頻尿に対する牛車腎気丸の効果

渡部　明彦，明石　拓也，藤内　靖喜
水野　一郎，永川　　修，布施　秀樹
国立大学法人　富山大学医学部泌尿器科学

THE EFFICACY OF GOSYAJINKIGAN FOR POLLAKISURIA

Akihiko WATANABE, Takuya AKASHI, Yasuyoshi FUJIUCHI,
Ichiro MIZUNO, Osamu NAGAKAWA, Hideki FUSE
The Department of Urology, Faculty of Medicine, National University Corporation, University of Toyama

We investigated the efficacy of Gosyajinkigan in 20 patients with prostatic disease, in whom pollakisuria was not improved by treatment with drugs for lower urinary tract symptoms. Four and 8 weeks after treatment, the urinary frequency was significantly improved during both daytime and night. The efficacy rates for diurnal frequency and nocturia were 45% and 65%, respectively. The International Prostate Symptom Score (IPSS) was decreased 4 weeks after treatment, and the parameters of uroflowmetry, the residual urine volume and quality of life score were improved 8 weeks after therapy. It was concluded that Goshajinkigan was effective for pollakisuria with prostatic disease, and the administration of the agent for 8 weeks or longer was needed to improve lower urinary tract symptoms.

(Hinyokika Kiyo **52**: 197-201, 2006)

Key words: Gosyajinkigan, Pollakisuria, Jitsu-Kyo-Syo

緒　　言

前立腺疾患に伴う蓄尿障害である頻尿，尿意切迫症状は通常の西洋医学的な内服治療に抵抗性なことは比較的多く経験される．これまで夜間頻尿は排尿のため2回以上覚醒する場合などさまざまな定義が用いられてきたが，最新の定義では夜間睡眠中に排尿のため1回以上覚醒する場合とされており[1]，QOL を低下させる最たる症状の1つとして考えられている．今回われわれは当科で下部尿路症状に対し内服治療を行っているにもかかわらず，頻尿症状の改善が不十分であった前立腺疾患に対し牛車腎気丸を併用しその効果につき検討したので若干の文献的考察を加え報告する．

対象と方法

2004年6月～2005年1月に当科で下部尿路症状にて内服治療中に頻尿症状の改善が不十分であった前立腺疾患20例（前立腺肥大症17例，前立腺炎3例）に対し，ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒（医療用）® [TJ-107] 7.5 g を1日3回食前または食間内服とし投与した．牛車腎気丸投与前，投与4週後，投与8週後の昼間および夜間排尿回数を比較検討した．効果判定は排尿回数が1回でも減少した場合を「効果あり」，改善が認められなかった場合を「効果なし」と判定した．牛車腎気丸投与前に IPSS，QOL score，尿流測定，残尿量測定を施行し，投与4週後，投与8週後に再検し頻尿以外の下部尿路症状に対する効果も比較検討した．前立腺重量は経直腸的超音波検査より得られた横経（a cm），縦経（b cm），前後経（c cm）より abc/2 (g) として計算した．実虚証判定は当科風間らが作成した実虚証判定ソフトを用い[2]，Table 1 に示す10項目（1質問10点満点）それぞれの点数を実虚証判定ソフトに入力してスコア化し，今回の検討ではスコアが50点以上を実証，49点以下を虚証とした．統計学的解析は Wilcoxon t-test，Fisher exact probability test を用いて行い，$p<0.05$ の場合統計学的に有意差ありとした．

尚，本剤投与についてはインフォームドコンセントを得てから開始した．

結　　果

年齢は平均73.2歳（51～85歳），前立腺重量は28.10±17.34（平均±標準偏差）g であった．牛車腎気丸投与前の内服薬は塩酸タムスロシン 0.2 mg 10例，ナフトピジル 50 mg 7例，酢酸クロルマジノン 50 mg 1例，塩酸プロピベリン 10～20 mg 6例であり，牛車腎気丸投与開始後も投与を継続した．実証は9例，虚証は11例であった．副作用は3例（15%）で認められ，動悸1例，便秘1例，寝汗1例であり動悸を生じた症例では4週間で投与を中止した．有効率は

Table 1. The questioning table of Jitsu-Kyo-Syo

実虚問診表

1．病人として元気のない方である　　病人として元気のある方である

0　5　10

2．虚弱体質または貧血　　筋肉質または固太りぎみの体質である

0　5　10

3．話し声に力と張りがない　　話し声に力と張りがある

0　5　10

4．疲れやすい方である　　疲れることはない

0　5　10

5．人より汗のかきやすい方である　　人より汗のかかない方である

0　5　10

6．食欲不振，動悸する　　食欲旺盛，動悸なし

0　5　10

7　下痢ぎみ，大便量多い（1日2回以上）　　便秘ぎみ，大便量少ない（2～3日に1回）

0　5　10

8．飲食すると時々下痢する　　飲みすぎても下痢しない

0　5　10

9．尿量が多い，尿の回数が多い　　尿量が少ない，尿の回数が少ない

0　5　10

10．咳するとき，弱々しい　　咳するとき，力強く激しい

0　5　10

昼間頻尿で9/20例（45%），夜間頻尿で13/20例（65%）であった．投与前，投与4週後，投与8週後で昼間排尿回数は7.73±3.58，6.88±2.28，6.40±2.09回，夜間排尿回数は4.40±2.39，3.10±1.47，2.74±1.74回と有意に減少していた（Fig. 1）．実虚証別での効果においては統計学的な有意差は認められなかった．尿流測定では投与前，投与4週後，投与8週後で最大尿流率（Qmax）は，8.78±5.13，11.45±11.12，11.96±8.62 ml/sec，平均尿流率（Qave）は4.34±3.03，5.31±4.99，5.33±4.11 ml/secであり，ともに投与8週後に有意に改善が認められた（Fig. 2）．残尿量においては投与前，投与4週後，投与8週後に39.67±61.71，28.71±39.35，27.53±31.97 mlと減少しており，投与8週後に有意に改善が認められた（Fig. 3）．IPSSは投与前，投与4週後，投与8週後で19.85±7.42，16.20±8.08，13.42±6.58点であり，投与4，8週後で有意に改善が認められたが，QOL scoreでは4.45±0.83，4.05±1.05，3.58±1.30点であり，投与8週後に有意な改善が認められた（Fig. 4）．IPSS項目別での検討では蓄尿障害の項目での改善が主で，残尿感，排尿間隔，排尿の我慢，夜間排尿回数の項目で投与4，8週後に有意な改善が認められ，尿線途絶の項目では投与8週後に有意な改善が認められた（Table 2）．

前立腺炎群のみでは3例と少なく比較検討できなかったが，前立腺肥大症群17例での検討では，昼間および夜間頻尿に対する効果は6/17例（35%），11/17例（65%）であり，投与前，投与4，8週後で昼間排尿回数は6.94±2.24，6.58±1.94，6.37±2.19回，夜間排尿回数は4.55±2.52，3.11±1.56，2.91±1.82回と昼間排尿回数は投与8週後に，夜間排尿回数は投与4．8週後で有意に減少していた（$p<0.01$）．投与前，投与4，8週後でQmaxは7.67±3.49，8.61±7.36，9.81±6.21 ml/sec，残尿量は46.31±64.86，33.66±40.81，32.5±32.54 mlでありともに投与8週後に有意に改善していた（$p<0.01$）．IPSSは投与

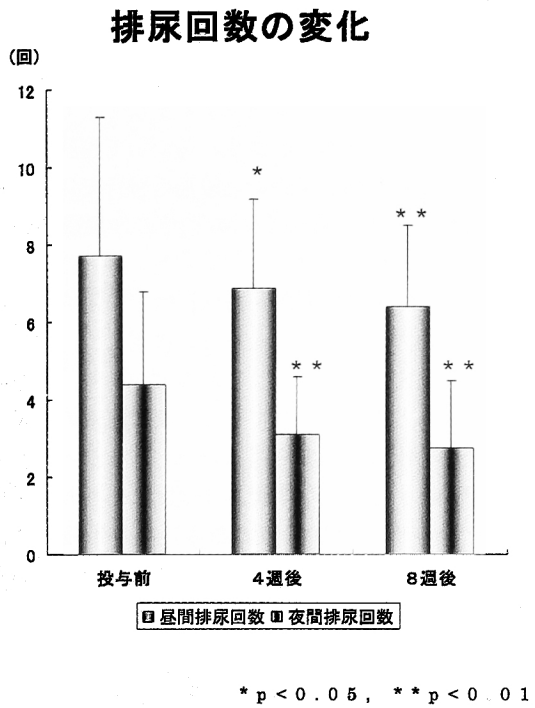

Fig. 1. Changes in the diurnal frequency and nocturia.

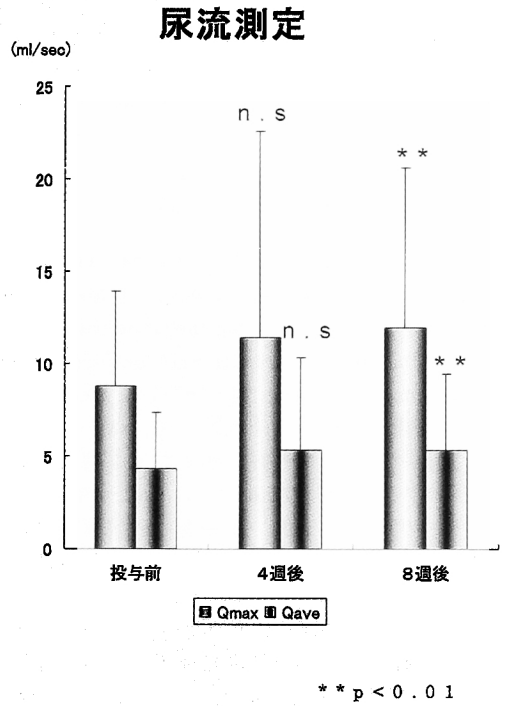

Fig. 2. Changes in maximal flow rate (Qmax) and average urinary flow rate (Qave).

前，投与4，8週後で19.41±6.23，16.65±8.31，13.88±6.73点で投与4，8週後に有意に改善が認められ（p<0.01），QOL score では4.29±0.77，3.94±1.08，3.43±1.31点で投与8週後に有意に改善が認められた（p<0.01）．

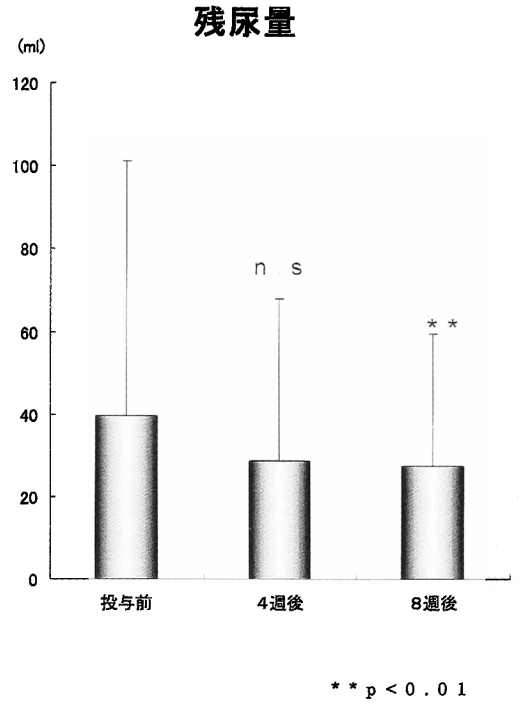

Fig. 3. Changes in residual urine volume.

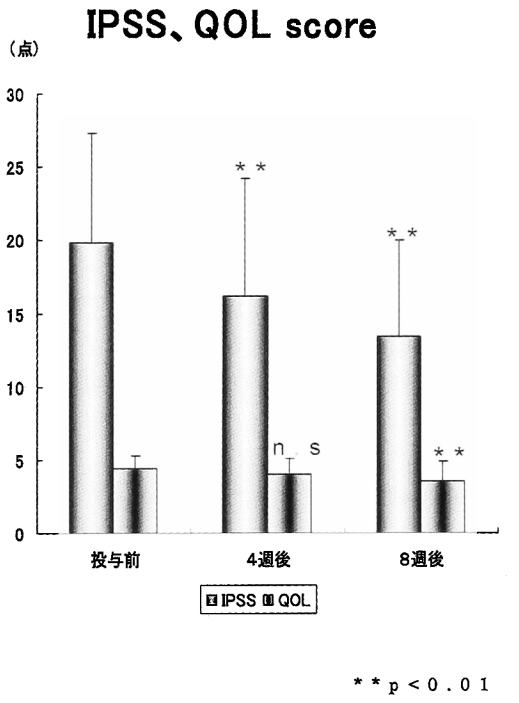

Fig. 4. Changes in IPSS and QOL score.

考　　察

牛車腎気丸は八味地黄丸に牛膝，車前子を加えた方剤であり，水毒，瘀血，腎虚に対する効果が補強され血液の循環改善作用を有するといわれている[3]　従来より泌尿器科領域では前立腺肥大症，慢性前立腺炎をはじめとして広く使用されてきた方剤であり，最近で

Table 2. Changes in scores of each item in IPSS

IPSS 各項目	投与前	投与4週後	投与8週後
1．残尿感	2.15±2.08	1.25±1.59*	0.84±1.17**
2．排尿間隔	3.70±1.84	2.70±1.78**	2.73±1.94**
3．尿線途絶	2.60±1.93	2.15±1.89	1.68±1.67**
4．排尿の我慢	2.45±1.76	1.85±1.59*	0.94±1.31**
5．尿勢	3.15±2.03	3.05±1.93	2.84±2.04
6．腹圧排尿	1.90±1.80	1.90±1.88	1.26±1.45
7．夜間排尿回数	3.80±1.24	2.95±1.23**	2.52±1.34**

Mean±SD *$p<0.05$, **$p<0.01$

は糖尿病性神経障害や癌化学療法による末梢神経障害に対する有効性も報告されており[4,5]その用途は広い．

諸家の報告では頻尿に対する効果は評価方法はさまざまではあるが比較的高く，昼間頻尿に対しては50～60％[6,7]，夜間頻尿に対しては52～76％[6~8,12]と報告されている．今回の検討でも昼間頻尿，夜間頻尿に対する有効率はそれぞれ45，65％であり諸家の報告同様その効果は高かった．また尿失禁，排尿困難，残尿量の減少，残尿感に対する有効性も報告されている[7,9]．当科の検討でも尿流率，残尿量の改善が認められたが，それらの効果は牛車腎気丸の駆瘀血作用が前立腺のうっ血腫脹を改善し，前立腺部尿道抵抗を減弱させることによるのではないかと考えられる．

下部尿路症状に対する牛車腎気丸の効果が現れるまでの投与期間に関しては諸家の報告をみても一定の見解は示されていない．今回の検討では頻尿に対する効果は投与4週後で認められたが，尿流量率，残尿量の改善は投与8週後で認められたことより下部尿路症状改善のためには少なくとも8週間投与が必要と考えられた．さらにQOL scoreの改善も8週間で認められたことより牛車腎気丸に関しては8週投与が妥当と思われた．

副作用の頻度は5～10％[6,9]と報告されており，特に牛車腎気丸の主成分である地黄による胃部不快感，便秘，下痢などの消化器症状が比較的多く，その他の症状としては自験例でも認められたが動悸，のぼせなどが出現することもある．抗コリン，Ca拮抗剤は緑内障を合併している症例や，排尿困難が強く残尿が多い症例などには使用が困難であり，口渇の副作用も比較的多いため，前立腺疾患に伴う蓄尿障害に対して投与しにくい場合がある．それらの薬剤に比べ牛車腎気丸は副作用も少なく，排尿障害の改善効果も認められるため前立腺疾患に伴う蓄尿障害に対して試みてよい薬剤といえる．

牛車腎気丸の作用機序については鈴木ら[10,11]が麻酔下イヌ生体位膀胱を用いた検討で，牛車腎気丸には律動的膀胱収縮の抑制および収縮振幅の低下作用，最大膀胱容量の増加作用がみられることを報告しており，作用の1つはコリン作動性刺激による膀胱収縮の抑制であるとしている．後藤ら[12]は牛車腎気丸は脊髄内ダイノルフィンを遊離させ，κオピオイド受容体を介した下行性抑制系の活性化に基づいて膀胱収縮頻度を抑制すると報告している．最近の報告ではC線維活動を抑制するとの報告[13]もありその作用機序があきらかになりつつある．

本来牛車腎気丸は中間証～虚証に対して用いる方剤で，比較的体力の低下した人あるいは老人で，腰部および下肢の脱力感，冷え，しびれなどがあり，排尿の異常に用いるとよいとされている．実虚証別の効果に関して今回の検討では有意差は認められなかった．その結果を考慮すると，牛車腎気丸は証にとらわれず比較的幅広い症例で投与可能であることが示唆されたが，今後さらに症例を積み重ね検討する必要性があると考えられた．

結　　語

西洋医学的な内服治療にて蓄尿症状である昼間頻尿，夜間頻尿の改善が不十分である前立腺疾患に対し牛車腎気丸は有効な方剤であると考えられた．また今回の検討より下部尿路症状改善のためには少なくとも8週間の投与が必要と考えられた．

本論文の要旨は第23回泌尿器科漢方研究会学術集会において発表した．

文　　献

1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The Standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. Neurourol Urodynam **21**: 167-178, 2002
2) 風間泰蔵，高峰利充，水野一郎，ほか：男子不妊症における実虚証判定と補中益気湯療法の効果について．日不妊会誌 **41**：151-158，1996
3) 明石拓也，水野一郎，布施秀樹：排尿困難の漢方治療．排尿障害プラクティス **12**：123-128，2004
4) 河盛隆造，亀井淳三，佐藤祐造，ほか：糖尿病性神経障害にみる知覚過敏の成因と治療―注目されてきたκオピオイドレセプターおよびNOの関与と牛車腎気丸―．Mebio **18**：106-115，2001
5) 関根秀明，高島　勉，田畑　務：パクリタキセルによる末梢神経障害に対する牛車腎気丸の応用―肺癌，乳癌，卵巣癌，子宮体癌における有用性を示す―．癌の臨 **51**：55-61，2005
6) 徳永周二，中嶋孝夫，山口一洋，ほか：排尿障害患者に対する牛車腎気丸の臨床的検討．西日泌尿 **54**：1067-1070，1992
7) 池内隆夫，井口　宏，吉川裕泰，ほか：尿路不定

愁訴症候群に対する漢方薬の薬効評価法に関する研究—牛車腎気丸の臨床的有用性の検討—　泌尿器外科 **9**：1207-1211，1996
8) 仁藤　博，中野敏彦，長瀬　泰，ほか：前立腺肥大症の夜間頻尿，尿失禁に対する牛車腎気丸の効果．漢方医 **25**：229-232，2001
9) 高木隆治：老齢者排尿障害（夜間頻尿）に対する漢方製剤の効果．現代医療学 **7**：241-244，1992
10) 鈴木孝憲，黒川公平，鈴木和浩，ほか：イヌ生体位膀胱機能に対する牛車腎気丸の作用．泌尿紀要 **42**：951-955，1996
11) 鈴木孝憲，東　洋臣，斎藤浩樹，ほか：牛車腎気丸のイヌ膀胱収縮に対する作用機序の検討．泌尿紀要 **43**：271-274，1997
12) 後藤章暢，白川利朗，日向信之，ほか：漢方薬の基礎研究と臨床応用—頻尿に対する牛車腎気丸の効果—．臨泌 **58**：301-306，2004
13) 西澤　理，本間之夫，井川靖彦，ほか：過活動膀胱治療の現状と今後の展望—解明されてきた漢方薬：牛車腎気丸の作用—．Mebio **21**：128-133，2004

(Received on June 13, 2005
Accepted on September 15, 2005)