

## 尿管結石の自然排出について

とくに臭化チメピジウムの影響についての検討

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

八	竹	直
秋	山	隆弘
門	脇	照雄
栗	田	孝

A STUDY ON SPONTANEOUS PASSAGE OF URETERAL STONE  
—EFFECT OF TIMEPIDIUM BROMIDE TO URETERAL STONE—

Sunao YACHIKU, Takahiro AKIYAMA, Teruo KADOWAKI and Takashi KURITA

*From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine**(Director: Prof. T. Kurita M. D.)*

The effects of an antispasmodic agent, timepidium bromide (SESDEN®), on spontaneous passage of ureteral calculi were studied. First, various conditions of calculi in terms of spontaneous passage were discussed. The size of calculi is regarded as the most important factor in such stone passage. We used a report of Minami et al. for grouping the size of calculi and for further facilitation of this grouping ellipsoids were cubed on the basis of the values obtained from their radiograph. As a result, the upper limit of small calculi was 65.5 mm<sup>3</sup> and that of medium ones, 188.5 mm<sup>3</sup>. On the other hand, it was confirmed, judging from the appearance of the outer margin of calculi on radiograph, that smooth ones passed earlier than jagged ones. The effects of some antispasmodics upon the passage of calculi, which were reported by other authors, were compared with those of timepidium bromide. It was found that the effects of this drug on the calculi passage throughout the whole period of administration were comparable with those described elsewhere on other drugs. In the course of administration of this drug, it was noted that owing to its analgesic properties, there were only few cases in which pain developed so that more potent analgesic agent was needed for treatment. In spite of the long-term administration of this drug, no noticeable side effects were observed.

われわれ泌尿器科医の日常診療で最も頻繁に遭遇する疾患に尿管結石があり、その結石の治療に際し、どの時点で手術療法に踏み切るか、いつまで自然排石を期待するかは常に悩まされることである。また自然排石を期待しうる結石にしても、どのような薬品を投与すれば、その治療期間、患者に強い不快感を生ぜさせず、かつ排石までの期間を短縮させうるかは、非常に重要であり、かつ興味のある問題である。

現在までに数多くの薬品の尿管結石排出に対する効果検討がおこなわれ、それぞれに効果はあるようである。その薬品の薬理作用もさまざまであるが、患者の

疼痛を緩和しつつ排石を期待するためには鎮痛・鎮痙剤が望ましいであろうと考える。

今回われわれは、尿路系に有効な鎮痙・鎮痛効果が認められると報告されている<sup>1)</sup>臭化チメピジウム (Sesden®) を用いて、尿管結石の排出に対する効果を検討した。

## 使用薬剤および投与方法

臭化チメピジウムの化学名は、1, 1-dimethyl-5-methoxy-3-(dithien-2-ylmethylene) piperidinium bromide monohydrate で分子量は 418.42 である。今回わ

れわれは外来患者を対象としたため、カプセル剤型のものを経口投与することにした。1カプセルには臭化チメピジウム 30 mg を含む。このカプセルを12歳男児症例以外は2カプセルずつ1日に3回投与した。12歳男児には1カプセルずつ1日に3回投与された。

対 象

対象となったのは、1977年1月より8月までに近畿大学医学部附属病院泌尿器科外来に来院した尿管結石患者である。そのうち排石が期待できる大きさ（一

応、南ら(1964)<sup>2)</sup>の分類に則ったり、中小結石がほとんどで数例大結石を含む。ただし後で述べるように分類しにくいものは分類法に工夫した)の結石を有するもので、腎盂造影上著明な尿のうっ滞のない症例25名を選んだ。しかし治療の経過中、来院しなくなった症例があり最終的には20例が対象となった。その男女比は男子14名、女子6名で、年齢の平均は36歳である。

結 果

各症例の成績の詳細は Table 1 のようである。各

Table 1. 各症例の成績

番号	名前	性別	年齢	年 齢 投 与 日 数	結石の大きさ		結石の 形状	結石の 場所	結石の 疼痛	自然 排石	手術 治療	結石の 構成々分
					長軸×短軸 (mm)	想定体積 (mm <sup>3</sup> )						
1	T.A.	男	36	180	3×5	23.6	小 鋭	UV	-	-	-	-
2	K.T.	男	35	21	6×10	188.5	中 鈍	S <sub>3-4</sub>	-	+	-	碳酸カルシウム・2水化物
3	H.O.	男	19	27	3×3	14.1	小 鈍	UV	-	+	-	不 明
4	M.N.	男	33	170	4×9	75.4	中 鋭	L <sub>2</sub>	疝痛	+	-	不 明
5	K.Y.	女	41	57	4×8	67.0	中 鈍	UV	-	+	-	不 明
6	K.K.	女	30	68	8×12	402.1	大 鋭	UV	鈍痛	-	+	碳酸カルシウム・2水化物
7	F.N.	女	45	57	4×4	33.5	小 鈍	L <sub>3</sub>	鈍痛	+	-	同 上
8	T.M.	女	48	50	5×10	130.9	中 鋭	L <sub>2</sub>	鈍痛	+	-	碳酸カルシウム・1水化物
9	Y.O.	男	12	6	3×3	14.1	小 鋭	S <sub>2-3</sub>	鈍痛	+	-	不 明
10	M.T.	女	38	15	4×7	58.6	小 鈍	L <sub>3</sub>	鈍痛	+	-	不 明
11	H.M.	男	52	189	4×9	75.4	中 鈍	S <sub>1</sub>	鈍痛	+	-	碳酸カルシウム・2水化物
12	Y.I.	男	31	12	4×10	83.8	中 鈍	L <sub>2-3</sub>	鈍痛	+	-	磷酸カルシウム
13	K.Y.	男	28	30	3×3	14.1	小 鈍	L <sub>4-5</sub>	-	+	-	不 明
14	S.K.	男	29	90	5×5	65.5	小 鈍	L <sub>3</sub>	疝痛	+	-	碳酸カルシウム・2水化物
15	S.M.	男	53	43	6×8	150.8	中 鈍	L <sub>3</sub>	-	-	+	磷酸カルシウム
16	Y.U.	女	41	119	7×12	307.9	大 鈍	S <sub>1</sub>	鈍痛	-	+	碳酸カルシウム・2水化物
17	M.N.	男	43	24	4×5	41.9	小 鈍	S <sub>2</sub>	-	+	-	同 上
18	E.T.	男	38	14	5×6	78.5	中 鈍	S <sub>3</sub>	-	+	-	同 上
19	K.K.	男	36	124	6×11	207.3	大 鋭	L <sub>4-5</sub>	疝痛	+	-	同 上
20	H.Y.	男	31	15	2×5	43.9	小 鋭	S <sub>2</sub>	-	+	-	不 明

UV：尿管膀胱移行部 L：腰椎 S：仙骨

症例を前述のように南らの報告<sup>2)</sup>に準拠し、結石の大きさを分類し、その経過観察期間とともにまとめたのが Table 2 である。しかしこの分類では大川ら

Table 2. 結石の大きさと経過観察期間

結石の大きさ	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	3ヵ月<	計
小結石	6	1	1	1	9 (45%)
中結石	3	3	0	2	8 (40%)
大結石	0	0	1	2	3 (15%)
計	9	4	2	5	20 (100%)

(1977)<sup>3)</sup>も指摘しているように4×7mm大の結石とか、8×3mm大の結石などは小結石にすべきか中結石に分類すべきか困惑する。そこで大川らは積の概念を導入した。しかしこれにも無理があるように思われるため、われわれはこれを長軸を中心した楕円の体積を求めることで解決しようと考えた。すなわち楕円の体積は  $4/3 \times \pi \times \text{長軸の半径} \times (\text{短軸の半径})^2$  であらわされる。これにより南らのいう小結石の上限5×5mmの体積は約65.5mm<sup>3</sup>となり、中結石は188.5mm<sup>3</sup>が上限となる。これにより分類が容易となった。その結果85%が中結石以下であるのがわかる。経過観察期間の最短は6日間で最長は189日間であった。

ついで結石の大きさ別に排出率をまとめると Table 3 のようになる。すなわち小結石ではほぼ 90% が

Table 3. 結石の大きさと結石排出率

結石の大きさ	総症例数	排石症例数	排出率
小結石	9 (45%)	8	88.9%
中結石	8 (40%)	7	87.5%
大結石	3 (15%)	1	33.3%
計	20 (100%)	16	80.0%

非観血的に排石した。大結石は例数は少ないながら 3 分の 1 のみに排石が認められただけで、その差異は明らかである。そのおのおのの群を排石までの期間別の症例数でまとめると Table 4 のごとくなる。小結

Table 4. 排出された結石の大きさと治療期間の関係

結石の大きさ	1カ月	2カ月	3カ月	3カ月<	計
小結石	6 (75.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	8 (100%)
中結石	3 (42.8%)	2 (28.6%)	0	2 (28.6%)	7 (100%)
大結石	0	0	0	1	1

石ではその 75% が 1 カ月以内に排出され、中結石では約 43% が 1 カ月以内に排出される。小結石でも最長 90 日服用後排石された症例があり、中結石では 170 日目、189 日目に排石した症例も経験した。大結石で排石したのは 124 日目に排出した 1 例のみであった。

結石の外縁の形状と排石の関係を見ると、Table 5

Table 5. 結石の形状と排石率

形状	総数	排石数	排石率
鋭的外縁	7	5	71.4%
鈍的外縁	13	11	84.6%

のようにレントゲン像的にキザキザの鋭的な外縁をもつ結石の全期間の排石率は 71.4%、滑らかな外縁を持つ結石の排石率は 84.6% と、その間には大きな差異は存在しなかった。しかしながらこの薬剤服用開始後 1 カ月以内という早期に排石をみた症例の結石のレントゲンの外縁の形態と結石の大きさの関係をみると Table 6 のようである。鋭的外縁をもつ結石症例 7 例中 2 例 (28.6%)、それも小結石にのみみられ、鈍的外縁をもつ結石では 13 例中 7 例 (53.8%) が 1 カ月以内に排石しており、明らかに鈍的外縁をもつ結石が早期

Table 6. 1 カ月以内に排出した結石の形状と結石の大きさの関係

形状	総数	小結石	中結石	大結石	計
鋭的外縁	7	2 (28.6%)	0	0	2 (28.6%)
鈍的外縁	13	4 (30.7%)	3 (23.1%)	0	7 (53.8%)

に排石されやすいことを証明している。

ついで結石を最初に診断した時点での部位と結石の大きさと結石排出の関係を検討したが、例数が少ないためかあまり関係がないように思えた。

つぎに自然排出した結石と、観血的方法で摘出した結石のおのおのの成分について検討した。この結石分析は赤外分光分析法による。

その結果をみると、ほとんどが尿酸カルシウム 2 水化物で、他の成分が少ない。また手術的摘出結石例も少ないので残念ながら両群で差異ある結果を得ることはできなかった。

最後に、この薬剤を投与している間に生じた症状について検討したところ Table 7 に示すように、投与

Table 7. 治療期間中の症状

症状	排石群	非排石群	計
腰部および臀部の鈍痛	6	2	8
疝痛発作	3	0	3
計	9	2	11

中ならぬ疼痛を経験したのは 20 例中 11 例 (55%) であったが、疝痛発作を生じたのは 3 例 (15%) だけである。この薬剤以外の鎮痛または鎮座作用をもつ注射や坐薬などの追加使用が必要であったのは 4 例 (20%) にすぎなかった。

副作用については充分注意して問診したが、最高 189 日間 6 カプセル/日を継続して投与したにもかかわらずとくに副作用は認めなかった。鎮痛鎮座剤に任々にして認められる口渇も顕著には認められなかった。

## 考 察

臭化チメピジウム (セスデン®) が基礎的実験により尿管の蠕動抑制作用が強いことが報告され<sup>4)</sup>、また臨床的には泌尿器科領域の疼痛に対し、有効な鎮痛効果があることがいくつか報告されている<sup>1,5)</sup>。しかしこの薬剤が結石の自然排出に与える効果について検討された報告はない。

さて尿管結石の治療では観血療法にいたる症例より自然排石により治癒する症例が多いことは衆知のとおりである。しかもその自然排石を促進させると考えられる薬剤は数種あり、それぞれに効果をあげているようであるが特効的とまでに定評ある薬剤はいまだ存在しないようである。結石の自然排出を促進させるには尿管の痙攣を緩解すること、水分利尿、尿管の蠕動運動を高めること、体動をさかんにすること、滑剤などにより結石と尿管壁との抵抗を少なくすることなどの方法が一般的である。それぞれに根拠のあることであるが、患者の立場からはできるだけ疼痛期間が少なくかつ早期に排出されるのが望ましい。その立場からは、尿管の痙攣を緩解することと水分利尿の併用が良い結果を生むものと考えた。最近の報告もほとんどがこの鎮痛鎮痙剤系の薬剤の結石の排出効果について論じたものである。

結石の自然排石を論ずる場合、その結石の大きさに左右されるのは当然である。その基準が南ら (1964) によって報告されて以来、諸家の利用するところとなっている。われわれもこれを利用することとしたが、前述のようにうまく基準にあてはめにくい数値を呈する結石もあり、そのためレントゲン像より得られる結石像の長軸と短軸を測定し、それにより長軸を中心とし幅が短軸長の楕円体を想定して計算した値で分類することにした。南らのいう小結石の上限は  $5 \times 5$  mm でこの想定体積は  $65.5 \text{ mm}^3$  であり、中結石の上限は  $6 \times 10$  mm で、その体積は  $188.5 \text{ mm}^3$  である。そこでその数値より大きいかあるいは小さいかで容易に分類できるようになった。これは大川ら (1977)<sup>3)</sup> が、長軸  $\times$  短軸の長方形の面積という概念で分類しようとしたのより理にかなうのではないかと思われる。

Table 3, 4 から明らかなように小結石の排石率は非常に高く、かつ1カ月以内の早期に排石される。中結石も長期に観察するならば小結石とほとんど変わらない排石率であるが早期の状況を見ると小結石に比し有意に低下する。大結石の排石率が悪いのは予想される通りであり、この薬剤を用いてもあまり効果はないように思える。

ついでレントゲン像でみる結石外縁の状態と排石の関係について論述された報告は少ない。そこで外縁の様子が非常に鋭のできざぎざしている群と鈍のたまるくみえる結石群にわけてその排石の様子をしらべると Table 5 のように長期にみた場合には差異が認められないが、Table 6 のように1カ月以内の早期で見ると鋭的なもの 28.6% に対し、鈍的なもの 53.8% とほぼ倍の排石率が得られる。

とくに中結石では鋭的なものは1カ月以内には排石されなかった。

さて、この臭化チメピジウムが排石にどれほど効果があるかはプラセボーと比較した数値が必要であるが疼痛を訴える患者ではそのような比較はしがたい。そこで最近報告された他剤の鎮痙剤による薬効の報告と比較検討することにした。

これらの結果を比較するには、症例の選択、および症例の状態が異なるはずで、同一視して検討するには危険があることはもちろんである。

まず Table 8 に示した数字は報告者によって述べられた数字をそのまま記載したが、南ら<sup>2)</sup> の報告は排石日数が第1回の痙痛発作の日から自然排石された日迄の日数となっており、今回の検討とは比較できない。また使用されている薬剤についてもはっきりしない。そこで比較検討することはおこなわなかった。

Table 8. 各種薬剤による排石状態のまとめ

報告者	使用薬剤	排石数				総排石数	総症例数
		1カ月	2カ月	3カ月	3カ月<		
南ら (1964) <sup>2)</sup>	-	61	31	9	42	143	
夏目ら (1976) <sup>6)</sup>	Coliopan®	56	18	8	18	100	116
津ヶ谷ら (1976) <sup>7)</sup>	Cospanon®	33	6	-	-	39	60
波多野ら (1997) <sup>8)</sup>	Cospanon®	13	7	2	-		32
大川ら (1977) <sup>3)</sup>	Cospanon®	193	38	10	14	255	327
吉田ら (1977) <sup>9)</sup>	Supanate®	55	-	11	-	66	90
湯浅, 津曲 (1977) <sup>10)</sup>	Supanate®	50	14	3	3	70	102
八竹ら (1978)	Sesden®	9	3	1	3	16	20

また最も症例数の多い大川ら<sup>3)</sup>の報告は対象314例で結石の延べ数327個とあり、13例は独立したデータとして取扱えないので、この報告も効果の比較検討からはぶいた。

その他の報告者との薬剤の効果について比較するに先立って、先にも述べたごとく排石を左右する最も重要な因子である結石の大きさについて、われわれの報告した結石の大きさの分布と他の報告者のそれに有意な差があるかどうかを検討した。南らの基準にて結石の大きさを分類し、その分布をWilcoxonの順位和検定をおこなったところでの報告とも有意な差がなかった。そこで尿管結石の排石までの日数について、おのおの報告とわれわれのそれとの間に有意の差異があるかどうかを検討した。この場合の比較にも順位和検定が適当と考えられた。結果はTable 9に示すよう

Table 9. 既報告者の排石期日との比較結果  
(順位和検定)

報告者	薬剤	Zo値	有意差
夏目ら(1976)	Coliopan <sup>®</sup>	1.272	なし
津ヶ谷ら(1976)	Cospanon <sup>®</sup>	0.032	なし
波多野ら(1977)	Cospanon <sup>®</sup>	0.516	なし
吉田ら(1977)	Supanate <sup>®</sup>	1.587	なし
湯浅, 津曲(1977)	Supanate <sup>®</sup>	1.029	なし

にわれわれの症例の排石までの日数の分布は他のどの報告者の結果とも差は認められなかった。したがってわれわれが用いた薬剤の効果は他の報告者のものと全く遜色がないといえる。

ついでこの薬剤による鎮痛作用は既述のごとく、その良好なことは報告されているが、今回の使用にあっても、腰部、腎部の軽度鈍痛を経験した症例は40%あるが、より強力な鎮痛剤の注射または坐剤を使用しなければならなかったのは延べ4例にすぎなかった。このことは、臭化チメピジウムが十分な鎮痛鎮痙作用を持っていることを示しているものと思われる。

最後にこれらの鎮痙薬剤によって排石率を増加せしめるには長期間の服用が必要であるのが通常である。しかしこの臭化チメピジウムに関しては泌尿器科領域では86日連続投与が最長のものである。それ以上の長期における投薬に対しては細心の注意を払って副作用の有無を観察する必要があり、今回の検討の目的の一つでもあった。その結果最長189日間の投与にもかかわらず、とくに述べるべき副作用を経験しなかった。以上の事実を総合し、尿管結石の排出促進のためにこの薬剤が有用であると判断されたため報告した。

## ま と め

尿管結石の自然排出に対する鎮痛鎮痙剤である臭化チメピジウム(セスデン<sup>®</sup>)の効果について検討した。

まず自然排出されるための結石の種々の状態について検討した。結石の大きさが自然排石に対し最も大きな因子になっている。この結石の大きさの分類の基本は南らの方法に則ったが、より分類を容易にするためにレントゲン像より計測した数値より楕円体の体積を計算した。それによると小結石は65.5 mm<sup>3</sup>が上限であり、中結石は188.5 mm<sup>3</sup>が上限と算出された。またレントゲン像による結石の外縁の様子で、鋭的なものより鈍的なものが早期に排石されることがわかった。

他の報告者による他の鎮痙剤の排石に対する効果と本薬剤との効果を比較したところ、この薬剤は他の薬剤に遜色がないことがわかった。

この薬剤の投与中その鎮痛作用のために、より強力な鎮痛剤を必要とするような痛みの発生はごく少数例であった。また長期間の投与にかかわらず特記すべき副作用は認めなかった。

## 文 献

- 1) 三品輝男・大江 宏・村田庄平・岩本 稔：泌尿器科領域における新合成鎮痙剤 SA 504 の使用経験。泌尿紀要, 19: 545~547, 1973.
- 2) 南 武・千野一郎・増田富士男：尿管の自然排出の可能性とその待期期間。日泌尿会誌, 55: 994~1,000, 1964.
- 3) 大川光央・宮崎公臣・黒田恭一：尿管結石症に対する Cospanon の排石効果について。泌尿紀要, 23: 403~407, 1977.
- 4) 阿岸鉄三・広岡九兵衛・寺杣一徳・大野三太郎・石神裏次：尿管筋電図的にみた新して鎮痙剤 SA-504 の効果。泌尿紀要, 18: 757~764, 1972.
- 5) 川村俊三・杉田篤生・小津堅輔・石崎 允・新井元凱・岡村和彦：新合成鎮痙鎮痛剤 SA-504 の泌尿器科領域における使用経験。泌尿紀要, 18: 530~535, 1972.
- 6) 夏目 紘・村瀬達良・本多靖明・安積秀和・安藤正・小幡浩司：Butoxybenzyl hyoscyamine bromide (Coliopan) の尿管結石に対する排石効果について。西日泌尿, 38: 590~595, 1976.
- 7) 津ヶ谷正行・井上四郎・辻村俊策・新美明達・鈴木茂章・杉浦 弐・山崎 巖・寺尾暎治・伊藤榮彦・加藤次朗・和志田裕人・上田公介・島谷政佑

- ・安藤 裕：上部尿路結石症に対する 2, 4, 6-trihydroxypropiphenone の治療成績，泌尿紀要，22：681～686，1976。
- 8) 波多野紘一・兼松 稔・伊藤文雄・土井達朗・酒井俊助・蛸本雄右：尿管結石症に対する Gspanon の使用経験．西日泌尿，39：849～851，1977。
- 9) 吉田英機・斉藤豊彦・池内隆夫・丸山邦夫・今村一男：尿路結石症に対する flopropione (Supanate granules) の臨床的検討．泌尿紀要，23：199～205，1977。
- 10) 湯浅 誠・津田一郎：尿路結石症に対する Supanate の使用経験．西日泌尿，39：132～134，1977。  
(1978年7月4日迅速掲載受付)

**急性腸炎の治療に…**  
合成抗菌製剤

**ウイントマイロン®**  
Wintomylon® 一般名 Nalidixic acid

- 腸内細菌叢の中で特に大腸菌群の異常増殖による急性腸炎。
- 病原性細菌による腸管感染症。

【特長】

- ★大腸菌群を含むグラム陰性桿菌に強い抗菌力があります。
- ★血液障害などの重篤な副作用はありません。

【適応症】

膀胱炎、腎盂腎炎、腎盂炎、尿道炎、前立腺炎、腸炎、細菌性赤痢、胆のう胆管炎、淋疾。

【用法・用量】

成人1日1.0～4gを2～4回に分けて経口投与します。なお、年齢、症状により適宜増減します。

★使用上の注意などは製品添付の説明書をご参照ください。

**D** 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋三丁目14番10号

★米国ウインスロップ ラボラトリーズ提携品