

Verapamil が尿中諸物質とくに尿酸排泄量 におよぼす影響について

市立貝塚病院泌尿器科（部長：井口正典）

井口 正典，池上 雅久，際本 宏

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

梅川 徹，石川 泰章，郡 健二郎，栗田 孝

EFFECT OF VERAPAMIL ON URINARY CALCIUM AND OXALATE EXCRETION IN RENAL STONE FORMERS

Masanori Iguchi, Masahisa Ikegami and Hiro Kiwamoto

From the Department of Urology, Kaizuka Municipal Hospital

Tohru Umekawa, Yasuaki Ishikawa,

Kenjiro Kohri and Takashi Kurita

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

The effect of the calcium antagonist verapamil on urinary calcium and oxalate excretion was examined and compared with that of trichlormethiazide to evaluate whether verapamil is useful in the prevention of calcium oxalate renal stones. Twenty-four-hour urine of 16 renal stone formers was measured at the outpatient clinic before and after administration of 120 mg/day verapamil for a mean duration of 2.7 months (range, 2 weeks to 6 months). The 24-hour urine was analyzed for creatinine, calcium, oxalic acid, magnesium and citric acid and the results compared with those in 20 renal stone formers who were administered trichlormethiazide.

Verapamil was found to significantly reduce the urinary oxalate excretion of the 5 hyperoxaluric (≥ 50 mg/day) patients but no significant effect on urinary calcium, magnesium or citric acid was observed. Conversely, trichlormethiazide significantly decreased urinary calcium excretion in the hypercalciuric (≥ 250 mg/day) patients. Calcium oxalate risk index of hypercalciuric and hyperoxaluric patients was significantly reduced after the administration of verapamil.

These findings suggest that verapamil is effective in reducing urinary oxalate excretion in the hyperoxaluric patients.

(Acta Urol. Jpn. 39: 425-431, 1993)

Key words: Urolithiasis, Calcium antagonist, Verapamil

緒 言

体外衝撃波結石破碎治療が広く普及し、容易に上部尿路結石の外科的治療が行えるようになったとはいえ、第2次大戦後本邦において急増している上部尿路結石症の発生原因を究明し、その再発予防法を確立することがわれわれ泌尿器科医に求められている。著者らは結石再発予防の第一手段としてまず食事指導を行っており、その再発予防効果は非常に有効であった^{1,2)}。しかしながら食事指導だけではすべての症例の尿中諸物質排泄量をコントロールできるのではなく、とくに

食事指導では管理できない過カルシウム (Ca) 尿症症例には、thiazide 系利尿剤を投与してきた。thiazide 系利尿剤の尿中 Ca 排泄減少効果はすでに多くの報告があり³⁻⁵⁾、その有効性は広く認められているが、一方では長期投与による効果の減少や、副作用である耐糖能の低下、日光過敏性皮膚炎を認める症例も少なくなく、投与を断念しなくてはならない症例を日常臨床では少なからず経験している。そこで今回 thiazide 系利尿剤に代わりえる薬剤として、Ca 拮抗剤である verapamil がおもに尿中 Ca ならびに尿酸排泄量におよぼす効果について検討したので報告する。

対象ならびに方法

市立貝塚病院ならびに近畿大学医学部附属病院泌尿器科に、1年以上通院中の上部尿路結石症患者16名(男子13名, 女子3名; 初発結石患者3名, 再発結石患者13名), 平均年齢 50.9 ± 11.8 SD歳を対象とした。これらの対象は、結石の自然排石または体外衝撃波結石破砕治療後、上部尿路通過障害が消失した後の1日蓄尿で過Ca尿症(≥ 250 mg/day)を呈した症例(11例), または過尿酸血症(≥ 50 mg/day)を呈した症例(5例)を中心に選択したが、症例の一部には正Ca尿症で正尿酸血症である症例(4例)も含まれている。これらの症例に verapamil (ワソラン®) を1回40mg, 1日3回経口投与した。後述の対照となった thiazide 投与群で allopurinol (ザイロリック®) が併用されているため、大部分の症例には allopurinol 1日300mgを併用し、verapamil 投与中に投与前と同様、結石形成に関連する尿中諸物質の測定を行った。verapamil 投与から尿中諸物質測定までの期間は、2週間から6カ月、平均2.7カ月である。測定物質と測定法は以下の通りである。

尿量, creatinine (Jaffé法), Ca (OCPC法), 尿酸(比色法), クエン酸(比色法) マグネシウム(キシリギルブルー法)。

また、本研究が行われているのと同時期に trichlormethiazide (TCM と略す) (フルイトラン®) 2mg と allopurinol 300mg が処方されていた、1年以上通院中の上部尿路結石症患者20症例(男子14名, 女子6名; 初発結石患者3名, 再発結石患者17名; 平均年齢 45.1 ± 11.1 SD歳)を選び、verapamil 群と同様に薬剤の投与前後(平均投与期間: 9.9カ月, 0.5~26カ月)で尿中諸物質排泄量を測定し、verapamil の

効果と比較した。なお薬剤投与期間中は、両群患者とも個々の症例に応じた厳密な食事指導は行っていない。

なお薬剤服用前後の尿中諸物質排泄量の差の検定は paired t test を用いた。

結 果

verapamil 1日120mgの用量ではめまい、頭痛、徐脈などの副作用はまったく観察されなかった。

尿量は verapamil 群、TCM 群とも薬剤投与前後で有意な差はみられなかった (Table 1)。

尿中Ca排泄量に対する verapamil の効果は全症例でみても、1日排泄量が250mg以上の過Ca尿症患者(11例)でみても、統計的には有意な減少効果は見られなかった (Fig. 1, Table 1)。いっぽう TCM が尿中Ca排泄量におよぼす効果は、諸家の報告どおり、特に過Ca尿症患者(12例)では有意に減少した ($p < 0.05$) (Fig. 2)。

verapamil が尿中尿酸排泄量におよぼす効果は全症例では有意な減少効果を認めなかったが、1日排泄量が50mg以上の過尿酸血症患者(5例)では、その排泄量は有意に減少していた ($p < 0.025$)。verapamil 服用前に正尿酸血症であった11症例では verapamil 服用によって尿中尿酸排泄量の増加がみられたが、有意な増加ではなかった (Fig. 3, Table 1)。いっぽう TCM の尿酸排泄量におよぼす効果は、全症例では verapamil と同様に減少効果は認められなかった。過尿酸血症患者は1例のみであったが、著明に減少した (Fig. 4)。

尿中クエン酸排泄量におよぼす verapamil と TCM の効果を比較したが、両群とも薬剤服用によるクエン酸排泄量の増加はみられなかった (Table 1)。

尿中マグネシウム排泄量におよぼす verapamil と

Table 1. Effect of verapamil and trichlormethiazide on urinary calcium, oxalate, citrate and magnesium.

	VERAPAMIL (n=16)		TRICHLORMETHIAZIDE (n=20)	
	before	after	before	after
Urine Volume (ml)	1771 $\pm$ 724 [#]	1991 $\pm$ 530	1601 $\pm$ 530	1692 $\pm$ 595
Calcium (mg/day)	295.3 $\pm$ 96.8	309.4 $\pm$ 152.4	285.1 $\pm$ 100	240.3 $\pm$ 104.3*
Oxalate (mg/day)	43.7 $\pm$ 20.5	40.0 $\pm$ 13.7	32.6 $\pm$ 16.0	31.6 $\pm$ 15.1
Citrate (mg/day)	458.7 $\pm$ 229.1	453.6 $\pm$ 135.7	363.1 $\pm$ 196.2	379.5 $\pm$ 213.9
Magnesium (mg/day)	88.4 $\pm$ 39.4	90.6 $\pm$ 42.2	88.2 $\pm$ 48.6	94.9 $\pm$ 38.6
CaOx Risk Index ^{# #}	415.0 $\pm$ 139.3	392.2 $\pm$ 185.2	352.8 $\pm$ 221.7	284.3 $\pm$ 147.7

[#]: Mean $\pm$ standard deviation

^{# #}: $(\text{Ca/Cr})^{0.71} \times (\text{Ox/Cr}) \times (\text{Mg/Cr})^{0.14} \times (\text{Cit/Cr})^{-0.10}$

*: $p < 0.1$

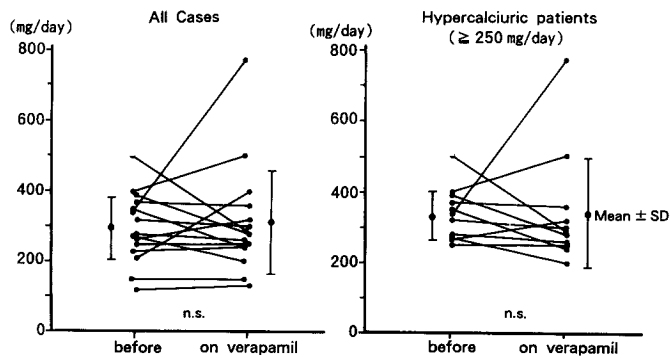


Fig. 1. Effect of verapamil treatment on urinary calcium excretion. Urinary calcium excretion did not change by the administration of verapamil.

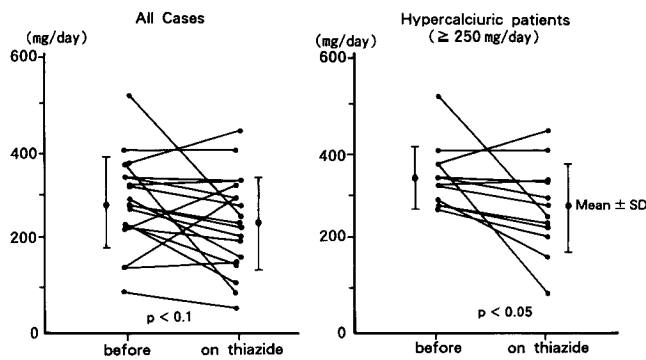


Fig. 2. Effect of trichlormethiazide treatment on urinary calcium excretion. Urinary calcium excretion of the hypercalciuric (≥ 250 mg/day) patients significantly decreased by the administration of trichlormethiazide.

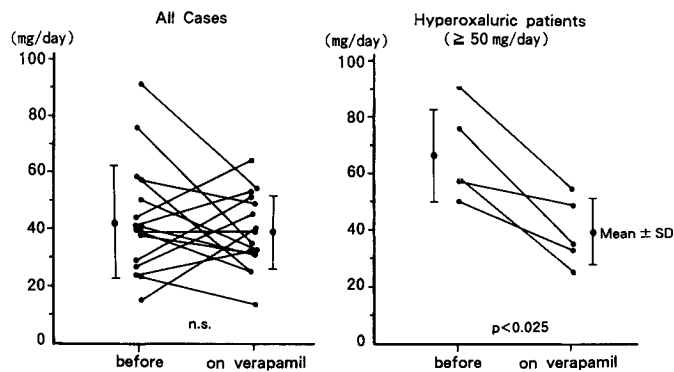


Fig. 3. Effect of verapamil treatment on urinary oxalate excretion. The urinary oxalate excretion for all cases did not change, but that of the hyperoxaluric (≥ 50 mg/day) patients significantly decreased by the administration of verapamil.

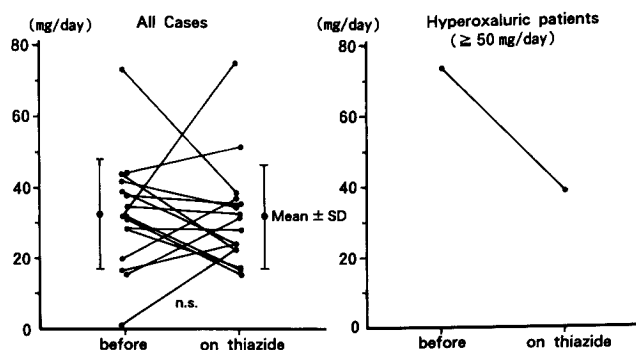


Fig. 4. Effect of trichlormethiazide treatment on urinary oxalate excretion.

The urinary oxalate excretion for all cases did not change by the administration of trichlormethiazide.

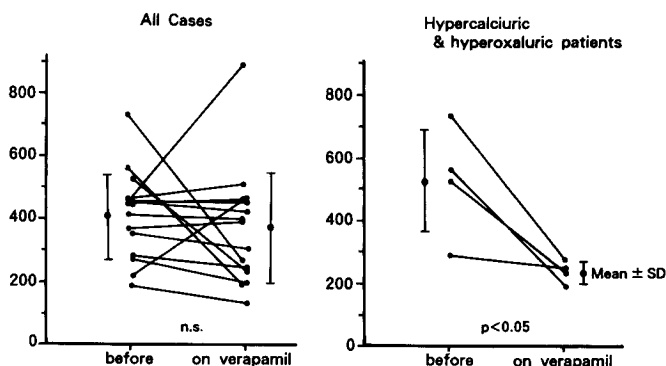


Fig. 5. Effect of verapamil treatment on calcium oxalate risk index.

The calcium oxalate risk index for all cases did not change, but that of the hypercalciuric and hyperoxaluric patients was significantly reduced after the administration of verapamil.

Calcium oxalate risk index was calculated by $((Ca/Cr)^{0.71} \times (Ox/Cr) \times (Mg/Cr)^{0.14} \times (Cit/Cr)^{-0.10})$.

TCM の効果を比較すると、両薬剤とも薬剤服用によるマグネシウム排泄量の増加はみられなかった (Table 1)。

尿中諸物質はお互いに影響しあっているため、単純に排泄量を比較するだけでは薬剤の効果を検討するには十分ではない。そこで Tiselius ら (1982)⁶⁾ が提唱する尿酸 Ca の Risk Index $((Ca/Cr)^{0.71} \times (Ox/Cr) \times (Mg/Cr)^{0.14} \times (Cit/Cr)^{-0.10})$ で、verapamil の効果を検討した。その結果、verapamil の効果は全症例でみると明らかではなかったが、過 Ca 尿症でしかも過尿酸尿症を呈した 4 症例の Risk Index は有意に低下した (Fig. 5, Table 1)。同様に TCM の

Risk Index をみると、全症例では verapamil と同様に薬剤服用による明らかな低下効果はみられなかった。いっぽう過 Ca 尿症でしかも過尿酸尿症を呈する症例は、残念ながら今回検討した 20 症例の中には 1 例もなかった (Fig. 6, Table 1)。

考 察

再発を繰り返す尿酸 Ca 結石を予防するために、余儀なく薬剤を服用させなければならない症例が多数存在する。これらの症例に対して、結石形成の risk factor の 1 つである尿中 Ca 排泄量を減少させる目的で、thiazide 系利尿剤が広く投与され、その臨床

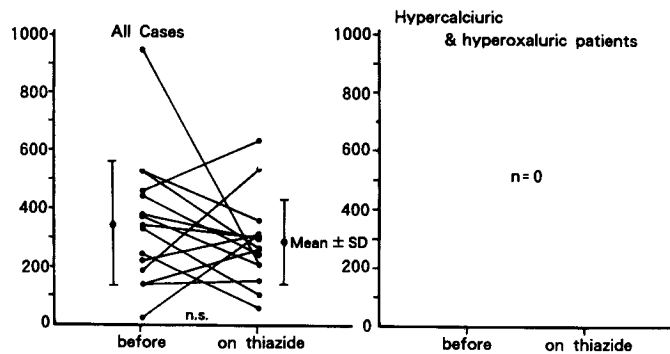


Fig. 6. Effect of trichlormethiazide treatment on calcium oxalate risk index.

The calcium oxalate risk index for all cases did not change after the administration of trichlormethiazide.

Calcium oxalate risk index was calculated by $((Ca/Cr)^{0.71} \times (Ox/Cr) \times (Mg/Cr)^{0.14} \times (Cit/Cr)^{-0.10})$.

効果, 再発予防効果の有用性については多数の報告がある³⁻⁵⁾。しかし thiazide 系利尿剤の長期投与による効果の減少や, 副作用である耐糖能の低下, 日光過敏性皮膚炎などの出現によって投与を断念しなければならない症例に遭遇することも多い。さらには thiazide 系利尿剤を投与しているにもかかわらず, 十分な尿中 Ca 排泄量の減少がみられない症例や再発を繰り返す症例もあり, 他の結石再発予防薬の開発が待たれるところである。

今回検討した Ca 拮抗剤である verapamil は高血圧, 狭心症, 冠硬化症に対する治療薬としてすでにその効能が確認された薬剤であるが, Ca 拮抗剤と尿路結石症の関係を論じた報告は割合新しく, 1980年代後半になってからである。Baggio ら (1986)⁷⁾は心疾患のある患者に nifedipine を投与した際に尿中 Ca 排泄量が減少したことから, 結石患者で nifedipine 投与前後の尿中 Ca, 尿酸, リン, クエン酸排泄量を測定し, nifedipine には尿中 Ca ならびに尿酸排泄量を有意に減少させる効果があることを報告した。また Halabe ら (1990)⁸⁾は chlorothiazide と verapamil を用いた動物実験で, chlorothiazide では尿中 Ca 排泄量は減少したが尿中尿酸排泄量は減少しなかったのに対して, verapamil では尿中 Ca, 尿酸排泄量とも減少したと報告している。いっぽう Ca 拮抗剤を投与すると尿中 Ca 排泄量が増加したとの報告もあり^{9,10)}, Ca 排泄量に関しては一定の見解はえられていない。Sjöén ら (1987)¹¹⁾は9名の中等度の高血圧患者に2ヵ月間 verapamil (80~120 mg/day) を服用させた結果, 消化管での Ca の吸収や尿中 Ca 排

泄量は verapamil の服用前後で差がなかったと報告している。彼らは同時に測定した s-iPTH や尿中 cAMP 排泄量が verapamil の服用前後で統計学的に有意差はないものの増加したことに注目し, 消化管での Ca の吸収に変化がなかった原因として, verapamil は消化管での Ca の吸収を阻害するが, その結果二次性上皮小体機能亢進症状態が惹起され, これが消化管での Ca の吸収を正常化させたのではないかと推論している。また彼らは統計学的には有意な差はないものの, verapamil の服用によって血清アルカリフォスファターゼと尿中ハイドロキシプロリン排泄量が増加したことから, verapamil の服用が骨の turn over を亢進させたのではないかと述べている。彼らの対象とした9症例には過 Ca 尿症患者は含まれていないが, Baggio 一派の Gambaro ら (1987)¹²⁾は Ca 拮抗剤の一つである flunarizine を再発性尿酸 Ca 結石患者10名に投与した際の尿中 Ca, 尿酸排泄量の変化を検討した報告の中で, 尿中尿酸排泄量は著明に減少したのに尿中 Ca 排泄量が減少しなかった理由として, 検討症例の中には1日 Ca 排泄量が 300 mg を超える過 Ca 尿症患者が4名しかいなかったためとし, 尿中 Ca 排泄量の減少率は薬剤服用前の尿中 Ca 排泄量の大きさに正比例すると述べている。自験例では過 Ca 尿症患者11名中4名にしか満足できる Ca 排泄減少効果はみられなかったが, 過 Ca 尿症をきたす原因はさまざまである。Sjöén らの仮説を Pak (1978)¹³⁾の過 Ca 尿症の分類にあてはめて考えてみると, absorptive hypercalciuria type II (食べ過ぎ) では本来腸管での Ca の

吸収は正常であるが、verapamilによりCaの腸管吸収力が低下しても、原因が過食にあるので体内のCaの不足は起こることなく尿中Ca排泄量は減少するはずである。またabsorptive hypercalciuria type I（腸管でのCaの過吸収）では元来過吸収であった腸管からのCa吸収力はverapamil服用によって正常化し、体内のCa不足は起こらないまま尿中Ca排泄量は減少するものと思われる。またrenal hypercalciuriaでは本来腸管でのCaの吸収は正常であるが、renal leakによる体内のCa不足による上皮小体ホルモン（PTH）分泌亢進により腸管でのCa吸収力は亢進している状態にある。verapamilによるCaの吸収阻害によって吸収は一旦低下するが、renal leakに伴う体内のCa不足が進行するため、一層PTH分泌が亢進し、結果的には腸管からのCa吸収力は変わらず、過Ca尿症も不変のままであるという結果が想像される。自験例でverapamil服用前後の尿中cAMPを測定した過Ca尿症患者7名中5名が服用後cAMPの増加（ 3.41 ± 0.61 SD mmol/day $\rightarrow$ 4.06 ± 0.75 SD mmol/day）を認め、また尿中ハイドロキシプロリン排泄量は6名中5名が増加した（ 13.88 ± 4.28 SD mg/day $\rightarrow$ 18.24 ± 6.31 SD mg/day）。自験例で過Ca尿症を呈した11症例の過Ca尿症の原因については十分な検索はなされていないが、verapamilの服用が上皮小体や骨代謝に何らかの影響をおよぼしているものと考えられる。

Ca拮抗剤が尿中尿酸排泄におよぼす影響に関する報告はあまり多くないが、その中では減少するとの報告が多いようである^{7,8,12}。自験例でも、過尿酸尿症を呈した4例の尿酸排泄量は著明に減少した。その作用機序に関してはいまだ十分には解明されていないが、Ca拮抗剤は腸管上皮や腎上皮レベルで細胞内の尿酸の流れを修正することによって尿酸のbody handlingを変える可能性がある¹²と報告されている。さきのverapamilの過Ca尿症に対する作用機序から考えると、absorptive hypercalciuria type Iやtype IIでは腸管からのCa吸収が低下する結果、尿酸の吸収も抑制され尿中尿酸が減少する可能性が考えられる。

thiazide系利尿剤が尿中尿酸排泄量におよぼす効果については、投与薬剤、投与期間などの差はあるものの、増加するとの報告¹⁴、変わらないとの報告¹⁵、また逆に減少するとの報告¹⁶もあり明らかな解答はえられていない。またその作用機序についても十分な説明がなされていない。

in vitroの実験では、尿酸は尿酸Caの結晶形成

にCaの6倍から15倍もの影響力をもつといわれており^{17,18}、尿中尿酸排泄量を減少させることは、尿中Ca排泄量を減少させること以上に重要であると考えられる。今回の検討から、verapamilは少なくとも過尿酸尿症の改善には非常に効果的であり、またthiazide系利尿剤の副作用である尿中クエン酸排泄量の減少効果も少なく、しかも過Ca尿症で過尿酸尿症のある症例の尿酸CaのRisk Indexを著明に低下させたことから、本薬剤は結石の再発予防薬として試してみる価値があると思われる。今後は症例数を増やし、長期投与が結石再発率の減少に役立つかどうか、また骨代謝におよぼす影響などの副作用についても検討してゆきたいと考えている。

結 語

Ca拮抗剤であるverapamil（120 mg/day）を上尿路結石症患者16名に投与し、おもに尿中Caならびに尿酸排泄量におよぼす短期効果について検討した。またその効果をthiazide系利尿剤（trichlormethiazide）を服用中の患者と比較した。結果は以下の通りである。

- 1) 尿中Ca排泄量はverapamil服用前後で差はなかった。また過Ca尿症患者（250 mg/day以上）で服用前後のCa排泄量を比較しても減少効果はみられなかった。
- 2) 尿中尿酸排泄量は全症例でみると服用前後で差はみられなかったが、過尿酸尿症患者（50 mg/day以上）でみると著明に減少した。
- 3) 尿中クエン酸、マグネシウム排泄量はverapamil服用前後で差はみられなかった。
- 4) 尿酸CaのRisk Indexは全症例でみると服用前後で差はなかったが、過Ca尿症でしかも過尿酸尿症のある4症例ではverapamil服用によって有意に低下した。

以上の結果よりverapamilは過尿酸尿症を呈する症例に結石再発予防剤として試してみる価値のある薬剤と考えられた。

本論文の要旨は第137回日本泌尿器科学会関西地方会（西宮市，1991）において発表した。

文 献

- 1) Iguchi M, Umekawa T, Ishikawa Y, et al.: Clinical effects of prophylactic dietary treatment on renal stones. J Urol 144: 229-232, 1990
- 2) 井口正典, 梅川 徹, 石川泰章, ほか: 尿路結石症—その治療と変遷—上部尿路結石症の食事指

- 導. 泌尿紀要 35: 2115-2128, 1989
- 3) 八竹 直, 井口正典・尿路結石再発予防と Thiazide. 総合臨 35: 435-437, 1986
 - 4) Kohri K, Kodama M, Katayama Y, et al.: Allopurinol and thiazide effects on new urinary stone formed after discontinued therapy in patients with urinary stones. Urology 36: 309-314, 1990
 - 5) Yendt ER: Renal calculi. Can Med Assoc J 102: 479-489, 1970
 - 6) Tiselius HG: An improved method for the routine biochemical evaluation of patients with recurrent calcium oxalate stone disease. Clin Chim Acta 122: 409-418, 1982
 - 7) Baggio B, Gambaro G, Marchini F, et al.: Effect of nifedipine on urinary calcium and oxalate excretion in renal stone formers. Nephron 43: 234-235, 1986
 - 8) Halabe A, Wong NLM, Sutton AL: The effect of verapamil and thiazide in the prevention of renal stone formation. Urol Res 18: 155-158, 1990
 - 9) Lehtonen A and Gordin A: Metabolic parameters after changing for hydrochlorothiazide to verapamil treatment in hypertension. Eur J Clin Pharmacol 27: 153-157, 1984
 - 10) Seely EW, LeBoff MS, Brown EM, et al.: The calcium channel blocker diltiazem lowers serum parathyroid hormone levels in vivo and in vitro. J Clin Endocrinol Metab 68: 1007-1012, 1989
 - 11) Sjöén G, Rosenqvist M, Kriegholm E, et al.: Calcium absorption and excretion in patients treated with verapamil. Br J Clin Pharmacol 24: 367-371, 1987
 - 12) Gambaro G, Cicerello E, Marchini F, et al.: Are calcium antagonists potential antilithiasic drugs? Contrib Nephrol 58: 181-183, 1987
 - 13) Pak CYC: Calcium Urolithiasis -Pathogenesis, Diagnosis and Management. -1st ed., 40, Plenum Medical Book Company, New York 1978
 - 14) 川村寿一, 岡田裕作, 吉田 修, ほか: 高 Ca 尿症における Ca, リン代謝の研究—サイアザイド投与の影響—. 日腎会誌 24: 901-908, 1982
 - 15) Hallson PC, Kasidas GP and Rose GA: The treatment of idiopathic hypercalciuria and stone formation. In: Urinary Calculus. Edited by Brockis JW, Finlayson B, 1st ed., pp. 435-446, PGS Publishing Company Inc., Littleton, 1981
 - 16) 木下博之: 尿酸 Ca 含有結石症に関する研究—特発性高 Ca 尿症に対する thiazide 療法および potassium citrate 併用療法の臨床効果—西日泌尿 52: 1204-1213, 1990
 - 17) Finlayson B: Renal lithiasis in review. Urol Clin North Am 1: 181-212, 1974
 - 18) Kataoka K, Ishikawa Y, Katayama Y, et al.: Calcium-oxalate crystal formation in urolithiasis. In: Urolithiasis. Edited by Walker VR, Sutton RAL, Cameron ECB, 1st ed., pp. 159-161, Plenum Press, New York, 1989

(Received on October 28, 1992)
(Accepted on January 21, 1993)