

尿路結石症に対するコリンホルの鎮痛および 排石促進効果について

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室（主任：大越正秋教授）

菅 井 昂 夫
木 村 哲
新 村 研 二

EFFECTS OF METHIXENE HYDROCHLORIDE ON THE URINARY TRACT CALCULI: EFFECTS AS ANALGESIC AND ON SPONTANEOUS PASSAGES OF STONES

Takao SUGAI, Satoru KIMURA and Kenji NIIMURA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Keio University
(Chairman : Prof. M. Ōkoshi, M. D.)*

Methixene hydrochloride is a newly developed spasmolytic and analgesic drug. It was administered to forty-nine cases of ureterolithiasis. In forty-two cases (85 %), analgesic effect was noted. Twenty cases (48 %) spontaneously passed stones within the observation period of 45 days. From above significant results, it can be said that the drug is of value not only for urinary tract calculi but for other genito-urinary diseases with cramp or pain.

結 言

尿路結石症を非観血的に治療する際に用いられる薬剤としては、まず、疼痛をしづめ、次に結石を次第に下降させて自然排石を起こすようなものが望ましいわけである。

自然排石を可能にする条件は、もちろん結石の大きさ、位置、形が問題であって、特に大きさについては、これまで諸家により多くの報告がなされてきた。すなわち欧米においてはFoley (1935), Priestley (1954), Winsbury-White (1954) 等が横径 5mm までのものは薬物療法により自然排石されると報告しており、また、Sterens (1930), Brosing (1948), Nation (1953) 等は横径 1cm 未満の結石でも自然排出が十分に期待されると述べている。本邦では最近の報告として、南 (1964) が多数の自験例を分析して、10mm×6mm を自然排出の通常限界としたが、伊藤 (1966) は横径 5mm ま

では無治療また薬物療法で自然排石されるが横径 6mm をこえると結石の自然排出は困難となり、横径 7mm 以上のものはすべて手術的に摘出すべきであると報告している。

位置としては尿管の生理的狭窄部位が問題で結石が小さくても、その部に極端な生理的または炎症などによる病的狭窄があれば、自然排石は望めないわけである。形態については、結石表面が関係し、それが粗造でギザギザしていて尿管粘膜に嵌入しているようでは、小さな結石でも通過がむずかしい。

結石の自然排出を促すには、次のような方法がある。

1) 尿量の増加をはかるために水分の大量摂取または補給をし、なお利尿剤を併用する方法。

2) 尿管カテーテルによる結石の移動を試み、同時にグリセリン等の潤滑剤を尿管内注入する方法。

3) ナワとびをさせたり，直腸，膣より尿管を刺激する方法。

4) 高圧浣腸を行なって腸を動かし，更に尿管をも刺激する方法。

5) 尿管の蠕動を高め，排石を促進させる目的でアトニン，ワゴスチグミン，ピロカルピン等のほかに，活性型ビタミン B₁ 剤を使用する方法。

6) 反対に尿管の緊張を緩和し，尿流圧による結石の下降を容易ならしめるためにアトロピン，パパベリン，デプロパネックス，ブスコパン，メトカルバモール，シクロペンタフェン，ウインタミン，カクテルイン等の薬剤を使用する方法。

最近，酒徳ら（1967）は活性型ビタミン B₁ 剤による尿路結石の自然排出促進について国内で広範囲にわたる医療機関を対象に臨床的に調査研究した結果を報告している。

著者らは，これらの方法を単独にあるいは組合わせて用いることにより尿路結石の非観血的療法を従来試みてきた。

今回，われわれはスイス・Wander 社が新たに開発した thioxanthene 誘導体のコリンホールの試供を東京田辺製薬 K. K. より受け，これを尿路結石症例に試用して，鎮痙，鎮痛，結石の下降と自然排出などの効果を検討し，みるべき結果を得たので若干の考按を加えて報告する。

薬理と投与方法

本剤の諸性状は，Lauener et al. (1964)，Caviezel, et al. (1963) 等により報告され，New Drugs (1967) に収載されている。

〔特 長〕

1. 平滑筋ならびに迷走神経に作用して，内臓諸器官の痙攣を緩解する鎮痙作用と抗ヒスタミン作用を併有する。
2. 唾液分泌抑制作用はアトロピンに比し小さい。
3. 他の鎮痙剤に比し，少量で治療効果をあらわす。
4. 血圧，心臓，呼吸作用に対して影響をあたえない。
5. 毒性は低く，その安全性が大きい。

〔組 成〕

コリンホールの錠剤は，1錠中メチキセン塩酸塩を

1mg, 2.5mg, 5mg 含有し，注射剤は1管 (5ml) 中 5mg 含有する。

〔化 学〕

コリンホールは phenothiazine とよく似た化学構造をもつ thioxanthene の誘導体である (Fig. 1)。

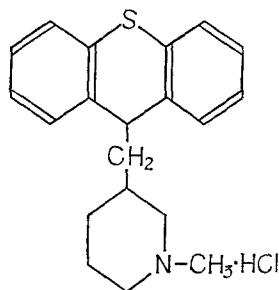


Fig. 1. $C_{20}H_{22}SN \cdot HCl = 345.92$

化学式：9 (1'-methyl-piperidine-3'-methyl)-thioxanthene hydrochloride

一般名：methixene hydrochloride

苦味を有する白色結晶状粉末で，水およびアルコールに容易に溶け，エーテルには不溶である。

〔薬理作用〕

I. 抗痙攣作用

摘出腸管における痙攣緩解作用。

各種痙攣剤に対するコリンホールの抑制効果をアトロピン，ジフェンヒドラミン，パパベリン，メタンテリンと比較した。抗アセチルコリン作用はメタンテリンと，抗ヒスタミン作用はジフェンヒドラミンとはほぼ同等の効果を示した。また $BaCl_2$ によって起こされる痙攣に対してはパパベリンの約4倍の効果を示した。

II. 副交感神経抑制作用

1) 副交感神経刺激後の腸機能に対する作用

小腸運動は麻酔ウサギを用い，誘導剤として carbaminoylcholine chloride を使用し，機械的に記録した。その結果コリンホール 1mg/kg は明らかに抑揚と振幅を低下させた。carbaminoylcholine chloride 2γ/kg の作用はコリンホール 0.5mg/kg でブロックされ，また 20γ/kg の作用は 2mg/kg でブロックされる。

2) 腸運動力の抑制

正常腸通過に対する作用。

Macht らの変法に従い，マウスおよびラットに炭末食餌を与え，それぞれの動物について腸の長さに対する炭末移動距離の%を出し，さらに薬物処理群の平均値を対照群で割った%を示した。そして投与量-効果の線グラフから ED_{50} すなわち炭末の移動が50%遅れるに必要な薬剤量を出すことができた (Table 1)。

Table 1

	コリン ホール	アトロピン	コリンホール/ アトロピン
マウス： ED ₅₀ , mg/kg, 静注（炭末通過抑 制に対して）	6.8	2.9	2.3:1
ラット： ED ₅₀ , mg/kg, 静注（炭末通過抑 制に対して）	1.4	0.33	4.2:1

3) 唾液分泌抑制作用，散瞳作用

マウス，ラットの唾液分泌抑制作用はアトロピンの1/32～1/87，マウスに対する散瞳作用はアトロピンの1/7.5～1/2000である。

III. 抗ヒスタミン作用

モルモットのヒスタミン性喘息に対し，コリンホール 4mg/kg 腹腔内注射は2時間局所的保護を与える。モルモットの摘出腸管におけるヒスタミン性痙攣に対し，コリンホールの作用はジフェンヒドラミンに等しかった。

IV. 循環および呼吸に対する作用

抗アドレナリン作用なく，血圧，呼吸，心臓にはほとんど影響しない。

〔毒性〕

マウス	LD ₅₀	静注	18mg/kg
			経口 430mg/kg
ラット	LD ₅₀	静注	24mg/kg
			経口 1600mg/kg

〔試験対象〕

側腹部を中心に痙攣発作，疼痛，鈍痛または血尿，頻尿を訴えて泌尿器科に来院，または入院し，レントゲン上主として尿管に結石陰影が認められた49例に対し，本剤の投与を試み，結石による各種疼痛，血尿，頻尿の軽減状況およびレントゲン上における結石の下降と自然排石を観察するとともに，結石以外の疾患では萎縮膀胱手術後の尿道痛1例と尿管皮膚移植術後の創部痛ある1例にも試用してその鎮痛効果を検討してみた。

症例の年齢は16～69才，性別は男子が29例，女子が22例，計51例である。

〔投与方法〕

A. コリンホール 1mg 錠を毎食後30分，1回2錠（1日計 6mg），連続投与，投与例数23例，最少投与量 30mg，最大投与量 180mg。

B. 本剤の 2.5mg 錠を毎食後30分，1回2錠，あるいは 5mg 錠を毎食後30分，1回1錠（1日計 15mg），連続投与，投与例数15例，最少投与量 75mg，最大 315mg。

C. 本剤 5mg 錠を毎食後30分，1回2錠（1日計 30mg）投与例数1例（症例26）総投与量 630mg。

D. コリンホール静注剤 5mg (5ml) 1日1回静注 4～6日間連続投与し，以後は 2.5mg 錠1回2錠毎食後（B.の方法に同じ）連続内服させた。例数11例，最小投与量 60mg，最大 320mg。

試験中は他剤の併用を中止し，多量の水分摂取と活発な体動を命じた。

なお，1回の投与量は7日分とし，原則として7日ごとに来院させたが，自然排石，各種自覚症の軽減または増悪，あるいは副作用等が認められたときは即日入院させ，レントゲン等の検査を行なった。

また，投与日数は最長21日間までとし，投与中止後は原則としてさらに3週間を越えない範囲で経過観察を続けた。これらは，新たに開発された薬剤による試験という使用上の制約があったためである。

経過と成績

コリンホールの錠剤および静注剤を用いた今回の試験の経過について総括的に Table 2 に示した。そして本剤の排石促進効果をみるために，その成績を次の4つのグループに分けて分析し，検討を加えてみた。

1. 試験中に自然排石したもの。
2. 鎮痙，鎮痛効果とともに結石下降が認められたが自然排石には至らなかったもの。
3. 鎮痙，鎮痛のみ認められ，結石の移動はなかったもの。
4. 何らの効果も認められなかったもの。

1. 自然排石あったもの：20例。試験総数49例中20例に結石の自然排出がみられた。性別は男子9例，女子11例，初診時の結石の部位，大きさ，および投薬量と排石までに要した日数（投薬開始日をもって起算）との関係はそれぞれ Table 3, 4, 5 に示した。

2. 結石の下降はあったが排石に至らなかったもの：16例。今回の試験は最多投薬日数21日（3週）間とし投薬中止後の経過観察期間も21日間と限定して行なったが，この6週（42日）間内で結石の下方移動はレ線上みられたが，自然排石に至らなかったものは全結石症例49例中16例であった。これらの症例の男・女別は12:4で，その結石部位，大きさ，および投薬量とレ線上における結石の移動の幅との関係は Table 6, 7 に示したとおりである。

3. 鎮痙鎮痛効果のみ認められたもの：8例。8例中6例は腎～尿管結石を有する症例であり，尿管結石

Table 2 症 例 と 使 用 成 績

症例 No.	患 者 名	性	年 令	主 訴	診 断 名	結 石		1日 投与量 (mg)	期 間 (日)	経 過	観 察 期 間 (日)	副作用
						位 置	大 き さ (mm)					
1	清○良○	♀	19	左 側 腹 痛	左尿管結石	L ₃	5.5×3.5	6	11	投与後、疼痛消失、結石は18日間に14cm下降し、以後は無治療で経過をみたが症状なく、20日後痙攣発作あり、翌日自排を認む。	(21)	(一)
2	亀○喜○	♂	64	下 腹 部 痛	左尿管結石	膀胱近接部	8×6	6	10	投与後、疼痛軽減、3日後疼痛消失し、膀胱内に落下、7日目に尿道に嵌頓す、3日分さらに投与して3日目自排あり。	(13)	(一)
3	朝○乙○	♂	30	右腎部痙攣および鈍痛左は無痛	右腎盂尿管移行部 左腎結石	左中腎杯内	右 10×5 左 8×4	6	20	投与後は痙攣発作なし、30日後右結石は尿管L ₃ まで8cm降下す、以後無症状経過観察中	41	(一)
4	加○幸○	♀	29	左 下 腹 痛	左尿管結石	膀胱筋層内	11×12	15	5	膀胱内に尿管口より出かかっている結石で排尿痛を伴う。ときどき鈍痛あり、入院、内服後は無痛、5日目に自排あり、点滴大量療法と併用	(5)	(一)
5	星○市○	♀	35	右腎部鈍痛	右腎結石	腎盂腎杯内	鶏卵大	15	5	手術までの5日間投与、投与中鈍痛全くなし。	26	(一)
6	田○政○	♂	32	右~左 下腹部痙攣	右尿管結石	尿管下端	3×1.5	6	5	6mg内服後痙攣消失、5日目(30mg)レントゲン上結石消失す。	(5)	(一)
7	佐○隆○	♂	21	右側腹痛、血尿	右尿管結石	仙腸関節部	8×7	6	11	2日後疼痛の軽快あり、以後発作性の痛みはないが結石は降下せず、経過観察中である。	32	(一)
8	森 ○子	♀	38	右 側 腹 痛	右尿管結石	仙 骨 部	10×8	6	7	疼痛軽減なく、結石移動なし→手術(17日後)	17	(一)
9	鈴○三○	♀	43	左下腹部痛	左尿管結石	尿管下端	半米粒大	6	7	6mg内服後疼痛消失、8日後自然排石あり	(8)	(一)
10	米○猛○	♂	46	血 尿	左尿管結石	尿管下端	大豆大	6	12	内服中ときどき痙攣発作あったが13日後排石。	(13)	(一)
11	本○代○	♀	24	右側腹痙攣、 血尿	右尿管結石	L ₃	8×6	6	15	3日後より疼痛著減、7日後結石は10cm降下し、14日後L ₃ より尿管下端まで約9cm降下した。経過観察中。	36	(一)
12	小○行○	♂	52	左下腹部痛	左尿管結石	仙腸関節部	小豆大	6	9	疼痛軽減ならず、頻尿も加わり、結石移動なく他剤に変更	30	(一)
13	林 ○圭	♂	32	血 尿	右尿管結石	L ₃	小豆大	6	7	7日後なお結石の移動全く認められない。	28	(一)
14	春○昌○	♀	33	左下腹部痙攣	左尿管結石	L ₄	米粒大	6	8	2日後疼痛は全くなり、8日後尿管下端まで下降	29	(一)

15	神 ○ 謙	♂	17	左側腹痛, 血尿	左尿管結石	腎盂尿管 移行	米粒大	6	14	14日後主訴の改善なし, 結石下降なし.	35	(一)
16	佐○松○	♀	50	右側腹痛	右尿管結石	L ₃	4×6	6	12	4日後, 疼痛はほとんど消失, 7日後 L ₃ →L ₅ 12日後 L ₅ → 下端.	33	(一)
17	大○政○	♂	27	右下腹部痛	右尿管結石	L ₃	米粒大	6	9	2日後疼痛消失し, 5日後尿管下端まで下降, 9日自然排石.	(9)	(一)
18	梗○義○	♂	24	右側腹痛, 血尿	右尿管結石	L ₄	半米粒大	6	7	3日後疼痛ほとんど消失し, 7日後, 尿管下端 に至る.	28	(一)
19	成○瀬○	♂	53	左下腹部痛	左尿管結石	尿管下端	半米粒大	6	7	2日後疼痛消失, 7日後結石遺残	28	(一)
20	相○佐○	♀	26	血尿, 右腰痛	右尿管結石	L ₃	小豆大	6	9	2日後より疼痛軽減し, 10日後尿管膀胱部まで 下降	30	(一)
21	大○喜○	♀	16	左腹部疝痛	左尿管結石	L ₃	米粒大	6	8	4日目疼痛消失し, 8日後結石の自然排石あり	(8)	(一)
22	上○敏○	♀	17	左側腹痛	左尿管結石	仙骨部	7×3	6	14	内服により疼痛消失, 12日目疝痛発作あり, 増 量により軽減, 14日目に自排あり	(14)	(一)
23	小○善○	♂	46	右側腹痛	右尿管結石	L ₄	小豆大	6	14	鈍痛は内服により消失, 16日目X線上結石像な く自排と認める.	(16)	(一)
24	小○勝○	♂	44	左下腹痛	左尿管結石	膀胱近接部	米粒大	6	14	内服2日目に疝痛発作短時間あり, 以後無症状 23日後自排あり.	(23)	(一)
25	石○りん	♀	49	左側腹痛	左尿管結石	L ₄	12×5	15	6	投与後, 疝痛も鈍痛もなし, 6日後自排あり, 点滴大量脱水療法と併用した.	6	口渇
26	宮 ○ 勝	♂	32	左側腹痛	左尿管結石	L ₂	13×7	30	21	14日間に結石は 3cm 下降, この間疼痛なし, 以後無症状, 経過観察中.	42	口渇・ 軽度視 力障害
27	渡 ○ 仆	♀	55	ネラトンカテ ーテル挿入に よる痛み	両側尿管 皮膚瘻			6	7	カテーテルを尿管に留置してある症例で瘻孔部 に強い痛みを訴える. 他剤にて無効であったが 本剤にて消失.	28	(一)
28	渡 ○ 操	♂	47	尿道痛	膀胱腸尿管 吻合後			6	21	萎縮膀胱に対して Goodwin の手術を行なった. 全治後, 尿道痛のほか不定愁訴あり, 投与期間 中ほとんど訴えなし.	42	(一)
29	関○チ○	♀	38	右側腹痛	右尿管結石	L ₂	6×8	15	14	投与開始3日目より疼痛は軽減したが結石の移 動は認められなかった.	35	(一)
30	小 ○ 清	♂	38	右側腹痛, 血尿	右尿管結石	L ₃	7×7	15	14	4日目疼痛(一), 5日目: 結石移動(一), 9日 目 L ₃ → 尿管下端, 14日目排石なし.	35	(一)

31	大○保○	♂	36	血尿，腰痛	右尿管結石	尿管下端	小豆大	15	5	3日目疼痛軽減，5日目排石あり．	(5)	(一)
32	柳○雄	♂	20	左下腹痛，頻尿	左尿管結石	尿管下端	7×8	15	7	2日目疼痛(一)，7日目排石あり．	(7)	(一)
33	刈○宏○	♂	18	右側腹痛	右尿管結石	L ₄	大豆大	15	10	4日後疼痛軽減，7日後結石移動なし，10日目尿管膀胱部へ結石嵌頓するも排石なし．	31	(一)
34	井○辰○	♂	53	血尿	右尿管結石	L ₃	大豆大	15	14	6日目血尿(一)，10日目結石 L ₃ →L ₄ 14日後尿管下端に至るも排石なし．	35	(一)
35	福○史○	♀	31	右下腹痛	右尿管結石	L ₄	8×10	15	10	3日後：疼痛軽減，7日後結石移動なし，10日後 3cm 下方移動あるも以後静止．	31	(一)
36	黒○堅○	♂	46	右側腹痛	右尿管結石	L ₂₋₃	7×7	15	21	翌日より疼痛なし，7日後：L ₄ に至る．14日後もなお L ₄ に認め以後移動なし．	42	(一)
37	高○良○	♂	29	血尿	右尿管結石	L ₃	小豆大	15	14	6日後：血尿(一)，10日後 L ₃ →L ₄ に結石移動，14日後疼痛(++)尿管切石術施行．	16	(一)
38	小○守○	♂	30	左下腹部痛	左尿管結石	L ₄₋₅	6×8	15	7	2日後：疼痛(一)，5日目：尿管下端に至る．7日後自然排石あり．	(7)	(一)
39	大○ツ○	♀	50	左側腹疝痛	左尿管結石	L ₃	8×10	15	21	8日目：略疼痛はなくなったがレ線上の結石移動は21日後に至るも全くなし．	42	(一)
40	藤○義○	♂	37	右側腹疝痛	右尿管結石	L ₃	小豆大	15	10	2日後より疼痛軽減，7日後：L ₃ →L ₄ 移動を認む，10日後約 5cm 下方移動を認むも以後静止→観察中．	31	(一)
41	笹○ヨ○	♀	26	血尿，頻尿	右尿管下端結石	膀胱筋層内	米粒大	(注) 5 (内) 15	4日 1	注射開始2日後より血尿漸次なくなり，内服に切換えた日頻尿なくなり，翌日尿中に結石を発見す．(排石5日後)	(5)	(一)
42	伊○太○	♂	39	右腎疝痛	右腎盂結石	腎盂尿管移行部	大豆大	注 5 内 15	4 10	注射開始翌日疝痛全くなくなる．5日目レ線上 2cm 結石下降，内服切換後5日目結石さらに下降 (4cm) 10日後 L ₄ に至る．	35	(一)
43	巻○宗○	♂	69	右側腹痛，血尿	右尿管結石	L ₃	8×8	注 5 内 15	4 10	注射開始4日目に至り自覚症全くなくなるも，内服に切換えて2日目結石 L ₃ →L ₄ 下端に至るも，以後10日間の投与で排石なし．	35	(一)
44	姜○美	♀	41	左下腹部疝痛	左尿管下端結石	膀胱筋層内	半粒大	注 5 内 15	4 5	注射4日目：疼痛軽減，内服5日目，排石認めざるもレ線上の結石陰影(一)となる．	(9)	(一)
45	半○光○	♂	25	右側腹痛，血尿	右腎結石	腎杯内	10×12	注 5 内 15	4 20	注射4日目に至りて視力障害ありて中止，4日の休止後内服開始，20日間の長期投与にもかかわらず結石全く移動なし	45	視力障害，頭痛
46	伊○幸○	♂	35	血尿	左腎結石	腎杯内	小豆大	注 5 内 15	4 17	注射4日目血尿の改善なく，内服17日に至るも尿管への移動なし．	42	(一)

47	石○カ○	♀	41	頻尿，血尿	右尿管結石	尿管下端	米粒大	注内 5 15	6 3	注射6日間→内服切換3日目自然排石あり	(9)	(一)
48	植○啓○	♀	28	右腎痛	右腎盂結石	腎盂尿管移行部	小豆大	注内 5 15	6 14	注射6日後痛なくなると訴え→内服切換，7日目，10日目，14日目のレ線上の結石移動全くなきたため切石術施行。	41	(一)
49	黒○意○	♂	37	血尿	右尿管結石	L ₃	3×7	注内 5 15	6 2	注射6日目結石L ₃ →L ₄ 下端に移動，血尿(土)内服2日目口渇を強く訴えたため投薬中止。	29	口渇
50	氏○久○	♀	23	右側腹痛	右尿管結石	L ₃	4×6	注内 5 15	6 3	注射6日目のレ線撮影により結石L ₃ →尿管下端に移動，内服3日目レ線レ線より陰影消失，自排あったものと認む。	(9)	(一)
51	篠○ヨ○	♀	68	左下腹部痛	左尿管結石	L ₄	小豆大	注内 5 15	6 2	注射3日目のレ線撮影で結石尿管下端に下降するを認む。(注6日目結石移動(一))内服2日後自然排石あり。	(8)	(一)

注：観察期間で()は自然排石例を示す。

症例5例中3例にはL₃以上の高さに6×8mm以上の大きさの結石があった。他の2例には仙腸関節および尿管下端にそれぞれ結石があり，投薬2日目疼痛は全くなかったが結石の移動は全くみられていない。腎に鶏卵大の結石を認めた1例と，両側尿管皮膚瘻，膀胱腸尿管吻合術後の各1例計3例には鎮痛を目的として本剤を試用したが，いずれも2日以後軽快ないし消失した。

結石の下方移動が期待されたが移動の認められなかった5例の薬剤投与日数は7～21日におよび平均投与日数15日，投与総量1人当り42～630mgでその間にはかなりの差があった。

4. 今回の治験中，鎮座，鎮痛効果および結石の移動が全く認められなかったものは7例であった。その結石の部位，大きさは腎杯部2例(10×12mm，小豆大)，腎盂尿管移行部2例(米粒大，小豆大)，上部尿管(L₃)1例(小豆大)，仙腸関節部2例(10×8mm，6×9mm)で，薬剤投与量は1日6mgのもの4例(総投与量：42～84mg)，静注および錠剤を用いたD法によるもの3例(総投与量：240～320mg)であった。

総括と考按

1 排石促進効果

尿路結石症に薬剤を使用して石の自然排出を期待する場合，薬剤の効果とともに考慮しなければならないのは結石の大きさ，部位であることについては前述した。われわれの治験期間(最長観察日数45日間)中に自然排石が得られたものは20例で，これは全結石症例49例の40%に相当する。排石にいたるまでの日数は治験開始日より起算して最短5日，最長23日であった。

結石の大きさと排石日数との関係はTable 3に示したが，やはり5×5mm以下の小結石が，20例中11例を占め，そのうち9例まで10日未満で自然排出している。従来多くの報告者が挙げる自然排石の限界5×10mm未満の結石は，今回の治験で30例あったが，そのうち13例(43%)が23日以内に自排した。一方，10×10mm以上の自然排石困難と思われた大きさの結石も2例，しかも，10日以内に自排されたが，これらは結石が発見されたときすでに骨盤腔内まで下降していた例であった。

自然排石についての本邦での報告は南(1964)が0.5×0.5cmまでの小結石は1カ月以内に72.9%，3カ月以内に87.3%，6カ月以内に90%自排され，5×5mm～10×6mmの中結石は1カ月以内に25%，3カ月以内に60%，6カ月以内に80%の自排が期待されるとし，10×6mmまでの結石が尿管に発見された場合には薬物等による保存的療法を積極的に行なって自排を促進

Table 3 結石の大きさと排石日数

大きさ(mm) \ 日 数	～5日	～10日	～15日	～20日	21日～	計
5×5 以下	3	6		1	1	11
5×10 以下		1	1			2
10×5 以下			1		1	2
10×10 以下		2	1			3
10×10 以上	1	1				2
計	4	10	3	1	2	20

注1) 結石の大きさは横径×縦径を示す。

注2) 半米粒大，米粒大，小豆大は 5×5mm 以下とし，大豆大は 5×10mm 以下とした。

Table 4 結石部位と排石日数

部 位 \ 日 数	～5日	～10日	～15日	～20日	21日～	計
上 部 尿 管		6		1	1	8
尿 管 骨 盤 骨 部			1			1
尿 管 骨 盤 腔 部	4	4	2		1	11
計	4	10	3	1	2	20

注：尿管をレ線上において3つの部位に分け結石の位置を示した。

Table 5 薬剤投与量と排石日数

1日投与量	総投与量 (1人当)	排 石 日 数				
		～5日	～10日	～15日	～20日	21日～
6 mg 15 " 30 " 投与法(D)	～50mg	1	2			
6 mg 15 " 30 " 投与法(D)	～75mg	2	1 3	2		1
6 mg 15 " 30 " 投与法(D)	～100mg	1	1	1	1	1
6 mg 15 " 30 " 投与法(D)	101mg～		2			

注：投与法(D)：5 mg（静注）×（4～6日間）→15 mg/日（錠）

Table 6 結石部位，大きさと結石の移動について

結石部位	結石の移動	結石の大きさ (横径×縦径, mm)				
		5×5以下	5×10以下	10×5以下	10×10以下	10×10以上
A 上部尿管	A 範囲内	1	2	1	2	
	A → B	1			1	
	A → C	3	3		2	
B 尿管 骨盤部	B 範囲内					
	B → C					
C 尿管 骨盤腔部	C 範囲内					

Table 7 薬剤投与量と結石移動について

1日投与量	総投与量 (1人当)	結石の移動					
		A範囲内	A → B	A → C	B範囲内	B → C	C範囲内
6 mg 15 " 30 " 投与法(D)	~100mg	1		5			
6 mg 15 " 30 " 投与法(D)	~200mg	1 2	2	1			
6 mg 15 " 30 " 投与法(D)	~300mg	1		2			
6 mg 15 " 30 " 投与法(D)	301mg~	1					

注1) A: 上部尿管, B: 尿管骨盤骨部, C: 尿管骨盤腔部

注2) 投与法(D): 5 mg (静注剤) × (4~6) → 15 mg (錠)/日

すべきことを強調している。また伊藤も同じような意見であることは前述した。そして鎮座，鎮痛効果ある薬剤を効果的に利用することにより2, 3カ月間保存的に経過をみることによって得られた自然排石率を従来の文献より引用すると Higgins ら (1963) の 17.1%, Fox ら (1965) の 30.5%, 伊藤 (1966) 49.6%, 南 (1964) 72.4%, Sandegard (1956) 76% など

が挙げられ，その報告者の多くが自排可能な結石の大きさの限界は横径 5mm, 縦径 10mm 以内であることを強調している。

結石の部位については，便宜上，腎杯腎盂，尿管上部をまとめて上部尿管(A)，尿管骨盤骨部(B)，尿管骨盤腔部(C)とレ線上3つの部に分けた。自然排石全20例中11例は骨盤腔部にあったもので，うち8例が10日以内に排石され

ているのは当然のことと考えられる。一方，上部尿管にあった全25例中8例（32%）が21日以内に自排されたが，うち6例は10日以内で，そのほとんどが， $5 \times 10\text{mm}$ 以下の結石であった。

また投与前，骨盤腔部にあった結石例数は11例であるから全例とも23日以内に排石されたことになる。

投与薬物量および投与法と自排例との関連については Table 5 に示したが，特に目だった結果は得られなかった。ただ自排20例中9例が総投与量 75mg 未満であったこと，うち6例が排石日数10日以内であったこと等が挙げられる。投与法はA法10例，B法5例，D法5例で1日 6mg と最少1日投与量によるものが半数を占め，うち7例は15日以内に排石している。

これらは，従来の薬物同様，本剤も1日投与量を多く，しかもできるだけ長期連用することが，自然排石を促進する方法では決していないことを示しているといえよう。

次に自然排出には至らなかったが，本剤の投与によりレ線上かなり結石の移動が認められた例は16例で32%だった。それらの結石部位，大きさと移動の幅との関係について Table 6 に示した。症例は全例とも上部尿管に位置していたもので，うち8例が骨盤腔部まで下降し，その6例は $5 \times 10\text{mm}$ までの結石である。

一方， $10 \times 10\text{mm}$ までの比較的大きな，可動性の少ないと考えられた結石も，今回の治験ではかなりの距離の下降がみられた（16例中5例）。

投与量と移動の幅については Table 7 に示したごとくで，A→Cとかなり移動したものの8例中5例が1日 6mg 投与で，1人当り総量 100mg 未満にとどまり，全16例中12例の1人当り総投与量が 200mg 未満であったことは特徴的といえよう。

いずれにせよ，今回は新薬の治験であったので，経過観察に時間的制約があったが，諸家の報告にあるような3～6カ月の観察期間をとれば，このグループの16例中少なくとも6例以上は自然排石されるものと考えられる。

2 鎮痙，鎮痛効果

鎮痛作用が鎮痙作用と相関して現われること

は本剤の薬理効果より当然のことであるが，尿路結石症が急性腹痛症として，しばしば取扱われる理由は，疾患の軽重とは無関係に激しい痙痛発作を突然に起こすためである。本症に対して従来用いられてきた薬剤も，結石自体の下降・排出を目的とする前に，この激しい“痛み”をしづめることのために用いられてきたものも多い。コリンホールの治験の目的のひとつに鎮痛効果を挙げたのもこの理由による。治験の結果，結石の移動は起こし得なかったが，結石特有の側腹から下腹部への疼痛が治験開始3日目にほとんど消失したことを認めたのは6例であった。これまで結石の自排・移動があった36例は全例疼痛の軽減・消失を認めているので，これとともに非結石症例の2例に鎮痛を目的として試用し，ほとんど軽快しているので合計44例（87%）に鎮痛効果を認めた。ことに静注剤の鎮痛効果は速効的で外来での応急処置として今後の利用が期待される。

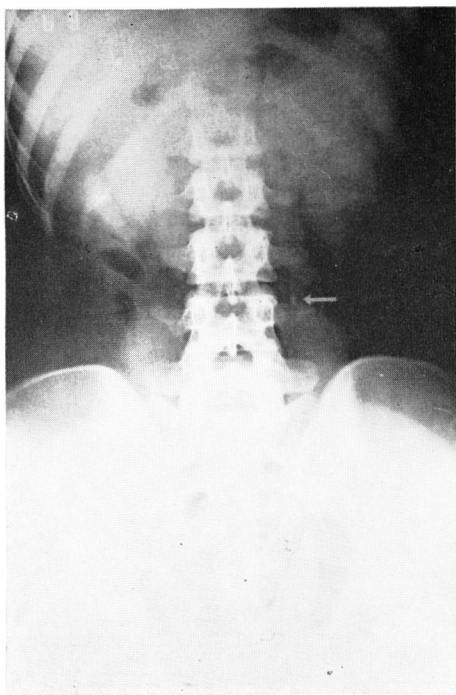
3 その他：尿路結石症にみられる血尿にも，本剤は鎮痙効果と並行して軽減せしめる効果があるようにみられた。また一方，結石が尿管下端に到達した例でよくみられる頻尿，膀胱テネスマス症状に対しても効果を示した（症例10，20，31，32，37，41，47）。このことより下部尿路，生殖器の痙攣性，有痛性疾患に対しても鎮痛剤として利用できよう（症例27，28）。

4 今回の治験では，何らの効果も認められず他の療法への変更を余儀なくされたものは7例（13%）であった。その詳細は既述したが，うち4例は腎盂尿管移行部ないし腎杯の結石で他剤を使用したと仮定しても非観血的保存療法では無理と思われる症例であった。また，比較的低い位置にあった仙腸関節部の2例は，いずれも $5 \times 10\text{mm}$ の諸家のいう限界を越えた大きい結石であった。

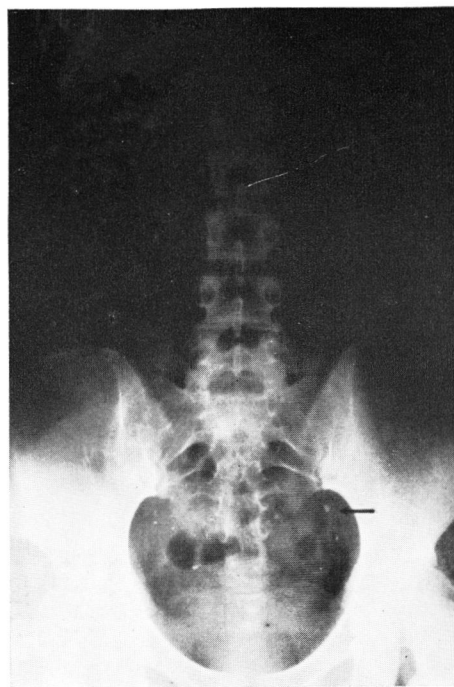
投与量および方法の点では特徴的なものは見いだされなかった。

5 副作用：錠剤を主とした連用療法では1錠中の薬剂量および1日投与量（最大 30mg）に関係なく重篤な副作用は20日以上連用してもなかった。ただし，少数例ではあるが静注剤の注射中または直後に軽いめまい，頭痛を訴えたも

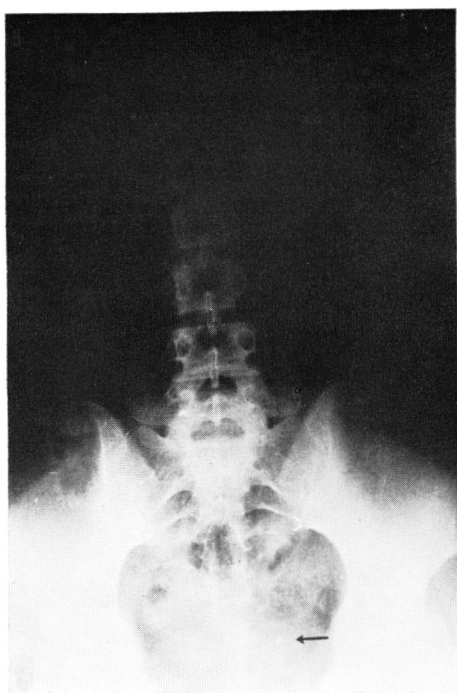
Fig. 2 症例1 清○良○，19♀，左尿管結石



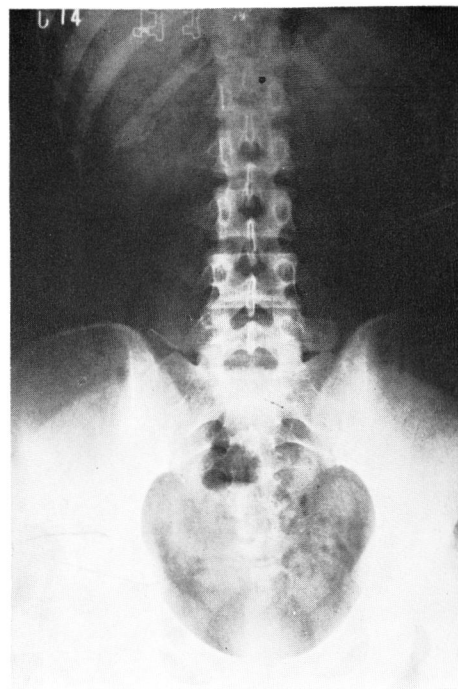
投与前 L₃ に 5.5×3.5mm の結石を認む.



投与18日後.



投与43日後.

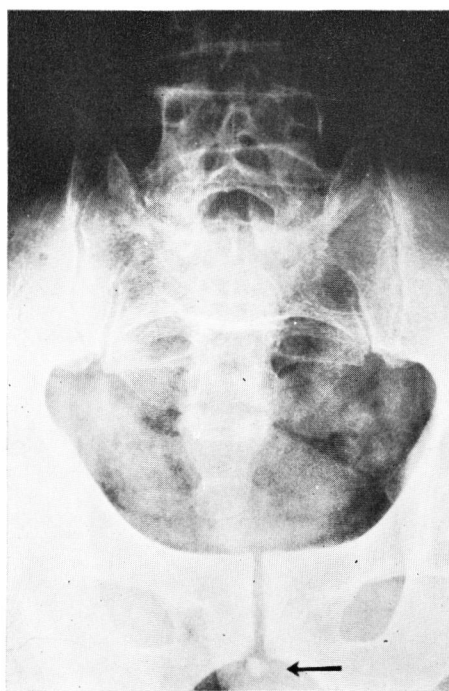


投与57日後排石.

Fig. 3 症例2 亀○喜○，64歳，左尿管結石

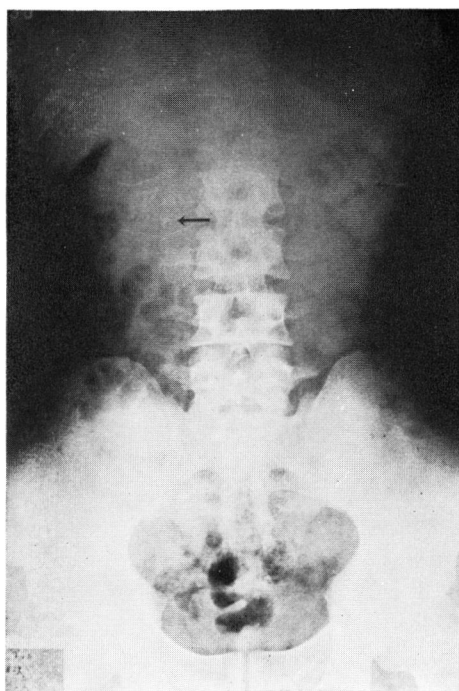


投与前，膀胱近接部に結石を認む。

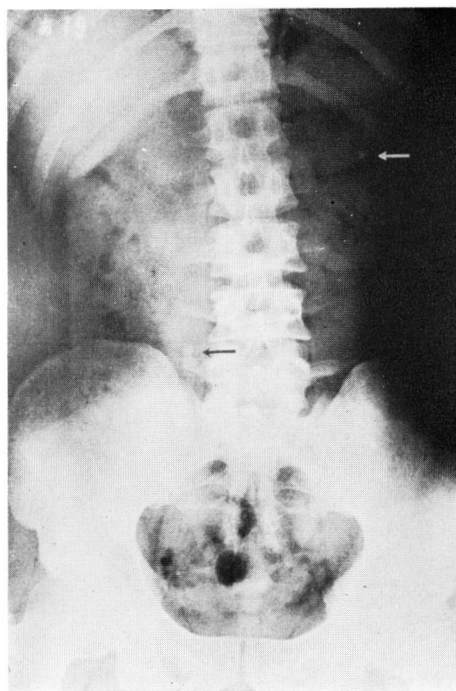


投与10日後。

Fig. 4 症例3 朝○乙○，30歳，両腎結石

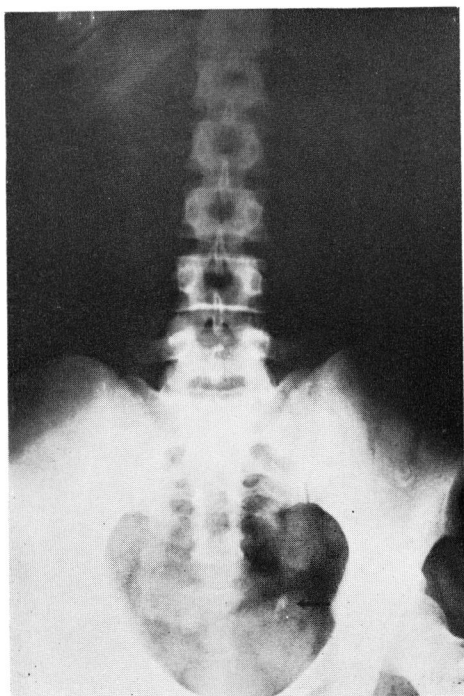


投与前，腎盂内に結石を認む。

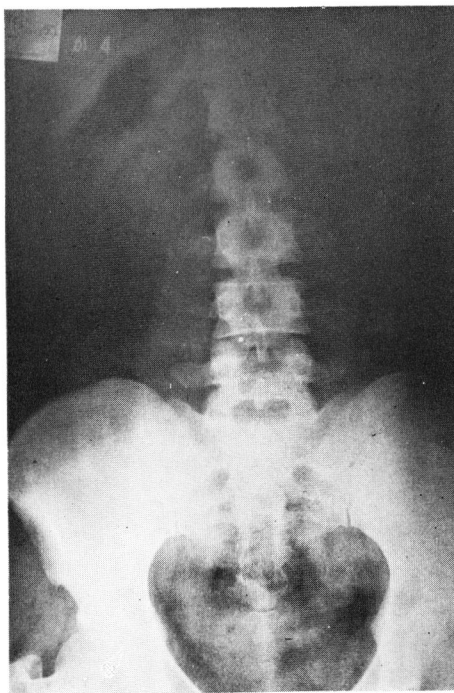


投与56日後 L₃ まで結石下降。

Fig. 5 症例 4 加○幸○，29♀，左尿管結石

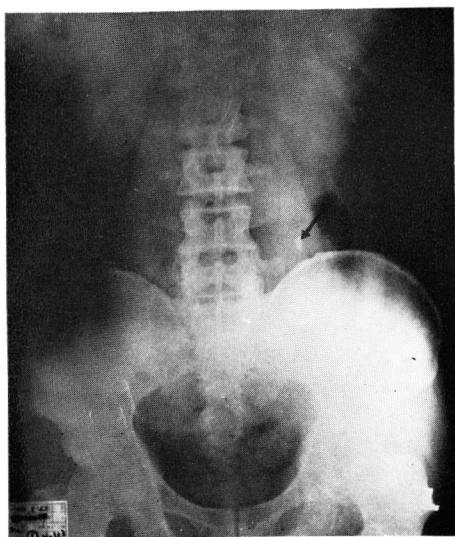


投与前膀胱近接部に 11×12mm の結石を認む。

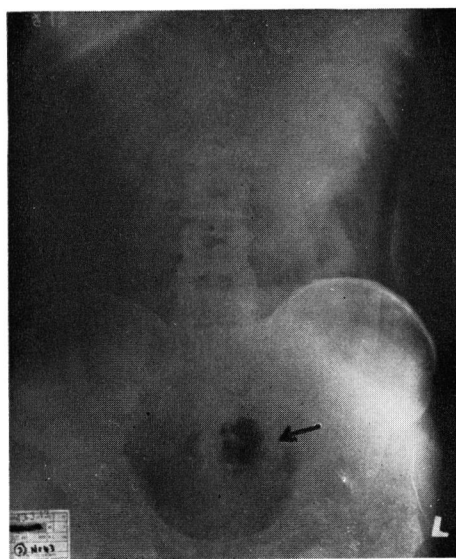


投与後 7 日後排石を認む。

Fig. 6 症例 43 巻○宗○，69♂，左尿管結石

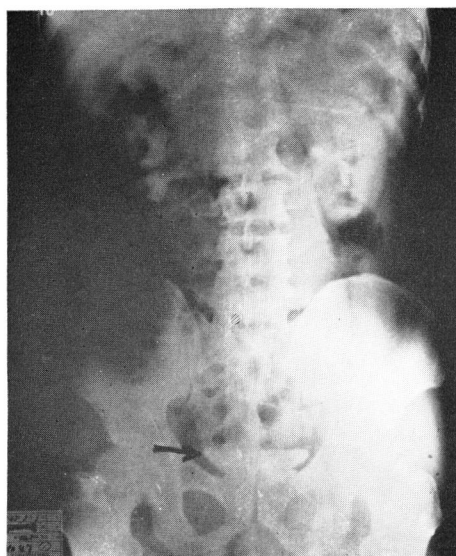


静注 3 日後結石 L₃→L₄ 下端に至る。



内服に切り換え10日後結石は尿管下端に至るも以後移動なし。

Fig. 7 症例 47 石○力○，41♀，右尿管結石



投与前結石を右尿管下端に認む。



静注 6 日，内服 3 日後，自然排石あり，尿管カテーテル挿入可能。

のもいたので，注射剤は痙痛発作時に用いるようにしたほうが無難のようである。

結 語

われわれは今回新たに開発された鎮痙・鎮痛剤コリンホール（メチキセン塩酸塩）の供与を東京田辺製薬 K.K. より受け，主として，尿管結石症例 49 例に試用し，鎮痛効果を認めたもの 42 例（85%），最長 45 日間の経過観察中自然排石あったもの 20 例（48%）の意義ある結果を得た。

なお本剤は結石症のみならず痙攣，疼痛を伴った尿路性器疾患にも鎮痙・鎮痛剤として使用できるかもしれない。

稿を終るにあたり御校閲の労を賜った恩師大越教授に深甚なる謝意を表す。

文 献

- 1) Arnesen, A. : Z. Urol., **45** : 94, 1940.
- 2) Busch, F. : Zbl. Chir., **70** : 172, 1943.
- 3) Brosing W. : Beitr. Klin. Chir., **177** : 121, 1948.
- 4) Caviezel, et al. : Arch. Int. Pharmacodyn.,

141 : 331~356, 1963.

- 5) Fox, et al. : Brit. J. Urol., **37** : 660, 1965.
- 6) Foley, F. E. B. : J. A. M. A., **104** : 1314, 1935.
- 7) Higgins, et al. : Urology, p. 746, edited by Campbell M. F., W. B. Saunders Co. Philadel., 1963.
- 8) 伊藤：日本医事新報，No. 2220：9~15, 1966.
- 9) Lauener, et al. : J. Pharmaceutical Sciences, **53** : 5, 568, 1964.
- 10) Macht, D. J. : This Journal **20** : 558, 1931.
- 11) 南：日泌尿会誌，**55** : 994, 1964.
- 12) Nation, E. F. : J. Urol., **70** : 373, 1953.
- 13) Priestley, J. T. : Urol. Surv., **4** : 49.
- 14) Sterens, et al. : Am. J. Surg., **9** : 484, 1930.
- 15) 酒徳・高橋：泌尿紀要，**13** : 912, 1967.
- 16) Sandegard, E. : Acta Chir. Scand. Suppl., 219, 1955.
- 17) Winsbury-White : Stone in the Urinary Tract, 2nd Ed., 184, Butterworth & C. Ltd., London, 1954.

（1968年5月25日 特別掲載受付）