泌尿紀要16巻8号
1970年8月

尿路結石症に対するBR-18の鎮痛効果について

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）
沢　西　謙　次
北野病院泌尿器科（医長：松尾光雄博士）
松　尾　光　雄
土　屋　正　孝

ANALGESIC EFFECT OF BR-18 ON UROLITHIASIS

Kenji SAWANISHI

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

Mitsuo MATSUO and Masataka TSUCHIYA

From the Department of Urology, Kitano Hospital, Osaka
(Chief: Dr. M. Matsuo, M. D.)

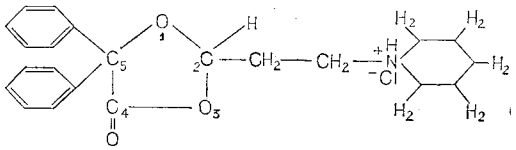
BR-18, a newly developed analgesic of Rowa-Wagner Co., was administered to 30 patients complaining various type of pain due to urolithiasis. The clinical trial was carried out at the outpatients clinic of Kitano Hospital. Remarkable analgesic effect was proved in 24 patients in which disappearance or relief of pain was noted. Six patients were lost for follow-up. Spontaneous discharge of the stone was noted in 26%. This rather low rate is explained by short period of administration and the fact that the cases were not selected as to the size of stone. No serious side effect was observed.

緒　　言

泌尿器科疾患のなかでとくに尿路結石症においては腎盂尿管の痙攣による疼痛を伴うことが多く，そのためしばしば鎮痙剤，鎮痛剤が使用されてきた．従来はこのような場合は主としてアルカロイド製剤やアトロピン系統の薬剤が使用されてきたのであるが，前者の場合は習慣性，耽溺性の問題があり，後者の場合は治療量と中毒量との差が小さく常用量ですでに散瞳，口渇ないし口内乾燥などの副作用があったり，その他の鎮痛剤でも腎障害，肝障害，アレルギー性反応の発現などの欠点があった．そこで広い安全域をもち副作用が少なく鎮痛作用の大きい鎮痛剤が望まれてきた．最近西ドイツ，Rowa-Wagner 社で開発された強い向筋性作用を有する鎮痙剤 BR-18 錠の提供を扶桑薬品より受け，外来通院中の尿路結石症患者に経口投与して，その鎮痙，鎮痛効果を検討する機会を得たのでその効果について報告する．

薬剤の構造および作用

BR-18の化学名は5-5-diphenyl-2-(β-N-piperidino-ethyl) 1,3-dioxolanon-4-hydrochloride である．化学的には融点207ないし209°C，分子量387.9の白色結晶性粉末でその化学構造式はつぎのとおりである．



鎮痛作用としては本剤は平滑筋自身に直接作用して

その痙攣を弛緩させるパパベリン様作用（向筋性作用）が強いが，抗アセチールヒョリン性のアトロピン様作用（向神経作用）はないため，アトロピン系薬剤や自律神経節遮断剤にみられる散瞳，口渇，排尿困難，心悸亢進などの副作用はみられない．向筋性鎮痙作用，脈管系鎮痙作用はパパベリンよりも強くかつ作用持続時間も長いといわれており，動物実験でアセチルコリンまたはヒスタミンによっておこされた痙攣に対する本剤の鎮痙作用は著しいものであるが，本剤を静注しても循環系や呼吸器系にはほとんど影響がないことが証明されている．マウスにおける経口 LD_{50} は 750 mg/kg，ラットでは 1500 mg/kg とその毒性はきわめて低い．BR-18 錠は本剤を1錠中 5 mg 含有しており，今回は1回1錠1日3回内服を原則とし，一部には疼痛時1～3錠を内服せしめて尿管結石症に対する鎮痛作用についての検討を行なった．

使用成績

投与対象は北野病院泌尿器科外来に受診した尿路結石症であることを確認された患者で腹部，側腹部，背部，腰部等に疝痛ないし鈍痛を主訴として来院した患者30名を選んだもので，尿石の大きさとはいっさい無関係である．性別は男子25名，女子5名で年令的には16才から65才にわたっている．

全30症例の疾患の内訳は，全例尿路結石症であるが，結石の所在は腎結石7例，尿管結石22例，尿路結石の疑い1例となっており，結石以外の合併症としては，水腎症2例，腎盂腎炎，前立腺肥大症，前立腺結石，腎下垂などを合併していた．

これらの患者の主訴は尿路結石による疼痛というのが最も多いのはもちろんで，結石の存在部位により疼痛部位も変化するのはもちろんであるが，患者の中には最初高度の肉眼的血尿に驚いて来院し，そのご疼痛を訴えた症例も3例にみられた．

投与方法は BR-18 錠（5-5-diphenyl-2-(β-N-piperidino-ethyl) 1, 3-dioxolanon-4-hydrochloride を1錠中 5 mg 含有）1日3錠毎食後1錠内服としたものが多かったが，症例によっては疼痛時のみ2錠内服，つぎに疼痛があった場合再度内服を指示した場合もある．

もちろんこれら尿路結石症の患者が，種々の合併症を有しており，発熱や，膀胱炎症状を呈している場合は，抗生物質，消炎酵素剤，サルファ剤の併用療法も行なわれた．また，腎結石で自然排出不能と判断されたり，水腎症を呈しており，手術的結石除去が適応と考えられたものに腎盂切石術が3例においておこなわれた．投与期間は3日から28日までにおよんでいる．

臨床成績

さてこれらの臨床成績は総括的に Table 1 に示した．本剤の薬物効果をみるためには，鎮痛効果と鎮痙作用により結石の自然排出をみたもの，鎮痙作用により疼痛の緩解をみたもの，およびなんらの効果を認めなかったものの三群に分けて検討した．

結石の自然排出をみたのは30症例中の5例である．しかし今回は主として結石により起こってきた疼痛に対し，BR-18 錠の鎮痛作用をみるため，対象患者を結石の大きさ，形態，位置などを全く考慮せず，ただ尿路結石による疼痛のある患者のみに無選択的に投与し，あらかじめ腎結石症の患者で自然排出は不可能と考えられた症例でも疼痛が激しい場合投与し，入院後直ちに腎盂切石術を試みた症例が，3例も含まれており，また，自然排出に対する観察期間が短かかったことなどを考慮すると，結石の自然排出率をこの治験成績で論ずることはむしろ無意味であると考えられる．

したがって今回は BR-18 錠の鎮痛効果すなわち種々の程度の痛みに対する効果について考えると著効ないし消失という言葉であらわされているもの8例，軽減15例，やや軽減1例，不明6例となっている．その内訳は痛みが服用後直ちに消失したものが著効，服用をしだして1日3回の服用で痛みを感じなくなったものを消失という言葉であらわしたのであるためにこのようになったが，いずれにせよ BR-18 錠の著しい鎮痛作用をみたものと考えられる．

軽減は BR-18 錠服用前後の疼痛を比較した場合明らかにその程度が軽度であるものを意味しており，やや軽減はやはり痛みははっきりと感じているが，服用前に比較してどちらかといえば服用後のほうが軽度であるようであるというものを示している．不明の6例については，X線検査で結石陰影も小さく，本剤服用のみでじゅうぶん自然排出が期待できたもので，それが一度の来院のみであとの追跡ができていないことは，極度の痛みに耐えかねて他病院に転医，手術を受けたというよりは，BR-18 錠服用で結石の自然排出をみて，あるいは結石による痛みが消失したため，社会活動におわれて来院していないものが大部分と考えられ，これを調べれば自然排出群にはいるものもかなりあると推測される．以上のごとく BR-18 錠の尿路結石症に対する鎮痛効果は疼痛の消失，軽減を大部分に認め，きわめてすぐれたものであることが知られたが，その内服後鎮痛作用の出てくるまでの時間を調べたところ，30症例中返答の得られたものはわずか6症例に

Table 1　BR-18 の臨床効果

症例	性別	年令	診断	主訴	投与方法 投与量/日	投与法	日数	合併療法	投与後効果発現までの時間	鎮痛効果	副作用
1	男	25	右腎盂切石術後 右尿管結石	右下腹部痛	3錠	毎食後	10	—		不明	不明
2	男	41	前立腺結石 左尿管結石	左下腹部痛 血尿	3錠	毎食後	3	SF		軽減	—
3	男	35	左尿管結石	左下腹部痛	3錠	毎食後	14	AB-Pc		軽減 結石自然排出	—
4	男	30	左尿管結石 左水腎症	左側腹部痛 血尿	3錠	毎食後	14			不明	不明
5	男	31	右腎下垂症 左尿管結石	背部痛	3錠	毎食後	28	SF		消失	—
6	男	28	右腎結石	腰痛	4錠	朝・夕 各2錠	5	右腎盂切石術	1時間	消失	—
7	男	30	左腎結石 左水腎症	左側腹部鈍痛	3～4錠	疼痛時		左腎盂切石術	1～2時間	消失	—
8	男	27	左尿管結石	左側腹部痛 発熱	4～6錠	疼痛時		AB-Pc		不明	不明
9	男	35	右尿管結石	右側腹部痛	4～6錠	疼痛時			2時間	消失 結石自然排出	—
10	男	43	左尿管結石	左側腹部鈍痛	4～6錠	疼痛時		SF		不明	不明
11	男	65	右腎結石 前立腺肥大症	下腹部痛 排尿困難	3錠	毎食後	20	CP, AB-Pc		軽減	—
12	男	33	左尿管結石	下腹部痛	3～6錠	疼痛時			30分～1時間	軽減 結石自然排出	—
13	男	25	左尿管結石	左側腹部疼痛 血尿	3錠	毎食後	17	AB-Pc 消炎酵素剤		やや軽減	—
14	男	28	右尿管結石	右下腹部痛	3錠	毎食後	24			軽減 結石自然排出	—
15	男	32	左尿管結石	下腹部疼痛	3錠	毎食後	7			著効	—
16	女	22	右腎結石	右側腹部疼痛	3錠	毎食後	14		1時間	著効	—
17	女	16	右腎結石	右季肋部痛	3錠	毎食後	10			軽減	—
18	男	52	右尿管結石の疑い，腎盂腎炎	腰痛	3錠	毎食後	10	AB-Pc		軽減	—
19	男	42	右尿管結石	右季肋部痛	3錠	毎食後	14			不明	不明
20	女	28	左尿管結石	左側腹部痛	3錠	毎食後	7	SF		軽減	—
21	女	27	右尿管結石	右側腹部痛	3錠	毎食後	7			軽減	—
22	男	39	右尿管結石	右側腹部痛 血尿	3錠	毎食後	28	SF, CP		軽減 結石自然排出	—
23	男	33	左腎結石	左側腹部痛	3錠	毎食後	14			不明	不明
24	女	34	左尿管結石	左側腹部痛	3錠	毎食後	28			軽減	—
25	男	20	右尿管結石	右側腹部痛	4～6錠	疼痛時		AB-Pc	2時間	軽減	—
26	男	35	左腎結石	左側腹部鈍痛	3錠	毎食後		SF, AB-Pc 左腎盂切石術	1～2時間	軽減	排気(−) 腹満
27	男	43	左尿管結石	左下腹部痛	3錠	毎食後	20	SF, AB-Pc		軽減	—
28	男	46	右尿管結石	右腰痛	3錠	毎食後	10			消失	—
29	男	61	左尿管結石	下腹部痛	3錠	毎食後	10			消失	—
30	男	33	右尿管結石	右側腹部疼痛	3錠	毎食後	20			軽減	—

しか得られていないが，早いもので30分，遅いもので2時間ということであった．

1日3錠毎食後服用例21例中，不明の4例を除く全例に疼痛の消失ないし軽減をみたことで，持続時間も5～6時間あるようであった．

また，疼痛時2錠服用を行なわせた8症例でも不明の3症例以外の5症例に聞いたところでは1日2～3回の服用を行なっていたとのことであり，同様の有効

時間を推測せしめられた．

副作用については30症例中，追跡不能の7症例以外の23症例中排気が減じて腹満を訴えた1例以外の22症例になんらの副作用を認めなかった．

考　　按

尿路結石症を非観血的に治療するさいに用いられる薬剤としては，まず，疼痛をしずめ，つぎに結石をしだいに下降させて自然排石を起こすようなものが望ましいわけである．

自然排石を可能にする条件としては，もちろん結石の大きさ，位置，形態および腎機能が問題であって，とくに大きさについては，これまで多くの報告がなされてきた．すなわち，欧米においては Foley (1935), Priestley (1954), Winsburywhite (1954) などは横径 5 mm までのものは薬物療法により，自然排出されると報告しており，また Sterens (1930), Brosing (1948), Nation (1953) らは横径 1 cm 未満の結石でも自然排出がじゅうぶんに期待されると述べている．本邦では，最近の報告として南(1964)が多数の自験例を分析して10mm×6mmを自然排出の通常の限界としたが伊藤 (1966) は横径 5 mm までは無治療また薬物療法で自然排出されるが，横径 6 mm を越えると結石の自然排出は困難となり，横径 7 mm 以上のものはすべて手術的に摘出すべきであると報告している．また酒徳・高橋 (1967) は初疝痛より自然排出までの日数を調べ，10日以内15%，1月以内48.7%，2カ月以内70.3%，3カ月以内81.2%と報じている．

位置としては尿管の生理的狭窄部位が問題で，結石が小さくても，その部に極端な生理的または炎症などによる病的狭窄があれば自然排出は望めないのは当然である．形態については結石の表面が粗造でぎざぎざしているものは尿管粘膜に嵌入したり，尿管粘膜の炎症を起こしやすいためにさらに自然排出は困難となる．最後に腎機能とも密接な関係にあり，極度に機能低下をしている場合，自然排出は不能となるのはもちろんであるし，また長期臥床などによる結石の自然下降を助ける要因に欠ける場合も，その自然排出をおくらせる大きな因子となるようである．

結石の自然排出を促すには現在まで種々の方法がとられてきたのはいうまでもない．尿量の増加をはかるため，水分の大量の経口に摂取または経静脈性投与やさらに Isosorbide, mannitol などの利尿剤の併用療法や，尿管カテーテルによる結石の移動を試みたり，同時に尿管内へのグリセリンのような潤滑剤を注入する方法，積極的な運動（ハイキング，縄跳び，階段を昇り降りするなど）による結石の下降を促進する方法，高圧浣腸を行なって腸を動かし，さらに尿管をも刺激する方法などが一般に行なわれているが，同時に薬物療法としては尿管の蠕動を高め，結石の排出を促進する目的で，アトニン，ワゴスチグミン，ピロカルピンなどや活性ビタミンB_1剤を使用する方法と反対に尿管の緊張を緩和し，尿流圧による結石の下降を容易ならしめるためにアトロピン，パパベリン，デプロバネックス，ブスコパン，メトカルバモール，シクロペンタフェン，ウインタミン，カクテリンなどの薬剤を使用する方法がある．

今回の BR-18 錠の治験成績をみるにさきに述べたごとく，尿路結石の自然排出と尿管および，内臓諸臓器の鎮痛作用が挙げられるが，前者に関しては，今回の治験対象が結石の大きさ，位置，形態などを全く考慮に入れずにえらんだために結石の排出率ないし結石の下降に関してはこんご検討の必要がある．

つぎに鎮痛効果についてであるが，痛みの感覚ないしその鎮痛効果を判定することは感受性に大きな差があり，また個体環境によっても左右されるため，とくに慎重を要し，二重盲検法を行なうことによる以外，正確さを求めることはむずかしいが，鎮痛剤という性格上プラセボーの投与も人道上むずかしく，逆に患者側からいえば鎮痛剤をのんだということで精神的安定を得ている場合も考えられ，きわめてその効果判定はむずかしい．しかし，BR-18 錠の鎮痛効果を著者がこんにちまで，一般の尿路結石患者に投与してきた他の鎮痛剤，鎮痙剤とその効果を経験的比較検討すると著変をみないようであった．なお副作用は排気が減じ腹満を訴えた1

例を除き，全例に認めなかった．

次回，鎮痙効果による尿路結石の排出効果について詳細なる検討を加えたいと思う．

結　　語

われわれは新しく開発された鎮痙剤RB-18錠を尿路結石患者に経口投与を試みた．鎮痙効果は追跡しえなかった症例を除くほとんど全例に疼痛の消失ないし軽減を認めた．結石の自然排出率は26％と比較的低いようであるが，投与対象を考慮に入れなかったことおよび投与期間が短かかったためと考えられ，長期投与を行なえばこの成績は改善するものと考えられる．

なお今回の調査では腹満を訴えた1例以外なんら副作用は認めなかった．

参 考 文 献

1) Sandegard, E.: Acta Chir. Scand. suppl., 219, 1955.
2) Higgins, et al.: Urology, p. 746, edited by Campbell M. F., W. B. Saunders Co. Philadel., 1963.
3) 南：日泌尿会誌，**55**：994，1964.
4) 伊藤：日本医事新報，No. 2220：9，1966.
5) 酒徳・高橋：泌尿紀要，**13**：912，1967.
6) 菅井・木村・新井：泌尿紀要，**14**：605，1968.
7) Felix, W.: Arzneimittel-Forschung, **19**: 1860, 1969.
8) Mörsdorf, et al.: Arzneimittel-Forschung, **19**: 1855, 1969.

（1970年6月30日特別掲載受付）

アレルギー疾患に　【文献進呈】

健保略称
強ミノC

副作用のない，抗アレルギー・抗炎症・解毒・肝保護作用をもつ

強力ネオミノファーゲンC

包装　2ml 10管・100管，5ml 5管・50管，20ml 5管・30管
健保薬価　2ml 27円，5ml 41円，20ml 144円

●内服療法には

副腎皮質ホルモン療法，とくにその長期療法に併用して，同剤の維持量を小量ならしめ，後療法に用いて再発・再燃を阻止し，同療法の終結を確実ならしめる

グリチロン錠

包装　30錠，100錠，1000錠，5000錠
健保薬価　1錠　3.50円

■適応症

感冒，気管支炎，喘息，肝炎，肝障害，腎炎，ネフローゼ，血管性紫斑病，白血球減少症，自家中毒，湿疹，皮膚炎，蕁麻疹，小児ストロフルス，神経痛，リウマチ，腰・背痛，妊娠中毒，特発性腎出血，急性出血性膀胱炎，中耳炎，副鼻腔炎，口内炎，フリクテン，結膜炎，角膜炎，薬物副作用，薬物過敏症など

0C4043　　ミノファーゲン製薬　東京都新宿区新宿3—31