

新しい非ステロイド性消炎剤 TAB (BCP) の 整形外科領域における臨床経験

京都大学医学部整形外科科学教室

伊藤 鉄夫 ・ 赤星 義彦

大上 治彦 ・ 岡 正典 ・ 藤川 重尚

〔原稿受付：昭和40年1月7日〕

Clinical Experiences with a New Non-Steroidal Anti-inflammatory Agent, "TAB" in the Orthopedics

by

TETSUO ITO, YOSHIHIKO AKAHOSHI,

HARUHIKO OUE, MASANORI OKA and SHIGEHISA FUJIKAWA

From the Department of Orthopedic Surgery, Kyoto University Medical School

The post-operative recovery of function is an extremely important problem in the field of orthopedic surgery, and not a few cases are encountered in which the therapeutic results are far from satisfactory due to residual local swelling following trauma or operation. Especially, in the surgery of the hand and in compound fracture of the bone and joints, it is almost impossible to prevent the aseptic inflammation or edema due to tissue damage no matter how atraumatic the procedure may be. At the present time, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents are being used with the aim of eliminating the development of the post-operative swelling, but an entirely satisfactory agent has not yet been made available, and a more potent agent is desired.

"TAB", containing 100 mg of BCP, 5-n-butyl-1-cyclohexyl-2,4,6-trioxoperhydropyrimidine ($C_{14}H_{22}O_3N_2$), is a new non-steroidal anti-inflammatory agent which has been developed by the Pharmacological Laboratory, Institute for Chemical Research, Kyoto University, Department of Medicinal Chemistry, Gifu College of Pharmacy and Takeda Chemical Industries, Ltd. "TAB" is highly effective in inhibiting localized edema in an animal experiment and a high serum concentration is maintained for a considerable period of time. There has been no report of clinical trials of this agent. The purpose of the present study is to evaluate "TAB" in edema or swelling following the trauma and surgical operation in the extremities.

CLINICAL EVALUATION :

A total of fifty post-traumatic and post-operative cases in which local swelling was assumed thickly to occur were selected as the subjects. "TAB" were administered orally in the form of capsules containing 100 mg. The dosage was 600 mg per day in adults and 300 mg in children for 10 successive days. As the control, similar sixteen cases were selected and were given the placebo.

In order to estimate the inhibiting ratio in numerical figures, a 2 cm × 2 cm square was drawn close to the operation wound or the distal part of the fracture site in cases of which closed reduction were employed. In estimation of the inhibiting ratio,

the area of original square was taken as 1.0 and the daily change of the area was measured in numerical figures. And also, the clinical disturbance produced by the persistence of the local swelling was observed in detail. The analgesic and antipyretic effects, the blood picture, coagulation time, bleeding time and side effects were also carefully examined.

RESULTS AND SUMMARY :

1) Inhibiting ratio of the edema and swelling in total cases were shown in Table 1. A decrease to less than 1.0 within 7 days was 53.3% in the control group, whereas in the treated group, a value of less than 1.0 was found in all the cases and 45.2 % showed a return to the pre-surgery condition within 4 days (Table 2). A comparison of similar cases showed that the swelling in the treated cases disappeared more promptly than the control (Fig. 1, 2). As to the clinical disturbances, much less symptoms were seen in treated cases than in control in early stage, 49% of treated cases showed marked prevention of the swelling.

2) Administration of the agent from prior to surgery showed more effective inhibiting ratio of the edema than that of the post-operative administration as shown in Table 5. Therefore, it will be recommended to prescribe the agent from one day before the surgery to intensify the effect against the edema arising from the tissue damages at the time of surgery.

3) Antipyretic effect of the agent was seen in some cases by the administration (Fig. 4, 5 and Table 6). The analgesic effect noted with the clinical trial is assumed to be due to a secondary one, resulting from the anti-inflammatory effect of the agent (Table 7).

4) No side effects were observed with the doses used.

I. 緒 言

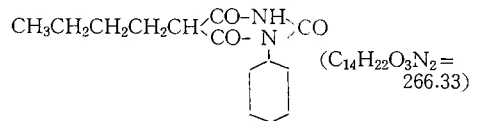
整形外科の臨床において、外傷および手術後における腫脹がその疾患の治療成績を著しく低下させるような症例にしばしば遭遇する。特に脊椎外科、手の外科、四肢骨・関節の損傷あるいは大量の骨移植を必要とする手術等においては、局所の腫脹が治療成績にかなり重要な影響を与えるものである。近年これらの腫脹を予防し、又その速かな消滅をはかる目的で数種の薬剤が登場しており、既に臨床に用いられているが、一層強力で且つ副作用の少ない腫脹抑制剤の出現が強く期待されている。

TAB はこの様な期待と要求に応ずる非ステロイド性消炎剤として、このたび京都大学化学研究所薬理研究室藤村（現岐阜大学医学部薬理学教室）および岐阜薬科大学薬品化学教室千田・和泉と武田薬品工業株式会社の協同研究によつて開発されたものである。本剤は種々の動物実験の結果、強力な腫脹抑制作用を有している事が証明されたが、我々は今回武田薬品工業株

式会社から内服用カプセル剤 TAB の提供を受け、整形外科領域における臨床実験を試みたが、優れた効果を認めたので、ここに報告する。

II. TAB の組成と薬理作用

TABは1カプセル中にBCP 100mgを含むカプセル剤である。BCPは5-n-butyl-1-cyclohexyl-2,4,6-trioxoperhydropyrimidineで



の化学構造を有しているが、動物実験においては、消炎作用が強力で特に局所の浮腫の消滅に著しい速効性を示し、血中濃度もかなりの持続性を有している。且つ又毒性は極めて少ないことが証明されている。

III. 実験対象

術後の局所性腫脹が予想される手術症例並びに新鮮

表 1

(I) 投 与 群
(II) 入 院 患 者

* 1 術後始めて平熱となつた日

* 2 術後白発痛が消失した日

症 例	年 令	性 別	病 名	術 式	投与量 (1日量)	術前 投与 日数	抑 制 効果	* 1 解熱	* 2 鎮痛	副作用	備 考	腫 脹 率 の 推 移									
												術後 1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日
1	62	♂	前腕骨仮関節	骨移植術	600mg	1日	+	全て平熱	4日目	—		1	1.01	0.98	0.96	0.95	0.95	0.93	0.93	0.93	0.93
2	29	♀	変形性股関節症	関節固定術	600	1	+	5日目	4	—		//	1.05	1.02	0.98	0.96	0.95	0.95	0.95	0.93	0.93
3	5	♀	先天性股脱	臼蓋形成術	300	1	+	5	3	—		//		1.05	1.02	1.00	0.99	0.98	0.98	0.96	0.95
4	56	♀	肩甲骨腫瘍の疑い	試験切片切除術	600		+	5	4	—		//	1.00	0.98	0.98	0.95	0.95	0.95	0.95	0.93	0.93
5	58	♀	変形性股関節症	関節固定術	600		+	8	3	嘔吐、6日 目まで快 目、胃部 不快感 まで		//	1.12	1.10	1.05	1.03	1.02	0.98	0.96	0.95	0.95
6	50	♀	大腿メゼンヒモーム	大腿切断術	600	2	+	6	2			//	1.05	1.03	1.00	0.95	0.95	0.93	0.93	0.93	0.90
7	22	♂	膝半月板損傷	半月板切除術	600	2	+	4	5	—		//	1.02	1.02	1.00	1.00	0.98	0.98	0.95	0.95	0.95
8	14	♂	感染性大腿骨頸部骨折	搔爬術	600	1	+	全て平熱	2	—		//	1.02	1.00	1.00	0.95	0.95	0.93	0.93	0.93	0.90
9	18	♀	拇趾外反	骨切り術	600		+	4	4	—											
10	20	♂	脊椎分離症	後方固定術	600	1	+	膀胱炎	4	—		//			1.02	1.00		0.98			0.96
11	9	♂	下腿内反	プレート抜去	300	1	+	5	4	—		//	1.10	1.15	1.10	1.05	1.03	0.98	0.98	0.98	0.95
12	14	♂	中足骨線維肉腫	切除・骨移植術	600	1	+	10	3	—		//			1.00	1.00	0.98	0.96	0.96	0.95	0.93
13	56	♂	下腿骨骨折	螺子抜去	600		+	5	3	—		//	1.00	0.98	0.98	0.93	0.93	0.93	0.91	0.91	0.91
14	8	♂	大腿骨骨折	キynchャー抜去	300	1	+	6	3	—		//	0.98	0.98	0.95	0.95	0.93	0.91	0.91	0.91	0.88
15	20	♂	脊椎分離症	後方固定術	600		+	6	5	—		//			1.02	0.98		0.95			0.95
16	11	♂	上腕骨線維性骨炎	切除・骨移植術	300		+	7	4	—		//	1.00	1.00	0.98	0.96	0.96	0.93	0.91	0.91	0.88
17	10	♀	先天性内反足	腱延長・腱移植術	300		+	6	5	—											
18	13	♀	変形性股関節症	関節固定術	300	1	+	膀胱炎	6	—		//		1.10	1.10	1.08	1.05	1.00	0.95	0.93	0.93
19	16	♂	趾骨軟骨肉腫	趾骨剔出・骨移植術	600	1	+	8	4	—											
20	15	♂	上腕骨髁上骨折	骨接合術	600	2	+	3	4	—		//	1.21	1.21	1.10	0.98	0.95	0.91	0.88	0.85	0.85
21	52	♀	変形性股関節症	関節固定術	600	1	+	4	4	—		//	1.15	1.12	1.08	1.08	1.03	0.98	0.96	0.95	0.95
22	27	♂	腰部椎間板ヘルニア	椎弓切除術	600	1	+	3	4	発疹、8日 目のみ		//	1.03	1.01	1.00	0.98	0.98	0.95	0.95	0.95	0.95
23	61	♂	踵骨骨折	整復・骨移植術	600	2	+	6	3	胃部不快 感、3日 まで		//	1.10	1.07	1.03	1.01	0.95	0.95	0.93	0.93	0.91
24	62	♂	下腿骨仮関節	骨移植術	600		+	4	3			//	1.03	1.01	1.00	1.00	0.98	0.95	0.95	0.93	0.93
25	37	♂	下腿骨踝部外転骨折	螺子抜去	600	1	+	全て平熱	5	—		//	1.00	1.00	0.98	0.95	0.95	0.95	0.93	0.91	0.91

26	17	早	変形性股関節症	臼蓋形成術	600		+	3	3	—	術後3ヵ月より投与	〃	1.08	1.03	1.01	0.98	0.98	0.95	0.93	0.91	0.88
27	34	古	下腿骨骨折	骨接合術	600	1	+	3	3	—		〃	1.05	1.03	1.00	1.00	0.98	0.95	0.93	0.93	0.93
28	42	古	大腿骨線維肉腫	骨移植術(切除術後)	600		+	5	4	—		〃	1.21	1.13	1.10	1.05	1.03	1.00	0.98	0.98	0.95
29	62	古	下腿骨仮関節	骨移植術	600		+			—		〃	1.00	0.98	0.95	0.95	0.95	0.93	0.90	0.90	0.90
30	17	古	先天性内反足	ステーブル拔去	600		+	3	4	—		〃	1.08	1.11	1.11	1.05	1.03	0.98	0.98	0.95	0.95
31	33	古	下腿骨粉碎骨折	ギブス固定	600		+			—		〃	1.15	1.15	1.13	1.10	1.10	1.05	1.03	1.03	1.01
32	22	古	内反膝	骨切り術	600	1	+	5	4	—		〃	1.13	1.10	1.10	1.05	1.03	1.00	1.00	0.97	0.95
33	48	早	膝関節拘縮	四頭筋形成, 中間挿入膜(ポリエチレン)	600	1	+	4	4	—											
34	14	古	大腿骨骨折	骨接合術	600	1	+	4	3	—		〃	1.05	1.01	1.01	1.00	0.98	0.98	0.95	0.95	0.94
35	5	早	上腕骨外髁骨折	骨接合術	300		+	3	4	—		〃	1.15	1.15	1.11	1.05	1.03	1.00	0.98	0.95	0.95
36	54	早	変形性股関節症	臼蓋形成術・骨切り術	600	1	+	7	7	—		〃	1.10	1.10	1.08	1.05	1.02	1.00	1.00	1.00	0.98
37	44	早	胸腰椎カリエス	術後肋膜炎			解熱+			—	術後5週より投与										
38	20	古	尺骨神経麻痺	神経縫合術・腱移行術	1,200		+	3	3	—											
39	9	早	肘関節拘縮	三頭筋形成術	300		+	3	4	—											
40	50	早	変形性股関節症	関節固定術	600		+	5	4	—		〃	1.10	1.07	1.05	1.03	1.00	1.00	0.97	0.95	0.95

回 外 来 患 者

症 例	年 令	性 別	病 名	術 式	投与量 (1日量)	術前腫脹 抑制効果 日数	* 1		副作用	備 考	腫 脹 率 の 推 移									
							解熱	鎮痛			術後 1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日
41	13	古	上腕骨上骨折	徒手整復術	600mg		+		—		1				1.00					0.81
42	19	古	腓骨骨折	ギブス固定	600		+		—		〃				0.90					0.85
43	17	古	脛骨骨折	ギブス固定	600		+		—		〃				1.01		0.97			0.90
44	22	古	下腿骨外転骨折	ギブス固定	600		+		—		〃				1.00		0.99			0.95
45	20	古	足関節捻挫	副子固定	600		+		—		〃				0.98		0.95			0.85
46	19	早	第5中足骨骨折	ギブス固定	600		+		—											
47	38	古	陈旧性踵骨骨折		600		—		—		〃				1.00		1.00			1.00
48	23	早	足関節捻挫	副子固定	600		+		—		〃				1.00		0.96			0.90
49	37	古	下腿骨開放骨折兼感染		600		—		—		〃				1.03					1.01
50	16	早	足関節捻挫	湿 布	600		+		—		〃				1.01		0.98			0.95

(II) 対 照 群 (IV錠投与)

(1) 入 院 患 者

症 例	年 令	性	病 名	術 式	* 1	* 2	副作用	腫 脹 率 の 推 移										
					解熱	鎮痛		術後 1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	
51	32	♂	下 腿 骨 骨 折	骨 接 合 術	3	3	—	1	1.12	1.10	1.10	1.08	1.05	1.03	1.01	1.00	0.98	
52	12	♂	内 反 肘	骨 切 り 術	4	4	—	〃			1.10	1.10	1.05	1.02	1.01	1.00	0.98	
53	8	♂	大 腿 骨 仮 関 節	骨 移 植 術	膀胱炎	3	—	〃	1.12	1.12	1.10	1.10	1.08	1.05	1.03	1.00	1.00	
54	20	♂	鎖 骨 骨 折	骨 接 合 術	3	4	—											
55	15	♂	大 腿 骨 骨 頭 壊 死	大 転 子 改 造 術	5	5	—	〃	1.08	1.09	1.03	1.00	0.98	0.95	0.91	0.88	0.85	
56	51	♀	変 形 性 股 関 節 症	関 節 固 定 術	7	5	—	〃	1.18	1.15	1.15	1.11	1.07	1.01	1.00	0.98	0.95	
57	42	♂	大 腿 骨 線 維 肉 腫	切 除 術	5	4	—	〃	1.26	1.22	1.15	1.10	1.03	1.00	0.98	0.96	0.96	
58	9	♀	先 天 股 脱	関 節 形 成 術	6	7	—	〃		1.18	1.15	1.13	1.10	1.08	1.05	1.03	1.01	
59	20	♀	大 腿 骨 骨 折	骨 接 合 術	6	5	—	〃	1.08	1.10	1.10	1.08	1.05	1.03	0.98	0.98	0.95	
60	26	♂	下 腿 骨 仮 関 節	骨 移 植 術	7	7	—	〃	1.08	1.08	1.05	1.05	1.03	1.00	1.00	0.98	0.95	
61	62	♂	踵 骨 骨 折	抜 釘	4	5	—	〃	1.08	1.08	1.08	1.05	1.03	1.00	1.00	1.00	1.00	
62	25	♂	前 腕 骨 仮 関 節	骨 移 植 術	5	6	—	〃	1.13	1.08	1.05	1.05	1.03	1.00	0.98	0.95	0.95	
63	45	♀	変 形 性 股 関 節 症	抜 釘	4	4	—	〃	1.10	1.08	1.05	1.03	1.00	1.00	0.98	0.96	0.93	
64	36	♂	両 踝 部 骨 折	抜 釘	4	4	—	〃		1.10	1.06	1.00	1.00	1.00	0.98	0.98	0.98	
65	24	♂	内 反 膝	骨 切 り 術	6	7	—	〃	1.15	1.13	1.11	1.08	1.05	1.00	1.00	0.97	0.95	
66	22	♂	大 腿 骨 巨 細 胞 腫	骨 移 植 術 (切除術後)	7	6	—	〃	1.08	1.10	1.08	1.08	1.05	1.03	1.03	1.01	1.01	

外傷例を選んで実験の対象とした。疾患名、治療法、薬剤の効果は表1の如くで投与群50例、対照群16例、計66症例について本剤の効果、副作用について検討した。効果判定のための検討事項に影響を及ぼすと思われるような重篤な内科的疾患を有するものおよび妊婦は上記症例に含まれていない。

IV. 投与方法および投与量

我々の今回の臨床実験では、1日投与量をBCP成人600mg、小児300mgに統一した。これは動物実験成績から一応標準投与量と推定したものである。使用したTABカプセルはBCP 100mgを含有しているため、成人2カプセル、小児1カプセル宛、それぞれ1日3回毎食後に服用させた。例外として症例38のみは1日量1200mgを投与した。手術症例に対する投与開始時期を術前2日、術前1日、術直後の3段階に分けて検討した。観察期間は全例において処置後10日間とし、その間投与を継続した。尚対照群に対しては阻錠としてTAB-Pカプセルを投与した。

V. 検討事項とその効果判定基準

1) 腫脹抑制効果

外傷あるいは術後の局所腫脹に関与する因子は複雑で多岐にわたっているが、局所の機械的損傷による血腫、浮腫が最も重要な因子である。この様な腫脹はすべての骨、関節外傷あるいは手術のあと必発するものであるが、それぞれ個々の局所的並びに全身的条件によつて影響を受けるためその程度は各症例によつてかなりの差異がみられる。従つて我々は腫脹抑制効果の判定を適正にするため、次の3つの検討方法を設定して追求してみた。

i) 腫 脹 率

局所における腫脹の程度を客観的に把握測定する目的で、腫脹部皮膚表面に2.0cm×2.0cmの正方形を画き、この面積の変化を経時的に測定して薬物の効果を検討した。手術症例では術直後、手術創に近接した部位に上記判定用正方形を画いた。腫脹率というのは正方形記入時の面積を1とし、これをその後測定した面積と対比して表現したものである。従つて従来の肉眼的に“腫れが減つた”とする判定法よりも正確で腫脹率が1以下となるのは単なる肉眼的判断よりも2乃至3日おくれる場合が多い。

ii) 臨床的検討

これは前項の腫脹率による検討の欠陥を補正する目

的で行なつたもので、通常臨床的经验から外傷又は手術後に発生すると予想される局所腫脹の程度について、又種々の併発乃至は続発障害を避け得たか否かについて観察し、成績判定の資料とした。即ち高度の腫脹のために生ずる阻血性拘縮、水泡形成、手術創の哆開、創縁の壊死、術後の関節拘縮の程度、ギブス割入を必要とする程の腫脹や疼痛の有つたか否かを成績判定の参考資料とした。

iii) 術前投与の効果

手術症例においては、術前からの投与が術直後からの投与に比してより優れた効果を示すか否かについて腫脹率を指標として検討した。

2) 解 熱 効果

入院患者について、術後の熱型表を検討した。この効果については術後平熱になるまでの日数と熱発の程度即ち最高体温を指標とした。術後膀胱炎等を併発したような症例は当然検査対象から除外した。

3) 鎮 痛 効果

術後、疼痛消失までに要した日数について検討した。これには患者の性格や局所の安静度を考慮する必要があるが、鎮痛剤の要求等を参考にして効果を判定した。

4) 副作用の吟味

従来の非ステロイド性消炎剤にしばしば認められる副作用として、胃腸障害（食欲不振、悪心、嘔吐、胃痛、腹痛）、腎臓障害（浮腫、欠尿等）、薬疹、眩暈、口内炎等が挙げられている。本剤は従来の非ステロイド性消炎剤とは、全く異つた化学構造を有するものではあるが、特にこれら諸副作用の有無について観察すると共に、血液像、凝固時間、出血時間、血圧の変動に対する影響についても吟味した。更に本剤の化学構造から注目される催眠作用についても詳細に観察した。

VI. 実 験 成 績

1) 腫脹抑制効果

i) 腫脹率による検討

腫脹率を測定した手術症例は、投与群31例、対照群15例で、表2は薬剤投与の成績を腫脹消褪（腫脹率が1以下となる）に要した日数によつて分類したものである。投与群では1週以内に腫脹率は全例1以下に復帰しているのに対し、対照群では1週以後にまで及んだものが46.7%もあり、両者の間に著しい差が認められた。又術後4日目までに腫脹が消褪した症例は投与群においては31例中14例（45.2%）あつたが、対照群では腫脹率1以下を示したものは1例もなかつた。但し

Table 2 Comparison of the Effect (By Inhibiting Ratio of the Swelling in Post-operative Cases)

Days after Surgery	2~4 days	5~7 days	8 days~	No. of Cases
Treated (TAB)	45.2% (14cases)	54.8% (17cases)		31 cases
Control (Placebo)		53.3% (8 cases)	46.7% (7 cases)	15 cases

(Cases showing recovery to less than 1.0 taken as the index)

計測によらない単なる肉眼的判定による、いわゆる“腫れが減る”のは3乃至5日のものが多い。術後4日目までに腫脹率1以下となつた症例はその他の臨床的所見からみても著効例と看做し得るものであつて、TABの強力な腫脹抑制効果を示しているものと理解される。この表で腫脹率が1より小となつているのは、ギプス固定による皮膚、筋肉の脱水、萎縮も考慮しなければならないが、主要因としては術直後測定用図形を画いた時、既にある程度の腫脹がおこつていた事が考えられる。従つて腫脹率が1以下に下り、その後変動を示さない状態に至つたときは、手術或いは外傷に起因する腫脹が完全に消褪したことを示している。

非手術例および外来患者では、初診時の腫脹状態に著しい差があるため、腫脹率のみで一率に薬剤の効果を判定することは出来ない。しかし腫脹率の推移を追

求することによつてTABの優れた治療効果を窺い知る事が出来た。即ち投与群と対照群の中から臨床的に全く類似した症例を選び、腫脹率の推移について対比を試みると、図1、図2の如く術後10日目までの変動曲線に明らかな差がみられた。この図において術後5~7日目以後に至つて腫脹率が1より小になつているのは前述のように測定用図形を画いた時、即ち手術終了時において既に軽度の腫脹がおこつていたことによるものであり、図2の投与例では術後8日以後では腫脹率が0.93で変動がないから、この時期に腫脹は完全に消褪し術前の状態に復したものと理解される。

次にTABが術後かなりの日数を経ても尚浮腫の残存している陳旧症例に対しても有効か否かを検討した。図4はその1例を示したものである。この例は下腿骨関節に対して骨移植術を施行し、術後 Axonotmesis 型の腓骨神経麻痺と血行障害による慢性浮腫を残したもので、術後3ヵ月の腫脹後胎に対して投与を試みたのであるが、かなりの浮腫消褪効果が認められた。治療経過の好転に従つて起立、歩行運動の度を増加させたところ、浮腫の再発傾向が認められたが、その程度は軽く、投与前の状態に復帰するようなことはなかつた。この症例からみて、術後の機能訓練の障害となる慢性浮腫に対してもかなりの効果を期待し得るようであるが、更に多くの症例で検討する必要がある。

ii) 臨床的検討

以上腫脹率の数値だけで示された成績が直ちに真の

Fig. 1 Comparison of the similar cases
(Subcutaneous Fracture of Tibia and Fibula; Open reduction using the metal plate fixation were done in both cases)

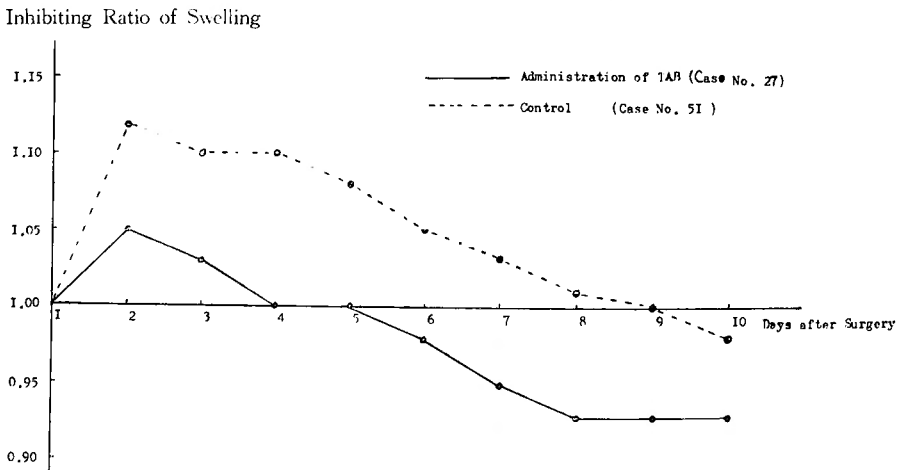


Fig. 2 Comparison of the similar cases
(Osteoarthritis of the hip; Arthrodesis of the hip were done in both cases)

Inhibiting Ratio of Swelling

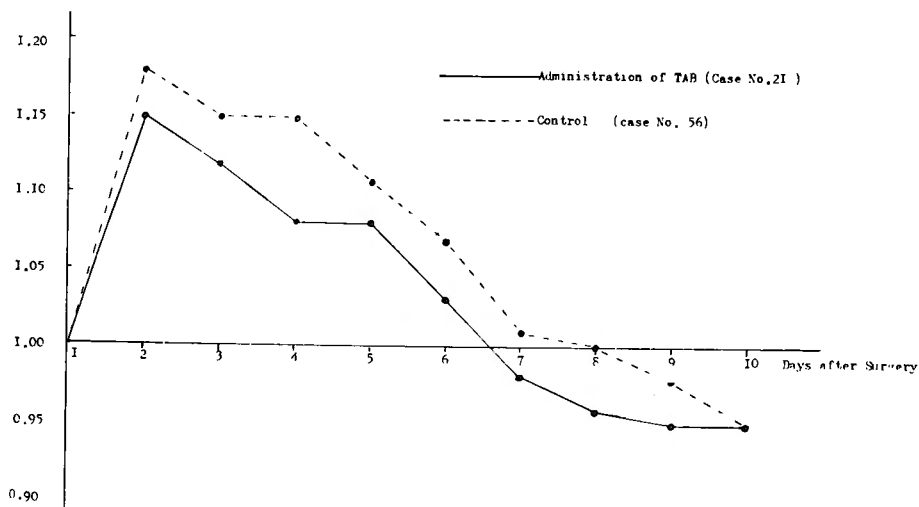
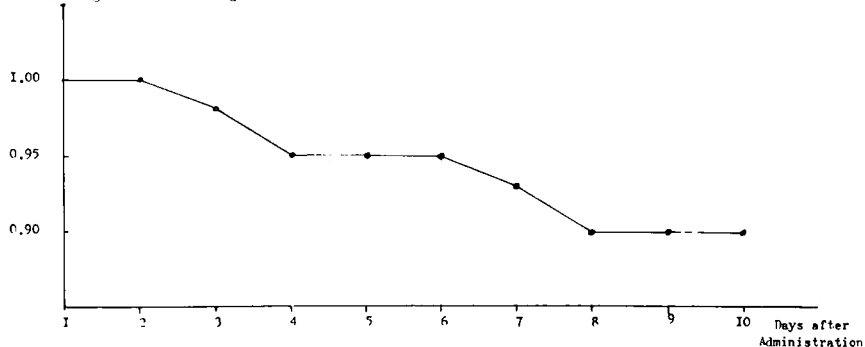


Fig. 3 Effect of "TAB" on the Chronic Post-operative Swelling
(Pseudarthrosis of Tibia and Fibula combined with Peroneal Paralysis;
Case No. 29)

Inhibiting Ratio of Swelling



腫脹抑制効果を表現するものでない場合もあり、症例によつて組織の損傷および手術侵襲の程度に相異があるから、更に種々な臨床的所見も考慮して総合的に薬物の効果を吟味補正する必要がある。表3は著効を示した一部症例について創の状態や関節の機能等、具体的な臨床所見を記録したものである。肉眼的に“腫れが消褪した”とみられる状態が2～3日以内に認められたものを著効とすれば、49例中24例(49%)となる。表2に示したように腫脹率が4日以内に1以下となつた早期腫脹消褪例が45.2%と云う成績と略々一致している。以上の如く何れの検討方法でも著効例が約半数

に見出されたことは本剤の腫脹抑制、消褪促進効果がかなり強力であることを証明している。

無効例と判定された2例は、表1の症例47(陳旧性踵骨骨折)および症例49(下腿骨開放骨折の感染例)であつて、腫脹の原因として不完全整復、変形あるいは感染による局所循環障害が頑固な浮腫の原因となつていたものである。

iii) 術前投与の効果

前述した如く四肢骨、関節の手術においては、術直後既に皮下浮腫の発生をみる事もあり、又骨欠損補填が必ずしも充分でなく、且つ骨髓からの出血は完全に

Table 3 Effect of "TAB" on Clinical Findings (I)

Case No.	Diagnosis	Surgical Procedure	Clinical Findings
1	Pseudarthrosis of forearm	Bone grafting	No swelling, no edema in hand
6	Mesenchymoma of thigh	Thigh amputation	Very few secretion from the operated wound despite of no drainage
7	Meniscus injury	Meniscotomy	Entirely no exudate in knee, excellent function
17	Congenital club foot	Tendon transfer, lengthening and medial release	No swelling in foot and toes
20	Supracondylar fracture	Open reduction	No swelling in forearm, hand and fingers
23	Calcaneus fracture	Open reduction with bone grafting	Very few swelling, operated wound was fine
31	Compound fracture of tibia	Closed reduction, plaster of cast	No swelling in foot and toes, completely no pain
33	Knee contracture	Arthroplasty using polyethylene membrane	Very few swelling, excellent function of the knee post-operatively
35	Fracture of capitellum	Open reduction	No swelling, excellent function
38	Ulnar paralysis	Nerve suture, tendon transfer	Very few edema, excellent recovery of function earlier than expected

Table 4 Effect of "TAB" on Clinical Findings (II)

Effective	Few Effective	Ineffective
49%	46.9%	4.1%
(24 cases)	(23 cases)	(2 cases)*
		*No. 47 Calcaneus fracture with osteoarthritic changes
		No. 49 Compound fracture of tibia infected

止血出来るものでないため大なり小なり血腫の発生は免がれ得ないと考えてよい。従つて浮腫、血腫形成予防乃至抑制の目的で止血剤と併用して術前からこのような消炎剤を用うことが多い。本剤についても術前投与の効果を便宜上腫脹率の推移を指標として検討してみた。症例数の関係で腫脹率が術後5日目までに1以下に復帰した例についてみると、表5の如くで術前投与群では20例中14例(70.0%)、術後投与群では11例中6例(54.5%)に効果が認められている。即ち術前投与の方が数値上稍優れた成績を示し、両者の間には僅かながら有意の差が認められると云えよう。又術前投与群を術前2日より投与したものと術前1日より投与したものに分けてみると有意の差はみられなかつた。動物実験においても本剤の消炎作用は比較的速効性であ

Table 5 Comparison of the Effect between Pre- and Post-operative Administration (Cases showing recovery to less than 1.0 inhibiting index within 5 days after surgery)

Pre-operative and Post-operative Administration	Post-operative Administration
70.0% (11/20 cases)	54.5% (6/11 cases)
from two days before	from one day before
75.0% (3/4 cases)	68.8% (11/16 cases)

ることが証明されているが、臨床的には術後投与で、かなりの効果を期待し得る。しかし術中および術直後に発現する局所組織の浮腫抑制に対しては術前の投与がより効果的ではないかと思われる。

2) 解熱効果

動物実験においては、本剤は解熱効果を有することが認められている。入院患者の手術症例を術後の発熱が平熱に復した日をもつて分類してみると表6の如くで、投与群と対照群の間に著明な差異を見出すことは出来なかつた。只早期解熱の傾向を僅かに窺ひ知るだけである。

Table 6 Antipyretic Effect on Surgically Treated Cases

Days after Surgery	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Treated (TAB)	8.6%		22.9%	17.1%	22.9%	14.3%	5.7%	5.7%		2.9%
35 cases	(3)*		(8)	(6)	(8)	(5)	(2)	(2)		(1)
Control (Placebo)			13.3%	26.7%	20.0%	20.0%	20.0%			
15 cases			(2)	(4)	(3)	(3)	(3)			

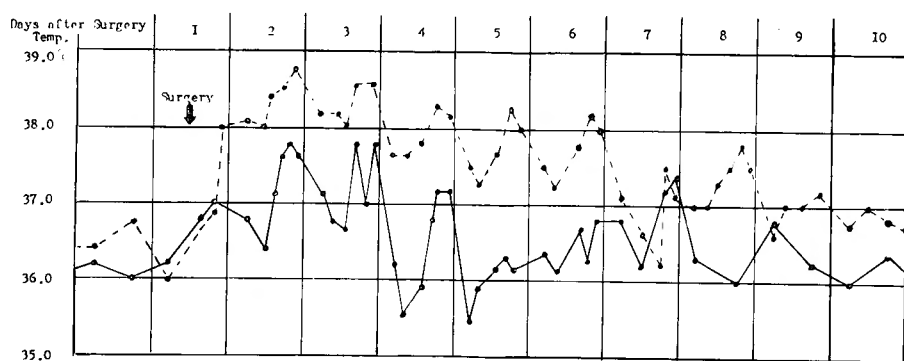
* Numbers of cases

然しながら類似の症例について熱型の推移を検討してみると、図4の如く投与群では最高体温38℃以下の状態で経過するものが多く、多少とも発熱抑制効果を有しているのではないかと考えられる。又解熱効果の

検索中、図5に示すような症例が強く我々の興味をひいた。この症例は胸腰椎カリエスの病巣郭清後、肋膜炎を併発し、長期間熱の下降をみなかつたものである。術後5週で尚微熱が持続していたが、本剤を試用した

Fig. 4 Post-operative Temperature
(Comparison of the Antipyretic Effect in Similar Cases)

— Administration of TAB (Case No. 24)
--- Control (Case No. 60)



Pseudarthrosis of Tibia and Fibula, bone graftings were performed in both cases similarly.

Fig. 5 Antipyretic Effect in a Pleurisy Case
(No. 37 : Tuberculosis of dorso-lumbar spine ; Pleurisy occurred 3 weeks after debridement of the tuberculous foci)

Temp.

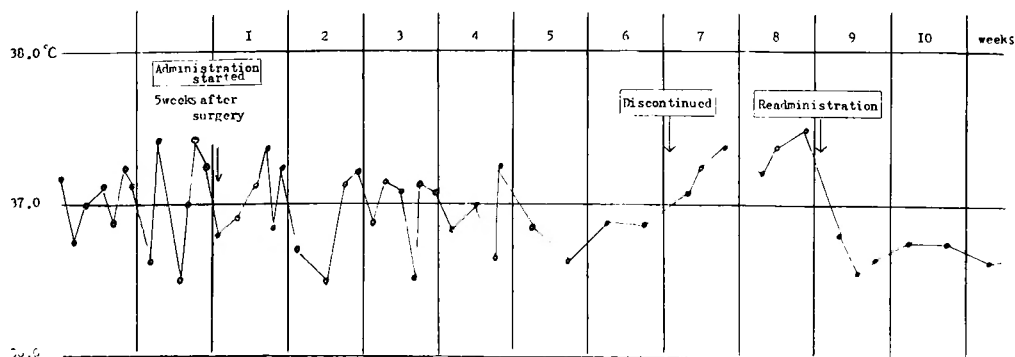


Table 7 Analgesic Effect on Surgically Treated Cases
(Day spontaneous pain disappeared taken as index)

Days after Surgery	1	2	3	4	5	6	7
Treated (TAB) 37 Cases		5.4% (2)*	29.7% (11)	48.7% (18)	10.8% (4)	2.7% (1)	2.7% (1)
Control (Placebo) 16 Cases			12.5% (2)	31.3% (5)	25.0% (4)	12.5% (2)	18.8% (3)

*Numbers of cases

ところ5日目から平熱になり、1週間目に投与を中止すると再び微熱を發した。そこで再度本剤を投与すると直ちに解熱した。この様な経験からもある程度の解熱効果を本剤が有しているように思われる。

3) 鎮痛効果

手術症例で術後の疼痛が消失した日を指標として本剤の鎮痛効果について吟味してみると、表7に示すように投与群では術後4日目までに83.8%の疼痛消失がみられた。これに対して対照群では術後6日目に漸く81.2%の疼痛消失が認められた。このことは、本剤に鎮痛効果がある可能性を示唆しているとも思われたが、投与および対照群のすべてが類似あるいは同一疾患でないので数値的な差異のみで判定を下し難い。そこで本剤を根性坐骨神経痛、腰痛症に対し1回3～4カプセルを単独投与してみたが、何等疼痛緩解は認められなかつた。従つて本剤自身が鎮痛効果を有するものではなく、消炎効果にもとづく二次的な鎮痛効果によつてより早期に疼痛の緩解をみるのではないかと考えられる。

4) 副作用について

表1に示したように、特に本剤投与にもとずくと考えられる副作用は全症例に認められなかつた。本剤の使用が創の治癒を障害したような症例も認められなかつた。一過性の胃腸障害や発疹を来した症例があつたが、投与を継続しても特に悪化することなく自然に消失した。又本剤の化学構造から催眠作用発現の可能性も考えられるので全例について問診を行なつたが、特に認むべき催眠作用はなかつた。又術後10日目に、血液像、凝固時間、出血時間、血圧等について検索したが何等異常所見は認められず、2倍量を投与した症例38(1200mg/日)においても何等副作用をみていない。ラットによる実験では連日200mg/kgを3ヵ月間経口投与しても、体重変動、血液像および病理組織学的所見に何等の異常も認められなかつたことからして、1日

量成人600mg、小児300mgの程度であれば、10日乃至2週間は副作用を顧慮することなく連用出来る。

Ⅶ. 考 按

近年抗炎症効果をもつ薬剤の研究は広く行なわれており、特に副腎皮質ホルモン製剤、キモトリプシン、ストレプトキナーゼ等の蛋白分解酵素、あるいはフェニールブタゾン系の薬剤等、臨床的にも広く用いられているが、その効果並びに副作用の点からみて未だ我々の期待を十分に満すに至っていない。

今回臨床的に試用したTABは動物実験で強力な抗炎症作用があり又毒性が極めて弱いことが、確認されているが、投与症例50例における効果を対照群(匹錠使用)と比較した成績はかなり優れたものであつた。特に外傷および四肢骨・関節手術後に必発する局所腫脹抑制に著しい効果がみられ、その作用もかなり強力である。又我々が用いた投与量、日数では副作用は全く認められなかつた。本剤投与における効果の作用機転は未だ不明であるが、副作用が他の抗炎症剤と比較して著しく少く、且つその効果もかなり強力であることから臨床的にも広く用い得るものと考えられる。但し今回の実験は本剤の単独効果について検討するのが目的であつたため、適応も外傷および四肢手術後における腫脹抑制効果の追求を中心として検討を行なつた。従つて本剤の抗炎症効果が整形外科領域でしばしばみられる変形性脊椎症および関節症、あるいは関節液貯留を来す諸疾患群に対してどの程度の効果をおさめ得るのかについては未だ不明である。この様な疾患では多くの因子が関与するので単に抗炎症効果のみで症状が好転するものではないが、他の薬剤あるいは手術的療法と本剤の併用によつて更に臨床成績を向上せしめ得ることも期待し得るのではなからうか。

VIII. 結 論

1) 新しい非ステロイド性消炎剤である TAB (BCP) の臨床的効果について主として腫脹抑制効果の点から検討した。1日量成人 600mg, 小児 300mg, 10日間の経口投与で著しい効果が認められた。

2) 本剤の腫脹抑制効果は強力で而も速効性を有しており、特に外傷および手術後の局所性浮腫に対して有効であつた。骨関節手術時の組織損傷による局所的浮腫、血腫に対しては術前日からの投与によつて、より優れた効果を期待し得る。

3) 解熱効果は著明ではないが明らかに認められ

た。

4) 本剤による直接的な鎮痛効果は認められなかつた。しばしばみられる鎮痛効果は消炎効果による二次的結果と推定される。

5) 本剤の副作用と思われるものは、全例において認められなかつた。

主 要 文 献

- 1) 藤村 一：第38回日本薬理学会（昭40. 4月）にて発表
- 2) 荒木正哉：未発表
- 3) 岡本耕造：未発表