

尿管結石症に対する Cospanon の排石効果について

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）

大 川 光 央
宮 崎 公 臣
黒 田 恭 一EFFECT OF COSPANON FOR SPONTANEOUS PASSAGE
OF URETERAL STONE

Mitsuo OHKAWA, Kimiomi MIYAZAKI and Kyoichi KURODA

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director : Prof. K. Kuroda)

Cospanon was administered to 314 patients with 327 ureteral stones. The clinical evaluation, especially for the spontaneous passage, was made as follows.

- 1) Spontaneous passage of stone was induced in 255 stones (78.0%), and no movement of stone seen in 33 stones (10.1%).
- 2) Analgesic effect was observed in 71.5%.
- 3) As for side effect, sense of fullness in the epigastrium was observed in two patients and thirst in one patient.

緒 言

尿路結石症は、泌尿器科領域における代表的疾患の一つであり、とくに尿管結石症はその頻度も高く従来より種々の治療法が試みられている。尿管結石症の治療法は大きく分けて、保存的療法と手術的療法の二つがある。

われわれは尿管結石症に対する保存的療法として、エーザイ株式会社より提供を受けた Cospanon を使用する機会を得たので、その排石効果を中心として報告する。なお症例の検討に当たっては Table 1 のごとき各施設のご協力を得たので発表に先だち謝意を表する。

Table 1. 協力施設名

富山県立中央病院	鳴和総合病院
富山赤十字病院	石川県立中央病院
富山市民病院	市立小松総合病院
高岡市民病院	福井県立病院
厚生連高岡病院	藤田病院
砺波厚生病院	福井赤十字病院
能登総合病院	市立敦賀病院

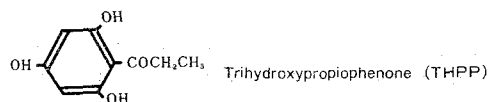
治 験 方 法

1. 薬 剤

Cospanon は、フロログルシノール系薬剤で、白色または微黄色の結晶性粉末、2,4,6-trihydroxypropiophenone 40 mg を 1 capsule (以下 cap と略す) 中に含有している。

その構造式は Fig. 1 に示すごとくで、尿管、胆管、腸管の平滑筋に鎮座作用を示すといわれ¹⁾、また利尿作用を有するとされている^{2,3)}。

成分・性状



フロログルシノール系薬剤で白色または微黄色の結晶性粉末
1カプセル中トリハイドロオキシプロピオフェノン40mg含有。

Fig. 1

2. 対 象

対象は、1976年3月より10月にいたる約8カ月間に、金沢大学医学部付属病院泌尿器科および関連病院泌尿器科を訪れた尿管結石症患者 314 例（男子 223 例、女

子91例), 延327結石である。これを結石の大きさ別に示すと Table 2 のごとくなる。なお結石の大きさ分類は南ら⁴⁾の方法に準じておこなった。すなわちX線写真上で 0.5×0.5 cm までを小結石, 1.0×0.6 cm までを中結石, それ以上を大結石とした。しかし 0.7×0.3 cm のごとく前記分類に従えば長径からは中結石, 短径からは小結石に分類されるような結石については, 長径, 短径の両方を考慮する意味で, その積を算出し分類に供した。すなわちその積が 0.25 cm² (0.5×0.5 cm) までを小結石, 0.6 cm² (1.0×0.6 cm) までを中結石, それ以上を大結石の範ちゅうに入れた。本分類法に従えば 0.7×0.3 cm の大きさの結石は 0.21 cm² となり小結石に分類される。結石排出に際して長径, 短径のいずれがおもに関与するかについては議論のあるところであるが, 両者が関与しているとするのが妥当と考えられる。またここで論じている結石の大きさはX線上で大きさ, すなわち二次元での大きさであることより, その積という概念を導入して分類したわけである。

Table 2. 治験症例数 (314例)

大	結	石	22
中	結	石	94
小	結	石	211
	計		327(石)

対象の年齢分布は17~78歳におよび, 41~50歳台が93例 (29.6%) で, 最も高率であった (Table 3)。

Table 3. 年齢別分布

年 令	例 数	(%)
~ 20	13	(4.1)
21 ~ 30	64	(20.4)
31 ~ 40	85	(27.1)
41 ~ 50	93	(29.6)
51 ~ 60	41	(13.1)
61 ~ 70	15	(4.8)
71 ~	3	(0.9)

3. 投与方法

投与方法は, Cospanon 1回 2~3 cap を1日3回毎食後に服用させ, 排石がみられない場合は原則とし

Table 4. 経過観察期間

月 数	1	2	3	4ヵ月以上	計
大 結 石	7	6	4	5	22
中 結 石	36	35	9	14	94
小 結 石	163	34	8	6	211
計	206	75	21	25	327石

て1ヵ月間以上連続投与し経過を観察した。排石に影響を及ぼすと考えられる薬剤が併用された症例は対象から除外したが, 高度の疼痛発作時の鎮痛剤注射は許可した。なお経過観察期間を Table 4 に示した。最長投与日数は262日であった。

治 験 成 績

1. 性別排出率

男女別に排出率をみると, 1ヵ月以内に排石したのは男子では60.2%, 女子では56.4%, また長期観察例をも含めて非排石例は男子では22.6%, 女子では20.8%と, いずれも男女間に有意の差は認められなかった (Table 5)。

Table 5. 性別排出率

	排 出 例			非 排 出 例			計
	1 カ 月			1ヵ月以上	移 動	不 変	
	1～10日	11～20日	21～31日				
男 223例	72 31.9%	41 18.1%	23 10.2%	39 17.3%	32 14.2%	19 8.4%	226 石
	136 (60.2%)						
女 91例	24 23.8%	16 15.8%	17 16.8%	23 22.8%	7 5.9%	14 13.9%	101 石
	57 (56.4%)						

2. 大きさ別排出率

治験期間中に, 大結石22中10 (45.5%), 中結石94中62 (66.0%), 小結石211中183 (86.7%) に排石が認められ, 平均排出率は78.0%であった。結石の移動が全くみられなかったのは全体の10.1%で, 当然のことながら大結石が27.2%と最も高率で, 小結石が4.8%と最も低率であった (Table 6)。なお排出した結石のうち最大のもの, 長径については 1.5×0.5 cm, 長径, 短径の積については 0.96 cm² (1.2×0.8 cm) であった。

Table 6. 大きさ別排出率

	例数	排 出	移 動	不 変
大 結 石	22	10 (45.5%)	6 (27.3%)	6 (27.2%)
中 結 石	94	62 (66.0%)	15 (16.0%)	17 (18.0%)
小 結 石	211	183 (86.7%)	18 (8.5%)	10 (4.8%)
計	327	255 (78.0%)	39 (11.9%)	33 (10.1%)

3. 結石部位と投与量別効果

本剤投与開始時のX線写真上の結合介在部位および投与量と排出率との関係について検討した。なお結石介在部位は, 黒田ら⁵⁾の報告にしたがい, 腰椎部, 骨盤骨部の骨盤内上部, 小骨盤腔部の骨盤内下部の3つ

Table 7. 結石の部位と投与量別効果（中結石）

	1 カ 月			2 カ月	3 カ月	3か月以上	移 動	不 変	計
	1～10日	11～20日	21～31日						
腰 椎 6 cap 投与群	0	0	1 (7.1)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	5 (35.7)	4 (28.7)	14
9 cap 投与群	0	1 (4.3)	3 (13.0)	2 (8.7)	2 (8.7)	2 (8.7)	6 (26.1)	7 (30.5)	23
骨盤内 6 cap 投与群	0	2 (40.0)	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	5
上 部 9 cap 投与群	1 (11.1)	1 (11.1)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (33.3)	0	9
骨盤内 6 cap 投与群	3 (18.8)	3	2	4	0	3 (18.8)	0	1 (6.3)	16
下 部 9 cap 投与群	8 (29.6)	3 (11.1)	5 (18.5)	6 (22.2)	0	1 (3.7)	0	4 (14.9)	27

Table 8. 結石の部位と投与量別効果（小結石）

	1 カ 月			2 カ月	3 カ月	3か月以上	移 動	不 変	計
	1～10日	11～20日	21～31日						
腰 椎 6 cap 投与群	1 (7.7)	6 (46.2)	2 (15.3)	0	0	0	2 (15.4)	2 (15.4)	13
9 cap 投与群	4 (9.3)	10 (23.3)	4 (9.3)	5 (11.6)	1 (2.3)	5 (11.6)	13 (30.3)	1 (2.3)	43
骨盤内 6 cap 投与群	0	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	5
上 部 9 cap 投与群	5 (35.7)	4 (28.6)	0	5 (35.7)	0	0	0	0	14
骨盤内 6 cap 投与群	24 (42.9)	13 (23.2)	10 (17.9)	4 (7.1)	2 (3.6)	0	1 (1.7)	2 (3.6)	56
下 部 9 cap 投与群	49 (61.3)	10 (12.5)	8 (10.0)	6 (7.5)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	5 (6.1)	80

10日以内排出 $\chi^2 = 4.7$ ($P < 0.05$)

に区分した。大結石については、例数が少なくその差異を論求できなかった。

中結石については Table 7 に示すごとくで、当然のことながら腰椎部の結石に比し、骨盤部、ことに骨盤内下部の結石の排出が早く、排出率も高い傾向がみられた。また全般的に 9 cap 投与群が 6 cap 投与群に比し早く排出される傾向がみられたが、推計学的に有意の差は認められなかった。

小結石についても、中結石とほぼ同じ傾向が認められた。さらに排出例について投与量との関係を骨盤内下部結石に限って推計学的検討をおこなったところ、9 cap 投与群が 6 cap 投与群に比し 10日以内の排出率が有意に高い ($p < 0.05$) とする成績が得られた (Table 8)。

4. 排出日数の比較

本剤の効果を排出日数の面から検討した。

まず投与量と排出日数との関係についてみると、中結石について 9 cap 投与群が 6 cap 投与群に比しやや早く排石される傾向が認められた (Table 9) 以外、dose response を考えさせる差異は認められなかった。

南ら⁴⁾は、とくに障害のない限り、1日にコップ20杯ぐらいの水を飲むことをすすめ、またひまをつくつ

Table 9. 排出日数の比較（中結石例）

	1 カ 月			2 カ月	3 カ月	3か月～
	1～10日	11～20日	21～31日			
6 cap 投与群	3 (13.0%)	5 (21.7%)	3 (13.0%)	5 (21.7%)	3 (13.0%)	4 (17.4%)
	11 (47.7%)					
9 cap 投与群	9 (23.7%)	5 (13.2%)	8 (21.1%)	10 (26.3%)	2 (5.2%)	4 (10.5%)
	22 (58.8%)					

ては跳躍運動させ、痙攣発作時には尿管の攣縮を除く薬剤を用いることによって自然排出を観察し、その成績を報告している。

異なる施設で、しかも年代的時期的に異なるなど問題はあがあるが、南らの報告は症例数も多く、本邦における自然排出の貴重な成績と考えられたので、あえてわ

Table 10. 排出日数の比較（大・中・小すべての結石）

	1 カ 月			2 カ月	3 カ月	3か月～
	1～10日	11～20日	21～31日			
Cospanon 投与群	96 (37.7%)	57 (22.4%)	40 (15.7%)	38 (14.9%)	10 (3.9%)	14 (5.4%)
	193 (75.8%)					
南らの成績	26 (18.2%)	18 (12.6%)	17 (11.9%)	31 (21.7%)	9 (6.3%)	42 (29.3%)
	61 (42.7%)					

10日以内排出 $\chi^2 = 15.43$ ($P < 0.01$)
1ヶ月以内排出 $\chi^2 = 41.87$ ($P < 0.01$)

れわれの成績と比較することを試みた。大，中，小すべての結石についての比較では10日以内排出率 ($p < 0.01$) および1カ月以内の排出率 ($p < 0.01$) において Cospanon 投与群が有意の差をもって高いという結果が得られた (Table 10)。

これを例数の少ない大結石を除外して結石の大きさに別に分けると、中結石については1カ月以内の排出率で Cospanon 投与群が有意に高かった ($p < 0.01$) (Table 11)。小結石については、Cospanon 投与群と南らの成績との間には有意の差は認められなかった (Table 12)。

Table 11. 排出日数の比較 (中結石例)

	1 カ月			2 カ月	3 カ月	3 カ月～
	1～10日	11～20日	21～31日			
Cospanon 投与群	12 (19.7%)	10 (16.4%)	11 (18.0%)	15 (24.6%)	5 (8.2%)	8 (13.1%)
南らの成績	33 (54.1%)			15 (25.8%)	5 (8.9%)	22 (48.3%)

1ヶ月以内排出 $\chi^2 = 9.95$ ($P < 0.01$)

Table 12. 排出日数の比較 (小結石例)

	1 カ月			2 カ月	3 カ月	3 カ月～
	1～10日	11～20日	21～31日			
Cospanon 投与群	83 (45.1%)	45 (24.5%)	26 (14.1%)	21 (11.4%)	4 (2.2%)	5 (2.7%)
南らの成績	154 (83.7%)			5 (10.2%)	2 (4.2%)	6 (12.7%)

5. 疼痛軽減効果

尿管結石症の疼痛軽減効果の判定は、痙痛発作時に主として用いられる注射薬については比較的容易であるが、内服薬についてはなかなか困難で報告者によりかなりの相違がみられるのが現状である。今回われわれは、疼痛を主訴として来院し、経過観察期間中に結石移動が認められた症例を対象を限定し、期間も服用後1カ月間に限定し、本剤内服中に疼痛が全く消失した例を有効と判定した。

Table 13. Cospanon の疼痛軽減効果

結石の移動例 (排出例も含む) について	
I 痙 痛 例	
	例数 (%)
1) 痙痛・鈍痛が全く消失したもの	90 (63.0)
2) 痙痛の発現はないが鈍痛を訴えたもの	24 (16.8)
3) 一度でも痙痛を認めたもの	29 (20.2)
計	143
II 鈍 痛 例	
	例数 (%)
1) 疼痛が全く消失したもの	93 (82.1)
2) 一度でも疼痛を認めたもの	20 (17.9)
計	113

成績は Table 13 に示すごとくで、主訴が痙痛であった143例中、疼痛が全く消失したもの90例で有効率63.0%、主訴が鈍痛であった113例中疼痛が全く消失したもの93例で有効率82.1%で、両者を合わせた有効率は71.5%であった。

6. 副作用 (Table 14)

副作用としては2例に胃部膨満感、1例に口渇が認められた。口渇を訴えた1例は9 cap 投与例で、6 cap に減量することにより消失した。そのほか1例に GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ (以下 Alk-P-ase と略す) の上昇が認められた。本例は38歳男子で、右下腹部痙痛を訴えて某関連病院内科を受診、入院した。入院中 76% Urografin 20 ml, Buscopan 計 3 ampule (以下 amp と略す), Avaprya 計 3 amp, Sulpyrin 500 mg, Toresten 計 4 amp, Solita T3 500 ml, Lactic 500 ml, Soh-Amin 500 ml の投与を受け、右尿管結石の診断の確定した5日後に泌尿器科へ転科し、Cospanon 1日 9 cap 投与がおこなわれた。転科時の検査で GOT 39単位 (High-Unit法), GPT 77単位 (Reitman-Frankel 法), Alk-P-ase 16.3単位 (Kind-King 法) とすでに上昇し、投与開始3日後には GOT 65単位, GPT 216単位, Alk-P-ase 28.0単位とさらに上昇した。なお Cospanon と同時に、合併した尿路感染症に対して CEX 1.0/日, Dasen 4 tablet/日が併用された。

Table 14. 副 作 用 (314例中)

胃部膨満感	2例
口 渇	1例 (9cap→6cap で消失)
トランスアミナーゼ軽度上昇	1例
計	4例

排石がみられたので Cospanon 投与は5日間で打ち切れ、9日後には CEX, Dasen も投与が打ち切られた。Cospanon 投与3日後の検査値をピークとして上記検査値はその後徐々に下降し、投与開始時から40日後には GOT 21単位, GPT 17単位, Alk-P-ase 7.4単位と正常値に復した。この時点での肝生検では drug induced hepatitis を疑わせる所見が得られた。

考 察

上部尿路結石症、ことに尿管結石症の保存療法として従来より、1) 尿管の痙攣を緩解すること、2) 水分の多量摂取、3) 尿管の蠕動運動を高めること、4) 跳躍などの運動、5) 滑剤などにより結石と尿管壁との抵抗を少なくすること、など種々の結石排出促進法が採用されている。

Cospanon は 1) および 2) の作用、すなわち尿管の平滑筋に対して鎮痙作用を有するとともに、緩徐ながら利尿作用を有するので、3) および 4) を組合せることにより、結石排出促進に効果を發揮することが考えられる。1) の作用を有する薬剤は、従来より多数報告され、現在尿管結石症に繁用されているものであり、当教室でも津川ら⁶⁾、黒田ら⁵⁾の報告がある。

Cospanon の臨床成績については、すでに村田ら⁷⁾、平石ら⁸⁾、藤田ら⁹⁾の報告があり、それぞれ本剤の有効性が述べられている。これらの報告に比しわれわれの成績は症例数がはるかに多いことが特徴である。計 327 結石の大、中、小結石の平均排出率は 78.0% で、かなりの高率である。この排出率を過去の当教室における同系薬剤の成績と比較してみると、津川ら⁶⁾のアパピラ錠での 73.5%、黒田ら⁵⁾の SH-100 での 44.1% に比して高率である。もちろん対象症例数、結石の大きさや形状、経過観察期間など種々の異なる条件下での比較であり、前 2 剤に比し本剤がすぐれていると速断することはできないが、いちおうの評価はできるものと考えられる。南らの成績との比較についても同様に問題はあがるが、その差異について検討したところ、Cospanon 投与群が有意の差をもって排出が早くなるなどの結果が得られた。これを結石の大きさ別に検討したところ、中結石については明らかな有意差が認められたが、小結石については認められなかった。小結石での結果は、小結石は痙痛発作時以外は必ずしも薬剤を使用しなくても、水分の多量摂取、跳躍などの運動によりほぼ満足すべき排石効果が得られるためとも考えられる。また中結石に対して有効性が認められたことは、保存的療法を継続すべきか、手術療法に切換えるべきかの判断に最も迷うのが中結石であり、その意味でも臨床的価値が高いと考えられた。なお大結石については、症例数が少なく詳細な検討はできなかったが、結石排出率 45.5% は注目すべき数値と考えられた。

投与量と有効性との関係については、骨盤内下部に介在する小結石について 9 cap 投与群の排石が早くなるなどの dose response を考えさせる成績が得られたが、全体的には 9 cap 投与群と 6 cap 投与群との間での有効性に著明な差異は認められなかった。

次に疼痛軽減効果に関しては、本剤が内服薬であるために、疼痛時に主として使用される注射薬に比して判定がむずかしく、報告者によりその判定基準は必ずしも一致していないのが現状である。厳密には placebo 効果も除外するために二重盲検法による判定が望まれるわけである。今回われわれは前述のごとき判定基準

により効果を判定した。成績は、痙痛例については 63.0%、鎮痛例については 82.1% の有効率が得られたが、痙痛例における有効率は必ずしも高くなく、痙痛発作時における内服薬の効果には限度があり、注射薬の併用が必要であると考えられた。

副作用については、2 例に胃部膨満感、また 1 例に抗コリン作用に基づくものと考えられる口渇が認められた。いずれも軽度で、投薬中止もしくは減量により軽快した。なお血清トランスアミナーゼ上昇など肝障害を疑わせる所見を呈した症例が 1 例に認められたが、異常値は本剤投与前すでに存在しており、本剤投与中さらに悪化をみたが、本剤の副作用とは断定できなかった。

結 語

金沢大学医学部付属病院および関連病院泌尿器科を訪れた尿管結石症患者 314 例、延 327 結石を対象として Cospanon の臨床効果を検討し、次の結果を得た。

- 1) 経過観察期間中に排石のみられたものは 255 結石 (78.0%) で、全く移動の認められなかったものは 33 結石 (10.1%) であった。
- 2) 疼痛軽減効果判定での有効率は 71.5% であった。
- 3) 副作用として 2 例に胃部膨満感、1 例に口渇が認められた。

本論文の要旨は第 284 回日本泌尿器科学会北陸地方会において発表した。

文 献

- 1) 市河三太・八重樫知子：日平滑筋誌，4：151，1968。
- 2) 近藤忠亮・河合利夫・高木明一郎・名和伸・糸島達也・山本武彦・平塚仁：日消会誌，64：702，1967。
- 3) 平石政治・小川功・香川征・福川徳三・辻村玄弘・中村章一郎・山本洋：西日泌尿，37：291，1975。
- 4) 南武・千野一郎・増田富士男：日泌尿会誌，55：994，1964。
- 5) 黒田恭一・津川龍三・福島克治：臨泌，23：411，1969。
- 6) 津川龍三・細川靖治・松浦一：臨泌，22：1011，1968。
- 7) 村田庄平・大江宏・三品輝男・森康行・田中重喜：西日泌尿，37：157，1975。
- 8) 藤田幸利・石正臣・新島端夫：泌尿紀要，21：961，1975。

(1977年2月21日受付)