

Urocalun の上部尿路結石に対する排石効果の検討

(二重盲検法による同時対照実験)

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 加藤篤二教授)

加 藤 篤 二

高 橋 陽 一

福 山 拓 夫

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岡 直友教授)

岡 直 友

長 谷 川 辰 寿

三重県立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 多田 茂教授)

多 田 茂

森 幸 夫

UROCALUN FOR UPPER URINARY STONES—INVESTIGATION
OF ITS EFFECT ON STONE PASSAGE BY MEANS OF
SIMULTANEOUS CONTROL STUDY IN DOUBLE
BLIND METHOD

Tokuji KATŌ, Youichi TAKAHASHI and Takuo FUKUYAMA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Chairman : Prof. T. Katō, M. D.)*

Naotomo OKA and Tatsuju HASEGAWA

*From the Department of Urology, Nagoya City University Medical School**(Chairman : Prof. N. Oka, M. D.)*

Shigeru TADA and Yukio MORI

*From the Department of Urology, Mie Prefectural University School of Medicine**(Chairman : Prof. S. Tada, M. D.)*

“Urocalun” is a new drug for urolithiasis, and its main ingredient is the extract from *Quercus stenophylla* Makino. Its effect on stone passage was investigated by means of control study using placebo in a double blind method.

Cumulative percentage of the population who passed stone was significantly greater in the Urocalun group than in the placebo group at any time of the course of this study. It was, therefore, proved that Urocalun was useful in discharging upper urinary tract calculi. As to medication other than Urocalun or placebo, there was no difference between two groups. Also, no difference was observed on the population who were lost from the follow-up study.

No side effect attributed to Urocalun was experienced. Clinico-pharmacological study in double blind method such as adopted in this report is worthy to be recommended, because this can eliminate the subjective judgment.

I 実験施行機関および担当者

京都大学医学部附属病院泌尿器科
 京都市立病院泌尿器科（久世益治，岡部達士郎）
 国立京都病院泌尿器科（北山太一）
 北野病院泌尿器科（小松洋輔）
 関西電力病院泌尿器科（片村永樹，新井永植）

名古屋市立大学医学部附属病院泌尿器科
 名古屋市立東市民病院泌尿器科（山崎巖，加藤堇）

三重県立大学医学部附属病院泌尿器科
 三重県立大学医学部附属塩浜病院皮膚泌尿器科
 山田赤十字病院泌尿器科（永野道夫）
 松阪市民病院泌尿器科（来田 実）
 市立伊勢総合病院泌尿器科（今中千秋）
 県立志摩病院泌尿器科（山本美昭）
 Control center：東京医科大学精神神経科学教室
 （Controller：佐藤尚勇）

II 緒 言

上部尿路結石に対する治療法としては、保存的療法および手術的療法があるが、自然排石が可能と考えられる症例には、まず保存的療法により結石の排出をはかることが望ましい。

従来からこの目的のために鎮痙剤，利尿剤，結石溶解剤など，種々の薬物療法が行なわれているが，上部尿路結石とくに尿管結石の場合には自然排石が相当の率におこりうることから，これら薬剤の実際の排石効果についての評価は慎重でなくてはならない。

Urocalun は古くから民間で結石の治療剤として使用されていた常緑植物「うらじろがし（*Quercus stenophylla* Makino）」の抽出エキスを成分とする薬剤である。

梶本ら¹⁾ は本剤について実験的ラット膀胱結石の形成抑制作用，結石脆弱化作用を報告し，島本ら²⁾ は粘膜炎症に対する抑制作用を認めている。また更に本剤の排石効果についての臨床試験成績も多数報告され^{3,4,5,6,7,8,9,10,11)}，いちおうその有効性が認められている。

しかしながら，薬剤の排石効果の正確な判定を期するためには，これら従来の治療報告とは別に，厳密な実験計画による同時対照実験を行

なう必要がある。

したがって，このたびわれわれは自然排石の少なくないことを考慮して，二重盲検同時対照実験により，Urocalun の尿路結石に対する排石促進効果について，われわれのグループをなす三機関（京都大学およびその関連病院，名古屋市立大学およびその関連病院，三重県立大学およびその関連病院）で multiclinical に検討したのでその成績について報告する。

III 実験方法

1 対象患者

三機関およびその関連病院泌尿器科外来において排泄性尿路撮影あるいは単純撮影で結石を確認し得た患者を受診順序に本実験に組み入れて対象とした。

2 実験薬剤

実験薬剤は136症例分（Urocalun 68症例分，placebo 68症例分）が準備され，Control center で投薬順序が無作為化され，投薬標識を示すS（小結石用：横径5mm未満に対するもの），M（中結石用：横径5mm以上，10mm未満に対するもの）およびL（大結石用：横径10mm以上に対するもの）の記号ならびに投薬順序を示す一連番号が付されて日本新薬株式会社から送付されたものである。

被検薬 Urocalun は1カプセル中「うらじろがしエキス」225mg を含有する緑色のカプセル剤であり，placebo は乳糖，デンプンを主成分とし，被検薬と区別できないように調製された。

投薬順序の無作為化は Controller によって行なわれたので，おのおのの実験担当医にはどの番号がどの薬剤に属するかということは最終的な統計処理を行なう段階まで伏せられていた。

ただ緊急事態の発生にそなえて封印された個別の code が各機関に配布されていたが，途中何らの事故もなく最終において全例封印のまま回収され，これにより二重盲検法が完全に施行されたことが確認できた。

3. 調査項目および経過の観察

Table 1 に示すごとき経過調査表により症状の調査および経過の追及を行なった。

はじめに症状（疼痛，血尿）初発年月日，疼痛の程度，血尿の程度，尿路感染の有無，結石の存在部位，結石径（X線フィルム影像上の結石短径×長径），上部尿路うっ滞の程度について調査記録し，経過については実験薬剤投与後4～5週間，原則として週1回X

Table 1

経過調査表		患者名:		男・女		才		医師名:		病院名()	
受付No:		薬剤No: S. M. L.		診断名:		合併症:		自他覚的所見記載要領			
病歴:											
来院の契機		初発疼痛: 有・無, 年 月 日			初発血尿: 有・無, 年 月 日						
経過項目		初診時	投与後	投与後	投与後	投与後	投与後	投与後	投与後	投与後	投与後
		月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日
I.V.P. 所見		- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅
結石径(横径m m×長径mm)											
結石位置: 右・左		腎盂・上・中・下	腎盂・上・中・下・排	腎盂・上・中・下・排	腎盂・上・中・下・排	腎盂・上・中・下・排	腎盂・上・中・下・排	腎盂・上・中・下・排	腎盂・上・中・下・排	腎盂・上・中・下・排	腎盂・上・中・下・排
疼痛		月/日	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /	/ / /
程度		- + 卅	+ + 卅	+ + 卅	+ + 卅	+ + 卅	+ + 卅	+ + 卅	+ + 卅	+ + 卅	+ + 卅
血尿		- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅	- + 卅
尿路感染		- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +
実験薬剤投与量 (月/日)		6Cap/日×(/)	6Cap/日×(/)	6Cap/日×(/)	6Cap/日×(/)	6Cap/日×(/)	6Cap/日×(/)	6Cap/日×(/)	6Cap/日×(/)	6Cap/日×(/)	6Cap/日×(/)
月/日											
他薬剤投与薬剤名 投与量											
副作用		月/日	/	/	/	/	/	/	/	/	/
項目		眠気・頭痛 口渇・胃腸障害 その他()	眠気・頭痛 口渇・胃腸障害 その他()	眠気・頭痛 口渇・胃腸障害 その他()	眠気・頭痛 口渇・胃腸障害 その他()	眠気・頭痛 口渇・胃腸障害 その他()	眠気・頭痛 口渇・胃腸障害 その他()	眠気・頭痛 口渇・胃腸障害 その他()	眠気・頭痛 口渇・胃腸障害 その他()	眠気・頭痛 口渇・胃腸障害 その他()	眠気・頭痛 口渇・胃腸障害 その他()
備考											

(1) IVP 所見
 +鬱滯像中等度
 +鬱滯像軽度
 -鬱滯像全く無し

(2) 結石位置
 腎盂・腎杯
 尿管
 上 腹部尿管
 中 骨盤骨部尿管
 下 骨盤腔部尿管

(3) 疼痛
 +疼痛あり(鎮痛剤要)
 +疼痛あり(鎮痛剤不要)
 -疼痛なし

(4) 血尿
 +肉眼的血尿
 +顕微鏡的血尿
 -顕微鏡的血尿なし

(5) 尿路感染
 +感染あり
 -感染なし

調査を中止した理由
 1. 来院せず
 2. 腎機能悪化により他の療法に
 転換
 3. 副作用 4. 結石
 5. 予定終了
 6. その他

調査終了後の刑定
 結石の転帰: 排石・下降・不変

※症状発症から初診まで 月 日
 初診(月日) 月 日
 投薬開始(月日) 月 日
 実験終了(月日) 月 日

※印の欄は未記入のままです。

Table 2

質 問 表

氏名： _____

あなたの病気について毎日の状態をくわしくしらべて治療の参考にしたいと思いますので、次の質問表に毎日記入しておき次回来院の時に持って来て下さい。

(記入例に示すように、あてはまるところに○印をつけて下さい)

(記入例)

項目	月/日	4/10	/	/	/	/	/	/	/
下腹や腰のあたりに痛みが起った回数		1							
痛みの程度	激しい痛みでいてもたってもいられない(++)	○							
	腰のあたりに重苦しい感じや、にぶい痛みがある(+)								
	ぜんぜん痛みはない(-)								
痛みの最中に起った症状	顔があお白くなる								
	汗が出る	○							
	さむけ	○							
	気持ちが悪くなる								
	吐く その他()	○							
今回医師にもらった痛みどめをのんだ		○							
医師の往診をうけ痛みどめの注射をうけた									
小便時に尿道から結石が出た									
その他記入して下さい 異常があれば	ねむけ								
	頭痛								
	口のかわき								
	食欲不振								
	便秘								
	下痢 その他()								

線撮影を施行して結石の位置を追及した。また疼痛、血尿、尿路感染なども原則として週1回の受診時に調査したが、特に疼痛についてはTable 2のように「痛み質問表」を患者に配布し、疼痛以外の愁訴および副作用などもあわせて調査できるようにした。

4. 投与方法

上部尿路結石の診断が確定した患者については、即日実験薬剤の投与を実施したが、そのさい対象患者をX線フィルム影像上の結石径によりS群(横径5mm未満のもの)、M群(横径5mm以上、10mm未満

のもの)およびL群(横径10mm以上のもの)の3群に分け、それぞれ投薬標識S、M、Lを付してある薬剤を来院順序に従い薬剤番号の若い順に投与した。実験薬剤は1回2カプセル、1日3回食後服用させ原則として4~5週間投薬を継続した。実験期間中でも排石した例では以後の投薬を中止した。

他薬剤の併用は原則として避けたが、疼痛発作に対する鎮座剤、鎮痛剤および尿路感染に対する抗生剤等が必要な場合は最小限投与した。ただし併用薬剤は名称、投与量、投与方法、投与期間を経過調査表に記録

することにした。

5. 効果の判定

本実験の主目的が排石効果をみるにあるので、実験薬剤の効果判定の指標を結石の移動状態におき、結石の排出、下降、不変の3段階に分けて検討した。

(1) 結石排出例については、患者が排石を確認した日、あるいは患者が排石を自覚しなくてもわれわれ担当医がX線フィルム上結石像の消失を確認した日を排石日とし、実験薬剤投与開始当日からその日までの日数を排石日数とした。

(2) 結石下降例の結石の移動距離についてはX線フィルム上結石像の下端部の腰椎に対応する位置の移動をもって下降距離とした。骨盤部のものについては尿管の走行に沿った結石位置の移動距離をもって下降距離とした。

6. 成績の処理

実験終了後各機関から経過調査表を集め、Controller 立合の下で code を開封して成績の集計、統計処理を行なった。

IV 実験成績

1. 投与症例数

実験薬剤は136症例分布されたが、実際に投与された症例は121例であり、そのうち調査表が回収された症例は120例であった。

code を開封した結果、120例の内訳はUrocalun 投与群（以下U群と略）59例、placebo 投与群（以下P群と略）61例であった。これらの症例のうち、実験薬剤投与後2週間以内に来院しなくなったり、腎機能悪化により投薬を継続できず、実験薬剤の効果判定不能例がU群で6例、P群で8例あり、これらを除いたU群53例、P群53例について成績の処理を行なった。

2. 症例の無作為配置

U群53例、P群53例の年齢、性、X線フィルム影像上の結石径（横径）、結石部位、尿路うっ滞像、発症から実験薬剤投与開始までの日数について比較するとTable 3 に示すごとくであり、両群はほぼ均質であり、いずれの因子においても有意差はみられない。ただ51才以上の症例数でU群8例、P群2例と不均衡がみられた。

3. 臨床成績

(1) 臨床成績総括

結石の転帰別の臨床成績を機関別に示すとTable 4 にみるごとくである。

Table 3 症例の無作為配置

項目	薬剤別		U 群	P 群
	U	P		
年 令	20才以下		6	4
	21～30才		19	23
	31～40才		10	15
	41～50才		10	9
	51才以上		8	2
性	男		38	37
	女		15	16
結 石 径	S		34	30
	M		19	22
	L		0	1
結 石 部 位	腎		1	2
	上 部		17	27
	中 部		4	3
尿 路 う っ 滞 度	中 等 像		8	14
	軽 度		21	17
	な し		13	12
	不 明		11	10
発 症 か ら の 日 数	10日以下		33	31
	11～20日		10	6
	21～30日		2	3
	31～60日		2	5
	61日以上		6	8

Table 4 臨床成績総括（機関別）

機 関 名	京都大学		名古屋市立大学		三重県立大学		合 計	
	U	P	U	P	U	P	U	P
排 石	17	13	9	6	6	6	32	25
	6	7	1	5	3	2	10	14
	4	6	5	3	2	5	11	14
合 計	27	26	15	14	11	13	53	53

U群では53例中排石32例（60.4%）、下降10例（19.0%）、不変11例（20.7%）、P群は53例中排石25例（47.2%）、下降14例（26.4%）、不変14例（26.4%）であった。

(2) 排石成績の解析

(a) 全症例の経時的累積排石率

①上部尿路結石（腎結石+尿管結石）の累積排石率
全症例における上部尿路結石（腎結石+尿管結石）のU群、P群別の経時的排石成績はTable 5 およびFig. 1 に示すごとくである。

Table 5 上部尿路結石（腎結石+尿管結石）の経時的累積排石成績

排石日数*	7日以内	14日以内	21日以内	28日以内	35日以内	39日以内
U群	13 (24.5)	20 (37.7)	24 (45.3)	29 (54.7)	32 (60.4)	—
非排石	40	33	29	24	21	—
P群	7 (13.2)	12 (22.6)	16 (30.2)	21 (39.6)	24 (45.3)	25** (47.2)
非排石	46	41	37	32	(29)	28

* 日数は実験薬剤投与開始日から排石確認日まで。
 ** 39日目に排石確認1例あり。

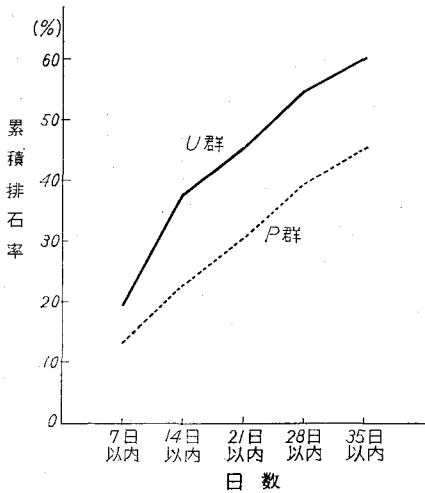


Fig. 1 上部尿路結石（腎結石+尿管結石）の経時的排石率

Table 5 および Fig. 1 から14日以内の累積排石率はU群37.7%，P群22.6%，21日以内ではU群45.3%，P群30.2%，28日以内ではU群54.7%，P群39.6%，35日以内ではU群60.4%，P群45.3%であり，U群ではいずれの期間においてもP群に比較して結石が高率に排出されていることが明らかである。

この成績について統計処理を行なったが，これは R. A. Fisher¹²⁾ の直接確率計算法によってU群がP群に比較して排石率が優れていると結論したときの危険率を計算したものであり，その結果を Table 6 に総括した。

すなわち，14日以内，21日以内，28日以内および35日以内の両群間の累積排石率に有意差が認められた ($P < 0.10$)。

②尿管結石の累積排石率

上部尿路結石（腎結石+尿管結石）のうち，尿管結石の排石成績のみを機関別に示すと Table 8 にみる

Table 6 統計処理成績（上部尿路結石の累積排石率）

排石日数	7日以内	14日以内	21日以内	28日以内	35日以内										
危険率	$P=0.1066$	$P=0.0689$	$P=0.0799$	$P=0.0860$	$P=0.0860$										
	<table border="1"> <tr><td>U</td></tr> <tr><td>P (-)</td></tr> </table>	U	P (-)	<table border="1"> <tr><td>U</td></tr> <tr><td>P (+)</td></tr> </table>	U	P (+)	<table border="1"> <tr><td>U</td></tr> <tr><td>P (+)</td></tr> </table>	U	P (+)	<table border="1"> <tr><td>U</td></tr> <tr><td>P (+)</td></tr> </table>	U	P (+)	<table border="1"> <tr><td>U</td></tr> <tr><td>P (+)</td></tr> </table>	U	P (+)
U															
P (-)															
U															
P (+)															
U															
P (+)															
U															
P (+)															
U															
P (+)															

(+) 有意差あり ($P < 0.10$) (-) 有意差なし ($P < 0.10$)

Table 7 尿管結石排石成績（機関別）

機関名	京都大学		名古屋市立大学		三重県立大学		合計	
	U	P	U	P	U	P	U	P
排石	17	12	9	6	6	6	32	24
非排石*	9	12	6	8	5	7	20	27
合計	26	24	15	14	11	13	52	51

* 下降+不変

ごとくである。

U群では52例中排石32例 (61.5%)，P群では51例中排石24例 (47.1%)であった。

この排石成績について経時的に示すと Table 8 および Fig. 2 のごとくである。

Table 8 および Fig. 2 から尿管結石の経時的累積排石率は，14日以内U群38.5%，P群23.5%，21日以内U群46.2%，P群29.4%，28日以内U群55.8%，P群38.5%，35日以内ではU群61.5%，P群45.1%とな

Table 8 尿管結石の経時的累積排石成績

排石日数*		7日以内	14日以内	21日以内	28日以内	35日以内	39日以内
U群	排石 (%)	13 (25.0)	20 (38.5)	24 (46.2)	29 (55.8)	32 (61.5)	—
	非排石	39	32	28	23	20	—
P群	排石 (%)	7 (13.7)	12 (23.5)	15 (29.4)	20 (38.5)	23 (45.1)	24** (47.1)
	非排石	44	39	36	31	28	27

* 日数は実験薬剤投与開始日から排石確認日まで。
 ** 39日目に排石確認1例あり。

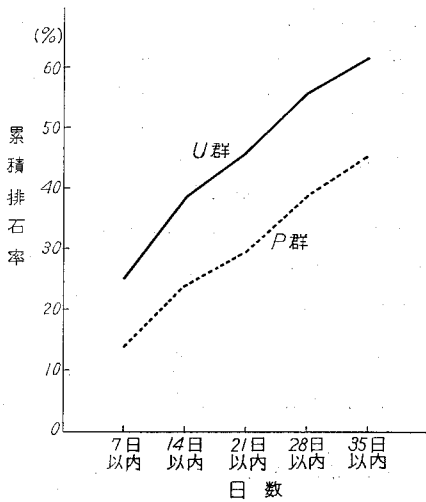


Fig. 2 尿管結石の経時的排石率

り、これらについての統計処理成績を総括すると Table 9 に示すごとくである。

したがって、尿管結石のみに限定した場合においても、14日以内、21日以内、28日以内および35日以内の両群間の累積排石率には有意差が認められた ($P < 0.10$)。

(b) 層別 (50才以下の症例) の排石率
 上部尿路結石の排石率

本実験の対象を年齢で層別して50才以下の症例の上部尿路結石 (腎結石+尿管結石) の排石成績 (機関別) を Table 10 に示す。

すなわち、U群では45例中30例 (66.7%) 排石したのに対し、P群では51例中23例 (45.1%) に排石がみられた。これに統計処理 (直接確率計算法) を行なうと、50才以下の上部尿路結石 (腎結石+尿管結石) の排石率においては、U群のほうがP群より優れていると結論したときの危険率は $P = 0.027$ となり、両群間の排石率に有意差がみられた ($P < 0.05$)。

(c) 上部尿路結石の排石例の排石日数

全症例のU群、P群の排石例32例と25例についての排石日数 (実験薬剤投与開始当日から排石確認日まで) の日数は Table 11 のごとくで、U群では平均13.8日、P群では平均18.0日であり、その差4.2日でU群において短い。しかしこの成績についてt検定を行なったところ、危険率10%以下では有意差を認めるには至らなかった ($P = 0.20$)。

(d) 上部尿路結石の50才以下の排石例における排石日数

50才以下の症例のU群、P群の排石例30例と23例についての排石日数は Table 12 に示すごとく、U群は平均13.4日、P群は平均19.1日であった。この平均日数の差5.7日についてt検定の結果、危険率5%以下で有意差がみられた。

Table 9 統計処理成績 (尿管結石の累積排石率)

排石日数	7日以内	14日以内	21日以内	28日以内	35日以内										
危険率	$P = 0.1152$	$P = 0.0767$	$P = 0.0604$	$P = 0.0684$	$P = 0.0697$										
有意差	<table border="1"> <tr><td>U</td></tr> <tr><td>P (-)</td></tr> </table>	U	P (-)	<table border="1"> <tr><td>U</td></tr> <tr><td>P (+)</td></tr> </table>	U	P (+)	<table border="1"> <tr><td>U</td></tr> <tr><td>P (+)</td></tr> </table>	U	P (+)	<table border="1"> <tr><td>U</td></tr> <tr><td>P (+)</td></tr> </table>	U	P (+)	<table border="1"> <tr><td>U</td></tr> <tr><td>P (+)</td></tr> </table>	U	P (+)
U															
P (-)															
U															
P (+)															
U															
P (+)															
U															
P (+)															
U															
P (+)															

(+) 有意差あり ($P < 0.10$) (-) 有意差なし ($P < 0.10$)

Table 10 50才以下の症例の排石成績
(腎結石+尿管結石)

機 関 名	京都大学		名古屋市立大学		三重県立大学		合 計	
	U	P	U	P	U	P	U	P
排 石	16	12	9	5	5	6	30	23
非 排 石	6	13	4	8	5	7	15	28
合 計	22	25	13	13	10	13	45	51

U
P (+)

 (+) 有意差あり
($P < 0.05$)

Table 11 上部尿路結石の排石日数

薬 劑 名	排 石 (n)	総排石日数 ($\sum x_i$)	平均排石日数 (\bar{x}_i)	標準偏差 (S_n)
U 群	32 (例)	442 (日)	13.8(日)	9.7
P 群	25 (例)	451 (日)	18.0(日)	10.2

U
P (-)

 ($t_0 = 1.6024 < t = 1.68$ ($n = 40$))
 (-) 有意差なし ($P < 0.10$)

Table 12 50才以下の症例(上部尿路結石の排石日数)

薬劑名	排 石 (n)	総排石日数 ($\sum x_i$)	平均排石日数 (\bar{x}_i)	標準偏差 (S_n)
U 群	30 (例)	401 (日)	13.4(日)	9.1
P 群	23 (例)	440 (日)	19.1(日)	9.9

U
P (+)

 ($t_0 = 2.2121 > t = 2.02$ ($n = 40$))
 (+) 有意差あり ($P < 0.05$)

(3) 他薬剤の併用

本実験期間中併用された薬剤は Table 12 に示すとおりであり、鎮痙剤、鎮痛剤、抗生剤、止血剤の併用率において、 χ^2 検定の結果、U群とP群の間に有意差は認められない。したがってこれらの併用薬剤の影響は両群に均等に分布していると考えられる。

(4) 脱落例

本実験の対象患者 120 例のうち脱落例は14例で、実験薬剤別の脱落例数および脱落理由は Table 14 に示すごとくである。U群、P群間には脱落率に有意の差はないものと認められた。本実験の対象は全例外来患

Table 13 他薬剤併用率

併 用 薬 劑	鎮 痙 剤 ・ 鎮 痛 剤				抗 生 剤		止 血 剤	
	内 服		注 射		U	P	U	P
薬 劑 名	U	P	U	P	U	P	U	P
併 用 例 数*	11	11	4	5	8	5	0	1
併 用 率	20.8%	20.8%	7.5%	9.4%	15.1%	9.4%	0%	1.9%

* 延べ例数 (症例数はU群、P群ともに53例)

U
P (-)

 (-) 有意差なし ($P < 0.10$)

者であるにもかかわらず、途中で来院しなくなった症例がU群3例、P群6例の計9例であったことは少ないほうであろう。これら脱落例は実験薬剤の効果判定不能として今回の解析から除いてある。

V 副 作 用

実験薬剤投与後に患者が訴えた症状を Table 14 に示した。特にきわだって発生件数の多い症状はみられないが、U群、P群に共通して胃腸障害、便秘、口渇が多い。発生件数および発生例数とも両群間に有意差

は認められず、Urocalun にはほとんど副作用はないものと考えられる。

VI 考 按

いわゆる尿路結石排出剤の排石効果あるいは排石促進効果についてのこれまでの臨床治験報告は使用経験的なものが多く、自然排石を考慮しているとしても、ただ得られた臨床成績と別個に発表された在来の自然排石の臨床統計成績

Table 14 脱落例数および脱落理由

薬 剤 名		U 群	P 群
対 象 症 例		59	61
脱 落 例 %		6 (10.2%)	8 (13.1%)
脱 落 理 由	来 院 せ ず	3	6
	腎 機 能 悪 化	2	1
	副 作 用	0	1
	そ の 他	1	0

(一) 有意差なし (P<0.10)

U	(-)
P	(-)

Table 14 副 作 用

薬 剤 名	U 群	P 群
胃 腸 障 害	9 (件)	9 (件)
便 秘	6	7
下 痢	4	1
嘔 吐	1	1
頭 痛	4	7
眠 け	2	5
め ま い	0	1
口 渴	8	10
発 熱	1	0
発 生 件 数	35	41
発 生 例 数	19	20
発 生 率	35.8% (19/53)	37.7% (20/53)

とを比較しているのが通例である。

Urocalun の臨床成績については、すでに京都大学³⁾、名古屋市立大学⁴⁾、三重県立大学⁵⁾をはじめ神戸大学⁶⁾、広島大学⁷⁾、岐阜大学⁸⁾、横浜市立大学⁹⁾、九州大学¹⁰⁾、久留米大学¹¹⁾等の成績が発表されており、尿管結石に対して40%~89%の排石率を認めているが、いずれも、自然排石との明確な区別が困難である旨を述べている。

一方、尿管結石の自然排石の臨床統計成績も報告者により10%~90%と変動が多く、対象患者の結石径、部位、形状、尿管径、患側の腎機能、罹病期間などの条件の違いが如実に自然排石率の変動に反映されていると考えられる。

このことは、排石剤の臨床効果の厳密な判定には対象患者を無作為に、しかも同時に当該薬剤投与群と対照薬剤投与群の2群に分け、一定期間の排石率を比較するという実験方法が必要不可欠であることを示唆している。

今回、われわれはこの点を考慮して Urocalun と placebo を無作為に割りつけた同時対照実験により、一定期間内での Urocalun 投与群 (U群) と placebo 投与群 (P群) の排石率を比較することで Urocalun の排石効果あるいは排石促進効果の検討を試みた。

投与期間については、従来の臨床経験から自然排石は日数を経るにしたがい増加することおよび Urocalun の上述の臨床報告から、本剤投与による排石例は大多数投与1カ月以内にみられることを勘案して4~5週間とした。

実験薬剤の投与は厳密な二重盲検法により行なわれたが、U群、P群の組み分けは期待どおりに行なわれ、患者の諸因子が両群にはほぼ均等に分布していた。

実験成績は前述したごとく、実験薬剤投与開始から7日間単位で経時的な排石率を比較すると上部尿路結石 (腎結石+尿管結石) においても、尿管結石のみに限定した場合においてもU群はP群よりも排石率が優位にあり、14日、21日、28日および35日の累積排石率ではいずれも統計的に有意差が認められた (P<0.10)。7日以内の排石率ではU群が優位であるが、危険率がわずかに大きくなり10%をこえた。

したがって Urocalun の投与により上部尿路結石 (腎結石+尿管結石) の自然排石が促進されることが10%以下の危険率で結論できる。

上部尿路結石の排石例についての排石日数成績では、U群はP群より平均4.2日排石が促進されているが、統計的に有意差はみられなかった。

参考までに50才以下の患者で層別した場合の排石率を比較するとU群、P群間に5%以下の危険率で全症例の場合と同様の結論を下しえる。排石日数においてもU群ではP群に比較して平均5.7日有意に短縮されていることが危険率5%以下で認められた。

50才以下の症例で層別を行なったのは、本実験の年代別の患者出現率と稲田¹³⁾の全国統計(1955年～1964年)の上部尿路結石患者出現率と比較すると(調査機関数, 期間, 対象などが異なるので厳密な比較は困難であるが), Fig. 3のごとくで, 20才以下, 21～30才, 31～40才, 41～50才の本実験での患者出現率は稲田報告と大差はないが, 51才以上のP群の患者出現率が低く, U群, P群間の症例数(U群8例, P群2例)に不均衡がみられたことから, 参考までにこれらを除いた成績についても解析したものである。

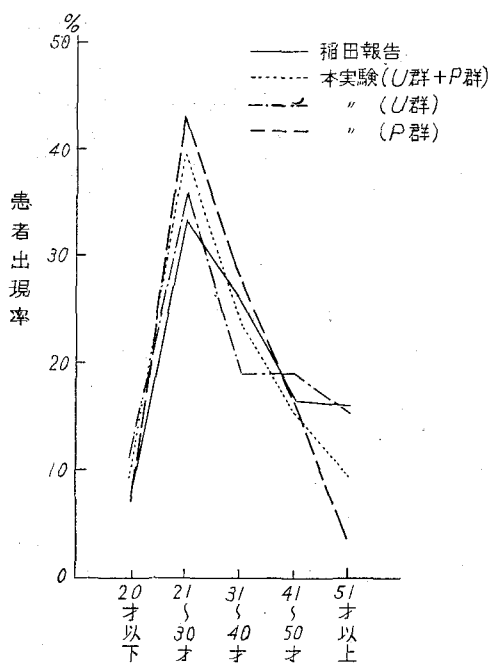


Fig. 3 患者出現率(上部尿路結石)

本実験の場合, 疼痛, 尿路感染, 血尿に対する鎮痙剤, 鎮痛剤, 抗生剤, 止血剤の併用はある程度避けがたいわけであるが, 今回の薬剤の併用率はU群, P群間に有意の差がなく, 本実験成績の意味づけを左右するほどの影響はないものと考えられる。

副作用についてはUrocalunに特異的なものは何ら認められなかった。

二重盲検法の場合, できるかぎり感度の高い実験方法を採用することが必要であり, 排石現

象自体多種多様な因子に影響されると推定されることから, 排石効果の検定実験では検出力を高めるために例数を多く積み重ね, 解析の際にはじゅうぶんな層別を行なうこと等の手段を講じることも一法であり, そのためにも, 客観的な同時対照実験により患者側の諸因子の排石現象に及ぼす影響を吟味する必要があると考えられる。

本実験では検定目標を排石効果においたが, 実際には排石に至らない結石の下降例も観察された。後者は更に治療を要するという点から排石と区別して考えねばならない。

括

1. 新しい尿路結石排出促進剤Urocalunの排石効果について placebo を対照として二重盲検法で検討した。

対象は京都大学, 名古屋市立大学, 三重県立大学, およびそれらの関連病院の泌尿器科外来患者で, これらにUrocalunとplaceboを, 無作為に割りつけた。

2. 上部尿路結石(腎結石+尿管結石)の経時的累積排石率においてUrocalun投与群とplacebo投与群間に有意差が認められ, Urocalunにより排石が促進されることが明らかにされた。

3. Urocalun投与群, placebo投与群の他種薬剤併用率, 脱落率については, 両群間に有意の差は認められなかった。

4. 副作用については, Urocalunに特有なものは何ら認められなかった。

5. 本実験に採用した二重盲検法による薬剤の臨床効果判定は, 主観的判断を排除しうるところから, 向後可及的に用いられるべき方法と考える。

本実験に際し, 各病院泌尿器科のご協力をいただいたことを感謝する。

文 献

- 1) 梶本義衛・倉本昌明: うらじろがし(*Quercus sterophylla* Makino)エキスの実験的尿路結石形成抑制作用に関する報告. 第21回日本薬学大会発表(1965).

- 2) 島本暉朗・藤原元始・ほか：うらじろがし (Quercus stenophylla M.) 葉水浸 Extract の消炎作用. 現代の臨床, **1**: 598~605, 1967.
- 3) 稲田 務・北山太一：上部尿路結石症に対する Urocalun の使用経験. 泌尿紀要, **13**: 470~474, 1967.
- 4) 岡 直友・杉浦 弑・ほか：上部尿路結石症に対する Urocalun の治験成績. 日泌会誌, **58**: 1168~1178, 1967.
- 5) 多田 茂・大串典雄・ほか：ウロカルン (Urocalun) による尿石症の治療経験. 泌尿紀要, **14**: 600~604, 1968.
- 6) 石神襄次・大島秀夫・ほか：上部尿路結石に対する Urocalun の治療効果. 皮と泌, **29**: 858~861, 1967.
- 7) 加藤篤二・石部知行・ほか：尿管結石症に対する Urocalun の使用経験. 臨泌, **21**: 135~736, 1967.
- 8) 後藤 薫・伊藤鉦二・ほか：上部尿路結石症に対する Urocalun の臨床効果. 泌尿紀要, **13**: 628~63, 1967.
- 9) 井上武夫・塩崎 洋：尿路結石に対する Urocalun の臨床経験. 泌尿紀要, **13**: 848~852, 1967.
- 10) 石沢靖之, 尾本徹男, ほか：上部尿路結石症に対する Urocalun の使用経験. Clinical Report, **2**: 175~178, 1968.
- 11) 重松 俊・江藤耕作・ほか：尿管結石症に対する Urocalun の使用経験. 皮と泌, **30**: 635~638, 1968.
- 12) R. A. Fisher : Statistical methods for Research workers. Oliver and Boid Co. 1958.
- 13) 稲田 務：尿石症の研究. 日泌尿会誌, **57**: 917~929, 1966.

(1969年4月25日 特別掲載受付)