

肺切除術における Naphthionin の応用

金沢大学結核研究所診療部（主任：卜部美代志教授）

村 上 尚 正

板 谷 勉

高 田 英 之

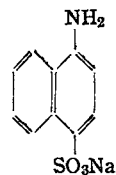
（受付：昭和33年11月8日）

緒 言

手術中の出血は患者個体に障害を及ぼす他に、手術操作を困難にし、更に手術後の経過を左右する。術中術後の出血を輸血、輸液等によつて補わんとする消極的方法をとる前に、積極的に無用な出血を防止するよう適切な術前処置を講ずべきことは論をまたない。

1930年 Wedekindetal¹⁾ は Congo red が止血作用を有することをみとめ、更に1949年 Estève, Langer et al²⁾ は Congo red 類似の α -Naphthalene-azo- β -naphthol-6-8-disulfonic acid Na 塩

の構成分子団である Sodium α -naphthylamine-4-sulfonate (Sodium Naphthionate)



が止血作用を有することを発見した。著者等は Sodium Naphthionate の血液凝固作用について二三の実験を試みた後、肺結核に対する肺切除術に際して止血の目的で応用したので、茲にその結果を報告する。

試験管内実験

1) 正常人血液に Naphthionin (10% Sodium Naphthionate) を附加した場合の血液凝固時間に及ぼす影響

実験方法： 正常人血液 0.9ml 及び 0.8ml に Naphthionin 0.1ml 及び 0.2ml を加え、Lee and White 法に従い 37°C 恒温槽中で、血液凝固時間を測定した。対照として Naphthionin の代りに生理的食塩水を用いた。

成績： 第1表に示す如く、正常人血液に直接 Naphthionin を附加した場合は血液凝固時間の短縮はみとめられず、却つて著しく延長する。

2) Naphthionin のトロンボプラスチン作用の有無

実験方法： 家兔脳製トロンボプラスチン及びこれの代りに Naphthionin 及び生理的食塩水を用いて、正常人血漿のプロトロンビン時間を Quick 法に従い測定比較し、Naphthionin のトロンボプラスチン作用の有無を検した。

成績： 第3表に示す如く、フィブリン析出時間は Naphthionin 群では家兔脳製トロンボプラスチン群に比してかなり遅延がみとめられ、Naphthionin がトロンボプラスチン作用を有するものとはみとめ難い。

臨 牀 的 実 験

1) 出血時間に及ぼす影響

実験方法： Naphthionin 10ml を正常人に筋注し、注射後30分、次いで1時間、以後1時間毎に7時間目迄 Duke 法に従い出血時間を測定し、注射直前の出血時間と比較した。

成績： 第1図に示す如く、その効果は各症例により多少の差異はみとめられるが、注射30分後には全例に出血時間の短縮がみとめられ、大多数は更に2時間後迄著明な短縮を示し、その値は5乃至6時間後迄持続し、7時間後においても注射前に比してなお相当の短縮を示している。

2) 血液凝固時間に及ぼす影響

実験方法： 出血時間における観察と同様に注射後30分より7時間にわたり Lee and White 法に従い血液凝固時間を測定し、注射直前値と比較した。

成績： 第2図に示す如く、注射後30分では血液凝固時間の軽度の遅延を示す症例もあるが、1時間後には全例相当の短縮を示し、その効果は3乃至4時間にわたり持続し、7時間後

においてもなお有効に作用していることがみとめられる。

3) 血小板数に及ぼす影響

実験方法： 正常人に Naphthionin 10ml を筋注し、上述出血時間及び血液凝固時間に及ぼす影響成績から、最も有効に作用すると考えられる注射後2時間目に Fonio 法に従い血小板数を算定し、注射直前値と比較した。

成績： 第3表に示す如く Naphthionin 筋注により血小板数のやや増加するもの、或は減少をみとめるもの等区々であるが、一般にその変動は僅かであり、Naphthionin の影響はみとめ難い。

4) プロトロンビン時間に及ぼす影響

実験方法： 正常人に Naphthionin 10ml 筋注後2時間目の血漿についてプロトロンビン時間を測定し、注射直前値と比較した。

成績： 第4表にみる如く、プロトロンビン時間に殆んど変化はなく、それに対する Naphthionin の影響はみとめられない。

臨 牀 的 応 用

以上の実験成績において、生体に Naphthionin を応用した場合、第1、2図に示した如く出血時間及び血液凝固時間は、筋注後1時間

目頃より約6時間にわたり確実に短縮することを知つたので、臨牀的に有効な止血剤と考え、肺結核の肺切除術に応用した。

研 究 方 針

症例： 当金沢大学結核研究所診療部で施行した肺結核に対する肺切除術例である。これら症例より無作為に選択した40例に Naphthionin 投与を行い、止血剤を使用しない145例を対照として観察を試みた。なおこれらの症例は可及的術者の一定した期間の症例を選んだ。

投与方法： 基礎実験に基づき、Naphth-

ionin 10ml を執刀1時間30分前、以後4時間毎に2回、計3筒を単独に筋注した。

検査事項： 術中出血量を重量法により測定し、各症例別、手術術式別、肋膜癒着程度別に術中出血量を比較検討すると共に、術後肺の再膨脹、副作用等について考察した。

成 績

I) 術中出血量

1) 各症例の術中出血量

術中出血量は、Naphthionin 投与例では最低右上葉切除の 248gm, 最高は右上葉切除+S⁸区域切除の 2190gm で、対照例では最低右S¹区域切除の 183gm, 最高右上葉切除の 2133gm で、各症例のそれらの値は第3図に示した。それからは Naphthionin 投与例と対照例の間に術中出血量の有意の差は明確に把握し難い。

2) 各症例の肋膜癒着程度と術中出血量

肋膜癒着の程度を手術時所見より、広範囲な肋膜外剝離を要した如き例を高度癒着群、二三の索状乃至は帯状癒着或は軽度の線維性癒着を有するが如き例を軽度癒着群、それらの中間を中等度癒着群として各症例の術中出血量を癒着程度別に観察すると、癒着の高度な程術中出血量の増加をみることは勿論である。今肺切除術を肺葉切除術、肺葉切除術+区域切除術、単区域切除術（一区域切除術及び区域ブロック切除術）、及び多区域切除術（数箇の区域の切除術）の4術式に分けると、症例の約半数は肺葉切除術例で、単区域切除術例は約4分の1を占めている。それでこれら肺葉切除術例及び単区域切除術例について肋膜癒着程度別に術中出血量を観察すると、第4、5図の如くであり、術中出血量と肋膜癒着程度の間には平行関係がみとめられるようである。而して Naphthionin 投与例では若干術中出血量の減少傾向がうかがえる。

3) 肋膜癒着別術中平均出血量

術中出血量は上記成績から、肋膜癒着の程度に最も関係すると考えたので、肋膜癒着別に平均出血量を求め比較した。

その成績は第5表に示す如く、Naphthionin

投与例では軽度癒着群の出血量 388gm, 中等度癒着群の出血量 563gm, 高度癒着群の出血量 999gm で平均 705gm, 対照例では軽度癒着群の出血量 372gm, 中等度癒着群の出血量 641gm, 高度癒着群の出血量 1099gm で平均 767gm で、術中出血量と肋膜癒着程度の間には明らかに平行関係があり、Naphthionin 投与例と対照例の間には、前者では中等度癒着群では11.2%高度癒着群では11.0%の出血量の減少がみとめられる、しかし軽度癒着群では対照例より4.2%の増加をみとめただけである。

4) 手術術式別術中平均出血量

第5表より、手術術式即ち手術侵襲の多少もまた術中出血に大きく関係することがうかがえる。すなわち Naphthionin 投与例、対照例を問わず単区域切除術、肺葉切除術、多区域切除術、肺葉切除術+区域切除術の順に出血量の増加をみる。而して Naphthionin 使用例では平均術中出血量が肺葉切除術例において10.8%肺葉切除術+区域切除術例において10.2%、単区域切除術例において12.7%、多区域切除術例において11.7%の減少をみとめた。

II) 術後肺の再膨脹及び副作用

術後肺の再膨脹に関係する多数の因子の中、術後血胸乃至は胸腔内血腫形成は一大要因と考えられる。Naphthionin は出血時間及び血液凝固時間を著しく短縮するので、術後胸腔内に留置した誘導管の凝血塊による閉塞や胸腔内血腫形成等を危懼したが、かかる不快例は40例中1例もなく、又血栓、栓塞の発生もみず、特筆すべき副作用は全くみとめられなかつた。

総括並びに考按

止血剤を止血面からみると、血液自体に関係する薬剤と、血管に作用する薬剤に二大別される。合成止血剤 Naphthionin の作用は主として前者に属し、血液凝固を促進させるとされている。Estève, Langer²⁾ 等によれば本剤は両性

化合物で、血中蛋白と結合してその等電点を低下させ、血中ゾル状フィブリノーゲンをゲル化し、フィブリンとして析出し易くするので止血作用を現すものであると述べ、Dubois-Ferrière³⁾ は網状内皮系を刺戟してフィブリノーゲン又

はトロンボプラスチンを増加させるといい、石井⁴⁾等もフィブリンノーゲンの増加を、また伊藤等⁵⁾はトロンボプラスチン生成試験でその促進がみとめられたとしている。かように Naphthionin の作用機序について諸説があり明白ではないが、これを生体に応用した場合に出血時間及び血液凝固時間が著明且つ確実に短縮することは諸家⁴⁾⁻¹⁴⁾のみとめるところであり、著者等の実験でも確認された。またその作用発現についても筋注1時間後より止血効果を顕わし、2乃至3時間後最も顕著で6乃至8時間にわたり持続し、臨牀的に有効な止血剤であるとする点も諸家の一致するところである。

Naphthionin についての臨牀報告は既に多数⁴⁾⁻¹⁴⁾あるが、止血剤を臨牀的に手術、就中肺切除術の如く術中出血量が病巣の性状、肋膜癒着の程度、血管・気管支の解剖、手術術式、手技、手術時間、血液或は血管系の性状等、数多の因子に影響される手術に応用して、その効果を判定することは困難である。個個症例の術中出血量の比較、或は術中平均出血量の比較だけで論じ去ることは妥当ではあるまい。それで出光²⁰⁾は諸種止血剤の効果を判定するのに、肺切除術に際しては皮切より開胸迄の出血量について比較している。著者等は比較的同一条件下に観察するために、出来るだけ同一術者によつて行われた肺切除術例を無作意に選択し、Naphthionin 投与例と止血剤非使用例について比較した。まづ全症例の個々の術中出血量についてみると、予想されるように手術侵襲の大きな術中出血量の増加をみるのは勿論、肋膜癒着の程度が最も強く関係することを知った。Naphthionin 投与例及び対照例共に全症例の約半数を占める肺葉切除術及び約4分の1を占める区域切除術の個個症例について肋膜癒着の程度別に観察すると、術中出血量は肋膜癒着の程度と略々平行関係にあることを知ると共に、Naph-

thionin 投与例に術中出血量減少傾向のあるのを窺い知ることが出来た。そこで術式別に肋膜癒着の程度により術中平均出血量を求め比較したところ、肺葉切除術例中軽度肋膜癒着群を除く各群共に、Naphthionin 投与例群に約10%の術中出血量の軽減がみとめられた。肋膜癒着軽度群で却つて Naphthionin 投与例群に出血量増加のみられたことは、一見矛盾するよう思われるが、肋膜癒着中等度乃至高度群では一般に止血操作に難渋を来す肋膜剝離面や葉間剝離面からの広範な毛細管出血、また区域切除術では区域切除面からの実質性出血に似た出血に対して Naphthionin は有効に作用し、他方肋膜癒着の軽度な殊に肺葉切除術では Naphthionin が奏効すべき出血が少く、唯手術手技の如何によつて起つた出血が多いということがこのような成績をもたらしたことになる。

術後肺の再膨脹に関係する種々の因子の中術後血胸乃至血腫形成が一大要因であることは周知のことである。肺切除術に際して止血剤を利用した場合、止血剤の血液凝固促進作用が術後胸腔内血腫形成の懼れのあることは出光²⁰⁾も述べている。しかしそれは凝血塊によつて誘導管が閉塞されるために起ることが多く、誘導法の改善と注意によつて解決し得るものである。著者等の肺結核に対する肺切除術に際して Naphthionin を単独に使用した40例では、このような誘導管の閉塞或は血腫形成乃至血胸例は全く経験せず、全例再膨脹は概ね満足すべきものであつた。また Naphthionin による全身的並びに局所的副作用は特にみとめなかつた。

Naphthionin の作用機序はなお明白でないが、臨牀的に相当有効な止血作用を示し、かつ副作用も殆んどない。而して速効性であることは他の止血剤にみられぬ特性である。従つてこれらの特性を利用し、他の止血剤との併用を図ればさらに好効果を期待し得ると考える。

結 論

合成止血剤 Naphthionin (Sodium Naphth-

ionate) について二三検討し、次の如き成績を

得た。

1) Naphthionin を生体に応用した場合、速効的に止血効果が発現する。すなわち筋注後1時間から著明かつ確実に出血時間及び血液凝固時間の短縮がみとめられ、2乃至3時間後最高度を示し、6乃至7時間後においても奏効している。

2) Naphthionin を肺結核に対する肺切除術40例に応用し、区域切除術例、肋膜癒着の高度及び中等度の肺葉切除例において術中出血量の相当の軽減がみとめられた。

3) 40症例について120回の Naphthionin 筋注を行つたが、特筆すべき副作用の発現は全くみとめられなかつた。

文

- 1) Wedekind, et al. : Münch. Med. Wsch., 77, 2049, 1930.
- 2) Estève, A. et al. : Ann. Pharm. Franc., 8, (9-10), 593, 1950.
- 3) Dubois-Ferrière : Schw. Med. Wsch., 80, 861, 1950.
- 4) 石井次男, 他 : 信州大学医学部婦人科教室.
- 5) 伊藤健次郎, 他 : 千葉大学医学部河合外科.
- 6) Arthold, M. K. : Wien Klin. Wsch., 7, 136, 1951.
- 7) Puigvert, A., et al. : Schw. Med. Wsch., 81, 51, 1951.
- 8) Garbelli, G. B. : International Congress Gyne. Obst., 26, 31, 1954.
- 9) 渡辺正二, 他 : 臨牀外科, 12 (6), 479, 1957.
- 10) 渡辺正二, 他 : 臨牀外科, 12

献

- (10), 801, 1957.
- 11) 百瀬俊郎, 他 : 泌尿器科要紀, 4 (8), 457, 1958.
- 12) 山本利雄, 他 : 三重大学高茶屋分院.
- 13) 大島光信, 他 : 東京鉄道病院耳鼻咽喉科.
- 14) 稲生綱政, 他 : 東京大学木本外科.
- 15) Rambauske, K. : Prakt. Arzt, 76, 515, 1953.
- 16) Borel, H. : Schw. Med. Wschr., 86, 1229, 1956.
- 17) Soto, J. E. : Faculty of Medicine, Paris, 1951.
- 18) Pirquet, S. R. : Praxis, 43, 321, 1954.
- 19) Cellis, J. : Med. Reporter, Manila, 7 (3) 1951.
- 20) 出光一雄 : 日本胸部外科学会雑誌, 6 (4), 322, 1958.

第1表 正常人血液に Naphthionin を附加した場合の血液凝固時間に及ぼす影響

	血液凝固時間	+ Naphthionin 0.1ml	+ 生 食 水 0.1ml	+ Naphthionin 0.2ml	+ 生 食 水 0.2ml
A	8分30秒	30分以上	10分	30分以上	11分30秒
B	10分	30分以上	10分30秒	30分以上	13分
C	11分	30分以上	13分	30分以上	14分30秒
D	7分30秒	30分以上	9分	30分以上	12分
E	6分	30分以上	8分30秒	30分以上	10分30秒

第2表 正常人血漿に対する Naphthionin のトロンボプラスチン作用
(プロトロンビン時間)

	+ 家 兎 脳 製 トロンボプラスチン	+ Naphthionin	+ 生理的食塩水
A	14秒	1分06秒	58秒
B	16秒	1分04秒	59秒
C	21秒	0分09秒	51秒
D	17秒	51秒	43秒
E	16秒	1分03秒	1分09秒

第3表 Naphthionin の血小板数に及ぼす影響

	注 射 前	注 射 2 時 間 後
A	236000	243000
B	283000	266000
C	204000	236000
D	322000	318000
E	258000	264000

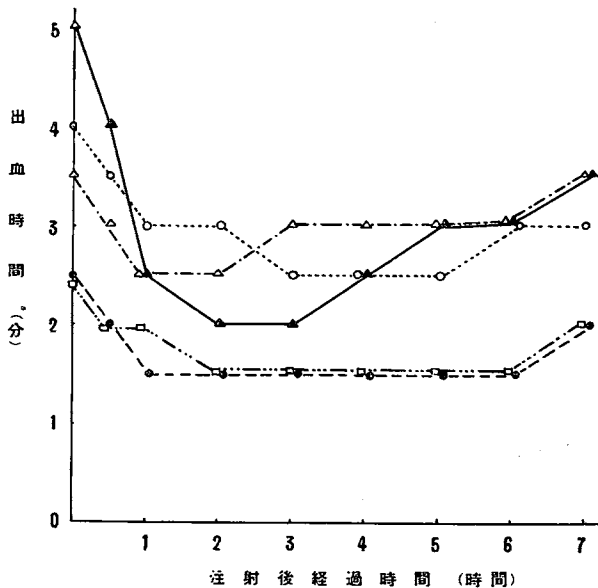
第4表 Naphthionin のプロトロンビン時間に及ぼす影響

	注 射 前	注 射 2 時 間 後
A	14秒	14秒
B	16秒	17秒
C	21秒	20秒
D	17秒	17秒
E	16秒	16秒

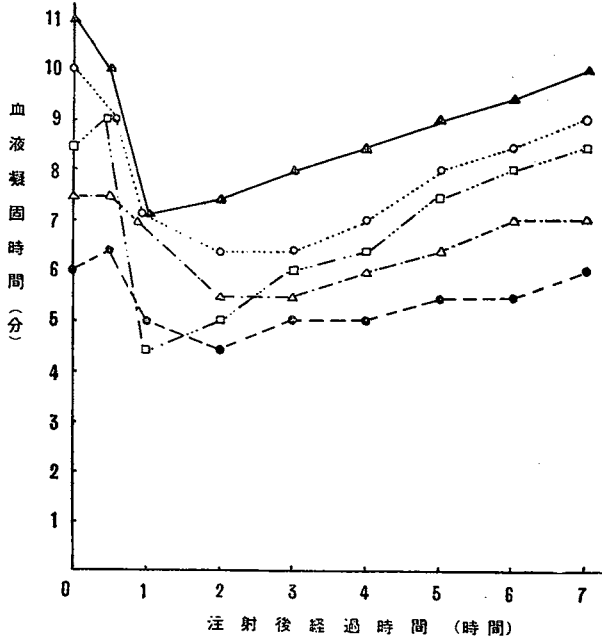
第5表 肺切除術中平均出血量 ()内対照群

術式 肋膜癒着	肺葉 切 除	肺葉切除 + 区域切除	単区域 切 除	多区域 切 除	平 均
軽 度	401 (329)		369 (388)	(411)	388 (372)
中 等 度	587 (619)		539 (639)	(680)	563 (641)
高 度	1043 (1129)	1081 (1109)	742 (1001)	830 (1079)	999 (1099)
平 均	703 (836)	1081 (1109)	502 (639)	830 (711)	705 (767)

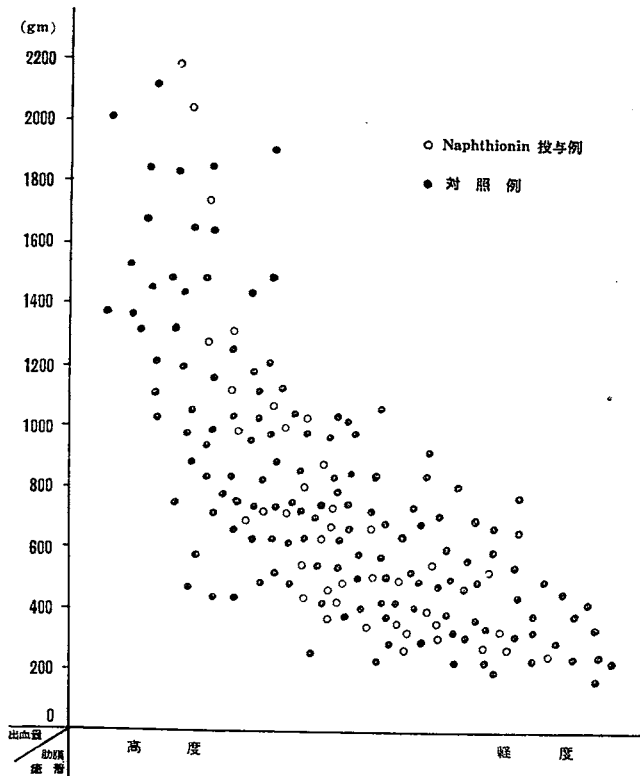
第1図 Naphthionin 10ml 筋注後の出血時間の変化 (臨床例)



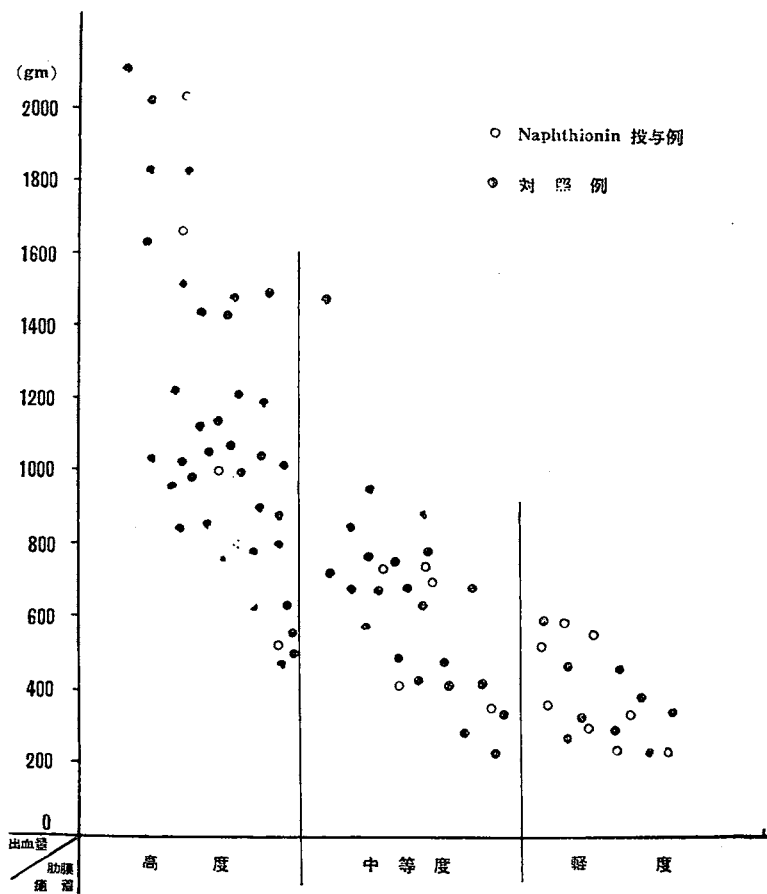
第2図 Naphthionin 10ml 筋注後の血液凝固時間の変化



第3図 肺切除術中出血量



第4図 肺葉切除術中出血量



第5图 单区域切除術中出血量

