

二重盲検法による尿路結石症の疼痛発作に対する 経口ペンタゾシンの有効性について

東京都職員共済組合青山病院泌尿器科（部長：弓削順二博士）

弓 削 順 二

塚 田 収

仁 藤 博

上 谷 恭 一 郎

共立蒲原総合病院泌尿器科（医長：福田 覚博士）

福 田 覚

東京都立豊島病院泌尿器科（医長：田原達雄博士）

田 原 達 雄

東京共済病院泌尿器科（医長：斉藤 功博士）

斉 藤 功

社会保険埼玉中央病院泌尿器科（部長：宮村隆三博士）

宮 村 隆 三

青梅市立総合病院泌尿器科（医長：足立卓三博士）

・ ・ ・ ・

東京大学医学部保健管理学科（主任：田中恒男教授）

田 中 恒 男

THE EFFICACY OF ORAL PENTAZOCINE FOR COLICKY PAIN IN PATIENTS WITH URINARY STONE: A DOUBLE BLIND TRIAL

Junji YUGE, Osamu TSUKADA, Hiroshi NITO and Kyoichiro KAMIYA

From the Department of Urology, Aoyama Hospital of Tokyo

(Director: J. Yuge, M. D.)

Satoshi FUKUDA

From the Department of Urology, Kambara Hospital of Shizuoka Prefecture

(Chief: S. Fukuda, M. D.)

Michio TAHARA

From the Department of Urology, Toshima Hospital of Tokyo

(Chief: M. Tahara, M. D.)

Isao SAITO

From the Department of Urology, Tokyo-Kyosai Hospital

(Chief: I. Saito, M. D.)

Ryuzo MIYAMURA

From the Department of Urology, Saitama-Chuo Hospital of Social Insurance, Saitama Prefecture

(Chief: R. Miyamura, M. D.)

Takuzo ADACHI

*From the Department of Urology, Ohme City Hospital**(Chief: T. Adachi, M. D.)*

Tsuneo TANAKA

*From the Department of Health Administration, the University of Tokyo**(Director: Prof. T. Tanaka, M. D.)*

Comparative analysis of spasmolytic and analgesic effect of pentazocine 25 mg given orally (PAT) and 15 mg given parenterally (PAI) was performed on a basis of double blind trial in 98 patients who had an acute attack of urinary stone colic.

Analgesic effect of PAT become apparent less quickly than PAI; in most cases analgesia was attained after 30 minutes following the administration of PAT.

However, PAT was equally effective to PAI if observed for 60 minutes. The side effects were less frequent and minimal in PAT.

It was concluded that orally administered pentazocine 25 mg was equally effective to parenteral pentazocine 15 mg in the treatment of urinary stone colic.

は じ め に

泌尿器科領域において、激しい疼痛は結石疝痛と呼ばれる尿路結石症による疝痛発作である。このような発作の場合最も効果的な薬剤は opium 製剤であることはもちろんであるが、このような疾患は、しばしば結石排出までに何度か同様の発作をくり返すことがあるので、同一患者に頻回に投与しても心配のない強力な鎮痛作用を有する薬剤が望まれてきた。

従来、非 opium 性鎮痛剤として尿路結石の疝痛に好んで使用されている薬剤は、鎮痙剤またはスルピリンと鎮痙剤の合剤のようなものが用いられてきた。近年、薬剤再評価によるスルピリン投与に関する問題のために、これらの薬剤もしだいに姿を消しつつある。近年非 opium 剤で耽溺依存性のない中枢性鎮痛剤である pentazocine が開発されて以来、疝痛発作のごとき激しい疼痛に対しても opium 剤とほとんど同様な鎮痛効果を得ることができるようになった。現在使用されている pentazocine は注射薬のみであり、経口剤はまだ市販されていない。尿路結石の疝痛発作は、しばしば夜間自宅で発作を起こすことが多く、診療を受けにくい場合も多いので、このような疝痛時に内服により鎮痛作用を得ることのできる安全かつ効果的な薬剤が望まれていたが、最近グレラン製薬 K.K. が独自の方法で合成した pentazocine hydrochloride¹⁾ は、経口剤としてきわめて強力な鎮痛作用を有し、消化管からよく吸収され、注射に劣らない鎮痛効果があるといわれている。田中ら²⁾、長浜³⁾ の実験によれば、内服後約15分から30分以内に鎮痛効果の発現がみられ2時間

以内はじゅうぶんな効力が得られ、その血清濃度は 37.5 mg の経口投与では 30～120分後に極大に達したと報告している。

榎本ら⁴⁾、服部ら⁵⁾ は癌性疼痛のごとき麻薬に依存しななければならないような痛みに対する本剤の経口投与による実験でもきわめて有効で長期連用の場合でも副作用の発現も少ないと報告している。

動物実験における急性慢性中毒の問題、催奇性の問題等もほとんど心配がないと報告されている。

われわれは、グレラン製薬 K.K. より経口ペンタゾシン 25 mg 錠、注射用ペンタゾシン 15 mg 注射液とそれぞれの placebo の提供を受け、完全二重盲検法による尿路結石疼痛発作時の効果、副作用について統計的分析を試みた。

実 験 計 画

1) 投与量の設定

実験に当って投与量をどのくらいにするかが問題となる。一般にわれわれが該疾患による疝痛発作の場合ペンタゾシン注射で 15～30 mg を使用している。入院患者の場合には歩行などを考慮せず多少のふらつき等があっても疝痛発作を確実に抑える必要が先決であるので 30 mg 程度を筋注投与するが、外来患者の場合は疼痛緩解後帰途の副作用などを考慮して 15 mg 程度筋注することになっている。本実験は外来患者にも使用することにしたので、注射薬の投与量は 15 mg と定めた。しからば本剤の 15 mg 筋注は経口剤の何 mg に相当するかが問題となる。

健常人および疼痛患者による経口剤の消化管よりの

吸収は良好で、投与後30～120分で血中濃度は極大に達し、内服後30分以内に効果が発現すると報告されている^{2,3)}。Beaver ら⁶⁾は癌性疼痛患者の実験において経口投与は筋注の1/3の効力を有すると述べており、榎本ら⁴⁾は癌性疼痛の実験において、筋注 15 mg は、内服の 50 mg に相当し 25 mg の内服でも有効ではあるが、やや不じゅうぶんであると述べている。菅原ら⁷⁾は、整形外科領域の実験においても同様の結論を述べている。

以上の実験結果より考え、筋注 15 mg は内服の 45～50 mg に相当すると思われる。しかしわれわれの実験の場合は、外来患者にも使用する場合もあり、また

本剤が市販された場合に結石患者が医療機関のない所や、深夜発作を起こした場合に用いることが想定される。このような意味で単に鎮痛作用のみに重点をおかないで、副作用の発現にも考慮し、筋注 15 mg と内服 25 mg を二重盲検法により実験することとした。

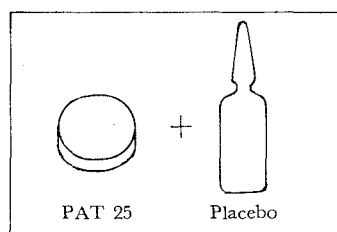
2) 被験薬剤

(1) ペンタゾシン 25 mg 錠 (1 錠中 ペンタゾシン 25 mg 含有)：以下 PAT 25 と略す。

(2) ペンタゾシン 15 mg 注 (1 管 1 ml 中ペンタゾシン 15 mg 含有)：以下 PAI 15 と略す。

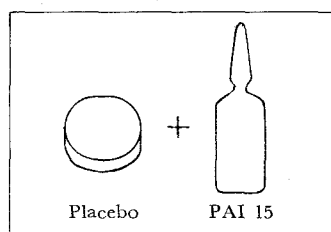
薬剤の組合わせは、下記①②いずれかの組合わせで投与する。

①



ペンタゾシン 25 mg 錠+Placebo 注

②



ペンタゾシン 15 mg 注+ Placebo 錠

(3) Placebo 錠 (主成分を除き賦形剤を比例配分し PAT 25 に類似させた)：以下 PAT 25-P と略す。

(4) Placebo 注 (生理食塩水を用い、外見は PAI 15 に類似させた)：以下 PAI 15-P と略す。

錠剤と注射剤は同時に併用させることとし、二重盲検法でおこなうため placebo は外見上区別することができないが錠剤はフィルムコーティング錠であるので嚥まずに服用するように指示することとした。

3) 対象患者

(1) 鎮痛剤の投与を必要とする強度の疼痛を有する腎・尿管結石の患者とした。

(2) 症例は入院外来は問わないが、被験薬剤投与後 1 時間以上患者の症例の経過を院内で観察が可能なものとした。

(3) 年齢は原則として 18 歳～65 歳未満 (成人投与量が可能なもの)、体重は約 40 kg～70 kg とする。ただし、脳神経系疾患患者、心臓疾患患者、催眠剤・トランキライザー常用者、アルコール中毒者、妊婦および被験薬剤の投与前より悪心・嘔吐の激しいものは除外した。

4) 薬剤の割り付け

二重盲検実施にかかる条件整備についてはまず PAT 25 (錠剤) および同偽錠、対照薬 PAI 15 (注射液) および同偽液の官能テストをコントローラー

(著者の一人田中恒男)の責任において日本工業規格に則って実施し、外観に関し (5%の危険率で異同を弁別しえぬことを確めた後、臨床担当者および会社側関係者から全く隔離された場所で乱数表に基づいて作製されたキーテーブルに基づいて、それぞれ前述 2) ①②の状態で組合わせて小箱内に封入し割り付けをおこない、包装、ラベリングとも弁別不可能の状態として各担当者に配布した。なお、エマージェンシー・キーはコントローラーが保管し担当者には配布しなかった。キーテーブルは治験終了後、症例固定が終了するまで、コントローラーにより厳重保管され治験の客観性が保たれるようコントロールした。エマージェンシー・キーは治験終了まで全く開封されなかった。

5) 投与方法

(1) 二重盲検法により薬剤は薬剤番号順に投与した。

(2) 薬剤箱に患者名と患者整理番号を記入し、開封したものは再度使用しない。なお、使用済みの箱は回収するので必ず保管しておくこととした。

(3) 投薬は疼痛が痙痛または「高度」の時におこなった。

(4) 同一患者に 2～3 回の投与をおこなうことができるが、次回投与までに 2 日以上 (中 1 日) の間隔を

おくこととした。

(5) 薬剤の投与は適量の水で錠剤を服用させた後、直ちに注射剤を筋肉内に投与した。

(6) 原則として、被検薬剤投与後45分以内には他薬剤を投与してはならないが、別に用意した PAT 25-P をその間適量投与してもよいこととした。

6) 観察および測定項目

(1) pain score の判定基準を下記のごとく定めた。

pain score の判定基準

悪化…4；投与後さらに痛みがひどくなった場合

高度…3；患者は自発的に痛みを訴え、がまんできない痛み（この時点で投薬する）

中等度…2；患者は自発的に痛みを訴えるが説得により、がまんできる痛み

軽度…1；患者は自発的に痛みを訴えないが、「いかがですか」と問えば「イタイ」と答える程度

なし…0；患者は自発的に痛みを訴えないが「いかがですか」と問えば「ほとんど痛みがない」などきわめて軽度とか疼痛がないと答える程度

(2) pain score は、投与前、投与後15分、30分、45分、60分および3時間に測定した

(3) 副作用については、種類、程度、処置経過のコメントを述べ、副作用が発現した場合は、投薬前における類似症状の有無も記載することとした。

(4) 腎・尿路結石の判定方法がとしては、X線撮影によりその大きさ、部位を記載することとした。

7) 効果判定基準

総合効果判定規準

無効；投与後1時間以内に pain score の変化がなく全く改善されなかったもの。

有効；投与後1時間以内に pain score の変化で1段階の改善が認められたもの。

著効；投与後1時間以内に pain score の変化で2段階以上の改善が認められたもの。

鎮痛効力判定

投薬後30分以内の pain score と、45分以後60分値の pain score を組合わせて0～5の6段階に効力値を設定した。

45(分) ～ 30(分)	～ P.S. 3	2	1	0	
P. S	3	0	1	2	3
	2	1	2	3	4
	1	2	3	4	5
	0	3	4	5	5

8) 実験機関は、下記の6施設の各泌尿器科で前述のごとく調製した各試験薬をコントローラーの田中が配分した。なお症例は1976年2月から同年11月に来院した症例とした。

実験結果ならびに解析

収集症例は、統計98例のうち脱落例は10例であった。

	例 数	PAT 25 群	(脱落)	PAI 25 群	(脱落)
東京都職員共済組合青山病院	19	10	0	9	0
青梅市立総合病院	20	7	3	6	3
共立蒲原総合病院	8	5	0	3	0
社会保険埼玉中央病院	20	8	2	10	0
東京共済病院	20	9	1	9	1
東京都立豊島病院	11	6	0	5	0
合 計	98	45	6	43	4

脱落例の全例は30分以内に他剤の投与をおこなった症例であり、総合効果判定は無効とし、また pain score の測定が不能である部分の時間的効力推移は判定から除外した。

対象症例の背景について、性別・年齢別・体重別・結石の大きさ別の4条件についてその均等性の検討をおこなったところ、性別分布に関し、PAT 25 群において女子の比率が PAI 15 群に比し、きわめて有意に多い結果を示した。他の背景については、全く差を

認めなかったため、臨床担当者の判断で本検討に関しとくに女子による結果の偏りは問題はないとして以後の解析を進めた (Table 1)。

効果の測定に関してはまず主治医の判断による総合効果に関し、著効率はPAT 25群で55.3%、PAI 15群で55.3%となり $\chi^2=3.9646$ 、 $P_0=0.0465$ となり PAI 15 群に有意に高いが、有効率を含め、全体の分布を検討すると $\chi^2=4.0594$ 、 $P_0=0.1314$ となり、両群間に差は認められない。著効判定がPAI 15 群に多いのは、

Table 1. PAT 25, PAI 15 投与群の均等性

	合 計	性 別		年 齢 (歳)				体 重 (kg)			結石の大きさ (長径) (mm)				
		男	女	30 未満	~ 39	~ 49	50 以上	50 未満	~ 59	60 以上	3 未満	~ 5	~ 8	~ 11	12 以上
PAT 25	51	34	17	13	17	13	8	7	20	24	3	18	19	6	5
PAI 15	47	42	5	19	11	9	8	4	21	22	8	18	15	5	1
χ^2 検定	—	S.		N.S.				N.S.			N.S.				

$P < 0.05$, 性別 $P > 0.05$, 年齢, 体重, 結石の大きさ

注射としての即効率によるためと思われる (Table 2).

また無効率に関しても差はない。この判定に関し、性・体重・結石の大きさ (長径) 別に、その判定のズレを検定したところ、各群内での分布差は認められず、また男子のみの群間比較でも差は認められなかった

(Table 2).

体重別には 60 kg を境としてその有効性の分布を検定すると群内でも群間でも有意差を示さない (Table 2).

さらに結石の大きさと効果との関係をみたが、結石

Table 2. PAT 25 投与群の要因による効果差

薬剤	総合効果		性 別		体 重						結 石 の 大 き さ (長径)									
											3 mm		5 mm		8 mm		11 mm		12 mm	
	++	+	++	+	++	+	++	+	++	+	++	+	++	+	++	+	++	+	++	+
PAT 25	18	14	19	10	11	13	8	3	6	2	1	4	8	6	6	8	7	9	3	7
PAI 15	26	8	13	21	8	13	5	0	0	3	0	1	11	4	6	12	4	6	4	3
PAT χ^2 検定	N.S.		N.S.		N.S.						N.S.									

総合効果判定規準

無効：一，投与後1時間以内に pain score の変化がなく全く改善されなかったもの

有効：+，投与後1時間以内に pain score の変化が1段階の改善を認められたもの

著効：++，投与後1時間以内に pain score の変化が2段階以上の改善を認められたもの

の長径の分布が正規分布に従わないのでメディアン・テストにより、その結果の分布を検討すると、群内、群間とも差はなく、また、メディアン (全体の Md = 5.2 mm) を境とした場合、小結石群、大結石群に分けても群間に有効なもの割合の差を見いだすことはできなかった (Table 2).

以上の結果、主治医の判断による総合判断は、性別、体重別、結石の大きさ別の各条件による群間差は認められず、著効と有効を加えたものの比率に関し、PAT 25 群と PAI 15 群とでは同じ傾向を示すことが明らかとなった。

一方、pain score に関して、その時間経過に伴う分布をみると Table 3 のごとくである。各経過時間ごとの分布については、Fig. 1 のとおりとなり、全体として PAI 15 群が pain score の小さい方に偏っている傾向はあるがとくに有意な差を示すまでに至っていない。しかし pain score を Ridit 検定により検定すると、15分値45分値、60分値で有意 (5%) に PAI 15 群の平均 pain score が低かった (Fig. 1).

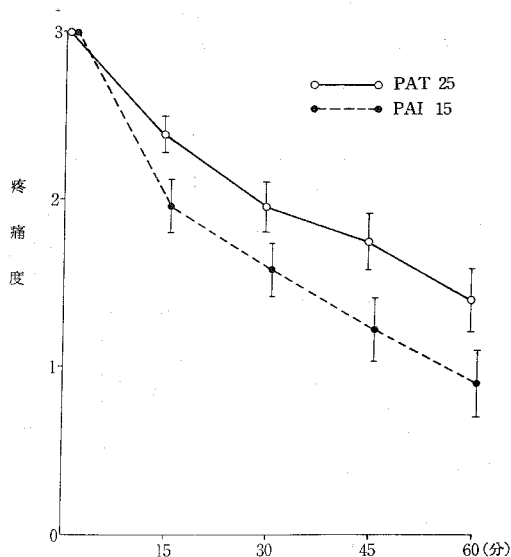


Fig. 1. 疼痛度の推移比較

Table 3. 疼痛度の推移

時間 疼痛度	薬剤	PAT 25					PAI 15				
		0	15	30	45	60(分)	0	15	30	45	60(分)
3		51	29	19	16	11	47	20	13	11	7
2		0	14	12	9	4	0	10	8	4	2
1		0	7	13	13	14	0	12	16	12	7
0		0	1	4	7	10	0	5	8	16	19
平均		3.000	2.392	1.958	1.756	1.410	3.000	1.957	1.578	1.233	0.914
標準誤差		0	0.112	0.146	0.166	0.186	0	0.155	0.164	0.185	0.202
例数		51	51	48	45	39	47	47	45	43	35

 χ^2 検定 p: 0.0515分 $\chi_0^2=5.4055$ $\phi=2$ N.S.30分 $\chi_0^2=3.4755$ $\phi=3$ N.S.45分 $\chi_0^2=6.3686$ $\phi=3$ N.S.60分 $\chi^2=6.4847$ $\phi=3$ N.S.

Ridit 検定 p: 0.05

15分 $t_0=2.050$ $\phi=96$ S30分 $t_0=1.716$ $\phi=91$ N.S.45分 $t_0=2.164$ $\phi=86$ S60分 $t_0=2.124$ $\phi=72$ S

効力の判定は pain score の推移により効力を6段階に (0, 1, 2, 3, 4, 5) に分け、0は pain score の変化が認められなかったものであり、効力の度合いにより、順次 1, 2, 3, 4, として著しい改善を認めたものを5として判定した。なお、45分値、60分値の pain score に差がある場合は、効力が大きいものと、小さいものとに区別して検定した。効力判定と時間経過をあわせ分析すると Table 4 のごとく、その分布にはいずれも差を認めない。しかし各群での平均 score はいずれも PAI 15 群に高く、全体として注射の方が錠

Table 4. 鎮痛効力値検定

効力値	~30分×45分		~30分×60分		~30分	
	PAT 25	PAI 15	PAT 25	PAI 15	PAT 25	PAI 15
5	7	14	9	16	7	16
4	10	12	8	10	10	11
3	2	2	7	1	2	2
2	9	4	4	3	9	3
1	4	2	5	5	4	3
0	13	9	12	8	13	8
計	45	43	45	43	45	43
χ^2	N.S.		N.S.		N.S.	

 $\chi_0^2=0.805$ $\phi=1$ N.S $P_0=0.370$

剤に比し当然のことながら時間的に効果の発現が早いことを示している。60分経過時においては、ほとんど差は認められない。

一方、副作用については Table 5 のごとく PAT 25 群に少なく、また軽度のものに限定されていた。

Table 5. 副作用

副作用	薬剤	PAT 25	PAI 15
め ま い		1	1
頭がぼんやり (軽度)		1	
ねむけ+ボーヤとする			1
悪 心			1
嘔気+フラフラ感			1
フ ラ フ ラ 感			1
計 (%)		2 (3.92%)	5 (10.64%)
全 症 例 数		51	47

 $\chi_0^2=0.805$ $\phi=1$ N. S $P_0=0.370$

ま と め

以上の結果をまとめてみると次のようになる。

1) 性別、体重、結石の大きさと各群内の分布差は認められなかった。

2) 主治医の判断による総合効果の有効率は PAT 25 群35.3%, PAI 15群55.3%, $\chi_0^2=3.9646$, $P_0=0.0465$

となり PAI 15 群に有意に高いが、有効率を含め全体の分布を検討すると $\chi^2=4.0594$, $P_0=0.1314$ となり両群間の差は認められない。著効判定が PAI 15 群に多いのは注射の即効性が原因したものと思われる。

3) 時間経過に伴う pain score の分布をみると全体として、PAI 群が pain score の小さい方に偏っている傾向があるが、とくに有意の差は示さない、しかし pain score を Ridit 検定により検定すると、PAI 15 群の平均 pain score が低いことが明かである。

4) 全体として、注射のほうが錠剤に比して時間的に効果の発現が早いことを示しているが、60分経過時にほとんど両者間の差を認めない。また60分経過時に PAT 25 を過小評価した効力と PAI 15 を過大評価した効力との有意差検定において ($\chi^2=7.2023$ $P_0=0.2060$) も差は認められない。

5) 副作用に関しては PAI 25 群に 2 例、PAI 15 群に 5 例と PAT 25 群に少なく、軽度の副作用しか現われなかった。

上記の結果より考察すると PAT は PAI に比して効果発現時間は劣るが、60分まで観察すると両者の間にほとんど差は認められない。副作用の点では PAT 25 は PAI 15 に比しきわめて少なく、副作用の発現の程度もまた軽度のものしかみられなかった。これらの事実は投与量を錠剤 25 mg、注射 15 mg に設定したことが関係しているようにいわれる。池田ら⁹⁾の報告中、結石疼痛に対し、25 mg 錠は有効ではあったが、その効果はうすいと述べている。また、癌性疼痛の報告等をもても、PAI 15 mg と PAT 25 mg とを比較検討することは PAT に少々不利な点があるように思われる。PAT を 50 mg に設定したとすれば、PAI 15 よりはるかによい成績をあげることができたと思うが、おそらく副作用の点では、われわれの実験結果より多くの副作用が現われていたことと推察される。われわれの実験においては、医療機関のない所、深夜自宅で疼痛発作を起こしてもじゅうぶんな鎮痛効果をあげることができ、しかも副作用も少なく、注射に劣らない薬剤であるかという点を解析するのが一つの目的であった。このような意味では、従来の鎮痛剤等に比し、注射に劣らない治療効果をあげうる薬剤であろうと考えている。

む す び

われわれは、ペンタゾシン内服 25 mg と同注射薬 15 mg を、尿路結石の疼痛発作時に使用し、完全二重盲検法により、その効果、副作用を統計的に分析した。

1) 内服 25 mg は、注射 15 mg に比し即効性についてやや劣るが、60分まで観察すると両者に差は認められない。

2) 内服 25 mg の効果は、30分後より発現するものが多い。

3) 内服 25 mg は、結石による疼痛に対しても注射とほとんど差がみられない鎮痛効果を有する。

4) 副作用の発現では内服 25 mg のほうが、注射 15 mg より少なく、かつ軽微なものしか認められなかった。

参 考 文 献

- 1) T. Kametani, et al.: Synthesis of pentazocine. *Heterocycles*, 2: 79, 1974.
- 2) 田中・ほか: Pentazocine の鎮痛効果—経口投与と筋注投与との比較検討—. *麻酔*, 24: 445~450, 1975.
- 3) 長浜: Pentazocine の経口投与による鎮痛効果—血清中濃度と臨床成績—. *臨床と研究*, 51: 273~278, 1974.
- 4) 榎本・ほか: pentazocine の経口投与と筋肉内投与による臨床的有用性の比較検討. *治療*, 58: 163~169, 1976.
- 5) 服部・ほか: 癌性疼痛に対する経口ペンタゾシン (PAT) の使用経験. *臨床と研究*, 51: 283~287, 1974.
- 6) Beaver et al.: Relationship of pentazocine plasma levels to pharmacological activity in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 9: 582~597, 1968.
- 7) 菅原・ほか: ペンタゾシンの経口投与による鎮痛効果—整形外科領域における多施設・二重盲検・比較試験成績—. *臨床と研究*, 51: 306~317, 1974.
- 8) 池田・ほか: 鎮痛剤 pentazocine 錠の泌尿器科領域における臨床的応用. *西日泌尿*, 36: 508~510, 1974.

(1977年6月23日受付)