

尿管結石の疼痛に対する Spasmex の
治療効果の検討

横浜市民病院泌尿器科

井 上 武 夫

DOUBLE BLIND TEST OF SPASMEX TABLET FOR PAIN
CAUSED BY URETERAL CALCULUS

Takeo INOUE

From the Department of Urology, Yokohama Municipal Hospital

In order to estimate the clinical effectiveness of Spasmex tablet (5 mg), so-called double blind test was carried out by administration of Spasmex tablet and hyoscine-N-butyl-bromide tablet (10 mg) as control.

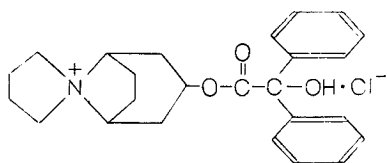
The clinical result was estimated by the statistic method.

The calculated values showed that there was no significant difference between Spasmex and hyoscine-N-butyl-bromide. But, it seemed the clinical effect of Spasmex was more excellent than hyoscine-N-butyl-bromide.

緒 言

新しい鎮痙剤 Spasmex (SPM と略す) を尿路結石とくに尿管結石の疼痛例に使用して、みるべき効果を得たので報告する。

本剤は 8-ベンジロイルオキシ-6, 10-エタノ-5-アゾニアスピロ [4, 5] デカンクロリド での構造式をもつ。



実験方法

I 対象症例：1970年10月24日から1970年12月15日の間に、X線検査で尿管結石が確認された症例で、疼痛を主訴とする15～59才の症例を対象とし、痙痛発作時の症例および合併症を有する症例で、服用薬剤の種類または量の多い症例は除外した。

II 実験方法：二重盲検法により試験した。

1. 使用薬剤

SPM 錠 (5 mg 錠) を基準薬として臭化ブチルスコポラミン錠 (BUS 錠と略す, 10 mg 錠) を用いた。

両剤はともに白色、割線入り錠剤で、苦味を有し、外観、形状、味、包装などでは区別できないように製造されており、42錠 (1日6錠, 7日分) ずつ袋詰めされている。また両剤は各施設ごとに同数ずつ割当るようにされ、無作為に一連番号を付してある。すなわち同数の赤球と黄球を不透明な袋に入れ、これより無作為に1個ずつ球を取り出し、その球の色により試験薬と基準薬を区別し、球の出現順序に従って薬袋に一連番号を付してある。この key code は投与に全く関係していない施設の医師により密封保管され、試験結果の判定が全例についておこなわれたのちに、開票立会人の出席のもとで開封された。また緊急用として作成された各施設ごとの key code は開票時に密封されたまま回収された。

2. 用法および投薬方法

薬剤は医師より直接患者に1週間分 (42錠) を投薬し、1回2錠1日3回、水または微温湯でかまずに服用させた。併用薬は原則として用いないこととしたが、やむをえず他剤を併用した例に関しては key code 開封前に、試験例として採用できるか、脱落例とすべき

かを実験者間で検討し決定した。

3. 観察項目

本試験では、尿管結石に起因する疼痛の薬剤投与による変化を観察するとともに、自覚的副作用の検索をおこない、その都度本試験用調査用紙に記載した。

4. 脱落の条件

- 1) 患者が薬剤の服用を怠った場合およびまちがった場合。
- 2) 尿管結石症以外の症例に使用した場合。
- 3) 観察項目に不備があった場合。
- 4) 副作用のため投薬を中止した場合（ただし、副作用発現例には加える）。
- 5) 他の治療に切り換えた場合。
- 6) 試験薬および基準薬の効果判定に支障をきたすような薬剤投与および処置をおこなった場合。
- 7) 転医、死亡、通院途絶などにより投薬後の診察ができなかった場合。
- 8) 施設ごとに作成された key code を開封した場合には、その施設の全例を脱落例とし、key code 保管者から薬剤の内容を知らされた場合には、当該例のみを脱落例とすることとした。

5. 効果判定および検定法

疼痛に対する自覚症状の変化により効果判定をおこなった。すなわち、疼痛の状態を、非常に耐えがたい痛み(Ⅲ)、耐えがたい痛み(Ⅱ)、かなり気になる痛み(Ⅰ)、ときどき気になる痛み(Ⅳ)、痛みがない(Ⅴ)の5段階に区別し、投薬後3日以内に(Ⅲ、Ⅱ、Ⅰ)が(Ⅴ)になった場合および3～7日間に(Ⅲ、Ⅱ)が(Ⅳ)または(Ⅴ)になった場合を著効とし、3～7日間に(Ⅲ)が(Ⅰ)になった場合および(Ⅱ、Ⅰ)が(Ⅳ)になった場合を有効とし、3～7日間に(Ⅲ)が(Ⅱ)に、(Ⅱ)が(Ⅰ)に、(Ⅰ)が(Ⅳ)になった場合をやや有効とした。また7日以内に疼痛の緩和がみられなかった場合および悪化した場合を無効とした。このようにして得られた試験薬と基準薬の効果を2×2分割表により検定した。また副作用に関しても同様に検定した。

両剤投与群間の年齢、性別、結石の辺縁部の状態、投薬時の疼痛の程度について χ^2 検定をおこない、結石の大きさに関して t 検定をおこなった。

今回の協同研究に参加した方がたは、

横浜市立大学泌尿器科 主任 高井修道教授

森田 上、広川 信、熊谷治巳、里見佳昭、

松岡俊介、穂坂正彦、佐々木紘一、武田尚、

高橋 剛、石堂哲郎、村山鉄郎

横浜市民病院泌尿器科

部長 井上武夫、平野昭彦、岩本晃明

神奈川県立成人病センター泌尿器科

部長 近藤猪一郎、塩崎 洋

横浜赤十字病院泌尿器科

部長 井上卓治

小田原市民病院泌尿器科

部長 吉邑貞夫、福岡 洋

横浜南共済病院泌尿器科

部長 岩崎孝史、間宮紀治

横須賀共済病院泌尿器科

部長 小川 英、堀内満水雄

開票立会人

神奈川県立こども医療センター泌尿器科

部長 宮崎一興

key code の保管者

聖路加国際病院泌尿器科

部長 岡本重礼

成 績

症例を集計すると Table 1 のごとくである。SPM 投与群のコード番号 1 が2例に使用されている。31才男子に使用したが、患者が1日内服したのみで家庭のつごうで、東京の病院に転医した。他の医師が残る6日分を未使用のものと思い、つぎの21才の女子に誤って使用したものである。協議の結果、脱落とせず、試験例として採用した。

1. 両剤投与群間の効果の比較 (Table 2)

両群の効果を2×2分割表により検討した結果、有意差は認められなかったが、SPM 投与群の優位性の強い傾向がうかがわれた。

2. 両剤投与群間の疼痛消失例の比較 (Table 3)

疼痛消失例を、2×2分割表により検定した結果、有意差は認められなかったが、SPM 投与群の優位性の強い傾向がうかがわれた。

3. 両剤投与群間の諸因子の検討

1) 結石の大きさについて

結石の長径と短径を乗し、これを結石の大きさの指標とし、 t 検定をおこなったが、両群間に有意のかたよりは認められなかった ($P>0.05$)。

2) 結石の辺縁部の状態について

結石の辺縁部の状態を平滑、やや不規則、不規則の3型に大別して、 χ^2 検定したが、両群間に有意のかたよりは認められなかった ($P>0.05$)。

3) 投与開始時の疼痛の程度について

疼痛の程度を4階級に分けて、 χ^2 検定をおこなったが、両群間に有意のかたよりは認められなかった。

Table 1

薬剤名	コード番号	年令	性別	結石の性状			合併症	投薬日数	疼痛消失までの日数	疼痛		効果	患者の印象	副作用	備考
				個数	大きさ (mm×mm)	辺の縁状態				投与前	投与後				
スパスマックス錠	1	31	♂	1	10×15	不規則	なし	1		卅	卅	無効	—	—	疝痛発作が強く、ブスコパン皮下注で効果なく、オピオイド注射で消退した。
	1	21	♀	1	4×3	やや不規則	〃	6		卅	—	〃	±	—	投薬直後消退したが継続投薬にもかかわらず再度疼痛が起こった。
	3	32	♂	3	20×25 5×6 4×4	〃	〃	7		+	±	やや有効	±	—	
	11	27	♂	1	5×4.5	〃	〃	7	3	卅	—	著効	卅	—	自然排石あり
	12	33	♂	1	2×3	平滑	〃	7	7	+	—	有効	卅	—	自然排石あり
	15	31	♀	1	6×10.5	〃	〃	7	1	±	—	〃	+	—	
	16	30	♂	1	12×7	やや不規則	〃	7	1	±	—	〃	卅	—	
	22	20	♀	1	3×3	〃	〃	7	6	±	—	〃	±	—	
	24	40	♂	1	4×3	〃	〃	4	4	+	—	〃	卅	—	
	33	41	♂	1	2×3	平滑	〃	2	1	+	—	著効	+	—	
	34	24	♂	1	2×4	〃	〃	2	1	卅	—	〃	卅	—	
	36	31	♀	1	4×4	やや不規則	〃			卅		不明			脱落例：投薬後來院せず
	41	34	♀	1	6×2.5	不規則	〃	7	3	±	—	やや有効	±	—	自然排石あり
	45	28	♂	1	2×1.5	やや不規則	〃	7	2	卅	—	著効	卅	—	
	48	22	♂	1	5×4	不規則	〃			+		不明			脱落例：来院せず
	50	25	♂	1	3×2	やや不規則	〃	5	4	±	—	有効	+	—	ウロサイダル併用
	61	27	♂	1	5×5	平滑	〃	7	3	卅	—	著効	卅	—	自然排石あり
	64	25	♂	1	11×7	〃	〃	5	3	+	—	〃	卅	口渇	初診時激痛(卅)があったためスパスマックスを筋注し、翌日には疼痛が(+)となった。これ以後錠剤を投与した。口渇は注射のためかもしれない。
	66	22	♀	1	7×3	やや不規則	〃	7		+	+	無効	±	口渇	
	74	32	♀	5	3×4他	〃	〃	4	4	卅	—	著効	?	—	
	76	29	♂	4	16×14 6×2 3×2他	平滑	〃	7		卅	+	やや有効	?	—	結石融解剤併用
	77	48	♂	1	7×4	やや不規則	〃	7		+	±	〃	?	—	自然排石あり
	78	35	♂	1	7×5	〃	〃	5	3	+	—	著効	+	—	
	5	38	♂	1	4×10	平滑	〃	7		±	+	無効	—	—	
	13	41	♀	1	5×4	やや不規則	尿路感染	7	7	卅	—	著効	卅	—	自然排石あり
	14	28	♀	1	7×8	〃	なし	7		+	±	やや有効	+	—	
	17	53	♂	1	5×7	平滑	〃	7		+	+	無効	—	—	
	18	31	♂	1	9×6	やや不規則	〃	7		+	卅	〃	—	—	疝痛が起こり複合ブスコパン静注
	19	30	♂	1	5×7	〃	〃	7		±	±	〃	±	—	
	21	34	♀	2	10×6 8×4	平滑 やや不規則	〃	7	5	卅	—	著効	卅	—	

臭化ブチルスコボラミン錠	23	37	♂	1	4×3	平	滑	なし	4	2	+	—	著効	卅	—	自然排石あり
	25	20	♀	1	3×3	や	や	〃	4	3	卅	—	〃	卅	—	自然排石あり
	31	50	♂	2	3×2	不規則	高	〃	7	7	+	—	〃	卅	—	自然排石あり
	32	30	♂	1	5×5	や	や	なし	7		+	—	やや有効	+	—	痙痛発作時には他剤を注射し、その後の疼痛発作時に経口投与した。
	35	22	♂	1	5×5	平	滑	〃			土		不明			脱落例：投薬後来院せず
	37	44	♂	1	4×5	や	や	〃	4		+	+	無効	+	—	痙痛発作時に複合ブスコパン静注し疼痛(卅)が緩和(+)されたのち投薬開始した。
	42	34	♂	1	2×2	不規則	〃	〃	7	7	土	—	有効	卅	—	
	46	52	♂	1	2×2.5	〃	〃	〃	7		卅	卅	無効	土	—	複合ブスコパン静注自然排石あり
	47	19	♂	1	9×5	〃	〃	〃	7		土	土	〃	土	—	
	49	55	♂	1	3.5×3	〃	〃	〃	7	7	+	—	有効	卅	—	ウロサイダル併用
	62	20	♀	1	10×12	平	滑	〃			卅	+	不明	卅	口渇	脱落例：服用量違反
	63	24	♂	1	12×6	不規則	〃	〃	7		+	土	やや有効	+	口渇	
	65	33	♂	1	7×3	や	や	〃	7		+	土	〃	+	口渇	
73	63	♀				不規則	〃	〃	7				不明			脱落例：X—Pなし、観察不完全

Table 2 効果の比較

薬	剤	例数	著効	有効	やや有効	無効	有効率	不明
スバメックス錠	錠	21	8	6	4	3	18/21	2
臭化ブチルスコボラミン錠	錠	18	5	2	4	7	11/18	3

検定 (2×2 分割表): $P>0.05$

(P>0.05).

4) 年齢、性別について

ともに有意差は認められなかった。

4. 副作用

SPM 投与群21例中、2例にまた BUS 投与群19例中3例に軽い口渇がみとめられたが、問題になるなどのものではなく、両群間の副作用発現に有意差は認められなかった。

考 按

横浜市立大学泌尿器科を中心に、関連病院が協力して、二重盲検法により、臭化ブチルスコボラミン錠 (BUS 錠) を基準薬として、SPM 錠の尿管結石の疼痛に対する効果を検討した。両剤投与群間の疼痛に対する効果、および疼痛消失例の比較を、2×2 分割表により検定した結果、SPM 錠と BUS 錠は有意差なく、SPM 錠投与群の優位性の強い傾向がうかがわれた。すなわち、SPM 錠は BUS 錠にまさるとも劣らぬ、尿管結石の疼痛抑制効果のあることを示している。一方、副作用は軽い口渇を SPM 投与群2例 (約9.5%) に、BUS 錠投与群で3例 (15.8%) にみとめ

Table 3 疼痛消失例の比較

薬	剤	例数	消失例	非消失例
スバメックス錠	錠	21	16	5
臭化ブチルスコボラミン錠	錠	18	8	10

検定 (2×2 分割表): $P>0.05$

たのみで、問題とするほどでもなかったもので、本剤は大いに期待できる鎮痛剤である。

SPM 錠投与前疼痛が (卅)、投与後 (卅) と全く無効であったコード No. 1 は、腎盂尿管移行部に、10×15 mm の大結石が嵌頓し、完全に尿路を閉塞していた。IVP 20分で腎盂像は全く認められず、DIP 60分で、腎盂、腎杯の著明な拡張が認められた。2日間痙痛に悩まされ、3日目に SPM 錠を投与するも効なく、ブスコパン、オビアトの皮下注射を追加した。かかる症例は結石嵌頓により、異常に腎盂内圧が上昇し、鎮痛剤のとうていおよばざる症例で、無効も当然である。結石の大きさから判断して、早急な自然排石は考えられず、いたずらに患者を苦しめるよりも、結石除去を考えるべきであろう。薬剤の効果にも限度があるから、症例によっては、内科的療法と、手術的療法をうまく使い分ける必要がある。

結石の大きさ、結石辺縁部の状態、投薬開始時の疼痛の程度などについて、両群間の検討をおこない、有意差を認めていない。これは両群ともに、だいたい似かよった患者を対象としたことになり、平等な条件にたって治療効果の判定をしたことを意味する。

結 語

1. 尿管結石で疼痛のある患者を対象とし、二重盲検法により、BUS錠を基準薬として、SPM錠を試験した。
2. 両剤投与群間の効果の比較、疼痛消失例の比較を、 2×2 分割表にて検定したところ、有意差を認めなかったが、SPM錠投与群に優位性の強い傾向がうかがわれた。
3. 副作用とし軽い口渴が、SPM錠投与群21例中2例、BUS錠投与群19例中3例に認められたが、問題とするほどではなかった。
4. 鎮痙剤の限度を、症例にて示し、内科的療法と外科的療法のうまい使い分けが必要であることを強調した。

参 考 文 献

- 1) Antweiler, H. et al: On the pharmacology and toxicology of azoniaspiro [3α -benzyloxyloxynortropan-8, 1'-pyrrolidine] chloride. *Arzneimittel-Forschung (Drug Res.)*, **16** : 1581, 1966.
- 2) J. Erbslöh, et al : Clinical testing of azoniaspiro [3α -benzyloxyloxynortropane-8, 1'-pyrrolidine] chloride. *Arzneimittel-Forschung (Drug Res.)*, **17** : 1532, 1967.
- 3) 田丸敏三・森 陽 : Azoniaspiro (3α -benzyloxyloxynortropane-8, 1'-pyrrolidine) chloride の吸収・分布・排泄および代謝について. *薬剤学*, **30** : 46, 1970.
- 4) 渡辺洋宇 : 新平滑筋鎮痙剤スバスメックス (SPM) の臨床使用経験. *新薬と臨床*, **19** : 229, 1970.
- 5) 岡島邦雄・竹馬 浩・成末允勇 : 消化管二重造影の前処置として用いた SPM の意義について. *新薬と臨床*, **19** : 239, 1970.
- 6) 宮田 誠 : スバスメックス (SPM) の使用経験. *新薬と臨床*, **19** : 259, 1970.
- 7) 高橋正樹・四方淳一 : 新鎮痙剤 Spasmex の使用経験. *新薬と臨床*, **19** : 642, 1970.
- 8) 松浦 一 : SPM の治験成績. *新薬と臨床*, **19** : 262, 1970.
- 9) 伊藤一元・ほか : 上部尿路疾患に対するスバスメックスの応用. *新薬と臨床*, **19** : 778, 1970.
- 10) 水本龍助・ほか : Spasmex による泌尿器科的疼痛の治療. *新薬と臨床*, **19** : 858, 1970.
- 11) 山口 隆・村上一雄 : Spasmex 錠の腹部疼痛に対する治療効果. *診療と新薬*, **7** : 2029, 1970.
- 12) 横山三郎 : 鎮痙剤 “SPM” 使用経験. *診療と新薬*, **7** : 2025, 1970.
- 13) 杉本一則・宮島 貴 : 産科領域における “スバスメックス” の使用経験. *新薬と臨床*, **19** : 253, 1970.
- 14) 村田孝一・ほか : 切迫流産 早産に対する Spasmex 投与の効果. *新薬と臨床*, **19** : 247, 1970.
- 15) 三宅聰行・ほか : 麻酔前投薬における Azoniaspiro [3α -benzyloxyloxynortropane-8, 1'-pyrrolidine] chloride (SPM) の double blind test による臨床的評価. *麻酔*, **19** : 46, 1970.

(1971年1月26日特別掲載受付)