

新しい非麻薬系鎮痛剤 GK₁₀₁, GK₁₀₆ の 臨床成績について

昭和36年8月26日受付

信州大学医学部第1外科教室

(主任: 星子教授)

小林 滋 田中正利

Clinical Experiences of New Non-narcotic Analgesics, GK₁₀₁ and GK₁₀₆

S. Kobayashi and M. Tanaka

Department of Surg., Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: N. Hoshiko)

最近各種の鎮痛剤が発売されているが、効果の決定的なものがないのが現状である。

元来鎮痛剤は、モルフィンならびに類似薬物の如く鎮痛効果は顕著であるが、多少意識の混濁を伴うものと、非麻薬系の意識混濁を伴わない鎮痛を目的にしたものがあり、日常疼痛に対して用いるには後者のような鎮痛のみを求められるものがよい。しかし、疼痛感覚の成立機構が複雑であるうえに、精神的因子が疼痛には少からず関与していること、また鎮痛効果の判定、疼痛の強弱を客観的にする適切な方法がないことよりみて、鎮痛剤の効果の良否を決定することはむずかしいと思われる。

著者らは最近新たにえた鎮痛剤の GK₁₀₁, GK₁₀₆ (グレラン製薬製) について臨床経験よりえた成績を若干のべてみたい。

GK₁₀₁, GK₁₀₆ の組成

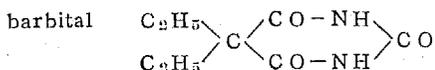
成分 (1錠中)

GK ₁₀₁ …… B. A. B. (1+1)	0.15gm
合成ケイ酸アルミニウム	0.05gm
GK ₁₀₆ …… B. A. B. (2+1)	0.15gm
合成ケイ酸アルミニウム	0.05gm

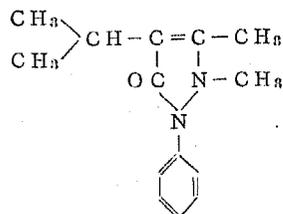
B. A. B. (1+1) は secondary butyl antipyrin (mp 90°C) 1分子と barbital (mp 190°-194°C) 1分子の分子化合物であり、

B. A. B. (2+1) は B. A. B. (1+1) にさらに1分子の secondary butyl antipyrin を抱合せたものである。

構造式



secondary butyl antipyrin
(1-phenyl-2,3-dimethyl-4-secondary
butyl-5-pyrazolon)



症 例

昭和35年4月より同年11月までに信州大学医学部第1外科、市立岡谷病院、松本市丸の内病院および平林外科病院で扱った外来および入院患者205例を対象とした。これら対象例の内訳は表1に示す如くである。

使用量ならびに投与方法

GK₁₀₁, GK₁₀₆ ともに成人1回2~4錠 (B. A. B. 0.3~0.6gm) を頓用として投与した。

使用成績

前述の諸種疾患に伴う疼痛に対する鎮痛効果、効果発現時間、効果持続時間ならびに効果の最も顕著となる時間を検討した。

(1) 鎮痛効果

疼痛の程度は、真の疼痛の程度のほか精神的な因子も加わり、判定はむずかしいが、次の方法によつた。即ち、

著 効 …… 1回の服用で鎮痛効果の著明に認められたもの。

有 効 …… 鎮痛効果がかなり認められ、ある程度疼痛はあつてもこれに堪えること

表 1.

	GK ₁₀₁	GK ₁₀₀	計
症 例 数 (男 子) (女 子)	75例 (41) (34)	130例 (56) (74)	205例
年 令	18~61才	11~68才	
療 疽	13例	21例	34例
痛・骨 髓 炎	8	9	17
急性化膿性乳腺炎	4	7	11
急性化膿性筋炎	3	0	3
蜂窩織炎・膿瘍	4	0	4
四肢挫創・切創	5	13	18
骨 折・挫 傷	3	7	10
火 傷	0	2	2
乳腺腫瘍・鶏眼摘出後	6	7	13
頭 部 外 傷 後 頭 痛	3	4	7
腰 麻 後 頭 痛	4	4	8
月 經 時 疼 痛	8	29	37
感 冒 時 頭 痛	0	13	13
坐 骨 神 經 痛	2	2	4
五 十 肩	0	3	3
習 慣 性 偏 頭 痛	5	0	5
癌 転 移 による 疼 痛	2	0	2
背 筋 痛	2	0	2
そ の 他	3	9	12

ができたもの。

やゝ有効 …… 鎮痛効果はあるが不十分で、さらに他の鎮痛剤を使用したもの。

無 効 …… 鎮痛効果が殆どなかったもの。

GK₁₀₁ の鎮痛効果について

GK₁₀₁ を使用した75例の鎮痛効果は表2に示した如く、著効をおさめたものは75例中13例 (17.3%)、有効8例 (10.7%)、やゝ有効25例 (33.3%)、計61.3%であった。これら鎮痛効果を各疾患別にみると、月経時疼痛に効果のあるものが最も多く、炎症性疾患中では癰に対して効果が認められている。その他の疾患ではやゝ有効、無効が多かった。

GK₁₀₀ の鎮痛効果について

GK₁₀₀ を投与した130例について鎮痛効果をみると表3の如く、著効を示したものは130例中37例 (28.5%)、有効36例 (27.7%)、やゝ有効37例 (28.5%)、計84.7%の有効率を示した。各疾患別に鎮痛の程度をみると、月経時の疼痛、感冒時頭痛、五十肩および筋肉痛には著効を示したものが多く、効果も優れているが、炎症性疼痛には有効ないしやゝ有効例が多く、従って著しい効果はないにしても、相当程度の鎮痛効果をもつものと思われる。創傷・挫傷・骨折などには効果は少い。少数例ではあつたが腰麻後の頭痛には全く効果を示さなかつた。

表 2. GK₁₀₁ の 鎮 痛 効 果

病 名	症 例 数	鎮 痛 効 果			
		著 効	有 効	やゝ有効	無 効
療 疽	13	0	0	6	6
癰	8	3	3	2	0
急性化膿性乳腺炎	4	1	1	2	0
化膿性筋炎・リンパ腺炎	7	0	0	3	3
四 肢 創 傷	5	0	0	2	3
骨 折・挫 傷	3	1	0	3	0
乳腺腫瘍・鶏眼摘出後	6	0	1	2	3
腰 麻 後 頭 痛	4	0	0	0	4
頭 部 外 傷 後 頭 痛	3	0	0	0	1
坐 骨 神 經 痛・筋痛	4	0	0	2	2
偏 頭 痛	5	2	2	1	1
月 經 時 疼 痛	8	1	1	1	2
そ の 他	5	0	0	1	4
計	75	13 (17.3%)	8 (10.7%)	25 (33.3%)	29 (38.7%)

表 3. GK₁₀₀ の鎮痛効果

病 名	症例数	鎮 痛 効 果			
		著 効	有 効	やゝ有効	無 効
療 瘡	21	2	16	3	0
癩・骨 髄 炎	9	3	3	3	0
急性化膿性乳腺炎	7	2	0	5	0
四肢創傷	13	0	1	7	5
骨折・挫傷	7	0	1	4	2
乳腺腫瘍・鶏眼摘出後	7	0	3	3	1
腰麻後頭痛	4	0	0	0	4
頭部外傷後頭痛	4	2	0	2	0
五 十 肩	3	2	0	1	0
火 傷	2	0	2	0	0
坐骨神経痛	2	0	0	0	2
月経時疼痛	29	17	7	2	3
感冒時頭痛	13	7	3	1	2
その他	9	2	0	6	1
計	130	37 (28.5%)	36 (27.7%)	37 (28.5%)	20 (15.3%)

表 4. 鎮痛効果発現時間

	投 薬 後									計
	10分	20分	30分	40分	50分	1時	1½時	2時	3時	
GK ₁₀₁	0	5	17	9	6	3	2	1	1	43例
GK ₁₀₀	9	30	27	17	8	5	3	1	1	111例

表 5. 鎮痛効果持続時間

	30分	30~60分	1~1½時	1½~2時	2~2½時	2½~3時	3~3½時	3½~4時	4~4½時	4½~5時	5~	8~	12~	以後 後痛 なし	計
GK ₁₀₁	1	7	3	7	5	2	2	3	0	1	3	0	0	12	46例
GK ₁₀₀	4	9	2	17	6	16	7	12	3	3	2	2	1	25	109例

鎮痛効果発現時間について

GK₁₀₁, GK₁₀₀ を投与したのち、鎮痛効果を自覚しはじめた時間を追求したが、個人差もあり主観的な要素も加わるので、正確に発現時間を検査することはむずかしい。表4に示すように GK₁₀₁ では投与後20分より35分が多く、GK₁₀₀ では投与後15分~35分に鎮痛効果の発現する症例が多い。この点 GK₁₀₁, GK₁₀₀ とも、略々同様の効果発現時間を示した。

1時間半より4時間までの症例が多い。従つて鎮痛効果持続時間よりみて、GK₁₀₀ の方がより効果的といえる。また GK の服用により鎮痛効果が漸次増強して以後全く疼痛を訴えなかつたものが GK₁₀₁ では12例、GK₁₀₀ では25例を算えている。鎮痛効果が最も顕著となる時間をみると、GK₁₀₁ では服用後60分頃、GK₁₀₀ では服用後30~60分頃、とくに60分頃に疼痛に対して最も効果的となつた(図1)。

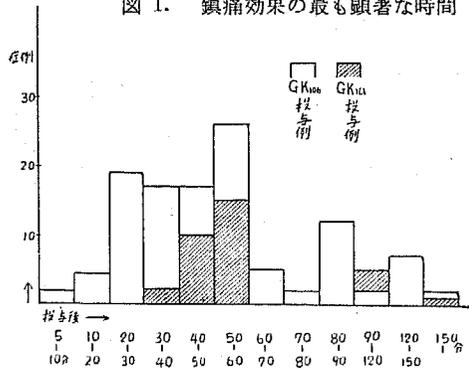
鎮痛効果持続時間について

表5に示すように GK₁₀₁ では服用後2時間ないし2時間半の鎮痛効果を示す症例が多く、GK₁₀₀ では

薬剤効果比較試験 (double blind test) について

月経時腰痛ないし下腹痛を訴えた5例、感冒時の頭

図 1. 鎮痛効果の最も顕著な時間



痛の5例計10例について、GK₁₀₁、GK₁₀₀と他の薬剤の鎮痛効果を比較検討した。使用薬剤はGK₁₀₁、GK₁₀₀、グレランおよび対照として乳糖のみの錠剤それぞれ3錠づつを頓用として与えた。これらの鎮痛効果は表6に示した如く、対照として用いた乳糖錠でも

表 6. (症例10例・投薬24回)

	著効	有効	やゝ有効	無効
対照錠(乳糖)	0	0	1	5
グレラン錠	1	3	2	0
GK ₁₀₁ 錠	2	3	1	0
GK ₁₀₀ 錠	3	3	0	0

やゝ有効例が1例認められた。これは鎮痛に精神的因子も関与していることを示唆するものといえるが、GK₁₀₁、GK₁₀₀およびグレランの三者の効果はGK₁₀₀が最も顕著であり、以下GK₁₀₁、グレランの順であった。

副作用について

GK₁₀₁ および GK₁₀₀ ともに副作用は少ないといえる。GK₁₀₀ 投与の130例中ねむけを催したものの9例と嘔吐1例が認められたが、この睡眠作用は鎮痛効果の発現と平行して現われている。さらにねむけより睡眠に移行したものは9例中5例であつた。これら催眠作用を示した症例は月経時疼痛、流行性感冒および頭痛を訴えていたものであつた。なお嘔吐例は月経時疼痛に対してGK₁₀₀を投与したものであつて、服用後10分に心窩部にしみるような感が起り、悪心なく嘔吐している。本例は生来神経質な性質で平常でも、食餌の種類によつては嘔吐を起すことがあるとのことであつて、GK₁₀₀のための嘔吐か否かは判然しない。GK₁₀₁投与例には特記すべき副作用は全くなく、たゞ1例にGK₁₀₀と同様にねむけを催したものがあつたのみであつた。

次に心、血管系に変化のない健康人および入院例にGK₁₀₁、GK₁₀₀を投与して脉搏・血圧・呼吸の変化を追求した。表7、8および図2はGK₁₀₁、GK₁₀₀を

表 7. GK₁₀₁ 投与例の脉搏・呼吸・血圧の変化

症例	性・年齢	検査項目	投与前	投与後					
				5分	10分	20分	30分	40分	60分
1	♂ 22	脉搏	68	70	70	68	68	68	68
		呼吸	16	15	16	16	16	16	16
		血圧	121-68	118-72	120-70	122-72	126-72	119-70	122-70
2	♀ 38	脉搏	82	84	82	84	86	84	84
		呼吸	14	12	14	14	12	14	14
		血圧	148-98	145-95	146-92	146-94	145-94	142-92	142-92
3	♂ 44	脉搏	62	60	62	62	62	64	62
		呼吸	11	12	12	12	11	12	12
		血圧	110-64	112-65	112-60	110-60	114-62	114-61	112-62
4	♂ 32	脉搏	74	76	74	74	76	72	72
		呼吸	12	12	12	10	10	12	12
		血圧	128-72	126-68	128-68	130-70	132-72	130-68	132-68
5	♀ 28	脉搏	86	88	84	84	84	84	86
		呼吸	10	12	10	10	10	10	12
		血圧	130-88	128-86	128-84	130-80	130-80	132-84	130-82

(GK₁₀₁ 3錠投与)

表 8. GK100 投与例の脉搏・呼吸・血圧の変化

症例	性・年齢	検査項目	投与前	投 与 後					
				5分	10分	20分	30分	40分	60分
1	♀ 20	脉 搏	78	80	80	82	81	80	80
		呼 吸	16	16	18	16	16	16	16
		血 圧	118-75	120-74	120-75	121-74	118-75	118-72	120-72
2	♂ 32	脉 搏	64	62	62	63	62	62	62
		呼 吸	14	14	12	12	12	14	14
		血 圧	140-85	142-84	140-82	142-82	142-85	140-85	140-82
3	♀ 28	脉 搏	81	80	80	82	82	81	82
		呼 吸	17	16	16	17	16	16	16
		血 圧	122-70	120-70	122-72	122-70	122-70	125-73	124-70
4	♂ 28	脉 搏	72	72	72	74	72	72	72
		呼 吸	14	14	16	14	14	24	16
		血 圧	122-72	125-75	122-70	124-72	128-78	128-76	124-72
5	♂ 56	脉 搏	84	86	86	86	84	86	86
		呼 吸	16	14	14	14	16	16	16
		血 圧	140-88	142-84	142-82	143-80	140-82	142-82	144-82
6	♀ 46	脉 搏	80	82	83	84	84	82	84
		呼 吸	16	16	16	15	15	15	15
		血 圧	132-82	134-80	130-80	130-82	132-80	132-82	132-82
7	♀ 34	脉 搏	84	86	86	84	85	86	86
		呼 吸	16	16	17	16	16	18	17
		血 圧	110-72	116-75	112-72	113-74	112-72	113-70	114-73
8	♂ 52	脉 搏	68	68	66	65	66	66	68
		呼 吸	16	14	14	14	14	16	16
		血 圧	132-66	135-63	138-68	138-67	136-68	135-64	132-65
9	♂ 18	脉 搏	76	78	76	76	76	76	75
		呼 吸	16	16	18	16	16	16	16
		血 圧	126-61	124-62	125-62	125-60	128-62	124-62	128-62
10	♂ 18	脉 搏	76	74	74	74	74	76	76
		呼 吸	14	12	14	16	14	14	14
		血 圧	108-71	105-68	106-68	106-68	105-68	107-70	108-70

(GK100 3錠投与)

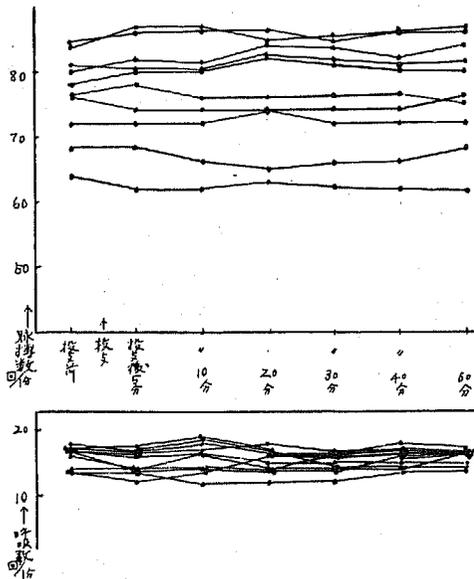
投与した際の脉搏・血圧および呼吸数の変化を示したものであるが、GK101、GK100ともに殆ど影響を与えない。

考 按

鎮痛剤として従来麻薬系のものと、非麻薬系の薬剤があるが、代表的なものとしては、モルフィンおよびその類似薬物である。モルフィンならびに類似薬物は鎮痛効果は確実にあつて、しかも不安感、心配感

がなく鎮痛がはかれる点ことに優れている。しかしモルフィンも反面習慣性とか、大量使用時の呼吸抑制、腸管麻痺などの副作用があり、また高令者、幼小児では呼吸抑制が甚しく出現する場合がある点より注意を要する。このためにモルフィンに比較すれば、鎮痛効果は劣るが、比較的副作用の少ない非麻薬系鎮痛剤が使用され、今日まで各種の薬剤がつくられてきた。これらの効果も疼痛感覚の成立機構が複雑であり、しかも鎮痛効果を適確に判定する客観的な方法がないまゝに

図 2. GK₁₀₀ 投与後の脈博変動
(10例)



GK₁₀₀ 投与後の呼吸数変動
(10例)
(GK₁₀₀ 3錠投与)

軽々しくは論ぜられない現状である。

日常一般に使用される鎮痛剤としては、ピラツオロン誘導体とサリチール酸誘導体、ピラツオロン誘導体とバルビツール酸誘導体との合剤、およびフェノアジン系薬剤と前述の鎮痛剤との合剤に大別しうが、それぞれ特質をもち優劣をにわかには決定しがたい。最近新しくグレルン製薬より合成された鎮痛剤 GK₁₀₁, GK₁₀₀ はいずれも 1-phenyl-2,3-dimethyl-4-secondary butyl-5-pyrazolon と barbital との子分化化合物である。急性毒性はマウス腹腔内注入で GK₁₀₁ は 1230mg/kg, GK₁₀₀ は 498mg/kg とされている。さて GK₁₀₁, GK₁₀₀ の鎮痛効果をみると、藤田らは体重毎に投与量をかえてその効果をみているが、GK₁₀₁, GK₁₀₀ ともに 5~10mg/kg, 即ち総量 0.3~0.7gm で鎮痛効果はすぐれているとしている。著者らは錠剤として提供されたので、1回成人量として 2~4錠 (0.3~0.6gm) を頓用として投与した。その結果は藤田らは GK₁₀₁ では 46例中 95.6% に、GK₁₀₀ では 41例中 95.1% に有効であつたとしているが、著者らの成績では GK₁₀₁ が、75例中 61.3%, GK₁₀₀ は 130例中 84.7% の有効例をえた。勿論藤田らの成績との差異は投与した症例数、疾患の種類、ならびにこれに伴う疼痛の程度、投与方法の違いなどが表われたものと考

えられる。従つて疼痛の程度によつて投与量の増減をはかれればよりよい鎮痛効果をえられることは当然と考えられる。

鎮痛効果の発現時間は、著者らの成績も藤田らのそれと略々同様で、服用 20~30 分後に自覚的には鎮痛感が現われ、最も顕著な効果を示すのは 60 分後頃であり、効果の持続時間も全く同じ結果を示している。さらに藤田らは GK₁₀₁, GK₁₀₀ の鎮痛効果をマルチバイプレーターによる短形波刺戟装置を用いて、疼痛閾値を測定しているが、GK₁₀₁, GK₁₀₀ ともに投与量を増すと閾値上昇の程度が高く、かつ、その持続が長くなることを示し、臨床成績と一致した値を示している。

GK₁₀₁, GK₁₀₀ と他の鎮痛剤との効果を比較すると、細谷は GK₁₀₀ の疼痛閾値はピラピタル、スルピリン、アミノピリン、アスピリン、アルミニウムなどに比較して最も高く、藤田らは同様に閾値測定で、GK₁₀₁ の 0.3gm はオピアル 0.3cc (50倍) に相当すると述べている。著者らの少数の臨床例についての鎮痛剤の効果比較試験でも GK₁₀₁, GK₁₀₀ ともにグレルンより優れた成績を示している。

副作用としては、ねむけを訴えるものが GK₁₀₁ では 1 例、GK₁₀₀ では 9 例あり、さらにそのうち半数例に睡眠移行が認められた。これら催眠作用は藤田らも述べているように、鎮痛剤を使用するような場合には全身ならびに局所の安静を同時にはかつており、しかも疼痛の緩解もつたつて、催眠作用が起るとも考えられるので、必ずしも不快な合併症ともいえない。また心・血管系への影響は殆どない。たゞ GK₁₀₀ 投与例に嘔吐が 1 例あつた。藤田らは悪心・食欲不振などの消化器障害を訴えたものが、少数例あつたと述べているが、GK₁₀₁, GK₁₀₀ ともに総量 0.45gm ぐらいでは、消化器障害は殆どおこらないとしてもよいのではなからうかと思う。いずれにせよ GK₁₀₁, GK₁₀₀ ともに大量に使用しないかぎり、副作用は殆どないと考えてよく、また GK₁₀₁ と GK₁₀₀ の副作用を比較すれば GK₁₀₀ の方が多いといえる。

以上より、GK₁₀₁, GK₁₀₀ を投与するには成人では 1 回 10mg/kg, 即ち 3~4 錠 (1錠中 B. A. B. 0.15gm) ぐらいを基準として、その疼痛の程度を勘案して適宜増減すれば、副作用も極めて少く、鎮痛効果をえられると思われる。

むすび

著者らは非麻薬系の新しい鎮痛剤 GK₁₀₁, GK₁₀₀ についてその鎮痛効果を臨床的に検索し次の成績を

えた。

(1) GK₁₀₁, GK₁₀₆を成人に1回量2~4錠(B. A. B. 0.3~0.6gm)を与えたときの鎮痛効果は、GK₁₀₁では75例中61.3%, GK₁₀₆では130例中84.7%に有効であった。

(2) 副作用はGK₁₀₁にて1例, GK₁₀₆にて9例にねむけを訴え, またGK₁₀₆の1例に消化器障害を訴えたのみで, 副作用はGK₁₀₁, GK₁₀₆ともに極めて少い。

(3) GK₁₀₁とGK₁₀₆の鎮痛効果を比較すれば, GK₁₀₆の方が優れているが, ともに疼痛の程度に従いさらに増量することにより, よりよい鎮痛効果がえられるものと考えられる。

(4) 以上の成績よりGK₁₀₁, GK₁₀₆はともにすぐれた非麻薬系鎮痛剤の一つと思われる。

稿を終るにあたり, 恩師星子教授の御校閲を感謝いたしますとともに, 御協力いただいた市立岡谷病院外科, 丸の内病院外科, および平林外科病院に感謝の意を捧げます。

参考文献

- ① グレラン製薬: GK₁₀₁, GK₁₀₆ 基礎資料.
- ② 藤田 ほか: 麻 酔, 9: 966, 昭35.
- ③ 岩 月: 外科診療, 2: 683, 昭35.