

尿管結石に対するプロフェミンの排石促進効果について

国立栃木病院泌尿器科

木村 哲, 馬場 志郎

CLINICAL STUDIES OF THE RATE OF STONE PASSAGE
BY ADMINISTRATION OF FUROSEMIDE

Satoru KIMURA and Shiro BABA

From the Department of Urology, Tochigi National Hospital, Utunomiya

The rate of passage of calculi down the ureter by oral & parenteral administration of furosemide (Profemine) was studied in 29 cases (30 ureteral stones).

For 26 stones Profemine 80 mg/day was administered orally for 6 to 49 days continuously. Four stones were treated with Profemine 40 mg/day administered parenterally for 10 to 12 days.

Nine stones were discharged spontaneously, 6 stones were found to have moved down to the lower end of the ureters. In 9 cases, no stone movement was recognized.

No serious side effect was recognized in all cases. Conceivable side effects were one case of anorexia and thirst respectively.

はじめに

尿路結石症のうち、尿管内に結石が介在し、しかもレ線結石の横径が 10 mm を越えず、著しい腎機能障害が認められない場合、泌尿器科医は手術よりも各種鎮痙剤、尿路滑連剤とともに多量の水分を摂取させて自然排石を期待するのはこんにち常識とされているが、現在市販されている排石促進剤を種々組合わせて使用しても充分な効果が挙げられず、結果として不本意ながら尿管切石術をせざるをえぬ場合も決して少なくない。

われわれは今回、これまでの利尿剤とは化学構造、作用機序とも全く異なる塩類排泄性利尿剤フロセミド(薬剤名：プロフェミン)の供与を受ける機会を得たので、本剤の効果を結石の自排にとり基本的治療である水分の多量摂取による尿量の増加、尿管内尿流圧の上昇に結びつけ、症例によってはこれに鎮痙剤を併用させて結石の排石促進効果を調べ、従来の方法と比較検討し若干の知見を得たので以下報告する。

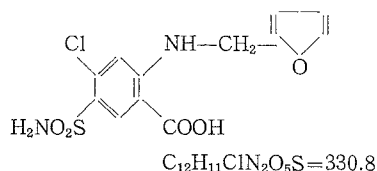
プロフェミン(錠・注)について

1. 組成および性状

プロフェミン錠はフロセミド 40 mg を含有する白

色錠剤であり、注射液は1管 2 ml 中 20 mg を含んでいる。

フロセミド(furosemide)は下記のような化学構造をもつアントラニール酸誘導体、N-(2-furylmethyl)-4-chloro-5-sulfamyl anthranilic acid で白色結晶性粉末、水溶性難でアセトンおよびアルカリには溶けやすい。



2. 作用および特長

本剤の利尿作用は尿細管全域における Na, Cl の再吸収抑制に基づき、効果の発現が速く、しかも持続時間が比較的短いので症状に応じて投与量の調節が容易である。また毒性が低く、炭酸脱水酵素抑制作用がないので、アチドーシスの発現の心配もなく、電解質平衡のうち、とくに、K 濃度に対する影響もほとんどなく、また糖質代謝にも影響を及ぼさないので、長期連用が可能である。

3. 投与方法

治験薬剤の供与の関係もあって、今回は全29症例中25例に40mg錠剤を試用、残る4例に注射剤を朝夕試用してみた。

錠剤は40mg錠を朝食後および午後3時ごろの2回各1錠を内服、1.5ℓ以上の水分摂取を守らせた。注射剤は入院を原則として早朝、午後の2回それぞれ20mg含有アンプルを1管皮下注射させ、水分の摂取は錠剤同様とした。

今回の目的がプロフェミン単独の排石効果をみることにあるのは当然であるが、いわゆる結石疝痛のある症例には、鎮痙剤の併用がさけられず、全29例中12例は疝痛発作鎮静の目的であえて併用した。

症例の小括

今回、プロフェミンによる治験を試みた症例総数は29例(男子は14例、女子は15例)、年齢は~19才が3例、20才~29才が10例、30才~39才が8例、40才~49才が6例、50才~が2例であった。患側は左が14例、右が14例、両側1例で結石の治療開始前の位置は、第2腰椎の高さの尿管内(L₂等と以下略記)が1例、L₃が3例、L₃とL₄の中間位(L₃₋₄)が1例、L₄が5例、尿管骨盤部が6例、尿管膀胱部が8例であった。結石の大きさはレ線上的陰影の最大横径と最大縦径を測定して表記したが、最小は0.3×0.3cm、最大は0.8×1.2cmであった。

症 例

症例1：坂本某、28才、主婦。

現病歴：約4日前早朝、左腰部疝痛が起り、近医受診、血尿を指摘され当科へ紹介された。KUBにてL₃の右尿管部に0.6×0.7cmの結石を発見、プロフェミン1日2錠(80mg)のみ28日間連用して骨盤部に下降、疼痛もなくなって10日間来院しなかったが、結石の移動なく、さらに20日間1日2錠(80mg)の連用で、自然排石ありレ線上でも結石の消失を確認した(Fig. 1, 2, 3)。

症例2：坂本某、41才、公務員。

現病歴と経過：就務中突然右下腹部痛と尿意あり、血尿を認めて当科受診、レ線にて右膀胱部に半小豆大の結石、左L₄の高さの尿管に0.2×0.8cmの細長い結石を確認、プロフェミン1日2錠(80mg)、鎮痙剤パドリン1日6錠をともに28日間連用した結果、32日後のレ線で両側の結石の消失をみたが、自排した結石を持参したのは左側のもののみであった。プロフェミンの長期投与による副作用は認められなかった(Fig. 4, 5, 6)。

症例7：鶴見某、22才、家事手伝。

現病歴と経過：夜9時ごろ、突然血尿とともに左腰部疝痛、嘔吐あり、来診。レ線撮影にて左尿管(骨盤部)に0.7×0.7cmの結石を確認、プロフェミン1日2錠(80mg)、鎮痙剤パドリン6錠/日を連用、22日後のレ線で尿管下端まで下降していることを確かめ、さらに服用を続け49日後に自然排石あり、持参して来院。レ線上結石の消失していることを知った。副作用なし(Fig. 7, 8, 9)。

症例13：福田某、20才、会社員。

現病歴および経過：約4カ月前よりときどき腰痛があったが放置していた。2日前、所用で自動車運転中、右側腹部疝痛が起り、某医受診「結石症らしい」といわれ当科へ紹介。レ線撮影で右L₄の高さの尿管に0.7×0.7cmの結石を発見、プロフェミン2錠(40mg×2)の連用を始め、28日後、膀胱部まで下降したことをレ線で確認、その後休薬したところ、10日後に結石を持参して来院。レ線撮影にて完全に自排したことを確認した(Fig. 10, 11, 12)。

効果の判定

尿管結石に対する薬剤の排石促進効果を判定する場合、1)結石の大きさ、2)治療前の位置、3)治療日数、4)腎尿管の尿流障害の程度、5)他薬剤の併用の有無、等を考慮しなければならず、その判定は厳密にはきわめて複雑困難であるが、今回は臨床的につぎのような判定によった。

a) 結石の位置、大きさ、投与日数、併用剤の有無(今回は必要最小限の使用にとどめた)に関係なく、プロフェミン剤で結石を尿道より排出させえたもの：著効。

b) 尿道よりの排出には至らなかったが、結石の大きさ、位置、投与日数を考慮にいれて、かなり下降せしめえたもの：有効。

c) レ線上1椎体高以内の下降にとどまったもの：やや有効。

d) 全く移動がみられぬもの、また投与日数の長かったにもかかわらず移動が小で、他剤または手術へ変更したもの：無効。

総括と考察

今回の治験の総数は症例29例中に両側例が1例あるのべ30結石となるが、プロフェミンにより尿道より自然排石させえた「著効」例はのべ9例だった。これを投与前の結石の位置でみると、L₂が1例、L₄が2例、膀胱部が6例で、下位の結石の自排例が多いの

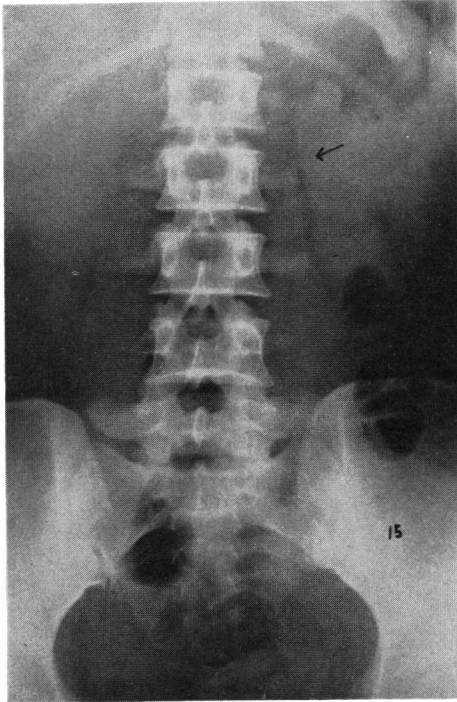


Fig. 1. 症例1. 投与前の KUB.

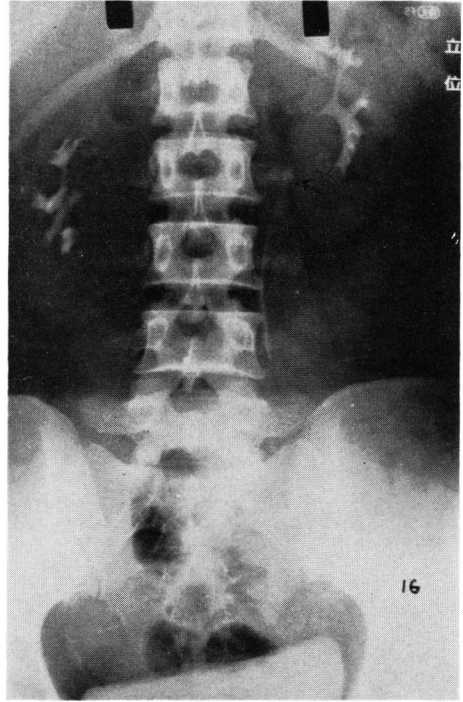


Fig. 2. 症例1. 投与開始7日後の IVP 15分後.

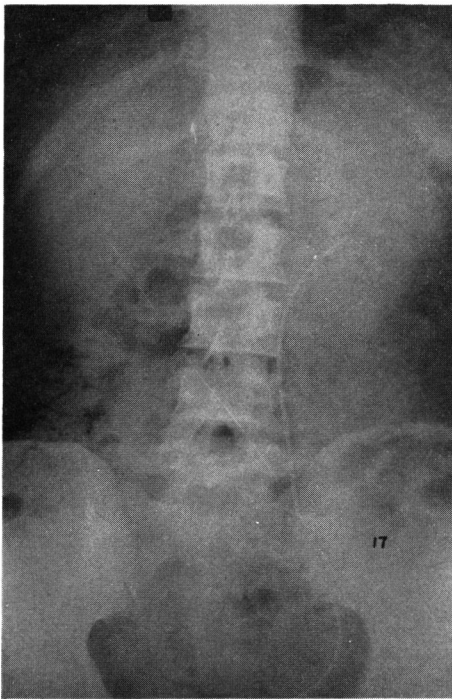


Fig. 3. 症例1. 48日間内服後結石排出あり, 腎盂内まで尿管カテーテルは抵抗なく挿入できた.

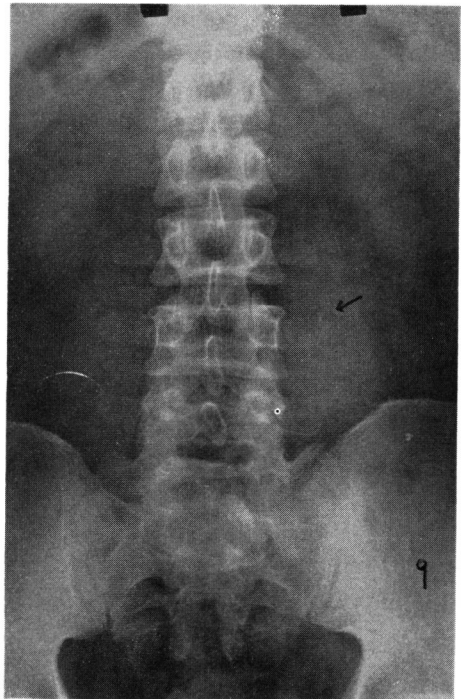


Fig. 4. 症例2. 左尿管 L₄ の位置に 0.2×0.8 cm の細長い結石が KUB 上認められた. (投与開始前)

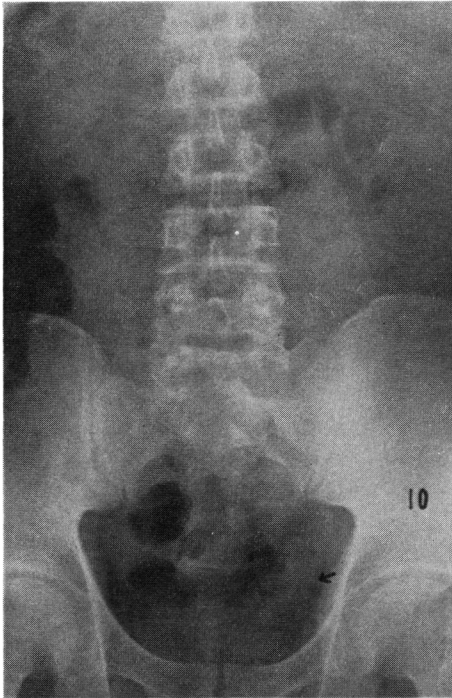


Fig. 5. 症例2. 18日間内服後の KUB で結石は膀胱部近くまで下降.

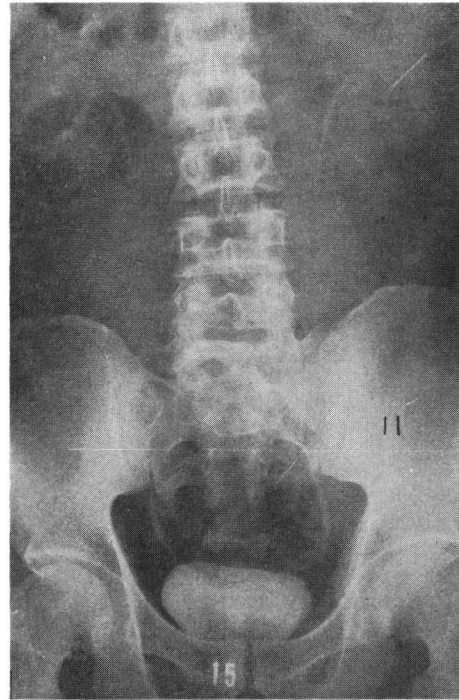


Fig. 6. 症例2. 32日後の IVP 15分像で結石(-), 尿路の拡張もない.

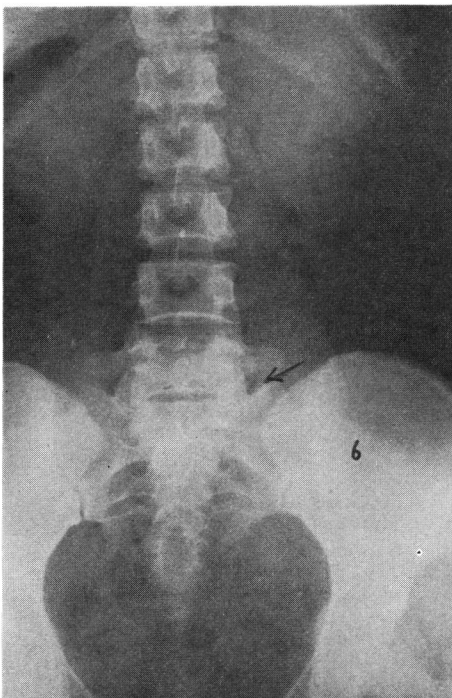


Fig. 7. 症例7. 投与開始前の KUB で左骨盤部尿管に 0.7×0.7 cm の結石を認めた.

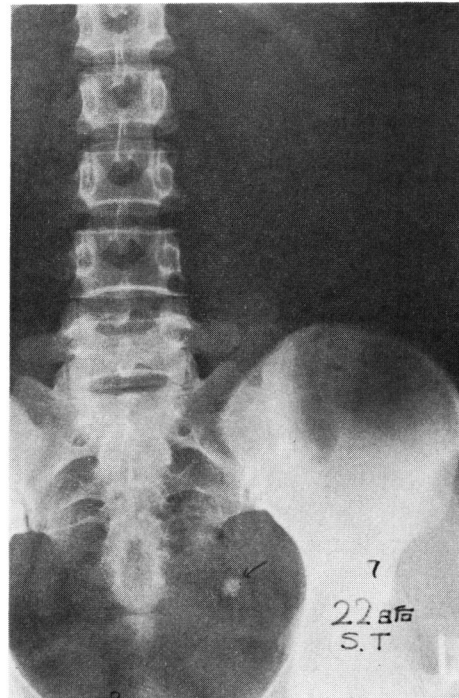


Fig. 8. 症例7. 22日間連用後左尿管の結石は膀胱部近くまで下降した.

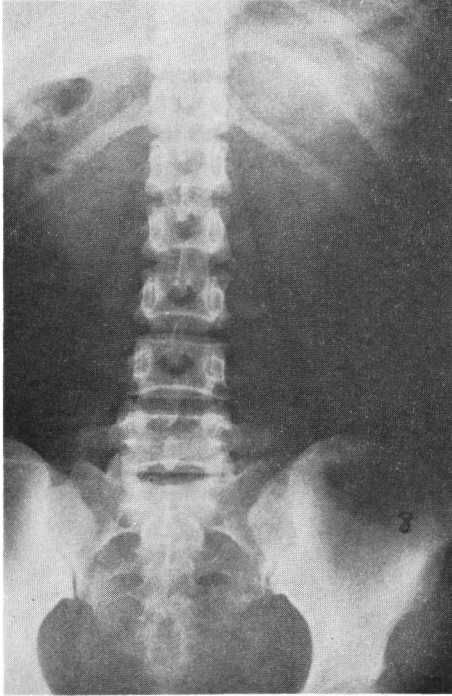


Fig. 9. 49日後結石排出あり，KUB 上結石陰影なし。

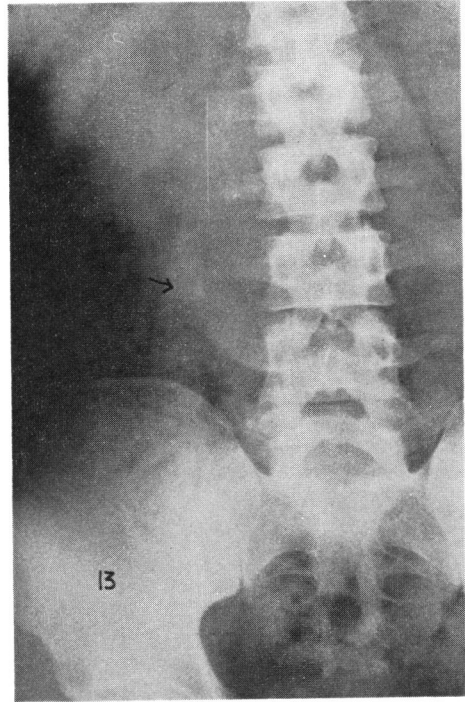


Fig. 10. 症例13. 投与開始前のKUBで0.7×0.7cmの結石がL₄の高さの右尿管部に認められた。

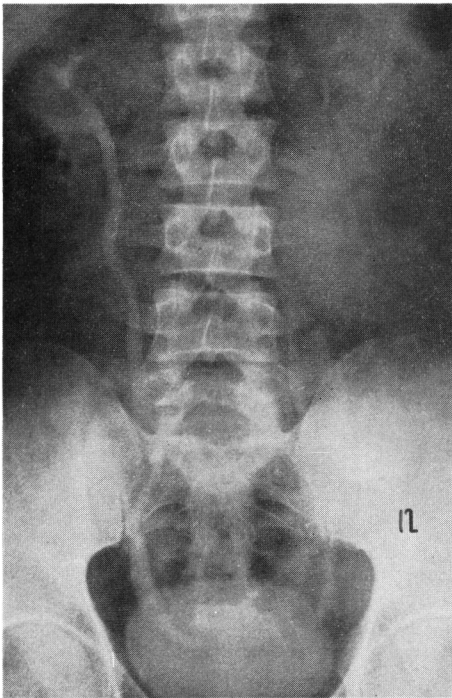


Fig. 11. 症例13. 28日間連用後結石は尿管下端まで下降。



Fig. 12. 症例13. 38日後（連用は28日間）結石は排出され，KUB 上結石陰影なし。

Table 1

症 例	診 断	位 置	大 小 (cm)	投与法および 期間	経 過	効果	副作用
1 坂本女 28	左尿管結石	L ₂	0.6×0.7	2 T×48日	28日 内服10日 休業再度 20日 内服61日 後自排	著効	—
2 坂本男 44	右尿管結石 左	膀胱部 L ₄	0.3×0.4 0.2×0.8	2 T×28日 (Pd. 6×28日)	32日後のレ線で結石 両側とも消失(→)自排	著効	—
3 大類男 34	右尿管結石	尿管 膀胱部	0.5×0.5	2 T×14日	18日後あずき大の結石自 排	著効	—
4 松本女 21	左尿管結石	膀胱部	0.6×0.5	2 T×6日	6日後自排	著効	—
5 小島女 20	右尿管結石	L ₃	0.3×1.5	42 T×42 (Pd. 4×42)	結石の移動全くな→切 石術	無効	—
6 杉山女 49	右尿管結石	L ₃	0.5×0.8	2 T×28 (Pd. 4×28)	疼痛を強く訴え3 cm 以 上の下降なく→切石術	〃	—
7 鶴見女 22	左尿管結石	骨盤部	0.7×0.7	2 T×49日 (Pd. 6 T×49)	22日後尿管下端に至りさ らに27日後自排持参	有効	—
8 柳田男 25	左尿管結石	膀胱部	0.3×0.4	2 T×7日	7日後自排あり (結石持参)	著効	—
9 石川男 35	左尿管結石	L ₃	0.6×0.9	2 T×28日	3cm 下降 水腎症著明→手術	やや 有効	—
10 木村男 34	右尿管結石	L ₃	0.9×1.1	2 T×21日	全く下降せず→切石術	無効	食思 不振
11 須藤男 23	左尿管結石	膀胱部	0.2×0.9	2 T×13日	13日後自排あり 結石持参	著効	—
12 木村女 54	右尿管結石	膀胱部	0.5×0.4	2 T×7日	7日後自排 (結石持参)	著効	—
13 福田男 20	右尿管結石	L ₄	0.7×0.7	2 T×28	28日 内服で尿管膀胱部に至 り, 10日後自排	著効	—
14 渡辺女 19	左尿管結石	L ₃	0.5×0.8	2 T×28 (Pd. 6 T×28)	全く移動なし 腎機能低下し→手術	無効	—
15 吉村男 53	右尿管結石	骨盤部	0.3×0.4	2 T×21	膀胱部まで下降 そのご来院せず	やや 有効	—
16 中麿女 22	右尿管結石	膀胱部	0.6×0.7	2 T×28 (Pd. 6 T×28)	全く移動なく 本人の希望で手術	無効	—
17 安納女 19	左尿管結石	L ₃₋₄	0.8×0.6	2 T×14 (Pd. 4 T×14)	14日後膀胱部まで下降, 以後来院せず	有効	—
18 宇賀神男 19	左尿管結石	L ₃	0.6×0.5	2 T×21	20日後に膀胱部まで下降 し, 休業	有効	—
19 高橋女 24	左腎盂結石	骨盤部	0.5×0.5	2 T×38 (Pd. 6 T×38)	膀胱部まで下降(内服中)	やや 有効	—
20 百町女 32	右尿管結石	L ₄	0.7×0.6	2 T×40 (Pd. 4 T×40)	40日間 2者併用で結石は 動かず→手術	無効	—
21 原和正男 38	左尿管結石	L ₄	0.8×1.2	2 T×21 (Pd. 4 T×21)	全く下降せず 希望で手術	〃	—
22 樋山女 36	右尿管結石	L ₃	0.3×1.0	2 T×18 (Pd. 6 T×18)	移動なく手術	〃	—
23 中山男 41	左尿管結石	骨盤部	0.5×0.7	2 T×14	7日後 3cm 下降 14日後膀胱部に至る	有効	—
24 高野女 43	右尿管結石	骨盤部	0.8×0.7	2 T×14	14日 3cm 下降 口渴強く中止	やや 有効	口渴
25 福田男 41	右尿管結石	L ₄	0.7×0.5	2 T×14	7日後: 骨盤部 以後下降せず	〃	—
26 高村女 31	左尿管結石	膀胱部	0.7×0.3	2 A×10	7日後, 12日後排石なし	無効	—
27 吉田男 29	左尿管結石	L ₃	0.4×0.8	2 A×12	7日後骨盤部に下降 以後動かず→手術	やや 有効	—
28 宇賀神女 41	右尿管結石	L ₃	0.3×0.3	2 A×10	7日後骨盤部, 11日後 膀胱部→来院せず	有効	—
29 加賀男 32	右尿管結石	骨盤部	0.2×1.0	2 A×10 (Pd. 6×13)	8日後 骨盤部 12日後 膀胱部	有効	—

は当然といわねばなるまい。結石の大きさをレ線上の横径でみると、0.7 cm が1例、0.6 cm が2例、0.5 cm が2例、0.3 cm 以下4例であった。投与実日数では最短7日前(0.3×0.4 cm, 膀胱部, 単独投与), 最長48日間(0.6×0.7 cm, L₂, 単独)で、鎮痙剤(パドリ)の併用例は1例(症例2)のみだった。

プロフェミンにより尿管下端まで結石を下降させた「有効」例は6例である。位置はL₃が1例、L₃₋₄が1例、L₄が1例、骨盤部が3例、結石の大きさの点では0.8, 0.7, 0.6, 0.5 cm 各1例、0.3 cm が2例であった。投与日数は錠剤が最短14日、最長49日間(この症例は結果として自排したが鎮痙剤も1日6錠、49日間併用したのであえて有効とした)。また注射によつたものが2例あり、ともに10日間連用した。

有効例の投与終了後の経過をみると、前述の49日2剤併用、自排例を除き、略尿管下端と考えられる位置まで下降して経過観察中のもの3例、来院中止2例である。手術へ変更した症例がないので今後自排の可能性もあり「完全排石または尿管下端まで下降させた例」は30例中15例(50%)の成績がえられた。「やや有効」としたものは投与日数に関係なく3 cm (約1椎体高)以内の下降にとどまったもので6例あり、結石の位置ではL₃が2例、L₄が1例、骨盤部3例、大きさは0.3 cm より0.8 cm のものが各1例で、投与日数は14日より38日間(他に注射使用例1例(12日間))で投与中止後の経過は手術例2、口渇強く中止したもの1例を含めて4例とも経過観察中であるが、水腎症の増悪例はみられていない。

プロフェミンの排石効果がみられなかったとした「無効例」は錠剤例8、注射剤例1の計9例(30%)で錠剤は18日以上連用、注射は10日連用している。結石の位置はL₃が5例、L₄が2例、膀胱部2例で結石の大きさは0.3 cm が2例、0.5 cm が2例、0.6 cm が1例、0.7 cm が2例、0.8, 0.9 cm 各1例で注射剤使用例を除く8例に尿管切手術を施行したが、これら「無効、手術施行」例はともに結石の位置が高く、結石の大きさも、自排可能限界に近いもので、他剤によつても同じような結果が出ることも推察される。

以上、結石が尿管にありL₂の高さ以下で、従来諸家によって自然排石の限界とされてきたレ線上での石の最大横径が10 mm を越えない症例30に対してプロフェミンを用いて排石促進効果を調べてみた結果、投薬日数49日を最多とした場合、15例(50%)が完全排

石または尿管下端に至らしめたが、一方、結石の移動が全くみられなかったものも9例(30%)あった。症例が少なかつたため、検討に値しないが、注射剤にかなりの効果が期待される。

なお、フロセミドを用いた尿管結石治療の本邦での報告は主として錠剤を用いた深津・吉田らの44例中38例(86%)完全排石、注射剤を用いた小田・村田の9例中6例排石がこれまでにある。

副 作 用

血清電解質、蛋白分画、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT について投薬前後に調べたもの30例中18例であるが著しい変動は認められなかった。ただ2例に口渇(症例24)、食思不振(症例10)がみられた。重篤な副作用の発現がみられなかったことより本剤は1カ月以上の長期投与が可能で、尿管内尿流圧を持続的にあげて結石のwashoutを促し、あわせて尿量の増加により尿路感染も予防され、尿路結石症の非観血的治療目的にかなった新しい治療剤といえる。

とくに痙痛を伴った場合、鎮痙剤との併用は推奨されてよいであろう。

結 語

1. 塩類排泄性利尿剤プロフェミンを用いて尿管結石の排石促進効果を調べた。
2. 29症例のべ30結石にプロフェミン1日2錠(80 mg)を6日～49日連続投与(26例)、注射剤は1日2回(40 mg)10日～12日連用(4例)の投与方法によつた。
3. 治療成績は完全排石9例、尿管下端に至らせたもの6例、3 cm 以内の移動にとどまったもの6例、全く移動が認められなかったもの9例だった。
4. 重篤な副作用はなく、口渇、食思不振を訴えたものが各1例あった。

なお、今回の治験にあたり、東亜栄養化学工業株式会社よりプロフェミン剤の供与を受けた。

参 考 文 献

- 1) 深津英捷・ほか：診療と新薬，4：153，1967。
- 2) 小田完五・ほか：臨床泌尿，20：493，1966。
- 3) フロセミド文献集。

(1973年3月1日特別掲載受付)