

3. 国内外で実施された臨床使用成績（参考資料）

King ら¹¹⁾は、チオプロニンがシスチン尿症患者に対して D-ペニシラミンと同様に尿中シスチン排泄量を低下させると 1968 年(昭和 43 年)に報告している。その後、ドイツ(1976 年：昭和 51 年)、フランス(1987 年：昭和 62 年)、米国(1988 年：昭和 63 年)では、シスチン尿症治療薬として承認・上市されたが、日本では未だ承認されておらず、適応外使用されているのが現状である。チオプロニン錠が使用される以前は、D-ペニシラミンがシスチン尿症の治療薬として主として使用されていたが、副作用が多いこと、およびネフローゼ症候群などの重篤な副作用がみられることなどから、その使用に制限があった。チオプロニン錠は D-ペニシラミンに比し、そのような重篤な副作用が少ないが、効果は同程度であると報告されている¹¹¹⁾。

今回、シスチン尿症患者を対象とした臨床試験を実施し、チオプロニン錠が尿中シスチン排泄量を低下させ、シスチン尿症の治療に有用であることが示された。本疾患は希少疾患であり、症例数が十分とはいえないため、臨床試験成績を補強する目的で、これまで市販後調査などにおいて入手した症例報告および NDA 申請資料に用いられた米国臨床試験成績などを参考資料として示した。

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（医薬審 104 号 平成 11 年 2 月 1 日）」および「医薬品機構調査指導部との面談時における指導・助言（平成 11 年 6 月 2 日、平成 12 年 9 月 5 日）」に基づき、(1)～(5)に示した資料を選定し、その要約を示した。また、これらのまとめは、「4. 国内外で実施された臨床使用成績（参考資料）のまとめ」（本概要 p146）に記載した。

- (1) 111 頁：米国臨床試験成績
- (2) 115～127 頁：シスチン尿症患者へのチオプロニン錠の使用成績（日本）
- (3) 128～139 頁：シスチン尿症患者へのチオプロニン錠の使用成績（外国）
- (4) 140 頁：小児シスチン尿症患者へのチオプロニン錠の使用成績（日本）
- (5) 144 頁：小児シスチン尿症患者へのチオプロニン錠の使用成績（外国）

なお、参考までに、資料中の有効性の評価指標を表ト-43に一覧として示した。

表ト-43 参考資料における有効性の評価指標

資料番号	シスチン結石	尿中シスチン排泄量	尿中シスチン濃度
111 頁	○	○	○
115 頁	○	○	—
118 頁	○	○	○
123 頁	○	○	—
126 頁	○	○	○
128 頁	○	○	○
133 頁	○	○	—
136 頁	○	○	—
138 頁	○	—	—
140 頁 (小児)	○	○	○
144 頁 (小児)	○	○	—

(1) 米国臨床試験成績

表 題	Management of Cystine Nephrolithiasis with Alpha-Mercaptopropionylglycine. チオプロニンによるシスチン腎結石症の管理
著 者	Pak, C.Y.C. et al.
所 属	Southwestern Medical School of the University of Texas Health Science Center at Dallas, Dallas, Texas
文 献	J. Urol., 136, 1003-1008 (1986)

1. 要約

本試験成績は、米国 FDA へ NDA 申請資料として提出された主要な臨床試験である。

本試験の目的は、D-ペニシラミンにより副作用の既往がある患者を対象として、チオプロニン錠の安全性と有効性の評価である。第一にチオプロニン錠によるシスチン腎結石形成の予防、第二に尿中シスチン排泄量およびシスチン濃度の低下作用が D-ペニシラミンで報告されているものと同等であるか否かを検討した。

シスチン尿症患者 66 例にチオプロニン錠を長期投与し、その効果を検討した。66 例中 49 例は、チオプロニン錠投与前に D-ペニシラミンの服薬経験があった（グループ 1）。残りの 17 例は D-ペニシラミンの服薬経験はなかった（グループ 2）。チオプロニン錠による副作用は、グループ 1 では 75.5%、グループ 2 では 64.7%にみられ、それらはすべて一般的なものであった。一方、グループ 1 における D-ペニシラミンによる副作用は 83.7%にみられた。投与中止を要した重篤な副作用はチオプロニン錠では少なかった。

グループ 1 でチオプロニン錠の投与中止を要した患者は 30.6%であった。これに対して D-ペニシラミンでは 69.4%の患者で投与を中止した。

ガラスでの特別な試験において、チオプロニン錠の尿中シスチン排泄量低下作用は、D-ペニシラミンと同等であった。

チオプロニン錠（平均 1 日 1,193mg）の長期投与中に尿中シスチン排泄量は 353～553 mg/日に、尿中シスチン濃度は飽和溶解度以下に維持された。これらの尿中シスチン排泄量の低下により、63～71%の患者（グループ 1：62.8%、グループ 2：71.4%）で結石形成を防止し、81～94%の患者（グループ 1：81.4%、グループ 2：94.1%）で結石形成頻度が低下し

た。このように、D-ペニシラミンによる副作用の既往がある患者に対して、チオプロニン錠は明らかに有用であった。

2. 患者背景

患者数	66 例 (男 31 例、女 35 例)
施設数	12
年齢	9~68 歳 (平均 32.0 ± 13.3 歳)
既往歴	チオプロニン錠投与前 2 年間に、1 回以上の結石形成 (自然排石、外科的摘出もしくは、腹部の X 線写真による結石確認)
確定診断	結石成分分析によるシスチンの検出および尿中シスチン排泄量 400mg/日以上 の確認
合併症	未記載
除外患者	高度な腎機能障害不全、先天的な尿路障害、尿素分解菌による難治性尿路感染症

3. 方法

試験群	グループ 1 ; D-ペニシラミンの服薬経験がある患者 49 例 グループ 2 ; D-ペニシラミンの服薬経験がない患者 17 例
レトロスペクティブな調査	チオプロニン錠投与前 2 年間に、1 回以上の結石形成をカルテおよび X 線撮影結果から調査
選択基準	チオプロニン錠投与開始 1 ヶ月前に D-ペニシラミンを中止
投与量	1 日 100~2,000mg (平均 $1,193 \pm 450$ mg)、分 3~4 投与 (食前 1 時間か食後 2 時間)
併用治療	尿アルカリ化剤 (45 例)、食事療法および飲水療法は継続
検査時期	投与前、投与後 4 ヶ月毎
その他	グループ 1 の D-ペニシラミン投与量は平均 $1,125 \pm 640$ mg/日、投与期間は平均 2.81 ± 3.94 年

4. 有効性の結果

4-1 : 尿中シスチン排泄量に対する作用

チオプロニン錠投与前の尿中シスチン排泄量は 778 ± 290 mg/日であったが、投与後は 353~553mg/日と有意に低下した (図 1)。

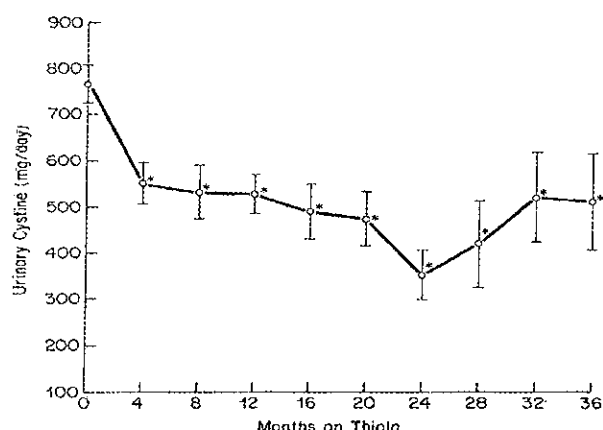


図 1. 尿中シスチン排泄量の推移 (平均±標準誤差、* $P < 0.05$)

4-2: 結石形成に対する効果

グループ 1 では 43 例が 4 ヶ月～3.7 年間（平均 1.81 年）チオプロニン錠を服薬した。投与開始時に 26 例（60.4%）に結石があった。26 例は過去 2 年間に D-ペニシラミンを少なくとも 6 ヶ月間（平均 1.55 年）服薬していた。残りの 17 例は D-ペニシラミンを 2 年間以上服薬していた。

グループ 1 の 43 例の結石形成頻度は、チオプロニン錠投与前の 2 年間において、 8.5 ± 22.3 個/年/人であったが、チオプロニン錠投与後、結石形成頻度は 3.7 ± 13.2 個/年/人に有意に低下した。62.8%の患者で結石形成を防止し、81.4%の患者で結石形成頻度が低下した。

チオプロニン錠投与前に、D-ペニシラミンを 2 年間服薬した 26 例は、D-ペニシラミン投与中は、結石形成頻度は 9.1 ± 22.0 個/年/人であった。1 例（3.8%）のみ D-ペニシラミン投与中に結石形成を防止した。D-ペニシラミンでは、副作用のためコンプライアンスが悪く、その結果として効果が弱かったと考えられる。これらの患者ではチオプロニン錠投与後（平均 1.88 年間）、結石形成頻度は 5.8 ± 16.8 個/年/人と有意に低下し、61.5%の患者で結石形成を防止し、73.1%の患者で結石形成頻度が低下した。

グループ 2 の 14 例におけるチオプロニン錠投与前の 2 年間の結石形成頻度は、 5.3 ± 13.0 個/年/人であった。4 ヶ月～4 年間（平均 1.59 年間）、チオプロニン錠投与中、結石形成頻度は 1.83 ± 1.29 個/年/人と有意に低下した。71.4%の患者で結石形成を防止し、94.1%の患者で結石形成頻度が低下した。

5. 安全性の結果

5-1: グループ 1

グループ 1 の 49 例のうち、D-ペニシラミンによる副作用は 41 例（83.7%）、チオプロニン錠による副作用は 37 例（75.5%）にみられた。D-ペニシラミンで多かった副作用は、悪心 36.7%、嘔吐 28.6%、食欲不振 18.4%、発疹 34.7%、蛋白尿 12.2%、倦怠感 16.3%であった。これら副作用は、チオプロニン錠投与中にもみられたが、少なかった。D-ペニシラミンによる副作用がみられた 41 例のうち、32 例はチオプロニン錠でも副作用がみられた。9 例では D-ペニシラミンにのみ、5 例ではチオプロニン錠にのみ副作用がみられた。グループ 1 の 49 例のうち、投与中止を要した副作用は D-ペニシラミンで 34 例（69.4%）、チオプロニン錠で 15 例（30.6%）であった。D-ペニシラミンの 34 例のうち、22 例はチオプロニン錠の継続が可能であった。

5-2: グループ 2

グループ 2 の 17 例のうち、11 例（64.7%）はチオプロニン錠投与中に副作用がみられた。ほとんどは軽度で非特異的なものであった。また、1 例が蛋白尿のためにチオプロニン錠の投与を中止した。

6. ダラスでの特別な試験

6-1: 患者背景および方法

ダラスで治験責任医師が所属している医療機関のシスチン尿症患者 24 例のうち、12 例においてチオプロニン錠投与前後の尿中シスチン濃度比を測定することにより、尿中シスチン濃度の飽和溶解度に対する効果を定量的に検討した。

8 例はチオプロニン錠を短期間投与後、チオプロニン錠の代りに D-ペニシラミンを 1 ヶ月間投与した。その後、D-ペニシラミンを 1 ヶ月間中止した。各時点で 24 時間蓄尿サンプルについて検討した。

6-2: 結果

1) シスチン尿症患者 12 例を対象とした試験

チオプロニン錠投与前に過飽和の状態 (>1) にあった尿中シスチン濃度比が、チオプロニン錠投与により低下した (<1) (図 2)。

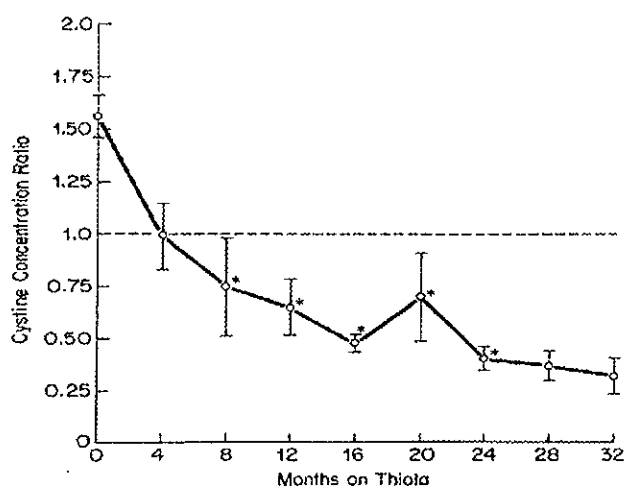


図 2. 尿中シスチン濃度比に対する作用 (平均±標準誤差、* $P<0.05$)

2) シスチン尿症患者 8 例を対象としたチオプロニン錠の短期投与試験

尿中シスチン排泄量は、チオプロニン錠投与前 $849 \pm 249\text{mg/日}$ であったが、治療中 $491 \pm 129\text{mg/日}$ ($P<0.05$)と有意に低下した。投与量は、1日 $800 \sim 1,200\text{mg}$ (平均 $1,050\text{mg}$)であった。投与期間中、臨床検査値に異常変動はみられなかった。

チオプロニン錠を中止し、D-ペニシラミン (1日 $750 \sim 1,250\text{mg}$ 、平均 $1,000\text{mg}$)を1ヵ月間投与した結果、尿中シスチン排泄量は $486 \pm 298\text{mg/日}$ であり、チオプロニン錠投与中と差はなかった。その後、D-ペニシラミンを1ヵ月間中止した結果、尿中シスチン排泄量は $854 \pm 196\text{mg/日}$ と有意に増加した。

(2) シスチン尿症患者へのチオプロニン錠の使用成績 (日本)

表 題	α -Mercaptopropionylglycine (MPG) によるシスチン尿症の治療
著 者	木下勝博, 八竹直, 園田孝夫, 竹内正文, 古武敏彦
所 属	大阪大学医学部泌尿器科
文 献	日本臨床, 30, 2324-2328 (1972)

1. 要約

シスチン尿症患者 13 例にチオプロニン錠を 1 日 800～2,000mg 投与した結果、尿中シスチン排泄量は低下した。13 例中 7 例に 6～24 ヶ月間長期投与後、尿中シスチン排泄量は低下し、X 線写真ではシスチン結石の溶解・縮小がみられた。投与初期に発熱、発疹などの副作用がみられたが、脱感作療法により大量投与が継続できた。また、長期投与において、それ以外の副作用はみられなかった。臨床検査値も血清鉄の一時的な低下がみられたが、投与中に正常に回復した。

2. 患者背景

患者数	シスチン尿症患者 13 例 (7 例に結石あり)
施設数	1 (大阪大学医学部泌尿器科)
年齢	10～60 歳 (平均 29.6 歳)
既往歴	尿路結石症 13 例 (5 例に切石術歴あり)
確定診断	24 時間蓄尿による尿中アミノ酸分析および摘出結石の成分分析
合併症	未記載
薬物歴	D-ペニシラミンの服薬歴 1 例

3. 方法

3-1: 投与初期の効果

投与量	1 日 800～2,000mg、分 3～4 投与
投与期間	3～14 日間、その後 7 例は長期投与に移行
併用治療	未記載

3-2：長期投与時の効果

患者数	シスチン尿症患者 7 例（5 例に結石あり）
投与量	1 日 900～1,600mg、分 3～4 投与
投与期間	6～24 ヲ月間

4．有効性の結果

4-1：尿中シスチン排泄量の低下作用（投与初期）

表 1. チオプロニン錠投与前後の尿中シスチン排泄量およびシスチン-チオプロニン複合体量

症例 No.	年齢	1 日投与量 (mg)	尿量 (mL/日)	シスチン 排泄量 (mg/日)	複合体量 (mg/日)	総シスチン 排泄量 (mg/日)
1	41	0	1900	1178.0		1178.0
		1,200	1200	574.4	306.0	880.4
2	35	0	3400	1360.0		1360.0
		1,200	2600	862.2	248.5	1110.7
3	55	0	1300	650.1		650.1
		1,200	1200	245.0	283.2	518.2
4	60	0	2450	441.0		441.0
		1,200	2700	113.9	163.1	277.0
5	22	0	1900	983.6		983.6
		800	2200	630.1	172.5	802.6
6	25	0	1600	1260.5		1260.5
		800	2100	1024.6	144.7	1169.3
7	35	0	1400	1189.4		1189.4
		800	1300	942.1	103.3	1045.4
		1,200	1400	853.6	219.0	1072.6
		1,600	1500	443.0	492.5	935.5
8	39	0	1600	1198.1		1198.1
		1,200	1300	654.3	239.9	894.2
9	16	0	1400	733.5		733.5
		1,200	1700	374.9	263.8	638.7
10	21	0	1500	691.0		691.0
		1,600	1300	343.9	480.5	824.4
11	14	0	1900	831.0		831.0
		900	2100	606.0	127.7	733.7
12	12	0	1300	619.5		619.5
		900	1400	554.0	123.0	667.0
13	10	0	1600	726.5		726.5
		900	1500	434.4	137.4	671.8

チオプロニン錠 1 日 800～1,600mg 投与により、尿中シスチン排泄量は低下した。

4-2：尿中シスチン排泄量の低下作用、結石の形成および増大の予防効果（長期投与）

チオプロニン錠投与により、尿中シスチン排泄量は低下した。結石の形成および増大はみられなかった。1例で結石が溶解・縮小した。

5. 安全性の結果

チオプロニン錠投与により、3例に投与後7～10日に蕁麻疹、発疹および発熱がみられが、中止後、速やかに消失した。その後1日10mgの少量から再投与し、漸増したが（脱感作療法）、副作用はみられず、継続投与できた。これらの他に副作用はみられなかった。また、長期投与例では、血清鉄の一時的低下がみられたが、チオプロニン錠の投与継続下で正常値に回復した。

表 題	シスチン結石の Tiopronin 療法
著 者	荒木 徹, 棚橋豊子, 石戸則孝, 朝日俊彦, 藤田幸利ら
所 属	岡山大学医学部泌尿器科
文 献	日本泌尿器科学会雑誌, 72, 221-236 (1981)

1. 要約

シスチン尿症患者 17 例にチオプロニン錠を投与した。15 歳以上には 2L/日以上、それ以下の年齢ではできるだけ多くの尿量が得られるよう飲水をすすめた上で、シスチン結石の溶解には尿中シスチン濃度を 100mg/L/日以下に、また、シスチン結石の形成予防には 250mg/L/日以下に維持する投与量を設定した。尿中シスチン排泄量が 400mg/日以下の 5 例は飲水のみで経過を観察した。なお、観察期間は 19～72 ヶ月間（平均 50 ヶ月間）であった。

17 例中 6 例でシスチン結石が溶解・縮小し、5 例で結石形成が予防されたが、7 例（溶解後再発 1 例を含む）で結石の形成または成長（増大）がみられた。これらの 7 例中 6 例に治療効果が得られなかった原因は、チオプロニン錠の不規則な投与および投与量の不足であった。他の 1 例はシスチン結石の周囲にリン酸カルシウムの厚い外殻が形成されたことが原因と考えられた。結石の溶解は尿中シスチン排泄量が 150mg/L/日前後で可能であったが、部分的な溶解のみであった結石は、いずれもシスチンとリン酸カルシウムやリン酸マグネシウムアンモニウム（以下、Struvite）との混合、または非シスチン結石であった。

これらのことから、今回の治療で溶石しなかったものは、混合または非シスチン結石と考えられた。また、尿 pH は 7 以下に保つべきと考えられた。

2. 患者背景

患者数	シスチン尿症患者 22 例（男 14 例、女 8 例） ーチオプロニン錠投与例 17 例、非投与例 5 例ー
施設数	1（岡山大学医学部泌尿器科）
年齢	1～64 歳（平均 29 歳）
既往歴	自然排石、摘出術歴あり 20 例
確定診断	尿沈渣による結晶分析、結石分析、ウロシスチン、Brand Test
合併症	未記載

3. 方法

投与量	1 日 400～2,800mg、原則分 4 投与 1) 結石形成予防：尿中シスチン濃度が 250mg/L 以下に維持されるように設定 2) 結石溶解：尿中シスチン濃度が 100mg/L 以下に維持されるように設定
併用治療	飲水療法の指導 15 歳以上は、1 日 2L 以上飲水する。就寝前コップ 2～3 杯、夜間排尿時に同量（コップ 2～3 杯）を飲水 15 歳未満ではできるだけ尿量を多くするように飲水

4. 有効性の結果

4-1: 結石の溶解作用

1日 600～1,600mg 投与により、6 例に結石の溶解・消失または縮小がみられた。

表 1. 結石溶解例

症例 No. 年齢 性別	結石サイズ (成分)	1 日 投与量 (mg)	尿中シスチン			観察 期間 (ヵ月)	結果・その他
			濃度 (mg/L)	排泄量 (mg/日)	尿量* (L/日)		
5 41 男	右珊瑚状 (シスチン+微量の Ca-P、右:シスチン)	—	119	380	3.2	71	600mg, 1,200mg, 45 ヲ月 著しい溶石
		600	109~113	339~381	3.0~3.5		
		1,200	43~57	172~273	4.0~4.8		
9 28 男	残存米粒大 2 個 (摘出結石、シスチン)	—	412	824	2.0	62	1,600mg, 9 ヲ月で溶石、 以後 1,200mg→900mg で再 発なし
		1,200	261	521	2.0		
		1,600	114~160	319~368	2.3~2.8		
16 25 男	左残存 7×5mm (摘出結石、シスチン)	—	311	560	1.8	39	1,200mg, 15 ヲ月で完全 溶石 600mg, 18 ヲ月で再発
		1,200	188	464	2.5		
		800	171	441	2.5		
		1,200	痕跡	痕跡	3.4		
		600	77	159	2.1		
19 34 男	右珊瑚状 (左摘出珊瑚状結 石、 シスチン+ Stru vite)	—	543	1,504	2.8	44	900mg, 9 ヲ月で 1/2 以下 に縮小、以後不変、 尿路感染症あり 副作用のため G*併用
		900	117~127	330~369	2.6~3.2		
		800	79	167	3.4		
		800+	44	131	2.0		
23 2 男	左腎 22×8mm (摘出膀胱結石、 シスチン)	—	455	191	0.55	(35)	100mg, 19 ヲ月で結石成 長、1,200mg, 11 ヲ月完 全溶石
		400	207	108	0.52	16	
		800	97	86	0.90		
		1,200	46~139	41~129	0.90~0.93		
24 50 男	右珊瑚状 (左摘出珊瑚結 石、シスチン+Ca-P)	1,200	112	267	2.4	49	1,200mg, 13 ヲ月で砂 状、小結石消失以後 2,800mg まで増量するが 不変、尿路感染症あり
		2,000	89	246	2.9		
		2,800	30~71	96~170	2.4~3.0		

*G: グルタチオン、Ca-P: リン酸カルシウム、Struvite: リン酸マグネシウムアンモニウム

4-2: 結石形成の予防効果

17 例中 5 例では 19~58 ヲ月間結石は形成されなかった。結石形成を予防するためには、尿中シスチン濃度を 250mg/L 以下に維持する必要がある。また、尿中シスチン濃度を 100mg/L 以下に維持したにも拘わらず、溶解しなかった原因は、シスチンを微量ないし全く含まない組成の結石であったと考えられる。

表 2. 結石形成予防例

症例 No. 年齢 性別	既往		結石 成分	1 日 投与量 (mg)	尿中シスチン			観察 期間 (ヵ月)	結果・その他
	手術 摘出	自然 排石			濃度 (mg/L)	排泄量 (mg/日)	尿量 (L/日)		
1 24 女	5	10<	シスチン	— 1,200 800	367 169 171~315	973 321 291~409	2.7 1.9 1.3~1.7	58	800mg、再発なし(妊娠・出産のため1年間休薬、その間に3個排石)
4 27 男	3	2	シスチン + Ca-P	— 1,200 2,000 2,800	469 240 31 20	844 504 90 38	1.8 2.1 2.9 2.0	55	左残存結石(大豆大2個あり、1,600~2,800mg、溶石しないが、再発、成長なし)
10 42 男	5	1	シスチン	— 1,200 800 600	384 87 158 170~192	922 174 316 312~357	2.4 2.0 2.0 1.7~2.1	57	600mg 後に 400mg に減量、再発なし
12 45 女	1	0	尿酸 + Ca-P	— 1,200 600 G*600	163 44 51 36~37	196 100 116 82~90	1.2 2.3 2.5 2.2~2.5	49	右腎結石(小豆大2個)あり、600mg で再発、成長はないが、溶石せず。400mg でも嘔気あり。その後 G*に変更
22 11 男	1	1	シスチン	— 700 500	513 113 104	438 179 195	0.85 1.6 1.9	19	500mg 後に 400mg に減量、再発なし

*G: グルタチオン、Ca-P: リン酸カルシウム

4-3: シスチン結石形成(再発) および結石の成長がみられた例

17 例中 7 例に結石の形成または成長がみられた。このうち、5 例は服薬不良または服薬量不足が原因であり、残りの 2 例中 1 例はチオプロニン錠を 1 日 1,200mg から 600mg に減量したため、結石が形成され、増大したと考えられる。1,200mg 投与時の尿中シスチン濃度は 193mg/L (尿中シスチン排泄量 396mg/日) と高値であった。1 例は、シスチン結石の周囲に Ca-P が取り囲んだ混合結石が形成された。この原因として、重曹 4~6g/日の併用により、Ca-P の析出を増強した可能性が考えられた。

表 3. シスチン結石の形成（再発）および成長がみられた例

症例 No. 年齢 性別	既往			1 日投与量 (mg)	尿中シスチン			観察 期間 (ヵ月)	結果・その他
	手術 摘出	自然 排石	結石 成分		濃度 (mg/L)	排泄量 (mg/日)	尿量 (L/日)		
7 15 男	1	0	シスチン	— 1,600 2,400	452 247 62	941 454 109	2.1 1.8 1.8	69	63 ヲ月服薬不規則、成長 2,400mg、6 ヲ月成長停止
8 21 男	2	0	シスチン	— 1,200(1w)* 1,600(1w)*	460 349 475	920 492 622	2.0 1.4 1.3	71	49 ヲ月服薬不規則、再発、 成長、 2,000mg、22 ヲ月、縮小排石
14 26 女	1	0	シスチン	— — 1,600(1w)*	519 266 216	524 460 414	1.0 1.7 1.9	49	43 ヲ月服薬不規則、再発、 成長
15 32 男	2	6~7	シスチン	— 1,200(1w)* 2,000 1,200	460 476 234 109	730 661 377 178	1.6 1.4 1.6 1.6	53	49 ヲ月服薬不規則、再発、 成長 年 1~2 個排石
21 7 男	1	22	シスチン	— 600 900 1,200 1,600	524 282 143 70 79	351 197 126 64 66	0.67 0.7 0.9 0.91 0.84	41	服薬不規則、再発、成長
16 25 男	1	8	シスチン	— 1,200 600 1,200 2,400	311 痕跡 77 193 57~104	560 痕跡 159 396 161~325	1.8 3.4 2.1 2.0 2.8~3.1	39	1,200mg、15 ヲ月で溶石、 600mg、18 ヲ月で 15×13mm 再発、 2,400mg、2 ヲ月不変、 尿 pH7~9、尿中尿酸 1.0g/ 日前後、1979 年 1 月左尿管 切石
18 27 女	0	3	シスチン	— 1,200 2,000 術後 800	440 198 218 81	673 496 327 202	1.5 2.5 1.5 2.5	39	21 ヲ月服薬不規則、成長、 2.0g、10 ヲ月でも成長、 尿 pH7~9、尿中尿酸 1,000 ~1,400mg/日、 1978 年 8 月、右腎盂切石

*：服薬 1 週間時点での定量

5. 安全性の結果

チオプロニン錠の投与期間がごく短期間であった患者も含めた 20 例中、発疹 2 例(中止例)、口内炎と胃障害 1 例、胃障害 1 例がみられた。1 例で妊娠 3 ヲ月まで、800mg 服薬したが、出生児に異常はみられなかった。

表 題	シスチン尿症の臨床的検討
著 者	森 偉久夫, 宮内大成, 伊藤晴夫ら
所 属	千葉大学医学部泌尿器科, 旭中央病院泌尿器科
文 献	日本泌尿器科学会雑誌, 77, 1559-1565 (1986)

1. 要約

1963 年 (昭和 38 年) から 1984 年 (昭和 59 年) までの 22 年間、シスチン尿症患者 26 例を臨床的に観察した。チオプロニン錠投与による結石溶解は、11 例に延べ 14 回試みた。このうち 9 例 9 回 (64.3%) で成功した。また、結石の形成予防は 14 例に延べ 18 回試み、7 回 (38.9%) で成功した。結石の溶解および形成予防が成功しなかった原因は、混合結石の形成、服薬量の不足または服薬不良が考えられた。酸性尿では尿アルカリ化が補助療法として有効であった。また、2 例でメチオニン摂取制限を行い、それぞれ 28%、25% のシスチン排泄量の減少がみられた。副作用は 8 例 (31%) にみられ、このうち重篤な副作用としてはネフローゼ症候群 1 例、肝障害 2 例がみられた。その他に発熱、発疹がみられた。

2. 患者背景

患者数	シスチン結石患者 26 例 (男 19 例、女 7 例)
施設数	2 (千葉大学医学部泌尿器科および旭中央病院泌尿器科)
年齢	未記載
既往歴	未記載
確定診断	結石の赤外線分光分析
合併症	高尿酸血症 3 例、低リン血症 5 例、高カルシウム尿症 2 例、高尿酸尿症 3 例、血友病 1 例
その他	シスチン結石患者の初診時の尿 pH は 7 が 8 例、7 以下が 12 例、7 以上が 6 例

3. 方法

投与量	1) 結石溶解; 平均 1 日 $24.6 \pm 10.8 \text{ mg/kg}$ (尿中シスチン濃度が 150 mg/L 以下に維持されるように設定) 2) 結石形成予防; 平均 1 日 $9.8 \pm 6.2 \text{ mg/kg}$ (尿中シスチン濃度が 250 mg/L 以下に維持されるように設定)
併用治療	1) 飲水療法 2) 重曹投与 3) メチオニン摂取制限療法 (2 例) カロリーは常食の 62%、蛋白質は 35%、脂質は 58%、メチオニンは 24% であった
結石成分	18 例 36 結石中 33 結石は純シスチン、2 結石はシスチン+リン酸 Ca、1 結石はシスチン+リン酸 Ca+シュウ酸 Ca。混合結石は尿 pH7.0 以上が持続した症例

4. 有効性の結果

4-1: シスチン結石の溶解効果

11 例に延べ 14 回試み、9 例 9 回 (64.3%) で溶解した。このうち、完全に溶解消失した症例は、3 例 16 結石であった。溶解までの期間は、 20.3 ± 7.0 カ月 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同) であった。

結石の縮小後、自然排石例は 6 例 41 結石以上であり、排石までの期間は 10.3 ± 6.6 カ月であった。

溶解しなかった症例は、5 例 5 回 (35.7%) であり、このうち結石の増大 3 回、不変 2 回であった。この原因は、混合結石の存在 2 回、服薬不良 2 回、服薬量の不足 1 回であった (投与量は結石が溶解した症例の 1.5 倍と十分量であった。)。

4-2: 結石形成の予防効果

14 例に延べ 18 回試み、7 例 7 回 (38.9%) で予防でき、予防できた期間は 57.7 ± 32.6 カ月で、最長 10 年 2 カ月であった。また、チオプロニン錠投与量は 1 日 10.3 ± 6.1 mg/kg であった。

予防できなかった回数は 11 回 (61.1%) で、平均 25 カ月で結石形成がみられた。この原因としては、服薬中止 4 回、投与量不足 7 回であった。

4-3: 尿中シスチン排泄量の低下作用

①シスチン結石の溶解効果がみられた 9 例中 8 例のデータ

尿中シスチン排泄量は投与前 301.9 ± 126.4 mg/日、投与中 108.9 ± 131.5 mg/日と有意に低下した ($P < 0.01$)。投与量は 1 日 28.3 ± 15.7 mg/kg であった。

②結石形成の予防効果がみられた 7 例中 5 例のデータ

尿中シスチン排泄量は、投与前 395.8 ± 142.1 mg/日、投与中 262.8 ± 88.7 mg/日と低下した。

4-4: 重曹投与と尿 pH との関係

重曹投与前の pH が 6.5 以下であった 7 例は、投与後に上昇 6 例 (85.7%)、不変 1 例 (14.3%) であり、上昇値の平均は 0.8 であった。投与前の pH が 7.0 以上であった 10 例は、投与後に上昇 5 例 (50%)、不変 1 例 (10%)、低下 4 例 (40%) であった。

4-5: メチオニン摂取制限療法と尿中シスチン排泄量との関係

48 歳男性では、尿中シスチン排泄量が制限療法前 706mg/日から後 507mg/日、また 26 歳女性では、それぞれ 791mg/日から 591mg/日に低下した。

5. 安全性の結果

副作用は、8 例 (31%) にみられた。発熱 4 例 (15%)、発疹 5 例 (19%)、肝障害 2 例 (7.7%)、ネフローゼ症候群 1 例 (3.8%) であった。肝障害の 2 例は、チオプロニン錠中止後、肝機能が速やかに改善した。ネフローゼ症候群の 1 例の投与量は、1 日 36.4mg/kg であった。

ネフローゼ症候群と肝障害の各 1 例では投与を中止し、飲水療法および重曹投与で経過観察中であるが、他の 6 例は減量あるいは一時中止し、少量ずつ漸増することができた。

副作用の発現時期は、チオプロニン錠投与開始直後が多かった。

漸増法と非漸増法を比較すると、非漸増法で副作用はやや多くみられた。

表 1. チオプロニン錠の副作用

		発熱	発疹	肝障害	ネフローゼ
		4 例 (15%)	5 例 (19%)	2 例 (7.7%)	1 例 (3.8%)
投与法	漸増	1/10	2/10	0/10	1/10
	非漸増	3/16	3/16	2/16	0/16
発症時期	投与開始直後	3	3	2	0
	長期投与後	1	2	0	1

副作用あり 8 例 (31%)、なし 18 例 (69%)

表 題	The Long-Term Outcome of Cystinuria in Japan 日本におけるシスチン尿症の長期投与成績
著 者	Akakura, K., Egoshi, K. et al.
所 属	Department of Urology, Chiba University School of Medicine, Chiba, Japan et al.
文 献	Urol. Int., 61, 86-89 (1998)

1. 要約

シスチン尿症患者 31 例を 6～264 カ月間（平均 89.5 カ月間）臨床的に観察した。すべての患者には飲水療法または尿アルカリ化剤を投与した。そのうち、28 例にチオプロニン錠または D-ペニシラミンを投与した。

全体で結石形成（新たな結石形成または X 線写真による結石の増大）頻度は、0.19 回/年/人であった。治療効果の悪い群（0.3 回以上/年/人）と治療効果の良い群（0.3 回未満/年/人）の 2 群間で尿中シスチン濃度を比較した。尿中シスチン濃度は、治療効果の悪い群（ $303.3 \pm 93.5 \text{ mg/L}$ ）に比し、治療効果の良い群（ $221.2 \pm 75.2 \text{ mg/L}$ ）で低かったが、両群間に有意差はみられなかった。

日本において、シスチン尿症患者の結石は予後が比較的良いが、尿中シスチン濃度の低下がシスチン尿症の管理に重要である。

2. 患者背景

患者数	シスチン尿症患者 31 例（男 22 例、女 9 例） D-ペニシラミンあるいはチオプロニン錠投与 28 例（90.3%）
施設数	未記載
年齢	13～68 歳（平均 33 歳）
既往歴	未記載
確定診断	結石の自然排石および外科的摘出
合併症	未記載
その他	観察期間は、6～264 カ月（平均 89.5 カ月） 結石形成は、新たな結石形成および X 線写真による結石の増大

3. 方法

投与量	未記載
併用治療	1) 重曹またはクエン酸ナトリウム/カリウム（尿 pH を 7.5 以上に維持） 2) 飲水療法の推奨

4. 有効性の結果

4-1：結石の予後

観察期間中 15 例 (48.4%) で結石形成はみられなかった。結石形成と観察期間に相関性はなかった。結石形成頻度は、0～1.09 回/年 (中央値 0.09) であった。また、観察期間中、慢性腎不全はみられなかった。

4-2：尿中シスチン排泄量

本試験前、尿中シスチン排泄量およびシスチン濃度は結石の予後に拘らず、患者間でバラツキがみられた。試験期間中の尿中シスチン濃度は、結石形成頻度が 0.3 回以上/年の治療効果の悪い 1 群 ($303.3 \pm 93.5 \text{ mg/L}$) に比し、0.3 回未満/年の治療効果の良い 2 群 ($221.2 \pm 75.2 \text{ mg/L}$) の方が低かったが、両群間に有意差はみられなかった。

尿中シスチン排泄量は、1 群 $484.9 \pm 103.6 \text{ mg/日}$ 、2 群 $524.3 \pm 192.4 \text{ mg/日}$ であり、両群間に有意差はみられなかった。

4-3：結石形成および尿中シスチン排泄量に関する欧米との比較

本試験では、結石形成頻度は 0.19 回/年/人であった。米国の Cleveland Clinic では、0.84 回/年/人と本試験よりも多く、結石形成の定義に差があるためと考えられる。ペースラインとなる尿中シスチン排泄量は、日本人 534 mg/日 、米国人 771 mg/日 であり、このため新たな結石の形成頻度および増大頻度に差がみられたと考えられる。一方、スウェーデンで行われた試験では、結石形成頻度は 0～1.0 回/年 (中央値 0.09)、尿中シスチン排泄量は 565 mg/日 であり、日本人と非常に類似していた。

結石の予後および尿中シスチン排泄量に、日本人と米国人で差異がみられた原因は、体の大きさ、蛋白摂取量および病気の重症度の違いによると考えられる。

5. 安全性の結果

肝機能障害 7 例、発疹 2 例、再生不良性貧血 1 例、蛋白尿 1 例がみられた。

(3) シスチン尿症患者へのチオプロニン錠の使用成績 (外国)

表 題	Clinical Course and Cystine Stone Formation during Tiopronin Treatment チオプロニン治療中の臨床経過とシスチン結石形成
著 者	Lindell, Å., Denneberg, T. et al.
所 属	Department of Nephrology, University Hospital, S-581-85 Linköping, Sweden et al.
文 献	Urol. Res., 23, 111-117 (1995)

1. 要約

尿中シスチン濃度が $1200 \mu\text{mol/L}$ (288mg/L) を超える、または尿アルカリ化剤や飲水療法で治療しているにも拘わらず結石があるホモ型シスチン尿症患者 31 例(男性 16 例、女性 15 例)を対象として、結石形成予防のためチオプロニン錠を 0.4~12 年間(中央値 8.8 年)投与した。投与量は、1 日 500~3,000mg(中央値 1,500mg)であり、尿中シスチン濃度が $1200 \mu\text{mol/L}$ (288mg/L) 以下となるように設定した。治療効果は、臨床所見および X 線写真より評価した。結石形成頻度は、投与前値の 60%低下した ($P<0.001$)。外科的摘出回数も投与前値の 72%低下した ($P<0.05$)。シスチン結石形成頻度と尿中シスチン濃度に相関関係がみられた ($P<0.05$)。尿中シスチン濃度が $1100 \mu\text{mol/L}$ (264mg/L) まで、濃度依存的に結石形成頻度は増加した。しかし、尿中シスチン濃度が $1200 \mu\text{mol/L}$ (288mg/L) を超えた場合は、それ以上結石形成頻度は増加しなかった。24 時間尿中シスチン排泄量と結石形成頻度の間には、相関関係がみられなかった。

2. 患者背景

患者数	31 例 (男 16 例、女 15 例) 31 例中 13 例はチオプロニン錠投与時に腎結石があった。
施設数	1
年齢	17~70 歳 (平均 42 歳、チオプロニン錠投与開始時の年齢) 3~48 歳 (平均 23 歳、腎結石症が最初に発現した年齢)
既往歴	チオプロニン錠の服薬経験があり 31 例 (平均 7.8 年、0.4~12 年) D-ペニシラミンの服薬経験があり 16 例 (平均 3.1 年)、うち D-ペニシラミンによる副作用歴があり 10 例 PCN、ESWL などの結石破碎術または摘出歴があり 24 例
確定診断	尿中シスチンおよび二塩基性アミノ酸の測定
合併症	高血圧症(軽度から中等度で薬物治療中) 8 例 腎糸球体腎濾過率が、当該年齢の正常値よりも低い 9 例
その他	結石歴とは、結石による疼痛、結石の自然排石、新たな結石形成を意味する

3. 方法

投与量	1 日 500～3,000mg (尿中シスチン濃度が 1200 $\mu\text{mol/L}$ (288mg/L) 以下に維持されるように設定)
併用治療	1) 重曹 3～10g/日 (尿が pH7.0～8.0 に維持されるように設定)、胃腸部障害のため観察期間中に重曹の投与を中止 4 例 2) 飲水療法

4. 有効性の結果

4-1: 結石形成および結石増大の予防効果

チオプロニン錠投与中、31 例中 13 例では結石の形成あるいは増大はみられなかった。珊瑚状の結石形成もなかった。

4-2: 尿中シスチン濃度の低下作用

尿中シスチン濃度はチオプロニン錠投与前 $1382 \pm 526 \mu\text{mol/L}$ ($332 \pm 126\text{mg/L}$) であったが、投与後 $862 \pm 228 \mu\text{mol/L}$ ($207 \pm 548\text{mg/L}$) と有意に低下した ($P < 0.001$)。31 例のうち 28 例が $1200 \mu\text{mol/L}$ (288mg/L) 以下に維持された。

4-3: 尿中シスチン排泄量の低下作用

尿中シスチン排泄量はチオプロニン錠投与前 $2355 \pm 917 \mu\text{mol}$ ($566 \pm 220\text{mg/L}$) であったが、投与後 $1619 \pm 524 \mu\text{mol}$ ($389 \pm 125\text{mg/L}$) と有意に低下した ($P < 0.001$)。

4-4: 結石形成の予防効果

チオプロニン錠投与により、結石歴が 69%減少し、結石形成頻度は 60%減少した。また、外科的摘出も 72%減少した。(表 1、図 1、2)

表 1. チオプロニン錠の結石形成の予防効果

	投与前 中央値 (範囲) 平均値 (SD)	投与後 中央値 (範囲) 平均値 (SD)	有意差
腎結石歴	0.40 (0-3.0) 0.71 (0.77)	0.09 (0-1.0) 0.22 (0.29)	$P < 0.001$
新たな結石形成	0.42 (0-3.4) 0.68 (0.82)	0.08 (0-2.3) 0.27 (0.50)	$P < 0.001$
結石摘出	0.08 (0-1.1) 0.20 (0.28)	0.0 (0-0.51) 0.06 (0.12)	$P < 0.05$

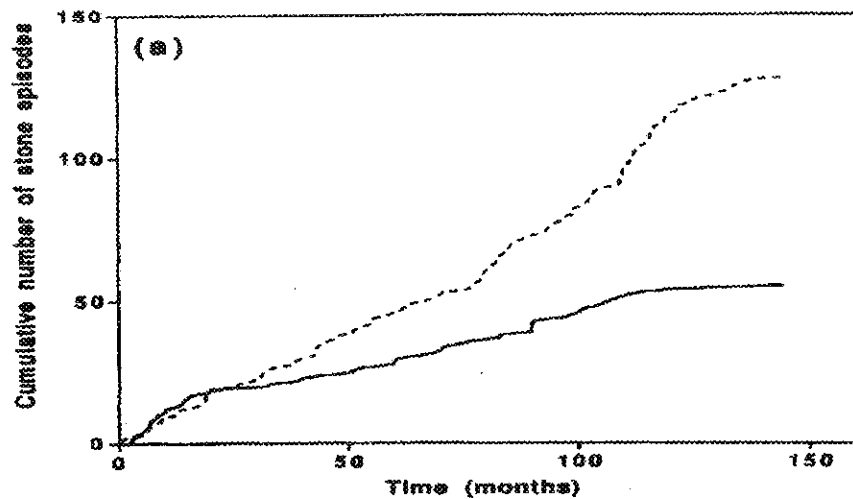


図 1. チオプロニン錠の結石歴の予防効果

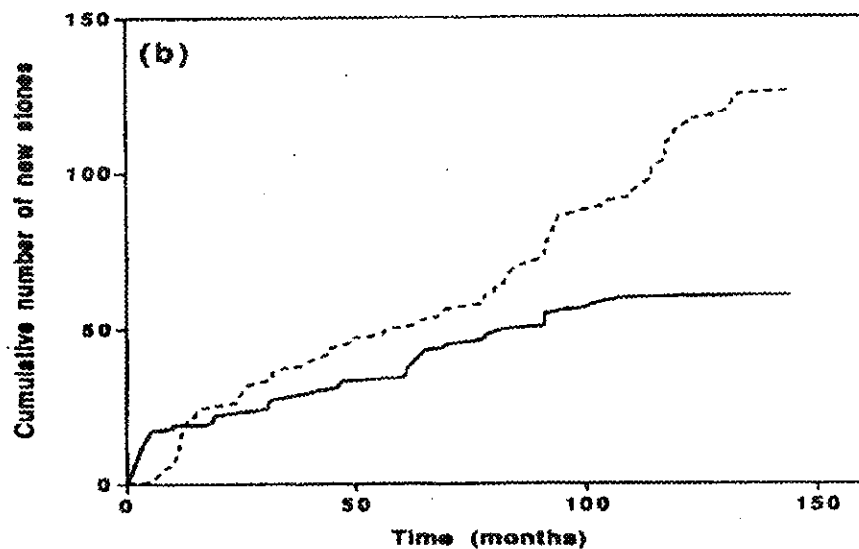


図 2. チオプロニン錠の新たな結石形成の予防効果

4-5: 尿中シスチン排泄量・濃度と1年間の結石歴および新たな結石形成の関係

各患者のチオプロニン錠投与中の平均尿中シスチン濃度と1年間の結石歴および結石形成頻度をプロットした結果、尿中シスチン濃度が高い場合、結石歴および結石形成頻度も大きかったが、有意ではなかった(それぞれ、 $P=0.051$ 、 $P=0.22$)。また、尿中シスチン排泄量が多い場合も同様な傾向であったが、有意ではなかった。(図 3、4)

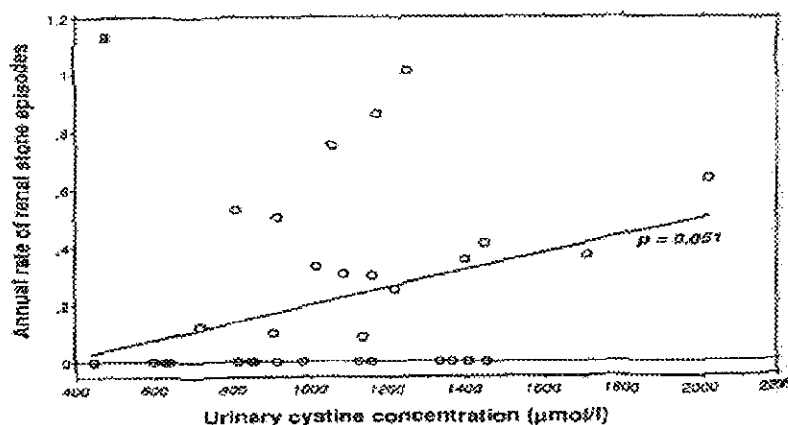
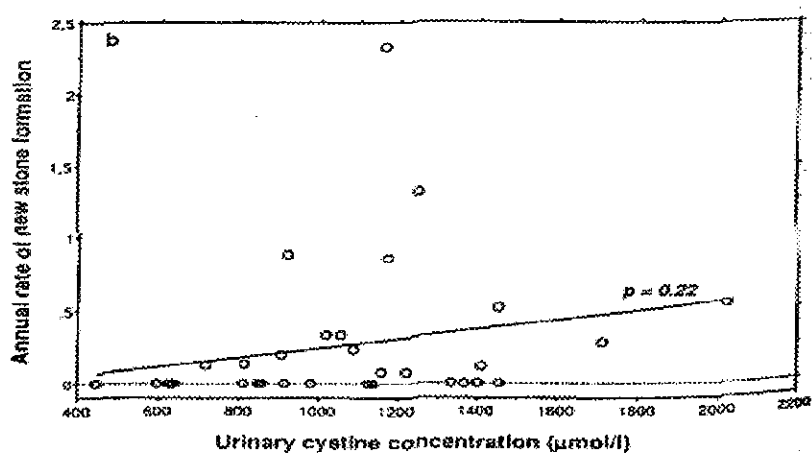


図 3. 尿中シスチン濃度と結石歴との関係



5. 安全性の結果

4 例が蛋白尿のためチオプロニン錠の投与を中止した。このうち 3 例では、腎生検により糸球体腎炎であった。1 例では、D-ペニシラミンで副作用の既往があったが、SLE 様症状のため中止した。これら 5 例の症状は、中止後消失した。その他の 1 例では、全身不快感のため中止した。

表 題	Cystine-Stone Therapy with Alpha-Mercapto-Propionylglycine チオプロニンによるシスチン結石の治療
著 者	Hautmann, R.
所 属	Abteilung für Urologie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Goethestrasse 27-29, D-5100 Aachen, Federal Republic of Germany
文 献	World J. Urol., <u>1</u> , 186-191 (1983)

1. 要約

シスチン尿症治療の管理は単純であり、尿中シスチン濃度をシスチンの飽和溶解度以下に維持し、結果的にシスチンの沈着および結石形成を予防することである。しかし、シスチン尿症の治療に関する臨床経験の報告は少ない。現在、最も確実な治療法は、シスチンを化学的に水に可溶性な形に変えることである。今まで D-ペニシラミンが主に治療に用いられたが、重篤な副作用のため、使用が制限されてきた。新しく開発されたチオプロニン錠は有効性が高く、副作用が少ないため有望視されている。1970～1983 年(昭和 45～58 年)にかけて、シスチン尿結石患者 99 例(女性 38 例、男性 61 例、平均年齢 36 歳)にチオプロニン錠を投与した。

99 例のうち 3 年間以上チオプロニン錠を投与した 42 例(残りの 57 例は、2 年以内)が、長期投与試験の報告対象である。投与量は、尿中シスチン排泄量が 100mg/日以下に維持されるように設定した。

結果を以下に示す。

- 1) 42 例中 14 例に投与初期に自然排石がみられたが、その後、結石形成はみられなかった。この原因は、チオプロニン錠の開始量が十分でなかったためである。
- 2) 定期的に実施した検査の結果は、試験期間を通して正常であり、中止を必要とするような副作用はみられなかった。
- 3) 10 年間チオプロニン錠を投与した結果、42 例中 27 例で尿中シスチン排泄量の低下作用が減弱した。これらの症例に対しては、投与量を段階的に 1 日 600～2,000mg に増量せざるを得なかった。
- 4) 9 年間チオプロニン錠を投与した 1 例は、最終的に 1 日 2,500mg まで増量したが、尿中シスチン排泄量は低下しなくなった。これが唯一治療効果が得られなかった症例である。

チオプロニン錠は有効性が高く、副作用の少ない薬剤であり、現在シスチン尿結石患者の治療に選択されるべき薬剤である。

2. 患者背景

患者数	シスチン尿結石患者 99 例（男 61 例、女 38 例）、うち 3 年～10 年間チオプロニン錠を投与した 42 例
施設数	1
年齢	平均 36 歳
既往歴	未記載
確定診断	自然排石または摘出された結石の成分分析および尿中アミノ酸分析
合併症	未記載

3. 方法

投与量	1 日 600～2,000mg 結石形成予防を目的とし、尿中シスチン排泄量が 100mg/日以下に維持されるように設定
併用治療	1) 飲水指導 (尿量が 2,000cc/日以上に維持されるように設定) 2) 尿は pH6.8～7.0 の範囲に維持 3) 低蛋白食、食事制限は未実施

4. 有効性の結果

4-1：結石形成の予防効果

チオプロニン錠投与初期に、42 例中 14 例で自然排石がみられたが、それ以後結石はみられなかった。結石の原因は投与量不足（投与量が 600mg/日と少量であった）と考えられる。

4-2：尿中シスチン排泄量の低下作用（症例報告）

再発性のシスチン尿症患者（男性、32 歳）に 1 日 600mg 投与した結果、著明に尿中シスチン排泄量は低下した。その後、尿中シスチン排泄量が若干増加したため、1,000mg に増量し、長期にわたりコントロールできた。約 3 年後（1974 年：昭和 49 年）、効果が減弱したため、さらに 1,400mg まで増量し、正常域に維持された。その後も投与開始 4、7 年後にも作用が減弱した。この間、忍容性はよく、結石形成もみられなかった。9 年後には、2,500mg まで増量したが、シスチン排泄量低下作用はみられなかった。治療に失敗した唯一の患者であった。

また、42 例中 27 例でわずかに作用が減弱し、段階的に 600～2,000mg まで増量した。

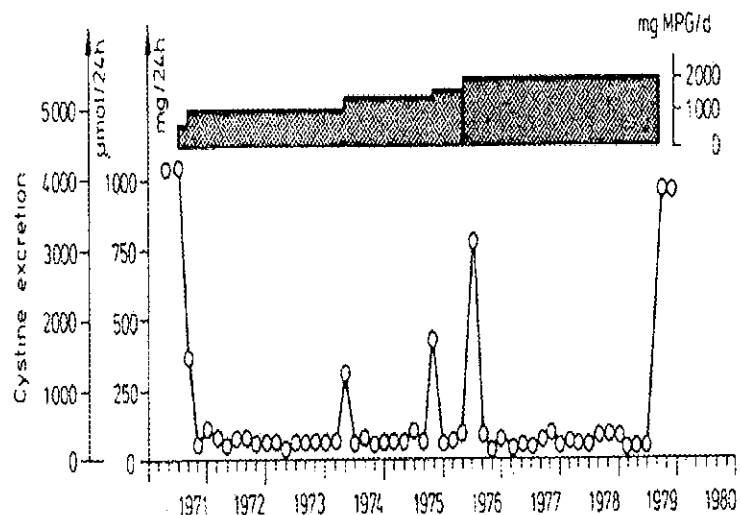


図 1. チオプロニン錠の尿中シスチン排泄量の低下作用

5. 安全性の結果

シスチン尿症患者 42 例に、10 年間以上チオプロニン錠を投与した。副作用として、軟便 31 例、発疹 9 例、発熱 3 例、睡眠リズムの変調が 1 例にみられたが、投与中止を要した重篤な副作用はみられなかった。忍容性があり、増量できた。臨床検査値は正常範囲内であった。

表 題	Results of Medical Treatment of Cystine Lithiasis シスチン尿症の治療効果
著 者	Miano, L., Gallucci, M. and Petta, S.
所 属	Department of Urology, University of Rome, Rome
文 献	Eur. Urol., 5, 265-272 (1979)

1. 要約

シスチン尿症患者 42 例に 5 年間以上チオプロニン錠を投与し、シスチン結石の溶解および結石形成予防効果について検討した。尿アルカリ化剤およびチオプロニン錠投与により、高い確率でシスチン結石の溶解および形成予防効果がみられた。

2. 患者背景

患者	シスチン尿症患者 42 例
施設数	1
年齢	未記載
既往歴	未記載
確定診断	結石の X 線分析、アミノ酸自動分析機による定量、または薄層クロマトグラフィーによる半定量
合併症	未記載

3. 方法

投与量	1) 結石形成予防 : 1 日 1,000mg、分 2 投与 2) 結石溶解 : 1 日 1,500mg、分 3 投与 3) 小児 : 1 日 30~40mg/kg 尿中シスチン濃度が 200mg/L 以下に維持されるように設定
併用治療	尿アルカリ化剤 (Eisenberg's syrup またはウリット-U) 結石溶解を目的とした場合、pH を 8 以上に維持する必要がある。慢性尿路感染症患者では、リン酸結石が形成する可能性があるため、尿アルカリ化剤は投与しなかった。

4. 有効性の結果

4-1 : 尿中シスチン排泄量の低下作用 (図 1、2)

チオプロニン錠投与により、尿中シスチン排泄量は明らかに低下し、その低下量は、投与前値が高値であるほど大きかった。

一方、シスチン結石があった患者 4 例中 3 例では尿中シスチン排泄量がわずかに増加した。これは、シスチン結石が溶解し、尿中にシスチンが溶出したため、尿中シスチン排泄量が増加したと考えられる。残りの 1 例は尿中シスチン排泄量が明らかに低下したが、結石の大きさに変化はなかった。

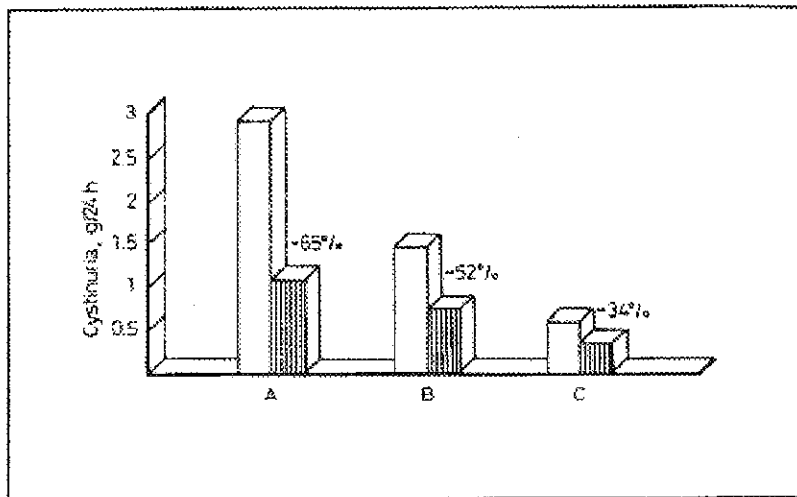


図 1. 尿中シスチン排泄量の低下作用（結石なし）

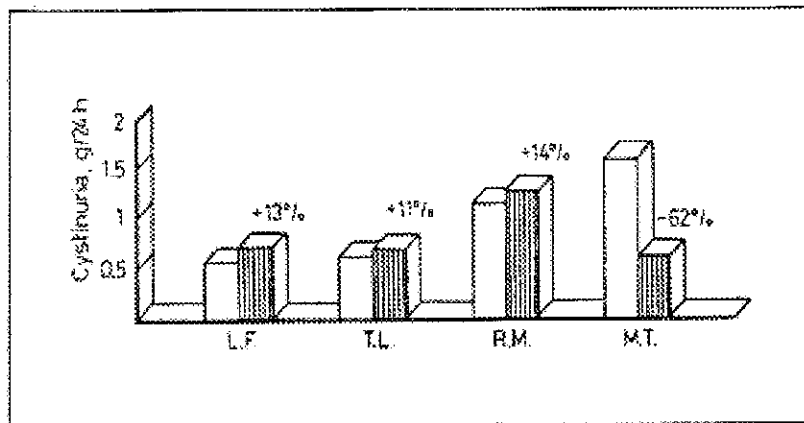


図 2. 尿中シスチン排泄量の低下作用（結石あり）

4-2：結石の溶解効果

シスチン結石があった患者 19 例のうち、結石の完全溶解 9 例(47%)、一部溶解 6 例(32%)、4 例(21%)で溶解なしであった。溶解しなかった原因の一つとして、4 例中 2 例は尿路感染症を合併しており、シスチン結石の中に Ca 塩および Mg 塩が沈着したためと考えられる。

4-3：結石形成の予防効果

6 ヶ月から 5 年間の観察においてシスチン結石形成例は 42 例中 2 例(5%)のみであった。そのうち 1 例は感染および尿アルカリ化が不十分であったため、リン酸アンモニウムマグネシウム結石が形成された。

5. 安全性の結果

少数例に胃腸障害、1 例に味覚障害がみられたが、重篤な副作用はみられなかった。

表 題	Treatment of Cystinuria with Thiola (α -Mercaptopropionyl Glycine) チオプロニンによるシスチン尿症の治療
著 者	Remien, A., Kallistratos, G. and Burchardt, P.
所 属	Research Institute for Experimental Biology and Medicine, Borstel, and Department of Urology, University of Hamburg, Hamburg
文 献	Eur. Urol., 1, 227-228 (1975)

1. 要約

1971 年(昭和 46 年)から再発性シスチン尿症患者 9 例(男 1 例、女 8 例)にチオプロニン錠を投与した。結石溶解効果は、チオプロニン錠の方が D-ペニシラミンに比べて優れていた。9 例中 2 例は、27 ヲ月、42 ヲ月間結石形成がみられなかった。1 例にシスチン結石の部分溶解が 20 ヲ月後にみられた。4 例は、シスチン結石が増大しなかった。残りの 2 例はチオプロニン錠投与にも拘わらず、シスチン結石が増大した。チオプロニン錠の忍容性は良好で、投与中止を要した重篤な副作用はみられなかった。

2. 患者背景

患者数	再発性シスチン尿症患者 9 例 (男 1 例、女 8 例) 尿中シスチン排泄量は約 1g/日 シスチン結石形成予防 (術後の形成予防) を目的とし、術後に患者を選別した。
施設数	1
年齢	未記載
確定診断	結石の赤外線分析、尿沈渣の顕微鏡的検査 (典型的なシスチン結晶の存在確認)、尿のニトロプルシド反応陽性による評価および Cystinognost テスト
合併症	未記載
薬物既往	未記載

3. 方法

投与量	1 日 200~1,000mg 朝、尿中シスチン結晶を顕微鏡で確認し、シスチン結晶が消失するまでチオプロニン錠の投与量を段階的に増量した。200mg から開始し、最大 1,000mg とした。
投与期間	3~42 ヲ月 (平均 13 ヲ月)
併用治療	1) 飲水指導 2) 尿 pH を 6.5~6.8 に維持 3) 尿中の尿酸が 500mg/日以上 の症例にはアロプリノールを投与 4) 低 K 症には、KCl 溶液を経口投与 5) 低蛋白食は薦めなかった 6) 尿路感染症には、感受性のある抗菌薬を投与

4. 有効性の結果

4-1：結石形成の予防効果（2例）

チオプロニン錠投与（1日 200～300mg、27～42 ヲ月間）により、シスチン結石形成はみられなかった。

4-2：結石の溶解効果（1例）

シスチン結石の一部溶解がみられた。初回投与量が1日 200mgであり、その後結石溶解を目的として、800mgに増量した。投与期間は20 ヲ月であった。

4-3：結石増大の予防効果（6例）

1日 300～600mgを3～12 ヲ月間投与し、4例で結石が増大しなかった。

2例で結石が増大した。投与量（1日 400～600mg、6～7 ヲ月間）が比較的低かったためと考えられる。

5. 安全性の結果

全体として、3～42 ヲ月間投与したが、忍容性は良好であった。1例に発疹がみられたが、投与中止により、消失した。数日後、再投与したが副作用はみられなかった。時に、消化管障害、尿と便の硫黄臭がみられたが、長期間投与中止の必要はなかった。

(4) 小児シスチン尿症患者へのチオプロニン錠の使用成績 (日本)

表 題	小児シスチン尿症の臨床的検討 —結石治療とその長期再発予防の問題点—
著 者	浅沼 宏、中井秀郎ら
所 属	都立清瀬小児病院泌尿器科、西窪病院泌尿器科
文 献	日本泌尿器科学会雑誌 89, 758-765 (1998)

1. 要約

小児シスチン尿症患者 15 例 (診断時年齢 平均 3 歳 4 ヶ月) をもとに結石治療とその長期再発予防の問題点について検討した。全例に内科的治療が行われ、尿中シスチン排泄量が 138~326mg/gCr の 3 例で保存的治療のみにより結石が消失し、うち 1 例には膀胱尿管逆流症が認められた。17 病変に切石術、14 病変に ESWL やエンドユロロジーが行われた。20 歳以上まで経過観察されている 6 例全例が 17~20 歳時に結石形成 (再発) がみられた。重篤な副作用としてチオプロニン錠を投与した 1 例にネフローゼ症候群がみられた。

尿中シスチン排泄量が 330mg/gCr 以下の症例では薬物療法による結石溶解が期待でき、結石形成 (再発) の予防のためにも器質的疾患の検索が必要である。内科的治療で対処不能な場合には、幼児期以降では ESWL やエンドユロロジーなど侵襲の少ない治療を試みる。長期結石形成 (再発) 予防には、乳幼児期は両親の、学童期 (特に思春期) 以降は患児本人の原病とその治療に対する理解が重要で、その徹底には定期的な外来受診での経過観察が必要である。

2. 患者背景

患者数	小児シスチン尿症患者 15 例 (男 9 例、女 6 例) (小児結石症患者 83 例のうちの 18.1%)
施設数	1
年齢 (診断時)	6 ヶ月~12 歳 (平均 3 歳 4 ヶ月)
既往歴	未記載
確定診断	早朝尿におけるニトロプルシド反応陽性または尿中シスチン結晶の検出
合併症	未記載

3. 方法

投与量	重曹：1～12g/日（単独投与 10 例） チオプロニン：25～3,600mg/日（10 例、重曹併用） D-ペニシラミン：100～1,000mg/日（7 例、重曹併用）
併用治療	1) 飲水療法の指導 2) 重曹投与による尿アルカリ化療法 3) メチオニン制限食を奨励

4. 有効性の結果

4-1：結石の溶解効果

① D-ペニシラミンを投与した 3 例に結石が消失した。（表 1）

この 3 例の尿中シスチン排泄量は、平均 247.0mg/gCr と他の症例（平均 636.5mg/gCr）に比し、有意に低かった（ $P<0.01$ ）。

表 1. 薬物療法により結石が消失した症例

イニシャル	年齢/性別	結石形成部位	尿中シスチン排泄量 (mg/gCr)	処方内容 (1 日量)	器質的疾患	結石消失までの期間 (ヵ月)
MF	17 歳 3 ヶ月/女	左腎盂	138	重曹 4g D-ペニシラミン 400mg	膀胱尿管逆流症	18
TS	4 歳 10 ヶ月/男	左腎盂	326	重曹 2g D-ペニシラミン 300mg		14
HA	2 歳 2 ヶ月/男	右腎盂	277	重曹 3.5g D-ペニシラミン 300mg		17

② 2 年以上の経過で、0.35 個/人/年以上の尿中シスチン排泄量

1 群（結石形成頻度が 0.35 未満）：平均 514.0 ± 537.8 mg/gCr（3 例）

2 群（結石形成頻度が 0.35 以上）：平均 494.5 ± 187.6 mg/gCr（6 例）

尿中シスチン排泄量に両群間で有意差はみられなかった。

4-2：結石形成の予防効果

15 例の結石形成頻度は、0～1.5（平均 0.55）個/人/年であった。

6 ヶ月男児において、尿中シスチン排泄量は 1130mg/gCr であった。2 回の尿管切石術を施行し、薬物療法により尿中シスチン濃度は $2245 \mu\text{mol/L}$ （539mg/L）から $247 \mu\text{mol/L}$ （59mg/L）と結石予防濃度（ $\leq 1250 \mu\text{mol/L}$ 、300mg/L）まで低下した。その後、月 1 回の外来受診により十分な水分摂取と良好なコンプライアンスを厳守し 8 歳現在でも結石形成（再発）はみられていない。（図 1）

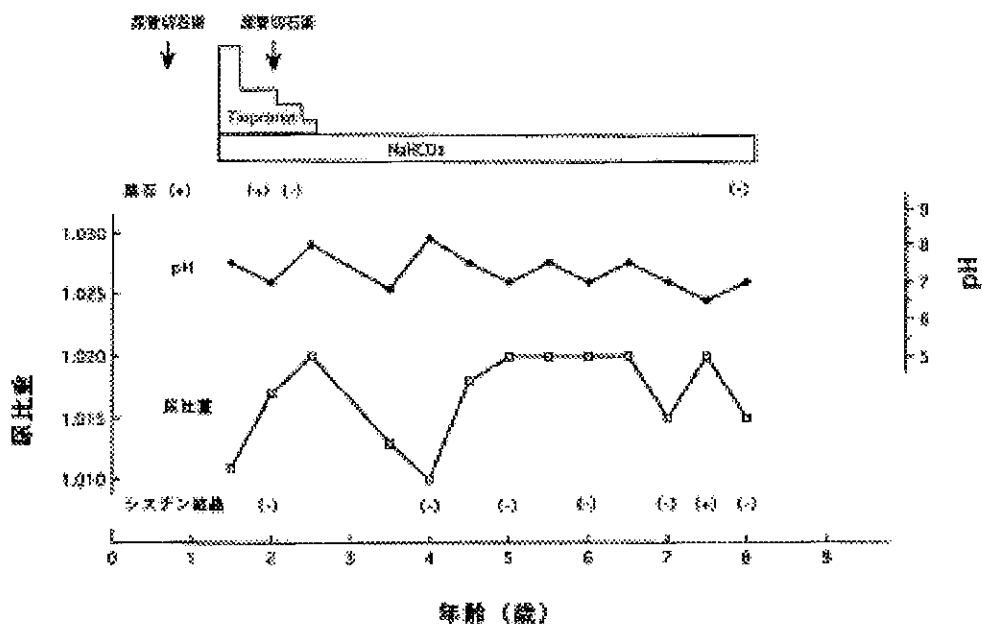


図 1. 結石形成（再発）がなく経過している症例

4-3：成人期まで経過観察されている症例の結石形成（再発）

年齢が 20 歳以上まで経過観察した症例は 6 例であった。これら 6 例の結石形成（再発）、形成時年齢および年間平均外来受診回数を示した。（図 2）

2 歳、6 歳、27 歳時に 1 例ずつ結石の形成がみられ、さらに 17～20 歳には 6 例全例に結石形成（再発）がみられた。この時期に水分摂取を怠りコンプライアンスが低下した症例がみられた。これらの年間平均外来受診回数は、結石形成（再発）前の 16 歳前後に減少した。

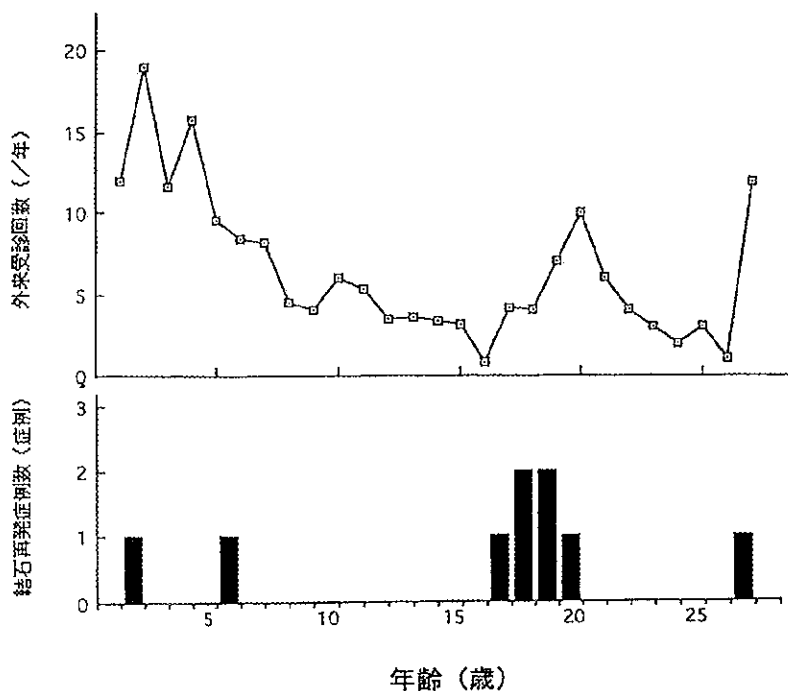


図 2. 結石形成（再発）と平均外来受診回数

5. 安全性の結果

チオプロニンを投与した 10 例中 3 例 (30.0%)、D-ペニシラミンを投与した 7 例中 6 例 (85.7%) に副作用がみられた。特に、チオプロニン投与例に重篤なネフローゼ症候群がみられた。この症例は、チオプロニン投与後 76 日に浮腫および蛋白尿とともに発症し、投与中止により速やかに軽快した。

チオプロニン投与例の副作用：発疹、下痢、ネフローゼ症候群*（各 1 例）

D-ペニシラミン投与例の副作用：発疹（3 例）、下痢（2 例）、白血球数減少（1 例）

*表ト-45(2)参照（本概要 p149）

(5) 小児シスチン尿症患者へのチオプロニン錠の使用成績 (外国)

表 題	Cystinuria in Children 小児のシスチン尿症
著 者	Pavanello, L., Rizzoni, G., Dussini, N., Zacchello, G. et. al
所 属	Clinica Pediatrica e Clinica Urologica, Università di Padova, Italia
文 献	Eur. Urol., 7, 139-143 (1981)

1. 要約

小児シスチン尿症患者 7 例 (20 ヲ月～10 歳 8 ヲ月) を 1970 年～1979 年 (昭和 45 年～54 年) まで臨牀的に觀察した。5 例で外科的治療およびチオプロニン錠投与が有効であった。残りの 2 例ではシスチン結石が形成された。チオプロニン錠は有効ではあったが、1 日 50mg/kg 以上でネフローゼ症候群がみられた。小児では、尿中シスチン排泄量を 200mg/日以下に維持することは必ずしも安全とはいえなかった。尿アルカリ化および飲水療法は重要な治療法である。

2. 患者背景

患者数	小児シスチン尿症患者7例（男5例、女2例）
施設数	1
年齢	20ヵ月～10歳8ヵ月（平均5.7歳）
既往歴	1)外科的治療歴 あり：6例（術後、チオプロニン錠投与） なし：1例（チオプロニン錠投与のみ） 2)結石部位 両側尿路結石4例、片側尿路結石2例、 膀胱結石、その後に右腎結石1例
確定診断	未記載
合併症	未記載

3. 方法

投与量	尿中シスチン排泄量が 200mg/日未満に維持されるように設定 10mg/kg から投与開始
併用治療	1)尿が pH6.5～7 に維持されるように重曹投与 (pH6.5 以下の場合) 2) 飲水療法の指導 3) 蛋白制限療法なし

4. 有効性の結果

4-1: 結石の溶解効果

症例 1 は結石数が減少した。

症例 2 は術後 4 ヶ月間投与により残存結石が消失した。

4-2: 結石形成の予防効果

症例 3、4 および 5 は、術後 21、36 および 56 ヶ月間、結石形成はみられなかった。

症例 6 は、術後には結石がみられなかったが、その後 3 年間観察されておらず、また、両親が 1 日 5mg/kg に減量していた。その後、右腎に結石形成がみられ、尿中シスチン排泄量は 716mg/日であった。

症例 7 は、膀胱結石術後 30 日で尿中シスチン排泄量は 190mg/日であった。術後 5 ヶ月で右腎結石がみられたため、腎盂切石術が行われた。その後は、1 日 20mg/kg から 40mg/kg に増量した。その後、12 ヶ月間結石形成はみられなかった。

表 1. チオプロニン錠による結石の溶解効果および結石形成の予防効果

症例 No.	1 日投与量 (mg/kg)	投与期間 (月)	尿中シスチン排泄量(mg/日)		結石
			投与前	投与後	
1	18~20	40	317	141	減少
2	20~100	39	386	153	完全溶解
3	13~20	21	716	95	再発なし
4	30	36	226	119	再発なし
5	30~85	56	500	250	再発なし
6	12~5	65	360	716	再発
7	20	22	170	76	再発

5. 安全性の結果

1 例で一過性の味覚障害がみられた。また、他の 1 例で 1 日 40mg/kg 投与により、軽度な下痢がみられたが、減量により、症状は消失した。

85~100mg/kg の長期投与により、ネフローゼ症候群が 2 例にみられた。中止により症状は消失した。その後、低用量から再投与したが、副作用はみられなかった。

4. 国内外で実施された臨床使用成績（参考資料）のまとめ

有効性については、チオプロニン錠投与により、尿中シスチン排泄量の低下と、それに伴う尿中シスチン濃度の低下によって、尿中シスチンが過飽和状態(250mg/L 以上)になることを防ぎ、結石の形成または増大を予防することが示された。さらに、チオプロニン錠によりシスチン結石の溶解が可能である症例を認めた。また、チオプロニン錠による尿中シスチン排泄量の低下作用は化学反応に基づくものであるため、小児においても同様な作用が認められた。

安全性については、延べ 348 例中（111～145 頁）、重篤な副作用はネフローゼ症候群 4 例^{123, 140, 144 頁}、再生不良性貧血 1 例^{126 頁}であった。ネフローゼ症候群 4 例中 3 例は小児にみられており、他の 1 例は年齢不明であった。ネフローゼ症候群発現時の投与量は 1 例^{123 頁}が 1 日 36.4mg/kg(年齢不明)、2 例^{144 頁}が 85～100mg/kg(小児)および 1 例^{140 頁}が 1 日 111mg/kg(4 歳男)であった。一方、再生不良性貧血に関して詳細は不明であった。なお、ネフローゼ症候群に関しては、既に市販のチオラ錠添付文書（使用上の注意 5. 小児等への投与、の項）に記載し、注意を喚起している。

次に、第Ⅲ相試験（長期投与）において、1 日 2,000mg 投与例は 3 例であった。また、小児は対象外であったため、チオプロニン錠 2,000mg 以上投与例および小児への投与例に関する情報が十分とはいえない。そこで、これらの情報を補強する目的で、以下に、日本における使用例一覧を示した。また、米国臨床試験における小児シスチン尿症患者への使用例一覧も示した。

日本における1日2,000mg以上の投与例のうち、症例ごとの有効性および安全性情報の報告例を表ト-44(1)に示した。計6例であり、投与量は1日2,000mg～2,800mgであった。すべての症例において、2,000mg以上で尿中シスチン排泄量が低下した。また、安全性については、すべての症例で副作用はみられなかった。

表ト-44(1) シスチン尿症患者へのチオプロニン錠1日2,000mg以上の使用例一覧(文献情報)

資料番号	年齢/性別	1日投与量 (mg)	尿中シスチン排泄量 (mg/日)	安全性情報	投与期間
118頁	50歳/男	1,200	267	副作用なし	49ヵ月
		2,000	246		
		2,800	96～170		
	27歳/男	0	844	副作用なし	55ヵ月
		1,200	504		
		2,000	90		
		2,800	38		
	15歳/男	0	941	副作用なし	69ヵ月
		1,600	454		
		2,400	109		
	32歳/男	0	730	副作用なし	53ヵ月
		1,200	661		
		2,000	377		
		1,200	178		
	25歳/男	0	560	副作用なし	39ヵ月
		1,200	—		
		600	159		
		1,200	396		
		2,400	161～325		
	27歳/女	0	673	副作用なし	39ヵ月
		1,200	496		
		2,000	327		
		術後800	202		

なお、市販後調査における安全性情報を表ト-44(2)に示した。重篤な副作用として顆粒球減少症(投与量:2,400mg)が1例報告されている。

表ト-44(2) シスチン尿症患者へのチオプロニン錠1日2,000mg以上の使用例(市販後調査)

No.	年齢/性別	副作用	1日投与量 (mg)	投与期間	発現時期	転帰	併用薬
1	44歳/男	顆粒球減少症	2,400	21日	投与後 20日	回復(中止後7日)	ウラリットU チアトン インダシン ガスコン

また、日本における小児シスチン尿症患者（15 歳未満）への投与例のうち、症例ごと
の有効性および安全性情報の報告例を表トー45(1)に示した。計 6 例であり、投与量は
1 日約 10～100mg/kg であった。すべての症例において、尿中シスチン排泄量が低下した。
また、安全性については、すべての症例で副作用はみられないか発現が特定できなかった。

表トー45(1) 小児シスチン尿症患者へのチオプロニン錠の使用例一覧(文献情報)

資料番号	年齢/性別	1日投与量		尿中シスチン排泄量 (mg/日)	安全性情報	投与期間
		(mg)	(mg/kg) #			
115頁	10歳/男	0	0	726.5	小児3例を含む13例中3 例で治療開始7～10日 後に発熱、蕁麻疹、発 疹がみられたが中止後 直ちに消失した。1日 10mgの少量から再投与 し、漸増した。その後 副作用はみられず継続 投与できた。長期投与 中に13例中1例に一時 的な血清鉄の低下がみ られたが、継続投与中 に回復した。	7ヵ月
		900	26.5	434.4		
		1,200	35.3	399.1		
	12歳/男	0	0	619.5		7ヵ月
		900	21.0	554.0		
		1,200	28.0	452.7		
	14歳/男	0	0	831.6		7ヵ月
		900	17.2	606.0		
		1,200	22.9	498.3		
118頁	2歳/男	0	0	191	副作用なし	35ヵ月
		400	17.2	108		
		800	63.0	86		
		1,200	94.5	41～129		
	7歳/男	0	0	351	副作用なし	41ヵ月
		600	24.6	197		
		900	36.9	126		
		1,200	49.2	64		
		1,600	67.6	66		
	11歳/男	0	0	438	副作用なし	19ヵ月
		700	18.4	179		
		500	13.1	195		

#保険医療局「国民栄養の現状（平成 9 年国民栄養調査成績）」に記載の年齢・性別体重を参考に体重 1kg
当りの投与量を算出。（2 歳男：12.7kg、7 歳男：24.4kg、10 歳男：34.0kg、11 歳男：38.1kg、12 歳
男：42.8kg、14 歳男：52.4kg）

なお、市販後調査における安全性情報を表トー45(2)に示した。重篤な副作用としてネ
フローゼ症候群（投与量：111mg/kg）が 1 例報告されている。

表ト-45(2) 小児シスチン尿症患者へのチオプロニン錠の使用例(市販後調査)

No.	年齢/性別	副作用	1日投与量		投与期間	発現時期	転帰	併用薬
			(mg)	(mg/kg)				
1*	4歳/男	ネフローゼ症候群(嘔吐、尿量減少、浮腫)	1,000 2,000	55 111	43日 119日	2,000mg 投与後 77日	回復(中止後13日)	炭酸水素ナトリウム

*本症例は、140頁におけるネフローゼ症候群発現症例

体重:18.0kg、身長:103cm

一方、米国臨床試験における小児シスチン尿症患者について、表ト-46に示した。18歳未満を小児として分類しており、9~16歳の計10例について検討されている。症例ごとの尿中シスチン排泄量の推移および安全性に関する情報は不明であるが、投与量は1日9.1~33.7mg/kg(平均18.35mg/kg)であった。

表ト-46 小児シスチン尿症患者#へのチオプロニン錠の使用例一覧

(米国SBAより抜粋)

医療機関	年齢/性別	体重* (kg)	平均1日投与量	
			(mg)	(mg/kg)
Oregon Health Science Ctr.	9歳/女	57.4	1,080	18.8
UTHSCD-PMH	14歳/女	82.6	900	10.9
UTHSCD-PMH	14歳/男	45.0	900	20.0
Booth Memorial Med. Ctr.	14歳/女	62.5	800	12.8
Oregon Health Science Ctr.	15歳/女	43.5	1,467	33.7
Mayo Clinic	15歳/女	65.1	1,100	16.9
UTHSCD-PMH	16歳/男	59.5	1,350	22.7
UTHSCD-PMH	16歳/男	73.4	800	10.9
Washington U. Med. Ctr.	16歳/女	49.5	1,371	27.7
Washington U. Med. Ctr.	16歳/男	82.4	750	9.1

#米国では18歳未満を小児として分類し、9~16歳の計10例について検討された。これらの結果から、

米國小児シスチン尿症患者における開始用量は、1日15mg/kgを目安に設定すること、となった

*チオプロニンの平均1日投与量(1日量および1kg当りの投与量)より算出

【引用文献】

- 1) 大川順正：尿路結石症．泌尿器科MOOK，金原出版株式会社（東京都），1994，74
- 2) 吉田 修，他：シスチン尿症．尿路結石症外来，メジカルビュー社（東京都），126-131（1998）
- 3) 西村隆一：シスチン尿症．臨床泌尿器科，31，1045-1055（1977）
- 4) Siskind, M. S. et al.:Hyperlipidemia associated with alpha-mercaptopropionylglycine therapy for cystinuria. Amer. J. Kidney Dis., 19, 179-180（1992）
- 5) Rizzoni, G. et al.:Nephrotic syndrome during treatment with alpha-mercaptopropionylglycine. J. Urol., 122, 381-382（1979）
- 6) 西村隆一：シスチン尿症とシスチン結石－泌尿器科の立場から－．腎と透析，臨時増刊，373-380（1987）
- 7) Stanton, J. et al.:Treatment of Cystinuria with α -mercaptopropionylglycine: A Preliminary Report with Some Notes on Column Chromatography of Mercaptans. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 129, 927-932（1968）
- 8) Harber J. A. et al. : Comparison of 2-mercaptopropionylglycine and D-penicillamine in the treatment of cystinuria. J. Urol., 136, 146-149（1986）
- 9) Koide, T. et al. : Conservative treatment of cystine calculi : Effect of oral alpha-mercaptopropionylglycine on cystine stone dissolution and on prevention of stone recurrence. J. Urol., 128, 513-516（1982）
- 10) ・ 漢彬，他：シスチン結石溶解に関する臨床的ならびに実験的検討．岐阜医学紀要，28，544-572（1980）
- 11) King, J. S. Jr.:Treatment of Cystinuria with α -mercaptopropionylglycine : A Preliminary Report with Some Notes on Column Chromatography of Mercaptans. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 129, 927-932（1968）