

クエン酸配合剤 (Uralyt-U®) の一般薬理作用

鳥取大学医学部薬理学教室 (主任 君島健次郎教授)

田 辺 恭 子・木 下 ゆか子・徳 吉 公 司・祝 部 大 輔
 小 林 龍 雄・赤 松 由美子・君 島 健次郎

General pharmacological study of citrate-citric acid combination (Uralyt-U®)

Kyoko TANABE, Yukako KINOSHITA, Kooji TOKUYOSHI,
 Daisuke HOURI, Tatsuo KOBAYASHI, Yumiko AKAMATSU
 and Kenjiro KIMISHIMA

*Department of Pharmacology, Tottori University
 School of Medicine, Yonago 683, Japan*

ABSTRACT

General pharmacological properties of sodium citrate, potassium citrate, and citric acid combination (Uralyt-U®, CG-120), an alkalogenic agent of urine, were investigated in mice, rats, guinea pigs and rabbits.

1. CG-120 did not show remarkable effect on the central and peripheral nervous system.
2. CG-120, at the high dose, showed a potentiating action on the respiratory-cardiovascular system and the isolated smooth muscle preparation, but at the low dose, CG-120 had no effects on those.
3. CG-120 had no action of local anesthesia, and showed no effect on prothrombin time.
4. CG-120 did not affect bile secretion, gastric juice secretion and gastric ulcers.

Based on the results obtained, general pharmacological actions of CG-120 were discussed.

(Accepted on November 18, 1985)

Uralyt-U® (CG-120) は1965年に西ドイツの Dr. Madaus 社で開発された sodium citrate, potassium citrate および citric acid の配合剤である。本剤は著明な尿アルカリ化作用を有し、その作用についてはすでに種々の基礎的な検討がなされ報告されている (水田ら, 1980; 水田ら, 1981; 細谷ら, 1980)。また本剤はアシドーシス, 痛風および高尿酸血症の治療における補助的な薬剤としてこれまでヨーロッパ各国において広く使用され (Pecherstonfer, 1968;

Dulce, 1976; Petrisch, 1977), 現在わが国でもこの方面での臨床試験が実施されている薬物である。また近年, 尿路結石の形成過程にクエン酸の役割が注目され (Pak ら, 1984; Pak ら, 1985; Meyer ら, 1975), 結石溶解剤としての効果も期待されている。

今回, 本薬物入手の機会を得たので, その一般薬理作用について種々検討を加えた。なお本薬物 (CG-120) は図1に示すように sodium citrate, potassium citrate および citric acid を2:2:1のモル

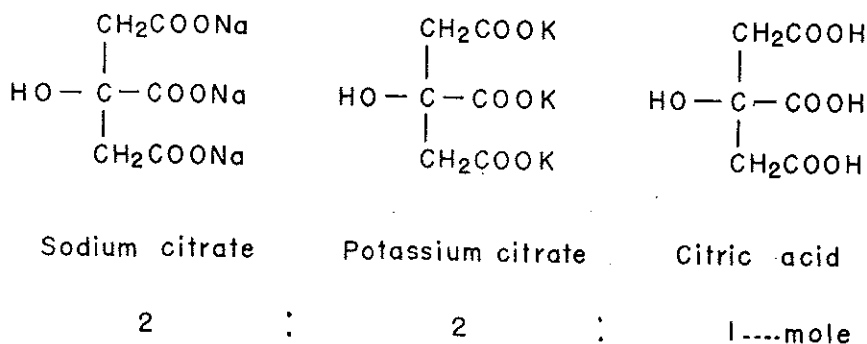


図 1. CG-120 の化学構造

比で混合した配合剤で (Dr. Madaus 社, 日本ケミファ KK) 精製水または生理食塩液に溶解して用いた。

実験方法

実験動物：

体重 20~30 g の ddY 系雄性マウス, 100~300 g の Wistar 系雄性ラット, 300~600 g の Hartley 系雌性モルモットおよび 2.5-3.5 kg の成熟ウサギを用いた。これらの実験動物は室温 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ にて飼育および実験を行った。飼料は日本クレア製飼育用固型飼料 (CR-2, CE-2) を用いた。また被検薬の投与は原則として経口投与で午前 9 時~10 時に行った。

実験方法：

1. 中枢神経系に対する作用

1) 自発運動量

感応コイルの共鳴回路を利用した自発運動量記録装置 (Animex activity meter, Farad Electronics, Sweden) を用い, 1 群 6 匹の雄性マウスをプラスチック製ケージに入れ, 自発運動量を経時的にカウントさせた。

2) 回転棒試験

直径 3 cm, 毎分 16 回転する回転棒を用い, 実験前日の 3 回の試行で毎回 3 分以上落下しなかったマウスを選んでおく。このマウスを 1 群 10 匹として被検薬各量の影響を 3 時間後まで調べた。

3) 懸垂試験

Courvoisier ら (1957) の方法に従い, 水平に張った針金にマウスの前肢だけで懸垂させ, 10 秒以内に少なくとも 1 側の後肢を針金にかけた場合を正常として判定を行った。1 群 10 匹として 3 時間後までの薬物の影響を調べた。

4) 睡眠増強作用

川崎 (1957) の方法に準じて 1 群 10~20 匹のマウスを用い, 被検薬投与 60 分後に pentobarbital

sodium 35 mg/kg 腹腔内注射し, 正向反射の消失を指標として睡眠の開始時間および持続時間に対する影響を調べた。

5) 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれん法

1 群 10~20 匹のマウスを用い, 角膜電極と Woodbury & Davenport (1952) の装置により 50 mA, 0.2 秒の頭部通電を行い, その際の強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE) の消失を指標として被検薬の各量応用 60 分後に実験を行った。

b) pentetrazol けいれん法

pentetrazol 95 mg/kg をマウスに皮下注射すると 5~15 分後に最小けいれん (minimal full seizure, MF) をおこし, ときにくり返したり続いて飛び上がった (jumping), ビーカー内を動きまわったり, もがくなどの興奮状態となり, 短時間の間代性けいれん (clonic convulsion, CL) をおこすものもあるが, 7~50 分後までに強直性屈曲けいれん (tonic flexor, TF) から強直性伸展けいれんをおこしてほぼ全例死亡する。抗けいれん作用の判定は MF 以上のけいれん消失を指標とした。なお本薬の最大作用時を 60 分として 1 群 10~20 匹のマウスを用いた。

6) 鎮痛作用

1 群 10 匹のマウスを用い, 実中研製の圧刺激装置を用い, 尾根部に水圧刺激を加えた際の, 仮性疼痛反射 (head turning, biting, vocalization) の閾値を指標とする Haffner (1929) 法により薬物応用 60 分後に実験を行った。

7) 体温に及ぼす影響

1 群 3 匹の成熟ウサギを用い, 押田式ウサギ固定器に固定して, ウサギ用サーミスター温度計を用いて直腸温を測定した。被検薬は静注し, 3 時間後まで測定した。

8) 脳波記録法

成熟ウサギを無麻酔のまま脳定位固定装置に固定し、直径 0.25 mm の絶縁ステンレス線を 2 本より合わせた双極電極を Gangloff & Monnier (1957) (皮質) および Sawyer ら (1954) (皮質下) の map を基準として、皮質 3 カ所 (前頭部, 頭頂部, 後頭部) および皮質下 4 カ所 (視床正中核, 視床下部, 中脳網様体, 背側海馬) に植込み、手術後約 1 週間たち全身状態の回復するのを待って実験に供した。

脳内各部の電気活動はこれらの電極よりペン書き 8 誘導脳波計に導き、毎秒 1.5 cm の速度で記録した。また皮質下の各所の刺激には同一電極を用い、刺激終了後はスイッチの切替えにより誘導電極として用いた。刺激には矩形波刺激を用いたが、その parameter はそれぞれの項で記す。

2. 呼吸, 循環系に対する作用

1) 生体位循環動態に及ぼす影響

体重 3 kg 前後の成熟ウサギを雌雄の別なく用いた。pentobarbital sodium 30 mg/kg 静注による麻酔下で固定し、呼吸はウサギ鼻腔口につけた熱感トランスジューサーにより、血圧は左頸動脈圧を高圧トランスジューサー (日本光電製, MPU-05) に導き測定した。また頸動脈血流量は右頸動脈にプローブを装着し、電磁流量計 (日本光電製, MF-26) により測定した。これらはすべてポリグラフに同時記録した。

2) モルモット摘出心臓乳頭筋に及ぼす影響

モルモットを放血致死させ心臓を取り出し、適当な長さの乳頭筋を弁膜および心室壁より切り離し、36~37°C の温血動物用 Ringer 液 40 ml を満たしたプラスチック製容器内に入れ、一端を固定し、他の一端を弾性等張トランスジューサーに連結し、その収縮をペン書きレコーダーで記録した。

3. 末梢神経系に対する作用

1) 腸管輸送能に及ぼす影響

1 群 6 匹のマウスを使用し、被検薬各量を経口投与 20 分後に、5% 炭末のアラビアゴム懸濁液 (10%) を動物当たり 0.2 ml 経口投与して 40 分後に頸椎脱臼法により致死させ、開腹して小腸全長に対する炭末の移行率を求めた。

2) 瞳孔に及ぼす影響

1 群 3 匹のウサギを用い、被検薬投与 3 時間後まで 30 分毎に、暗室内で 60W の光源から約 30 cm 離れたところで瞳孔に光を当て、瞳孔の大きさを対照群と比較した。

3) 摘出横隔膜神経筋標本に対する作用

体重 250 g 前後のラットをエーテル麻酔下に横隔膜神経とともに横隔膜を摘出し、37±2°C の Tyrode 液を満たしたマグヌス管に懸垂し、95% O₂+5% CO₂ の混合ガスを泡出させる。横隔膜神経のれん縮を煤紙上に描記させ、これに対する薬物の影響を調べた。

4. 摘出平滑筋標本に対する作用

1) モルモット摘出回腸標本に及ぼす影響

体重 300 g 前後のモルモットから摘出した回腸を常法に従いマグヌス装置に懸垂し、充分通気させた温度 30~32°C の Tyrode 液中で、ヘーベルを介して腸管運動を煤紙上に描記させた。収縮薬の acetylcholine および histamine に対する被検薬の影響を Tyrode 液に注入して調べた。

2) ラット摘出輸精管に及ぼす影響

体重 250 g 前後のラットの輸精管を摘出してマグヌス装置に懸垂した。混合ガス通気、35~37°C の Tyrode 液中でヘーベルを介して輸精管運動を煤紙上に描記させた。被検薬及び収縮薬の norepinephrine は直接 Tyrode 液へ注入した。

3) ラット摘出子宮標本に及ぼす影響

体重 220 g 前後のラットから摘出した子宮角切片をマグヌス装置に懸垂した。混合ガス通気、31±1°C の Locke-Ringer 液中で子宮運動を煤紙上に描記させ、自発運動に対する被検薬の影響および oxytocin による収縮に対する被検薬の影響を調べた。

5. その他の作用

1) 局所麻酔作用 (角膜反射作用)

1 群 3 匹の成熟ウサギを用い、押田式ウサギ固定器に固定し、両眼瞼の睫毛をハサミで切り取っておく。刺激毛を角膜面に垂直に立て、弓状に曲がるまで圧すると、角膜反射として瞬目が観察される。この反射のあることを確かめた後、一方の眼に被検薬 1, 2 および 5% 液を点眼 (1/3 皮下針を用いて 3 滴) し、約 15 秒間眼瞼を引きよせ薬物の流出を防いだ。その後 1 分毎に 5 分後まで刺激毛 (0.3 g, 1 g) で角膜を刺激し、まばたき反射の有無を調べた。

2) ストレス潰瘍に対する作用

Takagi ら (1968) および花田 (1976) の方法に準拠した。24 時間絶食させた 1 群 5 匹の体重 300 g 前後のラットに被検薬の各量を経口投与して、15 分後にプラスチック製の拘束ケージに 1 匹ずつ入れ、水温 26°C の恒温槽中に剣状突起の下端以下が浸るようにして 18 時間拘束した。ストレス解除 1 時間までにエーテル麻酔下で瀉血致死させた後胃を摘出し、大弯側に沿って切開し胃損傷の有無を肉眼的に判定した。

3) 血液凝固時間に及ぼす影響

体重 250 g 前後のラットを 1 群 3 匹とし、被検薬投与 60 分後に pentobarbital sodium 50 mg/kg 腹腔内注射による麻酔下で腹部大動脈より 3.8% クエン酸ソーダ存在下に 5 ml 採血し、3,000 rpm, 10 分間の遠心分離を行い血漿をとり、金井ら (1978) の方法によりプロトンピン時間測定用 PT-test Wako (トロンボプラスチン法, 和光純薬製) を用いて血液凝固時間を測定した。

4) 胆汁分泌に及ぼす影響

体重 250 g 前後のラットを 1 群 3 匹として用いた。pentobarbital sodium 40 mg/kg 腹腔内注射による麻酔下で、開腹して総胆管にポリエチレンチューブを挿入した。被検薬を経口投与して 4 時間までの胆汁流出量を測定し、さらに採取した胆汁を 70 °C で 24 時間乾燥し、その重量を測定した。

5) 胃液分泌に及ぼす影響

24 時間絶食の体重 300 g 前後のラットに被検薬を経口投与 2 時間後に幽門結紮を行い、4 時間後に胃を摘出し、分泌量, pH および酸度を測定した。

6) 胃腸管刺激作用

体重 350 g~450 g の雄性ラットを 1 群 3~4 匹として CG-120 の 500, 1000 および 2000 mg/kg を経口投与し、2~3 時間後エーテル麻酔により致死させ、胃および十二指腸を摘出し、その粘膜を実体顕微鏡で観察した。

実験成績

1. 中枢神経系に対する作用

1) 自発運動量に及ぼす影響

5~7 週齢のマウス (1 群 6 匹) を用い、Animex activity meter による自発運動量の測定を 6 時間後まで行ったが、CG-120 の 500, 1000, 2000 mg/kg の経口投与により自発運動量には全く影響が認められなかった (図 2)。

2) 回転棒試験 (rotarod test) に及ぼす影響

CG-120 を 500, 1000 および 2000 mg/kg 経口投与し、30 分, 1 時間, 3 時間後にテストを行ったが、2000 mg/kg 投与 3 時間後に 1 例が落下したのみで、他は全く影響が認められなかった (表 1)。

3) 懸垂試験 (traction test) に及ぼす影響

CG-120 の 500, 1000 および 2000 mg/kg を経口投与し、30 分, 1 時間, 3 時間後にテストを行ったが、表 2 に示すごとく全例落下例はなく、影響は全くみられなかった。

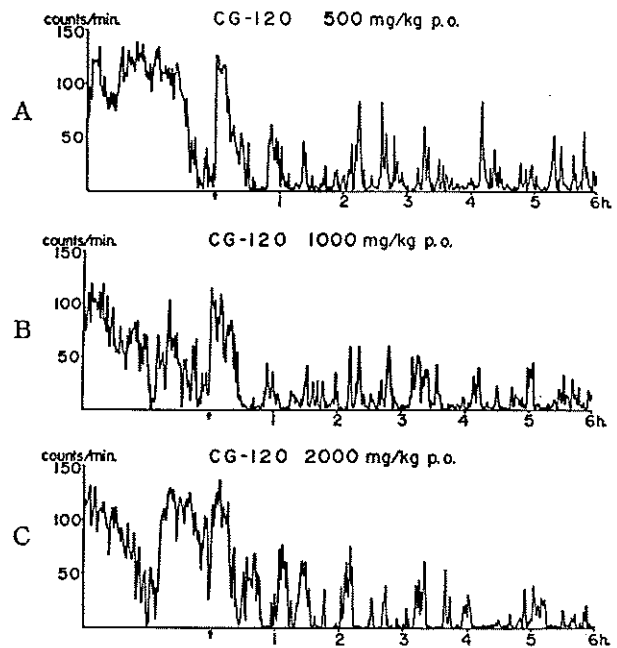


図 2. 自発運動量に対する CG-120 の影響

- A : CG-120 500 mg/kg 経口投与 (矢印で投与),
 B : " 1000 mg/kg 経口投与,
 C : " 2000 mg/kg 経口投与.

表 1. 回転棒試験 (rotarod test) に対する CG-120 の影響

用 量 (mg/kg)	例数	落 下 例 数		
		1/2	1	3時間
500	10	0	0	0
1000	10	0	0	0
2000	10	0	0	1

表 2. 懸垂試験 (traction test) に対する CG-120 の影響

用 量 (mg/kg)	例数	落 下 例 数		
		1/2	1	3時間
500	10	0	0	0
1000	10	0	0	0
2000	10	0	0	0

4) pentobarbital 睡眠に及ぼす影響

CG-120 の各量を経口投与した 60 分後に pentobar-

表 3. pentobarbital 睡眠時間に及ぼす CG-120 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	睡眠時間 (分, 平均±S.E.)	
		開 始	持 続
対 照	20	7.5±1.3	63.9±5.4
500	10	6.0±0.7	61.6±5.0
1000	15	6.3±0.9	59.9±6.5
2000	14	5.4±0.8	42.1±5.4*

*: p<0.01

bital sodium 35 mg/kg を腹腔内に注射し, 睡眠の開始および持続時間を対照と比べると, 表 3 に示すごとく CG-120 の各量投与群と対照群との間には最高量での持続時間の短縮以外は有意差はなく, ほとんど影響は認められなかった.

5) 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれんに対する作用

CG-120 の 500, 1000 および 2000 mg/kg 経口投与 60 分後に電撃を加えたが, 表 4 に示すごとく強直性, 間代性けいれんの発現率や持続時間, 致死例などにも影響は認められず, 抗けいれん作用もけいれん増強作用もみられなかった.

表 4. 最大電撃けいれんに対する CG-120 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	けいれん発現例			死 亡 例
		TF	TE	CL	
対 照	20	20	20	17	3
500	10	10	10	8	2
1000	20	20	20	18	2
2000	20	20	20	17	3

TF: tonic flexor 強直性屈曲けいれん,

TE: tonic extensor 強直性伸展けいれん,

CL: clonic convulsion 間代性けいれん (表 5 も同じ).

b) pentetrazol けいれんに及ぼす影響

同じく CG-120 の各量の経口投与 60 分後に pentetrazol 95 mg/kg を皮下注射し, けいれんの発現状態を調べたが, 表 5 に見られるごとくけいれんの発現状態, 死亡例とも対照とほぼ同程度で, 抗けいれん作用, けいれん増強作用とも全く認められなかった.

表 5. pentetrazol けいれんに及ぼす CG-120 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	けいれん発現例				死 亡 例
		MF	CL	TF	TE	
対 照	20	20	3	19	19	19
500	10	10	2	10	10	10
1000	20	20	3	20	20	20
2000	20	20	3	20	20	20

MF: minimal full seizure 最小けいれん.

6) 鎮痛作用

CG-120 の 500, 1000 および 2000 mg/kg 経口投与 60 分後に Haffner 法による圧刺激を加え, 鎮痛作用の有無を検討した. 結果は表 6 に示すごとく CG-120 各量投与による鎮痛作用は認められなかった.

表 6. Haffner 法によるマウスの鎮痛効果

用 量 (mg/kg)	例 数	閾 値 上 昇 率 (%, 平均±S.E.)
対 照	10	100 ± 3.0
500	10	105.1± 6.7
1000	10	103.6±11.1
2000	10	90.5± 9.8

有意差なし

7) 体温に及ぼす影響

ウサギの直腸温を経時的に測定し (投与前, 投与 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間後), これに対する CG-120 各量静脈内投与の影響を調べたが, 表 7 に示すとおり対照群と CG-120 投与の各群との間に有意の差はなく, 直腸温に対する影響は全く認められなかった.

表 7. ウサギの直腸温に及ぼす CG-120 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	直 腸 温 (°C, 平均)				
		投与前	1/2	1	2	3 時間
2	3	38.3	38.4	38.4	38.6	38.3
5	3	39.0	38.9	38.7	38.9	39.1
10	3	38.5	38.5	38.1	38.3	38.5
20	3	38.8	38.8	38.7	38.7	38.7

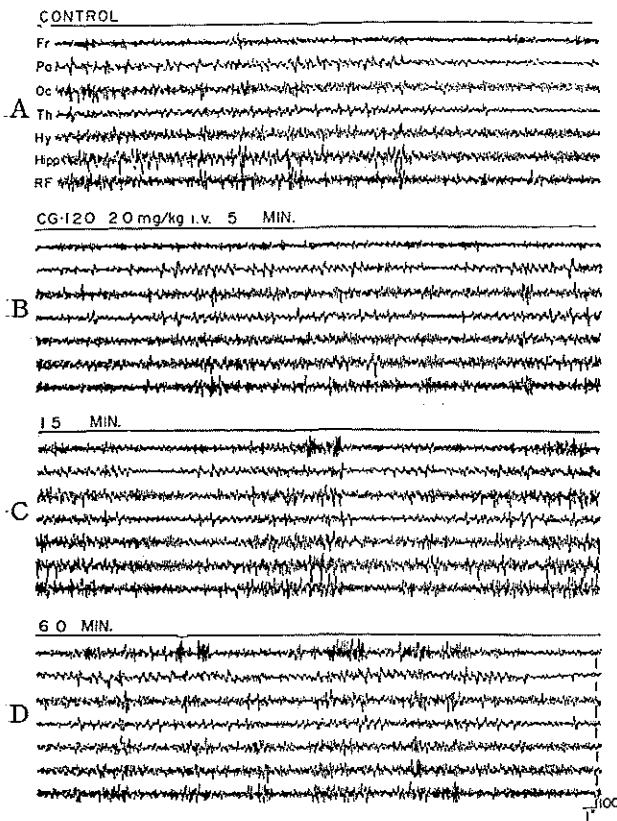


図 3. 自発脳波に及ぼす CG-120 の影響

- A : 対照,
- B : CG-120 20 mg/kg 静注 5 分後,
- C : 15 分後,
- D : 60 分後.

脳波は上から皮質 3 カ所 (前頭部, 頭頂部, 後頭部) と視床, 視床下部, 海馬, 中脳網様体からの誘導 (図 4, 5 も同じ).

8) ウサギ脳波に及ぼす影響

慢性電極植込みウサギを用い, 自発脳波および中脳網様体刺激による覚醒反応, さらに背側海馬刺激による海馬後放電に対する CG-120 の影響を調べた.

a) 自発脳波に及ぼす影響

CG-120 の 2, 5, 10, 20 mg/kg および 50 mg/kg の各量をそれぞれ 2~3 例のウサギに静注したが, 2~20 mg/kg 応用例では皮質脳波, 深部脳波ともに全く影響は認められず (図 3), 50 mg/kg 投与の 1 例のみが注射直後から数分後にかけて速波成分の増加が認められた (図 4).

b) 中脳網様体刺激による脳波覚醒反応

中脳網様体上行賦活系 (reticular ascending activating system) を 100 Hz, 1 msec, 0.5-2.5 V

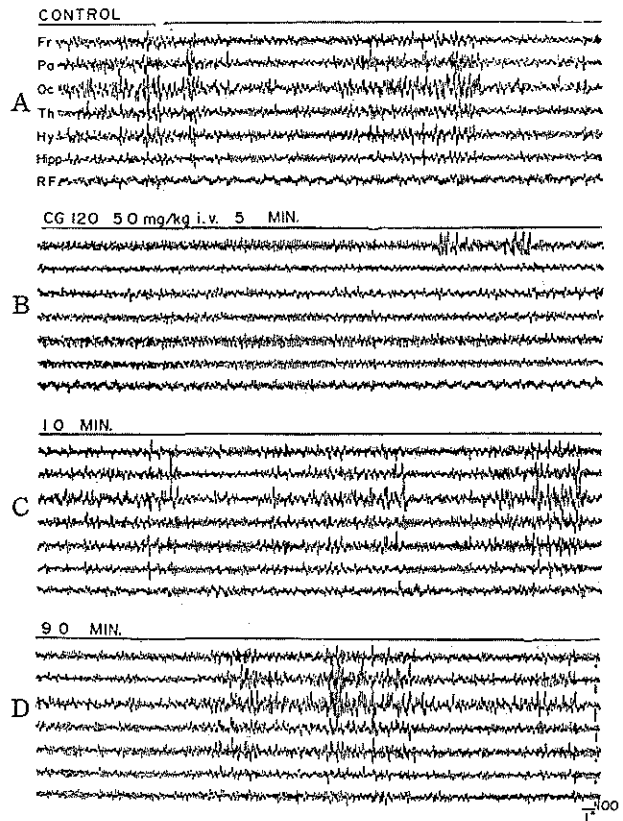


図 4. 自発脳波に及ぼす CG-120 の影響

- A : 対照,
- B : CG-120 50 mg/kg 静注 5 分後,
- C : 10 分後,
- D : 90 分後.

の矩形波で 7 秒間電気刺激すると, 皮質脳波には刺激中あるいは刺激後もしばらく続く低振幅速波の非同期化 (desynchronization) がみられる.

この覚醒反応に対し CG-120 20 mg/kg の静注を 2 例行ったが, 60 分後に至るまで覚醒反応には全く影響が認められなかった (図 5).

c) 海馬後放電

背側海馬を 100 Hz, 1 msec, 1.0-3.0 V で 5~7 秒間刺激すると, 海馬の誘導に spike & wave など種々の形の特有な海馬後放電 (hippocampal after-discharge) が出現し, しばしば他の誘導に波及する (図 6).

これに対し CG-120 20 mg/kg を静注したものが 3 例あるが, うち 2 例は 60 分後に至るまで海馬後放電の持続時間および閾値には全く影響が認められず, 残りの 1 例は 40 分頃から持続時間の軽度の延長がみられたが, 90 分以後はほぼ対照と同程度までに回復し

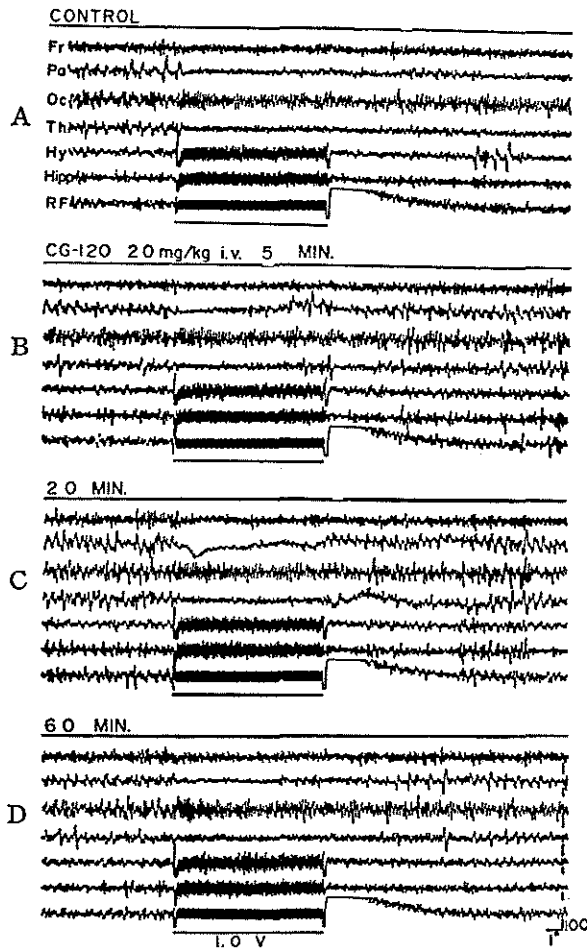


図 5. 中脳網様体刺激による覚醒反応に対する CG-120 の影響

- A : 対照 (下線のところで1.0 V の刺激),
 B : CG-120 20 mg/kg 静注 5 分後,
 C : 20 分後,
 D : 60 分後.

た.

2. 呼吸, 循環系に対する作用

1) 生体位循環動態に及ぼす影響

pentobarbital 麻酔ウサギに対する CG-120 の 2, 5, 10, 15, 20 mg/kg 静注の影響を調べた。2 mg/kg 静注の 4 例中 2 例に投与直後の一過性の呼吸抑制, 血圧の一過性の軽度下降 (5~15 mmHg, 20~30 秒で回復) および血流量の軽度減少 (10~15 ml/min) がみられたが, 心電図には全く変化がなく, また残りの 2 例には全く影響が認められなかった (図 7 A)。

5 mg/kg 投与の 5 例では, 直後に軽度の呼吸抑制を示した 1 例を除いて, 呼吸および心電図にはほとんど変化がみられなかったが, 血圧および血流量は 5 例

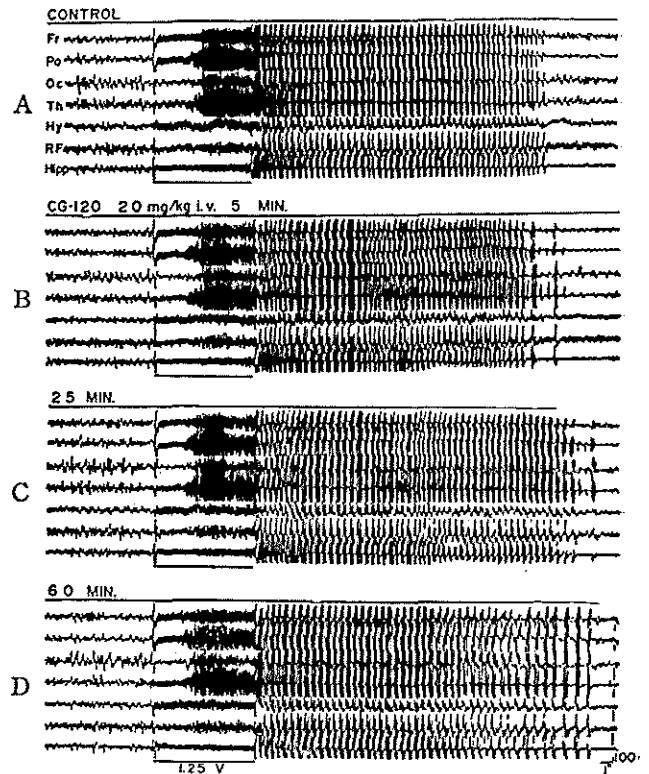


図 6. 海馬後放電に及ぼす CG-120 の影響

- A : 対照 (1.25 V 刺激による後放電と他部位への波及),
 B : CG-120 20 mg/kg 静注 5 分後,
 C : 25 分後,
 D : 60 分後.

脳波は皮質 3 カ所と視床, 視床下部, 中脳網様体, 海馬からの誘導。

のすべてに軽度の影響が認められた。すなわち, 血圧はいずれも注射直後から 15~30 秒間 (1 例のみ約 60 秒間) の軽度下降 (20~30 mmHg) を示し (図 7 B), この時期にほぼ一致して血流量も減少 (5~15 ml/min) したが, すべて一過性の変化であった。

10 mg/kg 応用の 3 例と 15 mg/kg, 20 mg/kg 応用の各 1 例, 計 5 例も 5 mg/kg 応用の際の変化とほぼ同様な軽度の血圧下降と血流量減少が認められたが, これらの変化は用量を増加してもそれ程強くは出現しなかった。なおこの際も心電図には全く影響が認められなかった (図 7 C)。

2) 摘出乳頭筋に対する影響

モルモットの摘出心臓の乳頭筋に対する CG-120 の影響を調べたが, 10^{-4} ~ 10^{-5} g/ml の濃度では全く影響がなく (図 8 A), 2×10^{-4} ~ 5×10^{-4} g/ml では中

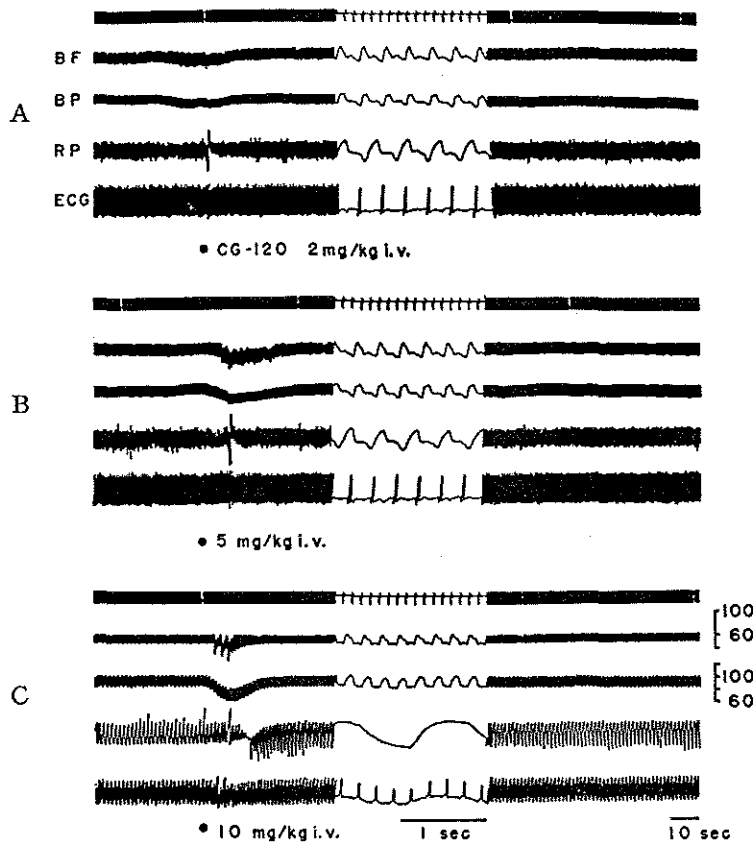


図 7. 呼吸・血圧に及ぼす CG-120 の影響

A : CG-120 2 mg/kg 静注 (●印で投与),
 B : " 5 mg/kg " ,
 C : " 10 mg/kg " .
 BF : 頰動脈血流量 (ml/min),
 BP : 頰動脈血圧 (mmHg),
 RP : 呼吸,
 ECG : 心電図.

等度の抑制 (図 8 B, C), 10^{-3} g/ml では著明抑制を来した (図 8 D). また電気刺激による収縮に対しても同様の影響がみられた.

3. 末梢神経系に対する作用

1) 腸管輸送能に及ぼす影響

CG-120 の 500, 1000, 2000 mg/kg の各量投与 20 分後に炭末懸濁液を経口投与すると, 表 8 に示すごとく対照に比べて腸管輸送能は明らかに亢進が認められたが, 3 用量間には有意差はみられなかった.

2) 瞳孔に及ぼす影響

CG-120 の 500, 1000 および 2000 mg/kg の投与では, 表 9 に示すように瞳孔径に対して全く影響を与えなかった.

3) 摘出横隔膜神経筋標本に対する影響

表 8. 腸管内炭末輸送に及ぼす CG-120 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	移 行 率 (%, 平均±S.E.)	対照群 との比 (%)
対 照 (5% acacia)	6	55.9±10.2	100
500	6	92.9±3.3*	166.2
1000	6	87.9±3.1*	157.2
2000	6	89.2±3.1*	159.6

* : $p < 0.05$

CG-120 の 10^{-4} および 2×10^{-4} g/ml を用いたが, 10^{-4} g/ml 溶液では収縮曲線には全く影響がなく $2 \times$

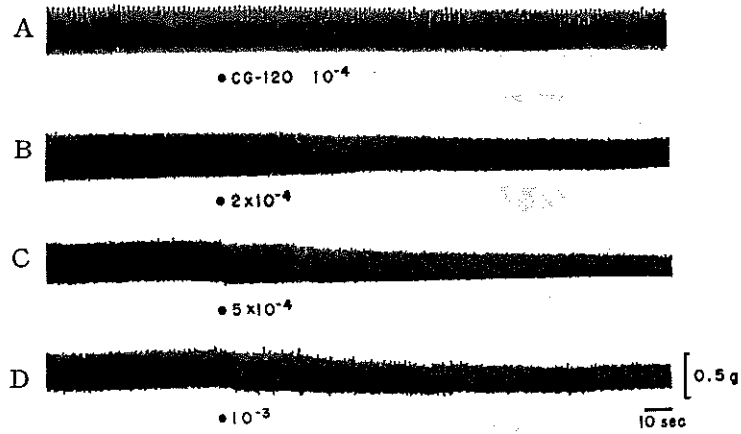


図 8. モルモットの摘出乳頭筋に対する CG-120 の影響
 A : CG-120 10^{-4} g/ml 応用 (●印で応用, Dまで同じ),
 B : " 2×10^{-4} g/ml 応用,
 C : " 5×10^{-4} g/ml 応用,
 D : " 10^{-3} g/ml 応用.

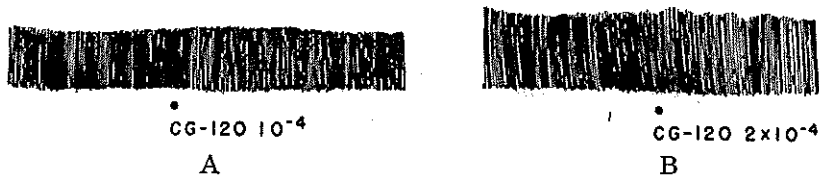


図 9. ラット横隔膜神経筋標本に対する CG-120 の影響
 A : CG-120 10^{-4} g/ml 応用 (●印で応用, Bも同じ),
 B : " 2×10^{-4} g/ml 応用.

表 9. ウサギ瞳孔径に対する CG-120 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	瞳 孔 直 径 (mm)				
		投与前	1/2	1	1.5	2時間
対 照	3	5-7	5-7	5-7	5-7	5-7
500	3					
1000	3	変化なし				
2000	3					

10^{-4} g/ml では振幅の極めて軽度の増大傾向を示すが、有意の差ではなかった (図 9)。

4. 摘出平滑筋標本に対する作用

1) モルモット回腸標本に及ぼす影響

acetylcholine $10^{-8} \sim 10^{-7}$ g/ml による回腸の収縮に対して、CG-120 の 10^{-4} , 10^{-5} g/ml の前処置では、acetylcholine の収縮には全く影響を与えなかった (図 10 A, A')。

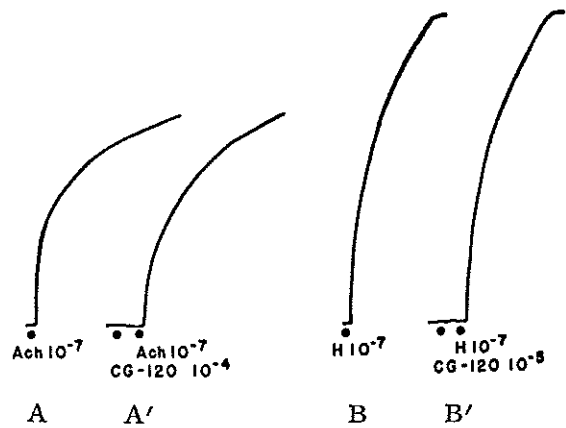


図 10. モルモット摘出回腸に及ぼす CG-120 の影響
 A : acetylcholine 10^{-7} g/ml 応用 (対照, ●印で応用),
 A' : CG-120 10^{-4} g/ml 前処置に acetylcholine 同量を応用,
 B : histamine 10^{-7} g/ml 応用 (対照),
 B' : CG-120 10^{-5} g/ml 前処置に histamine 同量応用.

また histamine 10^{-7} , 5×10^{-8} g/ml による収縮に対しても, CG-120 の 10^{-4} , 10^{-5} g/ml は全く影響がみられなかった (図 10 B, B').

2) ラット輸精管標本に及ぼす影響

norepinephrine 10^{-5} g/ml による輸精管の収縮に対し, CG-120 の 10^{-4} , 10^{-5} および 10^{-6} g/ml は全く影響を与えなかった (図 11).

3) ラット摘出子宮標本に及ぼす影響

まず摘出子宮の自動運動に対して, CG-120 の 10^{-5} g/ml では全く影響が認められず (図 12 A), 10^{-4} g/ml ではほとんど変化のない場合が多いが, 5 例中 2 例に軽度の振幅の抑制 (約 20%) が認められた (図 12 B). また 10^{-3} g/ml の高濃度では著明な抑制 (80~100%) がすべての例に認められた.

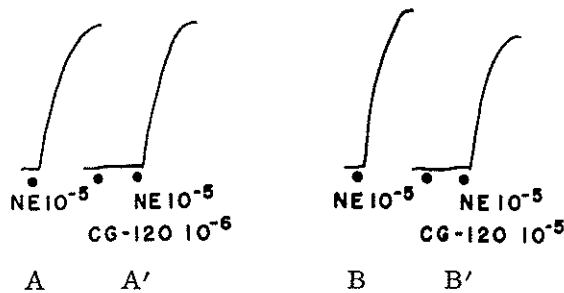


図 11. ラット摘出輸精管に及ぼす CG-120 の影響
 A : norepinephrine 10^{-5} g/ml 応用 (対照,
 ●印で応用, B' まで同じ),
 A': CG-120 10^{-6} g/ml 前処置に norepinephrine 同量応用,
 B : norepinephrine 10^{-5} g/ml 応用 (対照),
 B': CG-120 10^{-5} g/ml 前処置に norepinephrine 同量応用.

次に oxytocin 2×10^{-4} U/ml 応用による子宮収縮運動に対しては, CG-120 10^{-5} g/ml では全く影響を与えず, 10^{-4} g/ml ではすべての例で振幅の中等度の抑制 (40~60%) (図 12 C), 5×10^{-4} g/ml の高濃度では全例 90~100% の著明な抑制が認められた.

5. その他の作用

1) 局所麻酔作用

ウサギ角膜反射により CG-120 の局所麻酔作用を調べたが, CG-120 の 1, 2 および 5% (w/v) 溶液の点眼により反射の消失は 30 分後に至るまで全く認められず, 局所麻酔作用は認められなかった (表 10).

2) ストレス潰瘍に対する作用

CG-120 の 500, 1000 および 2000 mg/kg 投与群と対照群の胃潰瘍発生を比較したが, 表 11 に示すように潰瘍の発生に対する抑制作用も増強作用も認められなかった.

3) 血液凝固時間に及ぼす影響

CG-120 の 500 mg/kg 投与群と対照群の血液凝固時間を比較したが, 表 12 に示すごとく両群間には有意差は全く認められなかった.

表 10. ウサギ角膜反射に対する CG-120 の影響

用 量 例 (%)	数	角 膜 反 射					
		投与前	1	2	3	4	5分
1	3	—	—	—	—	—	—
2	3	—	—	—	—	—	—
5	3	—	—	—	—	—	—

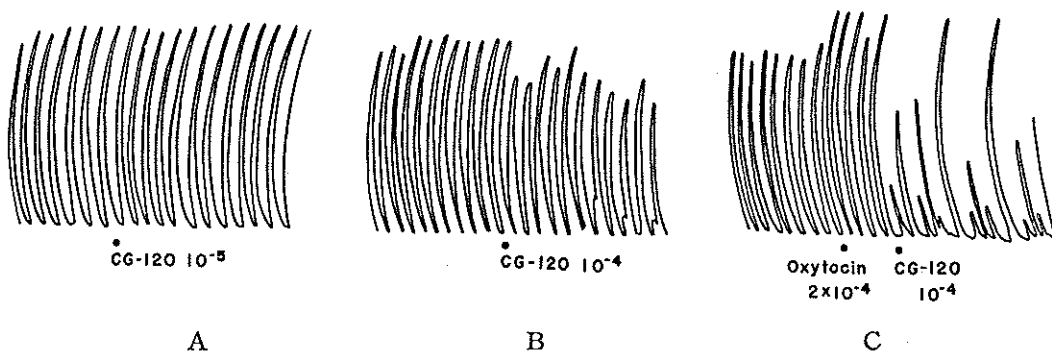


図 12. ラット摘出子宮運動に及ぼす CG-120 の影響
 A : CG-120 10^{-5} g/ml 応用 (●印で応用, C まで同じ),
 B : " 10^{-4} g/ml 応用,
 C : oxytocin 2×10^{-4} U/ml 前処置に CG-120 10^{-4} g/ml 応用.

表 11. ラットのストレス潰瘍に及ぼす CG-120 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	胃 粘 膜 の 変 化				
		0	I	II	III	IV
対 照	5				4	1
500	5				4	1
1000	5			1	4	
2000	5				4	1

胃粘膜変化（ストレス潰瘍）のスコア

0：正常の粘膜，

I：浮腫や充血が認められるが、びらんをおこしていないもの，

II：1～2個の点状びらんが認められるもの，

III：3～7個の点状または線状びらんが認められるもの，

IV：びらんが全体に及んで多数認められるもの。

表 12. ラット血液凝固時間に及ぼす CG-120 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	プロトロンビン時間 (秒, 平均±S.E.)
対 照	5	22.8±1.2
500	5	22.4±1.7

有意差なし

表 13. ラット胆汁分泌に及ぼす CG-120 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	胆 汁 分 泌 量 (ml/100 g 体重, 平均±S.E.)						乾燥重量 (mg/ml)
		投与前	1	2	3	4時間	計	
対 照	3	0.21±0.04	0.25±0.01	0.25±0.01	0.25±0.04	0.23±0.01	1.20±0.06	24.7±0.3
500	3	0.17±0.01	0.15±0.02*	0.19±0.06	0.21±0.04	0.17±0.01*	0.89±0.11	26.0±0.3*
1000	3	0.21±0.04	0.25±0.03	0.17±0.01**	0.25±0.01	0.23±0.01	1.10±0.06	22.5±0.1*

投与前値との間には各群有意差なし（対照群との間は*：p<0.05，**：p<0.01）

表 14. ラット胃液分泌に及ぼす CG-120 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	胃 液 分泌量 (平均, ml)	pH	酸 度 (mEq/l)
対 照	3	2.8	2.05	110.3
500	3	2.9	1.76	120.6
1000	3	3.1	1.98	112.6
2000	3	2.8	1.88	118.1

4) 胆汁分泌に及ぼす影響

CG-120 の 500 および 1000 mg/kg 投与群と対照群との比較を行ったが、CG-120 各量投与群の胆汁分泌量および乾燥重量は各群の投与前値との間には有意の差は認められなかったが、対照群との間には有意差が認められた（表 13）。

5) 胃液分泌に及ぼす影響

表 14 に示すごとく、CG-120 の各量投与群と対照群との間には、胃液分泌量、pH および酸度のすべてに有意の差は認められなかった。

6) 胃腸管刺激作用

実体顕微鏡による観察の結果、CG-120 の各量投与群ともラットの胃および十二指腸粘膜は正常で変化は認められなかった。

考 察

CG-120 は sodium citrate, potassium citrate および citric acid の配合剤であり、著明な尿アルカリ化作用を有する。痛風、尿路結石、腎機能障害などにみられる高尿酸血症に対して、尿をアルカリ化して尿酸排泄促進をはかるとともに尿における尿酸の溶解度を高めることが好ましいとされ、古くからクエン酸製剤が治療薬として使用されている（Eisenberg ら、1955）。また慢性腎不全または腎尿細管アシドーシス症候群など慢性代謝性アシドーシスの治療にもクエン

酸製剤が用いられている（Newell ら、1974）。通常これらの目的に用いられるクエン酸製剤は口腔粘膜に対する直接刺激作用や潰瘍性病変が知られている程度で、安全性が高いとされている。

今回 CG-120 の一般薬理作用についての種々の検討を行ったが、まず中枢神経系に対する作用の検討として、自発運動量、回転棒試験、懸垂試験、pentobarbital 睡眠、電撃および薬物けいれん、鎮痛効果、正常体温、脳波などに対する影響を調べたが、CG-120

の経口投与では 500, 1000, 2000 mg/kg の用量範囲では全く影響が認められず、わずかに脳波実験で 50 mg/kg の大量静注の際に軽度の覚醒パターンを示した例がみられたにすぎなかったが、この変化も軽度の血圧下降（後述）という末梢作用の反映と考えられ、今回の実験結果から CG-120 は中枢神経系に対して影響を及ぼさないものと考えられる。

次に呼吸、循環に対する作用を麻酔ウサギおよび摘出モルモット乳頭筋を用いて検討したが、生体位循環動態に対しては 2~20 mg/kg 静脈内投与の用量範囲では軽度の一過性の呼吸抑制と血圧下降 (10~30 mm Hg) が出現し、この時期にはほぼ一致して頸動脈血流量の減少が認められたが、心電図には全く異常が認められなかった。これらの影響は CG-120 中に含まれる K^+ イオンによる急性の作用と考えられるが、摘出乳頭筋の実験で高濃度の CG-120 が抑制効果を示すことから、上記の血圧下降は心収縮力に対する抑制作用がその主たる原因と思われるが、本剤の pH の影響も加味される可能性がある。しかしながら本薬は本来経口的に投与される薬物であることを考えると、呼吸、循環系に対する影響は極めて弱いものと推定される。

また末梢神経系に及ぼす影響を腸管輸送能、瞳孔、摘出横隔膜神経筋標本などを用いて検討したが、腸管輸送能は 500 mg/kg 以上の用量でいずれも亢進を示したが、用量依存性はなく、また自律神経の二重支配を受ける瞳孔に対しては全く影響がみられず、さらに横隔膜の神経筋標本に対しても影響がなかったことなどを考えると、CG-120 は末梢神経系に直接作用する薬物とは思われず、輸送能の変化は非特異的な作用によるものと推察される。

さらに摘出平滑筋に対する作用については、モルモット回腸、ラット輸精管およびラット子宮を用いて検討したが、回腸標本では CG-120 の 10^{-4} および 10^{-5} g/ml の濃度で変化が認められず、また histamine による収縮に対しても同濃度では全く影響しなかった。また輸精管に対しても同様に CG-120 の 10^{-4} ~ 10^{-6} g/ml では全く影響がなく、子宮運動に対しても CG-120 の 10^{-4} ~ 10^{-6} g/ml では全く影響がなく、oxytocin による子宮収縮に対してのみ 10^{-4} g/ml 以上の濃度で軽度の抑制が出現したが、このような高濃度でしかも oxytocin 収縮に対してのみ抑制がみられたことを考えると、この抑制作用は末梢神経に対する作用について述べたと同様非特異的なもので、CG-120 の内服によってはまずほとんど影響がないものと思われる。

その他局所麻酔作用、ストレス潰瘍に及ぼす影響、血液凝固時間、胆汁および胃液分泌作用などについても検討を加えたが、いずれの場合も影響は全く認められなかった。

結 論

CG-120 の一般薬理作用について検討を加えた結果、中枢神経系、末梢神経系に及ぼす影響はほとんど認められず、呼吸、循環系あるいは摘出平滑筋標本にみられた影響も大量で初めてみられることから、CG-120 の治療用量、ことに経口投与では極めて安全性の高い薬物であることが示唆された。

(本実験の生データ、記録文書等の資料は全て鳥取大学医学部薬理学教室にて保管する)

文 献

- 1) Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, I. (1957). Psychotropic drugs. Garattini, S. and Ghetti, V. Ed. pp. 371-339. Elsevier, Amsterdam.
- 2) Dulce, H. J. (1976). Stoffwechselalkalisierung als Therapieprinzip. Ther Wochenschr 26, 5518-5519.
- 3) Eisenberg, H., Conner, J. B. and Howard, J. E. (1955). A useful agent for oral alkali therapy. J Clin Endocrinol Metab 15, 503-507.
- 4) Gangloff, H. and Monnier, M. (1957). The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of anesthetized rabbit. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 9, 43-58.
- 5) Haffner, F. (1929). Experimentelle Prüfung schmerzstellender Mittel. Dtsch Med Wochenschr 55, 731-733.
- 6) 花田善行 (1976). 実験的ストレス潰瘍に対する中枢作用薬の影響. 米子医学雑誌 27, 283-292.
- 7) 細谷龍男, 米沢 博, 内藤裕郎, 河野英雄, 御手洗哲也, 松本 章, 酒井 記, 宮原 正 (1980). 痛風の腎障害の治療に関する研究 (第一報) 高尿酸症 rat に対する尿アルカリ化の効果. 尿酸 4, 65-75.
- 8) 川崎洋助 (1957). Methylhexabital 麻酔に対する aminohexan の影響. 米子医学雑誌 8, 175-

- 180.
- 9) Meyer, J. L. and Smith, L. H. (1975). Growth of calcium oxalate crystals. I. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitor. *Invest Urol* **13**, 36-42.
- 10) 水田 正, 西岡浩一郎, 佐藤 勝, 米沢 博 (1980). CG-120 (Uralyt-U®) の薬理学的検討 (第一報) 尿 pH および血清電解質に及ぼす影響. *尿酸* **4**, 56-64.
- 11) 水田 正, 西岡浩一郎, 佐藤勝, 米沢 博 (1981). CG-120 (Uralyt-U®) の薬理学的検討 (第二報) 尿 pH および尿中尿酸排泄量に及ぼす影響. *尿酸* **4**, 164-169.
- 12) Newell, G. B. and Stone, O. J. (1974). Irritant contact syomatitis in chronic renal failure. *Arch Dermatol* **109**, 53-55.
- 13) Pak, C. Y. C., Skurla, C., Brinkley, L. and Sakhaee, K. (1984). Augmentation of renal citrate excretion by oral potassium citrate administration. *J Clin Pharmacol* **24**, 19-26.
- 14) Pak, C. Y. C., Fuller, C., Sakhaee, K., Preminger, M. G. and Britton, F. (1985). Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* **134**, 11-19.
- 15) Pecherstonfer, M. (1968). Effects of uricosuric drugs for gout treatment. *Wien Klin Wochenschr* **80**, 750-754.
- 16) Petrisch, H. (1977). Results of conservative treatment. *Urology* **5**, 6-8.
- 17) Sawyer, C. H., Everett, J. W. and Green, J. D. (1954). The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J Comp Neurol* **101**, 801-824.
- 18) Takagi, K. and Okabe, S. (1968). The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Jpn J Pharmacol* **18**, 9-18.
- 19) Woodbury, L. A. and Davenport, V. D. (1952). Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. *Arch Int PharmacodynTher* **92**, 97-107.