

尿路結石症に対する Flopropione (Supanate granules) の臨床的検討

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任：今村一男教授)

吉	田	英	機
斉	藤	豊	彦
池	内	隆	夫
丸	山	邦	夫
今	村	一	男

THE CLINICAL EVALUATION OF TREATMENT WITH FLOPROPIONE (SUPANATE GRANULES) OF UPPER URINARY TRACT LITHIASIS

Hideki YOSHIDA, Toyohiko SAITO, Takao IKEUCHI,
Kunio MARUYAMA and Kazuo IMAMURA

*From the Department of Urology, Showa University School of Medicine
(Director: Prof. K. Imamura, M. D.)*

We tried the administration of flopropione (Supanate granules) to one hundred and eleven cases with upper urinary tract lithiasis and the following results were obtained in comparison with 56 cases which were treated with anti-cholinergic agents.

- 1) It was statistically proved that Supanate relieved spastic pain on 94.0 per cents of cases with ureteral lithiasis more efficiently than the control group (83.9%).
- 2) There was good effect for passage of the urinary stones in the cases treated with Supanate within 4 weeks, especially effect for passage within 2 and 4 weeks of big and middle size stones was more significant in the Supanate group than in the control group.
- 3) There was no specific side effect by Supanate in spite of relatively long term administration.

はじめに

尿路結石症の保存的療法としては、水分摂取、運動および薬物療法がおこなわれており、薬物としては従来より副交感神経遮断剤が主として用いられてきたが、最近 COMT (catechol-o-methyltransferase) 阻害作用を有する flopropione (2, 4, 6-trihydroxypropionophenone: 商品名 Supanate 顆粒) が開発され、その有効性が認められてきている。

今回われわれも 111 例の上部尿路結石症患者に対して本剤を使用し、その鎮痛、鎮痙および結石排出効果について、他剤を用いた場合のコントロール群と対比

して検討し、若干の知見を得たので報告する。

症 例

1975年1月から1976年7月までの間に当科外来を訪れた上部尿路結石患者で、まず保存的療法を施行した症例中、レ線的に結石を確認した症例を用いた。この間 Supanate 顆粒の投与をおこなった例は111例あり、コントロール群は56例である。これらの症例の性別、年齢別分布を Table 1 に示したが、コントロール群の男性は16歳から64歳、女性は18歳から53歳であり、Supanate 投与群の男性は18歳から61歳、女性は15歳から84歳である。各群の男女合わせた平均年齢は、

Table 1. Sex and age

age	Control group		Supanate-group	
sex	Male	Female	Male	Female
~19	3	2	1	3
20~29	13	3	34	10
30~39	8	4	18	5
40~49	12	1	20	4
50~59	6	2	9	3
60~69	2	0	1	2
70~	0	0	0	1
Total	44	12	83	28

コントロール群で 36.1 ± 12.1 歳, Supanate 投与群で 35.6 ± 13.2 歳となり両群の年齢には有意差はなかった. また男女比については, コントロール群で 3.7:1, Supanate 投与群で 3.0:1 と, コントロール群において男性の症例がやや多かったが有意の差ではなかった.

結石の存在部位により尿管結石症例を L_5 以上に結石の存在するものを上部尿管結石症とし, それ以下に存在するものを下部尿管結石症として分けると, Table 2 に示したように両群とも下部尿管結石症例が多く, コントロール群では 68%, Supanate 投与群では 59% を占めていた. またコントロール群において腎結石症例で鎮痙剤の投与を受けた例は 1 例もなかった. さらに Supanate 投与群で, 1 個体で結石を 2 個以上認めた症例が 10 例あり, 後述する結石部位と結石

Table 2. Location of urinary stones

Location of stone	Control group (case 56)	Supanate-group (case 111)
Renal calculus	0	10
Upper ureteral calculus	18	25
Lower ureteral calculus	38	66
Combined calculus	0	10

Table 4. Cases treated with Supanate granules

A. Renal calculus

No.	性	年齢	結石の部位	結石の大きさ	疼痛度	7日後の疼痛	排石数	併用薬剤
1	男	43	右	5×3	—	—	(—)	ウロカルン
2	〃	45	右	6×5	+	+	(—)	—
3	〃	37	右	8×4	+	—	(—)	ウロカルン
4	〃	28	両側	多発	+	+	(—)	〃
5	〃	27	両側	多発	+	+	(—)	〃
6	〃	28	右	10×6	—	—	(—)	〃
7	〃	24	左	7×4	—	—	20日	〃
8	〃	47	左	3×2	+	—	(—)	—
9	女	63	左	8×6	+	—	(—)	ウロカルン
10	〃	39	右	5×4	+	—	(—)	〃

排出効果についての検討では, これらの 10 例を結石の存在する場所別に重複して症例に加えた.

さらに尿管結石症例について結石の大きさにより, 5×5 mm 以下を小結石, 10×6 mm までを中結石, それ以上の大きさのものを大結石として各症例を分けてみると, Table 3 に示したようにコントロール群よりも Supanate 投与群において, 大および中結石症例がやや多かった.

Table 3. Size of stone in the cases with ureteral lithiasis

	Control group (case 56)	Supanate-group (case 104)
Big stone	2 (3.6%)	10 (9.6%)
Middle stone	24 (42.9%)	45 (43.3%)
Small stone	30 (53.5%)	49 (47.1%)

なお Supanate 投与群の全症例を結石の存在する部位別に Table 4 に示した.

薬剤の投与および観察方法

コントロール群には従来用いられている副交感神経遮断剤の通常使用量 (1 日 6 錠) を投与した. 投与期間は 7 日から 4 週間であった. Supanate 投与群には Supanate 顆粒 1 日 1.5 g を 7 日から最高 12 週間投与した.

鎮痛, 鎮痙効果の判定は内服後 7 日目の状態にて判断し, 結石排出効果については内服後 12 週間までの経過観察をおこなった.

臨床成績

A. 鎮痛効果

疼痛については, 痙痛または激痛で立ってられない程度のものを (卅), 日常生活に支障をきたす程度の

B. Ureteral calculus

No.	性	年齢	結石の部位	結石の 大きさ	疼痛度	7日後 の疼痛	排 日 石 数	併 用 薬 剤
1	男	21	右第3腰椎	9×5	卅	—	不明	ウロカルン
2	〃	29	右第3 〃	8×6	卅	—	51日	〃
3	〃	29	左第3 〃	6×5	卅	—	42日	〃
4	〃	22	左第5 〃	8×5	卅	—	(—)	———
5	〃	21	左第3 〃	8×7	卅	卅	(—)	ウロカルン
6	〃	36	左第3 〃	6×4	卅	卅	不明	ウロカルン, ソセゴン, プスコパン
7	〃	39	左第4 〃	6×4	卅	卅	40日	ウロカルン
8	〃	31	右第5 〃	10×6	卅	—	不明	
9	〃	49	右第3 〃	8×6	卅	—	10日	ウロカルン, ザイロリック
10	〃	43	左第4 〃	6×4	卅	+	(—)	ウロカルン
11	〃	51	左第4 〃	8×5	卅	—	(—)	〃
12	〃	53	右第4 〃	10×3	卅	—	不明	〃
13	女	15	右第3 〃	8×5	卅	卅	84日	〃
14	〃	21	右第5 〃	12×7	卅	+	(—)	〃
15	〃	22	右第4 〃	11×6	卅	+	(—)	〃
16	〃	53	左第3 〃	11×6	+	—	(—)	〃
17	〃	59	左第2 〃	8×6	卅	—	(—)	〃
18	〃	48	左第3 〃	8×6	+	—	(—)	———
19	〃	42	左第2 〃	8×6	卅	—	(—)	———
20	〃	41	左第3 〃	12×7	卅	+	(—)	ウロカルン
21	〃	48	右第3 〃	6×4	卅	+	(—)	〃
22	〃	35	左第4 〃	4×2	卅	—	不明	〃
23	〃	36	左第5 〃	6×5	+	—	(—)	———
24	〃	22	左第3 〃	8×5	卅	—	3日	———
25	〃	20	左第2 〃	5×3	卅	—	20日	ウロカルン
26	男	23	左下部尿管	6×4	卅	+	(—)	〃
27	〃	23	左 〃	4×3	卅	—	2日	〃
28	〃	22	右 〃	8×4	卅	—	30日	〃
29	〃	29	左 〃	6×4	卅	—	14日	〃
30	〃	23	左 〃	10×5	+	—	10日	〃
31	〃	43	右 〃	5×3	卅	—	(—)	〃
32	〃	43	右 〃	5×3	卅	—	51日	〃
33	〃	49	右 〃	5×3	卅	—	10日	〃
34	〃	49	左 〃	5×4	卅	—	3日	———
35	〃	37	左 〃	5×4	卅	+	24日	ウロカルン
36	〃	46	左 〃	8×6	—(血尿)	—	17日	〃
37	〃	20	右 〃	4×3	卅	—	14日	〃
38	〃	25	右 〃	5×3	卅	—	3日	———
39	〃	20	右 〃	4×3	卅	—	不明	———
40	〃	21	左 〃	5×3	卅	—	3日	———
41	〃	23	左 〃	4×3	卅	—	7日	———
42	〃	27	左 〃	4×3	卅	—	1日	———
43	〃	23	右 〃	8×5	卅	+	14日	ウロカルン
44	〃	23	左 〃	12×9	卅	卅	30日	———
45	〃	23	右 〃	6×4	卅	+	不明	ウロカルン

No.	性	年齢	結石の部位	結石の 大きさ	疼痛度	7日後 の疼痛	排石 日数	併用薬剤
46	男	23	左下部尿管	5×3	+	—	(—)	—
47	〃	23	右 〃	5×3	—(血尿)	—	(—)	ウロカルン
48	〃	26	左 〃	5×4	++	—	5日	〃
49	〃	23	右 〃	4×2	++	—	不明	〃
50	〃	27	左 〃	6×4	++	+	14日	〃
51	〃	21	右 〃	5×4	卅	—	10日	—
52	〃	37	右 〃	5×4	卅	+	56日	ウロカルン
53	〃	37	右 〃	5×4	++	—	20日	—
54	〃	35	左 〃	7×5	++	—	不明	—
55	〃	30	左 〃	6×4	卅	—	不明	ウロカルン
56	〃	33	左 〃	8×6	卅	—	2日	〃
57	〃	30	右 〃	6×4	卅	—	4日	—
58	〃	33	右 〃	4×3	卅	—	1日	ウロカルン
59	〃	34	右 〃	7×5	卅	—	5日	—
60	〃	34	左 〃	4×3	++	—	25日	ウロカルン
61	〃	34	左 〃	3×2	++	—	2日	—
62	〃	41	右 〃	6×4	+	—	1日	—
63	〃	49	左 〃	4×3	++	—	4日	—
64	〃	40	右 〃	5×4	+	—	10日	—
65	〃	44	左 〃	8×6	++	—	(—)	—
66	〃	41	左 〃	3×2	++	—	2日	—
67	〃	46	右 〃	5×3	卅	—	3日	—
68	〃	49	右 〃	10×5	+	—	7日	ウロカルン, ザイロリック
69	〃	44	左 〃	5×3	++	—	(—)	ウロカルン
70	〃	54	右 〃	4×2	卅	—	4日	—
71	〃	55	右 〃	5×3	卅	—	7日	ウロカルン
72	〃	55	右 〃	8×6	++	—	24日	—
73	〃	57	右 〃	8×5	++	—	3日	ウロカルン
74	〃	56	右 〃	4×2	卅	—	21日	—
75	〃	61	左 〃	4×3	++	—	10日	ウロカルン
76	〃	27	右 〃	12×6	卅	++	(—)	〃
77	〃	48	左 〃	11×8	卅	—	27日	〃
78	男	28	右 〃	5×3	++	—	8日	〃
79	女	26	左 〃	7×5	++	—	不明	—
80	〃	27	右 〃	8×5	++	—	20日	—
81	〃	19	左 〃	4×3	++	+	16日	ウロカルン
82	〃	19	右 〃	4×3	卅	—	2日	—
83	〃	21	左 〃	5×3	++	—	不明	ウロカルン
84	〃	27	左 〃	8×6	++	—	14日	ネフレス
85	〃	22	左 〃	5×3	++	—	2日	—
86	〃	24	右 〃	4×3	卅	—	16日	ウロカルン
87	〃	37	右 〃	6×4	+	—	18日	〃
88	〃	38	右 〃	6×3	卅	—	40日	〃
89	〃	50	右 〃	6×5	++	—	10日	〃
90	〃	63	右 〃	5×4	+	—	7日	〃
91	〃	84	左 〃	5×3	+	—	7日	—

C. Combined calculus

No.	性	年齢	結石の部位	結石の 大きさ	疼痛度	7日後 の疼痛	排 日 石 数	併 用 薬 剤
1	男	26	両 腎 右下部尿管	9×7 6×4 5×3	++	—	(—) 3 日	—
2	〃	42	右 腎 右下部尿管	6×4 4×3	+++	—	(—) 35日	ウロカルン
3	〃	34	左第2腰椎 左下部尿管	16×10 4×3	++	—	(—) 7 日	ウロカルン
4	〃	35	右第5腰椎 右下部尿管	5×4 4×4	+++	—	9 日 9 日	ウロカルン
5	〃	59	右 腎 左下部尿管	5×4 4×3	++	—	不明	—
6	〃	26	右第5腰椎 右骨盤	10×6 15×7	++	+	(—) (—)	ウロカルン
7	〃	18	左 腎 左第5腰椎	6×4 5×3	++	+	56日 56日	ウロカルン
8	〃	25	左 腎 右第5腰椎	6×4 10×8	+++	—	23日 6 日	ウロカルン
9	〃	31	左 腎 右第3腰椎	6×4 5×3	+	—	不明	—
10	〃	51	左 腎 左第3腰椎	5×4 8×4	++	—	(—) (—)	—

疼痛のものを(++)、日常生活にはあまり支障をきたさない程度のものを(+)とし、全く疼痛のないものを(—)とした。その効果判定は投与後7日目(++)、(++), (+)のいずれもが(—)となった場合に〔有効(good)〕, (++) および (++) が (+) となった場合に〔やや有効 (relatively good)〕とし、疼痛の程度にはほとんど変化がなかったものおよび逆に疼痛の増強したものを〔無効 (non-effective)〕とした。

投与7日目での鎮痛、鎮座効果について Table 4 に示したが、Supanate 投与群で血尿を主訴として来院し、または来院時疼痛は消失していたがレ線的に結石を確認した症例が5例あり、この5例は対象から除外して示した。有効率から見ると両群ともほとんど差はないが、有効とやや有効とを合わせて臨床的有效としてみると、コントロール群の56例中47例、83.9%に対し Supanate 投与群の全例でみた場合では106例中97例、91.5%となり、Supanate 投与群においてやや良好な結果を得たが、統計学的検討では $\chi^2=2.17$ で危険率5%以下での有意差は認めなかった。しかしコントロール群が総て尿管結石症例であるため、Supanate 投与群も尿管結石症例に限って比較してみると、Supanate 投与群の臨床的有效率は99例中93例、94.0%となり、コントロール群との χ^2 検定では $\chi^2=4.15$ となり危険率5%以下の有意差を認めた。

B. 結石排出に対する効果

結石排出効果については結石の存在部位および結石の大きさが重要な要因となるため、おのおのの要因別

に検討した。最高12週間まで観察したが途中で来院を中断したため結石排出の有無を確認できなかった症例は除外した。

1) 腎 結 石

重複結石症例での腎結石も含め Supanate 投与群で15例中、2週間以内に結石の排出を認めた例は1例もなかったが、2週間以後12週間までの間に結石の排出したものは3例 (20.0%) みられた。そのうちの1例は7×4mmの大ききで20日目に、2例目は6×4mmの大ききで28日目に、3例目は6×4mmの大ききで55日目にそれぞれ排出した。

2) 上部尿管結石

上部尿管結石症例での結石排出効果について Table 5 に示したが、コントロール群と比較して Supanate 投与群では1~2週間以内での排出率がやや良好であったが、12週間以内での排出率をみると両群での差はほとんどみられなかった。また結石排出までの平均日数はコントロール群の43.2日に対し、Supanate 投与群では32.1日で Supanate 投与群でやや早く排出する

Table 5. Effects for spastic pain after 7 days

	Control group (56)	Supanate - group	
		All cases (106)	Cases of ureteral stone (99)
Good	41 (73.2%)	83 (78.3%)	79 (79.8%)
Relatively good	6 (10.7%)	14 (13.2%)	14 (14.1%)
Non-effective	9 (16.1%)	9 (8.5%)	6 (6.1%)

傾向を認めた。

3) 下部尿管結石

下部尿管結石症例での結石排出効果について Table 6 に示した。Supanate 投与群でやや良好な排出率を示しているが、上部尿管結石症例のときほどの差は認められなかった。また結石排出までの平均日数はコントロール群の 15.7 日に比し、Supanate 投与群では 11.2 日となり、Supanate 投与群でやや早期に排出する傾向を認めた。

4) 結石の大きさと排出効果

結石の大きさと排出までの期間の比較を Table 7 に示したが、両群とも尿管結石症例のみをとって比較した。

大結石についてはコントロール群では 2 例のみであったがいずれも 12 週間以内に結石の排出が認められなかったのに比し、Supanate 投与群では 10 例中 3 例 (30.0%) に排出を認めた。また中結石でも Supanate 投与群での排出率がコントロール群よりも明らかに良好で、とくに 2 週間以内の排出率の比較では $\chi^2=8.89$

($p<0.005$), 4 週間以内の排出率の比較でも $\chi^2=4.80$ ($p<0.05$) と有意の差を認めた。しかし小結石については両群間に全く差を認めなかった。

C. 副作用

Supanate 投与群では比較的長期の投与にもかかわらず胃腸障害と思われる悪心を訴えた症例が 2 例あったのみで、その他の副作用はなんら認められなかった。

考 察

1962 年 Cahen¹⁾ が、1, 3, 5-trihydroxybenzene, 1, 3, 5-trimethoxybenzene およびその合剤が、胆管、尿管および子宮平滑筋の痙攣を特異的に緩解することを認めて以来、trihydroxypropionphenol (THPP) の薬理作用が検討され²⁾、THPP が神経末端において、カテコールアミンを不活性化する酵素である COMT (catechol-o-methyltransferase) の活性を阻害することにより、アドレナリン作動性神経を介して向神経性痙攣を抑制することが明らかとなってきた^{3,4)}。さらに市川ら⁵⁾はテンジクネズミの摘出尿管について THPP は尿管の自動性収縮を強く抑制し tonus を減少させ、その結果尿の流量を増大ならしめると述べ、またいっぽう、近藤ら⁶⁾はイヌの尿管運動に対し flopropione (2, 4, 6-trihydroxypropionphenone) は、収縮期振幅の下降と収縮回数の増加を示すことから、かかる作用により結石の排出にも有効なのではないかと述べている。

Supanate の臨床的応用としてとくに泌尿器科領域においては、尿路結石症に対する鎮痛および結石排出促進剤としての検討がおこなわれ、その鎮痛、鎮痙効果について福山ら⁷⁾、園田ら⁸⁾は二重盲検法による検討によりその有効性を認めており、臨床成績として辻田ら⁹⁾は 72.8%, 浅井ら¹⁰⁾は 70% に鎮痛効果を認めたと述べている。われわれも 111 例の上部尿路結石症例に Supanate 顆粒の内服をおこない、とくに尿管結石症における鎮痛、鎮痙効果について内服後 7 日目での臨床的有效率は 94.0% となり、従来用いられている副交感神経遮断剤を用いた場合の 83.9% に比し Supanate 投与群で有意に有効であるという結果を得た。

また Supanate の結石排出に対する効果の検討では、園田ら⁸⁾は 21 例中 2 例に結石の排出を認めたにすぎず、あまり期待できないと述べているが、近藤ら⁶⁾は 31 例中 17 例 (60.7%) に有効な結石排出効果を認め、L₅ 以上の上部尿管結石症例での結石排出日数は平均 28.6 日であり、下部尿管結石症例では 11.6 日であったと述べ、Supanate の結石排出に対する効果は有

Table 6. Passage of stone in the cases with upper ureteral lithiasis

	Control group (case 18)			Supanate-group (case 26)		
	case	total	%	case	total	%
within 1 week	1	1	5.6	2	2	7.7
1 week to 2 weeks	0	1	5.6	2	4	15.4
2 weeks to 4 weeks	1	2	11.1	1	5	19.2
4 weeks to 12 weeks	4	6	33.3	5	10	38.5
	43.2 days			32.1 days		

Table 7. Passage of stone in the cases with lower ureteral lithiasis

	Control group (case 38)			Supanate-group (case 64)		
	case	total	%	case	total	%
within 1 week	13	13	34.2	26	26	40.6
1 week to 2 weeks	7	20	52.6	13	39	60.9
2 weeks to 4 weeks	8	28	73.7	11	50	78.1
4 weeks to 12 weeks	4	32	84.2	6	56	87.5
	15.7 days			11.2 days		

Table 8. Size and passage of ureteral calculus

	Control group (case 56)			Supanate-group (case 90)		
	Big (2)	Middle (24)	Small (30)	Big (10)	Middle (37)	Small (43)
within 1 week	0	1 (4.2%)	13 (43.3%)	1 (10.0%)	7 (18.9%)	20 (46.5%)
1 week to 2 weeks	0	1 (4.2%)	20 (66.7%)	1 (10.0%)	14 (37.8%)	28 (65.1%)
2 weeks to 4 weeks	0	5 (20.8%)	26 (86.7%)	2 (20.0%)	18 (48.6%)	35 (81.4%)
4 weeks to 12 weeks	0	12 (50.0%)	26 (86.7%)	3 (30.0%)	24 (64.9%)	39 (90.7%)

効と認められると述べている。われわれの検討でもコントロール群と比較し、とくに上部尿管結石症例では Supanate 投与群でより早期に結石の排出する傾向を認め、また結石の大きさと結石の検討でも、大および中結石症例では Supanate 投与群において結石排出率は有意に良好であるという結果を得た。また副作用発現がきわめて少なかったことから長期間の内服が可能であり、結石排出を目的とした尿路結石症の保存的療法の一つとしても本剤はじゅうぶん有効であろうと思われる。

お わ り に

上部尿路結石症に対する保存的療法として 111 例に Supanate 顆粒の内服を試み、コントロール群 56 例の結果と対比し以下の結果を得た。

1. 投与 7 日目における鎮痛、鎮座効果について、とくに尿管結石症例に対する効果としてはコントロール群に比し、Supanate 投与群でより有効であった。
2. 結石の存在部位と結石排出効果の検討では、L₅ 以上の上部尿管結石症例において Supanate 投与群で良好な排出率を示した。
3. 結石の大きさと排出率については、大および中

結石での排出率は、Supanate 投与群で有意に良好な結果を得た。

4. 副作用発現はきわめて少なかった。

5. 以上のことより Supanate 顆粒は尿路結石症における薬物療法としてかなり有効であると思われる。

文 献

- 1) Cahen, R.: Arch. int. Pharmacodyn., **138**: 311, 1962.
- 2) Cahen, R. et Boucherle, A.: Société de Biol., **157**: 112, 1963.
- 3) 服部圭佑・ほか：現代の臨床, **1**: 429, 1967.
- 4) 井上俊一・ほか：現代の臨床, **1**: 764, 1967.
- 5) 市河三太・八重樫知子：日平滑筋誌, **4**: 151, 1968.
- 6) 近藤厚生・清水圭三：泌尿紀要, **15**: 748, 1969.
- 7) 福山拓夫・ほか：泌尿紀要, **15**: 818, 1969.
- 8) 園田孝夫・ほか：泌尿紀要, **17**: 726, 1971.
- 9) 辻田正昭・ほか：薬物療法, **7**: 1861, 1974.
- 10) 浅井 真・ほか：新薬と臨床, **24**: 1509, 1975.

(1976年11月12日受付)