 薬 物

新止血剤トロスチンM注使用経験

渡 部 泰 夫・小坂田 誉 志 夫*

Therapeutic Experiments with Trostin-M — A newly developed hemostatica —

Y. Watabe & H. Kosakada

Department of Otorhinolaryngology Osaka University, Faculty of Medicine

Forty two patients were treated with Trostin-M inj., and its hemostatic effects were studied. Trostin-M was administered in the following three ways.

Each ampule contains 25mg of thromboplastin and 100 mg of ϵ -aminocaproic acid, anit-plasminic.

a) One or two ampules of Trostin-M were given prior to operation.

b) One or two ampules of Trostin-M dissolved in 100ml of 0.5 % procain was given locally.

c) Local gauze tamponing soaked with Trostin-M.

Results

Markedly effective 6, Effective 30, Slightly effective 3, Ineffective 3.

Local administration showed marked hemostatic action.

No untoward reactions were observed in all cases.

(Author)

緒 言

生命の活力の供給源としての血液を失うことは生命にとって極めて重大な事である、生命現象に未知の人々は本能的に出血を恐れるが、出血現象に断えず直面する外科系の医師も出血現象に苦しむ事が少なくない。

特に結紮不能な領域よりの出血および毛細血管の出血は問題となる処である。

生理的に副作用のない強力な止血剤の出現は医師および患者の精神的、時間的負担を著るしく軽減させることは当然である。

私達は今回、中外製薬KKより新に市販された新止血剤、トロスチンM注を使用し、この薬剤の効果を判定する機会を得たので、ここに発表する。

使 用 方 法

私達はトロスチンM注2ccアンプルを次の三様に分け使用した。

(A) 1筒～2筒を筋注した症例

(B) 手術時に局麻剤プロカイン液に混合、局所に注射をした症例

(C) 注射液そのものをガーゼ、および綿球に浸ませ

局所に塗布および圧迫せしめた場合。

対象患者は昭和38年度2月より4月までの当科外来および入院患者の一部である。

患者総数 42名、(男35名、女7名。)

年齢は2才より65才までにおよんでいる。

治 療 成 績

投与方法(A)(B)(C)に従い、これを分ける。止血剤の

効果判定は極めて難しい問題である。従来この種判定

* 大阪大学医学部耳鼻咽喉科教室 (主任:長谷川高敏教授)

表 1

氏 名	年令	性	病 名	手 術 ヲ 式	投 与 方 法	出血量	副作用	出血時間	凝固時間	効果判定	備 考
	63	♂	喉 頭 癌	喉 頭 全 剔 術	局所注 術前, 術後1 時間 (投与形式) B	約70cc	なし	1'45"	3'45"	著効	シナール ヘスナ マネトール 併用
	21	♀	左 術 後 耳	左 耳 再 手 術		極 少	〃	3'30"	6'00"	〃	
	28	♂	肥 厚 性 鼻 炎	下 甲 介 切 除		〃	〃	—	—	〃	
	25	♀	扁 桃 炎	扁 桃 剔 出 術		〃	〃	2'30"	4'00"	〃	
	58	♂	舌 癌	頸部リンパ腺剔出		〃	〃	—	—	〃	
	21	♀	慢性副鼻腔炎	副鼻腔根本手術(再)		普 通	〃	—	—	やや有効	
	24	♂	扁 桃 炎	扁 桃 剔 出 術		極 少	〃	1'30"	4'30"	有効	
	24	♂	肥 厚 性 鼻 炎	下 甲 介 切 除		〃	〃	2'45"	4'30"	〃	
	65	♂	上 顎 癌	頸部リンパ腺剔出		不 詳	〃	—	—	〃	
	2	♂	頸 部 囊 腫	囊 腫 剔 出 術		少	〃	—	—	〃	
	62	♂	術 後 囊 腫	囊 腫 剔 出 術	術前後1時間 (投与形式) A	普 通	〃	1'30"	6'00"	やや有効	
	20	♀	右慢性中耳炎	右鼓室成形術		少	〃	4'00"	7'00"	有効	
	28	♂	喉 頭 腫 脹	喉 頭 截 開 術		極 少	〃	—	—	〃	
	19	♂	左慢性中耳炎	鼓室成形術		少	〃	5'00"	—	〃	
	18	♀	右慢性副鼻腔炎	副鼻腔根本手術		600cc 普 通	〃	3'30"	—	普通	
	11	♂	扁桃肥大 アデノイド	扁桃アデノトミー		〃 60cc	〃	2'30"	—	良	
		♂	鼻中隔彎曲症	デビオトミー		少	〃	1'45"	—	有効	
	37	♀	肥 厚 性 鼻 炎	下 甲 介 切 除		少	〃	—	—	有効	
	23	♂	〃	〃		〃	〃	—	—	〃	
	45	♂	鼻 茸	ポリポトミー		〃	〃	—	—	〃	
	25	♂	扁桃肥大	扁桃剔出術		〃	〃	—	—	〃	
	35	♂	鼻 茸	ポリポトミー		〃	〃	—	—	〃	
	28	♂	扁桃肥大	扁桃剔出術		〃	〃	—	—	〃	
	12	♂	扁桃肥大 アデノイド	扁桃剔出術 アデノトミー		約200cc (1)本追加	〃	—	—	普通	
	30	♀	上 顎 癌	頸部リンパ腺剔出		少	〃	—	—	有効	
	61	♂	喉 頭 癌	喉 頭 全 剔 術		〃	〃	—	—	〃	
	23	♂	肥 厚 性 鼻 炎	粘膜下甲介切除		〃	〃	—	—	〃	ヘスナ シナール
	20	♂	慢性篩骨炎	鼻 内 開 放		〃	〃	—	—	〃	
	25	♂	鼻中隔彎曲症	デビオトミー		〃	〃	3'00"	5'00"	〃	
	28	♂	扁 桃 炎	扁 桃 全 剔		〃	〃	2'00"	—	〃	
	19	♂	慢性副鼻腔炎	副鼻腔根本手術		70cc	なし	2'05"	—	有効	
	14	♂	右 鼻 出 血	〃		〃	〃	5'30"	8'00"	〃	
	5	♀	アデノイド	アデノトミー		極 小	〃	—	—	〃	
	55	♂	鼻 茸	ポリポトミー		極 小	〃	—	—	〃	
	6	♂	扁桃腺肥大	扁桃剔	〃	〃	〃	—	—	〃	
	19	♂	扁桃炎	扁桃剔		〃	〃	—	—	〃	
	5	♂	アデノイド	アデノトミー		〃	〃	—	—	〃	
	38	♂	鯁 血(右)	投与形式 C	AD圧迫タンポン トロスチンM トロスチン・ガーゼ 圧迫タンポン AD圧迫カンポン トロスチンM	不 詳	〃	1'30"	7'00"	有効	
	53	♂	〃 (右)			〃	〃	20'	—	有効	
	35	♂	〃 (左)			400cc 以上	〃	2'30"	以上	著効	輸血その他
	60	♂	〃 (右)			不 詳	〃	2'30"	3'00"	有効	
	49	♂	〃 (右)			400cc 以上	〃	3'00"	4'00"	無効	

には屢々 Duke 法による出血時間、Fonio 法による凝固時間測定が行われていたが、現在ではこれらの方法は必ずしも全面的に認められないようになっている。

私達も従来の経験より、止血時間、凝固時間の短縮が必ずしも止血現象を正しく示しているとは思わない。今回私達は Duke 法、Fonio 法による測定と臨床における該薬剤の効果と両者を加味して効果判定を行った。

臨床上の効果判定は、市販の止血剤を使用していた従来の手術時の出血量と比較して判定した。すなわち優れていると思われた場合を有効、同程度をやや有効、効果が少ない場合 無効とした（第1表参照）。

A群 27例にて（別表参照）

有効23例、やや有効2例、無効2例

B群 10例

症 例

症例 1

患者： 35才 男

主訴：鼻出血

既往歴：32才の時、肺結核にて右上葉肺切除術を受けた。

現病歴：38年2月24日、左鼻出血あり（誘因不明）綿タンポンにより止血す。38年2月25日、両側鼻出血、近所の内科医で止血剤（不明）の注射をうけたが止らず、38年2月26日来院す。

来院時所見：左側より出血あるも凝血塊充満および出血の為、部位確認不能であるが鼻中隔彎曲あり、該部までには出血を認めず。鼻中隔後下部、または左下甲介後端の一部と推定された。

血圧116～90mmHg、脈84、出血時間2'30"、凝固時間開始7'30" 終了は20"以上。

血小板98,000、白血球9,700、赤血球448万。

経過（第1図参照）

26日よりトロスチンM注を6時間毎に行ない、鼻処置としてアドレナリン液を浸した圧迫タンポンを併用するも出血止らず、27日、他の市販止血剤数種使用した。其後も出血あり。

3月1日より再びトロスチンM注を6時間毎に行うと同時にガーゼにトロスチンMを浸透させこのタンポンを鼻腔に挿入した。以後出血は dramatic に止まる。

次にこの機会に再三の血液検査にて異常所見を認めず、全ての市販止血剤を投与したが著効を得なかつた鼻出血例を参考に述べる。

この場合プロカイン100ccにトロスチンM2cc×2の割合にて混合した。さらにこの場合、術前後1時間に1～2筒のトロスチンM筋注を併用した。

この場合、従来の止血剤のみの方法よりはるかに優れた効果が得られた。これを著効として示すと、著効5例、有効4例、やや有効1例である。

特に喉頭全剝例で出血量は30～70cc以下で殆んどなく普通の止血剤では見られぬ成績であつた。切開時の毛細血管性出血の止血が極めて早いようであつた。

C 局所にトロスチンM原液を浸ませたガーゼおよび、綿花を圧迫させた。この場合対象症例は全て鼻出血患者である。

また筋注も併用している。

著効1例、有効3例、無効1例

これら鼻出血例5例の中1例は極めて興味深い。

図 1

症例 2

患者： 49才 男 38年3月30日初診

主訴：右鼻出血

既往歴・家族歴：特記すべきなし。

現病歴：38年2月末、感冒に罹患、以後、両鼻漏、水様性鼻漏あり、3月29日午前1時頃擤鼻後、右鼻出

图 2

血あり，5分間で止血，午前5時再び出血，かなり大量あり，3月30日も午前11時，午後1時30分に出血来院す。Raucher 30本/日 Potator 7～8合/日

来院時所見：出血部位なく，また凝血塊も後鼻腔に
僅か認めるのみ，血圧118～80.

血液所見：赤血球 438万，Hb. 75%，白血球 6700
経過観察の為入院

入院後経過：（第2図）

30日 7.30 pm. 何等原因と思われるもなく再び右鼻出血を来す。トロスチンM、タコスチブタン、マネトール等、各種市販止血剤、輸血、輸液、高張ブドウ糖、7%重曹水 250cc (Meylon) 投与す。

経過は第2図に示す.

検査成績は4月2日および4月10日の2回、詳細に中央検査室および当院陣内外科、血液グループによって精査受くも異常認めず、約10日後、出血量僅少となったので15日入院にて退院す。以後著変なし。

出血時間、凝固時間に関するトロスチンMの作用については第2表、第3表にその注射前および注射後1時間の値を示す。

表 2

	出血時間	凝固時間 (始)	凝固時間 (終)
	3'.00"	4'.30"	
	4'.30"	5'.30"	15'.30"
	3'.30"	6'.30"	12'.30"
	1'.30"	6'.00"	15'.00"
	4'.00"	7'.00"	13'.00"
	5'.00"	5'.30"	12'.30"
	2'.45"	5'.30"	18'.30"
	2'.00"	4'.30"	
	2'.15"		
	2'.30"	4'.00"	20'.00"以上
	4'.00"	4'.30"	
	2'.30"	5'.30"	18'.00"
	2'.30"	7	
	1'.45"		
2'.30"		20'.00"以上	
1'.30"	7'.00"		
平均 値	2'.52"	5'.28"	13'.42"

表 3

	出血時間	凝固時間 (始)	凝固時間 (終)
	5'.00"		
	3'.00"	4'.00"	7'.00"
	1'.30"	5'.00"	
	3'.00"		
	2'.00"		
	2'.45"	3'.3"	
	2'.45"		
	1'.45"	3'.30"	9'.00"
	2'.30"	4'.00"	15'.00"
	1'.45"	5'.30"	
	3'.00"	5'.30"	13'.30"
	1'.30"		
	1'.30"		
	2'.30"		
平均 値	1'.45"	4'.35"	11'.07"

第3図はその比較を棒グラフに示したものである。推計学的に処理を行なうと凝固時間終了の短縮が有意である。出血時間および、凝固時間開始の短縮の傾向は認められるが、これは私達の例数および方法においては未だ有意ではなかつた。

考

止血現象，凝固現象は近年著しく解明されて来た。止血，凝固に関与する因子も年々新しく数を増して来つつある。これらの因子の中にはCa（第Ⅳ因子）や組織トロンボプラスチン（第Ⅲ因子）の如く出血疾患において特別考慮を払わなくてもよい因子もあるが，また，これら因子の他に線維素溶解現象より近年岡本等により指摘された様に血漿中のプラスミン活性の上昇が著しい出血疾患を来たすばあいもある。これら止血，凝固の機序解明に伴ない近年新しい止血剤が考案，製造されて来たが特に白岩等が推賞する臓器製剤トロンボプラスチンは臨床かなり有効視され頻く用いられている。またプラスミン活性に拮抗する為に考案されたε-アミノカプロン酸が製品化され，これが出血疾患に临床上，著効を認めたという報告も認められる。

新止血剤トロスチンMは2cc1筒に牛脳の組織トロンボプラスチンより抽出した磷脂質25mg（血小板第Ⅲ因子として働くものと考えられる。）とε-アミノカプロン酸100mgを含有する。

この両者の配合は従来の止血剤に比して合理的であ

図 3

按

る。私達が今回用いた方法は術前，術後に筋注のみ行つたばあい，および局所に塗布または注射したばあい，およびプロカインに混合注したばあいに分けられるが，その効果は全て優秀であつたが，特に局所に用いたばあいにおいて卓効が認められた。

この事は恐らく，出血時の組織におけるプラスミン活性の上昇が著しいことと関係すると思われる。また局所濃度を一過性に高めるといふことも考えられる。

山村の述べる如く，ε-アミノカプロン酸がプラスミンに対する基質であるとするならばε-アミノカプロン酸の投与は多い方がいいのは当然であり，またε-アミノカプロン酸の過剰投与の副作用も少ないとすれば大量投与が効果的と思われる。しかし経済性および合理性において局所投与がよいと思われる。

私達の経験した僅かの例ではあるが著効を認めることができた。

止血剤の効果判定は極めて難しい問題であり，特に動物実験と違つて臨床上の効果判定は手術の巧さ，解剖学的個体差，および，手術時の全身状態の差等によ

り判定に差が生じ易い。しかしながら従来の Duke, Fonio 法等による出血時間, 凝固時間の測定値も必ずしも止血現象を正しく現わしていない事も報告されている。

私達は今回の判定に当り, 出血時間, 凝固時間の測定に臨床上の判定を加えてこの止血剤を検討し, 凝固時間(終了)に関与する処が大であり, また出血量も少ないことを認めた。

今回私達は用いなかつたが福武は新しい出血性素因の判定に, 塩化カルシウム, 患者血漿とトロスチン液を混合, 凝固時間の測定を行なう方法を推賞しており, また, 村上は出血時間の測定に Duke 法に代る Borchgrevink 法を推賞している。後者は血小板粘着力をさまたげず secondary bleeding time の測定ができるので, 臨床上 Dukes 法よりはるかに有意義であると推賞している。

結 語

1. 我々は牛脳トロンボプラスチンより抽出した燐脂質(血小板第Ⅲ因子)と ϵ -アミノカプロン酸とよりなるトロスチンM注を用いその止血効果を検討した。

2. 使用法は (1) 1～2 筒を筋注した場合 (2) 局麻液プロカイン液に混じ局所投与した場合。
(3) ガーゼに浸して局所に圧迫タンポンとして使用した場合の3通りである。

3. 全例 42例。

著効 6例。 有効 30例。 やや有効 3例。 無効 3例

局所投与が著効を呈する場合が多かつた。

4. 副作用は認めなかつた。

5. 出血時間および凝固時間短縮を認め, その作用機序について考按した。

稿を終るにあたり恩師長谷川高敏教授の御校閲を深謝致します。

参 考 文 献

- 1) トロスチンM文献集(耳鼻咽喉科篇)中外K.K.
- 2) 耳鼻咽喉科:出血と止血(特集) **33**. 4. 1961.
- 3) 白岩俊雄:鼻腔咽頭領域の出血に関する研究。(日本耳鼻咽喉科学会, 第60回総会) 昭34.
- 4) 長谷川高敏:耳喉科, **33**:4, 354～359, 昭36.
- 5) 村上文夫:外科領域における線維素溶解酵素の意義, 治療, **44**:昭37.
- 6) 渡部泰夫, 他:鼻出血の統計的観察, 耳鼻臨床 **54**:昭36.
- 7) 杉原 博, 他:トロスチンに関する知見, 臨牀外科, **14**:昭34.