱感もまた全く消失して起床も可能となり、初めて食慾を訴えるにいたった。しかし歩行にさいしてはなお眩暈と疲労感を訴えたのでさらに治療を続行し経過を監視せしめるところ初診の30時間後に再び悪心と全身の倦怠感を訴えた。この症状は以後、18時間にわたって持続したが初診時の症状に比較すればはるか

第 2 表



に軽度に止った。イブシロン第 9 回注射以後 (48 時間後) は順調に推移し、漸時顔色良好となり悪心および全身倦怠感も緩解し、かくして第 13 回の注射 (72 時間後) を終了するときには、初めて全身状態の完全なる改善が認められた。

全身状態の改善にともなう線維素溶解酵素活性度の時間的推移は第 2 表に提示するごとくであった。すなわち、線維素溶解酵素活性度はショック発現当初、顕著な活性度亢進を示したが、症状の改善と相まって、24 時間後には、Lewis's test 卅 (4.3) より卍 (2.2) Ratnoff's test 卍 (2) より正常 (5)、ファイブリノーゲン 0.4 mg/ml より 1.1 mg/ml といずれも著しい改善を示した。しかるにその後 Ratnoff's test は正常値を保持したにもかかわらず、ファイブリノーゲン定量は 30 時間後においてはなお 1.8 mg/ml と軽度の減量を認めた。そしてファイブリノーゲン量が正常値 (2.2 mg/ml) に回復したのは 48 時間後であり、Lewis's test においてはショック症状の軽度再燃を認めた。30 時間後においてなお卍 (2.8) を示し、症状が完全に緩解する 66 時間後に初めて正常値 (0.7) に復帰したことが注目された。

考 按

本症例において臥床所見上、注目された諸点は、1) 蜂刺蟻によってショック症状が発現した、2) 初診時において高度の線維素溶解酵素活性度の亢進が認められた、3) 抗線維素溶解酵素作用を有するイブシロンの投与によりショック症状が改善され、これにともなう線維素溶解酵素活性度の正常復帰が認められた、の 3 点に要約しう

るかと考える。いま、ショック発症機序におよぼす線維素溶解酵素活性度亢進の影響について、諸家の文献を照覧するのに、古くは Nolf⁷⁾ が犬のペプトンショックにさいして線維素溶解現象を認め、近年 MacFarlane⁸⁾ は外科的手術、Tagnon¹⁰⁾ は出血性ショック、および火傷のときにそれぞれ線維素溶解酵素活性化が認められたと報告している。しかして、ショックにおける線維素溶解酵素活性度亢進の意義については、これをショックにともなう一随伴現象にすぎないとする中村⁶⁾ らの見解もあるが、原因的意義を賦与する見解が多く、Tagnon¹⁰⁾、Ungar¹²⁾、群柳³⁾、北村²⁾、岡村他⁸⁾ によって支持されつつある。翻って自験例について検討するに、本症例は蜂刺蟻のさい、その尾端に備えられている蟻酸およびサボトキシン様毒液が個体へ注入され、これによって局所の炎症々状とショック症状が発現したものと解されるすなわち、蟻酸としての蟻酸およびサボトキシンは高度の細胞傷害作用を有するが、これらが大量に注入された刺蟻局所においてはもちろん、一部は血流中へ移行して遠隔組織においても急速に組織細胞を傷害し、cytolysokinase の遊離が招来され (Tagnon¹¹⁾、Lewis⁴⁾)、もって線維素溶解酵素活性化を媒介とするショックが発現したのではあるまいか。線維素溶解酵素系の賦活が急激かつ高度に発現したことは、初診時において高度の線維素溶解酵素活性化とファイブリノーゲンの減量が認められ加うるに、Ratnoff's test により線維素溶解酵素の優位が認められたことによって立証されたと考える。イブシロン療法にともなう症状の改善と相まって、最初、24 時間後に Ratnoff's test が正常に復帰し、ついで 48 時間後においてはファイブリノーゲンもまた正常値を示したが、このとき、Lewis's test による線維素溶解酵素活性化がなお中等度陽性を示し、この間、再燃が認められたことは興味深い。

Ratnoff's test およびファイブリノーゲン量の正常化は抗線維素溶解作用を有するイブシロンの導入と線維素溶解酵素増量にともなう抗線維素溶解酵素量の代償的増量によって、なお線維素溶解酵素の活性化が進行中なるにもかかわらず、両者間に一時的平衡関係が樹立されたためかと解される。かかる場合においては起立、歩行などの軽度の stress もまた、容易にこの平衡関係を破綻せしめ、ショック症状を招来しうるものと考えられる。

以上の知見を併わせ勘案し、わたくしたちはショックにさいして線維素溶解酵素活性度を測定することが経過を観察し再燃を防止する上に重要かつ必要なことであり、そして、イブシロンの投与はショックに対しその病因に則した適正治療の 1 つであるとの推察に到達した。

結 辞

19才、伐採夫に発生した蜂螫傷によるショックの1例を経験した。本症例においては高度の線維素溶解酵素活性度増進が認められ、症状はイブソロンの連続投与によって急速に緩解し、治療開始後72時間にして本症例を全治せしめることができた。これに伴って線維素溶解酵素系に関する結果もまた正常値に復帰した。

(本論文の要旨は昭和35年12月8日、第152回日本皮膚科学会東北地方会において演述した。)

文 献

- 1) Dastre, A.: Arch. physiol. norm. et path., 6, 464, (1894): 畔柳(3)より引用
- 2) 北村精一: プラスミンとアナフィラキシー, アレルギー, 7: 367~385, (昭34)
- 3) 畔柳武雄: 線維素溶解酵素, 東京, 医学書院, 昭29
- 4) Lewis, J. H., Fergusson, J. H., Howe, A. C., and Rogers J.: Studies on a proteolytic enzyme system of the blood. II. Fibrinolysokinase activations for profibrinolysin, J. Clin. Invest., 29, 1059~1068, (1950)
- 5) MacFarlane, R. G.: Fibrinolysis following operation, Lancet, 1, 10~12, 1937
- 6) 中村典男: Anaphylaxis と Colloidoclasia との関係

plasmin に関する基礎的研究特にアナフィラキシーの発来機序における plasmin の意義, アレルギー, 5, 1~9, (昭31)

- 7) Nolf, P.: Arch. internat. physiol., 3, 1, (1905): 畔柳(3)より引用。
 - 8) 岡本彰祐, 塚田裕三: 線維状蛋白質の生理学的研究特にその酵素分解と炎症およびアレルギーの進展との関連, 慶応医学, 28, 295~302, (昭26)
 - 9) Sherry, S., Fletcher, A. P., and Alkjaersig, N.: Fibrinolysis and fibrinolytic activity in man. Physiol. Rev., 39, 343~382, (1959)
 - 10) Tagnon, H. J., Levenson, S. M., Davidson, C. S., and Taylor, I. F. L.: The occurrence of fibrinolysis in shock, with observations on the prothrombin time and the plasma fibrinogen during haemorrhagic shock, Am. J. M. Sc., 211, 88~96, (1946)
 - 11) Tagnon, H. J. and Palade, G. E.: Activation of proplasmin by a factor from mammalian tissue, J. Clin. Invest., 29, 317~324, (1950)
 - 12) Ungar, G., Damgaard, E., and Hummel, F. P.: Activation of profibrinolysin by antigen-antibody reaction and anaphylactoid agents, its relation to complement, J. Exper. Med., 98, 291~303, (1953)
- (皮膚科の臨床 3 (3) 55 (1961))

扁桃炎の際のイブシロン使用について

日本大学医学部

助教授 齋藤 英雄

慶応義塾大学医学部

佐々木 好久

イブシロン (ϵ -アミノカプロン酸) の臨床的効用についてはすでに多くの報告が行なわれている。それは臨床各科にわたり、白血病、再生不良性貧血患者の歯齦出血鼻出血の際、妊娠悪阻、出血性メトロパチー、月経困難切迫流産、レントゲン宿酔、アレルギー性皮膚疾患 (湿疹、蕁麻疹、皮膚炎)、小児急性腎炎、また口内炎等、実に広範な領域にわたっている。そしてこれら疾患に対するイブシロンの効果はこれと拮抗する酵素プラスミンが血中に増加しているためのものである。血液中プラスミン活性の測定はいろいろの方法によって測定できる。ことに検査物である血液を容易に入手できる点はイブシロン治療法の選択にも、またその効果判定の上にも極めて便利である。

しかし私達はここでは全く異なった観点からイブシロン治療を論じてみたいと思う。扁桃炎がその場合であるが、これは先に述べた疾患の場合とは次のような点が異なっている。すなわち先の諸疾患はそのほとんどが血中プラスミンの増量した時に、イブシロンを使用して治療的効果があったものである。しかし扁桃炎の場合は血中プラスミンの増量を検出できなかった。また扁桃組織にプラスミン系物質、ことにいわゆる組織アクチペーターも証明されなかった。したがって既知の実験事実からは扁桃組織もまたこれが炎症に冒された場合も酵素プラスミン系とは無関係に反応する如く思われた。しかし、われわれの研究は従来の研究が一般にプラスミンの増減を中心に行なわれていたのに対して、アンチ・プラスミンの立場から研究を進めた所に特徴があるのではないかと思う。扁桃組織にはプラスミン系酵素作用を持つ物質は証明出来ないが、これに隣接する組織である鼻組織は実に強力なプラスミン酵素作用を持つことが分っていた。血中から純粹にプラスミンを取り出し、これを単離して保存することが簡単でないのに反し、鼻組織を用いて酵素作用を検定することは、われわれ耳鼻科医にとって比較的容易であった。日本に多い鼻疾患の手術時に採取した鼻粘膜抽出液を酵素液として、扁桃抽出液が如何に反応するかを実験したわけである。その結果扁桃組織

は鼻組織による線維素融解作用を強力に抑制することが分った。また以前の実験で扁桃組織はトリプシン蛋白分解酵素を抑制しないことが分っていた。したがってこの扁桃のアンチプラスミン作用は特徴的な作用ともいえると思う。そこでこのアンチプラスミン作用が炎症の際にどのように変動するかを実験したわけである。急性扁桃炎の際の扁桃組織は間歇期の扁桃組織に比較してアンチプラスミン作用が著しく減少していることが証明された。この結果は局所アンチプラスミンの減少が炎症の原因ともなり、また炎症を増悪させているのではないかと推測させる。

ところで急性扁桃炎患者に5%イブシロン 20 cc の静注を試みてみた。効果は実に著明で、はっきりしたものでは注射中に扁桃炎による咽頭痛の軽減したものがあった。この際イブシロンの効果をはっきりさせるために局所治療も他の化学療法も何ら行なわず、イブシロン静注のみを行なった。1日1回の静注で治癒するものもあり、大体4回の注射で殆んどが治癒した。症例は34例であったが、効果の無いものは皆無であった。特に諸種抗生物質耐性の経過を示した扁桃炎に明かな効果を示した。このことは特徴的なことといえる。

従来扁桃炎の治療方法としては、まず抗生物質の使用が中心をなしていた。しかし扁桃には炎症時ばかりでなく、非炎症時にも常時細菌が存在している。この組織は呼吸器および食道の入口部を扼して免疫的機能を持っているのではないかと推測されている。現在扁桃のアレルギー学的研究は扁桃の機能の研究の大きな一つの流れを作っている。そこで炎症を起こしたからといって扁桃中の細菌を清掃し除去することを目的とするようなことは最善の治療方法とはいえない。殊に抗生物質の乱用によって過度に扁桃中の菌を無くすことは生体防禦機構から考えても慎しむべきことであろうと考えられる。炎症の原因を細菌のみに帰一させることには無理があるだろう。

われわれは扁桃中にアンチプラスミン作用が存在すること、しかもこの作用は炎症の際に変動することを観察

した。そして強力なアンチプラスミン製剤であるイブシロンの使用によって扁桃炎を治療させることに成功した。このことは扁桃組織中のアンチプラスミンが扁桃の機能にとって副次的なものではなく、本質的に何らかの役割を演じていることを証明していると思う。扁桃の免疫機能を理解して行く上にも、また研究上にも一つの基礎を提供しているのではなからうか。

従来炎症を蛋白分解酵素とこの抑制物質との拮抗から研究したものに Jobling, Peterson (1914) があつた。肺結核が慢性の経過を辿り、大葉性肺炎が急性の経過をとるが、これを酵素学的に解明したのである。結核の増殖性病変は二次的感染以外に自己分解を受けず、この病巣には強力な抗蛋白分解酵素アンチトリプシンが存在することを指摘した。これに対して乾酪性肺炎にはこのような拮抗物質が存在しなかつた。大葉性肺炎では赤色肝変期の段階よりも灰色肝変期の段階において自己融解がより早く完全に起る。血清は蛋白分解酵素トリプシンの抑制物質を大量に含んでおり、この抗酵素は炎症初期に血液中から滲出液中に滲出する。したがって、赤色肝変期ではこの血清中の豊富な蛋白分解抑制物質によって自己分解を受けないが、灰色肝変期の段階に入り多数の白血球が浸潤すれば、これが含んでいる蛋白分解酵素によって自己融解蛋白分解を起こし、線維素を含む肺内滲出物は清掃されて行く。いわゆる融解期の過程となる。

この見事な実験的説明は、また、その後の plasmin-

antiplasmin の研究の一つの指標となつた。扁桃中の細菌としては、ことに連鎖状球菌、ブドウ球菌が多く存在する。これが産生する streptokinase, staphylokinase は plasminogen activator の産生物質である。従つて、扁桃中に存在する antiplasmin 様物質は、扁桃中での plasminogen 活性を抑制していると考えられよう。従つてこのアンチプラスミン様物質の過剰消費・減少は、plasmin 活生による蛋白分解ポリペプチド産生を来し当然炎症症状の発現を起こす。この antiplasmin system が、扁桃の機能維持に重要な役割を持っていると考えるゆゑである。

われわれは、イブシロン静注によって扁桃炎症状を軽減させたが、実験的結果の示すところによれば、局所 antiplasmin 量の減少を回復させることが重要であることを示しているともいえよう。炎症時扁桃は吸収力も増大しているので扁桃内への局所注入も一つの方法と考えられトローチ等の使用も扁桃炎の治療に試みるべき一つの方法といえる。

以上を総括していえることは、従来のイブシロン使用は、血中プラスミン値の動揺を基準として使われてきた。しかし、血中プラスミンの変動のぜんぜん存在しない場合にも、イブシロンの効果が観察できる場合のあることを、理論的根拠をもって証明し得たと思う。一つの領域の開拓に寄与し得ればさいわいである。

(Medical Digest No. 55)

— 本文献集以外の参考文献 —

— 基礎および総論 —

中島(哲) : 線維素溶血現象について	医事公論	No.1667(1958. 10)
植村他 : 線維素原代謝の病態生理学的研究	35年度文部省研究報告集録(医学及び薬学編 P. 395)	
五島他 : イブシロンをめぐって(座談会)	Medical Digest	No. 46 (1959. 9)
安部(英) : 線維素溶解現象とその阻止物質	薬局	10 2 (1959. 12)
岡本 : ヒト血清の Whole plasmin 値の測定法と測定値の動揺範囲	総合医学	17 9 (1960. 9)
渡部 : 血液 Plasmin 系の実験的活性化に伴う出血及び滲出に関する研究	日本生理学雑誌	22 10 (1960. 10)

— 皮膚科 —

北村 : 線維素溶解酵素並びに抗線維素溶解酵素剤(イブシロン)について	臨床皮膚泌尿器科	9 3 (1955. 3)
伊崎 : ε-アミノカプロン酸による湿疹療法	臨床皮膚泌尿器科	9 9 (1955. 9)
安部(達) : 線維素溶解酵素並びに抗線維素溶解酵素剤の臨床成績について	臨床皮膚泌尿器科	9 12 (1955. 12)
藤沢 : 2,3の皮膚疾患に対する「イブシロン」の効果について	Medical Digest	No. 24 (1956. 1)
石崎 : 小児湿疹に対するε-アミノカプロン酸の効果	内科の領域	4 3 (1956. 3)
江口 : 皮膚科領域に於けるイブシロンの治験	皮膚と泌尿	18 2 (1956. 4)
藤野 : 乳児イブシロンに対するイブシロンの効果	臨床皮膚泌尿器科	10 5 (1956. 5)
外松 : 小児湿疹における抗プラスミン剤の治験	臨床内科小児科	11 6 (1956. 6)
高橋 : 皮膚科領域に於ける抗プラスミン剤の効果	臨床皮膚泌尿器科	10 6 (1956. 6)
神村 : 皮膚疾患のイブシロンによる治療	Medical Digest	No. 23 (1955. 11)
桜根 : アレルギー性皮膚疾患, 殊に湿疹, 皮膚炎に対する抗線維素溶解酵素剤イブシロンの臨床治験	皮膚と泌尿	18 4 (1956. 8)
山本(勤) : 皮膚疾患に対する抗線維素溶解酵素剤の効果	臨床皮膚泌尿器科	9 7 (1955. 7)

— 内科 —

東野 : 白血球減少に対する抗プラスミン物質の効果	臨床内科小児科	10 1 (1955. 1)
上村 : 腎炎に於ける線維素溶解現象の意義並びに抗プラスミンによる腎炎の治療について	臨床内科小児科	11 6 (1956. 6)
山本(祐) : 肝炎に対する抗線維素溶解酵素剤イブシロンの影響	臨床内科小児科	12 11 (1957. 11)
飯沼 : 抗線維素溶解酵素剤(イブシロン)による小児急性腎炎の治療成績	Medical Digest	No. 43 (1953. 9)
伊藤 : 各種薬剤に反応しなかった慢性肝炎のイブシロンによる一治験例	Medical Digest	No. 43 (1953. 9)

— 産婦人科 —

佐藤 : イブシロン—抗プラスミン剤	Medical Digest	No. 17 (1954. 11)
高山 : メトロパチーに対するイブシロンの効果	Medical Digest	No. 24 (1956. 1)
朝日 : 産婦人科疾患と抗線維素溶解酵素(第一報)子宮癌と抗線維素溶解酵素	臨床婦人科産科	10 2 (1956. 2)
城 : 妊娠悪阻に対する抗プラスミン剤(イブシロン)の使用経験	臨床婦人科産科	11 3 (1956. 10)
久保田 : イブシロンによる妊娠悪阻の治療成績	Medical Digest	No. 18 (1955. 1)

— その他 —

後藤 : レ線宿酔に対するε-アミノカプロン酸の効果	臨床内科小児科	10 9 (1955. 9)
河久保 : ペニシリンアナフィラキシーに対するイブシロンの著効	Medical Digest	No. 30 (1956. 9)

イ プ シ ロ ン

成分 ϵ -アミノカプロン酸
 注射液 (5%) 20 cc × 5A
 5 cc × 10A
 2 cc × 10A

薬価および保険点数

規格単位	薬価	甲 表	乙表(一)	乙表(二)
5% 2 cc 1A	25.0 円	2.3 点	8.1 点	7.7 点
5% 5 cc 1A	37.0 円	静注 3.4 点	静注 13.0 点	静注 12.3 点
5% 20 cc 1A	91.0 円	静注 9.1 点	静注 18.5 点	静注 17.8 点

第 一 製 薬 株 式 会 社

本 社	東京都中央区日本橋江戸橋3の1
東京営業所	東京都中央区日本橋本町4の9
大阪支店	大阪市東区道修町1の7
福岡支店	福岡市麹屋町12
札幌支店	札幌市南一条西2の7
新潟出張所	新潟市上大川前通八番町1250
仙台出張所	仙台市東三番丁116
名古屋出張所	名古屋市昭和区菊園町1の16
広島出張所	広島市西蟹屋町257
金沢出張所	金沢市桶町12
高松出張所	高松市瓦町2の12