

尿路結石症に対するクエン酸製剤 (CG-120) 療法の多施設共同臨床試験

1. 臨床成績

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大川順正教授)

大川 順正, 戎野 庄一, 森本 鎮義, 安川 修

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 園田孝夫教授)

園田 孝夫, 小出 卓生, 岡 聖次

東京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 阿曾佳郎教授)

阿曾 佳郎, 東原 英二

順天堂大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 北川龍一教授)

北川 龍一, 小川 由英, 諸角 誠人

浜松医科大学泌尿器科学教室 (研究当時主任: 阿曾佳郎教授)

田島 惇, 牛山 知巳

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

八竹 直, 有馬 滋

愛媛大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 竹内正文教授)

竹内 正文, 若月 晶, 西尾 俊治

亀井 修, 阿部 雄吉

CITRATE (CG-120) THERAPY FOR UROLITHIASIS

1. CLINICAL EFFECTS

Tadashi OHKAWA, Shoichi EBISUNO, Shigeyoshi MORIMOTO
and Shu YASUKAWA

*From the Department of Urology, Wakayama Medical College
(Director: Prof. T. Ohkawa)*

Takao SONODA, Takuo KOIDE and Toshitsugu OKA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Osaka University
(Director: Prof. T. Sonoda)*

Yoshirou Aso and Eiji HIGASHIHARA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, the University of Tokyo
(Director: Prof. Y. Aso)*

Ryuichi KITAGAWA, Yoshihide OGAWA and Makoto MOROZUMI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Juntendou University
(Director: Prof. R. Kitagawa)*

Atsushi TAJIMA and Tomomi USHIYAMA

*From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine
(Director: Prof. Y. Aso)*

Sunao YACHIKU and Shigeru ARIMA

*From the Department of Urology, Asahikawa Medical College
(Director: Prof. S. Yachiku)*

Masafumi TAKEUCHI, Akira WAKATUKI, Toshiharu NISHIO,
Osamu KAMEI and Yukichi ABE

From the Department of Urology, Ehime University School of Medicine
(Director: M. Takeuti)

Urinary citrate is an important determinant for crystallization of calcium salts, and recently oral administration of citrate has been suggested to be clinically useful in the management of renal stone disease.

The effect of CG-120, a citrate compound (potassium citrate, sodium citrate and citric acid) produced by Dr. Madaus (Germany), on upper urinary tract stones was investigated in 398 patients in this study group. The patients were treated with 3 or 4 g CG-120 daily. Two hundred thirty-one of them were treated accurately according to the protocol of the study for more than 32 weeks. The cumulative percentage of positive clinical effect for the stone (disappearance, passage or decrease in size) was 30.3% (70/231). There were no differences in the clinical effect between the group of 3 g/day and the group of 4 g/day. CG-120 seemed to be more effective in the cases of ureteral stone, young patients and females, but was less effective in the recurrent stone formers.

Although there were 45 episodes of side effects in 38 patients in this study, no serious side effects attributed to CG-120 were experienced. CG-120 was proved as a useful drug in the treatment of upper urinary tract calculi as well as its prevention.

Key words: CG-120, Citrate

はじめに

CG-120 (Dr. Madaus 社, 西独) はクエン酸カリウム, クエン酸ナトリウムおよびクエン酸の3成分を2:2:1のモル比で混合し, 水に均一に溶解し着色料を加えて脱水乾燥したのち, 香料を噴霧して製造された配合剤である。本薬剤は約20年前からヨーロッパ諸国では, 主に尿酸結石に対する尿アルカリ化効果を目的として使用され, その臨床効果は優れたものであるとの報告がある¹⁾。尿中の尿路結石関連物質として尿中クエン酸は, かなり以前よりその生化学的性質より注目されていたが^{2,3)}, その測定方法が煩雑であるという問題点をもっていたために尿路結石症の risk factor あるいは inhibitor としての定位置を確保するに至っていなかった。しかしながら, 最近になってその測定が酵素法で簡便かつ正確に行えるようになり, カルシウム結石症患者における尿中クエン酸排泄量が正常健康人に比べ有意に少ないとする報告が相次いでみられるようになり^{4,5)}, 本邦においても臨床的検討からカルシウム結石症患者群にクエン酸排泄量が少ないことが報告され⁶⁾, また, 蔞酸および磷酸カルシウムに対するクエン酸あるいはクエン酸塩のもつキレート作用をはじめとする基礎的な検討についても報告が行われるなど, 尿路結石の inhibitor の1つとして注目されて来ているところである⁷⁻⁹⁾。

このような基礎的背景をもとにして, 最近, カルシウム結石症に対するクエン酸療法が脚光を浴びるよう

になり, すでに Pak¹⁰⁾および Butz¹¹⁾により臨床上きわめて優れた再発予防効果が報告されている。今回, 本邦においてクエン酸製剤である CG-120 の上部尿路結石に対する治療効果について, 多施設の共同作業で多数例について検討する機会が得られたのでここにその詳細を記載する。

患者および方法

1. 対象患者

1985年5月から1987年3月までの1年11カ月間に, 39施設 (Table 1) の泌尿器科を受診し, レ線撮影などにより上部尿路結石の存在が確認された患者を対象とした。なお, 対象患者の結石成分はとくに問わなかったが, 以下に該当する症例はこの対象から除外した。

- 1) 重篤な腎機能障害を有する症例
- 2) 重篤な尿路感染症を有する患者および感染結石の症例
- 3) 重篤な肝疾患を有する症例
- 4) 重篤な心疾患を有する症例
- 5) 高カリウム血症および高ナトリウム血症を有する症例
- 6) 副甲状腺機能亢進症の症例
- 7) その他, 担当医が不適当と判断した症例

なお, 試験開始に先立ち試験内容を患者に説明し同意を得ることにした。

2. 試験薬剤および方法

試験薬剤は1包中に1gのCG-120を含有するも

Table 1. 参加施設と共同研究者

施設名	共同研究者
旭川医科大学 泌尿器科	八竹 直, 有馬 滋
北海道厚生農業組合連合会道庁厚生総合病院 泌尿器科	岡村麻晴, 水永光博
深川市立総合病院 泌尿器科	森川 満
社会福祉法人北海道社会事業協会富良野病院 泌尿器科	小山内裕昭
北海道大学医学部 泌尿器科	中西正一郎, 荒川政憲
東北大学医学部 泌尿器科	折笠精一, 桑原正明
独協医科大学 泌尿器科	高崎悦司, 神部清彦
千葉大学医学部 泌尿器科	島崎 淳, 宮内大成
東京大学医学部 泌尿器科	阿曾佳郎, 東原英二
東京大学医学部附属病院分院 泌尿器科	河辺香月
同愛記念病院 泌尿器科	河村 毅
焼津市立総合病院 泌尿器科	北村唯一
東京慈恵会医科大学 泌尿器科	町田豊平
慶應義塾大学医学部 泌尿器科	田崎 寛
順天堂大学医学部 泌尿器科	北川龍一, 諸角誠人
越谷市立病院 泌尿器科	渡辺哲男, 高須秀彦
順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院 泌尿器科	川地義雄
北里大学医学部 泌尿器科	眞下節夫, 小柴 健
東海大学医学部 泌尿器科	河村信夫
東海大学医学部附属東京病院 泌尿器科	松下一男
金沢医科大学 泌尿器科	津川龍三, 鈴木孝治
浜松医科大学 泌尿器科	田島 惇, 牛山知巳
三重大学医学部 泌尿器科	川村寿一
奈良県立医科大学 泌尿器科	岡島英五郎, 丸山良夫
京都大学医学部 泌尿器科	吉田 修
京都府立医科大学 泌尿器科	渡辺 洪
大阪大学医学部 泌尿器科	園田孝夫, 小出卓生, 岡 聖次
大阪市立大学医学部 泌尿器科	前川正信, 杉本俊門
近畿大学医学部 泌尿器科	栗田 孝, 加藤良成, 郡健二郎
和歌山県立医科大学 泌尿器科	大川順正, 戎野庄一, 森本鎮義, 安川 修
兵庫医科大学 泌尿器科	生駒文彦, 有馬正明, 細川尚三
岡山大学医学部 泌尿器科	大森弘之
広島大学医学部 泌尿器科	碓井 亞
徳島大学医学部 泌尿器科	平石政治, 米澤正隆
愛媛大学医学部 泌尿器科	竹内正文, 若月 晶, 西尾俊治, 亀井 修, 阿部雄吉
高知医科大学 泌尿器科	藤田幸利, 山下元幸
九州大学医学部 泌尿器科	熊澤浄一, 倉本 博, 尾形信雄
久留米大学医学部 泌尿器科	江藤耕作, 林 健一, 山田 操
鹿児島大学医学部 泌尿器科	大井好忠, 池田耕治, 川原元司

のとした(以下, CG と略する)。

試験薬剤の投与量および方法は1日 3g(毎食後, 3分割)あるいは1日 4g(毎食後および就寝前の4分割)の経口投与とした。投与期間は1年以上を目標としたが, 結石の排石あるいは副作用などの, 何らかの理由で薬剤の投与を中止した場合は, その理由を明記し, 中止時点での評価を行うこととした。なお, 本試験薬剤は日本ケミファ(株)から提供を受けた。

3. 併用薬剤

本試験期間中の併用薬剤に関しては, 以下に記載したごとくの制限が加えられた。

- 1) 重曹ならびに重曹を含有する健胃剤, およびクエン酸製剤の併用はしないこと。
- 2) 尿路結石の排石ならびに結石再発防止に効果があるとされている猪苓湯やサイアザイドなどの降圧利尿

剤などの併用はしない。もし, 本試験前にこれらの薬剤の投与が行われている症例には, 少なくとも1週間以上の休薬期間を設定しなければならない。

- 3) 鎮痙剤, 鎮痛剤および抗菌剤をやむを得ず投与する場合には, その投与薬剤名, 投与量および投与期間を調査表に明記する。

4. 臨床評価方法

以下に記す調査項目につき臨床の評価を行った。

- 1) 患者調査: 患者氏名, 性別, 年齢, 職業, 入院・外来, 身長, 体重, 罹病期間, 初診年月日, 現病像(結石部位, 結石の数と大きさ, 結石成分, 結石の誘因の有無), stone episodes(初発・再発), 試験開始年月日, 合併症, 既往歴, 本調査直前までの薬物療法および併用薬剤などにつき調査を行った。
- 2) 自覚症状および他覚所見: 2週ごとの通院を原則

				0w	2w	4w	6w	8w	以後1年まで	
尿 時 間 所 尿	クレアチニン			○		○		○	4～8w毎	
	24	尿酸		○		○		○	〃	
		尿酸		○		○		○	〃	
	ク ュ ン	酸		○		○		○	〃	
		Ca		○		○		○	〃	
	Mg			○		○		○	〃	
		P		○		○		○	〃	
	Na			○		○		○	〃	
		K		○		○		○	〃	
	Cl			○		○		○	〃	
(pH)		○		○		○	〃			
見 診 時 尿	pH			○	○	○	○	○	2w毎	
	受 診	蛋白		○	○	○	○	○	〃	
		糖		○	○	○	○	○	〃	
	W	B	C	○	○	○	○	○	〃	
		R	B	C	○	○	○	○	〃	
	細 菌			○	○	○	○	○	〃	
		ウロビリノーゲン		○	○	○	○	○	〃	
	血 液	R	B	C	○		○		○	8w毎
W		B	C	○		○		○	〃	
血		小	板	○		○		○	〃	
血 液 生 化 学	G	O	T	○		○		○	8w毎	
	G	P	T	○		○		○	〃	
	Al	—	P	○		○		○	〃	
	総ビリルビン			○		○		○	〃	
	Na			○		○		○	〃	
		K		○		○		○	〃	
		Cl		○		○		○	〃	
	Ca			○		○		○	〃	
		(Mg)		○		○		○	〃	
	P			○		○		○	〃	
		尿	酸		○		○		○	〃
	B		U	N	○		○		○	〃
			クレアチニン		○		○		○	〃

Fig. 1. 臨床検査項目および検査時期

とし、疼痛その他の自覚症状、身体的他覚所見、既存結石に対する臨床効果および副作用の有無などにつき、担当医による問診あるいは physical examination、およびX線検査が行われた。

3) 臨床検査項目および検査時期：Fig. 1 に示した検査項目およびスケジュールに従い諸検査が行われた。

4) 服薬状況：本試験期間中の試験薬剤の服薬状況は原則として2週間ごとに調査が行われた。

5) 副作用：副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた時には、その種類、程度、発生日、処置、経過および試験薬剤との因果関係などにつき詳細に記録す

ることとした。

6) 概括安全度：副作用および臨床検査成績から、①副作用はなかった、②副作用はあったが継続投与できた、③副作用のため薬剤の投与を中断せざると得なかったの3段階で評価した。

7) 有用度：既存結石に対する治療効果ならびに概括安全度などから試験薬剤の有用性を、①有用、②やや有用、③どちらともいえない、④有用性なしの4段階で評価した。

8) 評価判定委員会による臨床評価：試験終了後、回収されたデータは世話人および中央委員で構成された評価判定委員会に提示され、各担当医の判定とは別に

同委員会での臨床評価が下された。

5. 脱落・除外症例

原則として, 1) 対象症例が規定にあわないもの, および2) 投薬条件が規定にあわないもの(併用薬剤, 前投薬剤, 服薬状況および期間等)は, 評価判定委員会で脱落・除外を協議のうえ, 決定された。

6. データの解析

データの解析は 3 g 投与群および 4 g 投与群に分けて行い, 分類尺度の項目については Wilcoxon および χ^2 検定 (Yates の修正法) を行い, 危険率は 10 %, 5 % および 1 % の水準で判定し, 危険率 5 % 以下で帰無仮説を棄却できた場合に統計学的に有意差ありとした。

結 果

1. 対象症例

投与症例総数は 398 例であった。このうち, 本試験の規定を逸脱した症例について, 評価判定委員会で協議され, Table 2 に示したとおり, 対象症例違反が 10 例, 腎機能障害や副甲状腺機能亢進症などの本試験に適さない合併症を持っていた症例が 21 例, 前投与薬剤の休薬期間の設定に違反のあった 13 例, 投与量違反が 1 例, 併用薬違反が 11 例, 服薬不完全なものが 16 例および本試験中に他の治療法に変更がなされたような症例が 3 例, 計 75 例が効果判定および有用度の検討においては除外症例とされた。しかし, 上記の症例のうち, 本薬剤の服用に伴い何らかの副作用を示した症例は安全度の解析のみにおいてその対象に加えられた。

本試験の投薬期間は 1 年以上を目標としたが, 評価判定委員会において 1 年を便宜上 48 週と考え, このうち 32 週間以上の投与がなされ, 32 週以上の投与期間内で結石に対する効果が X 線上あるいは臨床的に確実に把握されている症例を本試験の完全症例とすることに決定された。なお, 投薬期間が 32 週未満の症例において, 治療効果を判定する結石の排石あるいは消失といった治療効果がみられたため, 服薬が中止されたものが 43 例みられ, これらの症例はすべての解析対象において採用とされた。また, 当該結石の排石あるいは消失という理由以外の何らかの理由で服薬が 32 週を越えていない症例は 115 例あり, そのうち, 副作用の発現がみられた症例が 23 例あり, この症例群は臨床効果としては評価不能として採用し, 安全度および有用度を含めて採用とされた。残る 92 例はその他の理由で来院しなくなった症例であり, すべての評価対象からは除外することにした。

2. 患者の背景

Table 2. 症例内訳

	回収症例	398例	効 果	安全度	有用度	
対象違反	10例	副作用発現	1例	不採用	採用	不採用
		副作用なし	9例	不採用	不採用	不採用
合併症違反	21例	副作用発現	1例	不採用	採用	不採用
		副作用なし	20例	不採用	不採用	不採用
前薬休薬違反	13例	副作用発現	1例	不採用	採用	不採用
		副作用なし	12例	不採用	不採用	不採用
投与量違反	1例	副作用なし	1例	不採用	不採用	不採用
併用薬違反	11例	副作用なし	11例	不採用	不採用	不採用
服薬不完全	16例	副作用発現	2例	不採用	採用	不採用
		副作用なし	14例	不採用	不採用	不採用
その他の違反	3例	副作用なし	3例	不採用	不採用	不採用
		結石に影響	43例	採用	採用	採用
32週未満	158例	副作用発現	23例	採用*	採用	採用
		その他中止	92例	不採用	不採用	不採用
完 全 症 例		165例	採用	採用	採用	
解析対象症例		採用	231例	236例	231例	
		不 採用	167例	162例	167例	

* 評価不能を含む

患者の背景因子は Table 3 に示すとおり stone episode および結石の誘因の項を除くと, CG の 3 g および 4 g 投与の両群間には差は認められなかった。なお, 個々の症例の現有する結石の大きさ(複数個のものは最大のものは)はサンゴ状結石 6 例, 長径が 10 mm 以上のもの 127 個, 同じく 5 mm 以上のもの 115 例, 5 mm 以下のもの 90 例および不明のもの 15 例であった。

3. 結石に対する治療効果

結石に対する臨床治療効果は, 3 g および 4 g 投与群に分け, Table 4 に示したごとく①消失, ②排石, ③縮小, ④不変, ⑤増大, ⑥新発生および⑦評価不能の 7 段階で評価することにした。本試験期間内に結石の消失あるいは排石の認められた結石は CG 3 g 投与群 34 個, 4 g 投与群 28 個であり両群間に有意の差は認められなかった。また, その両群を併せると 62 個となり, 縮小までも含めると計 87 個 (34.7%) の結石に治療効果がみられており, 逆に結石の増大あるいは新発生は 52 個 (20.7%) であった。

4. 安全度ならびに副作用

副作用については, 担当医のコメントで因果関係がなし・不明とされたものも含めることとし, Table 5 および Table 6 に示したとおり副作用発現症例は 38 例 (9.5%), 45 件であったが, その発現には 3 g および 4 g 投与の両群間に有意の差は認められなかつ

Table 3. 患 者 背 景

患 者 背 景		3g/day	4g/day	計	3g/day vs 4g/day WILCOXON, χ^2
TOTAL		187	166	353	
性 別	男	131 (70.1)	129 (77.7)	260 (73.7)	N.S.
	女 (44歳以下)	27 (14.4)	17 (10.2)	44 (12.5)	
	女 (45歳以上)	29 (15.5)	20 (12.0)	49 (13.9)	
年 齢	～ 14歳	0	0	0	N.S.
	15歳 ～ 20歳	0	3 (1.8)	3 (0.8)	
	21歳 ～ 30歳	15 (8.0)	10 (6.0)	25 (7.1)	
	31歳 ～ 40歳	42 (22.5)	28 (16.9)	70 (19.8)	
	41歳 ～ 50歳	46 (24.6)	41 (24.7)	87 (24.6)	
	51歳 ～ 60歳	45 (24.1)	54 (32.5)	99 (28.0)	
	61歳 ～	39 (20.9)	30 (18.1)	69 (19.5)	
体 重	～ 50kg	28 (15.0)	13 (7.8)	41 (11.6)	N.S.
	51kg ～ 60kg	34 (18.2)	43 (25.9)	77 (21.8)	
	61kg ～ 70kg	27 (14.4)	33 (19.9)	60 (17.0)	
	71kg ～	13 (7.0)	11 (6.6)	24 (6.8)	
	不 明	85 (45.5)	66 (39.8)	151 (42.8)	
罹病期間	～ 0.5年	28 (15.0)	37 (22.3)	65 (18.4)	N.S.
	0.6年 ～ 1.0年	20 (10.7)	14 (8.4)	34 (9.6)	
	1.1年 ～ 5.0年	59 (31.6)	57 (34.3)	116 (32.9)	
	5.1年 ～ 10.0年	30 (16.0)	23 (13.9)	53 (15.0)	
	10.1年 ～	32 (17.1)	19 (11.4)	51 (14.4)	
	不 明	18 (9.6)	16 (9.6)	34 (9.6)	
発生部位	腎	162 (86.6)	135 (81.3)	297 (84.1)	N.S.
	尿管	11 (5.9)	17 (10.2)	28 (7.9)	
	腎 尿 管 明	13 (7.0)	14 (8.4)	27 (7.6)	
	不 明	1 (0.5)	0	1 (0.3)	
数	単 発	77 (41.2)	62 (37.3)	139 (39.4)	N.S.
	多 発・両側性	109 (58.3)	104 (62.7)	213 (60.3)	
	不 明	1 (0.5)	0	1 (0.3)	
Stone episodes	初 発	74 (39.6)	85 (51.2)	159 (45.0)	*
	再 発	113 (60.4)	81 (48.8)	194 (55.0)	
結石成分	CaOx	21 (11.2)	15 (9.0)	36 (10.2)	N.S.
	CaP	3 (1.6)	0	3 (0.8)	
	CaOx/CaP	28 (15.0)	24 (14.5)	52 (14.7)	
	M A P	1 (0.5)	2 (1.2)	3 (0.8)	
	尿 酸	4 (2.1)	2 (1.2)	6 (1.7)	
	Ca/尿 酸	1 (0.5)	0	1 (0.3)	
	シ ス チ ン	0	2 (1.2)	2 (0.6)	
	そ の 他	15 (8.0)	2 (1.2)	17 (4.8)	
	不 明	114 (61.0)	119 (71.7)	233 (66.0)	
結石の誘因	なし	123 (65.8)	129 (77.7)	252 (71.4)	*
	あ り	64 (34.2)	37 (22.3)	101 (28.6)	
合併症	なし	154 (82.4)	128 (77.1)	282 (79.9)	N.S.
	あ り	33 (17.6)	38 (22.9)	71 (20.1)	
既往歴	なし	150 (80.2)	122 (73.5)	272 (77.1)	N.S.
	あ り	37 (19.8)	44 (26.5)	81 (22.9)	

()内は%, *: $p < 0.05$

Table 4. 結石に対する効果

薬 剤	消 失	排 石	縮 小	不 変	増 大	新 発 生	評価 不能	計	WILCOXON χ^2
3g/day	13(10.0)	21(16.2)	10(7.7)	45(34.6)	19(14.6)	9(6.9)	13	130	N.S.
4g/day	11(9.1)	17(14.0)	15(12.4)	44(36.4)	13(10.7)	11(9.1)	10	121	
TOTAL	24(9.6)	38(15.1)	25(10.0)	89(35.5)	32(12.7)	20(8.0)	23	251	

()内は%

Table 5. 安 全 度

薬 剤	副作用は なかった	副作用はあつ たが継続投与 可能であった	副作用のため 中止せざるを 得なかった	評価 不能	計	WILCOXON χ^2	副作用は なかった	χ^2
3g/day	100(81.3)	10(8.1)	13(10.6)	0	123	N.S.	100(81.3)	N.S.
4g/day	98(86.7)	6(5.3)	9(8.0)	0	113		98(86.7)	
TOTAL	198(83.9)	16(6.8)	22(9.3)	0	236		198(83.9)	

()内は%

た。副作用の内容はその詳細を Table 7 に示したが、消化器症状が主なものであり20例にみられた。また、肝機能異常を指摘されたものが10例みられ、そのうち重篤と思われるものが3例含まれていた。しかし、肝機能障害と本薬剤との因果関係については、各担当医のコメントによると因果関係なしとするもの3例、不明6例および因果関係ありとするものが1例記載されており、さらに、この10例にはCG投与前から軽い肝機能障害の認められたものが5例あった。また、この10例中1例のみは投与中止により、そして8例は投与を継続しながらも速やかに投与前値に復したとの結果が得られている。

5. 担当医判定による有用度

担当医判定による有用度は Table 8 に示したごとく、CG 3g および 4g 投与群の両者を併せると、有用およびやや有用の症例が各々14.3%および20.8%であり、やや有用以上の症例は231例中81例(35.1%)であった。また、3g および 4g 投与の両群間に有用度での有意の差は認められなかった。

6. 評価判定委員会判定による有用度

評価判定委員会による有用度の基準は、Table 9 に示したごとく、結石に対する治療効果ならびにその安全度を考慮して決定されたものである。その結果は Table 10 に示したが、担当医判定結果とはやや有用の項および有用性なしの項にかなりの差異が認められるものの、有用症例が計64例(27.7%)、やや有用以上の症例が70例(30.3%)であった。また、評価判定委員会判定の結果に基づく検定結果でも3g および 4g 投与の両群間には有意の差は認められなかった。

また、評価判定委員会判定の結果に基づいて、性

Table 6. 副作用一覧

総 症 例	398症例
副作用発現症例	38症例(9.5%)
副作用発現件数	45件 (11.3%)
副作用の種類	
下 痢	4件 (1.0%)
軟 便	4件 (1.0%)
食 欲 不 振	3件 (0.8%)
胃 部 不 快 感	3件 (0.8%)
心 窩 部 痛	1件 (0.3%)
悪 心	1件 (0.3%)
嘔 吐	1件 (0.3%)
便 秘	1件 (0.3%)
胃 痛	1件 (0.3%)
腹 痛	1件 (0.3%)
肝 機 能 異 常	10件 (2.5%)
頭 重 感	1件 (0.3%)
易 疲 勞 感	1件 (0.3%)
立 ち くら み	1件 (0.3%)
め ま い	1件 (0.3%)
全 身 倦 怠 感	1件 (0.3%)
発 疹	5件 (1.3%)
瘙 癢	2件 (0.5%)
体 重 減 少	1件 (0.3%)
尿 混 濁	1件 (0.3%)
胸 痛	1件 (0.3%)

別、年齢、発生部位、stone episodes および結石の数などの細目にわけて検討した層別解析結果を Table 11 に示した。その結果、男子に比較し女子にその有用性がやや高く、年齢では若年者に有用症例が多い傾向がみられた。発生部位では尿管結石にその有用性が大きかった。クエン酸の排泄量ではその有用性に

Table 7. 副作用症例一覧

No	年 齢 (歳)	診 断 名	合 併 症	併 用 薬	CG-120			発 現 時 期	経 過	因 果 関 係	結 果 に 対 果
					投 与 量	投 与 期 間	副作用の種類(程度)				
1	女 35	右腎結石症	右水腎症	なし	4 g	1 W	下痢 (+)	1 W	服薬中止にて症状消失。	あり	—
2	女 69	右腎結石症	なし	なし	4 g	12 W	発疹(+), 痒疹(+)	9 W	服薬中症状持続。12 W 目服薬中止後 2 W で消失。	あり	不変
3	女 45	両腎結石症	水頭症	なし	3 g	6 D	尿混濁(+) 肝機能悪化(+) →砂状結石 自排増加	6 D	服薬中止後消失。	あり	—
4	男 59	左腎結石症	直腸ポリープ 巨大アミラーゼ血症	アスピリン ブリンペラン ペリアクチン ナウゼリン	3 g	6 W	PRE 61 W 65 W GOT 22 → 65 → 79 GPT 11 → 117 → 141 Al-P 14.5 → 16.8 → 25.9	61 W	内科にて治療。	なし	消失
5	女 69	左腎結石症	高血圧症 食道静脈瘤	セブチコール ダーゼン 複合トローチ エシドライ	3 g	8 W	めまい(+) 右側腹部疼痛	5 W 7 W	降圧剤, 冠拡張剤を投与したところ 7 W 目に腹部痛が出現し, 状態が不良となったので中止した。	あり	縮小
6	男 71	左尿管結石症	高尿酸血症	なし	3 g	61 W	体重減少(+)-5 kg	12 W	処置せず, その後不変。	不明	排石
7	女 26	右腎結石症	なし	ガストロピロール ドルコール	3 g	13 W	易疲労感, 食欲不振, 立ちくらみ(+)	11 W	ガストロピロール, ドルコールを併用したところ消失したが 13 W 以降来院せず。	あり	新発生
8	女 52	左腎結石症	高血圧症	なし	4 g	16 W	肝胆道系酵素上昇(+) (GOT, GPT, LDH, γ -GTP, LAP) PRE 8 W 16 W GOT 39 → 788 → 31 GPT 29 → 209 → 16 T-Bil 0.6 → 1.3 → 0.7	8 W	経過観察のみで正常値に戻った。16 W 以降来院せず中止。	不明	縮小
9	女 43	右腎結石症	左発育不全腎 左 UPI 狭窄	なし	3 g	16 W	あごにゆみ(+)	2 W	継続投与のまま消失。	不明	新発生
10	男 32	左腎結石症	なし	なし	3 g	2 W	発疹(+)	2 W	結石増大のため投与中止。	不明	—
11	男 53	右腎結石症	なし	なし	3 g	2 W	胃部不快感(+)	2 W	服薬中止後 5 日で消失 患者の判断で服薬を勝手に中止したところ, 消失。	不明	—

12 男	54	左腎結石症	なし	なし	3 g	1 W	狭心症様の胸痛(+)	1 W	投薬中止したところ,以後良好。	不明	-
13 男	52	右腎結石症	なし	なし	4 g	49 W	頭が重い感じ(+)	22 W	処置せずに自然消失。	なし	-
14 男	44	右腎結石症	なし	なし	3 g	11 W	心窩部痛(消化器症状)(+)	11 W	投薬中止後軽快。	あり	-
15 女	49	両腎結石症	なし	なし	3 g	3 D	発疹(+)	3 D	投薬中止後軽快。	あり	-
16 男	49	左腎結石症	肝機能障害	なし	3 g	46 W	肝機能障害軽度悪化(+) PRE 6 W 46 W GOT 29 → 83 → 54 GPT 61 → 200 → 128	6 W	経過観察のみ,以後68 Wには GOT 37, GPT 87に低下した。	不明	挿石
17 男	39	両腎結石症	肝機能障害	なし	3 g	20 W	肝機能障害(+) PRE 19 W 21 W GOT 23 → 228 → 27 GPT 17 → 500 → 79	19 W	投薬中止し,内科にて加療したところ,1 W目(21 W)に低下し,約半年後に正常に覆した。	不明	-
18 男	45	左腎尿管結石症	なし	なし	4 g	15 W	悪心・嘔吐(+)	15 W	投薬中止後消失。	あり	-
19 女	51	両腎結石症	胆石	ドルコール シノバクト	4 g	13 W	GOT, GPT上昇(+) PRE 4 W 9 W GOT 43 → 51 → 47 GPT 31 → 40 → 42	4 W	経過観察したところ,下降きみであったが,来院が途切れ中止した。その後来院時には GOT 36, GPT 23であった	不明	不変
20 女	49	左腎結石症	なし	マリシン シノバクト ドルコール	4 g	55 W	GOT, GPT上昇(+) PRE 4 W 55 W GOT 83 → 129 → 56 GPT 72 → 125 → 64	4 W	経過観察のみ。当初より認め たGOT, GPTの上昇が一過性に上昇したが,その後軽快した。	不明	増大
21 女	51	右腎結石症	なし	シノバクト	4 g	22 W	GOT, GPT上昇(+) PRE 4 W 22 W GOT 22 → 42 → 24 GPT 33 → 58 → 20	4 W	経過観察のみで下降した。	不明	不変
22 男	51	右腎尿管結石症	なし	ウイントマイロン,コランチン	4 g	14 W	下痢(+)	14 W	投薬中止後消失。	不明	-
23 男	53	右腎結石症	肝炎	なし	3 g	3 W	全身倦怠感(+) 肝機能異常(+)	1 W	投薬中止後消失。	あり	-
24 男	42	両腎結石症	緑内障	ウロサイダル ダイアモックス ステロイド	3 g 6 g	16 W 56 W	肝機能異常(+) PRE 7 W 16 W 51 W GOT 22 → 49 → 234 → 42 GPT 29 → 91 → 657 → 76 AL-P 217 → 233 → 594 → 378	7 W	自然寛解。	なし	増大 新発生

年 齢 (歳)	性	診 断 名	合 併 症	併 用 薬	投 与 量	CG-120	副作用の種類(程度)	発 現 時 期	経 過	因 果 関 係	結 果 に 対 し て
25	女	66 右腎結石症	血小板減少症	なし	3 g	18W	GOT, GPT 上昇(+) PRE 9W 13W GOT 44 → 54 → 101 GPT 53 → 74 → 141	9 W	投薬中止。 中止後検査未実施。	あり	不変
26	男	51 両腎結石症	なし	ユリノーム コスバノン	3 g	73W	GOT, GPT 上昇(+) PRE 4W 62W GOT 40 → 46 → 25 GPT 42 → 86 → 24	4 W	無処置のまままで正常に復す。 (アルコール量低下により)	なし	排石
27	男	72 左腎結石症	なし	なし	3 g	21W	胃部不快感(+)	17W	投薬中止後消失。	あり	不変
28	男	39 右腎結石症	なし	なし	3 g	1 W	軟便(+)	1 W	軟便のため患者が拒薬中止。	あり	—
29	女	71 両腎結石症	なし	なし	3 g	30W	軟便(+)	30W	患者の希望により中止。 中止後経快。	あり	不変
30	男	46 左腎結石症	なし	なし	3 g	21W	軟便(+)	2 W	継続投与したが持続。	あり	不変
31	男	61 両腎結石症	高尿酸血症	なし	4 g	11W	蕁麻疹(+)	11W	投薬中止し、抗ヒスタミン軟 膏を処置したところ、治癒。	不明	不変
32	男	52 右腎尿管結石症	なし	ノイエル	4 g	2 W	下痢、胃痛(+)	1 W	投薬中止。	あり	—
33	女	51 右腎結石症	腎盂腎炎	シノバクト アローゼン	4 g	29W	便秘(+)	4 W	便秘薬併用により良好。	不明	不変
34	女	36 右腎結石症	なし	なし	3 g	46W	発疹(+)	46W	服薬中止。(19~39W休薬)	なし	—
35	男	35 両腎結石症	なし	インドメタシン	4 g	68W	胃部不快感(+)	29W	29W目より2 W休薬で消失。 以後再開したが時折胃部不快 感出現。	あり	排石
36	男	78 左腎結石症	なし	なし	3 g	8 W	食欲低下(+)	1 W	服薬中止後消失。	なし	不変
37	男	73 右腎結石症	高尿酸血症 高血圧症 頸部リンパ節腫瘍	サロベール 抗癌剤	4 g	2 W	軟便、下痢(+)	1 W	投薬中止により消失。	あり	不変
38	男	35 左腎結石症	なし	なし	3 g	8 W	食欲不振(+)	2 W	継続投与。	あり	不変

Table 8. 有用度 (主治医判定)

薬 剤	有 用	やや有用	どちらとも 言えない	有 用 性 な し	評価 不能	計	WILCOXON χ^2	≥有用	χ^2	≥やや 有 用	χ^2
3g/day	21(17.5)	26(21.7)	52(43.3)	20(16.7)	1	120	N.S.	21(17.5)	N.S.	47(39.2)	N.S.
4g/day	12(10.8)	22(19.8)	57(51.4)	20(18.0)	0	111		12(10.8)		34(30.6)	
TOTAL	33(14.3)	48(20.8)	109(47.2)	40(17.3)	1	231		33(14.3)		81(35.1)	

()内は%

は大差はみられなかったが, 過カルシウム尿症患者は有用性なしの症例が多い傾向にあった。

考 察

本試験では患者の背景因子については, 3g および 4g 投与の両群間に有意な差を示すものは stone episode および結石の誘因の 2 項目においてみられたのみで, ほぼ均等な分布を示しているものと考えられたため, 解析は 3g 投与および 4g 投与を比較して行われたが, 結石の排石効果を主とする治療効果に関しては, 治療目標結石 251 個のうち 87 個 (34.7%) の結石に縮小, 排石および消失という効果が認められたものの, 3g および 4g 投与の両群間には差はみられなかった。

臨床治療効果および安全性を考慮した有用度の検討では, 担当医ならびに評価判定委員会の判定では CG の既存結石に対する治療効果すなわち有用性 (やや有用以上) は, 各々 35.1% および 30.3% であった。この治療効果は, 既に報告したウラジログシエクス錠剤との比較試験で尿管結石の排石を中心とする治療効果が 40.4% であった¹²⁾ ことと比較すると, 対象症例の 90% 以上が腎結石であったこと, および 13 例の尿管結石症例のうち 8 例 (61.5%) が有効であったことから考えて優れた成績といえるものと思われた。また, 尿路結石の治療薬として既存薬剤であるウラジログシエクス錠剤の尿管結石に対する排石効果は上記の比較試験の成績とはほぼ同等の効果を有するものであるが, 腎結

Table 9. 評価判定委員会による有用度判定基準

効 果	安 全 度	有 用 度
1. 消 失	1. 副作用なし	1. 有 用
	2. 副作用あり, 継続可能	2. やや有用
	3. 副作用のため中止	4. 有用性なし
2. 排 石	1. 副作用なし	1. 有 用
	2. 副作用あり, 継続可能	2. やや有用
	3. 副作用のため中止	4. 有用性なし
3. 縮 小	1. 副作用なし	1. 有 用
	2. 副作用あり, 継続可能	2. やや有用
	3. 副作用のため中止	4. 有用性なし
4. 不 変	1. 副作用なし	3. どちらともいえない
	2. 副作用あり, 継続可能	4. 有用性なし
	3. 副作用のため中止	4. 有用性なし
5. 増 大	1. 副作用なし	4. 有用性なし
	2. 副作用あり, 継続可能	4. 有用性なし
	3. 副作用のため中止	4. 有用性なし
6. 新 発 生	1. 副作用なし	4. 有用性なし
	2. 副作用あり, 継続可能	4. 有用性なし
	3. 副作用のため中止	4. 有用性なし
1.+5. or 6.	1. 副作用なし	4. 有用性なし
	2. 副作用あり, 継続可能	4. 有用性なし
	3. 副作用のため中止	4. 有用性なし
2.+5. or 6.	1. 副作用なし	4. 有用性なし
	2. 副作用あり, 継続可能	4. 有用性なし
	3. 副作用のため中止	4. 有用性なし
3.+5. or 6.	1. 副作用なし	4. 有用性なし
	2. 副作用あり, 継続可能	4. 有用性なし
	3. 副作用のため中止	4. 有用性なし

Table 10. 有用度 (評価判定委員会判定)

薬 剤	有 用	やや有用	どちらとも 言えない	有 用 性 な し	評価 不能	計	WILCOXON χ^2	≥有用	χ^2	≥やや 有 用	χ^2
3g/day	33(27.5)	4 (3.3)	45(37.5)	38(31.7)	0	120	N.S.	33(27.5)	N.S.	37(30.8)	N.S.
4g/day	31(27.9)	2 (1.8)	44(39.6)	34(30.6)	0	111		31(27.9)		33(29.7)	
TOTAL	64(27.7)	6 (2.6)	89(38.5)	72(31.2)	0	231		64(27.7)		70(30.3)	

()内は%

石に対してはさほどの効果を持たないとの評価がなされているようであり^{13, 14)}, 実際の腎結石の臨床治療薬

剤の選択には窮しているのが現状である。本試験薬剤 CG は以上のような結果から尿路結石の治療薬剤の

Table 11. 背景因子別有用度 (評価判定委員会判定)

			有 用	やや有用	どちらとも 言えない	有用性なし	計
性	男		42 (25.1)	5 (3.0)	66 (39.5)	54 (32.3)	167
	女 (44歳以下)		11 (39.3)	0	11 (39.3)	6 (21.4)	28
	女 (45歳以上)		11 (30.6)	1 (2.8)	12 (33.3)	12 (33.3)	36
年 齢	～ 20歳		2 (100.0)	0	0	0	2
	21歳 ～ 30歳		6 (46.2)	0	4 (30.8)	3 (23.1)	13
	31歳 ～ 40歳		12 (26.7)	0	19 (42.2)	14 (31.1)	45
	41歳 ～ 50歳		16 (29.6)	1 (1.8)	18 (32.1)	19 (33.9)	54
	51歳 ～ 60歳		16 (24.6)	4 (6.2)	25 (38.5)	20 (30.8)	65
	61歳 ～		12 (23.1)	1 (1.9)	23 (44.2)	16 (30.8)	52
発 生 部 位	腎		51 (25.1)	5 (2.5)	83 (40.9)	64 (31.5)	203
	尿管		7 (53.8)	1 (7.7)	3 (23.1)	2 (15.4)	13
	腎 尿管		6 (42.9)	0	2 (14.3)	6 (42.9)	14
数	単 発		22 (25.0)	3 (3.4)	33 (37.5)	30 (34.1)	88
	多 発・両側性		42 (29.6)	3 (2.1)	55 (38.7)	42 (29.6)	142
Stone episode	初 発		24 (23.3)	3 (2.9)	50 (48.5)	26 (25.2)	103
	再 発		40 (31.3)	3 (2.3)	39 (30.5)	46 (35.9)	128
結 石 成 分	CaOx		12 (42.9)	1 (3.6)	8 (28.6)	7 (25.0)	28
	CaP		0	0	0	0	0
	CaOx/CaP		11 (31.4)	2 (5.7)	8 (22.9)	14 (37.8)	35
	M A P		0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	2
	尿酸		2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3
	尿酸/Ca 結石		0	0	1 (100.0)	0	1
	シ ス チ ン		1 (100.0)	0	0	0	1
	そ の 他		3 (33.0)	0	2 (22.2)	4 (44.4)	9
	不 明		35 (23.0)	2 (1.3)	69 (45.4)	46 (30.3)	152
24 時 間 尿 中 パ ラ メ ター	男 <200mg/day		17 (25.8)	1 (1.5)	25 (37.9)	23 (34.8)	66
	男 ≥200mg/day		23 (26.4)	3 (3.4)	35 (40.2)	26 (29.9)	87
	女 <250mg/day		8 (32.0)	1 (4.0)	5 (20.0)	11 (44.0)	25
	女 ≥250mg/day		13 (37.1)	0	16 (45.7)	6 (17.1)	35
	未 測 定		3 (16.7)	1 (5.6)	8 (44.4)	6 (33.3)	18
	全体 <200mg/day		24 (28.6)	2 (2.4)	27 (32.1)	31 (36.9)	84
	全体 ≥200mg/day		37 (28.7)	3 (2.3)	54 (41.9)	35 (27.1)	129
	未 測 定		3 (16.7)	1 (5.6)	8 (44.4)	6 (33.3)	18
	Ca <250mg/day		54 (29.2)	6 (3.2)	73 (39.5)	52 (28.1)	185
	Ca ≥250mg/day		8 (22.2)	0	12 (33.3)	16 (44.4)	36
	未 測 定		2 (20.0)	0	4 (40.0)	4 (40.0)	10

()内は%

一つとして有用と結論づけることができる。また、副作用に関しては、その投与で重篤な副作用の発現率が極めて低かったことから、CGは安全性の高い薬剤といえることができる。

クエン酸製剤であるCGはその薬剤のもつキレート作用を中心とした薬効、薬理作用により、尿酸カルシウム結晶の溶解あるいは尿の過飽和度の改善といった作用をもち、尿路結石の本質的な治療である尿路結石発生に関する危険因子の減少といった面での治療効果が期待できよう。

ま と め

本邦の39施設において尿路結石症に対するクエン酸製剤 (CG-120) 療法の臨床治験が行われ、以下の結果が得られた。

1. クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウムおよびクエン酸の配合剤であるCG-120を398例に3gあるいは4g投与し、有用度判定が可能であった231症例中、担当医判定では81例 (35.1%) に有用性が認められ、また、評価判定委員会判定では70例 (30.3%) が有用であったと判定された。しかし、その有用性は

3 g および 4 g 投与群間の比較では有意の差は認められなかった。また、その有用性は比較的若年者の女子に高く、結石発生部位では尿管結石に優れた効果が示された。さらに、投与前のクエン酸排泄量による治療効果には大差がみられなかったが、カルシウム排泄量の多いものではその治療効果が劣る傾向があった。

2. 231例の現有する結石251個に対する治療効果では、結石の消失あるいは排石の認められたものは62個あり、縮小したものも含むと87個(34.7%)に治療効果がみられた。

3. 安全度および副作用については投与全症例中38例(9.5%)に45件の副作用が認められ、その主なものは消化器症状(20件)であり、次いで肝機能障害(10件)であったが、肝機能障害に関しては投与中止あるいはその継続された症例においても速やかに投与前値に復していた。

4. 以上の結果より本薬剤 CG-120 は、重篤な副作用の発現率もきわめて少なく、尿路結石治療剤としては優れたものと結論づけられた。

文 献

- 1) Vries A. Clinical management of uric acid lithiasis. in: Stones, Clinical management of urolithiasis. Edited by Roth, R. A. and Finlayson, B.: Williams and Wilkins Co., Baltimore and London, pp. 228-247, 1983
- 2) Robertson WG, Peacock M and Nordin BEC: Activity products in stone-forming and non-stone-forming urine. Clin Sci 34: 579-594, 1968
- 3) Pak CYC, Holz K, Zerwekh J and Barilla DE: Effects of orthophosphate therapy on the crystallization of calcium salts in urine. Mineral Electrolyte Metab 2: 147-154, 1978
- 4) Menon M and Mahle CJ: Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. J Urol 129: 1158-1160, 1983
- 5) Nicar MJ, Skurla C, Sakhaee K and Pak CYC: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. Urology 11: 8-14, 1983
- 6) 森本鎮義: 尿路結石症における尿中クエン酸の意義, 基礎的ならびに臨症の検討. 日腎学会誌 28: 1001-1002, 1986
- 7) 戎野庄一, 森本鎮義, 深谷俊郎, 宮崎善久, 安川修, 沢田佳久, 大川順正: 実験的尿酸カルシウム結石の研究 2 フィチンおよびクエン酸の抑制効果について. 日泌尿会誌 76: 843-849, 1985
- 8) 安川 修: 尿路結石症におけるクエン酸療法の基礎的検討—クエン酸の尿酸カルシウム結晶溶解作用およびラット実験結石に与える影響—日泌尿会誌 投稿中
- 9) 安川 修: 尿路結石症におけるクエン酸療法の臨床的検討—尿路結石症患者のクエン酸排泄量の検討とクエン酸剤投与による治療効果の検討—日泌尿会誌 投稿中
- 10) Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GM and Britton F: Longterm treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. J Urol 134: 11-19, 1985
- 11) Butz M: Oxalasteinprohylaxe durch Alkali-Therapie. Urologe (A) 21: 142-146 1982
- 12) 大川順正, 戎野庄一, 森本鎮義, 園田孝夫, 小出卓生, 他 14 名: 尿路結石症に対する CG-120 の臨床比較試験—ウラジログンエキス製剤との比較—. 新薬と臨床 36: 1055-1070, 1987
- 13) 稲田 務, 北山太一: 上部尿石症に対する Urocalun の使用経験. 泌尿紀要 13: 470-474, 1967
- 14) 加藤篤二, 高橋陽一, 福山拓夫, 岡 直友, 長谷川辰寿, 多田 茂, 森 幸夫: Urocalun の上部尿路結石に対する排石効果の検討. 泌尿紀要 15: 460-470, 1969

(1987年1月4日迅掲載受付)