泌尿紀要17巻11号
1971年11月

尿路疼痛に対する Supanate の効果について

—二重盲検法による比較試験—

大阪大学医学部泌尿器科学教室
園田孝夫
栗田孝

京都大学医学部薬理学教室
高折修二

DOUBLE BLIND COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF SUPANATE FOR URINARY TRACT PAIN

Takao SONODA and Takashi KURITA
From the Department of Urology, Osaka University Hospital

Shyuji TAKAORI
From the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kyoto University

The clinical effect of Supanate (2, 4, 6-trihydroxypropiophenone) for spastic pain at the urinary tract, chiefly due to upper urinary tract lithiasis, was studied by double blind comparative analysis. Supanate was given orally to 21 and an inactive placebo as a control drug was given to 19 of the total of 40 patients.

It was statistically proved that Supanate relieved pain more efficiently than the inactive placebo without specific side effect. However, there was no significant effect for spontaneous passage of the urinary stone.

Discussion was made on the problems in case of application of inactive placebo for clinical study.

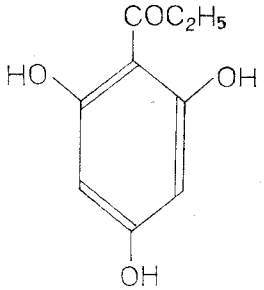
はじめに

上部尿路結石症の治療においては保存的薬物療法はきわめて重要な位置を占めている．われわれの調査によれば上部尿路結石症患者のうち，外科的治療の対象となるのは全体の約3分の1に過ぎない（園田，1970）．保存的薬物療法の中でも，結石融解剤の本格的なものがいまだない現状においては，結石の存在そのものによる尿管の疝痛または鈍痛に対する治療は大切な分野といいうる．

Cahen ら（1962, 1963）は 1, 3, 5-trihydroxybenzene (phloroglycinol) およびその methoxy 誘導体である 1, 3, 5-trimethoxybenzene が平滑筋痙攣抑制作用を有することを認め，さらに trihydroxybenzene に脂肪鎖である propylketone を導入した 2, 4, 6-trihydroxypropiophenone (flopropione, 略名 THPP) においては抗痙攣作用がさらに増強されることを報告した．尿路に関して，THPP は尿管痙攣に対して向筋性鎮痙作用を現わすが，またアドレナリン，ノルアドレナリン等のカテコールアミンによる尿管緊張低下作用と類似の作用を示す．またカテコールアミン作用を増強し，かつカテコールアミンを失活させる酵素，すなわち catechol-0-methyltransferase (COMT) の活性を阻害することから，アドレナリン作働性神経を介しての向神経性痙攣抑制作用を有するものと

考えられることから，THPPは従来用いられてきた諸種の鎮痙剤とは作用機序を異にするものである（服部ら，1967；井上ら，1967）．

今回，われわれは日本新薬株式会社より提供をうけた THPP (2, 4, 6-trihydroxypropiophenone，商品名 Supanate）が上部尿路の管腔性疼痛に対して鎮痙作用とともに鎮痛作用を有するか否かを inactive placebo を用いた二重盲検試験により検討する機会を得たので，ここに報告する．



2, 4, 6-trihydroxypropiophenone
(flopropione, THPP)
Fig. 1　Supanate の構造式

試　験　方　法

1．対象

1969年4月以来，1971年3月に至る2年間に大阪大学医学部附属病院泌尿器科外来を訪れた腎部疼痛を主訴とする患者48例を対象とした．これらの患者は腎部疝痛または鈍痛を主訴とするもので，主として腎結石あるいは尿管結石を有するものである．

2．試験薬剤および投与方法

投与した薬剤は Supanate（以下Sと略す）および inactive placebo（以下Pと略す）で，両剤は外観上全く識別できないように調整されたものである．SおよびPの1カプセル中の成分，分量は Table 1 に示す．

Table 1　試験薬剤の成分，分量

	成　　分	1カプセル中の THPP の含量
Supanate	2, 4, 6-trihydroxypropiophenone (THPP)	40 mg
Placebo	乳糖，デンプンのみ	な し

投与方法はS，Pともに1日4カプセルを毎食後および就寝時の4分服とし，14日間連続服用させた．本試験には二重盲検法を採用したので，S，P両試験薬剤についての投与順序を示す一連番号を付し，本実験の対象と決定した患者に若い番号から順次薬剤を割当てた．この操作は診療側の担当者とは関係のない第3者（controller，高折）がおこない，key-code は第3者が試験終了時まで厳重に保管した．

なお，試験薬剤はS40症例およびP40症例の合計80症例分を準備した．また本試験の目的から，他種の鎮痙剤あるいは鎮痛剤の併用は極力避けることとし，やむを得ず併用した場合には，その名称，投与量，投与方法，投与年月日等を経過調査表に記入することとした．

3．臨床経過の観察

本試験の対象とされた患者には質問表（1週に1枚）を配布し，毎日の疼痛の状態について主観的に記入させ，担当医（2名，園田および栗田）はこれを参考にしながら疼痛の推移を経過調査表に客観的に記録した．疼痛の程度については患者の日常生活に対する適応状態を基準とし，4段階にわけて点数で示し，調査表に投与開始前，投与開始後1週間および2週間目に記入した（Table 9 参照）．

4．効果の判定

Key-code を開封する前に各症例について検討し，脱落症例の確認および効果の最終判定をおこなった．

1）まず本試験の投薬目的に合わない疼痛疾患および患者が不来院などのため，効果判定が困難と考えられる7症例を脱落症例とした（Table 2）．

Table 2　脱落およびその理由

薬剤			S	P
投与症例数			25	22
脱落	*除外例	副睾丸炎	1	0
		遊走腎	1	0
		膀胱炎	0	1
		器具操作時	1	0
	不明例	不来院	0	2
		手術施行	1	0
解析対象例数			21	19

* 規約外疾患

2）各症例につき調査表に記入された疼痛の推移，頻度および疼痛の原因となっている主疾患の経時的変化を参考とし，2名の担当者がそれぞれ別個に全症例につき概括判定（global judgement）をおこない，薬剤の効果を投与後1週間目および2週間目について著効，有効および無効の3段階に分類した．なお，両担

当医の判定の異なる点は，さらに該当症例の臨床経過を充分に再検討のうえ，両者の合意のうえで最終的効果判定をおこなった．

5．結果の解析

各症例ごとの判定がすべて終了したのち，key-code を開封し，S投与群 および P投与群 における 効果を x^2 検定法および直接確率計算法 (R. Fisher) により解析した．

試　験　結　果

1．症例

1）薬剤投与症例数

準備された80症例分の薬剤（PおよびS）について，実際に投与された症例は47例であった．これらのうち，前述の脱落症例7例を除外し，結果の解析対象例はS群21例およびP群19例の計40例であった．

2）解析対象例の無作為配置

上記のS群21例およびP群19例について年令，性，診断名，疼痛の種類 および 疼痛の程度を 比較すると Table 3 に示すごとくである．すなわち，いずれの因子においてもS，P両群間に有意差は認められず，したがって両群はほぼ均質であり，この両群の成績を比較することに問題がないことが明らかとなった．

Table 3　S, P 両群の諸因子の比較

薬剤		S	P
症例数		21	19
年令	20才以下	4	1
	21～30才	5	11
	31～40才	8	5
	41～50才	2	1
	51～60才	2	1
	61才以上	0	0
性	男	12	12
	女	9	7
診断名	尿路結石	21	17
	その他	0	2
疼痛の種類	疝痛	15	10
	鈍痛	6	9
疼痛程度	3 (激痛)	6	5
	2 (強い疼痛)	10	6
	1 (軽い疼痛)	4	7
	0 (疼痛なし)	1	1

Table 4　鎮痛成績（総合）

疼痛種類	薬剤 \ 判定	著効 1週	著効 2週	有効 1週	有効 2週	無効 1週	無効 2週	計 1週	計 2週
鈍痛	S	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	6	6
	P	2 (22.2%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	0	5 (55.6%)	7 (77.8%)	9	9
疝痛	S	8 (53.3%)	7 (58.3%)	4 (26.7%)	4 (33.3%)	3 (20.0%)	1 (8.4%)	15	12
	P	2 (20.0%)	4 (44.6%)	5 (50.0%)	3 (33.3%)	3 (30.0%)	2 (22.2%)	10	9
計	S	10 (47.6%)	9 (50.0%)	5 (23.8%)	5 (27.8%)	6 (28.6%)	4 (22.2%)	21	18
	P	4 (21.1%)	6 (33.3%)	7 (36.8%)	3 (16.7%)	8 (42.2%)	9 (50.0%)	19	18

2．臨床成績および解析結果

1）鎮痛効果について

S群およびP群の鎮痛効果を鈍痛と疝痛およびその両者とに分け，第1週および第2週目の概括判定を総括すると Table 4 および Fig. 2 のごとくである．

a）投薬開始1週間後の鎮痛効果

投薬開始1週間後の成績のみを表示すると Table 5-1 のごとくである．すなわち，著効例についてS群およびP群間の危険率10%以下における x^2 検定による予備計算の結果 $x_0^2=3.095$ となり，有意差のあることが明らかとなった．そこでSがPより優れている（S群においてはP群におけるより著効例が多い）と結論した場合の危険率を直接確率計算法により計算するとP＝0.076，すなわち危険率（P）は7.6%となり，明らかに有意差のあることが判明した（Table 5-2）．

b）投薬開始2週間後の鎮痛効果

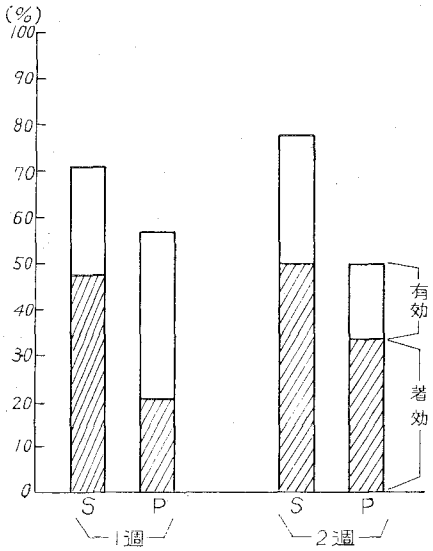


Fig. 2　鎮痛効果

Table 5-1　鎮痛成績（1週）

効果＼薬剤	S	P
著　効	10 (47.6%)	4 (21.1%)
有　効	5 (23.8%)	7 (36.8%)
無　効	6 (28.6%)	8 (42.1%)
計	21	19

Table 5-2　著効率に関する2×2分割表

	S	P	計
著　効	10	4	14
有効・無効	11	15	26
計	21	19	40

x^2 検定（予備計算）
$x_0^2=3.095>2.706$ ($P<0.10$)
（Yates の補正なし）
直接確率計算法
$P=0.076<0.10$

Table 6-1　鎮痛成績（2週）

効果＼薬剤	S	P
著　効	9 (50.0%)	6 (33.3%)
有　効	5 (27.8%)	3 (16.7%)
無　効	4 (22.2%)	9 (50.0%)
計	18	18

投薬開始2週間後の成績のみを表示すると Table 6-1 のごとくである．すなわち，著効例および有効例についてS群およびP群間の危険率10%以下における

Table 6-2　有効率に関する2×2分割表

	S	P	計
著効・有効	14	9	23
無　効	4	9	13
計	18	18	36

x^2 検定（予備計算）
$x_0^2=3.010>2.706$ ($P<0.10$)
（Yates の補正なし）
直接確率計算法
$P=0.082<0.10$

x^2 検定の結果，$x_0^2=3.010$ となり有意差のあることが明らかとなった．そこでSがPより優れた有効率を有すると結論した場合の危険率を直接確率計算法により求めると $P=0.082$，すなわち危険率(P)は8.2%となり，明らかに有意差のあることが判明した（Table 6-2）．

2）結石の排石に対する効果について

本試験の期間中に結石の自然排石が認められたのは3例であった．このうち2例はS群に，他の1例はP群に認められたが，S，P群の排石率に関しては両者間に有意差は認められなかった（Table 7）．

Table 7　排石例数

薬剤	S	P
症例数	21	17
排石例数	2 (9.5%)	1 (5.9%)

3）副作用について

本試験期間中に患者が疼痛以外に訴えた症状および発現件数（延件数）をS，P別に Table 8 に示した．その結果，患者の訴えたいかなる症状も，S，P各群間の発現率に有意の差は認められず，とくに口渇，嘔気，痒感の発現は Supanate に起因するものとは考えられない．また，これらの症状のために薬剤の投与を中止せざるを得なかった症例は1例もなかった．

Table 8　副作用

薬剤	S	P
項目＼症例数	22*	19
口　渇	7*(31.8%)	6 (31.6%)
嘔　気	7 (31.8%)	4 (21.1%)
下　痢	1*(4.5%)	4 (21.1%)
痒　感	1 (4.5%)	1 (5.3%)
眠　気	1 (4.5%)	0

*…うち1例は除外（脱落）例
（薬剤番号08，表9参照）

Table 9 症 例 一 覧 表

薬剤番号	氏名	年令	性	診断名	主訴	疼痛の推移 前	1週	2週	効果判定 1週	2週	副作用	薬剤種類	備考
01	T.K.	38	男	尿管結石	右下腹部鈍痛（運動性）	2	0	0	著効	著効	口渇 痒感	S	
02	Y.M.	22	男	遊走腎	右腎腰部重圧感（持続性）	1	0	0	—	—	なし	S	規約外疾患で解析より除外
03	M.N.	39	男	左腎結石	左下腹部疝痛	3	3	1	無効	有効	口渇 下痢 嘔気	P	
05	S.M.	39	女	右腎尿管結石	右腎腰部疝痛（発作性）	3	1	0	有効	著効	なし	S	
06	H.N.	27	女	左尿管結石	左下腹部疝痛（発作性）	3	1	0	有効	著効	なし	P	
08	H.Y.	21	男	副睾丸炎	左睾丸部鈍痛（持続性）	1	2	不明	—	—	口渇 下痢	S	規約外疾患で解析より除外
09	M.H.	21	女	左尿管結石	左下腹部鈍痛	0	0	1	無効	無効	口渇 嘔気	P	
10	M.N.	29	男	右尿管結石（副甲状腺機能亢進症）	右下腹部鈍痛（持続性）	1	0	1	有効	無効	口渇 下痢	P	
11	M.H.	21	女	左尿管結石	左下腹部鈍痛・重圧感	0	1	0	無効	無効	なし	S	
12	K.O.	28	男	左尿管結石	左腎腰部鈍痛（間欠性）	2	0	0	著効	著効	なし	P	投与10日目に結石自排
13	M.R.	47	女	右腎結石	左腎腰部鈍痛（持続性）	1	0	0	著効	著効	嘔気	S	
15	K.W.	28	男	左尿管結石	左腎腰部鈍痛（持続性）	1	0	0	著効	著効	口渇	P	
16	F.O.	40	男	尿管結石（痛風腎）	右腎腰部鈍痛（持続性）	1	1	1	無効	無効	口渇	P	
17	H.S.	24	男	右尿管結石	右下腹部鈍痛（間欠性）	2	不明	不明	—	—	不明	S	手術施行脱落
18	T.I.	27	女	左尿管結石	左下腹部鈍痛（持続性）	1	1	1	無効	無効	なし	P	
19	M.K.	38	男	腎結石	右腎腰部鈍痛（間欠性）	1	0	1	有効	無効	口渇	S	
22	N.N.	36	男	右腎結石	右腎腰部鈍痛（間欠性）	1	0	1	有効	無効	なし	P	
24	A.M.	37	男	腎結石	右腎腰部鈍痛（間欠性）	1	1	1	無効	無効	なし	P	
25	H.K.	38	男	腎結石	右腎腰部鈍痛（間欠性）	1	1	1	無効	無効	なし	S	
26	F.H.	52	男	多発性腎結石	膀胱部疝痛（間欠性）	2	2	1	無効	有効	口渇	S	
27	M.H.	51	男	腎結石（右遊走腎）	右下腹部鈍痛（間欠性）	1	1	1	無効	無効	下痢 痒感	P	
29	I.S.	49	女	腎結石	左腎腰部鈍痛（間欠性）	1	1	0	無効	有効	口渇 嘔気	S	

31	K.I.	22	女	右尿管結石	右腎腰部疝痛（間欠性）	2	0	0	著効	著効	口渇	P	
32	G.H.	25	男	右尿管結石 両腎結石	右腎腰部疝痛（間欠性）	2	0	0	著効	著効	嘔気	S	
33	K.O.	28	男	左尿管結石	左腎腰部疝痛（自発性）	2	0	1	著効	有効	なし	S	
36	H.O.	35	女	両腎結石	左腎腰部疝痛（間欠性）	2	2	2	無効	無効	口渇 嘔気	S	
37	M.B.	22	男	右尿管結石 （右尿管狭窄）	右腎腰部疝痛（間欠性）	2	1	2	有効	無効	なし	P	
38	S.H.	20	女	左尿管結石	左腎腰部疝痛（間欠性）	3	3	0	無効	著効	嘔気	S	1カ月後X線で結石(−)
39	T.K.	30	男	右腎結石	右腎腰部疝痛（発作性）	3	0	0	著効	著効	なし	S	
40	F.O.	40	男	尿管結石	左腎腰部鈍痛（持続性）	1	不明	不明	—	—	不明	P	不来院脱落
41	M.K.	32	女	右遊走腎 （骨盤内落下）	右腎腰部疝痛（間欠性）	2	1	0	有効	著効	なし	P	
42	T.I.	18	女	右尿管結石	右腎腰部疝痛（間欠性）	2	0	0	著効	著効	嘔気	S	
43	A.S.	19	女	右尿管結石	右腎腰部疝痛（間欠性）	2	不明	不明	—	—	不明	P	不来院脱落
44	M.M.	18	女	尿管結石	右腎腰部疝痛（間欠性）	2	0	1	著効	有効	なし	S	
45	M.T.	31	男	左尿管結石	左腎腰部疝痛（間欠性）	2	1	0	有効	著効	眠気 嘔気	S	
46	Y.K.	34	男	左尿管結石	左腎腰部疝痛（間欠性）	2	2	1	無効	有効	嘔気	P	
47	T.T.	35	女	膀胱炎	膀胱部鈍痛（間欠性）	1	不明	不明	—	—	不明	P	規約外疾患で解析より除外
48	K.T.	38	男	右尿管結石	右腎腰部疝痛（間欠性）	3	1	不明	有効	—	口渇	S	のち結石自排
50	F.H.	52	男	多発性腎結石	膀胱部疝痛（間欠性）	2	1	1	有効	有効	なし	S	のち結石自排
51	H.H.	28	女	尿管結石	左腎腰部疝痛（間欠性）	3	0	—	著効	不能	なし	S	投与3日目に結石自排
52	T.I.	28	男	塩類尿	右腎腰部疝痛（発作性）	2	0	1	著効	有効	なし	P	Diamox投与による塩類尿
53	E.K.	21	女	左尿管結石	左腎腰部疝痛（間欠性）	3	1	0	有効	著効	下痢 嘔気 眠気	P	
56	T.K.	32	男	右尿管結石	右腎腰部疝痛（発作性）	2	0	0	著効	著効	なし	S	
57	K.N.	54	男	前立腺癌	器具挿入後排尿痛	1	不明	不明	—	—	不明	S	規約外疾患で解析より除外
58	K.I.	22	女	左腎出血	薬液注入後腎疝痛	3	3 *(0)	不明	無効	—	眠気 口渇	P	*複合ブスコパン注で消失
59	M.F.	17	男	右尿管結石	右腎腰部疝痛（間欠性）	3	0	3	有効	無効	なし	P	

60	H.K.	19	男	右尿管結石	右腎腰部疝痛（間欠性）	3	0	—	著効	不能	なし	S	投与4日目に結石自排

疼痛の強さ：3…激痛のために何もできず臥床を要する．2…かなり激しい疼痛，日常生活に支障あり．
1…鈍痛，重圧感あるも日常生活に支障なし．0…疼痛なし．

なお全症例個々の詳細は Table 9 を参照されたい．

考　　按

腎結石あるいは尿管結石による上部尿路通過障害に伴う腎部疝痛または鈍痛に対する 2,4,6-trihydroxy-propiophenone (Supanate) の鎮痛効果を inactive placebo を用いた二重盲検試験により検討した結果，本剤が placebo に比較して有効であることが明らかとなった．また本剤投与によると思われる副作用は認められなかった．したがって，Supanate は上部尿路結石症に対する保存的薬物療法における優れた薬剤として使用しうるものとして期待できる．

最近，諸種の薬剤効果の判定に関し，二重盲検法が一般化されてきた．このような場合，対照（コントロール）として何を選択するかという問題は非常に重要であると思われる．われわれは今回，あえて inactive placebo を用い，これを対照としたが，その結果，placebo 投与開始1週間後においては57.9%，また2週間後において50.0%の著効および有効例が認められた．

Beecher (1955) によれば，かれの集めた論文中の placebo 使用例1,082例について，placebo の効果を調べた結果，効果があったものは，35.2±2.2% であったと述べている．このような placebo による陽性反応に対して，副作用の出現という陰性反応の存在することも事実である．すなわち，placebo による副作用としては下痢や食思不振などの消化器症状が多いのが特徴とされ，またその出現期間は始めの2週間以内とされている．桜井 (1966) によれば，placebo 反応の出現の条件としてつぎの3つを挙げている．

1) 患者の側からすれば，患者の医師に対する信頼度が高い者ほど placebo 反応は起こりやすい．

2) 患者の personality に関しては，personality が正常であればあるほど placebo 反応は出現しやすい．

3) 医師の personality により placebo 反応の出現率が異なり，また医師の薬剤効果に対する期待度が高ければ高いほど placebo 反応がおこりやすい．

このような placebo 反応の出現を考慮した場合，試験薬剤を投与して効果が認められても，そのうちの何%かは placebo 反応としての効果が含まれてしまうので，最終的な効果判定には対象群との間の厳密な統計処理が必要であることはいうまでもない．とくに，今回のわれわれのおこなった薬剤試験のごとく，その効果の判定が患者の主観的な「痛み」を基礎とするものである限り，対照薬剤の選択には細心の注意が必要であり，試験に先立って慎重な計画が重要である．すなわち，対照薬剤として active placebo を用いる場合には，その薬剤が inactive placebo に対していかなる確率をもってはたして有効であるのかを確認したうえで使用すべきであり，単なる化学的基礎実験や動物を用いての薬理学的実験の結果のみを信用して，不完全な臨床実験をおこなうべきではない．

しかし，ここに最後に問題として残るのは，「痛み」を主訴とする患者に対して，inactive placebo を与えることの倫理性である．これは個々の臨床医の良識によって判断すべきものと考える．

結　　語

1. 主として結石による上部尿路の疼痛を有する患者を対象とし，Supanate (Flopropione, 2, 4, 6-trihydroxypropiophenone) の鎮痛効果を二重盲検法により試験し，その結果を x^2 検定法および直接確率計算法により解析した．

2. Supanate は投与開始後1週間目および2週間目のいずれにおいても，対照に比して有意の差をもって鎮痛効果がある．

3. Supanate の上部尿路結石に対する排石効果は期待できない．

4. Supanate に特有の副作用は認められない．

5. 対照薬剤として inactive placebo を選択するさいの問題点につき考按した．

参 考 文 献

1) Beecher, K.: J. A. M. A., **159**: 1602, 1955.
2) Cahen, R.: Arch. Int. Pharmacol., **138**: 311, 1962.
3) Cahen, R. and Boucherle, A.: Soc. de Biol., **159**: 112, 1963.
4) 服部圭佑・加藤淑子・井上俊一・藤原元始：現代の臨床，**1**：429，1967.
5) 井上俊一・石井　実・島本暉朗：現代の臨床，**1**：764，1967.
6) 桜井図南男：日本臨牀，**24**：1429，1966.
7) 園田孝夫：薬物療法の実際，阿部他編，アサヒ興業，東京，1970，pp. 558-561.

(1971年9月17日特別掲載受付)