

## 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

東北大学医学部泌尿器科学教室（主任：宍戸仙太郎教授）

|   |   |   |      |
|---|---|---|------|
| 川 | 村 | 俊 | 三*   |
| 杉 | 田 | 篤 | 生**  |
| 小 | 津 | 堅 | 輔*   |
| 石 | 崎 |   | 允*** |
| 新 | 井 | 元 | 凱*** |
| 岡 | 村 | 知 | 彦*** |

### CLINICAL USE OF A NEW SPASMOLYTIC, SA-504, IN UROLOGY

Syunzō KAWAMURA, Atsuo SUGITA, Kensuke OZU, Makoto ISHIZAKI,  
Motoyoshi ARAI and Tomohiko OKAMURA

*From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai  
(Director: Prof. S. Shishito, M. D.)*

SA-504, an analgetic and antispasmodic newly synthesized at Tanabe Pharmaceutical Co. Research Laboratory, was administered intravenously to the patients having pain due to various urological diseases or endoscopic manipulation. Over-all effectiveness rate was 87.0 %.

For pain arising from the upper urinary tract effectiveness rate was 78.9 %, whereas for pain from the lower urinary tract 91.4 %.

As to side effects, a transient tachycardia was seen in all the cases and palpitation in one case. Mydriasis, photophobia and thirst were seen in 21.6 %, but they were very slight and required no treatment.

### 緒 言

泌尿器科領域では管腔性臓器を対象としているために痙攣性疼痛がしばしばみられる。

また膀胱鏡，尿管カテーテル法などの内視鏡的操作も古くより，ひんぱんに施行されており，これらの操作にもある程度の疼痛を伴うのがふつうである。したがっていわゆる鎮痙鎮痛剤を使用する機会は多いものと考えられる。

今回田辺製薬KK研究所において新たに合成された鎮痙鎮痛剤 SA-504 の提供をうけ泌尿器科的疾患に伴う疼痛，ならびに内視鏡的操作に伴う疼痛に対し使用する機会をえたので，その

鎮痙鎮痛効果ならびに副作用につき検討した。

### 使 用 薬 剤

SA-504 は piperidine 誘導体<sup>1)</sup> の一種で 1,1-dimethyl-5-methoxy-3-(dithiene-2-ylmethylene)-piperidinium bromide の化学名を有し，分子量400.42 で，白色結晶性粉末，水，エタノール，メタノールおよびクロロホルムに易溶性の物質である (Fig. 1)。

動物実験による薬理作用では，1) ラット胃自動運動ならびに迷走神経刺激による胃の攣縮を強く抑制し<sup>2)</sup>，2) Oddi 氏筋緊張緩解作用は同時に記録した消化管自動運動の抑制よりも相当に強く<sup>3)</sup>，3) 散瞳，唾液分泌抑制などの作用は非常に弱く，胃攣縮に対する効果と散瞳，唾液分泌抑制作用との開きは大きいとされている<sup>2)</sup>。4) 膀胱の自動運動の抑制作用は比較的弱

\*助手，\*\*講師，\*\*\*研究生

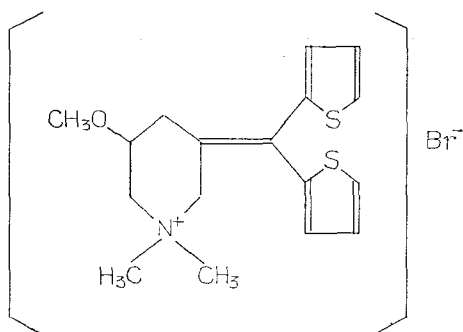


Fig. 1 SA-504 の構造式

かったと報告されている<sup>3)</sup>。また心・脈管系に対する作用としては比較的大量の静脈内投与により一過性の血圧低下、心搏数の増大を示したが、呼吸数、心電図などには影響を与えなかったとされている<sup>2)</sup>。

以上の薬理作用からみて副作用の少ない、鎮痙鎮痛剤として臨床使用に耐えうる薬剤であると考えられる。

## 投 与 方 法

今回提供を受けた SA-504 は 1 amp, 1 ml 中に 7.5 mg および 10 mg を含む二種類である。ラットのオートラジオグラムの結果では皮下投与では、投与後 3 時間でもまだ投与部位にかなりの放射能が残留しており<sup>4)</sup>、今回の使用目的には不適当と考えられたので、すべて 20% ブドウ糖 20 ml に混じり静脈内投与した。

## 対 象

合計 51 例に 54 回使用した。これらの症例を疼痛の部位、疼痛をきたした原因により 4 群に分類した (Table 1)。

性別では、内視鏡的操作に伴う疼痛ないし疼痛予防に使用した症例が多かったために男子 45 例、女子 6 例と圧倒的に男子が多い。年齢は 18 才より 80 才におよび、平均 49 才である。入院、外来別では入院 17 例、外来 34 例である。

Table 1. 症 例 使 用 回 数

| 症 例               | 症 例 数                                                   | 使用回数          |
|-------------------|---------------------------------------------------------|---------------|
| A 群 腎尿管痙痛時使用群     | 尿管結石による痙痛発作時<br>経尿道的尿管切石術施行時<br>尿管皮膚瘻カテーテル交換時           | 5<br>2<br>1   |
| B 群 尿管カテーテル挿入時使用群 |                                                         | 10            |
| C 群 膀胱攣縮時使用群      | 経尿道的膀胱切石術時<br>前立腺痛尿道カテーテル挿入時                            | 1<br>1        |
| D 群 膀胱鏡施行時使用群     | 膀胱癌に対する膀胱部分切除術<br>術後定期検診時<br>膀胱腫瘍電気凝固術施行時<br>その他の膀胱鏡施行時 | 20<br>1<br>10 |
| 計                 |                                                         | 51            |

## 効果判定基準

疼痛が完全に消失したものを、および内視鏡的操作後ほとんど愁訴がなかったものを著効とし、疼痛が明らかに軽減したものを、および内視鏡的操作後軽度の愁訴のみであったものを、または SA-504 を使用しなかったときに比し明らかに愁訴が軽度であったものを有効と判定した。

## 臨 床 成 績

4 群別の臨床成績は Table 2 に示すごとくであるが、全体としては 87% に効果が認められており、そのうち 57% が著効であった。しかし上部尿路の疼痛であ

Table 2. 臨 床 成 績 (I)

| 症例群 | 著 効 (%) | 有 効 (%) | 無 効 (%) |
|-----|---------|---------|---------|
| A   | 4 (45)  | 3 (18)  | 2 (33)  |
| B   | 4 (40)  | 4 (40)  | 2 (20)  |
| C   | 3 (75)  | 1 (25)  | 0 (0)   |
| D   | 20 (65) | 8 (26)  | 3 (9)   |
| 計   | 31 (57) | 16 (30) | 7 (13)  |

る A, B 群と、下部尿路の疼痛である C, D 群に分けて成績を比較してみると、A, B 群では著効 42.1%、有効 36.8%、無効 21.1% であったのに対し、C, D 群ではおのおの 65.7%、25.7% および 8.6% となっており、

Table 3. 臨床成績 (II)

| 症 例 |                           | 成 績 | 著 効 (%) | 有 効 (%) | 無 効 (%) |
|-----|---------------------------|-----|---------|---------|---------|
| A 群 | 尿管結石による疝痛発作時              |     | 3 (50)  | 1 (17)  | 2 (33)  |
|     | 経尿道的尿管切石術施行時              |     | 1 (50)  | 1 (50)  | 0 (0)   |
|     | 尿管皮膚瘻カテーテル交換時             |     | 0 (0)   | 1 (100) | 0 (0)   |
| B 群 |                           |     | 4 (40)  | 4 (40)  | 2 (20)  |
| C 群 | 経尿道的膀胱切石術時                |     | 2 (67)  | 1 (33)  | 0 (0)   |
|     | 前立腺癌尿道カテーテル挿入時            |     | 1 (100) | 0 (0)   | 0 (0)   |
| D 群 | 膀胱癌に対する膀胱部分切除術<br>術後定期検診時 |     | 12 (60) | 5 (25)  | 3 (15)  |
|     | 膀胱腫瘍電気凝固術施行時              |     | 1 (100) | 0 (0)   | 0 (0)   |
|     | その他の膀胱鏡施行時                |     | 7 (70)  | 3 (30)  | 0 (0)   |
| 計   |                           |     | 31 (57) | 16 (30) | 7 (13)  |

両者の間には明らかな差が認められた。そこで疼痛をきたした原因により成績を比較してみた (Table 3)。

A群：尿管結石による疝痛発作時に使用した6回のうち、著効3、有効1、無効2で、全群のうち最も無効例が多かったが、これは疼痛が非常に強いためであろうと思われる。

B群：この群には尿管カテーテル挿入後に疼痛をきたしたものと、疼痛を予防するためにあらかじめ静脈内投与しておいたものが含まれている。著効4、有効4、無効2という成績であり、A群と同様に尿管の疼痛に対しては無効であった症例も認められた。

C群：経尿道的膀胱切石術を施行した症例は尿道狭窄を合併していたため碎石用膀胱鏡の挿入が困難であったため、SA-504を投与し尿道拡張術をおこない、2週間後に膀胱鏡を挿入した。しかし膀胱内に灌流液を20ml注入すると強い疼痛を訴え、それ以上の注入が不能であったためSA-504を7.5mg静脈内投与したところ、1分後には膀胱容量は150mlとなり、約30分間効果は持続したため、完全に結石を摘出した症例である。

D群：膀胱癌2例、腎性血尿2例、前立腺癌3例および急性膀胱炎3例、計10例の膀胱鏡施行時に使用した結果、著効7例、有効3例であった。

しかし、膀胱鏡施行時の疼痛は個体差が大きく、また手技によっても疼痛の程度に差が生ずるために鎮痛剤の効果判定は困難である。そこで私たちは、膀胱癌の診断にて膀胱部分切除術を施行した後、1ヵ月ごとあるいは2ヵ月ごとに同一の術者により膀胱鏡を施行し、膀胱癌再発の有無を検診している21症例を選び、粘膜麻酔のみの場合とSA-504使用時とを比較し、本剤の効果を検討した。本群の効果判定は、膀胱鏡挿入

時、施行中の疼痛、ならびに施行後の排尿痛および尿のしぶりが著明に軽快したものを著効とし、粘膜麻酔のみの場合と比較すれば明らかに軽度であったが、まだかなりの程度の疼痛を訴えたものを有効、変りないとしたものを無効と判定した。その結果、著効を示したものは12例 (60%)、有効5例 (25%) であり、17例 (85%) に効果を認めた。また膀胱癌が再発し電気凝固術をおこなった1例は前回までは腰椎麻酔下で施行していたが、今回はSA-504の静脈内投与のみで施行し著効を示した症例である。

以上のごとく本剤は上部尿路の疼痛には78.9%、下部尿路の疼痛には91.4%に効果が認められた。この成績を他の注射用鎮痙鎮痛剤と比較検討してみた。まず現在最も多く使用されていると思われるN-butylscopolamine bromide (Buscopan®) では、稲田ら<sup>5)</sup>は逆行性腎盂造影法における造影剤刺激の疼痛に対しては9例中8例に著効、1例に有効であり、尿管結石による疝痛発作2例ではいずれも疼痛は消失したと述べている。膀胱鏡検査時の膀胱部の疼痛に対しても、疼痛消失し、膀胱容量も増加し、検査が容易となったとし、Buscopan®の鎮痛鎮痙効果は優れていると報告している。さらにN-butylscopolamine bromide 20mgにSulpyrin 2.5gを配合した複合ブスコパンの効果については、大越・生亀<sup>6)</sup>は尿管膀胱の疼痛8例に使用し、著効1例、有効5例であり、上部尿路の疼痛2例では無効であったと報告し、石神ら<sup>7)</sup>は腎尿管の疝痛発作8例ではいずれも疼痛の緩和を認め、また尿管カテーテル法を施行し疝痛発作をきたした5例でも全例に速やかに疼痛の消退を認めている。

一方、最近合成された鎮痙鎮痛剤のうちの2～3のものと比較検討してみると、まずbevonium methyl-

sulfate (Acabel®) の使用経験の報告では、村田・大橋<sup>8)</sup>は遊走腎による腎疼痛4例に使用し3例に効果を認めている。近藤<sup>9)</sup>は尿管結石による疼痛、逆行性腎盂造影後の疼痛および膀胱鏡後の尿道痛6例に使用し全例に効果を認めたと述べている。pyrodifenium bromide (Padrin®) の使用経験についてみると、江里口<sup>10)</sup>は20例の内視鏡的検査時に使用し、著効20%、有効40%、やや有効30%で、無効は10%であったとし、河西ら<sup>11)</sup>も同じく膀胱鏡検査および尿管カテーテル法時に使用し、膀胱鏡検査時には86.6%に、尿管カテーテル法では70%に効果を認めたと報告している。福田<sup>12)</sup>は各種の疼痛34例に対し pyrodifenium bromide と Sulpyrin の合剤である複合パドリンを静脈内投与し、88.2%に効果を認めたとしている。

以上のように泌尿器科領域における鎮痙鎮痛剤の効果は70~100%の報告がみられるが、比較的多くの症例についての報告では70~90%に効果が認められている。私たちの使用した SA-504 の臨床成績はすでに述べたごとく上部尿路の疼痛には78.9%、下部尿路の疼痛には91.4%に効果を認めており、他剤とほぼ同じか、またはいくらか優れているのではないかと考えられる。

#### 静脈内投与による効果発現までの時間

ラットの静脈内投与時の全身オートラジオグラムでは、各組織中の放射能活性は1分で最高濃度を示しており<sup>4)</sup>、臨床的にも1分前後での効果発現が期待されたが、1分以内は37例中8例(21.6%)、5分以内は37例中22例(59.5%)であり、静脈内投与後5分以内に効果発現したものが過半数であった(Table 4)。

Table 4. 効果発現までの時間

| 分    | 例 数 (%)  |
|------|----------|
| 1    | 8 ( 15)  |
| 5    | 22 ( 41) |
| 10   | 6 ( 11)  |
| 15   | 1 ( 2)   |
| 30   | 0 ( 0)   |
| 効果なし | 7 ( 13)  |
| 不 明  | 10 ( 18) |
| 計    | 54 (100) |

#### 効果持続時間

使用した症例の疼痛は1過性のものが多く持続時間の判定は困難であったが、30分から120分までと考えられた症例が最も多かった(Table 5)。

Table 5. 効果持続時間

| 分    | 例 数 (%)  |
|------|----------|
| 1    | 0 ( 0)   |
| 5    | 0 ( 0)   |
| 10   | 1 ( 2)   |
| 15   | 5 ( 9)   |
| 30   | 16 ( 30) |
| 31以上 | 6 ( 11)  |
| 効果なし | 7 ( 13)  |
| 不 明  | 19 ( 35) |
| 計    | 54 (100) |

#### 副 作 用

##### 1. 血圧に対する影響

25例について静脈内投与前と5分後に血圧を測定し比較してみたが、収縮期圧、拡張期圧ともに一定の傾向は認められず、平均値では収縮期圧 135.8 mmHg→135.9 mmHg、拡張期圧 81.8 mmHg→85.8 mmHg であり、ほとんど影響は認められなかった (Fig. 2)。

##### 2. 脈博に対する影響

27例につき静脈内投与前および5分後に脈博数を測定し比較した結果、全例に脈博数の増加を認めた。平均値では投与前 75.5/min であったが5分後では101.2/min に増加し、34%の増加率であった。しかし自覚的に心悸亢進を訴えたものは1例のみであり、約10分間の安静により治癒した (Fig. 3)。

##### 3. その他の副作用

散瞳、羞明および口渇などの副作用は11例(21.6%)に認められたがいずれも中等度以下で、かつ一過性であり、とくに処置を必要とした症例はなかった (Table 6)。

Table 6. 副 作 用

| 程 度     |  | 冊 | 廿 | + | ± | 計  |
|---------|--|---|---|---|---|----|
| 副作用     |  |   |   |   |   |    |
| 心 悸 亢 進 |  | 1 |   |   |   | 1  |
| 散 瞳     |  |   |   | 2 | 1 | 3  |
| 羞 明     |  |   | 1 |   | 1 | 2  |
| 口 渇     |  |   | 1 | 1 | 3 | 5  |
| そ の 他   |  |   |   |   |   | 0  |
| 計       |  | 1 | 2 | 3 | 5 | 11 |

#### 投与量による臨床成績ならびに副作用の比較

46例に 7.5 mg、8例に 10 mg を静脈内投与したが、臨床成績についてみると投与量による差は認められなかった (Table 7)。

Fig. 2. SA-504 投与による血圧の変化

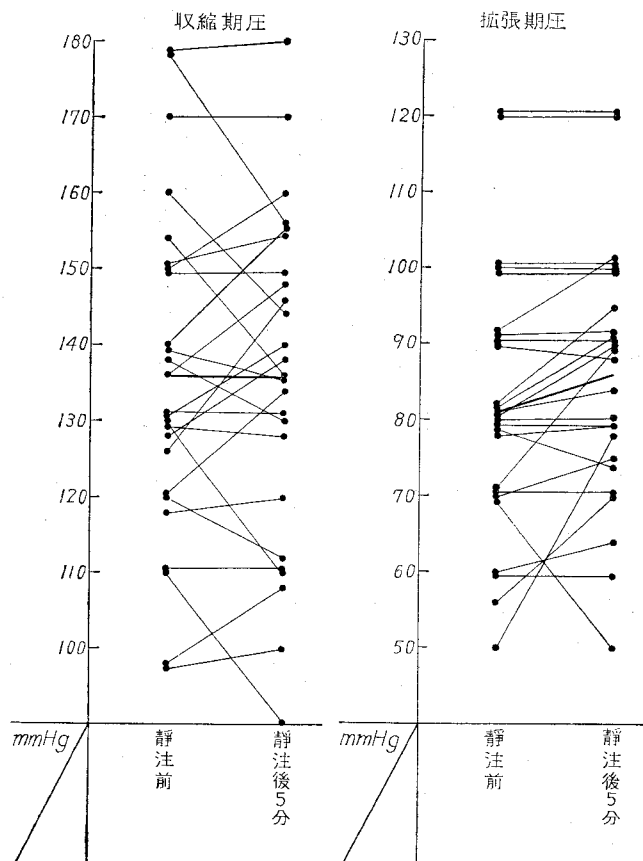


Fig. 3. SA-504 投与による脈搏数の変化

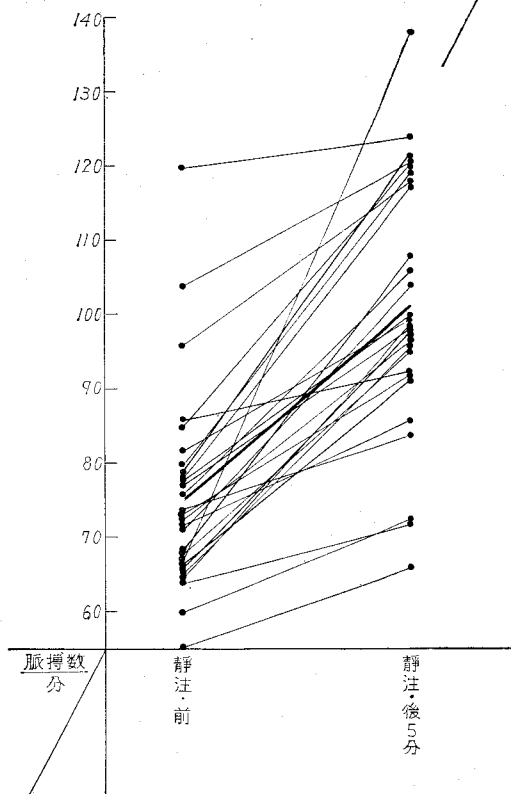


Table 7. 投与量による臨床成績の比較

| 投与量        | 成績 | 著効(%)    | 有効(%)    | 無効(%)   | 計  |
|------------|----|----------|----------|---------|----|
| 7.5 mg 投与群 |    | 27(58.7) | 13(28.3) | 6(13.0) | 46 |
| 10 mg 投与群  |    | 4(50.0)  | 3(37.5)  | 1(12.5) | 8  |

また副作用についてみると、脈搏数の増加は7.5mg投与群では33.2%，10mg投与群では35.8%の増加率であり、両者にほとんど差が認められなかった。しかし脈搏数の増加以外の副作用を認めた症例は7.5mg投与群では8例（17.4%）であったのに対し、10mg投与群では3例（37.5%）であり、10mg投与群のほうが多かった（Table 8）。

Table 8. 投与量による副作用の比較

| 投与量        | 程度 | 卅 | 卅 | + | ± | 計(%)    |
|------------|----|---|---|---|---|---------|
| 7.5 mg 投与量 |    |   | 2 | 2 | 4 | 8(17.4) |
| 10 mg 投与量  |    | 1 |   | 1 | 1 | 3(37.5) |

## 結 語

田辺製薬株式会社研究所において新たに合成された鎮痙鎮痛剤 SA-504 を泌尿器科的疾患に伴う疼痛および内視鏡的操作に伴う疼痛に対し静脈内投与した。その結果、87.0%に効果が認められたが、上部尿路の疼痛と下部尿路の疼痛に分けてみると、前者では78.9%であったが、後者では91.4%に有効であった。

副作用についてみると、全例に脈搏数の増加を認めたが、いずれも一過性であり、心悸亢進を訴えたものは1例のみであった。散瞳、羞明および口渇を認めた症例は21.6%であったが大部分はごく軽度であり、また一過性で、とくに処置を要した症例は認められなかった。

稿を終るにあたり、ご校閲を賜った実戸仙太郎教授ならびにご協力戴いた鈴木騏一講師に深謝する。

## 文 献

- 1) SA-504 文献集による。J. Med. Chem. 掲載予定。
- 2) SA-504 文献集による。Jap. J. Pharmac. 掲載予定。
- 3) SA-504 文献集による。Jap. J. Pharmac. 投稿予定。
- 4) SA-504 文献集による。投稿予定。
- 5) 稲田 務・ほか：総合臨床，5：2281，1956。
- 6) 大越正秋・生亀芳雄：通信医学10：324，1958。
- 7) 石神襄次・ほか：臨床皮泌，13：21，1959。
- 8) 村田 仁・大橋秀世：泌尿紀要，14：594，1968。
- 9) 近藤 厚・ほか：新薬と臨床，17：83，1968。
- 10) 江里口渉：泌尿紀要，16：45，1970。
- 11) 河西 稔・ほか：西日泌尿，32：323，1970。
- 12) 福田泰久：泌尿紀要，16：697，1970。

(1972年4月13日特別掲載受付)