

上部尿路結石症に対する 2, 4, 6-trihydroxy-propiofenoneの治療成績

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岡 直友教授)

津ヶ谷 正 行*・井 上 四 郎*

辻 村 俊 策*・新 美 明 達*

鈴 木 茂 章**・杉 浦 弼***

名古屋市立東市民病院泌尿器科 (部長: 山崎 巖)

山 崎 巖****・寺 尾 暎 治*****

国家公務員共済組合連合会名城病院泌尿器科 (部長: 伊藤栄彦)

伊 藤 栄 彦****・加 藤 次 朗*****

愛知県厚生連更生病院泌尿器科 (部長: 和志田裕人)

和志田 裕 人****・上 田 公 介*****

東海通信病院泌尿器科 (部長: 島谷政佑)

島 谷 政 佑****

名古屋市立城西病院泌尿器科 (部長: 安藤 裕)

安 藤 裕****

CLINICAL EXPERIENCE OF APPLICATION OF 2, 4, 6-TRIHIDROXYPROPIOPHENONE FOR UPPER URINARY LITHIASIS

Masayuki TSUGAYA, Shiro INOUE, Syunsaku TSUJIMURA,
Akisato NIIMI, Shigeaki SUZUKI and Hajime SUGIURA

From the Department of Urology, Nagoya City University Medical School

(Director : Prof. N. Oka, M. D.)

Iwao YAMAZAKI and Eiji TERAU

From the Department of Urology, Nagoya City Higashi General Hospital

(Chief : I. Yamazaki, M. D.)

Hidehiko ITO and Jiro KATO

From the Department of Urology, Meijo Hospital, Nagoya

(Chief : H. Ito, M. D.)

Hiroto WASHIDA and Kosuke UEDA

From the Department of Urology of Kosei Hospital, Anjo

(Chief : H. Washida, M. D.)

* 助 手
** 講 師
*** 助教授
**** 部 長
***** 医 員

Masasuke SHIMAYA

*From the Department of Urology, Tokai Teishin Hospital**(Chief : M. Shimaya, M. D.)*

Yutaka ANDO

*From the Department of Urology, Nagoya City Josai Hospital**(Chief : Y. Ando, M. D.)*

The present studies were carried out in order to evaluate the effects of 2, 4, 6-trihydroxypropiphenone (abbreviation: THPP) in 62 patients suffered from upper urinary lithiasis. These patients consisted of 59 ureteral stone cases with 60 calculi in which 4 cases accompanied 5 renal stones and 3 renal stone cases with 5 calculi.

The stone size was chosen according to the classification of Minami, et al.; i. e., a small stone was smaller than 0.5×0.5 cm, a middle stone was between 0.6×0.6 and 1.0×0.6 cm and a large stone was larger than 1.1×0.7 cm. The following conclusions were obtained.

The spontaneous passage was found in 39 (65%) of 60 ureteral calculi on 59 patients but no passage in 10 renal calculi on 7 patients.

The relationship between spontaneous passage and stone size was observed as below. In 32 of the small stone group, 24 ureteral calculi (75.0%) spontaneously passed within one month and 3 calculi (9.4%) within two months period. In 22 of the middle stone group, 9 ureteral calculi (40.9%) passed spontaneously within one month and 3 calculi (13.5%) within two months period. The five ureteral calculi belonging to the large stone group did not pass spontaneously within two months period.

With regard to the interrelationship between spontaneous passage and stone location, 4 (21.1%) of 19 stones in lumbar region, 11 (78.6%) of 14 stones in pelvic bone region and 24 (88.9%) of 27 stones in pelvic cavity of the ureter passed spontaneously.

It was found that the analgesic effect of THPP was good in 35 (74.5%) of 47 patients.

No side effects were recognized except 3 (4.8%) with gastrointestinal symptoms in 62 patients.

緒 言

尿路結石に対する保存的療法の目的は結石の自然排出をはかることである。現在この目的にかなう手段として水分多量摂取や利尿剤、尿管の蠕動亢進剤、あるいは逆に鎮痙剤などの投与が応用されている。

今回、われわれは胆道や尿路系の平滑筋に対して特異的に鎮痙作用を示し、さらに利尿作用をも具備しているといわれる 2, 4, 6-trihydroxypropiphenone (商品名: Cospanon) を結石排出促進の目的に使用し、本剤の効果を認めたので報告する。

薬 劑

2, 4, 6-trihydroxypropiphenone (以下 THPP と略す) はフロログルチノール系薬剤で、白色または微黄色の結晶性粉末で、水に難溶性、アルカリまたはアルコールに易溶性である。本剤は1963年、緒言にも述べたようにはじめて胆道の平滑筋(とくに Oddi 氏括約

筋) や尿路系の平滑筋に対して特異的に鎮痙作用を有することで注目され、その後、肝・胆道疾患患者に広く使用されている。本剤の鎮痙作用機序は向筋性緩解作用と抗セロトニンおよび catechol-O-methyl transferase (COMT: ノルアドレナリン不活化酵素) を阻害してアドレナリン作働性を高めることによるといわれる。多くの臨床経験から、肝・腎障害を惹起させた症例も見当らず、また、在来の鎮痙剤が有している副作用(視力障害、口渇など)もないので、安全にかつ長期間使用することができる利点も認められている。最近これらの特徴を有する本剤の尿路結石症に対する治療効果について^{2, 3)}の報告例^{2, 3, 9)}もある。

対象および投与方法

1. 対象症例、年齢および性別分布

名古屋市立大学病院ならびに関連病院として東市民病院、名城病院、安城更生病院、東海通信病院、城西

病院の6病院，泌尿器科外来を受診した上部尿路結石症患者の62名を対象とした。

症例の内訳は尿管結石症59例60結石（腎結石症合併・4例5腎結石）および腎結石症3例・5腎結石であった。

年齢分布は16歳から69歳で，20歳から49歳までの青壮年期が48例（77.4%）とその大部分を占めた。また性別分布では男子50例，女子12例で，男子が女子の4倍を示した（Table 1）。

Table 1. Age and sex.

AGE (yrs.)	MALE	FEMALE	TOTAL
10 - 19	2	1	3
20 - 29	11	2	13
30 - 39	17	3	20
40 - 49	11	4	15
50 - 59	6	2	8
60 - 69	3	0	3
TOTAL	50	12	62

2. 投与方法ならびに投与量

Cospanon（1カプセル中に2, 4, 6-trihydroxypropiophenone, 10 mg を含有す）を1日6カプセル，3回分服投与方法で全例に施行した。なお，原則として他剤併用はおこなわず本剤単独投与とした。

投与期間および投与総量は，最短2日間，12カプセル（2例，いずれも尿管結石症例），最長98日間，588カプセル（両腎結石症の1例）であった。なお，平均投与期間は28.8日，平均投与総量は169カプセルであった。

成 績

1. 結石存在部位および排石効果

南ら⁸⁾ (1964) の分類を参考にして，われわれは結石の大きさを Table 2 に示すように3種類に分類し，統計的検討をおこなった。

Table 2. Classification of stone size.

SMALL STONE	: SMALLER THAN 0.5 x 0.5 cm
MIDDLE STONE	: SMALLER THAN 1.0 x 0.6 cm
LARGE STONE	: LARGER THAN 1.1 x 0.7 cm

尿管結石症59例に対して，結石の大きさ，結石像の位置ならびに左右別分布を Table 3 に示した。表に示した（ ）内の数字は排石数を示し，また骨盤内の結石は common iliac vessels と尿管との交叉部である腸骨より骨盤腔にはいる部位（Campbell et al 1970¹⁾ より引用）を境として上下に分けてみた。すなわち，上部は骨盤骨部，下部は骨盤腔部を指す。

腎結石症3例中2例は両腎結石，1例は左腎結石であった。また尿管結石症と合併した腎結石症4例中1例は両腎結石，2例は左腎結石および1例は右腎結石であった。

尿管結石症に対する THPP の治療効果と結石像の位置との関係を検討すると，Table 3 に示したように腰部19結石中4結石（21.1%），骨盤骨部14結石中11結石（78.6%），骨盤腔部27結石中24結石（88.9%）の排石を認めた。結石の大きさと排石までの期間を Table 4 に示した。すなわち，小結石32結石中，10日以内の排石は9結石，11日以降20日までは12結石，21日以降30日までは3結石であり，1カ月以内の排石は24結石（75.0%）であった。31日以降2カ月までは3結石（9.4%）で，すなわち2カ月以内に32結石中27結石（84.4%）の排石があった。中結石では22結石中10日以内の排石は2結石，11日以降20日までは5結石，21日以降30日までは2結石で，1カ月以内の排石は9結石（40.9%）であった。31日以降2カ月までは3結石（13.6%）で，2カ月以内に22結石中12結石（54.5%）が排石した。大結石の5結石はいずれも2カ月以内には排石を認めなかった。腎結石症7例10腎結石はやはり2カ月以内にはいずれも排石を認めなかった。

2. 鎮痛効果

本剤投与による鎮痛効果は，内服開始後に痙痛発作および鈍痛などを訴えなかった症例を有効と判定するならば，じゅうぶん観察しえた47例48結石について検討すると次のような結果を得た。すなわち，排石を認めた31例中25例（80.6%）に鎮痛効果を認め，一方，排石を認めなかった17例中10例にも鎮痛効果があった。全体として47例48結石中，35例35結石（74.5%）に鎮痛効果を認めたことになる。

3. 副作用

なお，本剤投与中，おもな副作用として胃部不快感などの胃腸障害2例，口内炎1例，計3例（4.8%）を認めた。

考 察

近年，上部尿路結石症患者が非常に増加してきているといわれている^{4,6)}。尿路結石による苦痛を除去す

Table 3. Size and location of stone.

LOCATION	SMALL STONE		MIDDLE STONE		LARGE STONE		No. Pts.
	R	L	R	L	R	L	
L 2	0	0	0	0	1	0	1
L 2-3	1(1)	1	1	1	0	1	5(1)
L 3	0	0	0	0	0	0	0
L 3-4	0	2(2)	1	3	1	0	7(2)
L 4	1(1)	0	0	0	1	0	2(1)
L 4-5	1	1	0	0	0	1	3
L 5	1	0	0	0	0	0	1
INTRA PELVIS UPPER	2(2)	3(3)	2(2)	6(4)	1	0	14(11)
LOWER	11(11)	8(7)	1	7(6)	0	0	27(24)
TOTAL	17(15)	15(12)	5(2)	17(10)	4	2	
SUM TOTAL	32(27)		22(12)		6		60(39)

() : Number of stone of spontaneous passage.

るとともに、結石排出の促進あるいは観血的な除去がわれわれ泌尿器科医としての使命であろう。

上部尿路結石症に対する結石排出促進法として従来から、(1)尿管の蠕動を高めて結石の排出を促す、(2)尿管の攣縮を緩解し、尿管壁を弛緩させ排石を促す、(3)水分多量摂取および跳躍運動により排石を促す、(4)結石と尿管壁との抵抗を除き、滑りをよくして排石を促すなど、いろいろな方法が試みられている。

われわれが今回施行した尿路結石症に対するTHPPは尿路系平滑筋の筋弛緩作用を有するとともに近藤ら(1967)⁵⁾や平石ら(1975)⁹⁾の報告にみられるように緩徐な利尿作用を有するので、結石排出促進のためには理にかなった薬剤と思われる。

本剤の尿路結石症に対する臨床成績については、すでに村田ら(1975)⁹⁾の31例中、排石24例77.4%、藤

田ら(1975)²⁾の35結石中、排石16結石45.7%、平石ら(1975)⁹⁾45例中、排石28例62.2%の成績が報告されている。これらの報告によると本剤は尿管結石に対して45.7%から77.4%の排石率を示している。われわれの成績は尿管結石症59例60結石中、39結石65.0%の排石効果を示した。

南ら(1964)⁸⁾は、尿管結石症症例ではとくに自然排出の障害がない限り、X線フィルム上でその結石像の大きさが1.0×0.6 cmまでならば、保存的に積極的自排促進法を施しつつ、自然排石を期待すべきであると述べている。すなわち、0.5×0.5 cmまでの小結石ならば1カ月末まで72.9%、2カ月末までに83.1%、6カ月末までには93.6%まで自然排石しており、1.0×0.6 cmまでの中結石では、1カ月末まで25.0%、2カ月末までに51.8%、6カ月末までには約80%が排出したと報告している。Table 5にわれわれの治療成績

Table 4. Period of treatment and number of stone passage

PERIOD OF PASSAGE SIZE OF STONE	1 MONTH			2 MONTHS	TOTAL
	-10 DAYS	11-20 DAYS	21-30 DAYS		
SMALL STONE	9	12	3	3 (9.4%)	27 (84.4%)
	24 (75.0%)				
MIDDLE STONE	2	5	2	3 (13.6%)	12 (54.5%)
	9 (40.9%)				
LARGE STONE	0			0	0

Table 5. Comparison of Minami et al. and our cases.

PERIOD OF PASSAGE		1 MONTH	2 MONTHS	TOTAL
SIZE OF STONE				
SMALL STONE	MINAMI, et al.	35 (72.9%)	5 (10.8%)	40 (83.1%)
	OUR CASES	24 (75.0%)	3 (9.4%)	27 (84.4%)
MIDDLE STONE	MINAMI, et al.	14 (25.0%)	15 (26.8%)	29 (51.8%)
	OUR CASES	9 (40.9%)	3 (13.6%)	12 (54.5%)

との比較を示したが、南らの報告は最初の痙痛発作をきたした時期からのものであり、われわれの治験例はTHPP投与後からの期間である。尿管結石症の排石に至るための条件は、結石の大小・形状や個体差など、対象症例の条件が全く異なるため、厳密な推計学的考察を望むことは困難であるが、われわれの成績は南らの報告とほぼ同率であった。

次に、結石の介在部位と排石率との関係を検討した。Table 3 に示したように、腰部19結石中4結石(21.1%)、骨盤骨部14結石中11結石78.6%、骨盤腔部27結石中24結石(88.9%)と尿管下部に介在する結石ほど排石率が高かった。骨盤内まで下降した結石の排石率はきわめて良好であるが、腰部に介在する結石の排石率は著しく不良であった。すなわち、腰部介在部位の結石の大きさと排石との関係を検討すると、小結石では、8結石中4結石(50.0%)の排石を認めたが、中結石では6結石、大結石では5結石がいずれも排石されなかった。中結石腰部介在6結石の観察期間は27日～42日、平均34.5日、観察期間が短かったため、

低い排石率を示したのかも知れない。中結石程度の大きになると尿管上部介在結石は短期間に排石しにくいことがわかった。

南(1957)⁷⁾は2年間の尿管結石症例を検討し、腰部尿管結石30結石中14結石(46.5%)、骨盤骨部尿管結石3例中1例(33.3%)、骨盤腔部尿管結石34結石中28結石(82.4%)が排石したと報告している。また佐藤ら(1965)¹⁰⁾は、期待的治療法で自然落下を認めた結石は尿管結石症144名146尿管中、44結石(30.1%)であったと述べ、じゅうぶんに観察しえた症例で、腰部に介在した尿管結石は38結石中1結石(2.6%)、骨盤骨部9結石中4結石(44.4%)、骨盤腔部60結石中39結石(65.0%)の排石を認めたと報告している。Table 6 は結石介在部位、排石数ならびに排石率を南(1957)⁷⁾および佐藤ら(1965)¹⁰⁾の成績と比較した表である。対象症例の観察期間やその他の条件を異にするが、われわれの成績は、南の成績に比し、腰部介在結石の排石率は低値を示したが、骨盤内結石の排石率は高値を示した。また佐藤らの成績に比べると、いず

Table 6. Comparison of Minami, Sato et al. and our report.

REPORT	LUMBAR REGION	PELVIC BONE REGION	PELVIC CAVITY
MINAMI	14/30 (46.5%)	1/3 (33.3%)	28/34 (82.4%)
SATO, et al.	1/38 (2.6%)	4/9 (44.4%)	39/60 (65.0%)
OUR CASES	4/19 (21.1%)	11/14 (78.6%)	24/27 (88.9%)

れもすぐれた結果を得た。

THPPの鎮座作用による鎮痛効果について、藤田ら(1975)²⁾は30例中23例(76.7%)に有効であったと報告している。われわれの成績は前記したように47例48結石中、35例35結石(74.5%)に有効であった。

THPPは以上の成績より結石排出促進効果を期待することができると同時に鎮痛効果を有する事実から尿管結石症に対し、他剤と比較して何ら遜色のない薬剤と思われる。

結 語

1) 上部尿路結石症62例にTHPPを投与し、2カ月以内に尿管結石症59例60結石中39結石(65.0%)が自排した。腎結石症7例(尿管結石症合併4例)は全例とも排石を認めなかった。

2) 小結石では32結石中、1カ月以内の排石は24結石(75.0%)、2カ月以内では27結石(84.4%)、中結石では22結石中、1カ月以内9結石(40.9%)、2カ月以内は12結石(54.5%)であった。大結石6例はい

ずれも排石を認めなかった。

3) 腰部介在結石は19結石中4結石(21.1%)、骨盤骨部14結石中11結石(78.6%)、骨盤腔部27結石中24結石(88.9%)に排石を認めた。

4) 鎮痛効果は47例中35例(74.5%)に認められた。

5) 副作用は62例中3例(4.8%)に消化器系症状を認めた。

本稿の要旨は1976年5月29日、第112回日本泌尿器科学会東海地方会(於：名古屋市)で発表した。

文 献

- 1) Campbell, M. F. and Harrison, J. H. : Urology, 3rd ed., p. 736, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1970.
- 2) 藤田幸利・石 正臣・新嶋端夫：泌尿紀要, 21 : 961, 1975.
- 3) 平石攻治・小川 功・香川 征・福川徳三・辻村 玄弘・中村章一郎・山本 洋：西日泌尿, 37 : 291, 1975.
- 4) 稲田 務：日泌尿会誌, 57 : 917, 1966.
- 5) 近藤忠亮・河合利夫・高木明一郎・名和 伸・糸島達也・山本武彦・平塚 仁：日消会誌, 64 : 702, 1967.
- 6) 南 武：慈医大誌, 71 : 2125, 1956.
- 7) 南 武：日本医事新報, No. 1725, 99, 1957.
- 8) 南 武・千野一郎・増田富士男：日泌尿会誌, 55 : 994, 1964.
- 9) 村田庄平・大江 宏・三品輝男・森 康行・田中重喜：西日泌尿, 37 : 157, 1975.
- 10) 佐藤昭太郎・平田輝夫：治療, 47 : 99, 1965.
(1976年8月4日迅速掲載受付)