

尿路結石症に対する SPANATE (flopripione) の治験

— 雑犬の尿管収縮運動および血圧におよぼす影響 —

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 清水圭三教授)

近 藤 厚 生*

清 水 圭 三**

SPANATE (FLOPROPIONE), ITS CLINICAL EVALUATION
FOR UROLITHIASIS AND EFFECTS ON URETERAL
PERISTALSIS AND BLOOD PRESSURE IN DOGS

Atsuo KONDŌ and Keizō SHIMIZU

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

(Chairman: Prof. Keizō Shimizu, M. D.)

Thirty-one cases of urolithiasis were treated with the administration of SPANATE (flopripione) and seventeen cases were successfully treated (60.7%). Ninety-three per cent of the stone passed were within 7×8mm in size and their average duration to be passed to the bladder required 16.2 days.

Ureteral peristalsis and blood pressure after intravenous injection of flopripione were observed by means of electromanometer with strain gauge in six dogs. When the dose was greater than 10 mg/kg, peristaltic tonus was weakened and peristaltic frequency was increased. The blood pressure remained unchanged except a slight decrease immediately after the injection of flopripione of the dose over 10 mg/kg.

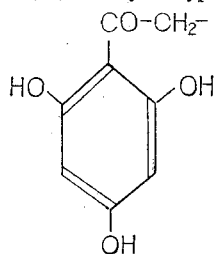
緒 言

尿路結石症は人類誕生以来存在し、われわれを悩ましつづける疾患の一つである。その発生原因、予防、治療法に関しては従来より種々論じられているところである。

今回われわれは尿路平滑筋の抗痙攣作用を有するといわれる SPANATE (flopripione) を臨床的に尿路結石症に対し使用する機会をえたので、基礎的実験 (in vivo) とともに報告する。

SPANATE は 2, 4, 6-trihydroxypropiophenone (flopripione) を一錠中 40mg 含有する青色の糖衣錠である (Table 1)。

Table 1. 2, 4, 6-trihydroxypropiophenone



基 礎 実 験

1 対象と方法

雌雑犬6頭を用い、麻酔は RAVONAL を体重 kg 当り 25~30mg 静脈注射した。そして尿流出量の変化をきたさない程度に5%ブドウ糖をゆっくり点滴静注し、必要に応じて RAVONAL を追加した。Jean-neret²⁾の方法に基づき膀胱外反症を作り、ポリエレン製尿管カテーテル No. 4 Fr. を直視下に尿管へ

* 大学院学生

** 教 授

約 8~10cm 挿入した。

flopropione を pH 8.0 に調整して、種々の割合に溶解し静脈注射した。すなわち 2.5mg/kg : 2 例, 5 mg/kg : 1 例, 10mg/kg : 2 例, 20mg/kg : 1 例, 40mg/kg : 1 例の合計 7 例である。3 例は両側尿管の

収縮運動を、4 例は尿管収縮運動と同時に外腸骨動脈より KIFA の Green-2 のカテーテルを腹部大動脈に挿入し大動脈圧を、電気式ストレンゲージマノメーター法により記録測定した。

2 実験成績

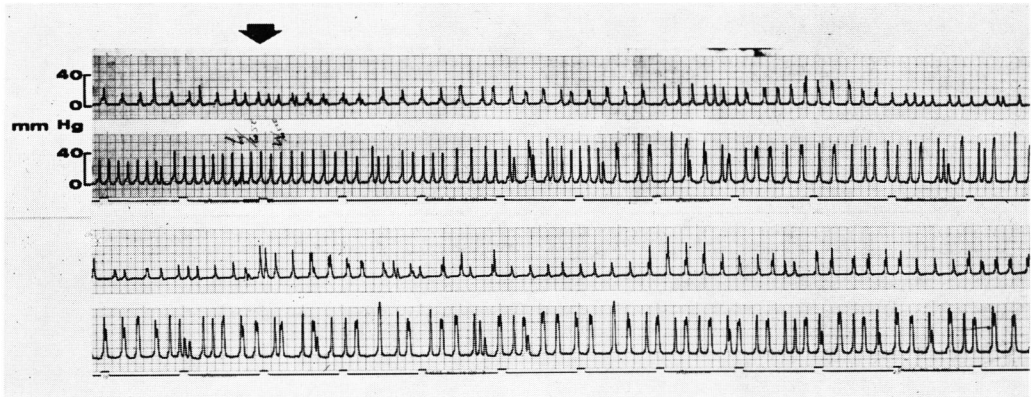


Fig. 1. Intravenous injection of 2.5mg/kg of flopropione in a dog, No. 5, wt : 9kg.
Time signals on the lower edge of the figure are in minutes.

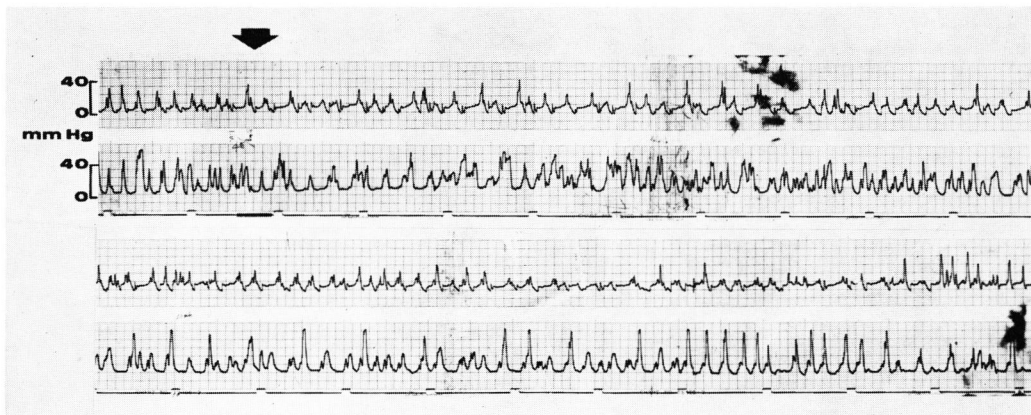


Fig. 2. Intravenous injection of 5.0mg/kg of flopropione in a dog, No. 4, wt : 6kg.

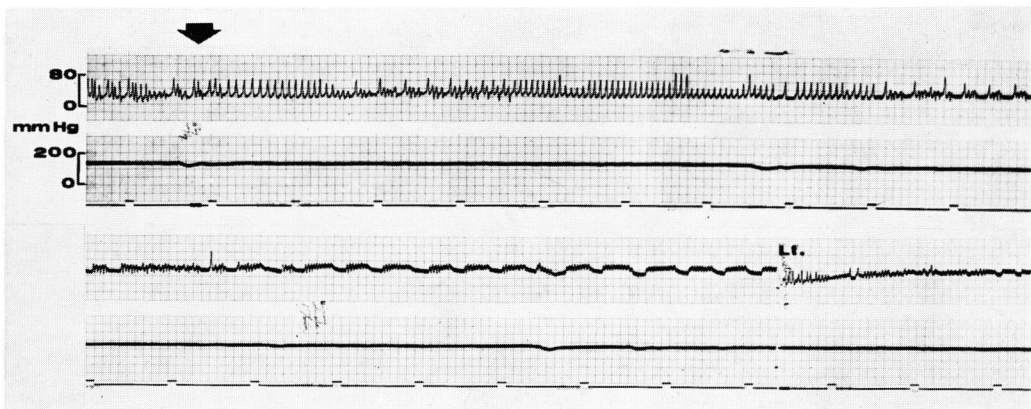


Fig. 3. Intravenous injection of 10mg/kg of flopropione in a dog, No. 2, wt : 9kg.

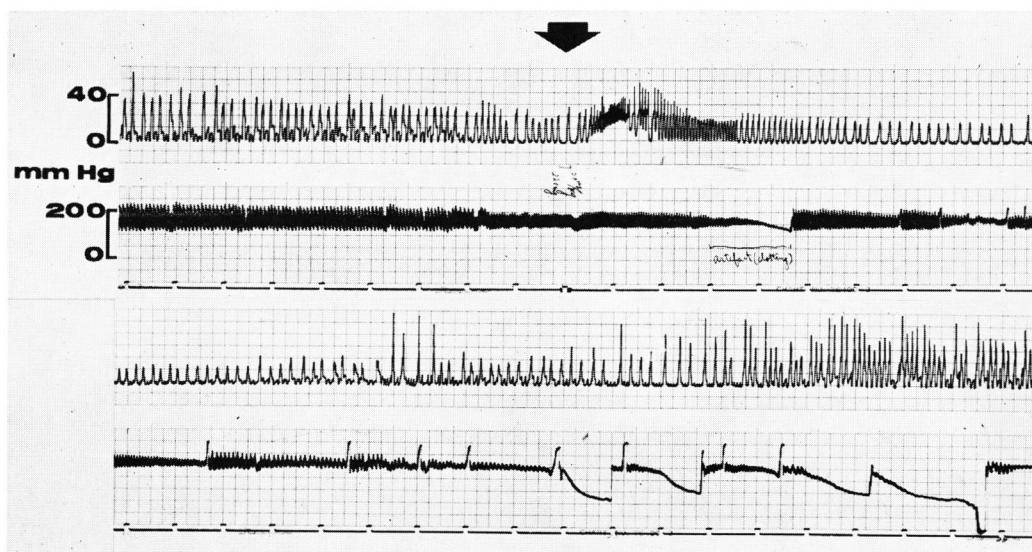


Fig. 4. Intravenous injection of 20mg/kg of flopropione in a dog, No. 7, wt : 11kg.

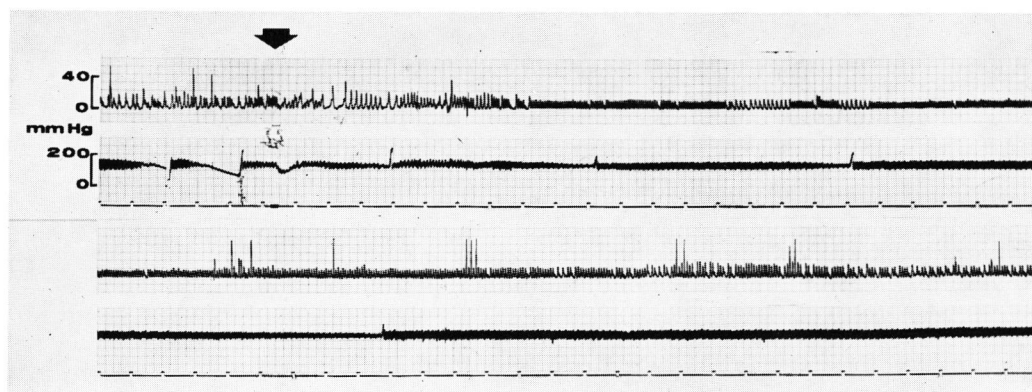


Fig. 5. Intravenous injection of 40mg/kg of flopropione in a dog, No. 5, wt 9kg.

flopropione 2.5mg/kg および 5.0mg/kg を静脈注射すると、イヌの尿管内圧曲線は注射後もほぼ不変の収縮運動をつづけている (Fig. 1, 2). すなわち収縮期振幅および収縮回数ともに変化が認められない。

flopropione 10mg/kg の静脈注射では尿管収縮運動のリズムが8分ごろより乱れはじめた。すなわち尿管休息圧が上昇し、収縮期振幅が減少し、収縮回数が増加した。これはあたかも尿管が痙直状態に陥ったかのようにみえる。血圧は静注時一過性に約 20mmHg 下降した (Fig. 3)。

flopropione 20mg/kg では静注直後、尿管収縮回数、休息圧がともに増加上昇した。次いで約15分間程収縮回数は減少したが、24分後ごろよりふたたび収縮回数は増加しはじめた (Fig. 4)。一方血圧は静注時一過性に約 20mmHg 下降した。

flopropione 40mg/kg では静注後、収縮期振幅は小

さくなり、収縮回数は約2倍に増加した。血圧は同様に静注時一過性に約 40mmHg 下降した (Fig. 5)。

臨床成績

1. 対象および投与方法

患者は Table 2 のとき尿路結石を有する者で、年齢は16才から60才にわたった。投与方法は原則として1日6錠 (240mg : 分3) で最小4日から最大64日間服用させた。併用薬剤は5例に 20% D-mannitol 300ml と活性ビタミン B₁ 100mg の静注を、1例に

Table 2. Patients treated with SPANATE.

	Renal stone	Ureteral stone	Total
Male	5	18	23
Female	0	8	8
Total	5	26	31

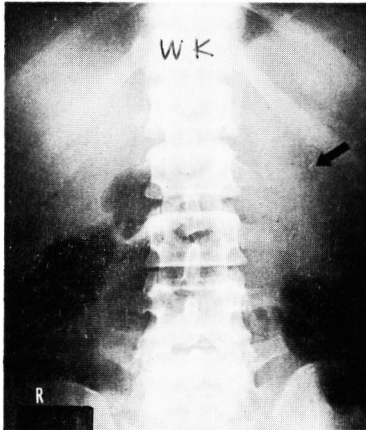


Fig. 6. W. K., 46-year-old male. Left renal stone, 4×5mm in size, was passed five days after the administration of SPANATE.

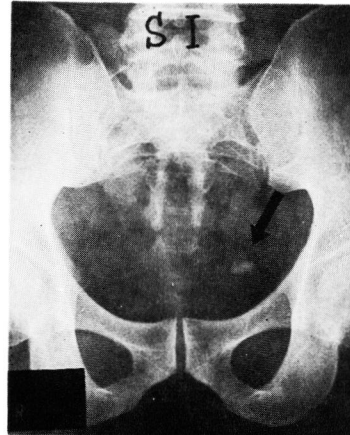


Fig. 9. S. I., 35-year-old male. Left lower ureteral stone, 5×13mm in size, was passed fourteen days after the administration of SPANATE.

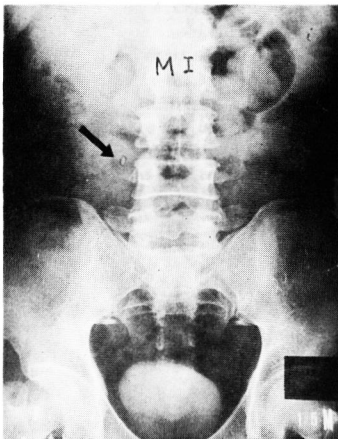


Fig. 7. M. I., 38-year-old male. Right ureteral stone, 3×8mm in size, was passed seventeen days after the administration of SPANATE.



Fig. 10. N. T., 39-year-old male. Right lower ureteral stone, 3×6mm in size, was passed seven days after the administration of SPANATE.

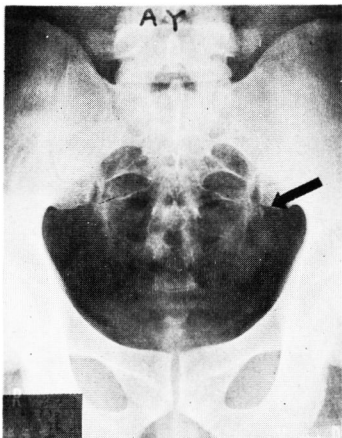


Fig. 8. A. Y., 35-year-old male. Left lower ureteral stone, 3×6mm in size, was passed nine days after the administration of SPANATE.

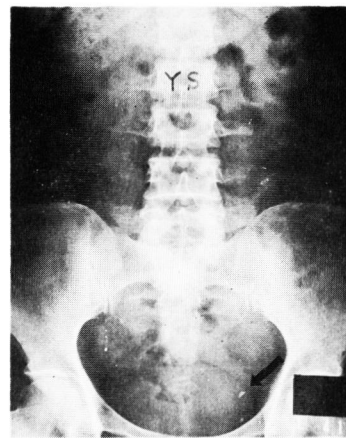


Fig. 11. Y. S., 49-year-old female. Left lower ureteral stone, 4×7mm in size, was passed eighteen days after the administration of SPANATE.

ANTURAN® を（痛風患者）使用した。その他の症例には併用薬剤は使用しなかった。

2. 効果判定基準および治療成績

効果判定は腎結石または尿管結石が膀胱内へ下降したものを「著効 (excellent)」, 結石が 5cm 以上下降したものを「有効 (good)」とした。5cm 以内の下降または結石不動のものを「無効 (non-effective)」とした。

31例中著効は17例, 有効3例, 無効8例であった。追跡不能のもの (non-identified) が3例あった (Table 3)。

Table 3. Results of the treatment with SPANATE.

	Renal stone	Ureteral stone	Total (%)
Excellent	2	15	17(60.7)
Good	0	3	3(10.8)
Non-effective	3	5	8(28.5)
Non-identified	0	3	2

副作用としては1例が口渴を訴えたが、その他に特記すべきものは認められなかった。

次に本剤投与により結石が自然排出した症例を示す。

第1例：W.K. 男子, 46才。左腎結石 (4×5mm)。早朝より左側腹部痛があった。即日入院して本剤1日6錠 (分3) 投与するとともに, 20% D-mannitol 300ml, 活性ビタミン B₁ 100mg の点滴を始めた。5日目に結石は自然排出した (Fig. 6)。

第2例：M.I. 男子, 38才。右尿管結石 (3×8mm)。

右下腹部痛あり。5% 糖 500ml, 20% D-mannitol 300ml, 活性ビタミン B₁ 50mg および本剤6錠投与を10日間続けた。さらに本剤のみ7日間投与し, 結石は自然排出した (Fig. 7)。

第3例：A.Y. 男子, 35才。左尿管結石 (3×6mm)。

左下腹部に痛あり。本剤を1日3錠投与し, 9日目に結石は自然排出した (Fig. 8)。

第4例：S.I. 男子, 35才。左尿管結石 (5×13mm)。

下腹部痛と血尿を訴えた。本剤1日6錠を14日投与し, 14日目に結石は膀胱へ下降した (Fig. 9)。

第5例：N.T. 男子, 39才。右尿管結石 (3×6mm)。

右季肋部に鈍痛あり。本剤1日6錠投与, 7日目に自然排出した (Fig. 10)。

第6例：Y.S. 女子, 49才。左尿管結石 (4×7mm)。

下腹部痛と血尿あり。本剤1日6錠投与と20% D-mannitol 300ml, 活性ビタミン B₁ 50mg の静注を併用し, 18日後に結石は自然排出した (Fig. 11)。

総括および考按

2,4,6-trihydroxypropiofenone は catechol-0-methyl transferase (COMT) の活性を阻害し, アドレナリン作働性神経を介しての向神経性痙攣抑制作用を有するといわれる³⁾。またモルモットの摘出尿管での痙攣抑制作用はかなり強力であるという⁴⁾。

イヌの尿管の in vivo 実験では, flopropione 10mg/kg 以上の静注により, 尿管収縮運動は変化をきたした。すなわち収縮期振幅は減少し, 収縮回数は増加する傾向を認めた。島本ら⁵⁾の in vivo 実験では尿管の内圧が加圧された状態と減圧された状態では一圧力の大きさが不明であるが一 flopropione の尿管収縮運動に対する作用効果が異なるという。すなわち前者では尿管休止期圧の低下と収縮回数の減少をきたし, 後者では収縮期振幅が上昇し, 収縮回数も増加し, 後に収縮回数が減少したという。

結石を有する尿管と正常尿管とでは尿管の収縮運動は本質的に異なるが, 著者の実験では flopropione は尿管の収縮期振幅を下降させ, 減弱した収縮波が数多く出現した。かかる作用により, 結石が除々に下降するのではないかと思われる。

血圧は flopropione 10~40mg/kg の静注時一過性にわずかながら下降したが, すぐもとに復した。Cahen と Boucherle⁶⁾ によれば, イヌで血圧下降 (30%) をうるには 50mg/kg の flopropione を要したという。

いろいろの原因により腎内で形成された結石が膀胱に到達するには3カ所の生理的狭窄部を通過しなければならない。保存的に治療するには水分を多量に摂取させることが最も肝要であり, 尿管は弛緩するとともに蠕動運動を亢進させ, 結石を下方へ送り出すことが必要である。結石の大きさは保存的療法の有効性を左右する大きな要因の一つである。教室の三矢⁷⁾によれ

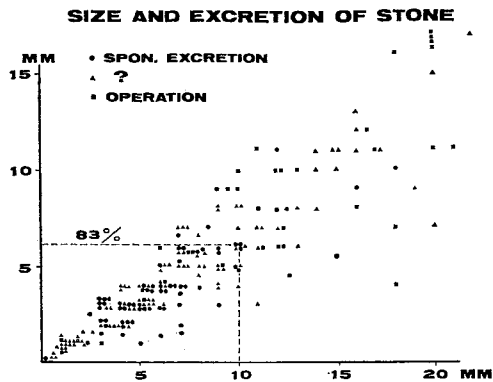


Fig. 12. Eighty-three per cent of the stones passed with the other conservative treatment were within 8×10mm in size, and their average duration to be passed took 48.3 days.

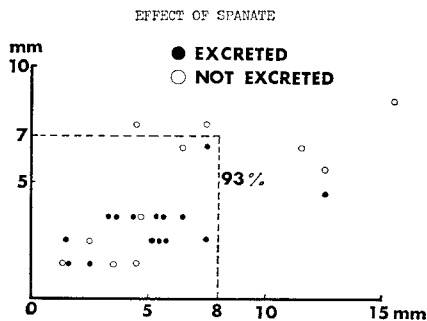


Fig. 13. Ninety-three per cent of the stones passed with the administration of SPANATE were within 7×8mm in size, and their average duration to be passed required 16.2 days.

ば、他剤による保存的療法により自然排出した結石の83%は幅 8mm、長さ 10mm までの大きさであったという (Fig. 12)。今回の成績では、本剤により自然排出した結石の93%までは幅 7mm、長さ 8mm の範囲内に含まれた (Fig. 13)。しかしながら結石が自然排出するまでの時間は前者では平均 48.3 日を要し、後者では

Table 4. Site of stone and duration to be passed to the bladder.

	Number of case successfully treated	Average duration (days)
Stone above the 5th lumbar vertebra	7	28.6
Stone below the sacrum	10	11.6
		16.2

16.2日で明らかに有意の差が認められた。その内訳は第5腰椎の高さより上方に在る結石は7例でその平均日数は28.6日、仙骨高より下方に在る結石は11.6日であった。当然のことながら上方にある結石ほど長期間を要した (Table 4)。無効5例の内4例までは 7×8mm の範囲内に含まれた。これは結石の大きさのみならず結石の形、表面の状態、すなわち平滑であるか凸凹であるかによっても大きく影響をうけるためであろう。結石が尿管壁に嵌とんしたものには、もはやいかなる保存的療法も無効であり、外科的治療が必要とされると考える。

結 語

- 1) 尿路結石症31例に尿路平滑筋の抗痙攣作用を有する SPANATE (flopripone) を使用した。
- 2) 著効17例(60.7%)、有効3例(10.8%)、無効8例 (28.5%) の結果をえた。
- 3) 本剤で自然排出した結石の 93% は 7×8 mm の大きさの範囲に含まれ、排出までに要した平均日数は16.2日であった。
- 4) 6頭の雑犬に flopripone を静脈注射した。10mg/kg以上の静注で尿管の収縮期振幅は下降し、収縮回数は増加するのが認められた。血圧は静注時一過性にわずかに下降した。
- 5) 本剤は尿路結石症に対して有効性の高い薬剤であると考えられる。

終りに臨床面において協力をいただいた教室の三矢英輔助教授ならびに遠州病院泌尿器科部長須山敬二医学博士、および基礎実験に協力をいただいた河村郁雄薬学士に感謝する。

文 献

- 1) Kondo, A. : The contraction of the ureter. I. Observations in normal human and dog ureters. Nagoya J. med. Sci., in press.
- 2) Jeanneret, P. : A modified procedure for assessing separate kidney function in chronic dog preparations with observations on the effect of chronic unilateral venous congestion. J. Lab. & Clin. Med.,

- 38 : 604, 1951.
- 3) 服部圭佑・ほか：Trihydroxybenzenes の COMT 阻害作用. 現代の臨床, **1** : 429, 1967.
- 4) Binet, L. et Stoiesco, S. : Arch. Urol. Clin. Necker. **7**: 1, 1931. Cited by Cahen, R. and Boucherle, A. (1963).
- 5) 島本暉朗・ほか：Flopropione (2, 4, 6-Trihydroxypropiofenone) の平滑筋作用.
- SPANATE 文献集. 日本新薬株式会社 (1968) .
- 6) Cahen, R. et Boucherle, A.: Etude pharmacologique de la trihydroxy 2, 4, 6-propiofenone. Société de Biol., **159** : 112, 1963.
- 7) 三矢英輔：Personal communication.
- (1969年8月9日特別掲載受付)