

1,3,5 - trihydroxybenzene (Dilospan 注) の 鎮痛効果に関する臨床実験

—尿路結石症を対象とした単純二重盲検実験—

東京都職員共済組合青山病院	泌尿器科	弓 削 順 二*
	塚 田 収, 仁 藤 博	
虎 の 門 病 院	泌尿器科	斉 藤 豊 一*
共立蒲原総合病院	泌尿器科	福 田 覚*
三井記念病院	泌尿器科	西 村 洋 司*
東京都立豊島病院	泌尿器科	田 原 達 雄*,
		宮 村 隆 三
東京共済病院	泌尿器科	斉 藤 功*
東京大学医学部保健管理学教室		田 中 恒 男**

A CLINICAL TRIAL ON ANALGESIC EFFECT OF 1,3,5- TRIHYDROXYBENZENE (DILOSPAN INJ.)

SIMPLE DOUBLE BLIND TEST BY THE CASES OF UROLITHIASIS

Junji YUGE, Osamu TSUKADA, Hiroshi NITO: *From the Department of Urology, Aoyama Hospital*

Toyoichi SAITŌ: *From the Department of Urology, Toranomon Hospital*

Satosi FUKUDA: *From the Department of Urology, Kanbara Hospital*

Yōji NISHIMURA: *From the Department of Urology, Mitsuikinen Hospital*

Tatsuō TAHARA, Ryūzō MIYAMURA: *From the Department of Urology, Toshima Hospital*

Isao SAITŌ: *From the Department of Urology, Tokyōkyōsai Hospital*

Tsunao TANAKA: *From the Department of Health Administration, Faculty of Medicine, University of Tokyo*

Analgesic effect of trihydroxybenzene (Dilospan) was evaluated on urolithiasis patients by a simple double blind method with hyoscine-N-butylbromide as the active placebo and glucose as the inert placebo. Seventy-one cases were chosen from six institutions. As to the effect within 5 minutes after injection, Dilospan was significantly superior to the placebos. The effective rate within 30 minutes was 75% in Dilospan, 63% in the active placebo, and 52% in the inert placebo. Dilospan will be valuable in order to control pain in an emergency state.

はじめに

すでによく知られるごとく尿路結石症の疼痛は多く

の場合激甚であり、その処置にあたってはややもすればオピウム製剤による場合が多かった。しかしオピウム製剤の乱用はかたく戒めなければならぬことであり、その代用薬として開発された非オピウム系製剤を

* 医長(部長), ** 助教授

使用することによって危険を防止してきた。しかし従来の非オピウム系製剤ではじゅうぶんな鎮痛効果を期待することは困難であることも指摘されている。理論的には尿路結石症に関しては尿路平滑筋の痙攣を緩解することによって鎮痛効果が期待され、鎮痛のために向中枢神経製剤にたよる必要はほとんどないので尿路平滑筋の痙攣緩解をじゅうぶんに保証しうる非オピウム系薬剤の開発が望まれてきた。

ここにおいて注目されるのは服部(圭佑)ら¹⁾、井上ら²⁾によっても指摘されている trihydroxybenzene 誘導体の平滑筋痙攣緩解作用である。服部らは、trihydroxybenzene の誘導体が胆道・尿路・子宮平滑筋に比較的多く分布する COMT (catechol-o-methyl transferase) 活性を阻害し、catecholamine の律動抑制作用を増強することをみとめた。また、橋本(孝雄)ら³⁾は該物質が中枢・末梢神経に対し特異的作用をみず、呼吸・心拍数・心電図所見に対する影響を全くみとめないこと、血液に対する作用はなく一般に安全性が高いことを立証した。さきの服部らも該物質の LD₅₀ はマウスおよびラットについてきわめて高く毒性は弱いものと判断している⁴⁾。

また該物質の体内蓄積に関しては高木(敬次郎)ら⁵⁾がヒトに静注後、1, 3, 5-trihydroxybenzene およびその抱合体の尿中排泄量は、52~63%を示し、6時間後約40%が排泄されることを指摘したがその排泄状況に関してはまだ完全な追跡はなされていない。しかしさきの諸研究からして多少長時間にわたる蓄積があっても投与が短期間ならまず安全性の点で問題はないように考えられる。このように検討するとき1, 3, 5-trihydroxybenzene およびその誘導体は胆道・尿路・子宮などの平滑筋の痙攣に対しその緩解・抑制作用をもつため、鎮痛の目的をじゅうぶんに満たしうるものと考えられる。かつその安全性に関しては危険はなく、臨床的使用に耐えうるものと判断された。

使用に当って問題となる鎮痛効果に関しては1, 3, 5-trihydroxybenzene の臨床実験として、open trial による杉浦(弍)ら、中神(義三)らの尿路結石症に対する経験^{6,7)}がみられる。かれらはそれぞれ71.4%、87.9%の従来の非オピウム系製剤に比し、かなり高い鎮痛効果をおさめ、試行中なんらの副作用をみとめなかったとのべている。ただし未発表の症例を含めて257例中4例(1.56%)において悪心(2例)、気分不良(1例)、口渇・複視(1例)をみたという報告が1, 3, 5-trihydroxybenzene 製剤(Dilospan 注)提供者である日本ルセル株式会社からわれわれによせられているが、その記録を検討する限り悪心、気分不良

が該物質の副作用として特異的にみとめられるものか否かについて疑問も多く、また注目される口渇・複視もその発生状況の記録不備のためなんとも判断できない。これらを総括すれば、副作用の点についてまず懸念を抱かせる薬剤とは考えられない。

ただし、従来の臨床試行のすべてが open trial であり心理的作用の影響しやすい疼痛を対象とするだけになお検討すべき点が残るように思われる。そこで弓削ら^{8,9)}は完全二重盲検法によって1, 3, 5-trihydroxybenzene, hyoscine-N-butylbromide(active placebo), 5% glucose 液(inert placebo)を用い、2回にわたりその効果比較をおこない、1, 3, 5-trihydroxybenzene の鎮痛効果の有効性を検討した。その結果、該物質の有効性は立証されたが、上記3者同時比較の例数においてやや不足したため今回改めて1, 3, 5-trihydroxybenzene 製剤として Dilospan 注射液の提供を日本ルセル株式会社よりうける3者同時比較、完全二重盲検法による分析を試みた。

実験計画

実験に当っては、あらかじめ以下の条件を完全にみたすことを条件とした。すなわち、

- 1) 完全に厳密な管理状況下において施行された二重盲検法であること。
- 2) 対照薬として泌尿器科において一般的に用いられ、かつ形状において試験薬と感覚的に差異がないような条件をみたすこと。
- 3) 対象は臨床上的の各所見から明白に尿路結石症であることが確認されたもののみを選ぶこと。
- 4) 30分を観察の時間限界とし、注射後30分を経てもなお疼痛が緩解されぬ場合は実験者の判断により随時別途手段を講じ鎮痛につとめること。

であった。

当初計画例数として従来の経験から効果比を70%対30%として計画を立案したが、尿路結石症患者の選定条件の困難さを考慮し、各群30例ずつ、計90例についてコントローラーとして田中が全くランダムに割付けをおこない、随時各施設に配分した。なお1, 3, 5-trihydroxybenzene 注射液、hyoscine-N-butylbromide注射液、5% glucose 注射液はそれぞれ同型・同色のアンプル(褐色)に分注され、官能的に区別がつかぬことを確認して実験に供した。官能テスト、割付け、箱づめ(10本単位)、配分の操作は田中がその研究室において単独でおこない、提供会社、弓削ら実験担当者は全く関知しなかった。

ちなみに試験薬(注射薬)の条件は下記のごとくで

ある。

- (a) 実薬 (記号：D), 1, 3, 5-trihydroxybenzene
40 mg 含有 4 ml 液
- (b) Active placebo (記号：B), hyoscine-N-butyl
bromide 20 mg 含有 4 ml 液
- (c) Inert placebo (記号：G), 5% glucose 溶液
4 ml

また、実験機関は、東京都職員共済組合青山病院、

虎の門病院、共立蒲原総合病院、三井記念病院、東京都立豊島病院、東京共済病院の6施設の各泌尿器科であり、調整した試験薬をランダムに田中が配分した。実験に当ってその観察法については各実験当事者が合議し、疼痛尺度を(卅, 卅, +, ±, -)の5段階とし合併症状はいっさいもれなく記録し、疼痛については注射前、注射後5分、同15分、同30分を観察点とした。注射法はすべて静脈注射とした。なお対象は尿

Table 1. 症 例 一 覧 表

No	姓	性	年	薬剤	入院 外来	副作用	No	姓	性	年	薬剤	入院 外来	副作用
1	TO	男	24	B	入	—	37	HK	男	37	G	外	—
2	RN	女	41	D	外	—	38	HA	男	20	G	入	—
3	KM	女	56	B	入	—	39	TH	男	34	B	入	—
4	SU	男	50	B	入	—	40	FK	男	37	G	外	—
5	SI	男	67	G	入	—	41	TI	男	36	B	入	—
6	ET	男	23	G	入	—	42	TI	女	37	D	入	—
7	YA	男	31	D	外	—	43	KN	女	35	G	外	—
8	KO	女	29	B	外	—	44	RN	女	41	D	外	—
9	KT	男	46	G	外	—	45	HT	男	43	G	外	—
10	TK	女	29	G	入	—	46	HS	女	63	D	入	—
11	SK	女	58	B	入	—	47	SK	女	29	D	入	—
12	TH	男	48	D	外	—	48	TS	男	37	D	外	—
13	HT	女	21	G	外	—	49	KA	女	42	G	入	—
14	KM	男	41	D	入	—	50	KK	男	39	B	入	—
15	TM	男	19	B	入	—	51	MN	男	33	B	入	—
16	TI	男	37	D	外	—	52	MI	女	24	D	外	—
17	KO	女	36	B	入	—	53	HM	男	24	D	外	—
18	NK	女	43	G	入	—	54	KS	男	58	G	外	—
19	KM	男	22	D	入	—	55	YI	男	24	D	外	—
20	KS	男	47	G	入	—	56	YM	男	19	B	外	—
21	KS	男	27	D	外	—	57	SU	男	57	B	外	—
22	TH	男	27	B	外	—	58	KI	男	43	B	入	—
23	SH	男	34	B	外	—	59	KM	男	34	G	入	—
24	TM	女	21	B	入	—	60	YK	男	42	B	入	—
25	EU	女	37	G	外	—	61	JI	女	27	G	外	—
26	UN	女	57	G	外	—	62	TF	女	23	D	外	—
27	EO	女	21	G	入	—	63	AI	男	49	D	外	—
28	IK	男	34	B	外	—	64	RF	女	36	G	外	—
29	KM	男	20	D	入	—	65	MN	男	38	B	入	—
30	SS	女	47	D	外	—	66	HO	男	20	B	外	—
31	KY	男	44	B	外	—	67	MS	男	43	D	外	—
32	NM	男	39	G	入	—	68	TT	男	30	D	外	—
33	YY	男	36	B	外	—	69	SK	男	69	G	入	—
34	EN	男	24	D	入	—	70	KY	女	35	B	外	—
35	NM	男	39	D	入	—	71	EN	男	38	G	外	—
36	TK	男	31	D	入	—							

D : 実薬

B : Active placebo

G : Inert placebo

路結石症による疼痛であることをじゅうぶんに確認したうえで選択した。

実験を開始して4ヵ月終了後症例収集が困難であり、計画例数をととのえるためにはかなり長期を要するため全施設からプロトコルを集め、弓削ら立合いのもとで關鍵し統計的分析をおこなった。収集例のうち疼痛についての記載不備なもの1例、注射薬破損4例を除き、D群24例、B群24例、G群23例を得た。

結果ならびに解析

収集例は Table 1 に示すごとくであり各群の平均年齢、性別分布は

D群	男子15例、女子9例、
	平均年齢 男子：33.5才、女子 36.6才
B群	男子18例、女子6例、
	平均年齢 男子：34.9才、女子 39.2才
G群	男子13例、女子10例、
	平均年齢 男子：42.9才、女子 34.8才

であった。この結果G群男子の平均年齢がやや高いことが明らかとなったが、これはおそらく抽出誤差に起因するものといえよう。

当初、疼痛尺度は Table 2 に示すごとくD群4.33、B群4.29、G群4.17でややG群が軽やかにみえるがこれらの間に本質的に有意差はみとめられない。

尺度は卅を5、廿を4、以下3、2とし、-に1とそれぞれ順序尺度量に換算し分析をおこなった。

Table 2. 群別当初疼痛程度

	平均疼痛 スケール	同分散	例 数
D 群	4.33	0.4089	24
B 群	4.29	0.6218	24
G 群	4.17	0.3662	23

これらのうち訴えとして疼痛をみとめなかったもの（緩解者）の割合の比較は Table 3 に示すごとくであり、全体として5分後疼痛緩解のもの10/71、15分までに疼痛緩解のもの21/71、30分までのもの26/71であった。各群別にみると、D群12/24、B群9/24、G群5/23となる。時間経過ごとに、各群間の緩解者の発現率を比べるため x_0^2 値を求めると、5分後における緩解率では群間の $\Pr\{x_0^2 > x^2\}$ は0.01以下であり、D群において緩解率がきわめて有為に高いことが明らかとなった。15分以後では群間に有意差は見いだされない。全経過を通じて合計の緩解率も $\Pr\{x_0^2 > x^2\}$ は、 $0.11 < \Pr < 0.13$ となって、群間差はじゅうぶんな有意差はみとめない。

観察時点ごとの薬効をその前の時点の疼痛尺度との差において比べると Table 4 のごとくであり、(注射前疼痛尺度)-(5分後疼痛尺度)として求めた5分後における疼痛軽減効果はD群においていちじるしく高く、G群において最も低い。この時点においてt検定による平均の差の検定は1%の危険率でD群の軽減効果がB、G群に比しきわめて有意に強いことが明らかにされた。ただしB、G群間の差は有意ではない。

15分後、30分後、においては同様の方法により群間の差の有意性はみとめられない。また各時点、各群における平均(疼痛軽減平均尺度)が母平均0との仮説を否定しうるかについて検定をおこなったが、30分後効果については全群 $\mu=0$ の仮説を棄却しえぬ以外はすべて $\mu \neq 0$ と判定された。各群ごとに各時点での母平均の95%信頼区間を求めると Table 5 のごとくなる。以上の記述から明らかなごとくD投与による効果は疼痛緩解を指標として判定すると、5分後における緩解率がきわめて有意にすぐれており、その事実をふくめて疼痛軽減の程度がとくに短時間において他剤に比べて有意にすぐれていることが立証された。

一方、各時点において疼痛緩解者の割合の95%母

Table 3. 疼痛緩解例の分布

() 内は比率

	5分まで	15分まで	30分まで	合 計
D 群	8/24 (0.333)	2/16 (0.125)	2/14 (0.143)	12/24 (0.500)
B 群	2/24 (0.083)	6/22 (0.273)	1/16 (0.063)	9/24 (0.375)
G 群	0/23 (0.000)	3/23 (0.130)	2/20 (0.100)	5/23 (0.217)
$\Pr\{x_0^2 > x^2\}$	$\Pr < 0.01$	—	—	$0.11 < \Pr < 0.13$

Table 4. 群別疼痛軽減状況（前値－後値）

		D 群	B 群	G 群	判 定
5分まで	\bar{x}	1.63	0.83	0.57	** $\begin{matrix} D > B \\ D > G \\ B = G \end{matrix}$
	s^2	2.6623	1.0202	0.4330	
	n	23	24	23	
15分まで	\bar{x}	0.50	0.70	0.52	—
	s^2	1.6000	0.9423	0.6263	
	n	16	23	23	
30分まで	\bar{x}	0.43	-0.12	0.25	—
	s^2	0.5701	1.2347	0.7237	
	n	14	16	20	
合 計 (最終時点)	\bar{x}	0.25	-0.08	0.22	—
	s^2	0.3696	0.8628	0.6312	
	n	24	24	23	
最終時点で の実スケール	\bar{x}	2.13	2.88	2.87	—
	s^2	1.0001	2.5188	2.2750	
	n	24	24	23	

Table 5. 群別疼痛軽減状況の95%信頼区間

	D 群	B 群	G 群
5分まで	$0.92 < \mu < 2.34$	$0.39 < \mu < 1.26$	$0.27 < \mu < 0.86$
15分まで	$0.32 < \mu < 1.31$	$0.19 < \mu < 1.20$	$0.11 < \mu < 0.93$
30分まで	$-0.1 < \mu < 0.96$	$-0.76 < \mu < 0.52$	$-0.24 < \mu < 0.75$

Table 6. 疼痛緩解に至るものの時間累積比率(A)
ならびにその95%信頼区間(B)

(A)		5分まで	15分まで	30分まで
D 群		0.333	0.417	0.500
B 群		0.083	0.333	0.375
G 群		0.000	0.130	0.217

(B)		5分まで	15分まで	30分まで
D 群		$0.145 < P < 0.521$	$0.220 < P < 0.614$	$0.300 < P < 0.700$
B 群		$0.000 < P < 0.491$	$0.196 < P < 0.470$	$0.208 < P < 0.542$
G 群		$0.000 < P < 0.109$	$0.000 < P < 0.404$	$0.000 < P < 0.495$

比率区間推定ならびに母比率=0との検定をおこなうと、Table 6 A, Bに示すようにG群においては全時点とも母比率=0の仮説を5%の危険率において棄却しえず、それに対応してG群の95%母緩解効果比率の範囲は常に0を含んでいることが明らかとなった。

さらに評定基準の幅をひろげて5分後における2尺度以上軽減するものの割合、1尺度以上軽減するもの

の割合を求めると Table 7. A, Bのごとくである。2尺度以上軽減する割合について群別の差を求めると、D群において他群に比していちぢるしく有意に高い割合を示し、 $\text{Pr.}\{x_0^2 > x^2\}$ は、0.001から0.002の間にあるが、B群、G群間では $0.47 < \text{Pr.}\{x_0^2 > x^2\} < 0.55$ となり差をみとめなかった。2尺度以上軽減するものの割合を時間推移によって群別に比較をした

Table 7. 疼痛軽減発現率（5分時点）(A)とその95%信頼区間(B)

注 { 有効：2尺度以上の軽減
 やや有効：1尺度の軽減
 著効：疼痛緩解

(A)		I：著効+有効	II：I+やや有効
D 群		13/24 (0.542)	16/24 (0.667)
B 群		5/24 (0.217)	14/24 (0.583)
G 群		2/23 (0.087)	10/23 (0.435)
(B)			
D 群		0.343<P<0.741	0.479<P<0.855
B 群		0.055<P<0.379	0.386<P<0.780
G 群		0.000<P<0.201	0.233<P<0.637

のが Table 8, 9 である。この結果からは15分以後になると群間差を示さなくなる。すなわち15分後において $0.133 < Pr. \{x_0^2 > x^2\} < 0.162$ 、30分後において $0.230 < Pr. \{x_0^2 > x^2\} < 0.271$ であった。すなわち疼痛緩解、軽減ともにD群において5分以内の効果が有意に高く、G群はもとよりB群に対しても有意差を示している。

Table 8. 有効例および著効例の時間別発現分布

	5分まで	15分まで	30分まで	やや有効および無効	悪化
D群	13	2	3	6	0
B群	5	6	4	6	3
G群	2	8	2	9	2

Table 9. 5分までの効果別分布

	著効	有効	やや有効	無効	計
D群	8	5	3	8	24
B群	2	3	9	10	24
G群	0	2	8	13	23

30分後における疼痛軽減および緩解を指標とした有効率は

D群 18/24 (0.750) B群 15/24 (0.625) G群 12/23 (0.522)

となり、その間に有意差は示さない。このことはD薬投与に効果が少ないというより、G薬投与もふくめて疼痛の自然緩解もふくまれるであろうと判断された。尿路結石症の発作時疼痛がいかなる時間経過によって緩解するかは明らかでなく、今回の成績からも分離できない。しかしD薬投与によりきわめて短時間にその疼痛を緩解しうることは前述した薬剤特性から考えて

もきわめて有効な薬剤であると判断される。また今回の実験中ならびにその後の対象の状態に副作用を疑わせる所見は全くみとめられなかった。さらにB、G群において30分後に疼痛の悪化を示す例がそれぞれ、3例、2例であったが、D群においては全くみとめられなかった。

総 括

以上の実験から、つぎの結論を得る。すなわち

- 1) 1, 3, 5-trihydroxybenzene 注射 (40mg) において尿路結石症の疼痛発作をいちじるしく軽減せしめうる。
- 2) その有効率は30分までの観察において約75%を示す。この値は従来の臨床知見例にほぼ一致する。
- 3) この鎮痛効果は注射後5分までのきき方が hyoscine-N-butylbromide および glucose に比してきわめて有意に高く、非オピウム系剤の中ですぐれたものといえる。
- 4) 副作用とみなせる症状は全くみない。
- 5) glucose による見かけ上の有効率は30分後において約50%となるが、緩解率をみるとその信頼区間につねに0を含んでおり、本質的に効果があったものとはみなせない。

以上の根拠から、1, 3, 5-trihydroxybenzene は尿路結石症の発作疼痛に対して、きわめて有意に作用することが明らかとなった。また時間的には5分までの間に効果を示すことが多く、それ以後の緩解率はあまりじゅうぶんな期待をもちえない。かつ安全性もじゅうぶんなように考えられ、その限りでも安全かつ早期緩解を望むために効果的な使用方法（発作開始時よりできるだけ早く注射すること）がのぞまれると考えられた。

末尾に当り使用薬剤の提供，偽薬の作製に当られた日本ルセルKKに感謝の意を表する。

文 献

- 1) 服部圭佑・ほか：Trihydroxybenzenes の COMT 阻害作用，現代の臨床，**1**(7)：429，1967.
- 2) 井上俊一・ほか：1, 3, 5-Trihydroxybenzene 及び 1, 3, 5-Trimethoxybenzene の平滑筋作用，現代の臨床，**1**(4)：212，1967.
- 3) 橋本孝雄・ほか：1, 3, 5-Trihydroxybenzene の一般薬理作用，基礎と臨床，**6**(6)：79，1972.
- 4) 服部圭佑・ほか：1, 3, 5-Trihydroxy—及び Trimethoxybenzenes の急性並びに慢性毒性，現代の臨床，**1**(3)：163，1967.
- 5) 高木敬次郎・ほか：ヒトに静注後の Phloroglucinol およびその抱合体の尿中排泄，薬剤学，**31**(3)：213，1971.
- 6) 杉浦弼・ほか：尿管結石症に対する Dilospan の治験，臨泌，**23**(3)：53，1969.
- 7) 中神義三・ほか：尿路結石症に対する Dilospan の治験および腎，肝機能におよぼす影響について，基礎と臨床，**3**(2)：11，1969.
- 8) 弓削順二・ほか：Dilopan 注射液 (1, 3, 5-Trihydroxybenzene) の尿路結石症に対する鎮痛効果に関する臨床実験，基礎と臨床，**5**(4)：77，1971.
- 9) 弓削順二・ほか：Dilospan 注射液 (1, 3, 5-Trihydroxybenzene) の尿路結石症に対する鎮痛効果に関する臨床実験 (続)，基礎と臨床，**6**(4)：203，1972.

(1972年11月7日受付)