

Tolmetin Sodium の泌尿器科領域における効果について

徳島大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒川一男教授）

香川 征・多田羅 潔
米田 文男・平石 攻 治
前林 浩次・辻村 玄 弘
稲井 徹

TOLMETIN SODIUM IN UROLOGICAL PRACTICE

Susumu KAGAWA, Kiyoshi TATARA, Fumio YONEDA, Koji HIRAISHI,

Koji MAEBAYASHI, Haruhiko TSUJIMURA and Tohru INAI

*From the Department of Urology, Faculty of medicine, Tokushima University, Tokushima, Japan.**(Director: Prof. K. Kurokawa)*

Tolmetin Sodium, a non-steroidal antiinflammatory agent, was evaluated as to its analgesic effect. In our urological use, the overall effectiveness was observed in 30(88.2%) of 34 cases administered. Side effects were seen in 2 of 34 cases, both being gastric disorders. No hematological or biochemical abnormalities were induced by administration of this drug. Antiinflammatory and analgesic effect of the drug would be greatly expected. The clinical efficacy, safety and usefulness of the drug were thought to be excellent.

A 200 mg dose of the drug was administered to another 5 patients and plasma levels were determined with HPLC. The peak concentration was obtained 1 to 2 hours after administration.

1. はじめに

泌尿器科領域において非ステロイド性消炎鎮痛剤はすでに多くの製剤が使用されている。今回われわれは大日本製薬より tolmetin sodium (McN-2559) の提供をうけ泌尿器科領域におけるおもに疼痛などの症状に対する効果と一部の患者において tolmetin の血中濃度について検討した。

2. tolmetin sodium について

tolmetin sodium は Fig. 1 のような構成式（分子量 315.30）をもち酸性抗炎症剤に分類され、急性、亜急性ならびに慢性炎症モデルに対し、イブプロフェン、アスピリン、フェニルブタゾンに比し同等か数倍強い抑制作用を有する。また抗リウマチ作用に比べ炎症性疼痛に対する抑制作用が強い。解熱作用はアスピリンの約 5 倍、フェニルブタゾンとほぼ同等、インドメタシンの約 1/20 であると報告されている。

3. 対象症例、投与方法および血中濃度測定法

a) 対象症例および投与方法

症例は1978年11月から1979年10月までの間に当泌尿器科を受診した男性26名、女性8名の計34名、平均年齢は47.5歳（6歳～78歳）で、疾患別では前立腺炎10例、膀胱炎8例、膀胱鏡検査例10例、その他6例となっている。投与量は検査例をのぞき原則として1回1錠（200 mg）を1日3回（600 mg）とした。検査例では膀胱鏡使用30分前に1錠を服用させた。各症例別の内訳は Table 1 に示すごとくである。

b) 効果判定

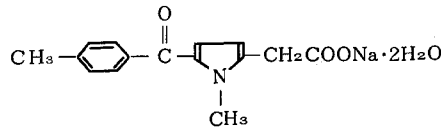
下記のごとく判定した。

- 卍：著効、症状の全くなかったもの
- 卍：有効、症状がかなりよくなったもの
- ＋：やや有効、症状の一部のみよくなったもの
- －：無効、不変あるいは悪化したもの

化学名：Sodium 1-methyl-5-p-toluoylpyrrole-2-acetate dihydrate

一般名：Tolmetin sodium

構造式：



分子式：C₁₅H₁₄NO₃Na·2H₂O

分子量：315.30

性状：水に易溶な淡黄色の針状結晶

Fig. 1. Tolmetin Sodium の構造式

Table 1. 対象症例一覧表

患者年齢性別	病名	投与量	投与日数	効果	副作用	併用薬剤
1 40 M	前立腺症	3T	7	#	-	なし
2 42 M	〃	3T	7	#	-	〃
3 48 M	〃	3T	7	#	-	〃
4 32 M	〃	3T	7	#	-	〃
5 50 M	慢性前立腺炎	3T	14	+	-	AB PC
6 54 M	〃	3T	14	+	-	SB PC
7 31 M	〃	3T	14	-	-	AB PC
8 46 M	〃	3T	14	-	-	Mino
9 29 M	〃	3T	14	+	-	〃
10 46 M	〃	3T	14	#	-	〃
11 50 F	膀胱炎	3T	7	#	-	AB PC
12 54 M	〃	3T	7	#	-	なし
13 6 F	〃	3T	7	+	-	CEX
14 17 F	〃	3T	7	#	-	〃
15 25 F	〃	3T	7	#	-	〃
16 37 F	〃	3T	7	+	-	AB PC
17 23 F	〃	3T	7	+	-	〃
18 54 M	〃	3T	7	#	-	〃
19 71 M	前立腺癌	3T	28	#	-	Hexran
20 65 M	前立腺肥大症	3T	14	#	-	Paraprost
21 67 M	前立腺結石	3T	14	+	-	なし
22 46 M	尿道炎	3T	14	#	-	AB PC
23 51 M	陰のう水腫	3T	14	+	-	なし
24 46 M	陰茎癌	3T	28	+	-	CEX
25 46 M	膀胱鏡検査	1T	1	#	+	なし
26 43 F	〃	1T	1	#	+	〃
27 72 M	〃	1T	1	-	-	〃
28 59 F	〃	1T	1	#	-	〃
29 51 M	〃	1T	1	#	-	〃
30 78 M	〃	1T	1	#	-	〃
31 69 M	〃	1T	1	#	-	〃
32 71 M	〃	1T	1	-	-	〃
33 49 M	〃	1T	1	#	-	〃
34 48 M	〃	1T	1	+	-	〃

また、膀胱鏡検査の効果判定は下記のごとく行なった。

卅：膀胱鏡施行時、施行後の疼痛などの症状がなかったもの。

卅：膀胱鏡施行時の疼痛が比較的軽度で施行後の症状がなかったもの。

十：膀胱鏡施行時、施行後の症状がやや軽減されたもの。

-：全く症状が変化しなかったもの。

c) 血中濃度測定法

血漿 0.5 ml に 0.1 N クエン酸 2.5 ml を加えて酸性としジクロロメタン 10 ml を加え 20 分間振とう抽出する。10 分間遠心分離後ジクロロメタン層 8 ml をとり 40°C の水溶上で濃縮乾固する。残渣にメタノール 100 μl を加えて溶解しその 10 μl を下記の条件にて高速液体クロマトグラフィーを行なった。その条件は
機器：ウォーターズ社 204 型高速液体クロマトグラフ

カラム：μ-Bondopak NH₂

移動層：1%酢酸/メチルアルコール/アセトニトリル (5/2/16)

流速：2.5 ml/min

検出感度：0.005 AUFS (254 nm)

チャートスピード：5 mm/min

であった。

4. 結果

a) 臨床効果 (Table 1)

イ) 前立腺炎

長期間抗生物質、ほかの消炎鎮痛剤を投与している慢性前立腺炎 6 例、ならびに尿所見、その他の他覚所見がない、いわゆる前立腺症 4 例に投与を行なった。慢性前立腺炎では 4/6 (66.7%) と有効率をしめした

が、 \pm と判定したものは1例のみで有効例のうち3例は+であった。それに比して前立腺症と診断したものは4/4 (100%)の有効率をしめし、その効果も症状のまったくなくなったもの2例、ほとんどなくなったもの2例と単独投与のみで著明な効果をしめした。

ロ) 膀胱炎

無効例は1例もなく、特に尿所見がなく膀胱炎症状をしめした1例は単独投与にて著効をしめした。

ハ) 内視鏡検査

膀胱腫瘍にて定期的に膀胱鏡にて follow up している男8名、女2名につき膀胱鏡施行前、約30分前に1錠投与を行ない、膀胱鏡施行時の疼痛などの程度、施行後の排尿痛、頻尿などの有無をきき tolmetin の効果判定を行なった。

まったくの無効は2例のみで著効をしめしたもの3例で後の5例には何らかの有効性を認めた。

ニ) その他

前立腺癌の1例は投与していた他の消炎鎮痛剤にかえ tolmetin を投与し排尿痛、会陰部不快感などの症状が著明に改善し患者自身が強く tolmetin 投与を希望した。その他無効例は認めなかった。

ホ) 結果総括

程度の差はあるがなんらかの有効性をしめした、34例中 \pm 以上の有効をしめしたものは20例 (58.8%) で+以上の有効をしめしたものは30例 (88.2%) で完全に無効と判定したものは4例であった。

b) 血中濃度 (Table 2, Table 3)

8例に食間に tolmetin 1錠を投与し、投与前と投与後1時間の tolmetin 血漿濃度を測定した。一般に投与後1時間にてピークがみられると報告されているが2例をのぞき十分な血漿濃度はえられなかった (Table 2)。さらに別の5例につき投与後1, 2, 3時間の濃度を測定した結果が Table 3 である。症例により血漿濃度のピークはずれ、1時間後にピークを認

Table 2. Tolmetin 血漿中濃度 (1時間後) ($\mu\text{g/ml}$)

患者	性別	年齢	濃度
1	M	76	0.6
2	M	72	0.3
3	M	43	0.4
4	M	22	0.1
5	F	46	0.1
6	M	50	11.7
7	M	48	12.4
8	F	23	0.1

Table 3. Tolmetin 血漿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

患者	性別	年齢	投与後の時間		
			1	2	3
1	F	52	1.4	2.0	5.5
2	M	56	4.1	3.8	2.0
3	M	54	1.6	11.0	5.8
4	M	75	17.1	16.1	7.7
5	F	46	1.2	6.9	6.4

Table 4. 臨床検査成績

症例 No	年 齢	性 別		GOT	GPT	AI-P	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC	Hb	Hct
				(8~40U)	(4~38U)	(2.7~11U)	(430~550)	(40~80/mm ³)	(14~17.5)	(41~50%)
1	40	M	前	19	13	3.9	451	4200	13.5	41.6
			後	25	17	4.4	460	4600	13.7	40.5
2	42	M	前	8	23	5.5	471	7700	16.2	45.4
			後	7	28	4.8	469	6900	15.9	44.8
8	46	M	前	15	39	6.0	445	4600	13.0	39.7
			後	13	35	5.5	450	5500	13.5	40.8
10	46	M	前	11	38	—	533	5200	16.5	48.3
			後	13	35	—	528	6100	16.2	45.8
14	17	F	前	13	5	12.0	—	—	—	—
			後	15	10	11.0	—	—	—	—
15	25	F	前	14	11	4.7	422	8200	12.6	36.6
			後	13	15	5.1	430	7700	12.8	35.9
16	37	F	前	46	41	9.1	444	6300	—	—
			後	48	35	8.8	450	5900	—	—
17	23	F	前	10	17	4.5	491	6700	14.6	44.4
			後	10	18	5.1	495	5800	14.0	42.0
18	54	M	前	11	18	7.2	473	5600	14.2	42.4
			後	15	20	7.6	465	6200	14.5	43.5
19	71	M	前	7	20	6.6	415	7200	12.9	39.4
			後	20	25	5.8	413	6500	11.9	35.3

めるもの2例, 2時間後に認めるもの2例, 3時間後に認めるもの1例となっている。

以上により大多数が投与後1~2時間で tolmetin 血漿濃度はピークに達するものと思われる。

5. 副 作 用

一般検血, GOT, GPT, Al-P, 赤沈および自覚症状などの検討した (Table 4)。34例中, 血液生化学には1例も異常なく2例が胃部不快感を訴えたのみであった。この2例は食間に服用させたものでその影響があったのかもしれない。

6. ま と め

泌尿器科領域における炎症性疾患のうち前立腺炎10例, 膀胱炎8例, 検査10例, その他6例に tolmetin sodium の投与を行ない臨床的検討と血漿濃度を測定した。

1. 細菌性慢性前立腺炎では有効率は低いが, いわゆる前立腺症においては tolmetin sodium 単独で有効性が認められた。

2. 膀胱炎においても併用薬剤の効果もあるが高い有効率をしめし尿所見がなく膀胱炎症状の患者に単独投与でも有効であった。

3. 膀胱鏡検査時の投与にても非投与時と比べ疼痛の軽快があり検査時の tolmetin sodium の有効性をおもわせた。

4. 血漿濃度は1~2時間でピークがみられ個人差がみとめられた。

5. 副作用は34例中2例に軽度の胃部不快感がみとめられたのみであり, 血液生化学的にも異常をみとめなかった。

なお, 血漿中濃度の測定は大日本製薬総合研究所で行なわれた。

文 献

- 1) 大淵満寿美: 診断と治療, **67**: 796, 1979.
- 2) 生亀芳雄・ほか: 泌尿紀要, **22**: 701, 1976.
- 3) 小林 収: 薬理と治療, **4**: 1867, 1976.

(1979年12月6日受付)