泌尿紀要15巻11号
1969年11月

新鎮痙鎮痛剤 Spanate の臨床治験

(二重盲検法による薬効試験)

京都大学医学部泌尿器科学教室(主任:加藤篤二教授)
福山拓夫
高橋陽一

京都市立病院泌尿器科
久世益治

大阪済生会中津病院泌尿器科
新井永植

CLINICAL EXPERIENCES WITH SPANATE, A NEW ANTISPASMODIC

Takuo FUKUYAMA and Yōichi TAKAHASHI

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Chairman : Prof. T. Katō, M. D.)

Masuji KUZE

From the Department of Urology, Kyoto Municipal Hospital

Eishoku ARAI

From the Department of Urology, Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka

SPANATE, a new antispasmodic, was applied, and the following results were obtained from a double blind method on its clinical effects.

1) Spanate caused relaxation of the bladder and lowered the intravesical pressure.

2) Its analgesic and antispasmodic effects were confirmed for spastic pains due to urinary calculi.

3) As to side effects, only slight stomach upset was observed. There was no hematological nor hepatological changes due to its administration.

4) Double blind method adopted in our clinical study was thought to be useful in the clinical trial of a new drug.

緒言

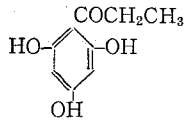
尿路結石症の疼痛に対し,その寛解を目的として種々の鎮痙,鎮痛剤がもちいられている.1962年 Cahen ら[1]は従来の副交感神経遮断剤とは化学構造,作用機序ともに全く異なる新しい鎮痙剤 flopropion を報告したが,今回著者はこれを主成分とした新しい尿路鎮痙剤 Spanate を日本新薬(株)より提供され,その膀胱機能におよぼす影響ならびに臨床効果につき検討したので報告する.

Spanate の組成

Spanate は主成分として1錠中 2,4,6-trihydropropiophene (一般名 flopropion) を 40mg 含有する糖衣錠である.

trihydroxypropiophenone は化学的には trihydroxybenzene に aliphatic chain である propylketone

を導入したものであり，1, 3, 5-trihydroxybenzene およびその誘導体である 1, 3, 5-trimethoxybenzene よりも数倍薬理作用が増強されているといわれる[1]．



2, 4, 6-trihydroxypropiophenone

実験対象および実験方法

（1） 膀胱内圧測定：京都大学附属病院泌尿器科に入院中の女子患者の1例に対し，Lewis の recording cystometer をもちい逆行性膀胱内圧測定を行なった．Spanate は測定30分前に2錠屯服させた．

（2） 一般治療実験：京都大学附属病院泌尿器科，京都市立病院泌尿器科および大阪済生会中津病院泌尿器科に入院または通院し，尿路結石に起因する疝痛あるいは鈍痛を有する患者21例に対し，従来の一般治療実験にしたがい Spanate 1日3錠投与群と6錠投与群とにわけてその効果を検討した．

（3） 薬効検定試験：（a）対象　田附興風会北野病院泌尿器科外来を同じ臨床症状により訪れた患者を来院順に本試験に組入れて対象とした．

（b）試験薬剤および投与方法　本試験は検定対象が薬剤の鎮痛効果であることを考慮し二重盲検法を採用した．試験薬剤は Spanate および inactive placebo で，placebo は乳糖を主成分とし，Spanate とまったく同型，同色の糖衣錠とし，外観，内容物ともに肉眼的には両薬剤とも区別できないように製錠されたものをもちいた．これらの薬剤は第3者の controller により30症例分（Spanate 15症例分，placebo 15症例分）が乱数表によって無作為に割りつけられ，投与順序を示す番号だけが付されて送付されてきた．1日投与量および投与日数は，一般治療実験で得られた経験から1日4錠（毎食後1錠および就寝前1錠），7日間とした．

（c）経過の観察　結石による疼痛を「程度」「頻度」および「持続」にわけて観察したが，問診以外に患者用の調査用紙を用意し，毎日の疼痛状態について患者自身に記入させ，成績判定の際にこれを参考とした．

実　験　成　績

（1） 膀胱内圧におよぼす影響：正常膀胱機能を有すると考えられる女子患者での成績を Fig. 1 および Fig. 2 に示す．Spanate 非投与時の膀胱最大容量は 500ml で，膀胱最高意識圧は 82mmHg であり，bethanechol hydrochloride 2.5mg 筋注により最高意識圧は 86mmHg に達した．他方，Spanate 2錠投与時は膀胱最大容量 550ml，膀胱最高意識圧は 62mm Hg であり，bethanechol hydrochloride 2.5mg 筋注によっても 76mmHg に上昇したにすぎない．

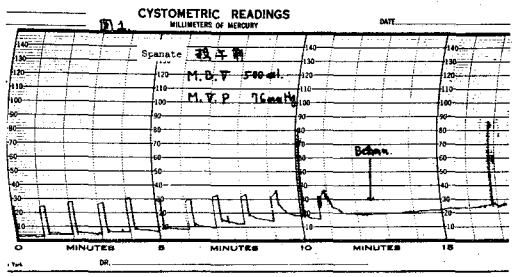


Fig. 1

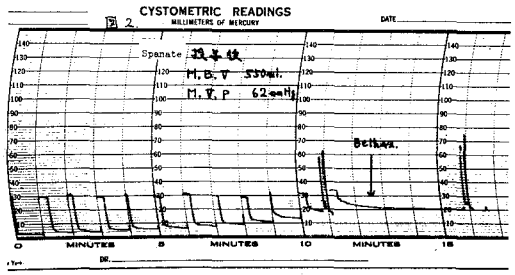


Fig. 2

この成績から Spanate が膀胱を弛緩させる作用を有することがうかがわれ，尿管平滑筋にたいしても同様の効果が期待できるのではないかと思われた．

（2） 一般治療実験成績：Spanate 投与対象症例は Table 1に示すごとくである．性別は男子11例，女子10例，年令は18才より61才にわたり，結石の存在部位は尿管19例，腎盂2例，患側別では左側11例，右側9例，両側1例，投与量別では1日3錠投与群8例，1日6錠投与群13例であった．投与期間は14日以内が過半数をしめるが，94日の長期にわたって投与したものが1例にみられた．

効果の判定は，Spanate 投与期間中疼痛の消失したものを有効，軽快したものをやや有効，疼痛不変のものおよび一度でも増強したものを無効とした．この判定基準によると，Table 2に示すごとく3錠投与群では消失2例，軽快2例，不変4例，6錠投与群では消失4例，軽快5例，不変3例，増強1例であった．したがって，Spanate の有効率は Table 3 に示すごとく3錠投与群では8例中4例有効(50%)，無効4例，6錠投与群では13例中9例有効(69%)，無効4例で，全体としては21例中有効13例，無効8例で有効率62%であった．

Table 1 Spanate 症例一覧

(1) 3錠投与群

番号	氏名	年令	性	主訴	結石部位・径 (cm)	薬剤投与量投与期間	結石の転帰	疼痛の転帰	副作用	備考
1	H.M.	61	♂	下腹部鈍痛	右尿管中部・0.2×0.4	3×7	排石	消失	なし	血液検査，肝機能検査異常なし
2	H.T.	42	♂	腰痛および吐気	右尿管下部・米粒大	3×7	排石	消失	なし	Spanate 投与前 scop. N-butylbr. 3錠投与
3	Y.Y.	18	♂	左側腹部痛	左仙腸関節部・米粒大	3×94	不変	軽快	なし	血液検査，肝機能検査異常なし
4	T.K.	32	♀	右側腹部痛	右尿管上部・0.5×0.7	3×24	不変	軽快	胸やけ	
5	H.S.	55	♀	右側腹部鈍痛	右尿管下部・0.5×0.5	3×14	不変	不変	胸やけ	血液検査，肝機能検査異常なし
6	S.H.	57	♂	右側腹部痛	右腎盂・0.6×0.8	3×14	不変	不変	なし	血液検査，肝機能検査異常なし
7	K.Y.	41	♀	左側腹部痛	左尿管上部・粟粒大	3×7	不変	不変	なし	
8	K.S.	45	♂	左下腹部痛	左仙腸関節部・米粒大	3×7	不変	不変	なし	

(2) 6錠投与群

番号	氏名	年令	性	主訴	結石部位・径 (cm)	薬剤投与量投与期間	結石の転帰	疼痛の転帰	副作用	備考
9	S.M.	33	♀	左下腹部痛	左仙腸関節部・米粒大	6×7	排石	消失	なし	
10	M.T.	19	♀	左下腹部痛	左尿管下部・米粒大	6×14	不変	消失	なし	Spanate 投与前 scop. N-butylbr. 3錠投与
11	H.M.	60	♀	左側腹部痛	左尿管下部・米粒大	6×60	不変	消失	胸やけ	
12	H.S.	48	♀	右側腹部痛	右腎盂内・1.5×0.5	6×14	不変	消失	なし	
13	T.H.	43	♀	左下腹部痛	左腎盂尿管移行部・小指頭大	6×7	不変	軽快	なし	
14	I.O.	53	♂	左側腹部痛	左尿管移行部・0.5×0.3	6×7	不変	軽快	なし	
15	H.K.	35	♂	左側腹部痛	左尿管上部・粟粒大	6×7	不変	軽快	なし	
16	O.S.	63	♂	下腹部痛	右尿管下部・0.8×0.5 左尿管下部・1.0×1.5	6×7	不変	軽快	なし	
17	M.K.	56	♂	左側腹部痛	左尿管中部・1.0×0.5	6×7	不変	軽快	なし	血液検査，肝機能検査異常なし
18	Y.K.	47	♂	右側腹部疝痛	右尿管下部・0.3×0.5	6×7	不変	不変	なし	血液検査，肝機能検査異常なし
19	N.K.	50	♀	左側腹部痛	左尿管下部・0.5×0.7	6×14	2cm下降	不変	なし	
20	H.H.	25	♂	右側腹部痛	右尿管中部・0.3×0.5	6×7	不変	不変	なし	
21	M.K.	38	♀	左腰痛	右尿管下部・米粒大	6×14	不変	増強	なし	

Table 2 Spanate 投与期間内の疼痛の転帰

投与群＼転帰	消失	軽快	不変	増強	計
1日3錠	2	2	4	0	8
1日6錠	4	5	3	1	13
計	6	7	7	1	21

Table 3 Spanate の有効率

投与群＼効果	有効 (%)	無効 (%)
1日3錠	4 (50)	4 (50)
1日6錠	9 (69)	4 (31)
計	13 (62)	8 (38)

結石は4例（3錠投与群2例，6錠投与群2例）に排石がみられたが，そのうち3例は疼痛を自覚せずに自排した．6錠投与群の1例においては投与期間中に疝痛を訴えた．2例において Spanate 投与前に scopolamine N-butylbromide 錠（10mg），1日3錠を投与したがその間1例に疝痛発作をみた．

Spanate 投与前後の一般検血，血清生化学検査，肝機能検査を5例に施行したが，なんら異常は認められなかった．自覚的な副作用は3例に軽度の胸やけを認めたのみであった．

(3) 薬効検定試験成績：

22症例の実験を終了後 controller 立合のもとに code を開封した．

（a）対象患者の内訳　患者はすべて尿管結石症であるが，Spanate 投与群の1例に腎結石の合併をみた．対象患者の一覧は Table 4 に示したごとくであるが，Spanate 投与群11例，placebo 投与群11例であった．これらのうち，解析対象症例 Spanate 投与群

Table 4　薬効検定試験症例一覧

番号	氏名	年令	性	主訴	結石部位	結石径(cm)	疼痛 項目	疼痛 前	疼痛 後	疼痛の転帰	効果の判定	結石の転帰	副作用	薬剤種類	備考
1	S.S.	39	♂	血尿，腹痛	右尿管中部	粟粒大	程度 頻度	1 ＋	1 ＋	不変	無効	不変	なし	P	
2	T.K.	39	♂	左腰部鈍痛	両腎 左尿管下部	粟粒大	程度 頻度	2 卄	1 ＋	軽快	有効	不変	なし	S	
3	T.H.	20	♂	血尿 右側腹部疝痛	右尿管上部	0.7×0.5	程度 頻度	3 ±	3 卄	不変	無効	下降	なし	S	
4	M.O.	45	♂	右側腹部疝痛	右尿管下部	0.5×0.3	程度 頻度	3 ＋	1 ±	軽快	有効	不変	なし	S	
5	H.N.	50	♂	左側腹部鈍痛	左尿管中部	0.5×0.3	程度 頻度	1 ＋	1 ＋	不変	無効	不変	なし	P	
6	I.O.	35	♂	右下腹部疝痛	右尿管下部	粟粒大	程度 頻度	3 ＋	3 卄	不変	無効	不変	眠気，口渇，倦怠感	P	
7	K.T.	32	♂	左側腹部鈍痛	左尿管下部	粟粒大	程度 頻度	2 ＋	0 －	消失	著効	不変	口渇	S	
8	T.T.	38	♂	左側腹部疝痛	左尿管上部	0.7×0.5	程度 頻度	3 卄	1 ±	軽快	判定不能	不変	なし	S	scop. N-bytylbr. 複合錠2錠併用
9	M.S.	46	♂	右側腹部鈍痛	右尿管下部	0.4×0.3	程度 頻度	2 ＋	1 ±	軽快	有効	不変	なし	P	実験終了後排石確認
10	A.N.	51	♂	左側腹部鈍痛	左尿管中部	0.5×0.2	程度 頻度	1 ＋	2 卄	増強	無効	不変	なし	P	
11	Y.M.	34	♂	右下腹部疝痛	右尿管下部	0.2×0.1	程度 頻度	2 ＋	0 －	消失	著効	排石	なし	S	
12	G.T.	32	♂	疼痛なし	左尿管下部	粟粒大	程度 頻度	0 －	0 －	—	判定不能	不変	なし	P	
13	H.U.	38	♂	左下腹部鈍痛	左尿管下部	粟粒大	程度 頻度	2 ＋	2 ＋	不変	無効	不変	なし	S	
14	S.F.	52	♂	左腰部鈍痛	左尿管下部	0.3×0.3	程度 頻度	1 ±	1 ＋	不変	無効	不変	なし	P	
15	H.K.	50	♂	左側腹部鈍痛	左尿管中部	0.6×0.4	程度 頻度	2 ＋	1 ±	軽快	有効	不変	口渇	S	
16	M.U.	29	♂	右下腹部鈍痛	右尿管下部	小指頭大	程度 頻度	2 ＋	1 ＋	軽快	有効	不変	なし	P	
17	M.H.	26	♂	左側腹部鈍痛	左尿管中部	0.9×0.6	程度 頻度	3 卄	3 卄	不変	無効	不変	なし	P	scop. N-butylbr. 複合錠2錠併用
18	S.O.	45	♀	左側腹部鈍痛	左尿管下部	粟粒大	程度 頻度	2 卅	0 －	消失	著効	不変	なし	S	実験終了後排石確認
19	S.S.	39	♂	腰部鈍痛	右尿管中部	粟粒大	程度 頻度	1 ±	1 ±	不変	無効	不変	なし	P	
20	H.H.	50	♂	左側腹部鈍痛	左尿管中部	0.5×0.3	程度 頻度	1 ＋	1 ＋	不変	無効	不変	なし	S	
21	K.H.	25	♂	左側腹部鈍痛	左尿管上部	0.7×0.4	程度 頻度	2 卄	2 卄	不変	無効	不変	なし	P	
22	T.F.	27	♂	重圧感	右尿管下部	0.4×0.4	程度 頻度	1 ±	1 ±	不変	無効	不変	なし	S	

疼痛の程度：3：はげしい痛みのため寝こむ．　2：かなり強い痛みがあるが，寝こむ程ではない．
1：にぶい痛みや，重圧感がある．0：痛みなし．
疼痛の頻度：卅：1回/1時間以上　卄：1回/6時間以上　＋：1回/1日以上
±：1回/1日以下　－：痛みおこらず

Table 5　Spanate 投与群および placebo 投与群内訳け

	項　目	Spanate 投与群	placebo 投与群
年令	20～29才	2	3
	30～39才	4	3
	40～49才	2	1
	50才以上	2	3
性	男	9	10
	女	1	0
結石径	径 ＜5mm	9	8
	径 ≧5mm	1	2
疼痛	鈍　痛	7	9
	疝　痛	3	1

10例，placebo 投与群10例の年令，性，結石径，疼痛の種類についての分類は Table 5 のとおりで，性別を除く患者の諸因子は両群にほぼ均等に分布していた．

（b）効果の判定　疼痛の「程度」，「頻度」，および「持続」の経過を患者が調査用紙に記入し，この調査用紙をもとに効果の判定をおこなったが，今回は疼痛の「程度」および「頻度」の推移を基本に，疼痛の消失した例を著効，疼痛が明らかに軽快した例を有効，疼痛が不変あるいは増強した例を無効の3段階にわけ疼痛の「持続」の推移は参考程度にとどめた．これは疼痛の持続時間の記入もれが多くみられたことによるが，この種の実験においては，患者にとって面倒な調査項目はあまり意味がないことを示すものと考えられる．

（c）成績の総括　試験薬剤別の成績は Table 6 に総括した．すなわち，Spanate 投与群では10例中著効2例，有効4例，無効4例で有効率は60%，placebo 投与群では有効2例，無効8例で有効率は20%であった．

この成績につき直接確率計算法で，Spanate の鎮痙，鎮痛効果が placebo のそれよりもすぐれていると結論したときの危険率を計算すると，$P=0.085$ となり，したがって危険率10%以下で Spanate は placebo に比して有意差ありという結果をえた．

Table 6　Spanate 投与群および placebo 投与群の有効率

	著効 (%)	有効 (%)	無効 (%)	合計
Spanate 投与群	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)	10
Placebo 投与群	0 (0%)	2 (20%)	8 (80%)	10

	S
P	※

※　有意差あり（$P<0.10$）

試験薬剤投与期間中の結石の転帰については，Spanate 投与群で排石1例，下降1例が認められたが，placebo 投与群を含めて他の症例では結石位置に変化はみられなかった．

（d）併用薬剤　試験薬剤投与期間中は他の鎮痙，鎮痛剤の併用は極力避けたが，やむをえず scopolamine N-butylbromide 複合錠を併用した例が Spanate 投与群に1例，placebo 投与群に1例あり，前者では疼痛が軽減したが，後者では疼痛にはなんら改善はみられなかった．

（e）脱落　Spanate および placebo 投与群ともに脱落が1例ずつあるが，Spanate 投与群の1例では scopolamine N-butylbromide 複合錠を併用したため，Spanate の薬効としては判定不能としたものであり，placebo 投与群での1例は，はじめから疼痛がなかったために効果を判定しえなかったものである．なお試験期間中途中で来院しなくなった例は皆無であった．

（f）副作用　Spanate 投与群の2例で口渇がみられたが，placebo 投与群の1例でも口渇，眠け，倦怠感が発現していることから，口渇は Spanate に特有なものとは考えがたい．

考　　按

従来，尿路結石による疼痛に対しては，atropine 製剤あるいは morphine 製剤がもちいられているが，morphine 類は別にしても atropine 製剤は尿路系に対しては的確な鎮痙，鎮痛作用を発揮しがたいといわれている．

尿路平滑筋の自律神経系は他の平滑筋臓器と同じく交感，副交感神経の二重支配下にあり，副交感神経の刺激により，尿管内圧の増大がおこり，逆に副交感神経の遮断により尿管内圧が低下することが知られている．一方，交感神経刺激作用についてはイヌでの in situ の実験では catecholamine 投与により尿管運動が抑制され，内圧も低下することが報告されている[2]．

Spanate の成分である 2, 4, 6-trihydroxypropiophenone は papaverine 様の向筋性の鎮痙作用[1]と catecholamine を失活させる酵素の一種である COMT (catecholamine-0-me-

thyltransferase）の阻害作用[3]による adrenaline 作働性神経を介しての鎮痙作用[2]を併有するとされており，内外において消化器系の痙攣性疾患に適用されているが，今回われわれは本剤の泌尿器科領域における臨床応用について検討を試みた．

まず基礎実験として人間の膀胱運動におよぼす影響を観察し，1例のみの成績ではあるが，Spanate は膀胱を弛緩させ，内圧を低下せしめる作用を有することを認めた．

ついで臨床的な有効性の検討をおこなったが，対象が疼痛という他覚的に証明が困難な症状であることから，薬剤の効果判定には客観的な比較試験を行なう必要を認め，placebo をもちいた二重盲検法による薬効検定試験を企図した．

pre-test として従来の一般治療実験方式で Spanate 1日3錠投与群と1日6錠投与群にわけて臨床効果を比較し，3錠投与群では有効率50%，6錠投与群では有効率69%で，明らかに6錠投与群のほうが有効率が高く，本剤の用量としては1日6錠が適当と考えられ，また口渇以外には認むべき副作用がないことが示された．

この成績に基づいて Spanate の薬効検定試験を実施したが，今回は Spanate の真の薬効がどの程度の用量で現われるかを検討することを主目的に，Spanate の1日用量は4錠を採用した．症状が疼痛という自覚症状である性質上，経過の観察には患者の訴えが主になることから，疼痛を「程度」，「頻度」，「持続」にわけて患者自身に記入させた調査表をもとに効果の判定をおこなったが，結果的には疼痛の「程度」および「頻度」の推移を基本的な判定対象事項とした．

成績については従来どおりの有効率で集計してみると Spanate 投与群は有効率60%，placebo 投与群では有効率20%であり，有意差検定によれば Spanate が placebo より鎮痙，鎮痛効果においてすぐれていることが10%以下の危険率で結論できた．疼痛一般に対する placebo の反応率については従来の報告では15～40%とされている[4]が，泌尿器科領域の痙攣性疼痛を対象とした今回の著者の経験では20%であった．

今回の trial では Spanate の用量を低用量にしたことおよび症例数が少なかったことなどで，必ずしもじゅうぶん満足すべき結果とはいいがたいが，危険率10%以下で有意な成績をえたことから Spanate の泌尿器科領域の鎮痙，鎮痛剤としての有効性はほぼ確認されたと考えられる．なお，本剤の副作用については軽度の胸やけがみられているが，薬効検定試験のさいには Spanate 投与群に胸やけは認められていない．また口渇については Spanate, placebo 両投与群にみられていることから Spanate に特有なものとは考えられない．

結　語

新しい鎮痙鎮痛剤 Spanate の泌尿器科領域における効果を検討した結果，下記の成績をえた．

(1) Spanate は膀胱に対して弛緩作用を現わし，内圧を低下させる作用を有する．

(2) Spanate は尿路結石に起因する痙攣性疼痛に対し，明らかに鎮痙，鎮痛効果を有する．

(3) 副作用としては軽度の胸やけがみられる程度で，血液，肝機能にもなんら障害をおよぼさないと考えられる．

(4) 鎮痙鎮痛剤の新しい臨床試験としての二重盲検法は泌尿器科領域においても向後さらに広くもちいられるべき方法である．

文　献

1) R. Cahen et al.: Societe de Biologie, **157**: 112, 1963.
2) 島本・ほか：現代の臨床，**1**：764，1967.
3) 島本・ほか：現代の臨床，**1**：429，1967.
4) 鈴木哲哉：臨床薬理学，南江堂，1965.

(1969年10月9日特別掲載受付)