

泌尿器科領域に於ける AP-2 顆粒の使用経験

東北大学医学部泌尿器科学教室（指導 宍戸仙太郎教授）

助 手 夏 目 修
大学院学生 川 村 俊 三CLINICAL EXPERIENCES OF "AP-2 GRANULE"
IN THE UROLOGICAL FIELD

Osamu NATSUME and Syunzo KAWAMURA

*From the Urological Clinic, Tohoku University School of Medicine, Sendai**(Director · Prof. S. Shishito)*

A new synthetic analgesic "AP-2 Granule" was given to a total of 60 patients with various painful urological diseases.

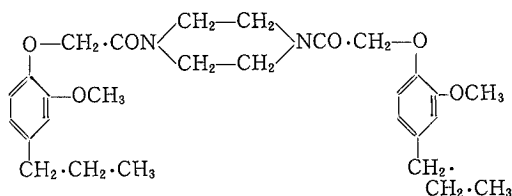
It was found that the drug has a remarkable analgetic effects and is a useful drug in the field of urology.

I 緒 言

泌尿器科的疾患ではしばしば高度の疼痛或いは排尿痛がみられ、その原因として炎症、結石、血塊などによる尿路内圧の上昇、尿管平滑筋攣縮、尿路通過障害などがあげられている。従つてこれら疼痛の除去も原則として原因を究明してから行うべきではあるが、場合により対症的に疼痛を鎮める必要がある。又最近における泌尿器科的検査技術の進歩に伴い検査法も複雑化し、検査施行後疼痛を訴えることがあり、更に外科的手技の発展によりその適応が拡大して手術症例数が急激に増加したことから泌尿器科的に経験される疼痛の種類、程度も多種多様となつてきている。これらの疼痛を抑える目的で従来は主としてアルカロイド剤が用いられてきたが、古くよりその習慣性、耽溺性が問題にされ、又他の鎮痛剤も腎障害などの欠点があり、毒性がなく効果の強力な鎮痛剤の発見が要望されていた。今回、杏林薬品より新合成鎮痛剤 AP-2 顆粒が試作されたが、我々は本剤を泌尿器科的に経験される疼痛症例に対して投与し、極めて満足すべき結果を得たのでここに報告する。

II AP-2 顆粒の化学的性状

AP-2 は化学的には 1,4-Bis [(2-methoxy-4-n-propyl phenoxy) acetyl]-piperazine であり、次に示すような化学構造を有する。



また AP-2 は水に極めて溶け難い白色結晶状粉末であるが、胃中の分散を容易ならしめるため顆粒化されている。即ち AP-2 顆粒 1 g の組成は AP-2 800mg, カフェイン 120mg, レシチン 10mg, E.C.G. 3mg, 乳糖 40mg より成る。

III AP-2 の投与方法及び鎮痛効果の判定

先ず疼痛の種類により AP-2 顆粒の鎮痛効果が異なると考えられたので、泌尿器科的に経験される疼痛を腰痛及び排尿痛、検査後疼痛、並びに術後疼痛の 3 種に大別した。AP-2 顆粒の投与方法としては腰痛及び排尿痛に対しては 0.3~0.5 g を 1 日 2~3 回、3~10 日間、検査後疼痛並びに術後疼痛に対しては検査或は手術前 6 時間~検査或は手術直後に 0.3~0.8 g を 1~2 回にわたり投与し、疼痛に対する効果を観察すると共に投与量及び投与期間などにより鎮痛効果に差異がみられるかについても検討した。更に AP-2 の疼痛に対

する効果の判定についてであるが、元来疼痛の程度は個体の感受性により著明に差異のあるものであり、一概に疼痛の程度を云々できるものではないにしろ、AP-2 顆粒投与後患者の経過を詳細に観察して本剤の疼痛に対する鎮痛効果の程度を判定した。又鎮痛効果の判定基準としては一応便宜的に、AP-2 顆粒投与により疼痛の寛解に著効を示したと認められたものを \oplus 、有効であると認められたものを \circ 、疼痛に対し殆んど効果がないと考えられたものを $-$ とした。又この際 AP-2 顆粒の副作用についても詳細に観察した。

IV 検査成績

前述した如く、泌尿器科的に経験される疼痛を腰痛及び排尿痛、検査後疼痛並びに術後疼痛の3種に大別

し、夫々21例、6例、33例計60例について AP-2 顆粒の鎮痛効果を観察した。

1. 腰痛及び排尿痛 (表1)

先ず腰痛については、遊走腎5例、急性腎盂炎、嚢胞腎、馬蹄腎、坐骨神経痛、腰痛症夫々1例、計10例の腰痛に対し AP-2 顆粒0.3~0.5gを1日3回3~7日間投与したが、投与後2~4日で疼痛が軽快したものの5例、投与後2~5日で疼痛が軽度となつたもの4例、計9例に疼痛の著明な寛解を認めた。

次に排尿痛については、急性膀胱炎及び慢性膀胱炎夫々3例、膀胱癌2例、急性尿道炎及び慢性尿道炎、結核性萎縮膀胱夫々1例、計11例の排尿痛に対し顆粒を1日2~3回、3~10日間投与したが、投与後2~3日で排尿時に疼痛を訴えなくなつたもの5例、投与

表1. 腰痛及び排尿痛

症 例	年令, 性	診 断	疼痛の種 類	AP-2 投与方法		経 過	副作用	疼痛に対する効果
				投与量 (g)	投与回数及び日数			
1	48, ♀	右 遊 走 腎	腰 痛	0.3	1日3回3日	投与後2日で疼痛消失		\oplus
2	49, ♀	"	"	"	1日3回5日	投与後2日より疼痛軽減		\circ
3	24, ♀	両 側 遊 走 腎	"	"	" "	投与後3日より疼痛軽快		\circ
4	34, ♀	"	"	"	" "	疼痛軽減せず		$-$
5	66, ♂	"	"	"	" "	投与後後2日より疼痛軽減		\circ
6	32, ♀	右尿管結石症の疑 急性腎盂炎	"	"	1日3回7日	投与後3日で疼痛消失		\oplus
7	56, ♀	嚢 胞 腎	"	"	" "	投与後5日より疼痛軽快		\circ
8	37, ♂	馬 蹄 腎	"	"	" "	投与後3日で疼痛消失		\oplus
9	43, ♀	坐 骨 神 經 痛	"	0.5	" "	"		\oplus
10	20, ♀	腰 痛 症	"	"	" "	投与後4日で疼痛消失		\oplus
11	13, ♂	急 性 尿 道 炎	排 尿 痛	0.3	1日2回3日	投与後2日で疼痛消失	食思不振	\oplus
12	32, ♀	急 性 膀 胱 炎	"	"	1日3回5日	"		\oplus
13	41, ♀	"	"	"	" "	投与後3日より疼痛軽快		\circ
14	36, ♀	"	"	"	" "	"	胃部不快感	\circ
15	43, ♀	慢 性 尿 道 炎	"	"	" "	投与後3日で疼痛消失		\oplus
16	25, ♀	慢 性 膀 胱 炎	"	"	" "	"		\oplus
17	32, ♀	"	"	"	1日3回7日	投与後5日より疼痛軽快		\circ
18	52, ♀	"	"	"	" "	投与後3日で疼痛消失		\oplus
19	65, ♀	結核性萎縮膀胱	"	"	1日3回3日	排尿痛軽減せず		$-$
20	69, ♀	膀 胱 癌	"	"	1日3回10日	"	胃部不快感	$-$
21	74, ♂	"	"	"	" "	"		$-$

後3～5日で排尿痛が軽度となつたもの3例、計8例に排尿痛の軽快をみたが、膀胱癌の2例では3～10日投与を続けたにもかかわらず排尿痛の寛解は全く認められなかつた。

2. 検査後疼痛 (表2)

泌尿器科的検査法を施行するに当り、膀胱鏡、尿管

あるいは血管カテーテルなど特殊な器械を使用し、腎、大動脈など人体内の比較的深部にまでこれを挿入するため検査後に疼痛を訴える場合が非常に多い。我々はこれら検査後疼痛に対しても AP-2 顆粒を投与し、鎮痛効果が認められるかを検索した。

検査後疼痛としては逆行性腎盂造影法施行の6例を

表2. 検査後疼痛

症 例	年 令	性 別	診 断	検 査 法	AP-2 投与方法			経 過	副作用	疼痛に対する効果
					投与時期	投与量 (g)	投 与 数			
1	38	♂	腎性高血圧症の疑	逆行性腎盂造影	検査前2時間	0.5	2回	検査後3時間右腰痛 2回目投与後1時間で消失		+
2	21	♂	"	"	"	"	1回	疼 痛 な し		+
3	32	♀	左尿管結石症	"	"	"	"	"		+
4	22	♀	右腎膀胱結核	"	検査前1時間	"	2回	検査後右腰痛 2回目投与後2時間で消失		+
5	37	♀	左腎膀胱結核	"	"	"	1回	疼 痛 な し		+
6	43	♂	右慢性腎盂腎炎	"	検査直後	"	"	"		+

対象として、検査前2、1時間、検査直前に、0.5gを投与し、疼痛を誘発するため腎盂内に10～15ccとやや多量の造影剤を注入したが、4例においては検査後全く疼痛が認められなかつた。又検査後腰痛が2例において認められたが、これも2回目の投与により1～2時間以内に腰痛は消滅した。即ち AP-2 顆粒投与により逆行性腎盂造影法施行の6例全例に検査後疼痛に対する鎮痛効果が認められた。

3. 術後疼痛 (表3)

術後疼痛に対しても AP-2 顆粒を投与しその鎮痛作用を検索したが、術後疼痛と一概にいつでも手術時における麻酔の種類により疼痛の程度などに差異が生ずることが考えられた。従つて我々は局麻、腰麻、全麻時における術後疼痛夫々について AP-2 顆粒の鎮痛効果を検討した。

まず局麻手術における術後疼痛については、包莖手術7例、精管結紮術6例、除睾術4例、カルンクルス切除術2例、瘦孔挿入術1例、計20例について術前6、5、3、2、1時間及び術直後に AP-2 顆粒0.2～0.8gを投与し、術後疼痛を観察したが、疼痛を訴えなかつたもの11例、術後創部痛が軽度であつたもの6例、計17例に鎮痛効果が認められた。又特に術前6～3時間に本剤を投与すると術後に全く創部痛を訴えないものが多いことは注目し得る。

次に腰麻手術における術後疼痛については、腎盂切石術、尿管切石術及び尿道形成術夫々2例、腎切石

術、隕丸固定術及びカルンクルス切除術夫々1例、計9例について術前6、5、3時間に AP-2 顆粒0.3～0.8gを投与し、術後疼痛を観察したが、疼痛を全く訴えなかつたもの2例、軽度の創部痛を認めたもの5例、計7例に鎮痛効果が認められた。

更に全麻手術における術後疼痛については、腎切石術2例、腎空洞切除術及び腎摘除術夫々1例、計4例に、AP-2 顆粒0.5～0.8gを術前3～5時間に投与してその鎮痛作用をみたが、創部痛が軽度であつたもの2例、創部痛高度なもの2例とそれ程著明な鎮痛効果は認められなかつた。

4. 副作用 (表1, 2, 3)

腰痛及び排尿痛21例、検査後疼痛6例、術後疼痛33例、計60例に AP-2 顆粒0.3～0.8gを1回ないし1日2～3回、3～10日にわたり投与し、その鎮痛作用を検討すると共に副作用についても観察したが、胃部不快感2例、食思不振及び悪心夫々1例、計4例の副作用が認められた。しかしこれは60症例中4例(6.7%)と非常に少数例にみられたに過ぎず、又その程度も軽度であつた。従つて AP-2 顆粒投与においてさほど問題にすべき重篤な副作用は認められないものと考えられた。

5. 小括 (表4)

AP-2 顆粒の疼痛に対する鎮痛作用を60例について観察したが、腰痛及び排尿痛においては21例中17例(80.9%)に、検査後疼痛においては6例全例にその

表3. 術後疼痛

症例	年齢, 性	診断	手術法	麻酔の種類	AP-2 投与方法			経過	副作用	疼痛に対する効果
					投与時期	投与量 (g)	投与回数			
1	80, ♂	前立腺肥大症	精管結紮術	局麻	術前 6 時間	0.8	1 回	疼痛なし		+
2	60, ♂	"	"	"	"	0.5	"	"		+
3	64, ♂	"	"	"	" 5 時間	0.8	"	"		+
4	66, ♀	尿道カルンクルス	カルンクルス切除術	"	"	0.5	"	術後 2~3 時間 創部疼痛著明		-
5	42, ♀	"	"	"	"	0.8	"	疼痛なし	悪心	+
6	23, ♂	包茎	環状切除術	"	"	0.5	2 回	"		+
7	67, ♂	前立腺癌	除根術	"	"	0.8	1 回	"		+
8	77, ♂	"	"	"	"	"	"	創部痛軽度		+
9	54, ♂	"	"	"	"	"	"	創部痛著明		-
10	69, ♂	"	"	"	"	"	"	"		-
11	75, ♂	前立腺肥大症	精管結紮術	"	" 3 時間	0.5	"	疼痛なし		+
12	69, ♂	"	"	"	"	0.8	"	"		+
13	55, ♂	"	"	"	"	"	"	創部痛軽度		+
14	37, ♂	術後縫合糸膿瘍	瘻孔搔抓術	"	"	"	"	"		+
15	35, ♂	包茎	環状切除術	"	"	"	"	疼痛なし		+
16	22, ♂	"	"	"	" 2 時間	0.5	"	"		+
17	45, ♂	"	"	"	"	"	2 回	創部痛軽度 2 回目投与後 1 時間で消失		+
18	21, ♂	"	"	"	" 1 時間	"	1 回	疼痛なし		+
19	21, ♂	"	"	"	"	"	"	創部痛軽度		+
20	24, ♂	"	"	"	術直後	0.8	"	"		+
21	43, ♀	右腎結石症	右腎切石術	腰麻	術前 6 時間	"	"	"		+
22	25, ♂	尿道下裂	尿道形成術	"	" 5 時間	"	"	疼痛なし		+
23	13, ♂	"	"	"	"	0.5	"	創部痛軽度		+
24	8, ♂	右停留睾丸	睾丸固定術	"	"	0.3	"	"		+
25	45, ♂	両側腎結石症	右腎切石術	"	"	0.5	"	"		+
26	32, ♂	左尿管結石症	左尿管切石術	"	"	"	"	疼痛なし		+
27	22, ♀	右腎結石症	右腎盂切石術	"	"	0.8	"	創部痛著明		-
28	20, ♂	左尿管結石症	左尿管切石術	"	" 3 時間	0.5	"	"		-
29	79, ♀	尿道カルンクルス	カルンクルス切除術	"	"	"	"	創部痛軽度		+
30	72, ♂	右腎結石症	右腎切石術	全麻	" 5 時間	"	"	創部痛著明		-
31	46, ♂	左腎結核	左腎空洞切除術	"	"	0.8	"	創部痛軽度		+
32	60, ♂	右腎結石症	右腎切石術	"	" 3 時間	"	"	創部痛著明		-
33	40, ♂	左腎結核	左腎摘除術	"	"	"	"	創部痛軽度		+

表4. AP-2 顆粒の疼痛に対する効果

	著 効		有 効		無 効		計	
	例 数	%	例 数	%	例 数	%		
腰痛及び排尿痛	10	47.6	7	33.3	4	19.0	21	
検査後疼痛	4	66.7	2	33.3	0	0	6	
術後疼痛	局 麻 時	11	55.0	6	30.0	3	15.0	20
	腰 麻 時	2	22.2	5	55.6	2	22.2	9
	全 麻 時	0	0	2	50.0	2	50.0	4
計	27	45.0	22	36.7	11	18.3	60	

効果が認められた。又術後疼痛においては、局麻時では20例中17例(85.0%)に、腰麻時では9例中7例(77.8%)に、全麻時では4例中2例(50.0%)に鎮痛効果が認められた。従つてAP-2顆粒投与60例中著効と認められたもの27例(45.0%)、有効と認められたもの22例(36.7%)で、無効は僅か11例(18.3%)であり、AP-2顆粒は鎮痛剤として有用であると考えられた。又中でも腰痛及び排尿痛、検査後疼痛、局麻手術後の疼痛などに対しては著効を示すことが多く、更に手術時においては術前3～6時間に投与するとその鎮痛効果が尚一層増強されることが推定された。

V 考 按

疼痛の発現機序については古くより種々の臨床的並びに実験的研究が行われており、教室においても腰痛、癌末期痛などについてその本態及び疼痛を寛解させるための治療法などを究明してきた¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。疼痛の本態については尚充分には解明されてはいないが、体表や腹腔臓器に存在する知覚神経終末に起つた興奮が大脳中枢に伝達され疼痛として感ずることは明らかである。又患者が疼痛を訴える場合には先ず正確な診断に基づき根底に存在する原疾患の治療を行うべきであるが、場合により疼痛の原因が明確にされ得ないこともあるし、又その原因がはつきりしても容易に除去できないこともあり、この際には対症的に疼痛を抑えてやる必要がある。しかし疼痛と一口にいつても程度の軽いものから耐え難い激痛まで種々の程度にみられ、その度合により適切な鎮痛剤を与えるべきものと考えられる。鎮痛剤にも様々のものがあり、

又その作用機序も多種多様で、エーテル、笑気ガスなど大脳皮質を抑制する鎮痛剤はすべての疼痛に効果が得られるわけであるが、これらは睡眠ないし意識消失をきたさずに疼痛を消失せしめるという鎮痛剤本来の定義に反するので除外せねばならない。又モルヒネ、磷酸コデイン、アトロピンなどアルカロイド類鎮痛剤は呼吸抑制、悪心、嘔吐などの副作用の他に強い習慣性、耽溺性があり、このため社会的にも麻薬中毒として最近特に問題にされておられ、その投与には厳重な注意が必要となる。更にピラツェロン誘導体及びサルチル酸剤即ち非アルカロイド鎮痛剤があるが、これらの薬理作用は体温中枢を鎮静すると同時に痛覚中枢にも強力に作用して鎮痛効果を起すためしばしば鎮痛剤として用いられている。しかしこれらの薬剤も悪心、嘔吐、虚脱、呼吸困難などの強い副作用を呈することがあり、時には薬疹が認められる。又フェナセチン、ミグレンンなど長期乱用による重篤な腎障害なども報告され⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾、更にアミノピリンなどは出血性貧血、白血球障害、凝血障害、水分あるいはNa、Kなど電解質の貯溜をみるなど好ましくない副作用が高率に示されている。又サリチル酸剤投与により蛋白尿、尿中有形細胞が定量的に増量するといわれ⁹⁾。腎不全とは無関係とはいい難く、又呼吸促進、心衰弱などを来すこともあるのでその配合や禁忌には注意しなければならない。即ちアルカロイド鎮痛剤は古くから用いられ、疼痛には卓効を示すが、習慣性、耽溺性が問題となり、又非アルカ

ロイド鎮痛剤もかなりの鎮痛効果が得られるが、一面では前述したような欠点もある。こうしたことから毒性が少なく、しかも鎮痛効果の強力な鎮痛剤の発見が要望されているが、最近合成鎮痛剤 AP-2 顆粒が発見され、術後疼痛に 93%、各種神経痛に 63~80%、腰痛症に 63%、癌性疼痛に 83%と著明な鎮痛効果の得られたことが報告されている¹⁰⁾。我々も泌尿器科的に経験される疼痛 60 例について AP-2 顆粒を投与し、その鎮痛作用を観察したが、腰痛及び排尿痛においては 80.9%に、又検査後疼痛においては 100%に、更に術後疼痛においては局麻時では 85.0%に、腰麻時では 77.8%に、全麻時では 50.0%に鎮痛効果が認められた。即ち AP-2 顆粒投与 60 例中著効と認められたものが 45.0%、有効と認められたものが 36.7%、計 81.7%で、無効は僅か 18.3%であり、又中でも腰痛及び排尿痛、検査後疼痛、局麻手術後の疼痛などに対しては著効を示し、更に副作用も殆んど認められず、従つて疼痛を伴う検査、小手術などにおいて施行前 3~6 時間に投与しておけば極めて強力な鎮痛作用を示すことが判明した。

VI 結 語

我々は新合成鎮痛剤 AP-2 顆粒を泌尿器科的に経験される腰痛及び排尿痛 21 例、検査後疼痛 6 例、術後疼痛 33 例、計 60 例に投与し、その鎮痛作用について観察したが次の如き結果を得た。

1. 腰痛 10 例、排尿痛 11 例においては夫々 9 例、8 例に疼痛の軽快を認めた。

2. 検査後疼痛 6 例においては全例に鎮痛効果が認められた。

3. 術後疼痛 33 例においては、局麻時では 20 例中 17 例に、腰麻時では 9 例中 7 例に、全麻時では 4 例中 2 例に鎮痛効果を認めた。

4. 鎮痛効果と同時に副作用についても詳細に観察したが、60 例中 4 例に軽度の胃部不快感などを認めたのみで、殆んど問題視するに当らなかつた。

以上 AP-2 顆粒は極めて強力な鎮痛効果があり、臨床上有用な鎮痛剤であると思われた。

文 献

- 1) 宍戸仙太郎・入沢俊氏：外科治療，4：150，昭36.
- 2) 宍戸仙太郎・入沢俊氏：診と療，50：90，昭37.
- 3) 宍戸仙太郎・入沢俊氏：治療，44：351，昭38.
- 4) 宍戸仙太郎他：外科診療，6：85，昭39.
- 5) Spühler, O. & Zollinger, H. U. : Zeitschr. f. klin. Med., 151 : 1, 1953,
- 6) Kasanen, A. : Acta Med. Scand., 172 : 15, 1962.
- 7) Moolten, S. E. & Smith, T. B. : Am. J. Med., 28 : 127, 1960.
- 8) 東条静夫他：最新医学，18：159，昭38.
- 9) Horlin, W. & Kuschke, H. J. : Arztliche Wschr., 14 : 32, 1959.
- 10) Kyorin Technical News, No. 11.

(1965年2月4日受付)