

新強力抗プラスミン剤

トランサミン 文献集



TRANSAMIN



DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.



目 次

新強力抗プラスミン剤トランサミンについて……………	(2)
本文献集収載論文要旨……………	(4)

トランサミンの基礎

トランス型 AMCHA (トランサミン) の抗プラスミン作用について ……………神戸大学医学部 岡 本 彰 祐 他…	(8)
トランサミンの抗プラスミン活性に関する研究……………第一製薬中央研究所 清 水 正 夫 他…	(13)

トランサミンの臨床

— 内 科 —

新線溶抑制物質トランサミンの作用効果と臨床的応用 ……東京大学医学部 安 部 英 他…	(17)
トランサミンの使用経験 ………………名古屋大学医学部 勝 見 乙 平…	(20)

— 外 科 —

抗線溶剤トランサミンの使用経験 ………………岡山大学医学部 砂 田 輝 武 他…	(25)
--	------

— 泌 尿 器 科 —

抗 Plasmin 剤 トランサミンの泌尿器科領域における適応 ……………東京大学医学部 高 安 久 雄 他…	(28)
--	------

— 産 婦 人 科 —

機能性子宮出血に対する抗プラスミン剤 (EACA, AMCHA) 療法の 理論的根拠とその効果……………弘前大学医学部 真 木 正 博 他…	(36)
---	------

— 皮 膚 科 —

トランス型 AMCHA による 2, 3 皮膚疾患の治験 ……………慶応義塾大学医学部 旗 野 倫 他…	(42)
---	------

— 耳 鼻 科 —

耳鼻咽喉科領域におけるトランサミンの臨床的応用 (第一報) ……………東京医科大学 斉 藤 寛 他…	(44)
---	------

— 整 形 外 科 —

慢性関節リウマチに対する抗 Plasmin 剤の関節内注入療法について ……………札幌医科大学 中 原 正 雄 他…	(48)
---	------

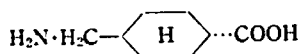
新強力抗プラスミン剤 トランサミンについて

カプセル・注

世界で最初の抗プラスミン剤イブシロンを開発した弊社では、以来約10年斯界の最先端を行く研究を続け、より強力、確実な抗プラスミン剤としてトランサミンを開発いたしました。蛋白分解酵素の一つであるプラスミンは出血性疾患（紫斑病、再生不良性貧血、白血病など）や手術時の出血、輸血時の副作用、浸出性皮膚疾患などの原因になったり、症状を増悪させたりすることが明らかになってきました。新強力抗プラスミン剤トランサミンは従来のイブシロンより6~10倍強力であり、イブシロンのように大量に使う必要もなく少量で十分な成績をおさめます。また、作用時間も長く、副作用もほとんどありませんので、より徹底した治療を行なえます。

組成・性状

トランサミンはトランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸で、下記構造式の白色結晶性粉末です。



trans-4-Aminomethylcyclohexane
carboxylic Acid

カプセル：1カプセル中トランサミン 250 mg 含有

注射液：1管（5 ml）中トランサミン 250 mg 含有（5w/v%）

特長

トランサミンは非常に強い抗プラスミン作用をもち、臨床的に抗プラスミン療法の問題点を解消し、また他の薬剤—各種止血剤、副腎皮質ホルモン、抗ヒスタミン剤—で無効な症例にも有効で、従来より徹底した治療が行なえます。

☆より徹底した治療ができる

従来の抗プラスミン剤より少量で止血または抗炎症作用を示し、他の薬剤で無効な症例や従来の抗プラスミン療法で十分効果があげられなかった症例にも、より徹底した治療が行なえます。

☆投薬しやすい

大量投与の不便さや困難さが解消され、普通1回1~2カプセルで十分効果が得られます。

☆効果の発現が早く、作用時間が長い

吸収が早いので、短時間で最高血中濃度に達し、作用時間も長く、静注で約6時間、経口でそれ以上持続します。

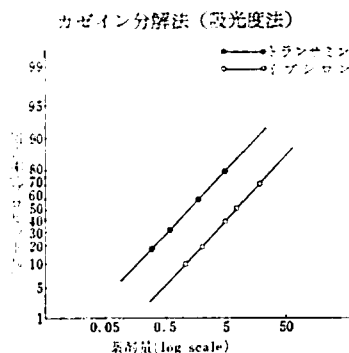
☆副作用はほとんど認められない

まれに軽度の胃腸障害（悪心、嘔気など）のほか、副作用はほとんどみられません。

基礎成績

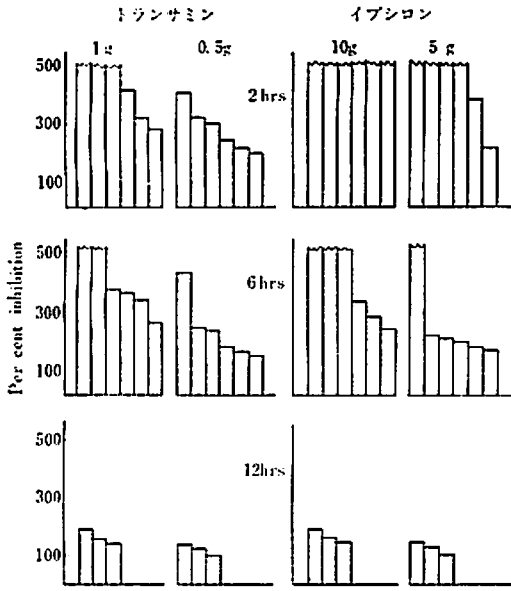
〔I〕 抗プラスミン作用

トランサミンは *in vitro* におけるフィブリン分解法およびカゼイン分解法でそれぞれ、イブシロンの8倍、7倍、また *in vivo* では5~10倍



強い抗プラスミン作用を示します。 *in vivo*（人間）ではイブシロンの5~10倍の抗プラスミン作用を示します。

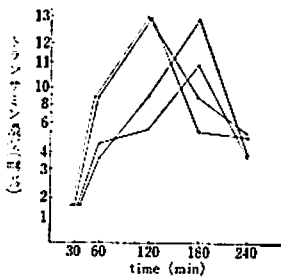
経口投与による血中抗プラスミン作用



〔II〕 血中濃度と尿中排泄

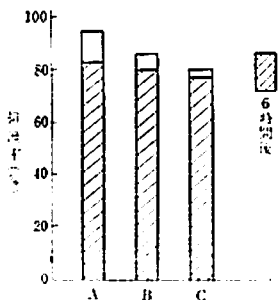
トランサミン
1g を経口投与
した場合 2~3
時間で、500 mg
静注または、筋
注した場合、直
ちに最高血中濃
度に達します。

血中濃度 (経口 1g 投与)



また、尿中排
泄は極めて適度
で、トランサミ
ン 500 mg (2
管) 静注の場合
12 時間で約 90
%尿中へ排泄さ
れ、残りは徐々
に尿中または他の外分泌物中に排泄されます。

尿中濃度 (12 時間後)



〔III〕 毒性

急性毒性
右表のように
毒性は極めて低
い値を示します。

マウス (♂) における LD ₅₀	
投与 方法	LD ₅₀ (g/kg)
経 口	10 以上
皮 下 注	6.00
腹 腔 内 注	4.20
静 注	1.40

慢性毒性

ラット 13~14 匹に 19.5, 99.0, 192.0, 990.0 mg/kg/day で 3 ヶ月連続投与し、体重、血液像および異常行動、外観、剖検所見などに影響がみられません。

催奇形作用はみられません。

経口、腹腔内投与により、マウスおよびラットを用いて、摘出胎仔、新生仔について検討した結果、催奇形作用は認められていません。

適 応 症

内科・小児科：出血性疾患(紫斑病、再生不良性貧血、血友病、癌、白血病など)、肺結核などの喀血・血痰、腎出血

外科：手術時の異常出血

産婦人科：手術時の異常出血、産器出血

泌尿器科：腎出血、手術時の異常出血、前立腺肥大症の出血

以上の適応症のほか、トランサミンの広範囲な臨床報告により、皮膚科では湿疹、小児ストロフルス、蕁麻疹、日光皮膚炎、急性皮膚炎、薬物性皮膚炎、接触性皮膚炎。耳鼻咽喉科では急性扁桃炎、急性咽喉頭炎、口内炎、歯肉炎、その他輸血時の副作用、レ線宿酔、腎炎、関節リウマチなどに極めて有効であることが確認されています。

用法・用量

一般に成人には下記の量を投与しますが、年齢、症状により適宜増減します。

カプセル：1 回 1~2 カプセルを 1 日 3~4 回服用します。

注射液：1 日 1~2 管を 1~2 回に分けて静注または筋注します。

術中、術後など必要に応じて 1 回 2~10 管をそのまま、またはリンゲル・ブドウ糖液に混ぜて点滴静注します。

〇注 意

静注の場合、注射速度はカルシウム剤に準じ、なるべく、ゆっくり行なって下さい。

包 装

トランサミンカプセル：100 カプセル
500 カプセル

トランサミン注：5 w/v% 5 ml 10 管, 50 管

トランサミンの基礎

トランス型 AMCHA (トランサミン) の抗プラスミン作用について

神戸大学第一生理 岡本彰祐他

抗プラスミン作用：トランサミン (trans-AMCHA) および cis-AMCHA の SK および組織アクチベーターに対する抑制作用をフィブリン平板法などを用いて比較し、cis-AMCHA にほとんど抑制作用がなく、トランサミンの抑制力はイブシロンの約 10 倍であった。

ブタ心臓のアクチベーターを用いた方法では約 8 倍であり、健康人に経口投与した場合、イブシロンの約 5～10 倍の抑制作用を示した。

トランサミンの抗プラスミン活性に関する研究

第一製薬中央研究所 生化学研究室 清水正夫他

新しい抗プラスミン作用の測定法—フィブリン、カゼインを用いて吸光度により測定—を確立し、トランサミン (trans-AMCHA)、cis-AMCHA、イブシロンなどについて、その抗プラスミン作用を測定し、トランサミンはイブシロンよりフィブリン吸光度法で 8 倍、カゼイン吸光度法で 7 倍の抗プラスミン作用を示し、cis-AMCHA には、ほとんどその作用がみられなかった。

トランサミンの臨床

内科領域

新線溶抑制物質トランサミンの作用効果とその臨床的応用

東京大学吉利内科 安部英他

〔臨床〕 対象：白血病 3 例、血友病 3 例、慢性腎炎 2 例、特発性腎出血 1 例、アミロイドーシス 1 例。

投与方法：1 日 1～3 g を 2～25 日間経口または静注。

成績：有効 6 例、判定困難 3 例、無効 1 例。

トランサミンの使用経験

名古屋大学日比野内科 勝見乙平

対象：特発性血小板減少性紫斑病4例，血友病3例，再生不良性貧血1例，肝硬変症2例，計10例。

投与方法：1日 500～750 mg（2カプセル～3カプセル），症例により1日 2g（8カプセル）投与。

成績：着効4例，有効3例，やや有効1例，無効2例。

突然肉内出血を主体とした重篤な口腔内出血を発現した再生不良性貧血1例で新鮮血とトランサミン注1管（250 mg）の点滴静注を投与し，点滴終了とともに出血症状は劇的に消失をみた。

外科領域

抗線溶剤トランサミンの使用経験

岡山大学砂田外科 砂田輝武他

基礎成績：トロンボエラストグラフおよびユーグロブリン溶解法でトランサミンの抗プラスミン作用を比較すると，前者で10～25倍，後者で5.4倍の抗プラスミン作用を示した。

臨床成績：対象：心臓手術における体外循環時の出血。

投与方法：抗プラスミン非使用群，イブシロン 0.25 g/kg，トランサミン 0.05 g（イブシロンの $\frac{1}{10}$ ）トランサミン 0.025 g/kg（イブシロンの $\frac{1}{10}$ ）の4群にわけ，胸腔ドレンよりの出血量を比較した。

成績：術後の出血防止の効果は抗プラスミン剤非使用群と比べイブシロントランサミン投与群ははるかに出血の防止作用を認め $\frac{1}{3}$ ～ $\frac{1}{2}$ の出血を防止し得た。

泌尿器科領域

抗 Plasmin 剤トランサミンの泌尿器科領域における適応

東京大学泌尿器科 高安久雄他

対象：I 特発性腎出血10例（a 新鮮例3例，b 再発性およびイブシロン無効例5例，c. トランサミン使用後にイブシロンに切り替えた症例2例）。

II 腎腫瘍出血例および腎実質侵襲手術例5例。

III 前立腺肥大症例15例（手術）。

IV その他の症例6例（血精液症1例，出血性膀胱炎2例，膀胱部手術例2例，睾丸切除症例1例）。

投与方法：普通1日 2～3g（8～12カプセル）を4回に分服（漸減法）。静注，筋注は1～2管。

成績：特発性腎出血に対し，尿中アクチペーターの消失とともに，大半3～4日で腎出血は消失した。また，前立腺肥大症，腎腫瘍などの手術に従来のイブシロンと同様極めて有効であり，術後の出血量の減少および術後の管理，カテーテルの抜去期間の短縮などにも良好な結果を得た。

産婦人科領域

機能性子宮出血に対する抗プラスミン剤 (EACA, AMCHA) 療法の理論的根拠と
その効果

弘前大学産科婦人科 真木正博他

対 象：機能性子宮出血（トランサミン単独投与 18 例，イブシロン単独 13 例，卵胞ホルモン 17 例，男女混
合ホルモン 12 例，黄体ホルモン 10 例）。

投与方法：1 回 1~2 カプセルを 1 日 4 回服用（1~2 g），場合により 1~2 管静注。

成 績：著効（2 日以内に完全止血）9 例，有効（4 日以内に完全止血）4 例，やや有効（6 日以内に完全止
血）4 例，無効（7 日以上要したもの）1 例，またその効果（止血）は卵胞ホルモン，男女混合ホル
モン，黄体ホルモン投与群とほぼ同等の止血効果を示した。

皮膚科領域

トランス型 AMCHA による 2, 3 皮膚疾患の治験

慶応義塾大学皮膚科 笹野倫他

対 象：急性皮膚炎 9 例，自家感作性皮膚炎 6 例，急性湿疹 3 例，急性蕁麻疹 1 例，ベーチェット氏病 1 例，
粟疹 1 例，多形浸出性紅斑 1 例，計 22 例。

投与方法：内服の場合，1 日 4~8 カプセルを 4 回に分服。静注の場合，5%×5 ml 1 管を毎日注射。

成 績：本剤は 20 例中 16 例（80%）に奏効し，特に掻痒，丘疹，水疱などの皮膚症状に極めて有効であった。

耳鼻咽喉科領域

耳鼻咽喉科領域におけるトランサミンの臨床的応用（第一報）

東京医科大学耳鼻咽喉科 斉藤寛他

対 象：急性扁桃炎 36 例，急性咽喉頭炎 24 例，慢性咽喉頭炎 14 例，線溶性鼻出血 4 例，壊疽性鼻炎 1 例，
口蓋炎 3 例，再発性アフター 3 例，唾液腺炎 4 例，カタル性中耳炎 5 例，口蓋血腫 2 例，など 96 例。

投与方法：1 日 3~6 カプセル，1 回 1~2 カプセル，必要に応じ，静注 1~2 管併用。

成 績：本剤投与により約 85% に有効であり，特に治療開始初期に静注を併用した群に著効例が多くみられ
た。

整形外科領域

慢性関節リウマチに対する抗プラスミン剤の関節内注入療法について

札幌医科大学整形外科 中原正雄他

【基礎】

トランサミン注を慢性関節リウマチ患者の関節内に注入し、関節内の抗プラスミン作用を測定すると、注入後1時間で最高値を示し、注入後24時間後もその抗プラスミン作用は低下しなかった。

その他、静脈内注入後の血清抗プラスミン作用および血清 whole プラスミン値について検討した。

【臨床】

対 象：慢性関節リウマチ 11 例，関節捻挫 4 例。

投与方法：関節腔内 1 回 1～2 ml 注入。

成 績：慢性関節リウマチは著効 4 例，有効 5 例，無効 2 例。関節捻挫は著効 2 例，有効 2 例。

慢性関節リウマチの症状（疼痛，歩行障害など）に著明な効果があり，その効果はイブシロンよりすぐれ，臨床的作用持続時間は 4～7 日のようであった。

トランス型 AMCHA (トランサミン) の抗プラスミン作用について

神戸大学医学部生理学教室

教授 岡本 彰 祐

慶応義塾大学医学部生理学教室

高田 由美子

岡本 歌子

I. 序 論

1948 年来、岡本 (S) らは、長沢らの化学者グループとの緊密な協同研究により、抗プラスミン物質に対する広汎な組織的実験を行ない、*s*-Amino-caproic acid (EACA) が強い抗プラスミン作用をもち、しかも生体に対する毒性がきわめて少ないことを報告した (1953)¹⁾。その後 Sarkar は、EACA の関連物質の抗プラスミン作用を追究したが、EACA が、その類縁物質中最強の作用を示すことを確認した (1958)²⁾。

1962 年、さらに岡本らは、4-Aminomethylcyclohexane-1-carboxylic acid (AMCHA) が EACA よりもはるかに強い抑制物質であることを報告した³⁾。また AMCHA には、理論的に 2 種の立体異性体が存在することが考えられた。岡本らはこの 2 種の異性体をそれぞれ分離し、その作用を検討し、一方は強い抗プラスミン作用を有するが、他はその作用を示さないことを報告した (1964)。また、この 2 種の異性体のうち、強い抗プラスミン作用を示すものはトランス体 (トランサミン) であり、他はシス体であった⁵⁾。本論文はそれらの作用を、*in vitro* および *in vivo* において、さらに詳細に研究したもので、トランサミンの臨床応用に基礎的事実を提供するものである。

II. 実験成績

A. 試験管内抑制に関する研究

プラスミン系に対するトランサミンの抑制作用を、EACA のそれと比較しながら検討した。

イ) 実験方法

フィブリン分解作用の定量

Astrup のフィブリン平板⁶⁾および Lassen の加熱フィブリン平板⁷⁾を使用し、フィブリン膜の溶解を溶解面積 (mm²) の大きさによって定量した。使用したフィブリン平板は凝固蛋白の含量が 0.2% になるように作製した。

被検試料の 0.03 ml を平板上に落とし、37°, 18 時間放置後の溶解面積を測定した。

フィブリン分解抑制作用の定量

EACA または AMCHA を平板内終濃度が 10⁻¹~10⁻⁵ M になるように、あらかじめフィブリノーゲン液中に溶解しておき、これにトロンビンを加えてフィブリン膜を作製し、EACA 平板、または AMCHA 平板を作った。これらの平板上に被検液を落とし、抑制物質を含まない平板上での溶解との差から抑制作用を検討した。とくにストレプトキナーゼ (SK) によるフィブリン分解作用を対象にする場合には、フィブリン平板中にヒトの乾燥血漿より下記のようにして作製したオイグロブリン液をブロアクチベーターとして含ませた。

オイグロブリン液の作製

ヒトの乾燥血漿を浄水で 7% 溶液とし、これに冷水を加えて 20 倍に希釈し、0.5% 酢酸で pH を 5.2 にし、得られた沈澱を遠心分離して元の血漿の量の生理食塩水に溶解して使用した。

組織アクチベーターの作製

Astrup⁶⁾ の記載のように作製したブタの新鮮な心臓のアセトン乾燥粉末より、Astrup & Albrechtsen⁸⁾ の方法で抽出した。この抽出液はインヒビターを除外してあると言われる。

材 料

フィブリノーゲンは Armour Laboratories の Bovine Fraction I を使用し、トロンビンは持田製薬株式会社の局所用トロンビンを使用した。平板作製には、いずれも使用直前に pH 7.75 の碳酸緩衝液で溶解した。

トリプシンは持田製薬株式会社の結晶トリプシンを使用した。

ストレプトキナーゼは Lederle Lab, American Cynamid Co. の Varidase を使用した。

EACA および AMCHA は第一製薬株式会社の合成品の純末を使用した。

ロ) 成 績

実験 1 trans および cis-AMCHA の抑制作用の比較

実験方法の項に記したように、種々の割合に cis またはトランサミンを含んだフィブリン平板を作製し、その上に SK (1000 u/ml または 100 u/ml) あるいは前記の豚心臓アクチペーターを 0.03 ml 滴下し、37° で 18 時間放置後、フィブリン膜の溶解面積を測定した。cis またはトランサミンはそれぞれ 10^{-3} M を作り、第 1 表のような割合に両者を加えた。

第 1 表

Comparison of the antifibrinolytic activities between two isomers of AMCHA.

Mixing ratio of both isomers (10^{-3} M)		Lysed area (mm ²) by streptokinase		Lysed area (mm ²) by pig heart activator
Trans	Cis	30 u.	3 u.	
4	0	68	25	105
3	1	112	25	136
2	2	—	56	206
1	3	187	76	298
0	4	300	168	440
0	0	300	144	468

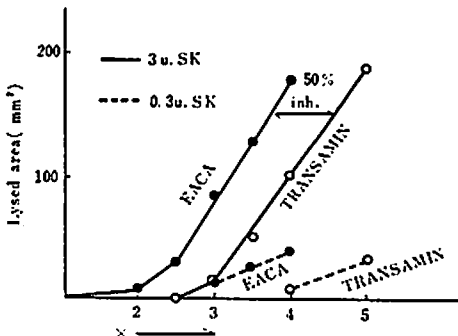
The figure in the table represents an average value of the lysed areas of 2 points on 2 different plates.

これらの平板中には上記のヒト血漿オィグロブリン液が、フィブリンノーゲン、トロンピン液 12 ml に対し、0.5 ml 加えてある。このオィグロブリンを含まないフィブリン平板では、本実験に使用した程度の単位の SK ではフィブリン溶解は認められなかった。加えられたヒト血漿オィグロブリンは、この系では SK に反応するプロアクチペーターとして働いている。

cis およびトランサミンの抑制は第 1 表に示す通りで、cis 型 100% の場合には抑制は全く認められず、加えられた trans 型の量が増すにつれて抑制が増加した。

実験 2 トランサミンおよび EACA の抑制作用の比較

第 1 図 Conc. of EACA or TRANSAMIN : 10^{-3} M



Inhibitory effect of EACA or TRANSAMIN on fibrinolysis caused by streptokinase. Each point represents an average value of lysed areas of 2 points on 2 different plates.

オィグロブリンを含んだ標準フィブリン平板、EACA 平板、トランサミン平板上に 100 u/ml および 10 u/ml の SK を 0.03 ml ずつ滴下し、その溶解面積から、トランサミンの抑制作用を EACA のそれと比較した。

結果は第 1 図に示す。

この実験において、対照の標準平板上の溶解を 50% 低下させるに必要なトランサミンの量と EACA の量とを比較すると、前者は後者の約 1/10 である。すなわちトランサミンは EACA の約 10 倍の抗プラスミン系作用を有する。

実験 3 プラスミンに対する抑制作用

EACA またはトランサミンを含んだ加熱フィブリン平板上にプラスミン液を滴下し、プラスミンに対するこれら抑制物質の作用を比較した。(第 2 図)

EACA およびトランサミンはともに活性化されたプラスミンに対する抑制作用は少なく、両者の抑制作用の差も著しく少ない。SK のフィブリン溶解作用の 50% 抑制に対しては、トランサミンは $1/2 \times 10^{-4}$ M で十分であったがプラスミンに対しては約 10^{-2} M が必要である。

実験 2 および 3 の結果からわかるように、トランサミンの抑制作用は、EACA 同様にプラスミン系の活性化過程において、とくに意義を持つものと思われる。

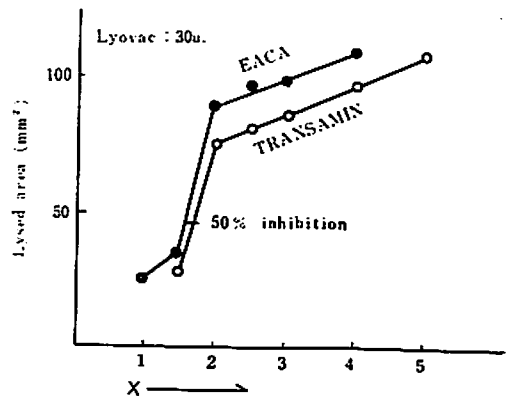
実験 4

組織アクチペーターのプラスミノーゲン活性化に対する抑制作用を比較するために、EACA 平板またはトランサミン平板上に、豚心より作製したアクチペーター液 0.03 ml を滴下した。

成績は第 3 図に示す。

組織アクチペーター作用にたいして、トランサミンは SK 活性化作用同様に強い抑制作用を示した。この作用

第 2 図 Conc of EACA or TRANSAMIN : 10^{-3} M



Inhibitory effect of EACA or TRANSAMIN on fibrinolysis caused by plasmin (Lyovac Merck). Each point represents an average value of lysed areas of 2 points on 2 different plates.

は 50% 抑制を示す点で、EACA の約 8 倍であった。

実験 5

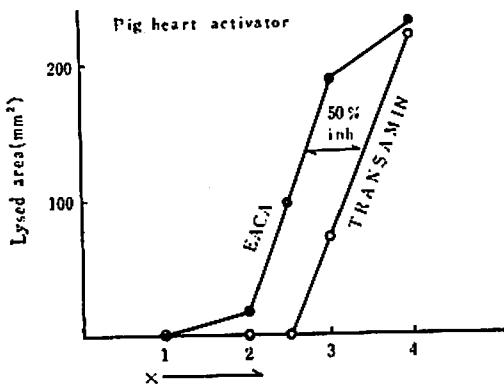
トランサミンは、試験管内では強い抗プラスミン作用を示すが、生体に投与された場合に血中で cis-AMCHA に isomerization を起こしはしないかという疑問が残る。この間に答えようとして次の実験を企画した。

血漿（人乾燥血漿より作製）1.8 ml と 1% トランサミン溶液 0.2 ml とを混合し、37° で 3 時間 incubate した。incubation 前および後の混合液に 10 倍量の 1% ピクリン酸を加えて除蛋白し、遠心、上清中のピクリン酸を、Dowex 2-×8 の column (2×5 cm) を通過させることにより除去した。この effluent 中には、存在する AMCHA は少なくとも 90% 以上移行する。こうして得られた AMCHA 溶液について抗プラスミン作用を測定した。

作用の測定は effluent をさらに第 2 表のように緩衝液で希釈し、その各々を同量の標準血清に加え、この血清を用いて SK 活性化試験を行ない incubation 前後のフィブリン塊溶解時間を比較した。

結果は第 2 表に示すように、incubation の前後において、ほとんど溶解時間の差が認められなかった。すなわち、37° で 30 分間、人血漿と共存させてもトランサミンの作用は変化しなかった。作用の点からみて isomerization は起こっていないものと思われる。

第 3 図 Conc of EACA or TRANSAMIN: 10⁻²M



Inhibitory effect of EACA or TRANSAMIN on fibrinolysis caused by tissue activator. Each point represents an average value of lysed areas of 2 points on 2 different plates.

第 2 表

SK-activated fibrinolysis time (min.) with TRANSAMIN effluent.

Dilution of effluent	4×	8×	32×	128×	control (without effluent)
Before incubation	16.5	11.5	8.0	6.0	5.5
180 min. after incubation	16.5	11.5	8.25	6.0	5.5

B. 生体内抑制に関する研究

飼ウサギおよび人間にトランサミンを投与し時間をおいて採血し、血清の SK 活性化プラスミン値を測定し、トランサミンのプラスミン系抑制作用を EACA と比較して測定した。

イ) 実験方法

動物実験では、体重 3~2.8 kg の飼ウサギを使用し、抑制物質の投与は耳静脈への注射または水溶液の経口投与で行なった。

人間では、後述の表に示すような健康人男女に経口的に抑制物質の粉末を 1 度に投与した。

SK 活性化試験は岡本他⁹⁾の方法を使用した。ただしウサギの血清の場合には人間の場合の 10 倍量の SK (終濃度 1000 u) を使用した。

ロ) 成績

実験 1

3 匹ずつのウサギに、10 mg/kg トランサミン, mixed AMCHA (33% トランサミンを含む), EACA の生食溶液を耳静脈より注射し、時間を追って他側の耳静脈より採血し、そのまま凝固させて血清を作り、血清の SK 活性化プラスミン値を測定した。SK 活性化プラスミン値に対する抑制は第 4 図に示すような経過で変化する。

図の縦軸の % 抑制は、注射前の溶解時間 (分) を 100 とした時のフィブリン塊溶解時間の延長値である。

なおトランサミン 20 mg/kg の投与では、注射後 6 時間を経過しても、なお抑制が非常に強く、測定の限界に入ってこなかった。

実験 2

3 匹ずつのウサギにそれぞれトランサミン, EACA を 10 mg/kg ずつ経口的に投与し、循環血中の抗-SK 活性化プラスミン値を追跡した。結果は第 5 図に示す。

測定方法、成績の表現はすべて実験 1 と同様である。

10 mg/kg EACA 投与では抑制作用は、投与後 6 時間ではわずかに認められるにすぎなかったが、トランサミンの場合には、16 時間まで微弱ながら抑制作用を認めることができた。

実験 3

健康人男女 6 人ずつを 1 グループとし、各グループにトランサミン 1 g, 0.5 g, EACA 10 g, 5 g の粉末を 1 度に経口投与し、投与後 2 時間, 6 時間, 12 時間の血清の抗-SK 活性化プラスミン値を測定した。結果は第 6 図に示したが、トランサミン 1 g の示す抑制効果は投与後 2 時間では EACA の 5~10 g に、6 時間では 10 g の抑制効果に匹敵した。

またトランサミン 0.5 g は EACA 5 g の抑制効果には匹敵した。

10 g の EACA を投与した健康人 6 名中 1 名に悪心、軽度の下痢が認められたが、トランサミン 1 g を投与した 8 名には何ら副作用を認めなかった。

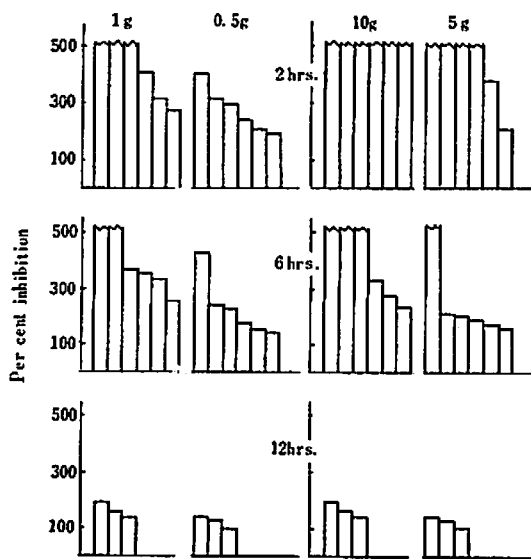
III. 考 察

抗線溶物質の研究の歴史はかなり古い。

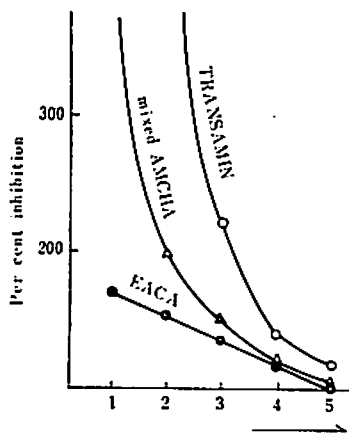
Rosenmann ら¹¹⁾ は、すでに 1938 年に、ビタミン類の線溶現象に対する抑制作用を研究し、ビタミン B₂ が線溶抑制作用をもっていることを報告した。しかしその抑制作用はきわめて弱い。その後 Ginsburg et al (1952)¹²⁾ は polyamino acids の線溶抑制作用を検討し、poly-lysine が強い作用を示すことを記載した。しかし poly-lysine は溶血作用が強く、酵素抑制作用もまた特異的ではなかった。

1953 年、岡本 (S) らは強い抗プラスミン物質として

第 6 図 Antifibrinolytic effect of the oral administration of EACA or TRANSAMIN to men.

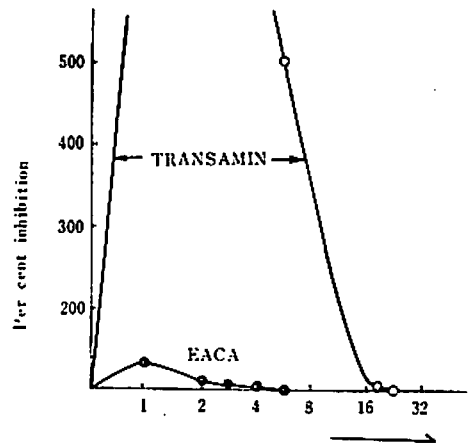


第 4 図 Hours after administration



Antifibrinolytic effect of the intravenous administration of EACA, mixed-AMCHA or TRANSAMIN to rabbits. 10 mg/kg of EACA, mixed-AMCHA or TRANSAMIN was intravenously administered to 3 rabbits respectively. Ordinate indicates percentage of the retardation of the lysis time estimated by the SK activation test. Each point represents an average value of 3 blood samples obtained from 3 different animals.

第 5 図 Hours after administration



Antifibrinolytic effect of the oral administration of EACA or TRANSAMIN to rabbits. 10 mg/kg of EACA or TRANSAMIN was orally administered to 2 rabbits respectively. Ordinate indicates percentage of the retardation of the lysis time estimated by SK activation test. Each point represents an average value of 2 blood samples obtained from 2 different animals.

の ϵ -Amino-caproic acid (EACA) について報告し、本物質は毒性がきわめて少なく、臨床的に高プラスミン状態の治療に使用しうることを記述し¹⁾、抗プラスミン療法の基礎を確立した。またさらに彼らは 4-Aminomethyl-cyclohexane-1-carboxylic acid (AMCHA) が EACA と同じ作用機序をもって、さらに強い抗プラスミン作用を有することを報告した²⁾。しかし AMCHA は、その sample により、しばしば抗プラスミン作用がかなり異なっていた。一方、理論的に AMCHA には 2 種の立体異性体が存在することが考えられていた。この 2 種の異性体、trans および cis-AMCHA をそれぞれ分離することに成功したので、そのおのおのについての抗線溶作用を測定した。

従来報告されていた AMCHA は cis および trans 型の混合体である。純粋のトランサミンの抗線溶作用は極めて強く、in vitro においても in vivo においても本論文に示した実験法では EACA の 5~10 倍の作用を示した。しかし、cis-AMCHA はほとんど作用を示さなかった。したがって従来の混合型の AMCHA の抗線溶作用がしばしば一定しなかったのは、sample によって cis および trans 型の比が異なったためであったと考えられる。

従来、日本においても外国においても、強い高プラス

ミン状態をしめす患者には、1日 10g またはそれ以上の EACA の投与が行なわれていた。しかし、大量の EACA 投与は、悪心、嘔吐、軽度の下痢等の副作用が時に認められ、患者によっては必要を認めながらも投薬を中止するか、減量投与するかしなければならない場合があった。しかし 1g のトランサミンは服用が簡単であり、健康人 8 名の投与では全く副作用が認められなかった。本物質によって抗プラスミン療法に新しい光が投げられたと考えられる。

IV. 結 論

1) cis および trans-AMCHA (トランサミン) の、SK および組織アクチベーターに対する抑制作用を、フィブリン平板法を用いて比較した。cis-AMCHA には、ほとんど抑制作用がなく、トランサミンにのみ強い抑制作用が認められた。

2) 上記の抑制作用は活性化されたプラスミンについてはあまり著明でなく、トランサミンはプラスミノゲンの活性化過程において強い抑制を示すものと理解される。

3) 1) に記した抑制作用は EACA の約 10 倍の強さを示した。

4) トランサミンをウサギに静脈注射または経口的に投与し、血液中の抗線溶作用を検べたが、EACA よりもはるかに強い抑制が認められた。

5) 健康人に経口的に投与したトランサミンは EACA の約 5~10 倍の抑制作用を示した。

6) トランサミンは、血漿の存在下に incubate しても作用の低下を示さなかった。

文 献

1) Okamoto, S. et al.; Refer to American patent, No. 2,939,817 filed in 1953.

- 2) Sarkar, N. K. (1958) Discussion to the paper by Astrup, Symposium X Blood clotting factors, Proc. of the 4 th Int. Cong. of Biochem., p. 165.
- 3) Okamoto, S. & Okamoto, U. (1962) A new potent antifibrinolytic substance and its effects on blood of animals. *Excepta, medica, Int. Cong. Series No. 48.*
- 4a) Okamoto, S. & Okamoto, U. (1962) Aminomethylcyclohexane carboxylic acid : AMCHA, a new potent inhibitor of the fibrinolysis. *Keio J. Med.* 11, 105-115.
- 4b) Oshiba, & Okamoto, S. (1962) Influence of AMCHA on the activity of fibrinolysin (plasmin). *Keio J. Med.*, 11, 117-125.
- 5) Okamoto, S. et al. (1964) Behavior of tissue activator and the action of a series of potent inhibitors on fibrinolysis, X th Int. Cong. of Hemat.
- 6) Astrup, T. & Müllertz, S. (1952) The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem.*, 40, 346-351.
- 7) Lassen, M.; Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. *Acta Physiol. Scandinav.*, 27, 371-376.
- 8) Astrup, T. (1951) Fibrinokinase. *Acta Physiol. Scandinav.*, 24, 267-277.
- 9) Astrup, T. & Albrechtsen, O.K. (1957) Estimation of the plasminogen activator and the trypsin inhibitor in animal and human tissues. *Scand. J. Clin. Lab. & Invest.*, 9, 233-243.
- 10) 岡本歌子・他 (1960) ヒト血清の whole plasmin 値の測定法と測定値の動揺範圍, *綜合医学* 17, 665-669.
- 11) Rosenmann, M. (1938) Über den Einfluss der Vitamine auf die Fibrinolyse und Blutgerinnung VII. *Bioch. Zts.*, 296, 186-192.
- 12) Ginsburg, I. et al. (1952) The action of some water-soluble poly- α -amino acid on fibrinolysis. *Science*, 116, 15-16.

(日本生理学雑誌 27, (4), 1965)

トランサミンの抗プラスミン活性に関する研究

第一製薬中央研究所 研究第二部 生化学研究室

清水 正 夫

青柳 高明

吉田 恭子

I. 緒 言

ϵ -Amino-caproic acid (ϵ -ACA) は前報で述べたいずれの測定法でも、高い抗プラスミン活性を示した。

本報は第 I 報で確立した測定法を用い、 ϵ -ACA の活性を基準にして、より活性の高い抗プラスミン剤の探索、研究をおこなった。

最近、岡本¹⁾²⁾、Lohman³⁾ および万行⁴⁾らが報告した強い抗プラスミン活性を有する 4-Aminomethylcyclohexane carboxylic acid (AMCHA) は著者らの測定法によっても高い抗プラスミン活性を表わすことを認めた。高い抗プラスミン活性を有する AMCHA は立体化学構造のうえから 2 種の異性体を含んでいることが知られている⁵⁾。この 2 種の立体異性体のうち、いずれの異性体が抗プラスミン活性に関与するのであろうか。この問題を研究することは酵素の活性部位と阻害剤の立体化学構造との関連性を理解するうえに、はなはだ興味のあるところである。

第 2 部生化学研究室は協同研究者である第 1 部第 1 研究室によって分離、合成された trans-AMCHA (トランサミン) および cis-AMCHA について、抗プラスミン活性におよぼす異性体の影響を検討した。

第 I 報で述べたいずれの測定法⁶⁾によっても、トランサミンは極めて高い抗プラスミン活性を表わすことを見出した。

しかるに、cis-AMCHA の活性は trans-AMCHA (トランサミン) の活性に比べ 50 分の 1 以下であった。この結果、AMCHA の示した抗プラスミン活性の本態は、trans-AMCHA (トランサミン) であることを確認した。このように立体異性体による著しい活性の違いは、酵素の活性部位を理解するのに極めて重要なことである。この問題を考慮しつつ、酵素の活性に強い抑制を与えるトランサミンの活性が、cis-AMCHA の存在によって、どのような影響を受けるのかについて検討した。

トランサミンの活性は cis-AMCHA の存在によって全く影響されず、直線関係が成立することを確認した。さらにこの結果を応用して、トランサミンに含有されている cis-AMCHA の定量が可能となった。

またトランサミンの ID₅₀ 値が種々な反応系においていかなる変動を示すかについて検討を加えた。

II. 抗プラスミン活性の測定

1. 実験材料および実験方法

実験材料および実験方法は第 I 報に準じた。すなわち測定方法は、基質としてカゼインおよびフィブリンを用いた吸光度測定法とフィブリン塊の溶解時間の測定法である。

2. 検 体

検体は 6-Amino-caproic acid (ϵ -ACA)、4-Aminomethylcyclohexane carboxylic acid (AMCHA) および第 1 部第 1 研究室から分与されたトランサミンと cis-AMCHA である。

III. 測定結果

1. ID₅₀ の決定

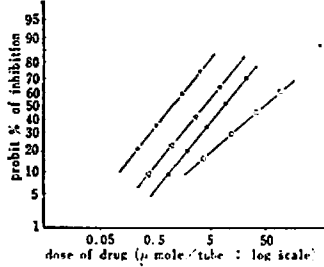
上記の検体の ID₅₀ は、3 つの測定法によって求めた。結果は第 I 図 (a, b, c) に示す。

第 I 表 Relative antiplasmin activity of ϵ -ACA, AMCHA and its stereoisomers

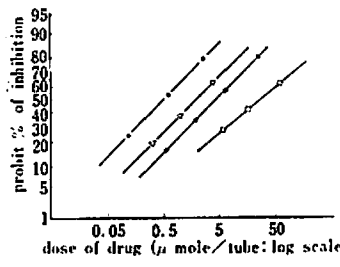
Active Compounds	Caseinolytic System		Fibrinolytic System			
	Extinction		Extinction		Lysis time	
	ID ₅₀ (10 ⁻⁶ mo/le/tube)	Relative activity	ID ₅₀ (10 ⁻⁷ mo/le/tube)	Relative activity	ID ₅₀ (10 ⁻⁶ mo/le/tube)	Relative activity
ϵ -ACA	7.0	1	40.0	1	40.0	1
AMCHA	3.5	2	19.0	2	5.5	7
trans-AMCHA (TRANSA-MIN)	1.0	7	5.0	8	1.5	26
cis-AMCHA	45.0	0.16	280.0	0.14	200.0	0.2

第1図 The relationship between the drug concentration and the probit of % inhibition

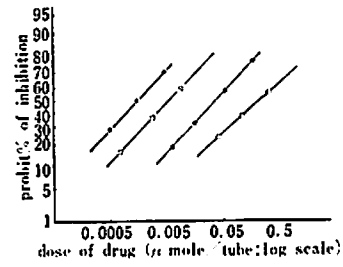
a) Caseinolytic System (extinction)



b) Fibrinolytic System (extinction)



c) Fibrinolytic System (lysis time)



トランサミンの抗プラスミン活性は、第1図(a, b, c)に示したように、いずれの測定法によっても極めて高いことを見出した。各検体の ID₅₀ は、第1図から算出する。各検体の比活性は、ε-ACA の ID₅₀ 値を1として表示した。結果は第1表に示す。

トランサミンの抗プラスミン活性は、第1表にみられるようにいずれの測定法によっても極めて高いことを見出した。一方 cis-AMCHA の活性はトランサミンの活性に比べ50分の1以下である。このように2種の立体異性体が酵素の活性に対し著しく異なる抑制を示すことは、阻害剤の立体化学構造と酵素の活性部位との関係を理解するのに大きな役割を果たすものとする。

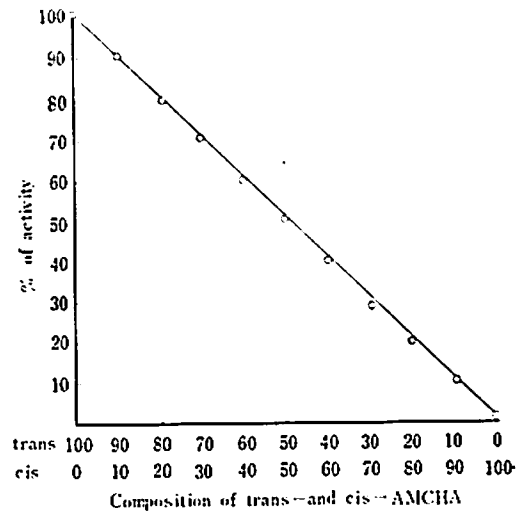
2. 抗プラスミン活性におよぼすトランサミンと cis-AMCHA の検討

前項で述べたように、トランサミンの抗プラスミン活性は極めて高いのに反し、その立体異性体である cis-AMCHA の活性は低い。この実験ではトランサミンの抗プラスミン活性におよぼす cis-AMCHA の影響について検討をおこなった。トランサミンに任意の比率で

第2表 Relationship of antiplasmin activity of mixture of trans- and cis-AMCHA on proteolytic system

Samples		Caseinolytic System		Fibrinolytic System			
trans	cis	Extinction		Extinction		Lysis time	
		ID ₅₀ (10 ⁻⁹ mo-le/tube)	Relative activity	ID ₅₀ (10 ⁻⁹ mo-le/tube)	Relative activity	ID ₅₀ (10 ⁻⁹ mo-le/tube)	Relative activity
100%	0	1.0	100%	5.0	100%	1.5	100
90	10	1.1	91	5.5	91	1.7	83
80	20	1.27	79	6.2	81	1.9	79
70	30	1.4	71	7.3	69	2.2	68
60	40	1.65	61	8.5	59	2.5	60
50	50	1.9	51	10.0	50	3.0	50
40	60	2.41	41	12.2	41	3.8	40
30	70	3.45	29	16.7	30	5.5	27
20	80	4.8	21	22.8	22	8.0	19
10	90	9.1	11	41.6	12	15.0	10
0	100	50.0	2	280.0	1.8	200.0	0.75

第2図 Relationship of antiplasmin activity between trans- and cis-AMCHA



cis-AMCHA を加えた検体は、前述の測定法によって、それぞれの抗プラスミン活性を調べた。すなわち、トランサミン含量が100%から0%までの試料に、cis-AMCHA を0%から100%になるように加える。

それぞれの検体の比活性は、トランサミン(100%)の ID₅₀ 値を100として算出した。

結果は第2表および第2図に示す。

トランサミンに任意の比率で cis-AMCHA を加えた検体はそれぞれ敵段階の希釈系列を作り、ID₅₀ の決定をおこなった。第2表に示したように、一定比率の検体の比活性は、いずれの測定法によっても、ほぼ同一の値としてえられた。上記第2表からえられた、それぞれの比率の検体の比活性は、縦軸に比活性、横軸に trans と cis の含量をとったグラフに挿入する。結果は第2図に示す。

3種の測定法によりえられたそれぞれの検体の比活性は、第2図に示すように、いずれも直線関係が成立することを認めた。この結果、トランサミンの抗プラスミン活性は上述の測定法に関するかぎり、cis-AMCHA の混在によって何等の影響を受けないことが明らかとなった。

トランサミンと cis-AMCHA の抗プラスミン活性の間に直線関係が成立することは酵素の活性部位を理解するうえに興味のあることである。

著者らはこの直線関係を応用して、トランサミンに含まれている cis-AMCHA の酵素学的定量法を確立した。

3. 酵素学的定量法によるトランサミンの純度測定

トランサミンの抗プラスミン活性は、検体に含まれているトランサミンの含量に比例し、cis-AMCHA の存否にかかわらず直線的関係が成立することを認めた。

各種の合成によりえられたトランサミンの純度はこの方法を応用することによって測定した。測定方法は被験検体の試験と同時に、必ず標準検体としてトランサミン (100%) の ID₅₀ を求める。検体純度の測定はトランサミン (100%) からえられた ID₅₀ 値を 100% とし、この値を被験物質の ID₅₀ 値で除した百分率で表わした。

すなわち純度は次の式から算出した。

$$\text{純度} = \frac{\text{トランサミンの ID}_{50} \text{ 値}}{\text{被験物質の ID}_{50} \text{ 値}} \times 100$$

現在 200 以上の検体について、上記の酵素学的定量法を施行しているが、この定量法によってえられた純度は、化学的分離定量法および Gas Chromatography からえられた結果とよく一致している。

すでに報告されている AMCHA の純度は、35% トランサミンと 65% cis-AMCHA の組成であることを認めた。

IV. 異なる反応系によるトランサミンの ID₅₀ 値の検討

すでに述べた反応系によってえられたトランサミンの ID₅₀ 値を基準とし、この ID₅₀ 値が、異なる反応系によってどのような変動を受けるかについて検討を加えた。

線維素溶解酵素系に対する阻害剤の作用機作は諸説が提供されているが、いまだ明解な解答をえていない。この実験は阻害剤の作用機作を考慮し、現在決定した反応系を用い、酵素、基質および阻害剤の添加順序を変

第3表 Comparison of ID₅₀ of TRANSAMIN on Caseinolytic System (Extinction)

No.	Reaction	System	ID ₅₀ (10 ⁻⁶ mole/ tube)
1	Eug+Casein+Buffer+Sample	$\xrightarrow[3 \text{ min in } 37^\circ]{\text{SK}}$ $\xrightarrow{20 \text{ min}}$ PCA	1.0
2	Eug+SK +Buffer+Sample	$\xrightarrow{\text{Casein}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	2.5
3	Eug+SK +Buffer	$\xrightarrow{\text{Sample+Casein}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.3
4	Eug+Casein+Buffer	$\xrightarrow{\text{SK +Sample}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.2
5	Eug+Buffer+Sample	$\xrightarrow{\text{SK +Casein}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.1
6	Eug+Casein+Buffer+SK	$\xrightarrow{\text{Sample}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	∞
7	Casein+Buffer+Sample+SK	$\xrightarrow{\text{Eug}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.0
8	Casein+Buffer+Sample	$\xrightarrow{\text{SK +Eug}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.0
9	Casein+Buffer+SK	$\xrightarrow{\text{Sample+Eug}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.2
10	Buffer+SK +Sample	$\xrightarrow{\text{Casein +Eug}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.2

Eug: Euglobulin, SK: Streptokinase

第4表 Comparison of ID₅₀ of TRANSAMIN on Fibrinolytic System (Extinction)

No.	Reaction	System	ID ₅₀
1	Eug+Buffer+Sample+Thromb	$\xrightarrow[3 \text{ min in } 37^\circ]{\text{SK}}$ $\xrightarrow[5 \text{ min in } 37^\circ]{\text{Fib}}$ $\xrightarrow[25 \text{ min in } 37^\circ]{\text{PCA}}$	5.0
2	Eug+Buffer+SK +Thromb	$\xrightarrow{\text{Sample}}$ $\xrightarrow{\text{Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	4.0
3	Eug+Buffer+SK	$\xrightarrow{\text{Sample+Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	5.6
4	Eug+Buffer+Sample	$\xrightarrow{\text{SK+Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	5.6
5	Eug+Buffer+Sample+SK	$\xrightarrow{\text{Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	5.9
6	Eug+Buffer+SK +Fib	$\xrightarrow{\text{Sample}}$ $\xrightarrow{\text{Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	11.7
7	Eug+Buffer+Sample+Fib	$\xrightarrow{\text{SK}}$ $\xrightarrow{\text{Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	5.3
8	Eug+Buffer+SK	$\xrightarrow{\text{Fib+Sample}}$ $\xrightarrow{\text{Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	6.3
9	Eug+Buffer+Sample	$\xrightarrow{\text{Fib+SK}}$ $\xrightarrow{\text{Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	6.3
10	SK +Buffer+Sample	$\xrightarrow{\text{Eug+Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	3.2
11	SK +Buffer+Thromb+Sample	$\xrightarrow{\text{Eug}}$ $\xrightarrow{\text{Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	4.8
12	SK +Buffer+Fib +Sample	$\xrightarrow{\text{Eug}}$ $\xrightarrow{\text{Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	8.0
13	Thromb+Buffer+Sample	$\xrightarrow{\text{SK+Eug}}$ $\xrightarrow{\text{Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	4.1
14	Thromb+Buffer+SK	$\xrightarrow{\text{Sample+Eug}}$ $\xrightarrow{\text{Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	3.7
15	Thromb+Buffer+Eug	$\xrightarrow{\text{Sample+SK}}$ $\xrightarrow{\text{Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	5.0
16	Fib +Buffer+Sample	$\xrightarrow{\text{SK+Eug}}$ $\xrightarrow{\text{Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	7.0
17	Fib +Buffer+SK	$\xrightarrow{\text{Sample+Eug}}$ $\xrightarrow{\text{Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	7.1
18	Fib +Buffer+Eug	$\xrightarrow{\text{Sample+SK}}$ $\xrightarrow{\text{Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	7.1
19	SK +Buffer+Thromb	$\xrightarrow{\text{Sample+Eug}}$ $\xrightarrow{\text{Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	5.0

Eug: Euglobulin, Thromb: Thrombin, SK: Streptokinase, Fib: Fibrinogen

第5表 Comparison of ID₅₀ of TRANSAMIN on Fibrinolytic System (lysis time)

No.	Reaction	System	ID ₅₀ (10 ⁻⁶ mole/ tube)
1	Serum+Buffer+Sample+SK	$\xrightarrow[5 \text{ min in room-temp}]{\text{Thromb+Fib}}$ $\xrightarrow[25^\circ]{\text{PCA}}$	1.5
2	Serum+Buffer+SK+Sample	$\xrightarrow{\text{Thromb+Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.5
3	Serum+Buffer+Sample	$\xrightarrow{\text{SK+Thromb+Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.5
4	Serum+Buffer+Sample+Thromb	$\xrightarrow{\text{SK+Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.5
5	Serum+Buffer+SK+Thromb	$\xrightarrow{\text{Sample+Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.5
6	Serum+Buffer+SK+Sample+Thromb	$\xrightarrow{\text{Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.5
7	Serum+Buffer+Sample+Thromb+SK	$\xrightarrow{\text{Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.5
8	Sample+Buffer+Thromb	$\xrightarrow{\text{Serum+SK+Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	1.4
9	Sample+Buffer+Fib	$\xrightarrow{\text{Serum+SK+Thromb}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	2.0
10	Sample+Buffer+SK	$\xrightarrow{\text{Serum+Thromb+Fib}}$ $\xrightarrow{\text{PCA}}$	2.0

Thromb: Thrombin, SK: Streptokinase, Fib: Fibrinogen

えることによりトランサミンの ID₅₀ 値におよぼす影響について検討した。

第 3, 4, 5 表に示したように, トランサミンの ID₅₀ 値は種々の反応系によって多少の変動がみられた。しかし一定の反応系を用いる限り, 極めて再現性に富んでいることを確認した。

トランサミンの阻害機構に関しては, 他の実験をおこなったのちに, あわせて考察したい。

V. 考 察

抗プラスミン剤の探索, 研究は, 第 1 報で確立した測定法により施行した。トランサミンはいずれの測定法によっても, 極めて高い抗プラスミン活性を表わすことを見出した。トランサミンの抗プラスミン活性は ϵ -ACA に比べ, 7 倍以上の活性を示した。しかるにその立体異性体である cis-AMCHA の活性はトランサミンの活性に比し 50 分の 1 以下であった。抗プラスミン活性におよぼすトランサミンと cis-AMCHA のいちじるしい活性の差は阻害剤の立体化学構造と酵素の活性部位との関連性を考えるうえに, はなはだ興味のある問題である。また, すでに知られている Oleic acid と Elaidic acid の抗菌力の違い, そして本報で明らかにしたトランサミンと cis-AMCHA の抗プラスミン活性の差は, 薬剤の細菌および酵素に対する作用機作が薬剤の立体化学構造により大きく左右されることが明らかとなった。このように立体化学構造による活性の差は酵素の活性部位の解明および Host-Parasite-Drug relationship を理解するのに大きな役割を果たすものと考えられる。

トランサミンの活性におよぼす cis-AMCHA の影響は cis-AMCHA の存否にかかわらずトランサミンの含量に比例し, 直線関係が成立することを確認した。(第 2 図)。cis-AMCHA は著者等の用いた測定法に関する限り, トランサミンの活性に何等の影響も与えない。この両者の間に直線関係が成立することを応用し, トランサミンに含まれている cis-AMCHA の定量をおこなった。多くの検体について検討した結果, この酵素学的定

量法は化学的分離定量法および Gas Chromatography によってえられた結果とよく一致し, 定量的にトランサミンの純度測定が可能であることを認めた。また, 異なる反応系におけるトランサミンの ID₅₀ 値の変動はすでに決定した反応系を基準にして調べたが, それほどの変動はみられず, ほぼ同一の値がえられることが判った。薬剤の抗プラスミン測定は一定の測定法を用いるかぎり, その活性の比較は可能である。

抗プラスミン剤の作用機作に関しては若干の報告があるが, 未だ明確な結論をえていない。岡本¹²⁾らは, ϵ -ACA および AMCHA の線維素溶解系に対する阻害機構を報告し, また永松⁷⁾, 藤井¹⁰⁾らは Lysine および ϵ -ACA の種々な誘導体を用いて阻害機構を論じている。

抗プラスミン活性の高いトランサミンが線維素溶解系のいずれの段階を抑制するのかは, 今後の問題である。

文 献

- 1) S. Okamoto, U. Okamoto: Keio J. Med., 11, 105 (1962).
- 2) S. Oshiba, S. Okamoto: Ibid 11, 117 (1962).
- 3) K. Lohman, F. Markwardt, H. Landmann: Naturwissen., 50, 502 (1963).
- 4) 万行光男: 生化学, 34, 735 (1964).
- 5) A. Einhorn: Ann., 310, 189 (1900).
- 6) 第 1 報. (抗プラスミン剤の生化学的研究. I 抗プラスミン活性の定量的測定法に関する研究)
- 7) 永松淳雄, 大熊照子, 渡辺満子, 山村雄一: 第 35 回日本生化学会総会, 一般講演 (1962).
- 8) Idem: 第 36 回 Ibid (1963).
- 9) A. Nagamatsu, T. Okuma, M. Watanabe, Y. Yamamura: J. Biochem., 54, 491 (1963).
- 10) 村松 聡, 大西敏男, 藤井節郎: 第 36 回, 日本生化学会総会, 一般講演 (1963).
- 11) 大西敏男, 北島貴美子, 佐藤俊雄, 村松 聡, 藤井節郎: 第 37 回 Ibid (1961).

(日本薬学会関東支部昭和 40 年 2 月例会口頭発表)

新線溶抑制物質トランサミンの作用効果とその臨床的応用

東京大学 吉利内科

講師 安部 英
風間 陸 美

I. はじめに

抗線維素溶解(抗線溶)物質 ε-Aminocaproic acid (ε-ACA) の作用機序ならびにその臨床的効果については、すでに国内外で多くの報告がなされ、著者らもその線溶系における作用点、体外排出、各種生体反応に及ぼす影響および臨床的効果などについて検討してきたが、その後岡本らは Aminomethyl-cyclohexane carboxylic acid (AMCHA) に ε-ACA よりもさらに強い線溶阻害作用があり、しかもその作用はその製造過程に現われる2つの立体異性体のうち、trans型にのみあって cis型には全くないことを認めて、今般この trans型(トランサミン)のみを分離精製したものを入手することができたので(これについて2,3の実験的検討を行なうとともに実地臨床面の)、ことに線溶と密接な関係をもつ出血性素因を有する患者についての効果を観察した。

以下その成績について報告する。

II. 臨床成績

第1表は、大なり小なり出血性素因を訴える10名の患者にトランサミンを1日1~3g、経口あるいは静注の形で2~25日間投与した成績である。その患者の内訳は白血病3例、血友病3例、慢性腎炎2例、特発性腎出血1例、アミロイドーシス1例で、うち5例は死亡して剖検を行ない、内臓諸臓器における出血巣の状況を確認することができた。

すなわち症例1は43才の男子、急性骨髄性白血病であるが、強い歯齦出血が止まらず、本剤の投与を開始したところ、出血はある程度軽快した。しかしその後、また全身状況の悪化とともに出血症状も各所に現われ、ついに全身衰弱で死亡した。

症例2も同様に骨髄性白血病であるが、治療の結果一時的緩解を得て退院し、その後ふたたび大量の消化管出血をおこして入院し、ε-ACAを毎日3g投与と輸血そ

の他の適応加療で一時的止血したが、その後また出血が起こり ε-ACA 3g の投与を再開して、奏効したように思われたが、後に血液像の悪化とともにふたたび下血および皮下出血が増悪したため、ε-ACA 4g の静注を数日間

第1表 トランサミン(ならびに ε-ACA) の臨床効果

番号	氏名	令性	病名	主要症状	投与方法	効果(判定)	副作用
1	斎○彰	43	急性骨髄性白血病	貧血 出血性素因	トランサミン 毎日1gを20 日間服用	(+) 本剤投与後3日目に歯齦出血、その他が軽快したが、その後再び出血性素因が現われた。	なし
2	得○政	45	同上	貧血 腹痛 下血 出血性素因	ε-ACA 毎日 3~6g服用、 後にトランサ ミン毎日1~ 2g服用	(+) 始め ε-ACA による効果を認めたが、後にその作用も衰えたので、トランサミンに切りかえ、一時有効であったが、遂に死亡した。	判定困難
3	中○睦	31	慢性骨髄性白血病	貧血 出血性素因	トランサミン 毎日1~2g を服用	(+) 僅かな出血性素因は間もなく消滅したが、その後全身状況が悪化した。	なし
4	小○田	14	血友病 A	関節内 および 筋内出血	トランサミン 毎日1~2g を3ヵ月間服用	(+) 少なくとも ε-ACA と同様な出血を予防する効果をあげたと思われた。	なし
5	本○野	23	血友病 A	関節内 および 筋内出血	トランサミン 毎日1gを37 日間服用	(+) 自然止血とも思われる緩解があり、その後約1ヵ月間出血を認めない。	なし
6	藤○隆	16	血友病 A	関節内 筋内 および 腔内出血	ε-ACA 毎日 3~9gを服用し て出血防止に 効果を認め、 トランサミン 毎日2~3gで ほぼ同様の効果 があった。	(+) 従来の出血状況に比べて軽かに出血回数や程度が軽減した。	食欲不振
7	田○有	16	慢性腎炎(尿毒症)	頭痛 貧血 血尿	トランサミン 毎日1g 2日 間服用	(+) 血尿に対して特に効果はなかった。	判定困難
8	黄○男	19	慢性腎炎	蛋白尿 血尿	ε-ACA 毎日 8gを27日間 服用した後 トランサミン 毎日2gを15 日間服用	(-) ε-ACA、トランサミンともに血尿に対して効果がなかった。	なし
9	広○隆	31	特発性腎出血	血尿 浮腫	ε-ACA 毎日 3~8gを8ヵ月 間服用し、 その後効果 が衰えたので トランサミン 毎日1~2gを 服用	(+) ε-ACA、トランサミンともに初期には著明な効果があったが血尿は消滅しなかった。	なし
10	久○田	59	類人乳粉	出血性素因 赤血球 貧血	トランサミン 毎日1g 4 2 日間服用	(+) 出血性素因は即時消滅し、白血球のみが減少した。また遂に全身衰弱により死亡した。	なし

当高いが、UK に対しては効果がない。

- 2) 出血性素因を有する患者 10 例に投与したところ、6 例に相当明らかな止血効果があり、他の 4 例ではその効果は不確実ないしは無効であった。しかし特別に認めるべき副作用もないので、試みる価値があり、ことに ϵ -ACA より単位量の示す力価が高く、

少なくとも 3~5 倍としても、 ϵ -ACA に替えて少量で効果を取めることができる。ことに ϵ -ACA が長期連用により効果を失い始めた際の交代薬としてその臨床的価値は高い。

[本報告の一部は昭和 40 年 2 月 20 日第 16 回日本臨床血液学会例会において発表した。]

トランサミンの使用経験

(内科領域)

名古屋大学医学部 日比野内科
勝 見 乙 平

出血性疾患に対する ϵ -Amino-caproic acid (ϵ -ACA) の効果に関しては既にしばしば報告してきたが、今回新抗線溶物質 trans-4-Aminomethyl-cyclohexane-carboxylic acid (トランサミン) を使用する機会を得たので、その臨床的効果、特に止血効果に関して報告する。

研究対象：特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 4 例、再生不良性貧血 1 例、血友病 A 2 例、血友病 B 1 例、肝硬変症 2 例、計 10 例を対象とした。

研究方法：トランサミン投与方法は原則として経口投与とし、投与量は 500~750 mg/日 を基準とし、症例によっては 2,000 mg/日 にまで増量した。投与期間は 10~120 日である。

線溶活性測定法はオイグロブリン溶解時間法 (Buckell 法、正常値 10 時間以上) によった。その他、ITP および再生不良性貧血に対しては、出血時間 (Duke 法、3 分以内) 血小板数 (Fonio 法、21~42 万)、Ca 再加時間 (90~180 秒)、フィブリノゲン量 (Tyrosin 法、200~450 mg/dl) を、血友病に対しては、全血凝固時間 (Lee-white 法、5~13 分)、Ca 再加時間、血清プロトロンビ

ン (Alexander 法、10% 以下) 第Ⅳ因子 (Biggs-Douglas 法、60~170%)、第Ⅸ因子 (福井、梅垣法、70~180%)、フィブリノゲン量を、肝硬変症に対しては、プロトロンビン時間 (Quick 一段法)、プロトロンビン (Rosenfield-Tuft 法、80~130%)、フィブリノゲン量を、それぞれ測定した。

研究成績

症例 1 (第 1 図、第 2 表) ITP 男子 14 才
家族歴、既往歴：共に特記事項なし。

現病歴ならびに現症：1964 年 11 月中旬感冒に罹患、11 月 22 日より突然四肢、軀幹に小出血点多発し 11 月 26 日当科へ受診した。

初診時、血小板数 1.5 万、出血時間 14 分なるも血液凝固系諸因子には著変なく、骨髓巨核球系に顕著な成熟障害を認め、ITP と診断された。なお初診時の線溶活性にはオイグロブリン溶解時間法にて 2½ 時間と亢進が認められた。

治療ならびに経過：12 月 4 日よりトランサミン 750 mg/日 (分 3) を経口投与したところ、出血症状はしだいに軽快し、投与第 8 週目には全く消失した。血小板数には漸増の傾向が認められたが、第 10 週目においても 5.3 万に止まり出血時間には全く改善を認めなかった。

一方カルシウム再加時間、フィブリノゲン量、オイグロブリン溶解時間にはいずれも出血症状の改善とその軌を一にした正常化が認められた。

現在なお、トランサミンの投与を継続中である。
効果判定：有効。

症例 2 (第 2 図、第 3 表) ITP 女子 61 才
家族歴：特記事項なし。

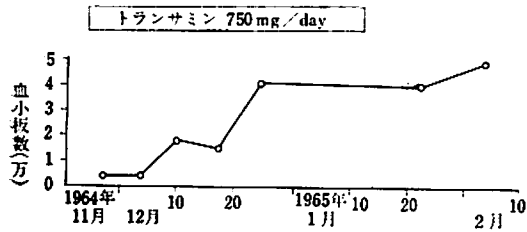
既往歴：ピリン過敏症。

現病歴ならびに現症：1955 年頃より時々鼻出血、皮膚

第 1 表 トランサミンの効果に関する総括

病名	症例番号	オイグロブリン溶解時間 投与前	オイグロブリン溶解時間 効果発現時 または投与終了時	止血効果	凝血学的 検査成績 改善	総合判定
ITP	1	2½	16	+	+	有効
	2	3½	15	+	-	有効
	3	5½	19	+	+	著効
	4	16	5½	+-	-	やや有効
再生不良	5	20	>24	+	-	著効
	6	7	2½	+	-	著効
血友病	7	5	19	+	-	著効
	8	19	>24	+	-	有効
肝硬変症	9	5	2	+	-	無効
	10	2	2	+	-	無効

第1図 症例1 ITP 14才男



第2表 (症例1)

	1964年 26/XI	3/XI	10/XI	17/XI	24/XI	1965年 21/I	4/II
トランサミン投与日数 (週)	0	1	2	3	4	8	10
出血症状	+	+	+	+	+	-	-
血小板数(万)	0.5	0.5	1.7	1.5	4.1	4.1	5.3
出血時間(分)	14			12		15	
Ca 再加時間(秒)	200	250	200	210	220	140	140
フィブリノゲン (mg/dl)	210	180	190	170	240	240	240
Eug 溶解時間(h)	2 1/2	2 1/2	2 1/2	4	4	16	12

点状出血等が発現するようになり、1963年7月当科を受診し、chronic ITP (初診時血小板数4万)と診断され、Prednisolone 30 mg/日、7日間の投与により緩解した。その後同年12月、翌年5月に再発したがそれぞれ Prednisolone 投与により緩解をきたした。1964年10月初旬より四肢に紫斑が出現するようになり、来院した。当時血小板数7.3万、出血時間4分であったが、オイグロブリン溶解時間は3 1/2時間と線溶活性亢進を認めた。

治療ならびに経過：10月19日より11月30日まで、43日間トランサミン750mg/日を経口投与した。出血症状は投与開始後7日間で全く消失したが、血小板数には図に示すように全く増加傾向が認められなかった。一方、当初著明に亢進していた、オイグロブリン溶解時間は、投薬開始後しだいに延長し、4週目には正常値となった。

その後良好な状態を維持したが、1965年2月再び下肢に紫斑が出現し始め現在トランサミンを再投与中である。

効果判定：有効。

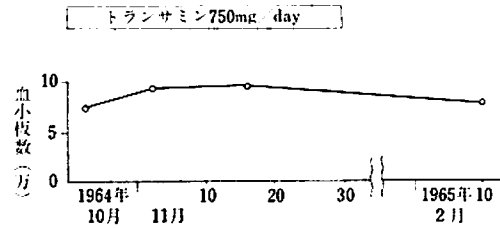
症例3 (第3図、第4表) ITP 女子 31才

家族歴：特記事項なし。

既往歴：1958年より1ヵ年間肺結核にて入院加療(全治)。

現病歴治療ならびに経過：1961年4月全身倦怠感、熱感に続き四肢、軀幹、口腔内に Petechiae 多数出現し当科受診、ITPの診断の下に入院加療(Prednisolone 投与)し緩解退院した。その後3回にわたり血小板数減少し、出血症状が発現したがいずれも Prednisolone あるいは

第2図 症例2 ITP 61才女



第3表 (症例2)

	1964年 19/X	2/XI	16/XI	1965年 8/II
トランサミン投与日数 (週)	0	2	4	投薬終了後 2ヵ月
出血症状	+	-	-	+
血小板数(万)	7.4	9.4	9.6	8.0
出血時間(分)	4	3	5 1/2	16
Ca 再加時間(秒)	150	240	100	
フィブリノゲン (mg/dl)	250	260	260	240
Eug 溶解時間(h)	3 1/2	5	15	>18

e-ACA により良好な緩解を得た。その後定期的に経過観察中のところ、血小板数が1964年11月25日9万、12月14日3.2万としだいに減少し、出血症状の発現は認められなかったが、出血時間は30分以上でオイグロブリン溶解時間5 1/2時間と線溶亢進が認められたので、トランサミン500mg/日を投与した。2週間後には血小板数が32.9万に著増するとともに、線溶活性も正常となった。

1965年1月より投与を中止したが1月18日血小板数27.3万、オイグロブリン溶解時間15時間1月25日血小板数25.4万、オイグロブリン溶解時間12時間といずれも正常域であり、良好な緩解を維持している。

効果判定：著効。

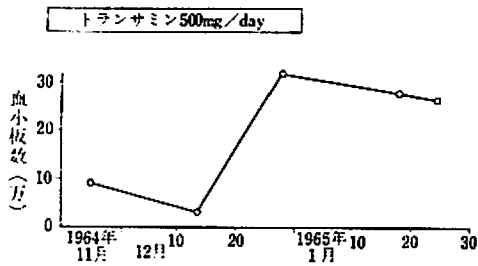
症例4 ITP 女子 45才

家族歴、既往歴：特記事項なし。

現病歴：1964年5月突然重篤な鼻出血、歯肉出血、性器出血、紫斑等を発現し、病名不詳のままに医師に Prednisolone (30 mg, 20日間)の投与ならびに輸血を受けて好転した。同年12月初旬、前回同様の出血症状が出現し、再び Prednisolone 30 mg/日の投与を受けたが、今回は前回のような効果は認められず、出血症状重篤なために1965年1月5日当科へ転入院した。初診時性器出血極めて多量にて貧血状であり、一般状態は不良であった。精査の結果 ITP と診断された。

治療ならびに経過：Prednisolone 30 mg/日の投与が全く無効であったのでこれを中止し、1月17日よりトランサミン750mg/日(分3)を投与したところ、性器

第3図 症例3 ITP 31才女



第4表 (症例3)

	1964年 14/XII	28/XII	1965年 18/I
トランサミン投与日数 (週)	0	2	投薬終了後 半
出血症状	-	-	-
血小板数(万)	3.2	32.9	27.2
出血時間(分)	>30	7 1/2	3
Ca再加時間(秒)	190	110	115
フィブリンゲン (mg/dl)	280	230	
Eug溶解時間(h)	5 1/2	19	15

出血は昼間は軽快したが、夜半より早朝にかけて増悪した。そこで1月27日よりトランサミンを1000mg/日(6時間毎分4)に増量したところ、出血症状の著明な改善を認めた。しかし1月31日より再び大量の性器出血を認めるようになり、トランサミンを2000mg/日に増量するも効なく、その後Betamethasone 10mg/日の大量療法により緩解を得た。なおトランサミン投与期間中血小板数は終始0であり、オイグロブリン溶解時間は投与前16時間であったものが投与終了時には5 1/2時間とかえて増悪した。

効果判定：やや有効。

症例5 再生不良性貧血 女子 37才

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1964年8月(当時妊娠8ヵ月)頃より全身倦怠感を生じ、医師に貧血を指摘され、精査により再生不良性貧血と診断された。9月中旬より皮膚、粘膜に出血症状が出現し、10月8日帝王切開術を受けた。1964年11月25日当科へ転入院した。初診時赤血球数430万、血色素値85%、白血球数3850(内好中球15%)血小板数3万、出血時間39分であり、骨髓は高度に脂肪髄化してほとんど造血能力を認め得なかった。

治療ならびに経過：新鮮血輸血およびPrednisolone投与により一般状態は好転したが、1月24日午後より突然歯肉出血を主体とした重篤な口腔内出血が発現したので、新鮮血200mlとともにトランサミン250mgを20~30分間に点滴静脈内投与したところ、点滴終了とともに

出血症状は劇的に消失した。

しかし4時間後再び同様な出血症状が発現したので1月24日よりトランサミン750mg経口投与を開始した。歯肉出血は内服後30分~1時間で止まり、次の内服前、30分~1時間で再発を繰り返したので1月27日より1000mg/日(6時間毎分4)に増量したところ、翌日より出血症状は全く消失し、2月2日投与を終了したが、その後歯肉出血の再発はない。なおトランサミン投与期間中を通じて血小板数の増加は認められず、またオイグロブリン溶解時間は投与前後を通じていずれも正常であった。

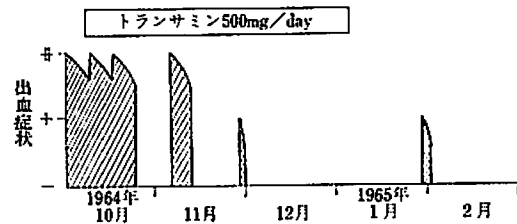
効果判定：著効。

症例6 (第4図、第5表) 血友病B 男子 26才
家族歴：同胞(男子3名、女子3名)の男子1名が小外傷後の大出血にて死亡。その他家系内に出血性素因なし。

現病歴：6才時抜歯後4日間に及ぶ大出血を生じ、その頃から皮下筋肉内出血、関節出血、鼻出血、血尿、小切創大出血等が頻発するようになり、そのため毎年1~2回の入院加療を要していた。1959年7月当科を受診し血友病Bと診断された。

治療ならびに経過：初診時以後一般的止血剤の投与を続けたが、臨床症状の改善は全く認められなかった。1961年12月より、ε-ACA 6gの経口投与を開始したところ、出血症状は著明に改善され、その生活状態はほぼ健康

第4図 症例6 血友病B 26才男



第5表 (症例6)

	1964年 19/X	28/XI	26/XII	1965年 30/I	13/II
トランサミン投与日数 (週)	0	6	13	18	20
出血症状	#	-	-	+	-
凝血時間(分)	40	40	40	60	30
Ca再加時間(秒)	420	480	340	400	600
血清プロトロンビン (%)	44	50	42	50	58
第IX因子(%)	<1	<1	<1	<1	<1
フィブリンゲン (mg/dl)	180	230	210	240	210
Eug溶解時間(h)	7	3 1/2	2	3	3

注：出血症状の項にて、(＃)は安静臥床を要するもの、(+)は野衛可能なものを示す。

患者と同様となり、以後、出血症状の増悪する時期のみ e-ACA を服用し、よく出血管理をなし得ていた。1964年8月中旬より e-ACA の服用を中止したところ、8月下旬より四肢筋肉出血が頻発するようになり、労働不能となった。

10月19日よりトランサミン 500 mg/日 (分2) を経口投与すると第4図のように出血症状は速やかに改善され、現在まで、4ヵ月間にわずか3回の出血症状を認めたのみである。しかしトランサミン投与時においても e-ACA 投与時と同様に先天性欠乏因子 (第IX因子) を初めとして血液凝固系諸因子にはほとんど変動は認められていない。

また本例においてはトランサミン投与開始後もなおオイグロブリン溶解時間法による線溶活性には、改善は認められなかった。

効果判定：著効。

症例7 血友病A 男 16才

家族歴：母系の従弟1名に血友病Aあり。

現病歴：満1才時、腹部紫斑に気づいた。4才頃膝関節出血を発現、以後膝関節出血、皮下出血、鼻出血、小外傷後大出血等が頻発するようになった。

1964年10月17日、当科を受診し、血友病Aと診断された。

経過：同年10月18日よりトランサミン 750 mg/日 を経口投与するに現在まで4ヵ月間全く出血症状の発現を見なくなった。オイグロブリン溶解時間は初診時には5時間と亢進していたが、投与開始後2週目12時間、6週目19時間と急速に改善したが、先天性欠乏因子 (第VIII因子) 活性は、2週目、6週目ともに0であり、全く増加傾向が認められていない。

効果判定：著効。

症例8 血友病A 男 13才

家族歴：出血性素因なし。

現病歴：生後10ヵ月頃よりしばしば関節出血を生ずるようになった。小学校入学後出血症状はしだいに増悪し、1ヵ月の大半を出血症状に終始するようになった。1961年4月11日当科を受診し、血友病Aと診断された。

治療ならびに経過：診断確定後 e-ACA 6g/日 を経口投与するに、出血症状は激減し同年12月中旬に e-ACA の投与を中止したところ、出血症状は急速に増悪し治療前と同様の状態となったので再び投与を開始した。以後数回にわたる投与中止の試みのたびごとに出血症状の増悪を見るため e-ACA 服用を中止し得ず、3年8ヵ月間

6g/日の投与を継続した。1965年1月16日以後、e-ACA 6g/日 をトランサミン 750 mg/日 に変更したが従来と同様良好な状態を維持し得ている。

効果判定：有効。

症例9 (第6表) 肝硬変症 男 48才

家族歴：既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1965年7月下旬頃より食欲減退、全身倦怠感強く、8月13日当科受診。肝硬変症と診断された。

経過：肝庇護食とともに肝硬変症に対する一般的治療を施行した。オイグロブリン溶解時間は初診時は正常であったがしだいに亢進して1月4日には5時間となったので出血症状はなかったが1月4日よりトランサミン 750 mg/日 を投与した。しかしオイグロブリン溶解時間では1月7日1¼時間、1月11日2時間とかわって増悪が認められ、かつ出血症状も発現しないので投与を中止した。

効果判定：無効。

第6表 症例9 肝硬変症 48才 男

	1964年 26/XII	1965年 4/I	7/I	11/I
トランサミン 750 mg/日	0	0	3	7
VK ₁ 30 mg/日	0	4	7	11
出血症状	—	—	—	—
プロトロンビン時間 (秒): 正常対照 (秒)	30.5 (11.0)	12.6 (11.0)	14.2 (10.0)	12.3 (10.8)
プロトロンビン (%)	30	63	42	47
フィブリノゲン (mg/dl)			188	198
オイグロブリン 溶解時間 (h)	>24	5	1¼	2

症例10 (第7表) 肝硬変症 男 58才

家族歴、既往歴：特記事項なし。

現病歴：1964年夏頃よりしだいに全身倦怠感および下肢に浮腫を生じ、11月には腹部膨満感を感ずるようになった。11月30日当科を受診し肝硬変症と診断された。

経過：肝庇護食とともに肝硬変症に対する一般的治療を施行した。1月7日オイグロブリン溶解時間2時間と著明な線溶亢進が見られたので、出血症状はなかったが

第7表 症例10 肝硬変症 58才 男

	1965年 7/I	11/I	25/I	30/I
トランサミン 750 mg/日	0	4	18	23
VK ₁ 30 mg/日	0	4	18	23
出血症状	—	—	—	—
プロトロンビン時間 (秒): 正常対照 (秒)	15.0 (10.0)	13.4 (10.8)	14.3 (10.5)	13.6 (10.5)
プロトロンビン (%)	36	40	35	48
フィブリノゲン (mg/dl)	167	160	165	173
オイグロブリン 溶解時間 (h)	2	3	3	2

トランサミン 750 mg/日 を投与したが、オイグロブリン溶解時間には1月11日3時間、1月25日3時間、1月30日2時間と変化が認められなかった。

効果判定：無効。

考案ならびに結論

1) 上述のように ITP 4例、再生不良性貧血1例、血友病3例、肝硬変症2例、計10例に、トランサミンを投与し、著効4例、有効3例、やや有効1例、無効2例を得た。その中、出血症状発現症例は7例であるが、止血効果はいずれの症例においても顕著なものが認められた。しかし、オイグロブリン溶解時間法による線溶活性は、トランサミン投与後延長ないしは正常化したもの6例、不変ないしは増悪したもの4例であり、止血効果との間には関連性は少ない。また、投与前の線溶活性と止血効果との間にも一定の関連性は認められなかった。このような現象は、線溶現象の全身性と局所性との問題

とも関連し、なお今後の課題であろう。

2) 投与量は、止血効果を目的とした場合は、一般的には500~750 mg で充分と考えられる。なお、従来、上述のような症例に対するわれわれのイブシロン投与量は、4.5~6 g/日 である。特殊な症例に対してはさらに大量が必要であろう事は当然である。

3) 有効血中濃度持続時間は、症例4 (ITP)、症例5 (再性不良性貧血) の成績より見ると静脈内投与の場合は4時間以内、経口投与の場合は6時間以内と考えられる。なお、症例5の成績から、本剤の消化管よりの吸収は相当に速やかなものと考えられる。

4) 副作用については、特に認むべきものはなかった。

なお、上述の成績の中、血友病に関するものは、昭和40年、日本内科学会総会、シンポジウム (分担課題、血友病の治療) において、また、ITPに関するものは、昭和40年、日本臨床血液学会において発表済である。

抗線溶剤トランサミンの使用経験

岡山大学砂田外科教室

教授 砂田 輝武 講師 志水 浩

森本 接夫 重本 弘定

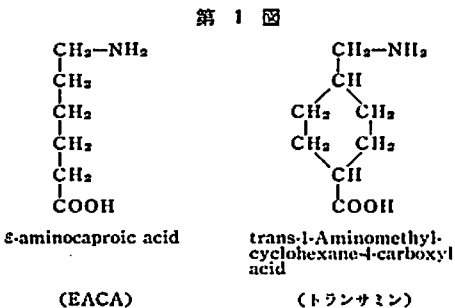
藤山 登 大本 武千代

線維素溶解現象は1769年 Morgagni が急死体の血液が流動性であることを認めたのに始まり、1893年 Dastre によって Fibrinolyse と命名された。また1937年 MacFarlane が胆嚢摘出術後の患者の血餅が翌朝完全に溶解したのをみとめて以来、臨床上線維素溶解現象がクローズアップされ、大量出血、ショック、癌、産科疾患、血友病、各種薬物中毒、アレルギー疾患、肺、脾、前立腺の手術、レントゲン照射等により起こり易いとされている。

岡山大学砂田外科教室でも人工心肺による心臓手術の際、この現象がしばしばみられ、ときに術後の出血に悩まされることがあってから、大量出血につづいて心臓手術時の線溶現象の研究に取り組んできた。

線溶の予防および治療剤として古くからフィブリンノーゲン、新鮮血、血清アルブミン分画、抗血友病性グロブリン¹⁾、soy bean inhibitor、コーチゲン、血小板輸血、各種止血剤が用いられてきた。しかし1954年岡本により開発された ε-Aminocaproic acid (EACA) に強力な抗線溶作用のあることがわかって以来、現在これがほとんど唯一の治療剤として広く用いられている。ついで同じく岡本ら(1961)により EACA よりさらに強力な抗線溶作用をもつという 1-Aminomethyl-cyclohexane-4-carboxylic acid (トランサミン) の立体異性体の trans のものが発表された(第1図)。

著者らはこのトランサミンの効力を実験ならびに臨床例(23例)について EACA と比較検討した。

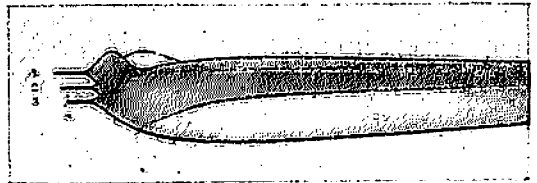


[A] 実験的検討

(1) Thrombelastograph (TEG) による検討

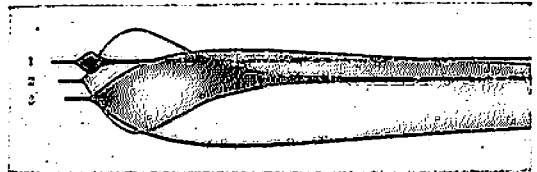
健康人のクエン酸血漿 1 ml につき、ストレプトキナーゼ 100 単位を加えカルシウム液を添加して TEG でみると、溶解時間 3 分という強い線溶を起こす。ついで同じ血漿にあらかじめ穏々の濃度の EACA またはトランサミンを加えてからストレプトキナーゼ 100 単位/ml を加えて TEG で測定した(写真 1, 2, 第1表)。

写真 1



1. SK 100 u/ml + EACA 10 μg/ml 添加
2. SK 100 u/ml + EACA 25 μg/ml 添加
3. SK 100 u/ml + EACA 50 μg/ml 添加

写真 2



1. SK 100 u/ml + トランサミン 0.1 μg/ml 添加
2. SK 100 u/ml + トランサミン 0.1 μg/ml 添加
3. SK 100 u/ml + トランサミン 10.0 μg/ml 添加

第1表

血漿混入液			r	k	ma	Lysis time
SK (u/ml)	EACA (μg/ml)	トランサミン (μg/ml)	(分)	(分)	(mm)	(分)
100	0	0	5.0		2	3.0
100	10	0	5.0		12	10.0
100	25	0	5.0	6.0	21	長い
100	50	0	4.0	10.0	25	
100	0	0.1	4.0		6	4.5
100	0	1.0	4.0	3.5	31	39.0
100	0	10.0	4.0	8.0	28	

これによるとトランサミン 1 $\mu\text{g/ml}$ 含有血漿の溶解時間 (39 分) は EACA 10 $\mu\text{g/ml}$ 含有血漿の溶解時間 (10 分) と EACA 25 $\mu\text{g/ml}$ 含有血漿の溶解時間 (測定出来なくらい長い) との間に相当し、トランサミンは EACA の 10~25 倍の効力を示す。

(2) ユーグロブリン溶解法による検討

von Kaulla 法に従って健康人よりユーグロブリン液を作り、この液 1 ml にストレプトキナーゼ 5 単位を加え、トロンビンにより凝固を起こさせると 2~3 分で溶解する。そこでこのユーグロブリン液にあらかじめ種々の濃度の EACA またはトランサミンを加え、これにストレプトキナーゼ 5 単位/ml を加えて各々の溶解時間を測定した。

測定値を両対数グラフで示すと (第 2 図)、EACA とトランサミンはともに直線で互いに平行となるのでいずれの濃度にもトランサミンと EACA の効力比は同じとなり約 5.6 倍を示す。この他 2 人の健康人について実験を行ない、いずれも同じ傾向を示し、いずれも 5.3 倍を示した。3 回の実験を平均すると 5.4 倍であった。

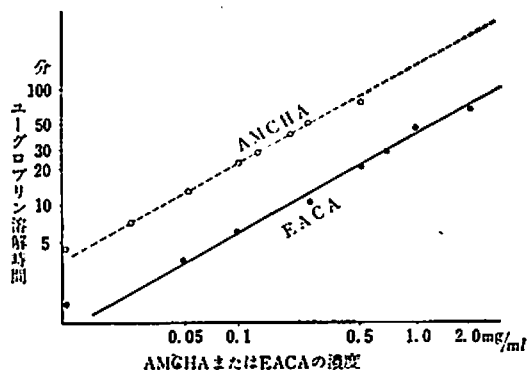
(B) 臨床例における検討

昭和 31 年から 37 年まで 7 年間に砂田外科で行なわれた心疾患を除く major surgery 3,218 例中、線溶を示したものは僅か 8 例にすぎない (ショック 1, 胃痛+ペクチ病 1, 大動脈狭窄症 1, 大動脈瘤 1, 肺結核 2, 気管支拡張症 2)。一方すでに発表したように人工心肺による心臓手術においては 29 例中 7 例 (24.1%) に線溶の発現 (全血溶解) をみている²⁾。そこで線溶の最も強く発現する体外循環終了後に EACA を予防的に用いてからは全例完全に線溶の発現を予防しえている。投与量は種々の実験により体重 kg 当たり 0.25 g が適当であることはすでに発表した³⁾。

そこで前述の実験より EACA の代わりにトランサミンを EACA の 1/5 量 (0.05 g/kg) と 1/10 量 (0.025 g/kg) の 2 群に分けて用いた (第 2, 3 表)。

(1) 線溶発現の有無

全血溶解法および TEG を用いて



検討したが EACA およびトランサミンを投与した例では 1 例も線溶の発現をみなかった。

(2) 胸腔ドレンよりの出血量の比較検討

EACA もトランサミンも用いなかった 18 例、EACA 0.25 g/kg 使用した 11 例、トランサミン 0.05 g/kg 使用した 12 例およびトランサミン 0.025 g/kg 使用した

第 2 表 トランサミン 0.5 g/kg 使用例

No.	氏名	年齢 (才)	性	病名	手術法	灌漑時間 (分)	最低温度 (°C)
1	吉○ 瑞○	11	♀	心室中隔欠損症	欠損部閉鎖	76	20.8
2	岩○ H○	5	♀	心室中隔欠損症	欠損部閉鎖	32	27.0
3	岡○ 旬○	9	♀	大動脈狭窄症	弁口開大	151	20.2
4	荒○ 和○	19	♀	心室中隔欠損症	欠損部閉鎖	13	28.6
5	細○ 勝○	17	♂	バルサルバ瓣破裂症	欠損部閉鎖	70	21.6
6	畑○ 子○	3	♀	心房中隔欠損症	欠損部閉鎖	10	33.7
7	松○ H○	6	♀	心室中隔欠損症	欠損部閉鎖	16	34.0
8	吉○ 知○	16	♂	右心室瘤	根治手術	86	22.8
9	西○ 文○	17	♂	僧帽弁狭窄症	弁切開	31	33.6
10	片○ 悦○	11	♀	僧帽弁狭窄閉鎖不全症	弁成形	81	33.4
11	田○ 洋○	12	♀	心室中隔欠損症	欠損部閉鎖	87	26.0
12	田○ 光○	16	♂	心房中隔欠損症	欠損部閉鎖	18	33.8

第 3 表 トランサミン 0.025 g/kg 使用例

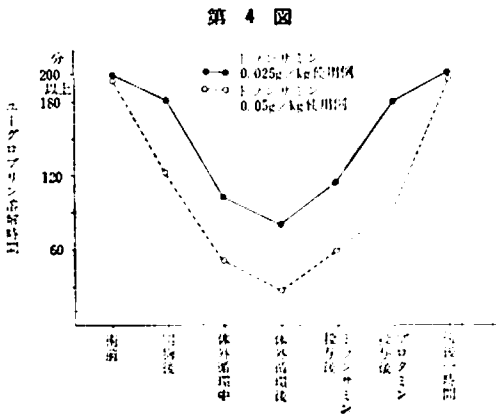
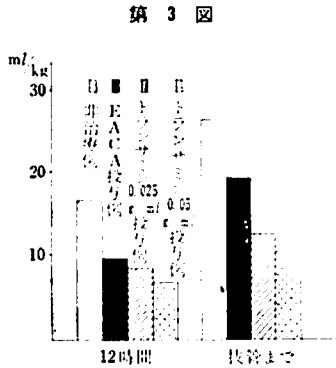
No.	氏名	年齢 (才)	性	病名	手術法	灌漑時間 (分)	最低温度 (°C)
13	安○ 敏○	35	♂	僧帽弁閉鎖不全症	弁成形	100	30.2
14	櫻○ 流○	15	♂	心室中隔欠損症	欠損部閉鎖	88	27.8
15	藤○ 純○	16	♀	心房中隔欠損症	欠損部閉鎖	16	32.0
16	水○ 誠○	19	♂	心室中隔欠損症	欠損部閉鎖	36	27.6
17	市○ 哲○	21	♂	大動脈弁狭窄閉鎖不全、僧帽弁狭窄症	弁移植、弁切開	236	24.3
18	奥○ 崇○	5	♀	心房中隔欠損症	欠損部閉鎖	9	33.8
19	岡○ 修○	23	♂	大動脈弁狭窄閉鎖不全、僧帽弁狭窄症	弁移植、弁切開	181	26.9
20	太○ 恒○	7	♂	心房中隔欠損症	欠損部閉鎖	15	33.6
21	村○ 清○	11	♀	心房中隔欠損症	欠損部閉鎖	7	33.5
22	細○ 晃○	7	♂	心室中隔欠損症	欠損部閉鎖	31	32.2
23	田○ 正○	15	♂	心室中隔欠損症	欠損部閉鎖	22	34.5

11例について術後12時間目および抜管時までの胸腔ドレンよりの出血量を比較検討した。非治療例, EACA 使用例, トランサミン 0.025 g/kg 使用例, トランサミン 0.05 g/kg 使用例の順に出血量は少なくなっており, 術後12時間までの出血量では EACA 使用例は非治療例より 42.2% 減少し,

トランサミン 0.025 g/kg 使用例は EACA 使用例より 12.5%, さらにトランサミン 0.05 g/kg 使用例はその 0.025 g/kg 使用例の 17.8% 減少している。胸腔ドレン抜管時までの総出血量も同じ傾向を示し, EACA 使用例は非治療例よりも 26.3%, トランサミン 0.025 g/kg 使用例は EACA 使用例より 34.1%, トランサミン 0.05 g/kg 使用例は 0.025 g/kg 使用例より 17.3% 減少しており, トランサミンは EACA より有効で, しかも 0.05 g/kg 使用の方がより有効であった (第3図)。

(3) ユーグロブリン溶解時間の比較検討

トランサミン 0.05 g/kg 使用例は 0.025 g/kg 使用例



より低体温を併用した例が多く, 従ってトランサミン使用前にすでに前者の方が溶解時間が短縮している。これにトランサミンを投与すると 0.05 g/kg 使用例は 30分から 60分へ, 0.025 g/kg 使用例は 82分から 114分へと延長しており, 術後1時間目ではいずれも正常値に回復している (第4図)。

考按ならびに結論

実験的に TEG を用い EACA とトランサミンの線溶に対する効力を比較するとトランサミンは EACA の 10~25 倍の効力を示し, ユーグロブリン溶解法によると 5.4 倍を示す。前者では血漿を用い, 線溶阻止系を合わせて測定しており, 後者では線溶阻止系を除去したユーグロブリンで測定しているという測定法の差と EACA とトランサミンでは多少その作用機序が異なるので測定法により効力の差が出たものと考えられる。他の文献によっても効力の比は 5~26 倍と報告されている。

そこで人工心肺による心臓手術時に EACA の 1/5 量 (0.05 g/kg) と 1/10 量 (0.025 g/kg) のトランサミンを使用したところ, いずれも術後胸腔ドレンよりの出血量は EACA 使用例より減少し, ユーグロブリン溶解時間はトランサミン使用前に恐らく低体温の影響により 0.025 g/kg 使用例よりも 0.05 g/kg 使用例の方が短縮を示しているのに出血量はむしろ減少しており, これはトランサミンの量が多いためと考えられる。

以上実験的並びに臨床的経験からトランサミンは EACA の 1/5~1/10 量を用いるのが適当と考えられる。

文 献

- 1) 砂田輝武ほか: 抗血友病性入血漿(AHP)に関する知見, 診断と治療, 50: 183, 1962.
- 2) 砂田輝武ほか: 体外循環における線維素溶解現象—その成因と対策—, 臨床外科, 19: 178, 1964.
- 3) 重本弘定: 外科領域における線維素溶解現象—主として Thrombelastogram による研究—, 岡山医学会雑誌, 74: 869, 1962.

抗 Plasmin 剤トランサミンの泌尿器科領域における適応

東京大学医学部泌尿器科

教授 高安久雄 助教授 西浦常雄

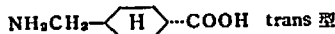
講師 高崎悦司 講師 米瀬泰行

山本隆司 足立卓三

島野栄一郎

はじめに

AMCHA すなわち Aminomethylcyclohexane-4-carboxylic acid は神戸大岡本教授により開発され、ε-Aminocaproic acid (EACA と略記) より強力な anti-plasmin 作用のあることが見られた。その後の研究により AMCHA には cis 型と trans 型の異性体の存在することが明らかとなり、その trans 型 (トランサミン) はことに強力な anti-plasmin 作用つまり anti-activator 作用のあることが発見された。



そこでこのトランサミンを泌尿器科領域の次の疾患に使用してかなりの効果を得たので報告する。

I 特発性腎出血例, II 腎腫瘍出血例および腎実質侵襲手術例, III 前立腺肥大症例, IV その他の症例

なお、尿中 activator の測定は先に発表したように Fibrin plate method¹⁾ に従った。

I 特発性腎出血例

本疾患はすでに発表したように²⁾ 1 症候群と解釈すべきであり現在の泌尿器科的諸検査で病因の不明な腎出血を称している。本疾患には Plasmin 活性の高値のものが多いこともすでに発表した²⁾。以下に述べる症例には新鮮例と EACA 大量投与により止血し得たが再び rebound を起こして再出血を認めた例および EACA 無効例とトランサミンで止血し、後 EACA に切り替えた 3 群に分けられる。

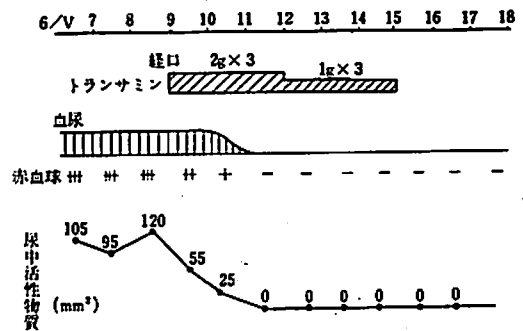
a 新鮮例

1) 荒○重○, 男, 26 才, 左腎出血

第 1 例は 4 ヶ月来の血尿を主訴として来院。膀胱鏡的に左腎出血を認める以外に泌尿器科的諸検査および血液学的所見に異常なく、本疾患としてトランサミンを経口

的に 2g を 4 回に分服投与すると第 1 日目より尿中 activator の著しい低下を認め、3 日目には顕微鏡的にも止血し、尿中 activator も 0 を示したので投与量を 1g に減じ、さらに 3 日間追加投与を行ない、投与中止後 5 日にわたる activator は 0 であり以後出血を認めていない (第 1 図)。

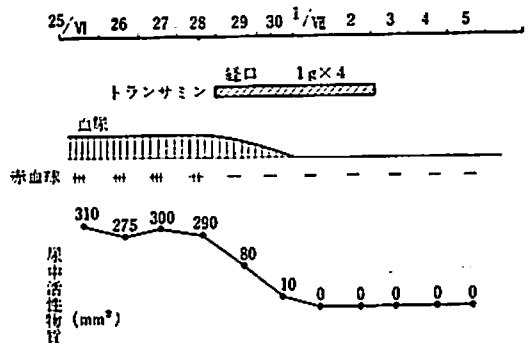
第 1 図 荒○重○, 男, 26 才, 左腎出血



2) 大○里○, 男, 59 才, 左腎出血

第 2 例は 38 年 1 月頃より時々血尿があり、39 年 6 月より血尿が持続、左腎出血を認める以外は諸検査で異常所見を認めない。尿中 activator はかなりの高値を示したが本剤 1g を 4 回分服させると急激な低下を示し、投与 3 日目で 0 を示し血尿も認められなくなり、投薬は 4

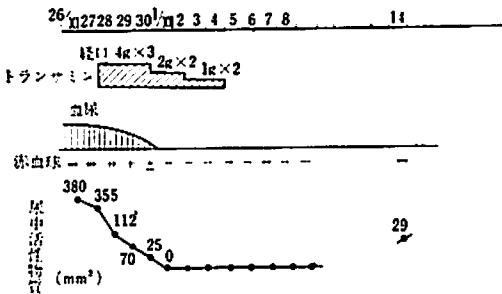
第 2 図 大○里○, 男, 59 才, 左腎出血



4) 伸〇ハ〇, 女, 52 才, 右腎出血および遊走腎

第4例は4年来の血尿を訴え右遊走腎および血尿以外には異常所見を認めなかった。EACA 1日量 10g を3週間投与したが無効であった。10日間の間隔を置いて本剤投与を行なった。尿中 activator は 350 mm² 以上を示していたが、本剤1日量 4g 4回分服を行なうと activator は低下し3日目で 25 mm² となり 2g, 1g と投薬を漸減しても 0 を示し血尿を認めない。投薬中止後 10日目の尿中 activator は 29 mm² を示したが血尿を認めなかった(第7図)。

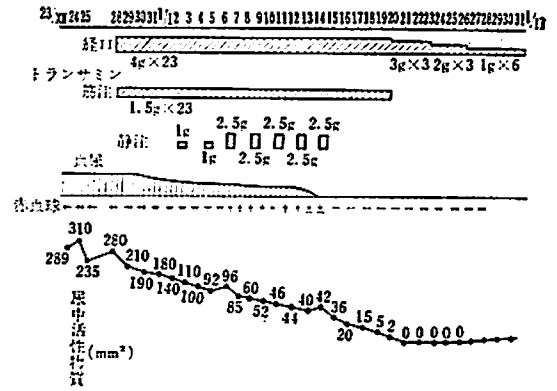
第7図 伸〇ハ〇, 女, 52 才, 右腎出血および遊走腎



5) 木〇常〇, 男, 40 才, 左腎出血

第5例は3年来の血尿を訴えていた。諸検査で異常所見なく左腎出血を認めるのみであった。EACA 1日量 50g 10日間投与しても無効であり、その他の薬剤でも全く効果がみられなかった。そこで入院させて本剤の投与を開始した。投与前の尿中 activator はそれほど高値を示していない。本剤を経口的に 1日量 4g 4回分服、筋注を1日3回計 1.5g の投与を始めた。尿中 activator の低下は徐々にあり、血尿の改善をみない。そのため隔日に本剤 1g をついで 2.5g と静注追加した。尿中 activator はしだいに低下し本剤を計 120g 投与時に初めて血尿が消失しその後 2日目で activator も 0 を示し投与開始 23日目で経口投与のみとし 3g と減量した。さらに徐々に投与量を漸減しても activator は 0 を示している。その後血尿の出現を約 5ヵ月間にわたるも認めていない。このような大量投与を行なったものは他に 2例存在するが軽度の悪心、下痢などを訴えるがさしたる副作用は現在までに認められていない(第8図)。

第8図 木〇常〇, 男, 40 才, 左腎出血



おさえ再び漸減してゆき約半年間を要して止血し得た(第9図)。

2) 井○と○, 女, 27才, 左腎出血

数ヵ月来の血尿を主訴として来院。左腎出血を認める以外諸検査で異常所見を認めない。

本剤2g 4回分経口投与開始。尿中 activator は徐々に低下を示し、投与11日目に顕微鏡的血尿も消失したが尿中 activator は10mm²であった。投薬中止後第1日目の尿中 activator は25mm²とやや上昇を示していた。その後感冒のため来院せず約10日の間隔をおいて来院時は肉眼血尿を示し、尿中 activator もかなり亢進していた。今回はEACAに切り替え20gを4回分服で7日間投与すると図のようにしだいに activator の低下がみられ7日目に顕微鏡的血尿は消失し activator は8mm²を示していた(第10図)。

第1表

氏名	性	年令	1日最高尿量	全投与量	止血に要した期間
1 荒○重○	男	26	2g	9g	3日
2 大○里○	男	59	1	4	3
3 金○剛○	女	26	2	8	3
4 坂○和○	男	22	1	5	3
5 平○か○よ	女	54	2	14	3
6 島○岩○	男	29	2	10	3
7 峯○太○	男	38	3	21	4
8 越○忠○	男	59	3	11	4
9 中○三ノ	女	60	4	28	4
10 仲○ハ○	女	52	4	18	4
11 坂○広○	男	23	5	30	5
12 藤○三○	女	45	2	14	5
13 加○岡○	女	21	4	28	5
14 柴○幸○	男	23	4	28	5
15 梅○照○	女	38	2	18	6
16 小○悦○	男	25	2	28	7
17 星○三	男	45	6	58	8
18 白○俊○	男	17	4	26	9
19 林○	男	30	6	51	10
20 伊○正○	男	16	5	60	10
21 井○と○	女	27	2	24	11
22 鈴○す○	女	34	6	68	14
23 蛭○清○	男	44	8	135	17
24 広○長○	男	30	10	162	18
25 木○常○	男	40	8	162	20
26 西○征○	男	20	10	105	1時止血その後再発に無効
27 五○正○	男	20	10	98	無効
28 小○藤○	男	17	4	40	他剤で止血

この2例は感冒による Stress のため rebound を起こして再発をみた例であるが本剤の抗 activator 作用は7~8倍 EACA より強力であろうと考えられる。

トランサミンの antiplasmin 作用は in vitro では fibrin を基質として EACA の26倍³⁾とされているがわれわれの臨床例に用いた経験では7~8倍と考えられる。特発性腎出血を対象として28例に本剤を使用し25例を止血し得た。なお未止血例の中1例は他薬剤で止血し、1例は本剤10gを7日間投与して止血し漸減途中で運動を行ない rebound し以後止血し得ない。他の1例は本剤を含めたあらゆる薬剤に抵抗し動脈造影により動静脈吻合の疑いをおかれ近く腎切除の予定である(第1表)。

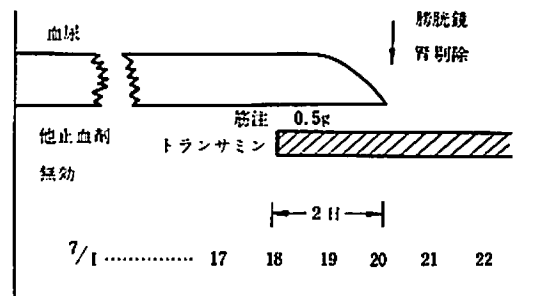
II 腎腫瘍出血例、腎実質侵襲手術例

腎実質は中等度の組織 activator を有する器官であり前項の特発性腎出血は Plasmin 活性の亢進のため起こると考えられるのであるが他の疾患における腎実質からの出血に対しても本剤は有用である。

1) 北○弁○, 男, 57才, 右腎腫瘍

血尿を主訴として入院。凝血のため尿閉となりしばしば膀胱洗浄を繰り返していた。膀胱鏡検査でも著しい出血のためその部位確認が不可能であった。種々の止血剤の使用に抵抗して血尿は改善されなかった。排泄性腎孟像で右側は上腎杯にやや軽度の圧迫像がみられるがほぼ正常であり、左側は全く正常であった。そこで右腎腫瘍の疑いがおかれた。本剤0.5g筋注を2日間行なうと尿はほとんど清澄となり(第11図a)膀胱鏡検査で尿管口の発赤および尿管口よりの軽度の血尿が確認され直ちに手術が行なわれ右腎の Grawitz's tumor であることが認められた。術中出血量1,500g, 手術時間122分, 別出腎重量650g。術後2日間本剤0.5gが筋注され以後EACA6gが9日間投与され経過良好で退院し後照射療法を行ない現在健康で仕事に従事している。

第11図a 北○弁○, 57才



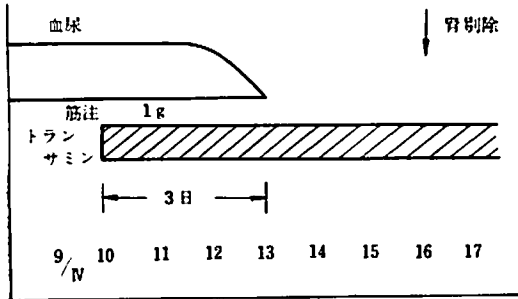
2) 池○成○, 男, 65才, 右腎腫瘍

本年2月初旬肉眼血尿を認めたことがあり4月5日突然凝血を混じた軽度の血尿があり尿閉の状態となって

救急患者として来院。

導尿を行なって入院。本剤 1g を 3 日間筋注すると尿はほとんど透明となり (第 11 図 b) 膀胱鏡所見、排泄性腎盂像、逆行性腎盂像より右腎腫瘍の診断が確定された。腫瘍はかなり周囲と癒着していたが出血量は予想したより少なく手術は順調であった。術中出血量 340g、手術時間 70 分、剔出腎重量 350g。剔出腎の上部 2/3 は腫瘍で占められ剖面では凝血性血腫が数個認められた。病理組織学的には Grawitz's tumor であった。術後 2 日間本剤 1g その後 7 日間 0.5g 投与して順調な経過をとり後照射をうけ退院して健康である。

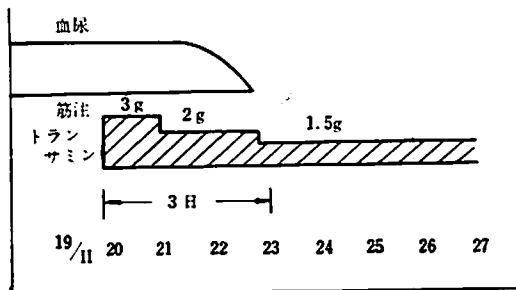
第 11 図 b 池○成○, 65 才



3) 山○金○郎, 男, 82 才, 右腎腫瘍および前立腺肥大症

突然の血尿および尿閉を主訴として入院。排泄性腎盂像では右腎の排泄を認めず左腎もやや排泄が不良であるがほぼ正常と認められる。本剤 3g を 1 日間、2g を 2 日間筋注を行なうと尿は清澄となり (第 11 図 c) 以後 1.5g 投与を続行し逆行的にカテーテル挿入をこころみましたが前立腺腫のため挿入不能で腎疾患診断不明のまま先ず前立腺切除術を行なうこととした。かなりの貧血 (赤血球 321 万、ザリー値 55%) のため輸血を繰り返しつつ本剤 1.5g を 20 日間筋注を術前に行ない恥骨上式前立腺切除術を行なった。術中出血量 470g、手術時間 85 分、剔出腺腫重量 30g (第 2 表) 術後本剤 1g を 7 日間筋注して肉眼的血尿は消失し以後 0.5g を 14 日間筋

第 11 図 c 山○金○郎, 82 才



注追加した。この患者は術後の老人性呆けのため留置カテーテルを長くおいて採尿したが前立腺切除術後逆行性腎盂造影により右腎腫瘍が確定された。家人の希望で腎別除は行なわれずに約 2 ヶ月の後に退院したが血尿はその後認められなかった。

4) 有○光○, 男, 26 才, 先天性両側水腎症

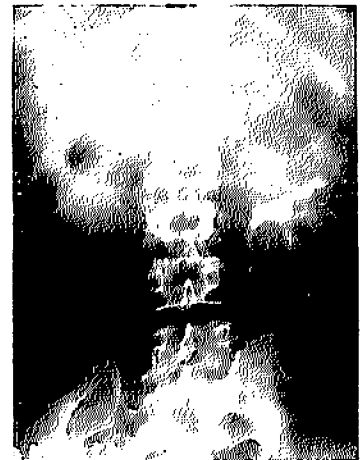
排泄性腎盂像および逆行性腎盂像でかなり巨大な両側水腎症と診断され 1 年前に左腎の形成術が行なわれ今回は右腎の形成術が行なわれた。右腎盂尿管の形成術が施行されるとともに腎盂尿管吻合部の負担軽減のため腎瘻術が行なわれた。術後腎実質に行なった腎瘻部より著しい出血が認められた。抗生物質、止血剤の投与にもかかわらず出血が軽減しないので術後 3 日より本剤 0.5g 筋注を 5 日間行なうと出血は著しく減少し尿はほとんど清澄となり術後の経過も順調で退院した。

5) 曾○美○子, 女, 31 才, 左腎杯憩室

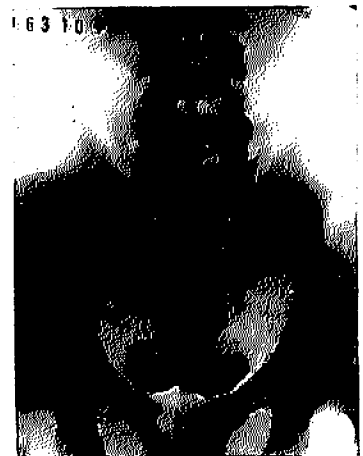
排泄性腎盂像および逆行性腎盂像で左上腎杯の欠損ないし圧迫像を認め左腎囊胞ないし左腎腫瘍の術前診断が行なわれた。術前に本剤 0.5g 筋注が 3 日間前準備された (第 12 図 a, b)。

手術により左腎杯憩室であることが確認され腎部分切除術が施行された。術中出血量 427g、手術時間 128 分。術中出血量はかなり軽減させることができた。術後 EACA 8g 静注を 7 日間、4g 静注を 7 日間行なって後出血もなく順調に経過して退院した。

第 12 図 a



第 12 図 b



第 2 表

氏名	年齢	合併症	心電図所見	血圧 (mm Hg)	腎機能 (PSP%)	腎機能 (2時間値)	IP像	トランサミン術前投与	麻酔術式	術中出血量 (g)	手術時間 (分)	別出眼血 (g)	トランサミン術後投与	肉眼的血尿消失期 (日)	カテーテル抜去期 (日)	摘 要
1 中川三三	71	肺動脈狭窄、左室肥大	正常	152-75	60	正常	正常	0.5g×5	全麻 恥骨上	77	50	20	0.5g×5	3	3	頤 調
2 石井昌	73	/	正常	120-68	75	正常	正常	1g×3	腰麻 恥骨後	205	80	60	1g×15	6	7	頤 調
3 小嶋操	61	/	正常	115-80	50	正常	正常	0.5g×3	腰麻 恥骨後	355	105	35	0.5g×7	8	10	サントリーニュー服薬からの出血多く尿床から出血
4 三〇仁一郎	66	/	左室肥大、冠不全	178-118	60	正常	正常	1g×3	腰麻 会陰式	360	83	25	/	10	14	心電図所見より術後投与を行わず
5 長〇徹	61	胆石症	正常	120-68	65	正常	正常	1g×5	腰麻 恥骨上	415	65	65	1g×10	6	9	頤 調
6 山〇金〇郎	82	右腎腫瘍	冠不全、冠不全、右室Pブロック、心室性期外収縮	152-90	65	正常	右腎排泄(一)左腎やや不良	1.5g×20	腰麻 恥骨上	470	85	30	1g×7 +0.5g×14	7	— (1.5月)	老人性呆け、カテーテル抜去期延引
7 長〇栄〇郎	66	/	正常	148-98	43	正常	正常	1g×3	腰麻 恥骨上	740	160	15	1g×3 +0.5g×11	6	9	術中かなり出血、術者は初心者
8 水〇朝〇郎	64	/	正常	150-98	60	正常	正常	1g×3	腰麻 恥骨上	849	106	10	1g×12 +0.5g×4	10	14	術中かなり出血、術者は初心者
9 竹〇仁〇	72	/	冠不全	186-120	65	正常	正常	(局所使用)	全麻 恥骨後	204	55	35	0.5g×21	18	21	術後かなり血尿がつづく
10 釜〇庄〇	69	/	冠不全、右室Pブロック、心室性期外収縮	180-100	65	正常	正常	— (局所使用)	全麻 恥骨上	223	85	10	0.25g×12	10	21	術後血尿の程度つよし
11 田〇健〇	75	膀胱結石	冠不全、心室性期外収縮	160-80	60	正常	—	—	全麻 恥骨後	300	50	30	0.5g×10	5	10	頤 調
12 滝〇貴〇	63	/	正常	120-68	55	正常	正常	—	腰麻 会陰式	369	75	34	0.5g×7	4	13	頤 調
13 松〇次〇	63	/	正常	110-60	65	正常	正常	—	腰麻 会陰式	460	75	55	EACA 4g×7	5	14	頤 調
14 竹〇 宏	62	胆石、冠不全	冠不全	130-90	60	正常	正常	—	腰麻 恥骨後	179	64	10	術後5日後で後出血 EACA 16g×12 8g×4 4g×3	21	28	術後5日後で後出血、膀胱をくり返し凝血を除く
15 田〇新〇郎	61	膀胱腫瘍	正常	160-100	85	正常	正常	—	全麻 恥骨上	1,689	210	10	1g×2 +0.5g×11	13	— (留置中)	膀胱部分切除、尿床にガーゼをかける、術後投与で血尿減少

注 * トランサミン筋注は1日晨・夕2回に分けて注射した。

III 前立腺肥大症例

前立腺ことにその外腺は高度の組織 activator を含む器官として知られている。また、前立腺肥大症の腺腫切除術は止血の困難なものとされている。従来より手術後の前立腺腫床からの湧出性出血に対して EACA の止血効果が報告されてきた¹⁵⁾⁶⁾。今回は術前に本剤投与で前準備を行なった例と前準備を行なわなかった例とを比較検討した。EACA 投与はその心電図所見を参照して行なうべきことが言われているが⁷⁾⁸⁾、本剤投与によってもこの点を特に留意した。第 2 表に示すように麻酔は心電図所見に異常のあるものは気管内麻酔を行ない、膀胱腫瘍の合併症を有する症例 15 は手術時間が延引することを予想して全麻とし他は腰麻の下に行なった。腎機能および排泄性腎孟像をみると PSP 試験で症例 3, 7, 12 でやや低下を示すが排泄性腎孟像は正常であり、右腎腫瘍合併の症例 6 は PSP 試験は正常である。本剤筋注に対する尿中排泄は岡本ら⁹⁾によるとかなり速やかであることが述べられている。

15例の本剤使用例は腎機能からみて薬剤の蓄積ないし overdosis の危険が少ないと考えられる。前立腺腫切除術における出血量および手術時間は術者の手術手技の巧拙

に影響されることが大であるが本剤で前処置を行なうとかなり術中出血量を軽減せしめ得ると考えられる。症例 3 は Santorini の静脈叢を鉤で損傷してかなり出血させたが腫床からの出血は少量であった。症例 7, 8 は術者が初心者であるため相当量の出血が術中にみられた。本剤は術後投与によって後出血を防止止血効果を促進させて留置カテーテルの抜去期間を短縮し得るようである。心電図所見からみて術前投与を行なわなかった症例 11, 12, 13, 14, 15 は術後出血がかなり認められたので術後投与が注意しながら行なわれ、肉眼的血尿消失期を短縮しカテーテル抜去期を短くし得たようである。症例 13 は EACA 4g を 3 回に分けて静注した。症例 14 は心電図所見より前投与を行なわずに手術も極めて順調に行なわれたが術後 5 日目で後出血を起こし表のように EACA の大量投与を行ない膀胱洗浄を繰り返して凝血を除き、肉眼的血尿の消失に 3 週間を要しカテーテル抜去までに 4 週間を要した。症例 9, 10 は心電図所見から前投与を行なわず術中に本剤を浸したガーゼで腫床を 3 分間圧迫した。湧出性出血はみられず腫床が確実にみられたので通常のように止血を行なったところ術後の血尿の程度は相当強く心電図所見を考えあわせて本剤の

少量筋注を行ない肉眼的血尿の消失および留置カテーテルの抜去までに期間を要した。症例 15 は膀胱腫瘍の合併のため膀胱部分切除術もともに行なったが腺床からの出血が強いので Freyer 法で腺床にガーゼタンポンを行なった。術後本剤筋注を行なったが第 2 日目まで朝 1 回みの筋注にすると夜分に血尿の程度が強くなるので他の例と同様に朝夕 2 回に分けて筋注を行ない 13 日目に肉眼的血尿は消失した。カテーテル抜去は術式、術創の状態によってその期日が異なるが本剤使用により留置期間は短縮し得ると考えられる。

IV その他の症例

a 血清液症例

本症には種々の治療がなされているが Plasmin 活性型のものには抗 Plasmin 剤が有効であり¹⁰⁾、発育不全型のものには蛋白同化ホルモンが有効とされている¹¹⁾。

渡○和○郎, 31 才

2 年来血清液を認めていた。尿所見は正常、精液中に多数の赤血球を認める。精液および尿の結核菌培養陰性、

蝕診所見正常、精囊腺造影像異常なし(第 13 図)。

4 ヶ月来蛋白同化ホルモン投与に効果認めず、ついで抗炎症剤、抗生物質、止血剤、蛋白同化ホルモン投与を約 8 ヶ月間行なったが無効。そこで EACA 6g を約 4 週間投与して幾分軽快したが全

治せず EACA 12g に増量して 2 ヶ月間経過をみたが全治せず 2 ヶ月間の投与中止期間を置いて本剤 4g 4 回分服を 7 日間行なうと精液中に赤血球を証明せずその後 5 ヶ月間の経過も全く良好である。

b 出血性膀胱炎症例

本疾患についても EACA による治療経験が報告されているが¹²⁾、本剤投与によっても著効を得た。

1) 中○安○, 女, 19 才, 本剤使用例

20 日来の排尿痛、血尿、頻尿を主訴として某医を訪ねテトラサイクリンの筋注、膀胱洗浄を約 7 日つづけたが症状軽快せず来院(テトラサイクリン注射後 10 日)。膀胱鏡検査を行なうと膀胱内景全面にわたって発赤、出血

点が認められた。そこで本剤 4g 4 回分服の経口投与とともに本剤 5% 液 10 ml (0.5g) の膀胱内注入を開始した。翌日には排尿痛は消失し頻尿もとれてきた。4 日間の同様の投与の後に膀胱鏡検査を行なうと出血点は消失し、膀胱内景もほとんど正常化し膀胱頸部に軽度の発赤を認めるのみとなり尿所見も正常となった。尿培養の結果は大腸菌で感受薬剤はコリマイシンとの報告からコリマイシン内服を 5 日間その後に併用して治療した。

2) 小○健○, 女, 28 才, 本剤無使用例

排尿痛、血尿、頻尿を主訴として来院。膀胱鏡所見では全面に発赤出血点を認めた。膀胱洗浄を行ない 0.1% リバノール液 10 ml を膀胱内に注入。これを 7 日間つづけたが主訴はあまり改善しなかった。7 日後の膀胱鏡所見では三角部から頸部にかけて発赤出血点が残っており前壁および側壁に軽度の発赤と少数の出血点が認められた。尿培養の結果は大腸菌で感受薬剤はコリマイシンであり、この内服と膀胱洗浄を行ない主訴の消失と尿所見の改善に約 12 日を要した。

Kinin 様物質が炎症、毛細血管透過性および pain producing substance として考えられているが¹³⁾、Kinin を活性化する機構に plasmin の介在が論じられており¹⁴⁾、本剤がこれを阻止すると考えられる。

c 膀胱部手術症例

1) 小○泰○, 女, 30 才, 膀胱腫瘍

1 昨年頸管妊娠、前置胎盤で子宮別除術を行なった。この時出血傾向が強く 6,000g 程度の出血量がありショック状態となった。その後回復したが術後 2~3 ヶ月で腎からの尿の漏出に気づき今回転科入院した。心電図所見は正常血圧は 115-60、腎機能は PSP 試験 2 時間値 75%、膀胱鏡所見で右尿管に接してその内側に約 0.5cm 程度の瘻孔が確認された(第 14 図)。排泄性腎盂像では左側は正常、右側は軽度水腎の状態であった。血液学的検査では出血時間および凝固時間の軽度延長を認める以外は著変なく血液化学所見も異常をみない。そこで前回の子宮別除時の出血は Plasmin 活性によるものと想像された。腰麻のもとに高位切開で膀胱を開き瘻孔切除術および右尿管移植術を行なった。この時術中に点滴筋注の中に本剤 1g を混注した。術中出血量 261g、手術時間

第 13 図



第 14 図



170分。術中術後の経過は良好であり術後7日間本剤1g筋注が行なわれ血尿も著しくなく術後14日で留置カテーテルを抜去した。

2) 貴○正○, 男, 28才, 萎縮膀胱

昭和39年12月腎結核の診断のもとに右腎切除。約30mlの容量の萎縮膀胱のため膀胱形成術を行なう目的で入院。心電図所見は正常、血圧128—98、腎機能はPSP試験2時間値で75%、排泄性腎盂像は左ほま正常、血液所見正常。血液化学で肝機能軽度不良以外は異常なし。全麻のもとに膀胱形成術(S状結腸利用)、点滴静注内に本剤2gを混注す。術中出血量420g、手術時間227分。術中の経過良好で術後は本剤投与を行わず術後19日で留置カテーテルを抜去した。

d 辜丸別除症例

見○正○, 男, 20才, 右辜丸血腫

本年2月虫垂切除後右辜丸の無痛性腫脹に気づき来院。腫瘍は大鶏卵大、表面平滑、かなりの硬度を示す。皮膚との癒着はなく軽度の圧痛がある。右辜丸腸瘍の疑いで直ちに手術。右辜丸別除術後辜丸に割を入れると血腫が認められ組織学的にも血腫であり辜丸実質は萎縮を示していた。術後の経過は順調で抜糸と同時に退院した。退院後2日目に右陰囊の腫脹を訴え救急患者として再入院。術創の一部は吻開し手拳大の血腫が認められ湧出性出血が著しい。血液学的所見は出血、凝固時間が軽度延長を認める以外は異常所見がみられない。そこで術創をひらき凝血をとり除いたが湧出性出血が著しいが血管からの出血はみられない。偽辜丸を入れ、本剤を浸したガーゼで圧迫タンポンして著しい止血効果を認めたので術創を閉じ術後本剤1gを2回に分けて静注2週間、0.5g筋注を1週間行なって経過良好で退院した。

おわりに

トランサミンはその強力な抗 activator 作用のため Plasmin 活性亢進の結果起こる出血状態には極めて速効性のある凝固促進作用を示して止血効果をたかめるものである。

1) 特発性腎出血に関しては、EACAの7~8倍に相当する臨床効果を示し一応こころみてる薬剤であると考えられる。

2) 腎実質部からの出血に関してはかなり優れた止血効果を示す。

3) 前立腺肥大症の手術に関しては術前および術中に本剤を使用する時には腺床の止血には通常以上の細心の注意を払わないとかわって後出血が強くなるおそれがある。術後投与は心電図所見を参照しながら行なうと肉眼的血尿の消失までの期間が短縮し、カテーテル抜去までの期間を早めることができる。

4) 他の手術時における出血に際して本剤の術中点滴投与法は止血効果をたかめる上からも有意義であると考えられる。

最後にご指導ご校閲をいただいた恩師高安久雄教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 米瀬泰行他：日泌会誌, 53, 754, 1962.
- 2) 米瀬泰行他：日泌会誌, 54, 787, 1963.
- 3) 清水正夫他：日本薬学会関東支部2月例会(1965)にて口頭発表.
- 4) Christoffersen, J.C. & Ladehoff, A.A.: Uro. int., 11, 302, 1961.
- 5) 黒田恭一他：日泌会誌, 53, 735, 1962.
- 6) 西村隆一他：第2回プラスミン研報告, 51, 1963.
- 7) Dewar, H.A. et al.: Brit. Med. J., 1 (5335), 915, 1963.
- 8) Nour, E.F. et Draisey, T.F.: J. Clin. Path., 16, 61, 1963.
- 9) 岡本歌子他：未発表.
- 10) 久住治男他：抗プラスミン剤研究会(仙台)1965.
- 11) 市川篤二他：最新医学, 18 (3), 638, 1963.
- 12) 河野南雄他：診断と治療, 53 (2), 178, 1965.
- 13) Burch, G.E. et al.: Am. Heart J., 65 (1), 116, 1963.
- 14) Lewis, G.P. & Work, T.: J. Physiol., 135, 7, 1957. (日本泌尿器科学会雑誌投稿中)

機能性子宮出血に対する抗プラスミン剤 (EACA, AMCHA)

療法の理論的根拠とその効果

弘前大学医学部産科婦人科学教室 (主任 品川信良教授)

助教授 真木正博

永山正剛 田中昭六

神正道

I. まえがき

プラスミンが活性化されると、(1) 線維素原や線維素(したがって一たん生じた血栓も溶解される)、第V因子第Ⅳ因子などが破壊されて凝血障害を来し、(2) 線維素原や線維素の分解産物にはトロンビンの作用を抑えたり、トロンボプラスチン生成を阻止する物質があり、さらには、(3) 血漿蛋白に作用して、血管拡張作用や毛細管の透過性亢進作用を有する物質が産成される。したがって出血傾向を助長することになる。

一方、Albrechtsen¹⁾により、子宮内膜や前立腺にはプラスミノゲンに対する組織アクチベーターが多量に含まれていることが証明され、また Albrechtsen²⁾により子宮内膜の異常増殖による出血のさいに、その内膜には、正常の場合に比べてかなり組織アクチベーター活性が高いことが見出されて以来、抗プラスミン剤であるEACA(イブシロン・アミノカブロン酸)を使用することにより、機能性子宮出血を治療し得るのではないかと理論にたつて、本症に対する抗プラスミン療法が本邦ではかなり広く行なわれている³⁻⁵⁾。

わたくし達も、子宮内膜の組織アクチベーターについてカゼイン分解法や線維素平板法を用いて追試し、Albrechtsen らとはほぼ同じ結果を得たが^{6,7)}、最近、線溶現象の発現機構について研究中、子宮の輸血管からの血液が極めて著明な線溶活性を示すことを見出した⁸⁾。以下、そのおもな成績を示し機能性子宮出血に対する抗プラスミン剤療法の理論的根拠とするとともに、実際に機能性子宮出血患者に対して抗プラスミン剤であるEACAや最近新たに開発されたAMCHA(trans-4-Aminomethyl cyclohexane-carboxylic acid)の使用経験をのべる。

AMCHAには立体構造上、トランス型とシス型とがあるがシス型は作用が弱い。以下、ここでいうAMCHAはすべてトランス型をさす。

II. 子宮内膜組織および

子宮輸血管血液の線溶活性

1. 研究方法

子宮内膜組織は curettage または刮出子宮標本から得られた。

組織アクチベーター活性はカゼイン分解法⁹⁾および線維素平板法⁹⁾によった。

また、子宮の輸血管からの血液は産婦人科的手術患者の開腹時に子宮静脈叢(Plexus venosus uterinus)および蔓状静脈叢(Plexus venosus pampiniformis)から、血漿分離の目的には3.8%クエン酸ナトリウム1容に対して血液が9容になるように採血し、血栓弾性の測定またはLee-White法による全血凝固時間やRatnoff法による線溶活性の測定の目的には全血として採血した。なお開腹手術は全例高比重(ペルクミン-S)による腰麻麻酔で前処置としてカクテリンH 2.5~5 ml, オピスタン 75 mg, 腰麻直前に4% アドレナリン 0.5~1.0 ml を注射した。

測定項目は次のようなものである。

- (1) 全血凝固時間(Lee-White法)
- (2) 全血凝固溶解時間(Ratnoff法)
- (3) 血栓弾性計法(Hartert法)
- (4) 倍数希釈法による線溶活性測定¹⁰⁾
- (5) Total plasmin (SK 活性化ユーグロブリン分層のカゼイン分解能 SK-eug と略す)¹¹⁾
- (6) 抗プラスミン(immediate inhibitor として)¹²⁾
- (7) ユーグロブリン分層(人工的活性化操作を加えない)の自然活性(Sp-eug と略す)¹¹⁾

この際、酵素基質としてカゼインや線維素を用いた。また、子宮の輸血管からの血液と対比する目的に肘静脈血についても同様な検査を行なった。

2. 成績

- (1) 子宮内膜の組織アクチベーター

子宮内膜の組織アクチベーター活性の存在についてはAlbrechtsenの報告とほとんど同じであり、また著者がすでに報告し、また近く、当教室の斎藤がその詳細を報告する予定なので割愛したい。

いずれにしても、子宮の内臓組織には著明な組織アクチベーター活性が証明される。

(2) 子宮の輸血管血液の線溶活性

血栓弾性計による r (reactiontime), K (coagulation time), ma (maximal amplitude) および完全線溶までの時間 (total fibrinolysistime) は第1表のとおりで、著明な線溶現象が目される。その定型的な血栓弾性像が第1図である。

現在まで検査した子宮の輸血管血液例数は 11 例、延べ数にすれば 15 例である。このうち 1 例は血栓弾性計の故障のために失敗したが Ratnoff 法による線溶現象は数時間内にみられた。したがって著明な線溶がみられたのは延べ数 15 例中 12 例で、3 例にのみ著明な線溶現象はみられなかった。この 3 例中 2 例は妊娠中のものであり、他の 1 例は子宮筋腫であった。

ところが同時に採血された肘静脈血では、いずれも、血栓弾性計による観察期間 (最高 5 時間以内) には線溶現象が全くみられなかった。

以前当教室の長沢が 20 例の腰麻による手術患者について、肘静脈血の血栓弾性像を調べた時に 1 例も認むべき線溶現象は観察されなかった。

とくに注目値することは、ちょうど月経時に手術された子宮筋腫患者 (症例 3) の輸血管血液は r=17mm, K=測定不能, ma=4mm でほとんど非凝固性であった。

また第2表に示すように、試験管内の線溶現象測定法でも輸血管血液では肘静脈血に比べて著明な線溶酵素活性の亢進を認めた。しかし、SK-eug 活性や抗プラスミン活性には著明な変化が認められなかった。

すなわち、以上のようなことから考えて、子宮から出る静脈血は、恐らく子宮組織から組織アクチベーターを得て、線溶活性状態となっており、肘静脈血などとはまるで違う状態にあることがうかがわれる。

なお、子宮の輸血管にこのよう

第1図 症例2にみられた定型的な線溶像



A = 蔓状静脈系から得られた血液
B = 子宮静脈系から得られた血液
C = 肘静脈系から得られた血液 (線溶陰性)

第1表 血栓弾性計による線溶現象の観察

症例	年齢	病名	手術名	月経周期	腹壁切開後採血までの時間(分)	血液採取の部位	血栓弾性像				
							r (mm)	K (mm)	ma (mm)	溶解時間(分)	
1	48	子宮筋腫	全摘	増殖期	30	P.V.P.	20	8	65	152	
						P.V.P.	40	11	51	98	
2	31	子宮筋腫	付着	増殖期	8	P.V.P.	26	9	55	137	
						P.V.U.	20	11	3	80	182
						V.C.	10	14	55	(-)	
						V.C.	31	14	55	(-)	
3	31	子宮筋腫	全摘	月経期	30	P.V.U.	17	∞	4	70	
4	41	子宮筋腫	全摘	分泌期	22	P.V.P.	27	10	66	182	
						P.V.U.	41	9	60	118	
						V.C.	58	6	71	(-)	
5	34	子宮筋腫	全摘	増殖期	2	V.C.	10	4	65	(-)	
6	63	子宮筋腫	全摘	閉経	15	P.V.U.	26	9	51	212	
7	45	子宮筋腫	全摘	分泌期	10	P.V.P.	22	12	44	(-)	
8	30	妊娠4ヶ月	中絶	マド	10	P.V.P.	19	5	59	(-)	
						V.C.	15	7	67	(-)	
9	46	子宮筋腫	全摘	増殖期	5	P.V.P.	13	4	50	225	
						P.V.U.	38	8	44	180	
						P.V.U.	45	∞	5	150	
						P.V.P.	5	5	120*		
10	38	子宮筋腫	全摘	分泌期	25	P.V.U.	18	10	52	60	
						P.V.P.	12	9	53	(-)	
11	23	前置胎盤	切開	分娩	12	P.V.P.	12	9	53	(-)	
						V.C.	18	12	52	(-)	

対照

注 P.V.P.=Plexus venosus pampiniformis, P.V.U.=Plexus venosus uterinus, V.C.=Vena cubitalis

(-)=血栓弾性計による観察期間中(最高5時間まで)に線溶の認められなかったもの。

*=試験管内法

第2表 線溶酵素活性

症例	腹壁切開後採血までの時間(分)	血液の採取部位	SK-eug. (10 ⁻³ u)	抗プラスミン (10 ⁻³ u)	Sp-eug. カゼイン分解法 (μg)	Sp-eug. 糖素表分法 (μg)	線溶素量 (mg%)
3	30	P.V.U.	13.7	4.2	71.5	140	259
5	20	P.V.P.	8.6	3.8	50.5	45.4	221
		P.V.U.	8.8	4.0	52.0	65.4	238
		P.V.P.	16.7	9.1	20.0	140	243
6	10	P.V.P.	17.2	8.2	70.0	140	280
		P.V.U.	16.3	7.8	30.0	40.0	154
7	10	P.V.P.	16.3	7.8	30.0	40.0	154
8	10	P.V.P.	16.3	9.5	5.5	44.0	340
9	5	P.V.P.	11.5	8.3	10.3	50.0	199
		P.V.U.	12.8	9.0	11.3	53.7	214
10	5	V.C.	13.0	10.2	13.0	42.3	188
		P.V.P.	10.9	5.5	119.0	123.0	300
		P.V.C.	9.0	3.6	128.0	137.0	271
11	45	V.C.	9.0	3.7	97.0	33.5	231
		V.C.	15.8	10.2	57.5	19.5	207
対照		V.C.	6.2-17.7	1.3-10.3	0-20	20-50	200-300

注 症例および薬量は第1表と同じ。

な著明な線溶がみられるにもかかわらず、肘静脈血にそれがみられないのは、恐らく組織アクチベーターが循環血中で希釈され低活性になるか、あるいは血中の抗プラスミンなどにより中和消費されるためと考えられる。

本稿の詳細については拙著を参照せられたい⁶⁾。

いずれにしても、子宮局所においてこのような著明な線溶現象が観察されることから考えて、このような線溶亢進が血液凝固因子（とくに線維素原や第V、第Ⅳ因子など）を破壊したり、また一たん生じた血栓を再溶解したり、またその分解産物が凝固障害作用や、血管拡張作用、毛細管の透過性亢進作用を示すために子宮出血の止血ということには、かなり不利な条件となり得るものと考えられる。このような点に、機能性子宮出血に対する抗プラスミン剤療法の理論的な根拠があるものと考えられる。以下、抗プラスミン剤の臨床的使用経験について述べてみたい。

III. 抗プラスミン剤の臨床的使用経験

1. 対 象

患者は主として当院の外来および入院患者であるが、一部他院からのものも含まれている。機能性子宮出血として取り扱われたものは、普通一般にいわれているように、内外診上とくに器質的な異常を認めなかった異常子宮出血例であり、可及的組織診を行なった。もちろん組織診やその他の検査により、妊娠、炎症および腫瘍などの器質的異常を認めた場合はこれを除外した。

2. 治療薬およびその投与方法

本項の目的は抗プラスミン剤療法が主眼であるが、従来のホルモン療法についても比較検討の目的で追加した。すなわち、治療法の種類によって次の5群に分けた。

第I群 この群はAMCHAを単独使用した計18例である。投与方法は主としてAMCHA 4~8カプセル(1~2g)を1日4回に分服させ、場合によってはAMCHAの注射液(1アンプルは5%溶液5mlすなわち250mg)を1~2本を追加静注した。

AMCHAにはEACAなどとともに以前からその抗プラスミン作用が岡本らによって知られていたが、EACAよりも作用が弱いとされて来た。ところがAMCHAには、前にも簡単にふれたように立体構造上シス型とトランス型とがあり、このトランス型のみを分離すると極めて強力な抗プラスミン作用があることが最近分かって来た。

わたくし達も、EACAとAMCHAの種々なモル濃度の溶液を作り、プラスミン(Lyovac)、トロンビンおよ

び線維素原溶液を加えて、その溶解時間を測定したところ、第2図に示すようにAMCHA(トランス型)はEACAより著明な線溶効果を示し、計算上その抗プラスミン活性はEACAの20~30倍ぐらいと考えられた。

第II群 この群

はEACA錠(1錠中に0.5gのEACAを含む)を単独に1日12錠、4回に分服させた。機能性出血患者は計13例である。

第III群 わたくし達が年来強調して来たように、出血というものは考案の項で述べるように、血液因子、血管因子および組織因子の調和がくずれた時に起こるもので、従って機能性子宮出血というものは、このような立場から考えると、血液因子障害性(hemo-dysfunctional)、血管因子障害性(vasculo-dysfunctional)、および組織因子障害性(texto-dysfunctional)子宮出血とに分けることができる。しかし、これはあくまでも理論的な分類であって、実際にどの部分の障害に基づく出血であるかの判定はかなり難しく、また高度の検査を必要とするので実地臨床にすぐ役立つ分類とは考えられない。

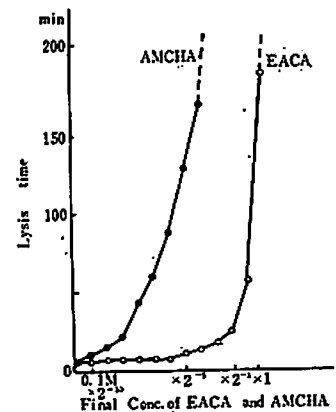
しかし、出血は以上のような原因でおこる限り、その治療もこのような3因子の立場から総合的になされるべきで、投与される薬剤も実地臨床的には総合的なものであることが望ましい。

若者らはこのような目的にそって、まず子宮の組織因子に対して最も重要な意味を持つ子宮収縮剤(エルゴメトリン0.02mg)、血管強化の目的でアドレノクロム・セミカルバゾン(0.7mg)、血液因子を強化する目的でビタミンK(K₃, 0.3mg)および子宮出血と密接な関係のある線溶を抑える目的でEACA(250mg)を1錠中に含まれるような錠剤を第一製薬の好意で試作してもらい、これを試用してみた。

便宜上この錠剤のそれぞれの薬剤の頭文字をとり、EAKEと略す。このEAKEを1日8~12錠4回に分服させてみた。

第IV群 この群は、主として卵胞ホルモン(オハホル

第2図 EACAおよびAMCHAの種々な濃度における線溶阻止力



モンまたはエストラザン)5~10万単位を1~2回注射した群で計17例である。

第V群 この群は男女混合ホルモンであるボセルモン10mg ずつ1~5日間注射した12例である。

第VI群 この群は黄体ホルモンデボ75~150mgを1回筋注した10例である。

効果判定

投薬後2日以内に完全止血したものを (≡)

" 4日 " (≡)

" 6日 " (+)

止血に7日以上要したものを (-)

とし、(≡), (≡) および (+) のものを有効例とし、(-) のものを無効例として取り扱った。

3. 治療成績

成績は第3表および第4表に示す通りである。一般的にみて、各治療群ともかなり良い成績を得ている。例数がまだ十分でないこと、また placebo test をやっていないのではっきりしたことはいえないが、これらの中には自然治癒なども当然含まれていると思われる。

従来、機能性出血に用いられて来た卵胞ホルモンや黄体ホルモンはやはり(≡)の有効群の比率も多く、かなり良い成績を得ているが、AMCHA 単独使用群でもかなりの効果が得られるようである。EACA 群および EAKE 群もかなり良い成績を示しているが、黄体ホルモン、卵胞ホルモンおよび AMCHA 使用群に比して(≡)の有効率が低いように思われる。

もちろん、これは投与形式が内服であるというような点や抗プラスミン剤の量がやや少ないのではないかという点なども考えられる。

今かりに AMCHA の抗プラスミン活性を低目にて EACA の20倍と考えると、AMCHA 4カプセル(1g)の抗プラスミン活性は EACA の20gに相当するわけであるから、そのような点に関しても AMCHA の効果

第3表 治療成績 (第I~III群)

群	効果	例数 (%)	有効率 (%)
第 I 群 (AMCHA) 18 例	≡	9 (50)	91
	≡	4 (22)	
	+	4 (22)	
	-	1 (6)	
第 II 群 (EACA) 13 例	≡	3 (23)	100
	≡	7 (54)	
	+	3 (23)	
	-	0 (0)	
第 III 群 (EAKE) 30 例	≡	8 (27)	94
	≡	12 (40)	
	+	8 (27)	
	-	2 (7)	

第4表 治療成績 (第IV~VI群)

群	効果	例数 (%)	有効率 (%)
第 IV 群 (卵胞ホルモン) 17 例	≡	8 (47)	94
	≡	5 (29)	
	+	3 (18)	
	-	1 (6)	
第 V 群 (ボセルモン) 12 例	≡	3 (25)	83
	≡	5 (42)	
	+	2 (17)	
	-	2 (17)	
第 VI 群 (黄体ホルモン) 10 例	≡	6 (60)	90
	≡	2 (20)	
	+	1 (10)	
	-	1 (10)	

が期待できるといえよう。

4. 抗プラスミン剤の副作用について

抗プラスミン剤である AMCHA や EACA は生物学的活性がかなり強い割に、毒性が少ない点で優れた薬剤といえ、またいずれもわが国で岡本ら、第一製薬で開発されたもので世界に誇り得る薬剤といえよう。EACA の毒性が少ないことは本剤を1日80~100gと大量使用しても、みるべき副作用がほとんど報告されていない。

わたくし達は過去10年間も EACA を使用して来ており、その数はかなりのものにのぼるはずであるが、印象的な副作用は1例に蕁麻疹を生じたこと、1例に注射後しばらくして一過性のショックをみたことであるが、これとても明らかな因果関係があったものか、どうかは分からない。

悪阻患者などにもかなりの EACA を使用してみたが、重症悪阻で EACA 治療(もちろん他の薬剤も併用した)を受けた患者の1例に胚性小児麻痺の子供が生まれたのがある。また分娩予定日超過の1例に EACA を投与したところ子宮内胎児死亡を起こした例もある。

もっとも、予定日超過妊娠などではしばしば胎児死亡が起こる可能性もあるわけで、これらと EACA との直接の因果関係を云々するのはあたらないかも知れないが、われわれは妊娠時、とくにその初期には EACA や AMCHA のような抗プラスミン剤は原則として用いないことにしている。

そのもう1つの理由は、胎児血は一般に線溶現象がかなり亢進しているものが多く、これが胎児にとって、なにか生理的必要性とも考えられるからである。

AMCHA の内服投与例は約50例を数えるが1日1~2g 程度の内服ではほとんどみるべき障害がなかったが、1例にのみ悪心・嘔吐を認めた。

しかしこの悪心は投薬中止後3日間も続いたことから考えて直接の因果関係があったかどうかは疑わしい。ま

た、現在まで約100例におよぶ AMCHA の静注経験をもっているが、静注速度を早めると、一過性の胸内苦悶感、悪心時として嘔吐、血圧降下を認めるものが多い。しかし、AMCHA の1アンブル(5% 溶液 5 ml, すなわち 250 mg)を2分ぐらいかけてゆっくり静注すれば、この副作用は完全に防止できる。このような注射速度を怠りだ時の副作用は EACA の場合にもみられる。

IV. 考 按

機能性子宮出血は、間脳下垂体-卵巣系の内分泌異常にもとづく異常子宮出血と解されている。

しかしながら、実際にこれらの疾患のさいに内分泌の検査、例えばエストロゲンの量などを測定しても、特殊な傾向は認められないとされている¹⁹⁾。

また、子宮内膜組織などを調べてみても、その像は極めてまちまちで、Schröder のような典型的な腺癌胞性増殖を示すものはせいぜい全体の20~25%程度で、他は irregular shedding, irregular reoening, 萎縮内膜像、正常(増殖期、分泌期、月経期)内膜像などが認められ、結局はいかなる子宮内膜からでも出血し得るといわれている¹⁴⁾¹⁵⁾。

一方、現在まで行なわれて来た本症に対する治療法をみても、卵巣ホルモン療法、黄体ホルモン療法、卵巣ホルモンおよび黄体ホルモン療法、男性ホルモン、男女混合ホルモン、副腎皮質ホルモン療法、自家血の輸血法、抗プラスミン剤療法あるいは内膜掻爬など、かなり雑多なものである。すなわち、内膜の組織像からみても、また治療法からみても、本症が学説の疾患であるというようなこととなるほどと背かれる。

いずれにしても、本症がホルモンと密接な関係があることは今日誰しも疑わないところである。

さてわれわれは機能性子宮出血というものについて、本症が1つの出血性疾患であることから一応ホルモンという立場を離れ、出血ないしは止血学的な立場からこれを検討してきた。わたくし達が今まで何回も強調して来たように出血に関与する因子には次の3つの因子がある。

(1) 血液因子(血小板、血液凝固因子、抗凝固因子、線溶因子、抗線溶因子、さらにこれらに関与すると思われるビタミンやホルモンなど)。

(2) 血管因子(血管の太さ、収縮性、弾力性、血管内圧、血管の存在する部位、血管の物理化学的損傷、血管透過性、抵抗性など)

(3) 組織因子(組織の種類、弾力性、組織トロンボ

ラスチン、組織アクチペーター)などである。

これらの立場から、著者らは機能性子宮出血を血液因子障害性(hemo-dysfunctional)、血管因子障害性(vasculo-dysfunctional)および組織因子障害性子宮出血(texto-dysfunctional uterine bleeding)と分類した¹⁶⁾。

すべての子宮出血は、これらの1つまたはそれ以上の因子の障害の合併によるものと考えられる。

さて、機能性子宮出血の抗プラスミン療法は、主として組織因子(子宮内膜におけるプラスミノゲン・アクチペーター)に対する療法になるわけであるが、これはもちろん線溶酵素に関係するものであるから血液因子にも密接な関係があるし、またその分解産物(血管の拡張作用や毛細管の透過性亢進作用がある)は血管因子にも関与する。また抗プラスミン剤は ACTH の不活化を押え、さらには副腎皮質ホルモン様の作用もあるといわれている¹⁷⁾。そのようなわけで抗プラスミン剤の作用点は、一次的にはプラスミノゲンからプラスミンへの活性化を押えることおよび生じたプラスミンの作用を押えるという2点だけであるが、二次的にはかなり広い作用点を持つことになる。

すでに成績の項で述べたように、従来のホルモン療法と抗プラスミン剤療法とでは、その止血効果には大差はないようである。しかし、機能性子宮出血の原因は極めて多彩なものであるから、もっと多数例について抗プラスミン療法を行なってみれば、全く無効な例もかなり得るものと思われる。また抗プラスミン療法には次のような利点がある。

その1つは、卵巣ホルモン(卵巣、黄体両ホルモン)療法を行なった場合、かなりの頻度に消退出血がみられ(実態の把握は止血すれば患者が来院しなくなるなどの理由でかなり難しい)、患者は再発かと不安に思いがちである。また消退出血に対する知識の不足のために、医師自身さえ、さらにホルモン療法を行なうなどのために、消退出血とホルモン療法とのイタチゴッコをやっているような症例にもしばしば遭遇する。

第2には、このようなホルモンの投与によって生体内の内分泌機能をかなり乱すおそれがないとはいえない。また、機能性子宮出血に対するホルモン療法程度ではステロイドホルモンの発癌というような問題はほとんどないと考えられるが、一応念頭には入れておくべきことであると思う。以上のようなわけで、もしホルモン療法をやらないうえほかの方法ですむものなら、他の方法で治療を行なってみるといのがわれわれの考えである。

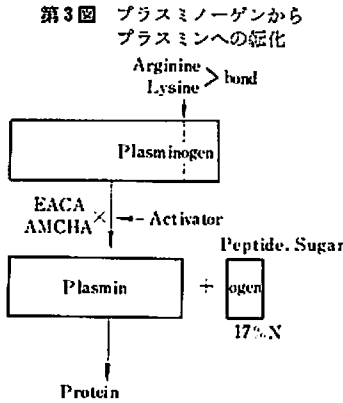
AMCHA についてはすでに雨宮ら¹⁸⁾の報告もあるが、

EACA と AMCHA を比較してみると、AMCHA は試験管内で EACA の約 20~30 倍の抗プラスミン活性を持ち、生体内では 5~10 倍ぐらいの効果があるといわれている。従来の報告で、EACA の機能性子宮出血やその他の出血性疾患について効果がかんばしくなかった例をみると多くの場合 EACA の投与量の不足に気がつく。われわれは EACA の投与量を、普通 1 日 5~12g としているが、AMCHA の場合は 1 日 1~2g としているわけであるから、EACA の抗プラスミン活性に換算してみると実に 20~60g を投与したことになる。もっとも、この換算は実際の生体内のものではなく、試験管内の実験成績から算出したものではあるが。

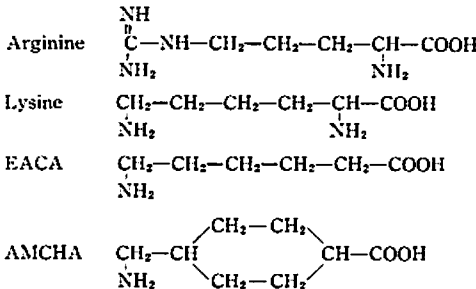
実際の臨床効果で EACA より AMCHA の方が優れているのは、このような点に由来しているものと思われる。現在まで EACA 療法のさいに最も問題になったのは、その投与量が多すぎるため(報告者によっては 1 日 80g もの大量を与えた例さえある)、これをいかにして投与するかということであった。したがって、AMCHA の方が EACA より投薬という点では、はるかに優れている。

最後に EACA や AMCHA の抗プラスミン作用の機転について簡単に述べたい。

第 3 図のように非活性の proenzyme であるプラスミノゲンがプラスミンに活性化される場合に、プラスミノゲンの分子の中のアルギニンやリジン結合が切断され、いわゆる ogen の部分



第 4 図 EACA, AMCHA およびその類似化合物の構造



がとれ、ここにはじめて活性のプラスミンになる。ところが EACA はその構造がアルギニンやリジンに類似する C₆ の化合物であるため、その結合が切れるのを相競性に阻害するものと考えられる。またプラスミン自体も蛋白質のアルギニンやリジン結合を切るので、EACA にはプラスミノゲンからプラスミンへの活性化過程を押えるだけでなく、プラスミンそのものの作用も押える効果がある。

なお、AMCHA は C₆ 化合物であるが、その分子鎖の長さは EACA と同じと考えられ、作用機転も全く同じものと考えられる(第 4 図)。

V. むすび

機能性子宮出血に対する抗プラスミン剤療法の理論的な根拠を、子宮内腔における組織アクチベーターおよび子宮の輸出血管からの血液の線溶活性の立場から述べ、抗プラスミン剤である EACA および AMCHA の臨床効果について述べた。

とくに AMCHA は抗プラスミン効果が、試験管内で EACA の 20~30 倍もあり、機能性子宮出血に対する臨床効果も、従来のホルモン療法と劣るところがなく、またみるべき副作用もなかった。

(本稿の一部は第 27 回日本血液学会総会で発表した)

文 献

- 1) Albrechtsen, O.K., Brit. Haemat., 3, 351, 1961.
- 2) Albrechtsen, O.K., Acta Endocrinol., 23, 219, 1956.
- 3) 野田, 飯田, 近藤: 産婦産, 14, 923, 1960.
- 4) 中島, 佐藤: 産世, 12, 923, 1960.
- 5) 徳田: 産婦治療, 9, 354, 1964.
- 6) 真木, 斎藤, 菊池, 佐藤: 日産婦誌, 13, 1107, 1961.
- 7) 真木, 斎藤: Tohoku J. Exp. Med., 79, 125, 1963.
- 8) 真木, 永山, 佐々木: Tohoku J. Exp. Med. 投稿中
- 9) Astrup, T. & Müllertz, S., Arch. Biochem. & Biophys., 40, 346, 1952.
- 10) 真木: 臨床病理, 11, 552, 1963.
- 11) 真木: Tohoku J. Exp. Med., 81, 179, 1963.
- 12) 真木, 斎藤, 米谷: Tohoku J. Exp. Med., 83, 168, 1961.
- 13) 大橋: 第 11 回日産婦総会シンポジウム.
- 14) 斎藤: 第 11 回日産婦総会シンポジウム.
- 15) 森田: 弘前医学, 12, 481, 1961.
- 16) 品川, 真木, 永山: 産と婦, 32, 268, 1965.
- 17) 熊谷: 第 2 回プラスミン研究会.
- 18) 雨宮, 栢谷, 大塚, 鶴野: 産と婦, 31, 1628, 1964.

(産婦人科の世界投稿中)

トランサミンによる 2, 3 皮膚疾患の治験*

慶応義塾大学医学部皮膚科

教授 籾 野 倫

講師 山 本 一 哉

われわれは既に新抗線維素溶解酵素物質（抗プラスミン物質）（AMCHA）の皮膚疾患に対する治療効果について報告して来た¹⁾²⁾。しかしながら AMCHA には 2 種の立体異性体、すなわちトランサミンとシス型 AMCHA が存在する事が明らかとなった。岡本等³⁾はこの 2 種の異性体をそれぞれ分離し、その作用を検討し、一方は強い抗プラスミン作用を有するが、他はその作用を示さない事を報告した。それによれば強い抗プラスミン作用を示すものはトランス体であり、他はシス体であった。このトランサミンの作用は、従来使用されている EACA の約 7 ないし 10 倍の抗プラスミン作用を有すると云う。

治療方法

静脈注射の場合：5%トランサミン溶液 5 ml を毎日注射。

内服の場合：1 カプセル 250 mg トランサミン含有のものを、1 日 4 ないし 8 カプセル内服。

血液線維素溶解能の測定：2, 3 の例で、トランサミン投与前後における測定を行なった。

治療成績

22 例の皮膚疾患患者に使用したが、その疾患の内訳は第 1 表のとおりである。

第 1 表

診 断	例 数
急性皮膚炎	9
自家感作性皮膚炎	6
急性濕疹	3
急性蕁麻疹	1
ペーチュエット病	1
粟疹	1
多形浸出性紅斑	1
合計	22 例

臨床例

第 1 例：19 才、男子、初診 1964 年 3 月 7 日

- 1) 診断：自家感作性皮膚炎（全身）
- 2) 既往歴：特記すべき事なし。
- 3) 現病歴：1 カ月前より四肢に貨幣状湿疹様皮疹を数個認めていたが、しだいに全身に皮疹を生じて来た

云う。

4) 現症：掻痒（卅）、丘疹（+）、小水疱（卅）、痂皮（+）、浸出傾向（+）。

5) 経過：トランサミン 1 日量 2,000 mg を、4 回に分けて 6 日間内服した。投与後は、上記の皮疹はほとんど改善し、色素沈着を残すのみとなった。しかしながら、トランサミン投与を 7 日間休止したところ、皮疹が再燃し、ついで 4 日間再投与した結果、すみやかな改善が再び認められた。

6) 血液線維素能：治療前後ともに、正常値内であった。

7) 副作用：なし。

8) 併用療法：瀉酸亜鉛華軟膏、ホワイトローション。

9) 結果：トランサミン投与は、非常に有効であったと認められる。

第 2 例：22 才、女子、初診 1965 年 2 月 20 日。

1) 診断：急性皮膚炎（顔面）。

2) 既往歴：特記すべき事なし。

3) 現病歴：1 週前より発病。

4) 現症：掻痒（卅）、紅斑（卅）、浮腫（卅）、小水疱（卅）、浸出傾向（卅）。

5) 経過：5%トランサミン溶液 5 ml、2 日間静注。第 1 回注射後既に皮疹はかなり改善された。しかしながら、1 日休止したところ、炎症症状の再燃を認めたので、1 日量 2,000 mg の内服を、7 日間行なって治癒した。

6) 血液線維素能：測定せず。

7) 副作用：なし。

8) 併用療法：ホワイトローション。

9) 結果：トランサミンは治療に有効であった。

その他：以上の他 20 例（急性皮膚炎 8 例、自家感作性皮膚炎 5 例、急性湿疹 3 例、および急性蕁麻疹、ペーチュエット病、粟疹、多形浸出性紅斑各 1 例）を、トランサミンを使用して治療した。その結果 20 例中 16 例において、本剤投与が、有効であったと認められた（第 2 表）。

ま と め

参 考 文 献

22 例の主としてアレルギー性皮膚疾患を有する患者を、トランサミンを使用して治療した。22 例中 18 例において本剤投与が有効であった。
副作用は全く認められなかった。

- 1) Hatano, H. et al. : Keio J. Med., 11 : 127, 1962.
- 2) Hatano, H. & Yamamoto, K. : ibid., 12 : 113, 1963.
- 3) Okamoto, S. et al. : ibid., 13 : 177, 1964.

第 2 表

No.	Age	Sex	Diagnosis	Status of the first examination	Fibrinolytic activity	Administration of trans-AMCHA	Other drugs	Results	Side effect
1	39	female	Acute dermatitis	causalgia (+) itching (#) redness (#) exudation (#)	not examined	8 cap.×9 days	Boric acid and zinc ointment	Not improved	None
2	28	male	Drug eruption	redness (#) bullae (#)	within normal limit	4 cap.×3 days	Boric acid and zinc ointment	Effective. All signs completely disappeared.	None
3	21	female	Acute urticaria	itching (#) wheals (#)	within normal limit	4 cap.×2 days	None	Effective	None
4	33	female	Erythema exudativum multiforme	itching (#) redness (#) papules (#)	not examined	5 ml×5	None	Effective. All signs were improved	None
5	27	male	Behçet disease	aphthae (#) pustules (+) induration (+)	not examined	8 cap.×4 days	None	Effective	None
6	51	male	Autosensitization dermatitis	itching (#) exudation (#) papules (+) redness (+)	not examined	8 cap.×7 days	Boric acid and zinc ointment, white lotion	Considerably effective. Exudation was improved.	None
7	44	female	Autosensitization dermatitis	itching (#) exudation (#) papules (#) redness (#)	not examined	5 ml×6 days	2% carbol zinc liniment	Effective. All signs were much improved	None
8	15	male	Autosensitization dermatitis	itching (#) blisters (#) papules (+) redness (+)	within normal limit	8 cap.×5 days	Boric acid and zinc ointment, white lotion	Effective	None
9	38	female	Acute eczema	itching (#) redness (#) papules (#) blisters (#)	within normal limit	8 cap.×8 days	Boric acid and zinc ointment	Slightly effective	None
10	22	male	Autosensitization dermatitis	itching (#) exudation (#) redness (+) papules (+)	within normal limit	8 cap.×4 days	Boric acid and zinc ointment	Not improved	None
11	69	male	Acute dermatitis	itching (#) redness (#) papules (+) blisters (+)	not examined	5 ml×2	white lotion	Extremely effective. All signs completely disappeared.	None
12	41	female	Autosensitization dermatitis	itching (#) causalgia (+) redness (+) blisters (+)	not examined	5 ml×3	2% carbol zinc liniment	Not improved	None
13	59	female	Acute eczema	causalgia (+) itching (#) redness (+) blisters (+)	not examined	5 ml×1	Boric acid and zinc ointment	Obscure	None
14	40	female	Acute dermatitis	causalgia (+) itching (+) redness (+) blisters (+)	not examined	5 ml×11	White lotion and antihistaminics	Slightly effective	None
15	33	female	Contact dermatitis	causalgia (+) itching (+) redness (+) blisters (+)	within normal limit	5 ml×2	White lotion, Boric acid and zinc ointment	Effective. All signs were improved	None
16	29	female	Acute dermatitis	causalgia (#) itching (+) redness (#) blisters (+)	not examined	6 cap.×2 days	White lotion	Extremely effective. All signs completely disappeared.	None
17	15	female	Acute dermatitis	causalgia (#) itching (+) redness (#) blisters (#)	not examined	6 cap.×2 days	Zinc oil	Extremely effective	None
18	60	female	Acute dermatitis	itching (+) redness (+) blisters (+)	not examined	5 ml×2	White lotion and antihistaminics	Extremely effective	None
19	54	male	Acute dermatitis	causalgia (+) itching (#) redness (+) blisters (+)	not examined	5 ml×8	Azulol ointment and antihistaminics	Conspicuously effective	None
20	21	female	Acute and nummular eczema	itching (+) redness (+) exudation (+)	not examined	5 ml×5	Boric acid and zinc ointment and antihistaminics	Effective. After interruption recurrence was seen	None

(* Keio. J. Med. 14 (3) 1965 より抄録)

耳鼻咽喉科領域におけるトランサミンの臨床的応用 (第一報)

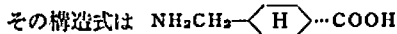
東京医科大学耳鼻咽喉科教室 (主任 白岩俊雄教授)

講師 斎藤 寛

飯塚俊勝 田村伝 湯川佃朗

I. 緒言

抗プラスミン剤たる ϵ -Amino-caproic acid の臨床的応用は、近來線維素溶解 (以下線溶と呼ぶ) 現象に関する著しい研究の進歩と相まって、各種の出血性疾患、アレルギー性疾患に効果のあることが認められている。著者らも再三、耳鼻咽喉科領域の各種疾患に対し、その治効を報告して来た。しかるに、応用症例を多数例とり扱ううちに、当初に考えた投与量に比し、さらに、比較的大量の投与を行なう事が、一層その治効を高め得る事に気付いた。すなわち、1日投与量を8g以上使用することは極めてしばしばであり、時には15~20gの大量にも及ぶ場合があり、これはイブシロン錠として、実に30~40錠という、はなはだしく不便な投与量である。1961年神戸大、岡本教授らによってイブシロンより強力な抗プラスミン作用を有する Amino-methylcyclohexane carboxylic acid (AMCHA) が発表され、ついでこの AMCHA には立体異性体が存在し、その異性体の一種、trans 体であるトランサミンがさらに強力な抗プラスミン作用を有することが発見された。すなわち trans-4-Amino-methyl cyclohexanecarboxylic acid であり、



上記のとおりで、トランサミンCはトランサミン 250mg を含むカプセルであり、トランサミン注はトランサミン 5% 5ml 溶液である。

異様な ϵ -Amino-caproic acid の誘導体ともいふべきトランサミンの特長は in vitro での抗プラスミン作用は、フィブリン分解法でイブシロンの26倍、カゼイン分解法で7倍の作用を示し、in vivo では、その抗プラスミン作用はおよそ、5~10倍の強さを示すものである。また、その毒性は極めて少なく、今日まで、著者らが試用した100例以上に及ぶ応用症例についてみても、投与時、投与後の副作用はほとんど皆無に近かった。

ここに発表するトランサミン投与症例は、日大、斎藤 (英) 教授、佐々木 (慶大)、著者および湯川 (東医大) らの基礎的研究に基づき、主として扁桃および咽頭粘膜の炎症性疾患を対象とし、これにアフタ性口内炎、歯肉炎、線溶性鼻出血、唾液腺炎、その他の少数例を加えた。昨年9月より12月末の約4ヶ月間にその経過を観察し得

た80例の耳鼻咽喉科領域に属する各種疾患である。

II. 急性扁桃炎に対する治療効果

急性扁桃炎に対する治療成績は第1表、第2表に示し

第1表

No.	患者	年齢	性別	投与方法	治療期間 (日数)	効果	副作用
1	I.Y.	21	♂	4 cap. × 4日	4	+	—
2	M.A.	23	♀	4 cap. × 6	6	+	—
3	S.A.	31	♀	3 cap. × 8	8	+	—
4	O.S.	34	♂	4 cap. × 4	4	+	—
5	K.K.	47	♀	4 cap. × 4	4	+	—
6	O.A.	32	♀	静注 2×, 3 cap. × 6	6	+	—
7	O.K.	23	♂	4 cap. × 6	6	+	—
8	T.K.	28	♂	静注 1×, 4 cap. × 4	4	+	—
9	K.T.	17	♂	3 cap. × 6	6	+	—
10	K.J.	58	♂	3 cap. × 6	6	+	—
11	T.H.	39	♂	静注 1×, 3 cap. × 4	4	+	—
12	Y.K.	24	♂	静注 2×, 4 cap. × 4	4	+	—
13	I.K.	32	♀	3 cap. × 6	6	+	—
14	U.K.	22	♀	4 cap. × 4	4	+	—
15	K.M.	35	♀	4 cap. × 6	6	+	—
16	U.M.	34	♀	静注 2×, 4 cap. × 4	4	+	—
17	N.S.	25	♀	静注 2×, 4 cap. × 4	4	+	注射時痛みの軽減
18	K.S.	33	♂	静注 4×	4	+	—
19	N.F.	38	♀	4 cap. × 6	6	+	—
20	T.T.	41	♂	静注 2×, 6 cap. × 4	4	+	—
21	I.Y.	25	♂	6 cap. × 6	6	+	—
22	K.T.	13	♂	静注 1×, 3 cap. × 4	4	+	—
23	M.T.	23	♀	静注 4×	4	+	—
24	O.M.	27	♂	静注 4×	4	+	—
25	I.T.	21	♀	静注 4×	4	+	—
26	O.H.	29	♂	静注 1×, 4 cap. × 6	6	+	—
27	A.T.	45	♀	静注 4×	4	+	—
28	I.M.	24	♂	静注 4×	4	+	—
29	S.I.	38	♀	静注 1×, 3 cap. × 6	6	+	—
30	K.K.	35	♂	静注 4×	4	+	—
31	S.H.	45	♂	静注 2×, 4 cap. × 6	6	+	—

第2表

例数	著効	有効	やや有効	無効
31	12	15	4	0

た通りで、(著効+有効) 例数についての有効率は 87% 強である。この際、効果検討のため他剤の併用は一切行なっていない。ここに注目すべき事は、著効例のほとんどすべては、静注併用例であった事実で、ことに治療開始の第 1 日、第 2 日には、静注を併用することが好ましい。また、治効出現は 4 ないし 6 日間の間に見られる症例が大多数で、1 週以上の投与を行なって、なお、治癒、軽快の兆を示さぬものは、さらに長期の加療によって効果を期待しても、その効果は望み難い。

III. 急性咽頭炎および急性喉頭炎に対する治療効果

急性咽・喉頭炎に対する治療成績は第 3 表、第 4 表に示す通りであり、(著効+有効) 症例は 73% 強を示し、投与方法による治効の差異は、急性扁桃炎の場合とはほぼ同様の傾向をみる。急性扁桃炎に比し、ややその有効率が低下を示す理由については、いわゆる、扁桃組織に比して、その局所プラスミン、あるいは抗プラスミンの増減が、それほど、炎症発生に著明な相関性を有していると断定し得ない事と、炎性の原因が、扁桃炎の場合より、やや複雑で他の酵素系物質が関与していると思われる事実(田村らの基礎研究)に基づいているためであろう。なお、軽度ながら 2 例においてみられた悪心は、ともに、自律神経不安定者であり、必ずしもトランサミン自体に

第 3 表

No.	患者	年齢	性	投与方法	治療日数	効果	副作用
1	I.S.	43	♀	静注 3×	3	冊	—
2	O.T.	55	♂	静注 2×, 4 cap.×4 日	4	冊	—
3	T.Y.	39	♂	4 cap.×4	4	冊	—
4	W.H.	38	♂	3 cap.×6	6	冊	—
5	Y.S.	23	♀	4 cap.×6	6	冊	—
6	W.F.	33	♀	3 cap.×6	6	冊	—
7	M.S.	22	♂	4 cap.×6	6	冊	—
8	I.A.	31	♀	3 cap.×8	8	+	悪心
9	S.I.	29	♂	4 cap.×4	4	冊	—
10	A.Y.	23	♂	3 cap.×8	8	+	—
11	M.S.	21	♂	4 cap.×6	6	冊	—
12	K.A.	31	♀	6 cap.×4	4	冊	—
13	K.Y.	37	♂	静注 2×, 4 cap.×4	4	冊	悪心
14	U.S.	41	♂	4 cap.×8	8	—	—
15	I.M.	15	♂	8 cap.×8	8	—	—
16	K.M.	31	♂	静注 2×, 4 cap.×6	6	冊	—
17	K.T.	18	♀	4 cap.×6	6	+	—
18	A.Y.	23	♀	静注 4×	4	冊	—
19	S.A.	28	♀	静注 2×, 4 cap.×4	4	冊	—

第 4 表

例	数	著効	有効	やや有効	無効
19	4	10	3	2	

よるものとは、にわかには断定し得ない。

IV. アフタ性口内炎および歯肉炎に対する治療成績

この種、疾患に対しては少数例ながら 100% の有効率を示す(第 5 表、第 6 表)。口内炎、歯肉炎の原因は、今日なお不明の点が多く、消化器疾患説、内分泌障害説、ビタミン欠乏説、アレルギー説、あるいはウイルス説等が説えられており、したがって、今日まで特別な治療方法もなく、ビタミン剤、抗アレルギー剤等が投与されているのが現状である。ただ臨床的に局所的に浸出機転、時に出血傾向が現われる事は事実である。したがって、われわれが先に発表したイブシロン治験例においても、両疾患に対してイブシロンは明らかに有効性を示したので、今回、より強力なトランサミンを使用してみたところ、本剤もまた極めて優れた成績を示した。治療方法としては元来、これら疾患は口内の疼痛著明であるため、内服法は行なわず、主として局所注射、静注、あるいはイブシロンローチによる治療方法を主体とした。

第 5 表

No.	患者	年齢	性	投与方法	治療日数	効果	副作用
1	Y.U.	26	♀	静注 3×	3	冊	—
2	E.T.	72	♀	4 cap. 1 T×4 日 局注 2×	4	冊	—
3	T.H.	35	♂	静注 2×, 局注 2×	4	冊	—
4	K.Y.	17	♀	局注 2×3 cap.×4	4	冊	—
5	K.H.	43	♂	局注 2×静注 2×	4	冊	—
6	A.K.	36	♂	局注 1×静注 3×	4	冊	—
7	K.H.	29	♀	静注 2×局注 2×	2	冊	—
8	F.T.	66	♀	静注 2× 4 cap.×4	4	冊	—
9	E.I.	45	♀	静注 4×4 cap.×6	6	冊	—
10	S.K.	61	♂	静注 4× トローチ併用	4	冊	—
11	I.I.	30	♀	局注 2×静注 6	6	冊	—
12	F.M.	17	♀	静注 4× トローチ併用	4	冊	—

第 6 表

病名	例数	著効	有効	やや有効	無効
アフタ性口内炎	8	5	3	0	0
歯肉炎	4	2	2	0	0

V. 亜急性咽頭および慢性喉頭炎に対する治療成績

亜急性ないし慢性の咽頭および喉頭炎に対しては第 7 表内服を主として比較的長期間の投与を行なったが、や

第 7 表

No.	患者	年齢	性	投与方法	治療日数	効果	副作用
1	K.T.	31	♂	3 cap.×12 日	12	—	—
2	H.Y.	36	♂	4 cap.×12	12	—	—
3	I.T.	21	♂	3 cap.×12	12	—	—
4	M.T.	40	♂	6 cap.×8	8	—	—
5	K.S.	22	♂	静注 4×, 4 cap.×8	8	+	—
6	I.K.	23	♂	静注 4×, 4 cap.×8	8	—	—

や有効1例を除き、他は見るべき治効を期待出来得なかった。

VI. その他の疾患に対する治療成績 (第8表)

第8表

No.	患者	年齢	性別	病名	投与方法	治療日数	効果	副作用
1	A. Y.	23	♂	株溶性鼻出血	静注2×, 4cap.×6	6	##	—
2	S. M.	26	♀	・	静注2×, 4cap.×4	6	##	—
3	K. Y.	14	♂	・(術後)	静注4×, 4cap.×4	4	##	—
4	I. T.	38	♀	膿血性鼻炎	8cap.×10 8cap.×14	24	±	—
5	Y. M.	54	♂	口蓋血腫	静注2×, 4cap.×4	4	##	—
6	Y. K.	52	♀	口蓋びらん	静注2×, 3cap.×6	6	##	—
7	E. T.	24	♀	ペーセット氏病	8cap.×8+静 12cap.×10+12×	18	##	悪心
8	H. M.	46	♀	耳下腺炎	静注3×, 3cap.×6	6	##	—
9	T. A.	47	♀	耳下腺炎	静注4×, 4cap.×6	6	##	—
10	T. M.	17	♀	顎下腺炎	静注2×, 4cap.×4	4	##	—
11	I. M.	25	♂	耳背カタル	静注4×, 3cap.×4	4	##	—
12	T. K.	42	♀	耳背カタル	静注4×, 4cap.×4	4	##	—

VII. 考 按

1937年 Mac Farlane が Fibrinolysis なる現象を再確認し、この血液の線溶にあずかる蛋白分解酵素を Plasmin と名付け、今日、臨床各科で注目されているプラスミン系酵素の基本概念を形成して以来、その後さらに Ratnoff, Sherry, Astrup 等によって、このプラスミンの性質がしだいに明らかにされて来た。何等かの原因によって血中プラスミン値が亢進した場合には、浸出、あるいは出血傾向が著明になる。わが科領域においても、ある種の鼻出血が血中プラスミン値の亢進に基づいて現われる。これがいわゆる特発性線溶性鼻出血である。また、各種の血液疾患、肺炎などに際しても、血中プラスミン値の亢進を来し、そのために出血を招来する、いわゆる症候性線溶性鼻出血に遭遇する事がある。このような出血に対しては、他のあらゆる止血剤はほとんど無効であり、抗プラスミン剤のみが唯一の有効薬剤である。著者らは先に、特発性、あるいは症候性線溶性鼻出血に対し、ε-Amino-caproic acid を応用し、著明な効果を得る事に成功、発表した。

一方、Cristensen は細菌培養濾液に線溶を起こさせる作用のあることを認め、炎性の結果膿汁が生産され、膿瘍が形成されるのは、プラスミン系組織蛋白の融解によるものであることを指摘した。本邦において、耳鼻咽喉科領域で、日大の斎藤教授等は扁桃には、非炎症時には、全くプラスミン作用を認めず、かえってアンチプラスミン作用の強いことを立証した。そして、ひとたび扁桃が急性炎症を来たした場合は、このアンチプラスミン作用が非常に弱まる事を発見し、これは扁桃の腺窩内に常在する連鎖球菌、ブドウ球菌の産出する SK, スタヒロ

キナーゼによって、プラスミノーゲンの活性化がおこなわれると推論し、従来、扁桃炎治療の主流であったサルファ剤、抗生剤等を全く用いず、抗プラスミン剤の単独使用によって扁桃炎治療の成功を報じている。その後、著者らもまた、扁桃組織の小切片を用い、フィブリン標準平板法による基礎的研究の結果、この事実を確認し、扁桃炎の抗プラスミン療法の有効であることを立証し報告した。この際、特異なことは、斎藤(英)教授等の研究でも、また、著者等の研究においても、扁桃炎の場合のプラスミン値の亢進は局所的なものであって、血中におけるプラスミン値の亢進はみられなかった事である。

扁桃炎のように血中プラスミン値亢進なき場合は勿論、血中プラスミン値亢進例においても、その亢進度は必ずしも、病変の程度とは一致せず、病期により、あるいは個人差によって、特定の亢進測定時期の検査成績によって、投与すべき抗プラスミン剤の量を決定する事は困難である。したがって近來は、充分なる治療効果を期待するために、イブシロン投与による副作用が極めて少なくほとんど皆無であるという特長を利用し、しだいに大量療法によって、より確実な治効を得ようとする傾向になって来た。

また、下垂体-副腎皮質系と線溶との関係が1950年頃より Ungar 等によって研究されていたが、最近、プラスミンは ACTH を不活性化作用があるという問題が解明されつつあり、ε-Amino-caproic acid が ACTH 不活性化に由来すると思われる疾患に應用されるようになって来た。ことに副腎皮質ホルモン剤療法の際に有効であると言われるが、この目的のためには、非常に大量のイブシロン投与を必要とする。

以上の事実から、より強力な抗プラスミン剤出現への期待は、臨床医学の切望するところであった。したがって、ε-Amino-caproic acid に比し、数倍の抗プラスミン作用を有するトランサミンの出現は、これら複雑・困難な問題の解決の一端を臨床医家に供し得るものであろう。

今回、著者らがトランサミンを投与した耳鼻咽喉科領域の諸疾患について観察してみると、最も有効に作用した疾患は急性扁桃炎、アフタ性口内炎、歯肉炎等であった。このうち急性扁桃炎症例ではことに静注併用例にその効果が著明に認められた。内服のみの症例が静注併用例に比し、やや劣った成績を示した理由は、元来、酵素系薬剤の腸管よりの吸収が必ずしも充分でない事と、炎症の増悪が血中プラスミン値亢進に由来するものではなく、あくまで、局所プラスミン値の亢進、あるいは局所アンチプラスミン値の減少を主体とする本疾患治療に当たっては、直接、脈管を介して、高濃度溶液を炎症局所に作用せしめる方が有利であるためと考えられる。したがって、扁桃炎治療に当たっては、静注法とともに、ト

ランサミン溶液による腺窩洗浄，トローチ併用などを主体とし，補助的意味において内服法を採ることが賢明な方法と思われる。かような傾向は，急性咽喉炎や急性喉頭炎についてもいえると思われる。

アフタ性口内炎，歯肉炎の治療の場合にも，この抗プラスミン剤局所使用が極めて有利であることは，さらにははっきりした傾向を示し，内服法での効果は，あまり期待出来ない。局所注入法が最も効果を挙げ得る方法で，これにトローチ併用，あるいは静注併用が著者等の経験では最もよい方法として考えられた。

慢性，あるいは亜急性の咽喉炎，喉頭炎に対して比較的大量，かつ長期にトランサミンを主として内服法による投与を試みてみたが，満足すべき効果を得る事は出来なかった。この事實は，抗プラスミン剤の効果を見せしめるためには，その投与時期が重要な関係をもつものと思われる。臨床的経験による推測ではあるが抗プラスミン剤投与が最も有効に作用するのは炎症初期の一定時期であるが，いかなる時期に，いかなる量の量を投与すべきかは今後の研究をまたねばならないであろう。従って，上気道炎の亜急性期，慢性期に，トランサミン投与が有効に働かなかつた理由は，薬剤の無効を証するものではなく，むしろ，適用時期に誤りがあったと推定される。ただ，これについては応用症例が少数であるため，にわかに，その当否を断定する事は出来ない。

その他の試用症例について観察せるところを考按すると，2例の特発性線溶性鼻出血，1例の術後性線溶性鼻出血はともに血中プラスミン値の亢進を示す症例で，トランサミン静注とともに劇的な効果を発揮し，かつ，短期間の内服によって，血中プラスミン値は正常となり，以後，再出血をみない。著者らが先に報告したほとんど同様な症例のイブシロン錠，イブシロン注射液による治療例の場合は，持続する鼻出血に抗しつつ，極めて大量の薬剤内服を強いねばならなかった事実と比べると，1日量 4cap 程度の内服で治療し得たのは，当然とはいえ，投薬の不便を一気に解決し得た感があった。

1例の典型的な進行性壊疽性鼻炎に対して24日間の長期にわたって投与を続けたが，ほとんど，その効果を認める事が出来なかったが，本症例は鼻腔内に充満した痂皮中に多量の球菌が増殖しておったにも拘わらず，あえて化学療法を併用しなかったためと思われる。その後，SM注射の併用により著しい改善を見たが，トランサミン単独療法中には，ついにその症状軽快を認めなかったものである。本症から考え得る事は細菌感染の著しい症例に対しては，必ず化学療法剤，抗生剤を併用することが必要である。

口蓋血腫，口蓋びらん症の2例に著効を認める事が出来たが，2例ともに血中プラスミン値の亢進はなく，恐

らく，局所的プラスミン値の亢進に由来した浸出性，出血性疾患と推定される。治療開始後3日目にほとんど，治療状態に近づいた症例である。

1例のベーセツト氏病に対しての応用は，この症例は比較的長期間，副腎皮質ホルモン剤によって加療され，副腎皮質ホルモン剤を維持量にまで減量し，しばらくした後，これを中止すると1週間後でシューブを反復していた例であり，イブシロン 25g で一応離脱に成功したと思われたので，イブシロンを18gに減量せるところ，再びシューブをきたした症例であったが，トランサミン静注，8cap×8，その後，内服法 12cap で，離脱に成功，本論文記載後，内服 9cap×7，ついで内服 8cap×7 としだいにトランサミンも減量，現在内服 6cap を投与中なるも，以来シューブを見ないものである。

唾液腺炎の3例は，たまたま試用した症例であるが，意外に良好な成績を得ることが出来たもので，この種の疾患になぜトランサミンが有効に作用するかについては今後の検討をまたねばならない。唾液腺管の開通を良好ならしめるためか，あるいは唾液分泌の抑制作用を有するためであるか，目下，基礎的な追究をしているが，後日，研究結果を発表する予定である。

2例の耳管カタルの症例は，いずれもアレルギー素因を有するものであり，これにトランサミンが有効に働いた理由は恐らくは，強力な抗プラスミン作用を有する薬剤の抗アレルギー作用によつたものと思われる。以上，種々の耳鼻咽喉科疾患に対するトランサミンを応用した場合について，その治効と考案を述べたが，今日，酵素，抗酵素療法の研究は基礎的，臨床的に非常な勢いで研究されており，著者等もまた，その一端を担っているものであり，多くの研究の進展につれて，本薬剤の治効，適用範囲その理論的根拠は，将来さらに，変貌，発展していくであろうと推測するに難くないが，ここには，臨床的試用経験をありのままに述べて見たしだいである。

VIII. 結 論

1) トランサミンは ϵ -Amino-caproic acid の適応症に対して，それと全く同様な治効を有する。

2) トランサミンはその臨床的使用に当たっては ϵ -Amino-caproic acid に比し，ほぼ7倍前後の抗プラスミン作用を有するものと思われる。

3) ϵ -Amino-caproic acid 大量使用の不便を著しく，緩和する事が出来た。

4) 僅少例ではあるが，唾液腺疾患に試用して効果を期待し得た事は，さらに本剤によって，抗プラスミン剤適用範囲の拡大を推測し得ると思われる。

5) 副腎皮質ホルモン剤離脱に使用可能と思われる。

6) 著者らの投与量による場合副作用は皆無に近い。

(日本耳鼻科学会関東地方会昭和40年4月17日発表済)

慢性関節リウマチに対する抗 Plasmin 剤の 関節内注入療法について

札幌医科大学 整形外科

(主任 河邨文一郎教授)

助教授 中 原 正 雄

鴫 田 敏 夫

吉 原 孝

整形外科医の対象とする関節リウマチは主として急性期を過ぎて慢性期に移行している症例が多くを占めており、その症状は主として関節に限局され、多くの抗リウマチ療法に抗して間歇的に関節症状の増悪を訴えることが多い。

このように症状が関節に限局された慢性関節リウマチに対する治療法の1つとして、副腎皮質ホルモンの関節内注入療法は欠かすことのできない治療法の1つである。しかし副腎皮質ホルモンは全身投与とともに関節内注入もできうるかぎり最小限に制限する必要があることから、著者らはさき Plasmín 活性の阻害剤である ϵ -Amino-caproic acid を関節内に注入して、副腎皮質ホルモンの関節内注入を少しでも節約できる可能性のあることを報告したり。

trans-4-Aminomethylcyclohexane carboxylic acid (以下 AMCHA と略す) は新しく開発された抗 Plasmin 剤であって、in vitro の実験で ϵ -Aminocaproic acid の 20 数倍の Plasmin 活性阻害作用が認められている²⁾。それゆえ著者らはここに抗 Plasmin 剤による慢性関節リウマチの関節内注入療法を再び試みたので、その成績を発表するとともに抗 Plasmin 剤全般に関する見解をもここにのべてみたいと思う。

実験方法

本実験に使用した Plasmin は Fibrinolysin (Lyovac) で、Streptokinase (SK) は Lederle 社製を、Fibrinogen は第一化学製を使用した。

AMCHA を関節内に注入してから関節腔内の抗 Plasmin 作用³⁾の経時的変動の測定は、関節液の少なくとも約 10 ml 以上貯溜している慢性関節リウマチの膝関節を対象として選び、5% の AMCHA 2 ml を膝関節内に注入する以前から注入 24 時間後にかけて、経時的に関節液の一定量の関節液について行なった。そしてこのときに使用した基質は Fibrinogen であった。

一方 AMCHA を静脈内に注入してから血清 Whole Plasmin 値⁴⁾と抗 Plasmin 作用の経時的変動の測定は、健康人 3 例と慢性関節リウマチ 3 例を対象として選び、5% の AMCHA 2 ml を静脈内に注入する以前から注入

120 分後まで時間的に追跡した。このとき抗 Plasmin 作用の測定に使用した基質は Fibrinogen であった。

慢性関節リウマチの関節内に注入した AMCHA はすべて 5% 溶液であったが、その量は関節の大小によって異なっていて 0.5~2 ml であった。AMCHA の関節内注入間隔は、最初注入してから 1 週後に患者からその効果をたずねてその効果持続期間を症例ごとに検討する方法を採用したので 4~7 日であった。

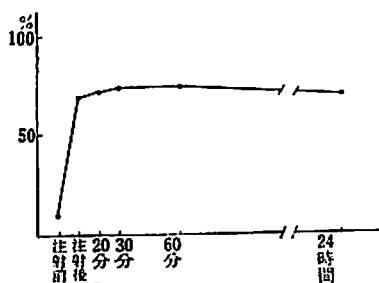
なお慢性関節リウマチに対する AMCHA の治療は原則として関節内注入療法を行なったのであるが、11 例中 2 例に静脈内注射を併用した。これは関節症状とともに全身症状を伴っていた症例であった。また AMCHA を使用した症例は全症例ともなんらかの抗リウマチ剤の内服療法をつづけていた患者であり、AMCHA の関節内注入療法のと きも抗リウマチ剤の内服療法は中止しなかった。

実験成績

1. AMCHA 関節内注入後の関節液の抗 Plasmin 作用

AMCHA を慢性関節リウマチの膝関節内に注入してから経時的に測定した関節液の抗 Plasmin 作用は、第 1 図に示すように、AMCHA 注入 10 分後の最高値は注入 60 分後においてもほとんど同程度の値を示し、注入 24 時間後にいたってもさほど低下しない。そしてこの 24 時間値のみについてはさらに 4 例について測定した結果、第 1 図と大体同様の高い抗 Plasmin 作用を示した。このことはさき

第 1 図 AMCHA 関節内注入後の関節液の抗 Plasmin 作用



注：数値は (Plasmin の Fibrinogen 分解) - (Plasmin + 関節液の Fibrinogen 分解) / Plasmin の Fibrinogen 分解 $\times 100$ で表わした。
図は 4 例の平均値を示したものである。

に著者らが発表した ϵ -Amino-caproic acid においては、注射後 30 分でその大部分が吸収されてしまった成績¹⁾と比べてみると興味ぶかい。

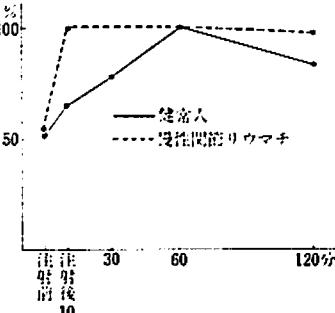
2. AMCHA 静脈内注入後の血清抗 Plasmin 作用

健康人 3 例と慢性関節リウマチ 3 例に AMCHA を静脈内に注入してから時間的に測定した血清抗 Plasmin 作用は、第 2 図に示すように、AMCHA を注入する以前の血清は健康人と慢性関節リウマチにおいてともに大体 50% Plasmin 作用を阻害する作用がある。そして AMCHA 注入後の時間的経過をみると、慢性関節リウマチでは注射 10 分後すでに Plasmin 活性を 100% 阻害し、その作用は 120 分後まで継続するのに反して、健康人では注射 30 分後にいたっても Plasmin 活性を完全に阻害することは不可能であって、注射 60 分後にやっと Plasmin 活性を 100% 阻害するようになる。そして注射 120 分後には、もはやいくらかその値は低下する傾向を示している。

3. AMCHA 静脈内注入後の血清 Whole Plasmin 値

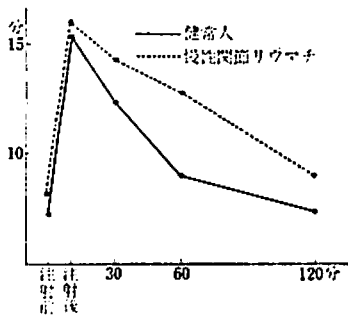
健康人 3 例と慢性関節リウマチ 3 例に AMCHA を静脈内に注入してから時間的に測定した血清 Whole plasmin 値は、第 3 図に示すように、AMCHA 注射 10 分後明らかにその時間が健康人と慢性関節リウマチでともに延長していて、AMCHA の抗 Plasmin 作用が現われている。しかし、注射 10 分以後の時間的経過は慢性関節

第 2 図 AMCHA 静脈内注入後の血清抗 Plasmin 作用



注：数値は (Plasmin の Fibrinogen 分解) / (Plasmin + 血清の Fibrinogen 分解) / Plasmin の Fibrinogen 分解 $\times 100$ で表わした。
図は健康人、慢性関節リウマチ各 3 例の平均値を示したものである。

第 3 図 AMCHA 静脈内注入後の血清 Whole plasmin 値



注：図は健康人、慢性関節リウマチ 3 例の平均値を示したものである。

リウマチに比べて健康人がより早く注射前の値にもどっている。

4. 慢性関節リウマチに対する AMCHA の関節内注入効果

AMCHA の関節内注入療法を行なった慢性関節リウマチは、第 1 表に示すように、11 例であり、この他に関節捻挫が 4 例含まれている。

AMCHA の臨床効果の判定規準は、関節の可動性、関節痛および関節液の 3 項目を主にして、著効、有効および無効の 3 段階に分けた。その結果、慢性関節リウマチでは、著効 4 例、有効 5 例、無効 2 例で、関節捻挫では著効 2 例、有効 2 例である。

AMCHA を関節内に注入したときの副作用は、 ϵ -Aminocaproic acid を注入したときにみられたようなかき鈍痛などまったくなく、生理的食塩水を注入したときと同様といってもよいほどである。これはおそらく AMCHA の注入量が量的に ϵ -Aminocaproic acid に比べて少ないことにも影響されているようであるが、それ以上に AMCHA そのものの性質によるようである。

また AMCHA は ϵ -Aminocaproic acid に比べて関節注入後その効果の持続期間がながく、7 日間も効果の持続した例もかなりあって、著者らの注目をひいた。しかし残念なことには、同一患者について AMCHA を注入したときと副腎皮質ホルモンを注入したときの臨床効果を詳細に検討してみると、やはり副腎皮質ホルモンに軍配をあげざるをえないようである。患者は副腎皮質ホルモン注入時の方がよりスッキリした感じがするといっているからである。

以下、2 例の慢性関節リウマチについてその AMCHA 治療経過をのべよう。

症例 1 足〇、44 才、女、主婦

主訴：両手、膝、足関節痛

現病歴：4~5 年に慢性関節リウマチに罹患し、その後の病状はしだいに悪化したのでわれわれの外來を訪れ、約 1 年間外來患者として治療を受けている。抗リウマチ

第 1 表 AMCHA 関節内注入症例一覧表

症例	氏名	年齢	性別	病名	AMCHA 注入部位	AMCHA 注入回数	AMCHA 投与間隔	効果	その他
1	足〇	44	♀	慢性関節リウマチ	両膝関節	2 × 7	4	著効	静注(2 ml) 2 回
2	金〇	56	♀	慢性関節リウマチ	右膝関節	2 × 13	7	有効	
3	田〇	28	♀	慢性関節リウマチ	両足関節	1 × 8	7	著効	
4	稲〇	29	♀	慢性関節リウマチ	右膝関節	2 × 5	4	有効	
5	野〇	28	♀	慢性関節リウマチ	両膝関節 右足関節	2 × 10 1 × 3	4	著効	静注(2 ml) 3 回
6	久〇	26	♀	慢性関節リウマチ	両手関節	0.5 × 2	7	有効	
7	佐〇	59	♀	慢性関節リウマチ	左膝関節	2 × 6	5	著効	
8	山〇	61	♂	慢性関節リウマチ	左膝関節	2 × 3	7	有効	
9	君〇	48	♀	慢性関節リウマチ	右膝関節	2 × 2	7	有効	
10	木〇	49	♀	慢性関節リウマチ	右足関節	1 × 1		無効	
11	宮〇	51	♀	慢性関節リウマチ	左膝関節	2 × 1		無効	

の投与によって関節症状はかなりよくなっているが、膝関節のみときどき再燃するため、そのたびに副腎皮質ホルモンの関節内注入を行なっている。血沈値1時間76, 2時間95, CRP卅, RAテスト陽性。

治療経過：両膝関節の再燃時にAMCHA 2mlを両膝関節に注入したところ、関節の疼痛は軽減してその可動域も著明に改善された。AMCHAの効果は4日間ほど持続したので、4日間ごとにAMCHAを4回注入してから、5回目には右側に副腎皮質ホルモン1mlを、左側にAMCHA 2mlを注入してその後の経過を観察したところ、右側の副腎皮質ホルモンを注入した方が左側のAMCHA注入に比べてより軽快な感じがすると訴え、つぎに左側に副腎皮質ホルモンを注入しても大体同様の結果をえた。しかし関節液の貯溜や疼痛など関節の炎症症状はAMCHAを注入しないときとしたときでは著明な差があり、AMCHAの有効性を確認することができた。いずれにせよただ1回の副腎皮質ホルモン注入を併用したのみでかなり頑固な炎症症状を約1ヵ月後には鎮静せしめることができた。

症例2 田○, 28才, 主婦

主訴：両足関節痛

現病歴：2~3年前から関節リウマチに罹患して某医によって内服療法を行っていた。両足関節は肥厚腫脹が著明で、関節液の貯溜も認められた。

血沈値1時間46, 2時間47, CRP+, RAテスト陽性。

治療経過：両足関節を穿刺し関節液を排除してから、AMCHA 1mlを両側に注入したが、その臨床効果は7日間持続したので、7日ごとの注入を行ない、2回注入後歩行も非常に容易になり、その後関節液もほとんど貯溜しなくなったので5回の注入をもって一応中止した。しかしそれから1ヵ月後に関節症状が再燃したので再びAMCHAによって鎮静せしめた。

足関節捻挫例は2例が1週間以前の新鮮例で、2例は1ヵ月以上を経過した陈旧例であったが、いずれも3回のAMCHA注入で軽快し歩行時の関節痛が消失した。

考 按

著者らがさききε-Aminocaproic acidの慢性関節リウマチに対する関節内注入療法を、初めて発表して以来約1年の年月が経過している。その間この方面に関心をよせている2~3の研究室から、この療法についての賛同的追試が発表されている⁵⁾⁶⁾。

著者らがε-Amino-caproic acidの関節内注入療法を始めた動機は、ε-Amino-caproic acidがPlasminの活性を阻害するという単純な事実には過大な興味をひかれ、これを炎症性疾患のひとつと考えられる慢性関節リウマチに応用したにすぎなかった。しかしε-Amino-caproic acidの作用はPlasminを阻害するだけではないことが

しだいに明らかになって、ε-Amino-caproic acidがPlasmin活性を阻害するためにはかなりの量が必要であって、一定量以下になるとかえってPlasmin活性を亢進させる⁷⁾ことやPlasminのkinin形成作用をε-Amino-caproic acidは増強する⁸⁾ことなどが報告されている。このようなことから著者らはε-Amino-caproic acidの作用を単にPlasmin活性の阻害ということのみで説明することにいささか疑問をいだくようになっていく。

さて今回使用したAMCHAはε-Amino-caproic acidに比べてそのPlasmin活性の阻害作用が約20倍といわれるほど強力であるが、このような抗Plasmin剤の合成は最近急速に進歩し⁹⁾¹⁰⁾、ε-Amino-caproic acidの構造がLysineやArginineに非常に類似していることから、ε-Amino-caproic acid, LysineおよびArginineの多数の誘導体が合成され、これらの中にはε-Amino-caproic acidよりもはるかに強力な抗Plasmin作用を示す物質が含まれている。そしてAMCHAも多くのこれらの抗Plasmin物質の1つにすぎないことはいうまでもないが、これらの物質を臨床的に応用するためには、先決問題として毒性が少ないことが大切であるが、抗Plasmin作用と臨床効果とは無条件に一致しないようである。

AMCHAの臨床的効果をさききに発表したε-Amino-caproic acidと比べてみると、1. 関節内注入後の鈍痛がまったくないこと。2. 臨床効果の持続時間が長いこと。3. 関節内注入量が少ないことなどの利点がある。したがって慢性関節リウマチに対する抗Plasminの関節内注入療法としてAMCHAはε-Amino-caproic acidにかわるべき性質をもっている感が深い。そしてこのことはε-Amino-caproic acidを関節内に注入したときのその濃度¹¹⁾や関節液の抗Plasmin作用¹²⁾とAMCHA注入時の関節液の抗Plasmin作用を比べてみても明らかであって、AMCHAを注入したときの方がはるかに関節液の抗Plasmin作用は強い。おそらくAMCHAはε-Amino-caproic acidに比べて関節腔からの吸収がおそいのであろう。

さてAMCHAを静注する以前の血清抗Plasmin作用が健常人と慢性関節リウマチとほとんど同様であるのにAMCHA静注後に血清の抗Plasmin作用が最高値に達する時間が健常人と慢性関節リウマチとの間に時間的なズレがあるのに反して、whole Plasmin値は両者とも静注10分後に最も延長したことは一体いかなる機序によるものであろうか。

第一製薬で行なっているAMCHAとε-Amino-caproic acidの比較実験¹³⁾は、AMCHAを健常人に経口投与してから血清を採集し、これにSKを加えてこれがfibrin clotを溶解するまでの時間によって成績をえているゆ

えに、使用された基質は Fibrin であって、本実験の whole Plasmin 値と同一の方法によっている。しかし血清の抗 Plasmin 作用の測定に使用した基質は Fibrinogen であることから、このような基質の相異が AMCHA 投与後の whole Plasmin 値と抗 Plasmin 作用の発現に時間的なズレを起こす原因の 1 つになっているとも考えられよう。また AMCHA 投与後の whole Plasmin 値の時間的経過が健常人と慢性関節リウマチで相異していることは、両者の血清中の Proactivator の量的問題も考慮すべきことであり、他方血清の抗 Plasmin 作用の発現が慢性関節リウマチにおいて強いことは、AMCHA 関節内注入後の抗 Plasmin 作用の持続性とあいまって AMCHA と血清蛋白との結合の程度を解明することによって明らかになるであろう。このように抗 Plasmin 剤が健常人と慢性関節リウマチにおいて必ずしも同一の作用を示さないことは、今後の抗 Plasmin 剤の開発に新しいテーマとしてとりあげるべきことではなかろうか。

以上抗 Plasmin 活性に使用する基質のことについて多少述べたが、事実抗 Plasmin 剤といってもそのときに使用した基質によってその評価は完全に異なってくる。たとえば ϵ -Amino-caproic acid は Plasmin の Fibrin 分解を著明に阻害するが、casein の分解はなかなか阻害しない。それゆえに Casein を基質にして論ずると ϵ -Amino-caproic acid の抗 plasmin 剤としての意義はほとんど消失してしまう。今回使用した AMCHA の Fibrin と Casein 分解は ϵ -Amino-caproic acid と大体同様である。

このようなことから臨床的に抗 Plasmin 剤を研究する場合に、基質になにを選ぶべきかがまた検討すべきことの 1 つにあげられるが、さらに in vitro の成果のみにたよることなく一定の目的に応じた in vivo の研究をすすめることも大切である。

ここで臨床的に興味ある成績を引用することにしよう。すなわち、N, N'-Dicarbonyloxy-L-lysine は ϵ -Amino-caproic acid と比べて Plasmin の Fibrin 分解の阻害程度は大体同様であるが、Plasmin の Casein 分解の阻害程度は約 50 倍も強力である。そしてモルモットに卵白 Albumin で anaphylaxie shock を起こして、 ϵ -Amino-caproic acid を 250 mg/kg 与えたところその生存率は 23% であったのに、N, N'-Dicarbonyloxy-L-lysine を 30 mg/kg 与えたところ生存率は 80% に上

昇したという報告がある¹⁰⁾。

今後抗 Plasmin 剤の研究は、血清中に SK で活性化された Plasmin が単一でなく数種類存在すること¹¹⁾や抗 Plasmin 剤の作用が基質によって異なることなどを含めて、in vitro と in vivo における抗 Plasmin 作用をさらに広い視野で開拓すべきであって、そのときにこそ抗 Plasmin 剤の各種疾患に対する役割もさらに究明できるものと信じている。

む す び

慢性関節リウマチに対する副腎皮質ホルモンの関節内注入療法はわれわれ整形外科医にとって欠かすことのできない治療法の 1 つであるが、関節リウマチにはできうるかぎり副腎皮質ホルモンを制限しようとする現在の治療法の原則からすると、この副腎皮質ホルモンの関節内注入療法にかわる新しい治療法の出現が望まれている。

このようなことから著者らはさきに抗 Plasmin 剤である ϵ -Amino-caproic acid の慢性関節リウマチに対する関節内注入療法を発表して多少の成果を結めたのであるが、今回はこれよりもはるかにすぐれた臨床効果を示した新しい抗 Plasmin 剤である trans-4-Aminomethylcyclohexane carboxylic Acid (AMCHA) の関節内注入療法を紹介した。

しかし抗 Plasmin 剤の臨床的応用にさいしては、いろいろの問題があることから本論文においてはその 2~3 を指摘することにした。今後さらに広い意味の抗 Plasmin 剤の開発によって、副腎皮質ホルモンをも凌駕するような製剤の出現することを望んで止まない。

参 考 文 献

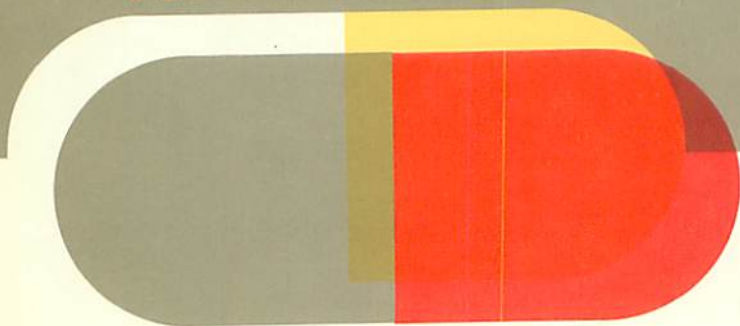
- 1) 中原ほか：整形外科，15，726，1964。
- 2) DV-79 について，第一製薬株式会社発行，1965。
- 3) Ungar, G. et al. : Endocrinology, 49, 806, 1951。
- 4) 岡本，井口：総合医学，17，665，1960。
- 5) 長池ほか：リウマチ学会，京都，1965。
- 6) 吉良：リウマチ学会，京都，1965。
- 7) Alkjaersig, N, Fletcher, A.P. and Sherry, S. : J. Biol. Chem. 234, 832, 1959。
- 8) 中原：第4回プラスミン研究会，京都，1964。
- 9) 山村：第4回プラスミン研究会，京都，1964。
- 10) 永松：代謝，2，195，1965。
- 11) 青池，第4回プラスミン研究会，京都，1964。

(整形外科投稿中)

第一製藥株式会社

- | | |
|-------|---|
| 本社 | 東京都中央区日本橋江戸橋三丁目一番地 |
| 東京営業所 | 東京都中央区日本橋本町四丁目九番地
電話 東京 (270) 3431・3831 番 (代表) |
| 大阪支店 | 大阪市東区道修町一丁目七番地
電話 大阪 (203) 3121 番 (代表) |
| 福岡支店 | 福岡市麴屋町一二番地
電話 福岡 (28) 2331~3 番 |
| 札幌支店 | 札幌市北一条西九丁目三番地ノ四
電話 札幌 (25) 5126 番 (代表) |
| 名古屋支店 | 名古屋市中区茶屋町三丁目六番地
電話 名古屋 (201) 6101 番 (代表) |
| 仙台出張所 | 仙台市元寺小路一七二番地
電話 仙台 (22) 2058・(23) 2058 番 |
| 新潟出張所 | 新潟市上大川前通り八番町一二五〇番地
電話 新潟 (2) 6829・(3) 3437 番 |
| 金沢出張所 | 金沢市桶町一二番地
電話 金沢 (21) 4532~3 番 |
| 高松出張所 | 高松市新亀井町四番地二
電話 高松 (3) 5765・4411 番 |
| 広島出張所 | 広島市鞆町一五番三号 松坂ビル内
電話 広島 (28) 0441~3 番 |

TRANSAMIN



第一製薬株式会社