

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：

2. 尿および血液化学検査成績

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

2. EFFECT ON URINARY AND SERUM BIOCHEMISTRIES

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 WAKATSUKI, Toshiharu NISHIO,
Osamu KAMEI and Yukichi ABE

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

The long-term effects of citrate therapy (CG-120, 3 g/day or 4 g/day) were examined in 398 patients with upper urinary tract calculi. We studied the influence of citrate therapy on urinary and blood biochemistries in 353 of them. CG-120 caused a sustained increase in urinary citrate, urinary pH and potassium, but no substantial or significant changes in other urinary parameters (uric acid, phosphate, oxalate, sodium, chloride and urine volume). Although urinary calcium decreased significantly up to the 24th week, it did not change significantly there after and it tended to increase at the 54th week. Urinary creatinine excretion decreased after 34 weeks of administration, but this phenomenon could not be explained, because the level of blood urea nitrogen and serum creatinine was not elevated in any case before administration. There were no changes in the serum calcium, magnesium, phosphate, uric acid, sodium, potassium or chloride level.

Key words: CG-120, Citrate

はじめに

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、本邦39施設 (Table 1) の共同作業により検討が加えられ、前報に記載したごとく既存結石に対して、30%以上の有用度が認められた。ひるがえって、クエン酸剤の投与により尿中の結石関連物質がどのような変動を示すかについては、きわめて興味のもたれるところである。CG-120 の多数例での臨床試験に際し、本剤が尿路結石の治療剤として評価し得るものかを検討するために、全症例の投与各期間における24時間尿を採取し、クエン酸製剤投与前後における尿中排泄量、とくに、クエン酸やカルシウムをはじめとし、結石関連物質の排泄量を検討したので記載する。なお、新しい試みとして、24時間尿の各測定はすべて単一の施設に集め測定された。これは検体が尿という性質上、測定方法あるいは測定機器による成績の差をなくそうとしたものである。

対象および方法

クエン酸製剤 CG-120 (クエン酸カリウム, クエン酸ナトリウム, クエン酸を2:2:1のモル比で配合されている) の投与が行われた上部尿路結石患者 398 例について検討が施行され、尿および血液化学の検査項目および検査時期は原則として Fig. 1 に記載したごとくに行われた。

対象症例の24時間尿は防腐剤としてヒビテンを添加した容器に採取された後参加各施設から、凍結保存の状態ですら相互生物医学研究所および日本ケミファ株式会社研究所に送られ、以下に記す測定法で各々の定量が

なされた。尿 pH は pH メーター (日立-堀場, F-7) を用い、クエン酸はクエン酸リアーゼによる酵素法¹⁾、蓚酸はイオンクロマトグラフィー²⁾ により各々測定された。カルシウムおよびマグネシウムは原子吸光分光光度計 (日立, Z-6000 型) が用いられ、ナトリウム、カリウムおよびクロールは炎光光度計、(日立 750) リンは Fiske and Subbarow 法で行われた。クレアチニンおよび尿酸クロールはオートアナライザー (オリンパス ACA 8000) を用いて定量がなされた。

また、血液化学検査は参加各施設の検査室で行われた結果を集計したものである。

検査成績の解析は投与前および各投与期間 (4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48 および 56 週後) において paired t-test, Wilcoxon 法および unpaired t-test で行った。対象とされた症例は臨床効果検討で除外された対象違反、合併症違反、前投薬違反および投与量違反の 45 例は除外されたが、他方、併用薬剤違反および服薬不完全例などの症例はそれらの違反発生直前までのデータを検討に加えることにし、このため、検討対象症例数は臨床成績での 231 例に対し、353 例となった (Table 2)。また、投与期間中の検査時期、すなわち24時間尿の採取の時期は各症例により多少のずれが生じるため、16週までは±2週の近いほうに含めて検討され、16週以降は±4週の近いほうに組み込むことにした。また、本試験では CG-120 の投与量が 3 g および 4 g との2群とされており、臨床成績ではその各々に分けて検討されたが、ここでは両者を併せた形で検討することにした。

結 果

検査結果のうち、主なものについて Fig. および

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 決
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, 茂野庄一, 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	平石攻治, 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

Table で示したが, Fig. 2~14 には各期間において検査された全ての症例における平均値および標準偏差値を示し, 投与前の値と各観察期間における値の unpaired t-test での検定結果を記載した。また, Table 3~15 には投与前の値と各観察期間における値の paired t-test および Wilcoxon での検定結果を記載したものである。

1. 尿量 (Fig. 2, Table 3): 尿量は投与前値に比較し若干増加する傾向が伺えるが, 全体的には大きな変化は認められなかった。

2. 24時間尿 pH (Fig. 3, Table 4): CG-120 の服用で尿の pH は平均で 0.3~0.4 の上昇が得られ, しかもこれらは投与期間中持続することが示された。

3. 尿中クレアチニン排泄量 (Fig. 4, Table 5): 尿中クレアチニン排泄量は投与開始後32週以降に減少

が認められた。

4. 尿中クエン酸排泄量 (Fig. 5, Table 6): 24時間尿中のクエン酸排泄量は平均 100 mg 前後の排泄増加が認められ, その増加は投与期間中持続することが明らかであった。

5. 尿中尿酸排泄量 (Fig. 6, Table 7): 尿酸排泄量は投与開始8および12週で有意の増加 (paired 検定) がみられたが, その後の排泄量は投与前値と比して変化は認められなかった。

6. 尿中カルシウム排泄量 (Fig. 7, Table 8): カルシウム排泄量は投与後24週までは減少を示し, その後は投与前値にまで復し, 56週では逆に高値を示す (paired 検定) 複雑な動態が示された。

7. 尿中マグネシウム排泄量 (Fig. 8, Table 9): マグネシウムの排泄はカルシウムの前半と比較的よく

		0w	2w	4w	6w	8w	以後1年まで
24 尿 時 間 所 尿	クレアチニン	○		○		○	4~8w毎
	尿酸	○		○		○	〃
	尿酸	○		○		○	〃
	尿酸	○		○		○	〃
	Ca	○		○		○	〃
	Mg	○		○		○	〃
	P	○		○		○	〃
	Na	○		○		○	〃
	K	○		○		○	〃
	Cl	○		○		○	〃
見 受 診 時 尿	(pH)	○		○		○	〃
	pH	○	○	○	○	○	2w毎
	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	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

Table 2. 症 例 内 訳

回収症例		398例	効 果		安全度	有用度	尿中パラメーター	
対象違反	10例	副作用発現	1例	不採用	採用	不採用	不採用	採用
		副作用なし	9例	不採用	不採用	不採用	不採用	採用
合併症違反	21例	副作用発現	1例	不採用	採用	不採用	不採用	採用
		副作用なし	20例	不採用	不採用	不採用	不採用	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	不採用	採用
		副作用なし	12例	不採用	不採用	不採用	不採用	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	不採用	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	違反直前迄採用	採用
服薬不完全	16例	副作用発現	2例	不採用	採用	不採用	違反直前迄採用	採用
		副作用なし	14例	不採用	不採用	不採用	違反直前迄採用	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	違反直前迄採用	採用
32週未満	158例	結石に影響	43例	採用	採用	採用	採用	採用
		副作用発現	23例	採用*	採用	採用	採用	採用
		その他中止	92例	不採用	不採用	不採用	違反直前迄採用	採用
完 全 症 例		165例	採用	採用	採用	採用	採用	
解 析 対 象 症 例		採用	231例	236例	231例	353例		
		不採用	167例	162例	167例	45例		

* 評価不能を含む

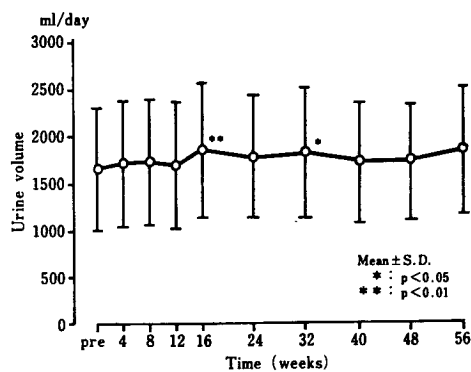


Fig. 2. 尿量

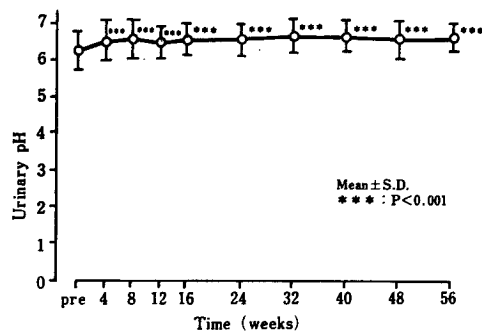


Fig. 3. 尿 pH

Table 3. 投与前値との比較一尿量 (ml)

時 期 (週)	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre 値との差			検 定	
					Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
Pre	249	1637	650	41					
4	4	1720	663	42	83	562	36	*	*
Pre	227	1661	671	45					
8	8	1732	670	44	71	659	44	N.S.	N.S.
Pre	102	1562	628	62					
12	12	1679	672	67	116	693	69	N.S.	N.S.
Pre	156	1646	673	54					
16	16	1826	722	58	180	567	45	***	***
Pre	136	1677	689	59					
24	24	1773	652	56	97	600	51	N.S.	*
Pre	103	1678	694	68					
32	32	1837	695	69	159	578	57	**	**
Pre	88	1697	692	74					
40	40	1714	615	66	17	572	61	N.S.	N.S.
Pre	83	1732	723	79					
48	48	1748	642	70	16	510	56	N.S.	N.S.
Pre	41	1812	692	108					
56	56	1899	690	108	87	541	84	N.S.	N.S.

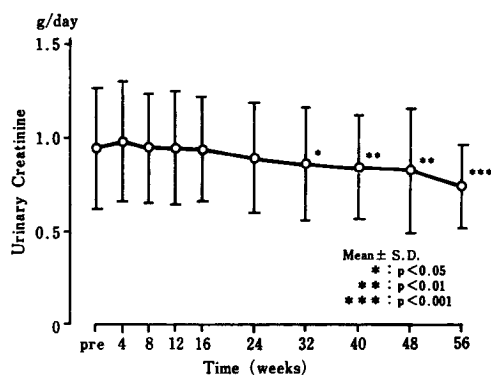
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ 

Fig. 4. 24時間尿中クレアチニン排泄量

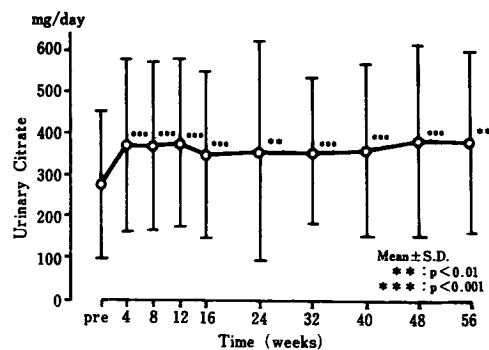


Fig. 5. 24時間尿中クエン酸排泄量

Table 4. 投与前値との比較—尿 pH

時 期 (週)	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre 値との差			検 定	
					Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
4	Pre 4	249	6.177	0.489	0.031				
			6.467	0.517	0.033	0.290	0.545	0.035	***
8	Pre 8	227	6.193	0.504	0.034				
			6.547	0.513	0.034	0.354	0.570	0.038	***
12	Pre 12	102	6.129	0.511	0.051				
			6.405	0.438	0.043	0.276	0.591	0.059	***
16	Pre 16	156	6.161	0.477	0.038				
			6.502	0.439	0.035	0.342	0.525	0.042	***
24	Pre 24	136	6.191	0.507	0.044				
			6.543	0.444	0.038	0.352	0.592	0.051	***
32	Pre 32	103	6.153	0.458	0.045				
			6.631	0.464	0.046	0.478	0.495	0.049	***
40	Pre 40	88	6.163	0.503	0.054				
			6.587	0.423	0.045	0.424	0.526	0.056	***
48	Pre 48	83	6.197	0.478	0.053				
			6.552	0.524	0.058	0.355	0.598	0.066	***
56	Pre 56	41	6.164	0.418	0.065				
			6.599	0.355	0.055	0.435	0.436	0.068	***

*** : $p < 0.001$

Table 5. 投与前値との比較—尿中クレアチニン排泄量 (g)

時 期 (週)	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre 値との差			検 定	
					Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
4	Pre 4	249	0.946	0.328	0.021				
			0.978	0.318	0.020	0.032	0.312	0.020	N.S.
8	Pre 8	227	0.925	0.306	0.020				
			0.943	0.297	0.020	0.017	0.298	0.020	N.S.
12	Pre 12	102	0.914	0.268	0.027				
			0.956	0.309	0.031	0.041	0.286	0.028	N.S.
16	Pre 16	156	0.935	0.297	0.024				
			0.934	0.285	0.023	-0.002	0.292	0.023	N.S.
24	Pre 24	136	0.915	0.306	0.026				
			0.888	0.287	0.025	-0.027	0.316	0.027	N.S.
32	Pre 32	103	0.926	0.289	0.029				
			0.867	0.312	0.031	-0.058	0.318	0.031	N.S.
40	Pre 40	88	0.930	0.276	0.029				
			0.850	0.287	0.031	-0.079	0.289	0.031	*
48	Pre 48	83	0.907	0.272	0.030				
			0.849	0.333	0.037	-0.058	0.302	0.033	N.S.
56	Pre 56	41	0.883	0.320	0.050				
			0.757	0.229	0.036	-0.126	0.344	0.054	*

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

似た動き方を示し, 投与後早期に減少を示した.

8. 尿中リン排泄量 (Fig. 9, Table 10): 尿中リン排泄量はほとんど変化が認められなかった.

9. 尿中尿酸排泄量 (Fig. 10, Table 11): 尿酸排泄量は paired および unpaired の検定では有意の差が示されているところもあるが, 全体的には著明な変化が認められなかった.

10. 尿中ナトリウム排泄量 (Fig. 11, Table 12): 尿中ナトリウム排泄量は投与の前半24週までは僅かな

増加傾向があり, その後は投与前値と差が認められなかった.

11. 尿中カリウム排泄量 (Fig. 12, Table 13): 尿中カリウム排泄量は投与開始4週目から増加し, その増加は投与期間を通じて持続していた.

12. 血中カルシウム, マグネシウム, 尿酸, リン, ナトリウム, カリウムおよびクロール値は, 統計学的には有意の差が示される時期もみられたが, その動きは臨床的には全く問題がないものであった. また, 血

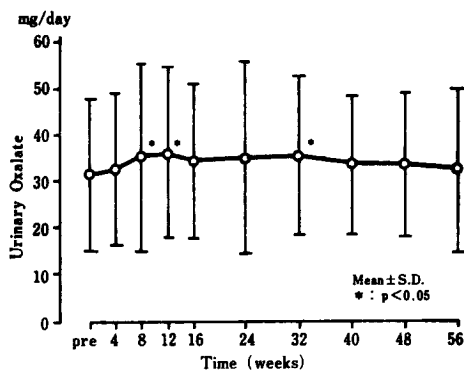


Fig. 6. 24時間尿中尿酸排泄量

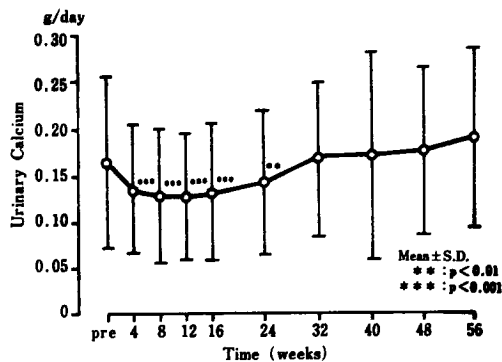


Fig. 7. 24時間尿中カルシウム排泄量

Table 6. 投与前値との比較一尿中クエン酸排泄量 (mg)

時 期 (週)	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre 値との差			検 定	
					Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
4 Pre	249	255.8	159.5	10.1	107.2	156.6	9.9	***	***
4		363.0	197.8	12.5					
8 Pre	227	274.2	168.0	11.1	84.8	162.9	10.8	***	***
8		359.1	195.2	13.0					
12 Pre	102	253.7	147.0	14.6	114.2	165.1	16.3	***	***
12		367.8	200.1	19.8					
16 Pre	156	262.6	156.7	12.5	72.6	162.5	13.0	***	***
16		335.2	194.9	15.6					
24 Pre	136	277.9	162.2	13.9	70.0	232.8	20.0	***	***
24		347.8	264.3	22.7					
32 Pre	103	277.3	149.0	14.7	64.7	151.5	14.9	***	***
32		341.9	165.3	16.3					
40 Pre	88	280.7	155.5	16.6	66.9	148.3	15.8	***	***
40		347.6	205.0	21.9					
48 Pre	83	290.0	158.9	17.4	83.5	179.4	19.7	***	***
48		373.5	229.7	25.2					
56 Pre	41	288.0	181.4	28.3	90.2	155.2	24.2	***	***
56		378.2	214.6	33.5					

*** : p < 0.001

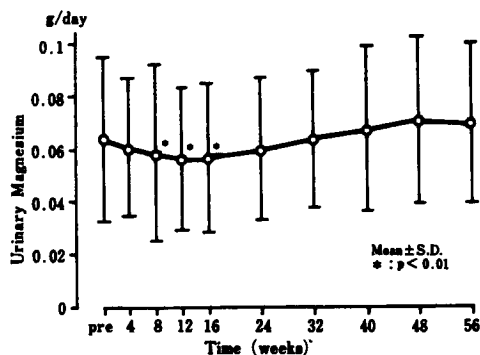


Fig. 8. 24時間尿中マグネシウム排泄量

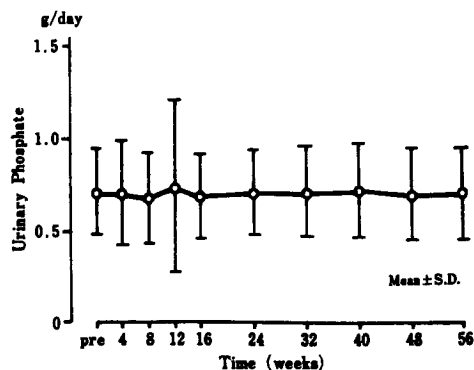


Fig. 9. 24時間尿中リン排泄量

Table 7. 投与前値との比較—尿中尿酸排泄量 (mg)

時 期 (週)	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre 値との差			検 定	
					Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
4	Pre 4	249	31.34	16.34	1.04				
	4		32.39	16.09	1.02	1.05	17.40	1.10	N.S.
8	Pre 8	227	31.04	16.08	1.07				
	8		35.19	20.34	1.35	4.15	19.33	1.28	**
12	Pre 12	102	30.32	16.49	1.63				
	12		34.69	16.32	1.62	4.36	19.72	1.95	*
16	Pre 16	156	31.84	16.68	1.34				
	16		34.32	16.38	1.31	2.48	18.83	1.51	N.S.
24	Pre 24	136	31.25	16.15	1.38				
	24		33.83	16.94	1.45	2.58	18.80	1.61	N.S.
32	Pre 32	103	32.95	17.12	1.69				
	32		34.04	15.98	1.57	1.09	18.80	1.85	N.S.
40	Pre 40	88	30.28	16.63	1.77				
	40		32.33	12.89	1.37	2.05	16.31	1.74	N.S.
48	Pre 48	83	31.29	16.98	1.86				
	48		33.98	15.28	1.68	2.70	20.73	2.28	N.S.
56	Pre 56	41	35.37	18.28	2.85				
	56		32.67	17.21	2.69	-2.70	21.75	3.40	N.S.

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

Table 8. 投与前値との比較—尿中カルシウム排泄量 (g)

時 期 (週)	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre 値との差			検 定	
					Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
4	Pre 4	249	0.161	0.089	0.006				
	4		0.136	0.069	0.004	-0.025	0.079	0.005	***
8	Pre 8	227	0.164	0.087	0.006				
	8		0.127	0.073	0.005	-0.037	0.085	0.006	***
12	Pre 12	102	0.152	0.077	0.008				
	12		0.127	0.067	0.007	-0.025	0.074	0.007	***
16	Pre 16	156	0.170	0.096	0.008				
	16		0.133	0.072	0.006	-0.037	0.093	0.007	***
24	Pre 24	136	0.169	0.094	0.008				
	24		0.143	0.077	0.007	-0.027	0.104	0.009	**
32	Pre 32	103	0.179	0.101	0.010				
	32		0.169	0.083	0.008	-0.010	0.117	0.012	N.S.
40	Pre 40	88	0.173	0.097	0.010				
	40		0.174	0.112	0.012	0.001	0.110	0.012	N.S.
48	Pre 48	83	0.169	0.098	0.011				
	48		0.177	0.088	0.010	0.008	0.120	0.013	N.S.
56	Pre 56	41	0.171	0.095	0.015				
	56		0.192	0.094	0.015	0.021	0.091	0.014	N.S.

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

中クレアチニンおよび尿素窒素も測定がなされているが、これらも臨床的には問題のない変動であった。

13. いわゆる低クエン酸尿症患者と正クエン酸尿症患者でのクエン酸剤投与後の尿中クエン酸排泄量 (Fig. 13, Table 14): 投与前の尿中クエン酸排泄量が 200 mg 未満の患者と 200 mg 以上の患者群に分け、クエン酸製剤投与後のクエン酸排泄量の変動を検討した。その結果、両群ともに 8 週目および 32 週以降の最終検査時点においては、尿中クエン酸排泄量は有

意の増加が認められるが、このクエン酸排泄量の増加率は投与前に尿中クエン酸の排泄量が少ない群の方がより著明であった。

14. 過カルシウム尿症患者と正カルシウム尿症患者でのクエン酸製剤投与後のカルシウム排泄量 (Fig. 14, Table 15): 投与前の尿中カルシウム排泄量が 250 mg 以上の過カルシウム尿症群と 250 mg 未満の正カルシウム尿症患者群に分け、クエン酸製剤投与後の尿中カルシウム排泄量の変動を検討した。クエン酸

Table 9 投与前値との比較—尿中マグネシウム排泄量 (g)

時 期 (週)	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre 値との差			検 定	
					Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
4	Pre 4	249	0.0633	0.0322	0.0020				
			0.0602	0.0282	0.0018	-0.0030	0.0295	0.0019	N.S.
8	Pre 8	227	0.0633	0.0321	0.0021				
			0.0575	0.0336	0.0022	-0.0058	0.0390	0.0026	*
12	Pre 12	102	0.0629	0.0316	0.0031				
			0.0559	0.0268	0.0027	-0.0070	0.0322	0.0032	*
16	Pre 16	156	0.0654	0.0335	0.0027				
			0.0567	0.0278	0.0022	-0.0087	0.0365	0.0029	*
24	Pre 24	136	0.0669	0.0351	0.0030				
			0.0585	0.0265	0.0023	-0.0084	0.0353	0.0030	*
32	Pre 32	103	0.0667	0.0357	0.0035				
			0.0627	0.0262	0.0026	-0.0040	0.0385	0.0038	N.S.
40	Pre 40	88	0.0684	0.0376	0.0040				
			0.0676	0.0302	0.0032	-0.0007	0.0338	0.0036	N.S.
48	Pre 48	83	0.0636	0.0351	0.0038				
			0.0709	0.0318	0.0035	0.0073	0.0415	0.0046	*
56	Pre 56	41	0.0620	0.0331	0.0052				
			0.0696	0.0301	0.0047	0.0077	0.0350	0.0055	N.S.

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

Table 10. 投与前値との比較—尿中リン排泄量 (g)

時 期 (週)	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre 値との差			検 定	
					Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
4	Pre 4	248	0.696	0.223	0.014				
			0.698	0.285	0.018	0.002	0.272	0.017	N.S.
8	Pre 8	225	0.698	0.216	0.014				
			0.666	0.251	0.017	-0.032	0.258	0.017	*
12	Pre 12	101	0.723	0.242	0.024				
			0.742	0.486	0.048	0.019	0.501	0.050	N.S.
16	Pre 16	154	0.704	0.222	0.018				
			0.674	0.218	0.018	-0.030	0.253	0.020	N.S.
24	Pre 24	136	0.718	0.242	0.021				
			0.693	0.224	0.019	-0.025	0.237	0.020	N.S.
32	Pre 32	102	0.697	0.222	0.022				
			0.703	0.252	0.025	0.006	0.278	0.028	N.S.
40	Pre 40	87	0.692	0.197	0.021				
			0.723	0.248	0.027	0.031	0.245	0.026	N.S.
48	Pre 48	82	0.680	0.199	0.022				
			0.706	0.244	0.027	0.027	0.266	0.029	N.S.
56	Pre 56	41	0.729	0.239	0.037				
			0.696	0.245	0.038	-0.032	0.260	0.041	N.S.

* : $p < 0.05$

製剤投与後8週目において両群ともに尿中カルシウムは有意に低下を示したが、その減少は投与前の尿中カルシウムの高かった過カルシウム尿症群に著明であった。しかしながら、正カルシウム尿症群の尿中カルシウムは32週以降の最終検査時では僅かの増加傾向が示された。他方、過カルシウム尿症群では最終検査時点においても投与前値と比較すると尿中カルシウム排泄量は有意の減少が継続して観察された。

考 察

今回の臨床試験で検討された尿および血液化学検査からは、主に以下の結果が得られた。

すなわち、クエン酸製剤である CG-120 の投与で尿中クエン酸の排泄量増加、尿 pH の上昇、尿中カリウムの排泄量増加がみられた。

また、尿中カルシウム排泄量は複雑な推移を示し、投与初期では明らかな排泄量の減少傾向を示すものの、

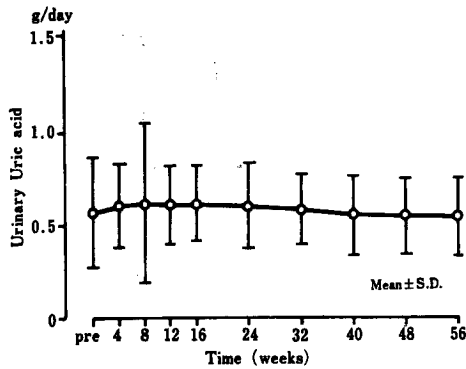


Fig. 10. 24時間尿中尿酸排泄量

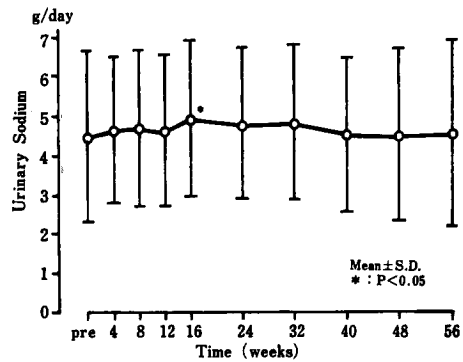


Fig. 11. 24時間尿中ナトリウム排泄量

Table 11. 投与前値との比較一尿中尿酸排泄量 (g)

時 期 (週)	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre値との差			検 定	
					Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
4 Pre	249	0.561	0.307	0.020					
4		0.604	0.215	0.014	0.043	0.318	0.020	*	***
8 Pre	227	0.573	0.315	0.021					
8		0.617	0.435	0.029	0.044	0.510	0.034	N.S.	**
12 Pre	102	0.529	0.207	0.021					
12		0.616	0.209	0.021	0.086	0.232	0.023	***	***
16 Pre	156	0.564	0.335	0.027					
16		0.601	0.199	0.016	0.037	0.373	0.030	N.S.	**
24 Pre	136	0.540	0.209	0.018					
24		0.593	0.224	0.019	0.052	0.258	0.022	*	*
32 Pre	103	0.562	0.384	0.038					
32		0.579	0.171	0.017	0.017	0.404	0.040	N.S.	*
40 Pre	88	0.583	0.419	0.045					
40		0.552	0.192	0.020	-0.031	0.432	0.046	N.S.	N.S.
48 Pre	83	0.588	0.422	0.046					
48		0.555	0.200	0.022	-0.033	0.479	0.053	N.S.	N.S.
56 Pre	41	0.520	0.205	0.032					
56		0.549	0.206	0.032	0.029	0.239	0.037	N.S.	N.S.

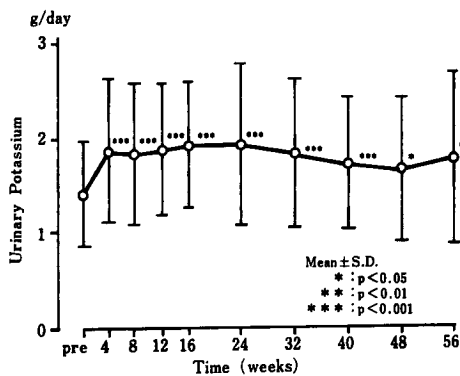
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ 

Fig. 12. 24時間尿中カリウム排泄量

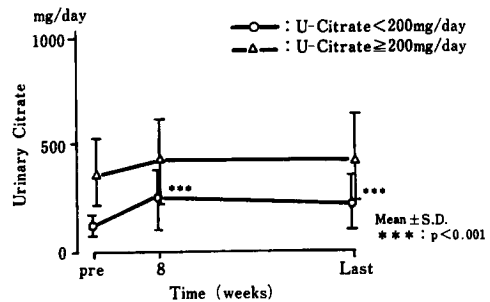


Fig. 13. 低クエン酸尿症群および正クエン酸尿症群における CG-120 投与前後の尿中クエン酸排泄量

Table 12. 投与前値との比較—尿中ナトリウム排泄量 (g)

時 期 (週)	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre 値との差			検 定	
					Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
4	Pre 4	249	4.29	1.77	0.11				
			4.63	1.79	0.11	0.34	1.72	0.11	**
8	Pre 8	227	4.34	1.82	0.12				
			4.66	1.95	0.13	0.32	2.10	0.14	*
12	Pre 12	102	4.14	1.51	0.15				
			4.57	1.86	0.18	0.43	1.93	0.19	*
16	Pre 16	156	4.34	1.79	0.14				
			4.87	1.92	0.15	0.54	1.88	0.15	***
24	Pre 24	136	4.25	1.69	0.14				
			4.71	1.84	0.16	0.46	2.07	0.18	*
32	Pre 32	103	4.54	1.84	0.18				
			4.78	1.85	0.18	0.24	1.96	0.19	N.S.
40	Pre 40	88	4.58	1.74	0.19				
			4.53	1.97	0.21	-0.05	2.00	0.21	N.S.
48	Pre 48	83	4.36	1.80	0.20				
			4.53	2.18	0.24	0.17	1.97	0.22	N.S.
56	Pre 56	41	4.26	1.92	0.30				
			4.64	2.28	0.36	0.38	2.71	0.42	N.S.

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

Table 13. 投与前値との比較—尿中カリウム排泄量 (g)

時 期 (週)	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre 値との差			検 定	
					Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
4	Pre 4	249	1.42	0.57	0.04				
			1.88	0.76	0.05	0.47	0.69	0.04	***
8	Pre 8	227	1.39	0.54	0.04				
			1.83	0.76	0.05	0.44	0.71	0.05	***
12	Pre 12	102	1.45	0.63	0.06				
			1.89	0.71	0.07	0.44	0.72	0.07	***
16	Pre 16	156	1.45	0.59	0.05				
			1.94	0.68	0.05	0.49	0.68	0.05	***
24	Pre 24	136	1.46	0.61	0.05				
			1.94	0.85	0.07	0.48	0.84	0.07	***
32	Pre 32	103	1.42	0.57	0.06				
			1.82	0.81	0.08	0.40	0.89	0.09	***
40	Pre 40	88	1.45	0.55	0.06				
			1.72	0.69	0.07	0.27	0.77	0.08	**
48	Pre 48	83	1.37	0.52	0.06				
			1.64	0.77	0.09	0.27	0.77	0.09	**
56	Pre 56	41	1.37	0.48	0.07				
			1.79	0.92	0.14	0.42	0.90	0.14	*

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

後期では治療前とほとんど同じ排泄量に復していた。尿中クレアチニンの排泄量は投与後期に若干の減少が示された。

尿中カリウム排泄量増加に関しては、CG-120 に 178 mg/g というカリウムが含有していることに起因するものと思われる。今回の症例のように総腎機能が正常で血中電解質にも異常のない症例では臨床的には全く問題にはならなかったが、他方、腎機能に問題があったり、高カリウム血症を持つ患者への投与は慎重

であるべきものと考えられる。

臨床的にクエン酸あるいはクエン酸塩の投与で尿中クエン酸排泄量がどのように変動するかについては、1982年に Rudman ら³⁾が 5.4 g のクエン酸ナトリウムの投与で尿中クエン酸排泄量に差はみられなかったとする報告、あるいは Fraser ら⁴⁾がクエン酸 10 mmol の経口投与で差は認められなかったとの報告などが散見されていたが、最近の Pak ら⁵⁻⁷⁾の精力的な臨床的研究をはじめ、Butz ら^{8,9)}の報告などによるとクエ

ン酸製剤の投与で尿中のクエン酸排泄量が増加することが明らかにされ, この点については現在ほぼ異論のないところになってきている. また本邦でも, 健康人にクエン酸製剤の投与を行い, その投与量に応じて尿中クエン酸排泄量増加が観察されたという報告が出されている¹⁰⁾.

しかしながら, クエン酸塩の経口投与で尿中のクエン酸が増加するという作用機序に関しては, かなり複雑なものがあり, また, 投与されるクエン酸塩の種類によっても生体を与える代謝にかなりの差異が存在するものと思われる. 今回の臨床試験に用いられたクエン酸製剤である CG-120 の吸収排泄に関する基礎実験は, すでに若月ら¹¹⁾ によりなされており, CG-120 の ¹⁴C ラベル体でラットに投与されたクエン酸は 89

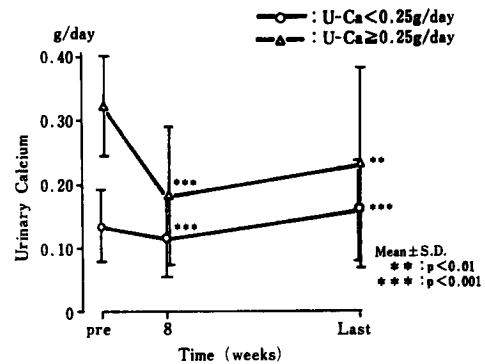


Fig. 14. 過カルシウム尿症群および正カルシウム尿症群における CG-120 投与前後の尿中カルシウム排泄量

Table 14. 低クエン酸尿症群および正クエン酸尿症群における CG-120 投与前後の尿中クエン酸排泄量 (投与前値との比較)

クエン酸排泄量 Pre 値	時 期	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre 値との差			検 定	
						Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
<200mg/day	8	Pre	123.3	50.0	5.3					
		8	247.0	139.1	14.8	123.7	134.1	14.3	***	***
	Last	Pre	130.6	48.2	6.7					
		Last	231.9	127.9	17.7	101.3	115.9	16.1	***	***
≥200mg/day	8	Pre	369.8	144.6	12.3					
		8	430.0	192.6	16.3	60.2	174.7	14.8	***	***
	Last	Pre	364.5	133.6	13.7					
		Last	438.4	217.3	22.3	73.9	196.9	20.2	***	***

*** : p<0.001

Table 15. 過カルシウム尿症群および正カルシウム尿症における CG-120 投与前後の尿中カルシウム排泄量 (投与前値との比較)

カルシウム排泄量 Pre 値	時 期	N	Mean	S.D.	S.E.	Pre 値との差			検 定	
						Mean	S.D.	S.E.	T-test	Wilcoxon
<0.25g/day	8	Pre	0.137	0.056	0.004					
		8	0.117	0.061	0.004	-0.020	0.061	0.004	***	***
	Last	Pre	0.138	0.057	0.005					
		Last	0.163	0.078	0.007	0.026	0.081	0.007	***	**
≥0.25g/day	8	Pre	0.318	0.068	0.012					
		8	0.183	0.108	0.019	-0.135	0.127	0.022	***	***
	Last	Pre	0.325	0.080	0.015					
		Last	0.227	0.156	0.030	-0.097	0.179	0.034	**	**

** : p<0.01, *** : p<0.001

%が呼気として肺から排泄され, 5%が腎から排泄されることが示されている. また, 人においては CG-120 の総投与量の 6~9%が尿中に排泄されとの報告もすでにみられている¹²⁾. 今回の結石患者における投与でも 100 mg 前後のクエン酸の排泄量の増加が認められており, これまでの検討結果と同様の増加傾向が示されている.

しかしながら, クエン酸の尿中排泄量増加の機序としては, 一般にクエン酸の代謝面での性質からみて,

単に腸管から吸収されたものがそのままの形で排泄されるもののみとは考え難いところである. Pak らは Sherman ら¹³⁾ の実験結果ならびにクエン酸の経口投与での尿 pH の上昇という事実から考えあわせ, 経口投与されたクエン酸そのものが尿中に排泄されるとするよりもむしろアルカリ負荷のために腎内でのクエン酸の handling が変化し, 腎尿細管での再吸収の低下が起こるためであろうとしている. このようにアルカリ化傾向のさいにクエン酸の排泄が増加することは一

般に認められており^{14,15)}、また最近の臨床検討においても Danielson¹⁶⁾ は重炭酸ナトリウムの投与により明らかなクエン酸排泄量の増加を示すデータを報告していること、さらには三輪および杉野が CG-120 投与後に血漿中の重炭酸イオンの上昇が認められたとする結果を示していることなどから考えあわせると、この考え方は理解できるところである。

CG-120 は当初アルカリ化剤として開発され、尿管管性酸血症や尿酸結石治療剤として使用されていることは周知のところであるが、今回の多数例における検討でも尿 pH は確実に上昇することが認められている。

また、尿中クエン酸排泄量に影響を与えるものの1つとしてカリウムが挙げられるが、その欠乏状態ではクエン酸の排泄量が減少するといわれており、CG-120 の投与で血中のカリウム値が上昇することは、前述の今回の結果以外にも一過性に血中カリウム濃度の上昇がみられるとする報告もあり、本薬剤に含まれるカリウムがクエン酸排泄量になんらかの関与をしている可能性も考えられる。しかし、Sakhae ら¹⁷⁾ のクエン酸ナトリウムとクエン酸カリウムの投与効果を比較した臨床データでは、そのクエン酸排泄効果には差がみられなかったとしている。いずれの機序にせよ、CG-120 の投与で明らかにクエン酸の尿中排泄量が増加しているという事実は、尿路結石形成の抑制物質としてのクエン酸の意義を考えると、その真の意味での発生や再発の防止において有意な効果が期待されるものとして興味深いところである。

CG-120 投与後の尿中カルシウム排泄量に関しては Butz らおよび Sakhae らはクエン酸製剤の投与で尿中カルシウム排泄量の減少効果を報告しているが、その後、Pak ら¹⁸⁾ はクエン酸製剤の長期の投与では尿中カルシウムの排泄量に影響を与えなかったとしている。今回の検討結果においては Pak らの臨床成績とはほぼ同様な結果が得られ、投与開始後24週までは有意にその排泄量は減少を示したが、その後は投与前と差が認められなかった。

クエン酸投与での尿中カルシウム排泄量の減少の機序については腎尿管でのカルシウムの再吸収の増加^{19,20)}、あるいはアルカローシスのさいに骨でのカルシウムの turn over が減じる²¹⁾ ことなどが挙げられるが、他方、Schwille ら²²⁾ は腸管内でのカルシウム吸収がクエン酸と complex を形成するために抑制されるかも知れないとの考え方を提唱し、その後、健康人でクエン酸の経口投与時のカルシウム吸収率を検討しこれを裏付ける成績を報告している²³⁾。本邦でもラ

ットにおける翻転腸管および経口負荷試験の結果から、クエン酸の経口投与による尿中カルシウム排泄量減少は、腎での酸塩基平衡の変化に伴うカルシウムの腎尿管での再吸収の増加ならびに腸管での吸収抑制の両者が関与しているとの報告がなされている²⁴⁾。

今回の検討結果でクレアチニンの排泄が投与後期になって減少の傾向を示したことは、予期せぬ結果であり、他方、血液化学での腎機能検査成績では臨床的には全く変動のなかったことと考えあわせると、この現象をどのように捉え、どのように考察を加えるべきなのかは現時点では全く不明である。

ま と め

上部尿路結石患者に対してクエン酸製剤 (CG-120) の長期 (1年間を目標とした) にわたる臨床試験が本邦39施設で行われ、そのさいのクエン酸製剤の投与に伴う結石関連諸物質の尿中排泄の動向を検討するために、24時間尿検体を同一施設に集め、測定し、以下の結果が得られた。

1. 各施設の中央検査室で測定された血液化学検査結果には、カルシウムをはじめ電解質などには臨床上的問題になり得る異常は認められなかった。
2. クエン酸製剤である CG-120 の投与で尿中クエン酸の排泄量増加、尿 pH の上昇、尿中カリウムの排泄量増加がみられ、これらは投与期間中持続していた。
3. 尿中カルシウム排泄量は複雑な推移を示し、投与前半期では明らかな排泄量の減少を、後期では治療前の値に復するという結果が認められ、また、尿中マグネシウムもカルシウムに類似した動向を示した。
4. 尿中クレアチニンの排泄量は投与後期に減少傾向が示されたが、血清クレアチニンおよび血中尿素窒素の変動は認められなかった。

文 献

- 1) 安川 修, 高松正人, 戎野庄一, 森本鎮義, 吉田利彦, 大川順正: 尿路結石症におけるクエン酸代謝の研究. 1 クエン酸リアーゼを用いた尿中クエン酸の測定. 日泌尿会誌 76: 1848-1854, 1985
- 2) 上原正樹, 安川 修, 戎野庄一, 大川順正: イオンクロマトグラフィーによる尿中蓆酸の新しい測定法. 腎と透析 投稿中
- 3) Rudman D, Kutner MH, Redd SC II, Water WC IV, Gerson GG and Bleier J: Hypocitratemia in calcium nephrolithiasis. J Clin Endocrinol Metab 55: 1052-1057, 1982
- 4) Fraser A, Gregory MC, Rose GA and Samuel CT: A study of factors affecting urinary citrate levels. Urol Res 12: 64, 1984

- 5) Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GH and Britton F: Longterm treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* **134**: 11-19, 1985
- 6) Pak CYC, Skurla C, Brinkley L and Sakhaee K: Augmentation of renal citrate excretion by oral potassium citrate administration: Time course, dose frequency schedule, and dose-response relationship. *J Clin Pharmacol* **24**: 19-26, 1984
- 7) Pak CYC, Sakhaee K and Fuller CJ: Physiological and physicochemical correction and prevention of calcium stone formation by potassium citrate therapy. *Trans Ass Am Physicians* **6**: 294-305, 1983
- 8) Butz M: Oxalatsteinprophylaxe durch Alkali-Therapie. *Urologe (A)* **21**: 142-146, 1982
- 9) Butz M and Dulce HJ: Enhancement of urinary citrate in oxalate stone formers by the intake of alkaline salts. In *Urolithiasis. Clinical and basic research*. Edited by Smith, L.H., Robertson, W.G. and Finlayson, B.: Plenum Press, New York and London, pp. 881-884, 1981
- 10) 安川 修, 上原正樹, 森本鎮義, 吉田利彦, 深谷俊郎, 戎野庄一, 大川順正: 尿路結石症におけるクエン酸代謝の研究. 2 正常健康人におけるクエン酸投与後の尿中クエン酸および尿路結石関連物質の経時的変化について. *日泌尿会誌 投稿中*
- 11) 若月哲男, 大平貞夫, 櫻原 敬, 丹生淳郷: CG-120 も生体内動態に関する研究 (1) —ラットにおける吸収, 分布及び排泄—. *基礎と臨床* **14**: 75-84, 1980
- 12) 三輪東一郎, 杉野信博: CG-120 (Uralyt-U) の健康人に及ぼす影響に関する研究. *基礎と臨床* **14**: 346-354 1980
- 13) Sherman CC, Mendel LB and Smith AH: The mechanism of orally administered citric acid. *J Biol Chem* **113**: 265-271, 1936
- 14) Baruch SB, Burich RL, Eun CK and King VF: Renal metabolism of citrate. *Med Clin North Am* **59**: 569-582, 1975
- 15) Simpson DP: Citrate excretion: A window on renal metabolism. *Am J Physiol* **244**: F223-F234, 1983
- 16) Danielson BG: Drugs against kidney stones: Effects of magnesium and alkali. In *Urolithiasis and related clinical research*. Edited by Schwille, P.O., Smith, L.H., Robertson W.G. and Vahlensieck, W.: Plenum Press. New York and London, pp. 525-532, 1985
- 17) Sakhaee K, Nicar M, Hill K and Pak CYC: Contrasting effects of potassium Citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* **24**: 348-352, 1983
- 18) Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GM and Britton F: Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* **134**: 11-19, 1985
- 19) Sutton RAL, Wong NLM and Dirks JH: Effects of metabolic acidosis and alkalosis on sodium and calcium transport in the dog kidney. *Kidney Int* **15**: 520-533, 1979
- 20) Peraino RA and Suki WN: Urine HCO_3^- augments renal Ca^{++} absorption independent of systemic acid-base changes. *Am J Physiol* **238**: F394-F398, 1980
- 21) Barzel US and Jowsey J: The effects of chronic acid and alkali administration on bone turnover in adult rats. *Clin Sci* **36**: 517-524, 1969
- 22) Schwille PO, Weipper JH, Bausch W and Rumenapf G: Acute oral alkali citrate load in healthy humans—Response of blood and urinary citrate, mineral metabolism, and factors related to stone formation. *Urol Res* **13**: 161-168, 1985
- 23) Rumenapf G and Schwille PO: The influence of oral alkali citrate on intestinal calcium absorption in healthy man. *Clin Sci* **73**: 117-121, 1987
- 24) 上原正樹, 安川 修, 森本鎮義, 吉田利彦, 深谷俊郎, 戎野庄一, 大川順正, 日本泌尿器科学会総会抄録集 p 200, 1987 (新潟)
(1987年1月4日迅速掲載受付)