

イヌ生体位膀胱機能に対する牛車腎気丸の作用

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 山中英寿教授)

鈴木 孝憲, 黒川 公平, 鈴木 和浩, 東 洋臣
大間千賀子, 今井 強一, 山中 英寿EFFECTS OF GOSHA-JINKI-GAN ON THE FUNCTION OF
THE URINARY BLADDER IN ANESTHETIZED DOGSTakanori SUZUKI, Kohei KUROKAWA, Kazuhiro SUZUKI, Hiroomi HIGASHI
Chikako OHMA, Kyoichi IMAI and Hidetoshi YAMANAKA
From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine

Gosha-Jinki-Gan is clinically used for the treatment of pollakiuria in patients with benign prostatic hyperplasia. The effect of Gosha-Jinki-Gan on the function of the urinary bladder in anesthetized dogs was examined. Gosha-Jinki-Gan (100 mg/kg) inhibited the rhythmic bladder contractions (RBC). However, the frequency of RBC increased resembling the effect of atropine (0.1 mg/body), and the amplitude decreased. On the cystometrogram, Gosha-Jinki-Gan caused an increase in maximum vesical volume (not significant). These findings indicated that Gosha-Jinki-Gan is a useful drug for the treatment of pollakiuria.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 951-955, 1996)

Key words: Gosha-Jinki-Gan, Rhythmic bladder contraction, Cystmetrogram

緒 言

牛車腎気丸は桂皮, 牛膝, 山茱萸, 山薬, 地黄, 車前子, 沢瀉, 茯苓, 加工附子, 牡丹皮の10種類の生薬より構成されている漢方薬¹⁾で, 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿, 排尿困難などの症状に対して使用され, その有用性が報告されている^{2,3)} しかし, 牛車腎気丸の作用機序については十分に解明されておらず, 今回, 麻酔下イヌ生体位膀胱を使用して牛車腎気丸の作用について検討したので報告する。

対象および方法

実験には雄雑種成犬 (9.5~13 kg) 13頭を用い, 検査1週間前に会陰瘻をあらかじめ作成した。経直腸的超音波断層法による前立腺重量はJuniewiczら⁴⁾の計算方法では4.4~7.0 g (平均5.6 g)であった。塩酸ケタミン 10 mg/kg (三共) 筋注により麻酔し, イヌを実験台にのせ, 仰臥位に固定した。前腕皮静脈に静注用カニューレを挿入し, 薬物の投与ルートとした。以下に述べる膀胱機能検査時の麻酔は α -クロラロース 20 mg/kg/時 (ナカライテスク) を静注し, さらにgallamine triethiodide 2 mg/kg (Sigma 社) を静注し, 不動化後, 気管カニューレを挿管し, 人工呼吸器を用いて呼吸を維持しながら行った。Gallamineは適時追加投与した。

薬剤はツムラ牛車腎気丸を用いた。牛車腎気丸 10

g を注射用蒸留水 (光製薬) 100 ml に攪拌 (室温, 2時間), 121°C, 30分間オートクレーブで加温した。その後超音波振動槽内で15分間, 2回処理し, 3,000回転10分間遠心し, 上清をとり, 牛車腎気丸エキス溶液とした。この溶液の濃度を 100 mg/ml として使用した。今回使用したエキス顆粒は10分間以上の溶出試験で種々の成分の75%以上が溶出するといわれている⁵⁾

律動的膀胱収縮に対する作用。会陰瘻より 12 Fr バルーンカテーテルを膀胱内に留置し, 生理食塩水を 150~250 ml 膀胱内に注入すると律動的膀胱収縮がえられた。収縮が安定した後に注射用蒸留水 5 ml, 牛車腎気丸 10 mg/kg, 100 mg/kg, 硫酸アトロピン 0.1 mg (田辺製薬) を約11分間隔で静注し, 律動的収縮の変化を観察した。膀胱内圧は圧トランスデューサー (日本光電) で測定し, 評価項目は律動的収縮の高さ (振幅) と頻度 (Fig. 1) で, 薬剤投与後10分間観察し, 振幅は10分間の値を平均値化し検討した。

シストメトログラムにおける作用。金子ら⁶⁾の方法に準じ, 下腹部を正中切開し, 膀胱を露出後, 8 Fr ネラトンカテーテルを2本膀胱頂部より膀胱内に留置した。腹壁を縫合後, カテーテルの1本は生理食塩水注入用, 他の1本は膀胱内圧測定用とした。残尿を除いた後, 持続注入ポンプ (NBM-1000, 泉工医科) を用いて 37°C 生理食塩水を膀胱内へ注入し, 圧トランスデューサーで膀胱内圧を連続的に記録した。生理食

塩水の注入速度は 2~15 ml/分とし、排尿反射が注入開始後 5 分前後で誘発されるように速度を設定した。排尿反射が観察された時点で注入を停止し、最大膀胱容量、排尿閾値圧および最大収縮圧を測定した (Fig. 2)。この操作を繰り返し、パラメーターが安定した後に注射用蒸留水 5 ml、牛車腎気丸 10 mg/kg、100 mg/kg、硫酸アトロピン 0.1 mg を静注し検討した。生理食塩水の注入速度は、薬剤投与後は投与前と同一の注入速度で行った。

実験結果の有意差の検定は Student's paired t-test を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

結 果

1. 律動的膀胱収縮に対する作用

膀胱内に生理食塩水を注入すると、膀胱内圧が 20 cmH₂O 以上となり律動的膀胱収縮がえられた。10 分間当たりの律動的収縮は 5~18 回 (平均 10 回) であった (Table 1)。牛車腎気丸の律動的膀胱収縮に対する作用の 1 例を Fig. 3 に示した。収縮頻度は注射用蒸留水投与前 10 分間の頻度を対照として比較検討し、振幅は 10 分間の収縮の平均値で比較し表わした。

注射用蒸留水を投与すると律動的膀胱収縮の頻度は軽度増加が観察され、牛車腎気丸 10 mg/kg、100 mg/kg、硫酸アトロピン 0.1 mg と累積的に投与するにつれ収縮頻度はさらに増加した (Table 1)。牛車腎気丸 100 mg/kg 投与では Fig. 3 に示したように、短時間ではあるが律動的収縮の抑制が見られ、収縮抑制は 6 頭中 4 頭に観察された。律動的膀胱収縮の振幅は

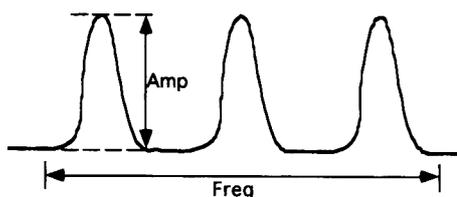


Fig. 1. Parameters of rhythmic bladder contractions (RBC) in anesthetized dogs. Amp: amplitude of RBC, Freq: frequency of RBC/10 min.

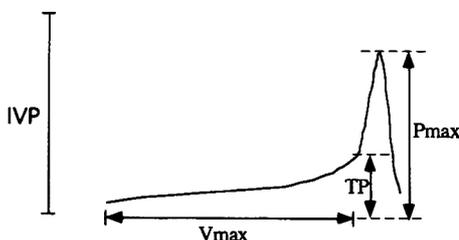


Fig. 2. Parameters of cystometrogram in anesthetized dogs. IVP: intravesical pressure. Vmax: maximum vesical volume, TP: threshold pressure, Pmax: maximum vesical pressure.

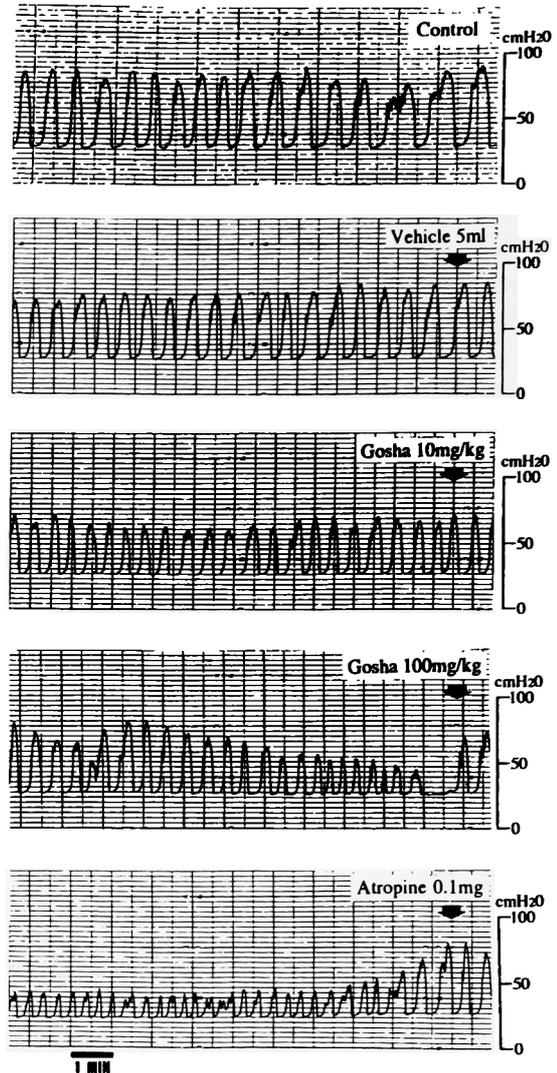


Fig. 3. Recordings showing the effects of Gosha-Jinki-Gan and atropine on rhythmic bladder contractions (RBC) in anesthetized dogs. Gosha-Jinki-Gan (100 mg/kg) caused inhibition of RBC for a short period. Arrow indicates drug injection. Gosha: Gosha-Jinki-Gan.

注射用蒸留水投与で軽度の抑制が見られ、牛車腎気丸、硫酸アトロピン投与で収縮圧の有意な低下が観察された (Table 2)。牛車腎気丸の律動的膀胱収縮に対する作用は、硫酸アトロピンと同様に収縮頻度の増加と収縮振幅の抑制であると考えられたが、一方、アトロピン投与では観察されなかった律動的膀胱収縮の抑制も作用の 1 つと思われた。

2. 膀胱内圧測定における排尿反射に対する作用

膀胱内に加温した生理食塩水を持続的に注入すると膀胱内圧は徐々に上昇し、排尿閾値圧に達すると急激な膀胱内圧の上昇が起こり、同時に会陰痙より排尿が観察された。Fig. 4 に各薬剤投与後測定した膀胱内圧の 1 例を示した。注射用蒸留水投与では対照と比較し最大膀胱容量の減少が見られたが、排尿閾値圧、最大

収縮圧に差は観察されなかった (Table 3~5). 牛車腎気丸投与では対照および蒸留水投与時に比較し有意差は見られなかったが, 最大膀胱容量の増加が観察された (Table 3). 排尿閾値圧は牛車腎気丸投与により変化は見られなかったが, 硫酸アトロピン投与では対照, 蒸留水と比較し有意に低下していた (Table 4). 排尿時の最大収縮圧は牛車腎気丸 100 mg/kg 投与では対照と蒸留水群に, 硫酸アトロピン投与では対照群とに有意差が見られ, 排尿時膀胱収縮圧は低下していた (Table 5). 牛車腎気丸の排尿反射に対する作用は最大膀胱容量の増加と考えられた. 最大収縮圧につい

ては硫酸アトロピンと同様に収縮圧の抑制が見られたが, 排尿閾値圧には影響をおよぼさなかった.

考 察

牛車腎気丸は前立腺肥大症に伴う種々の症状に対し使用され, 夜間および昼間頻尿の改善, 1回排尿量の増加などが報告されている^{2,3)} 牛車腎気丸は八味地黄丸に牛膝, 車前子を加えたもので, 腎虚型の症例に有効であるといわれている²⁾. しかし, その作用機序については十分に解明されておらず, 麻酔下イヌ生体位膀胱を用いて律動的膀胱収縮, 排尿反射に対する作

Table 1. Effects of Gosha-Jinki-Gan on the frequency of rhythmic bladder contractions (RBC) in anesthetized dogs

Drug	Dose	RBC		N
		Frequency	Ratio to control	
Control		10.0 ± 5.4	1	6
Vehicle	5 ml	11.2 ± 6.2	1.11 ± 0.20	6
Gosha-Jinki-Gan	10 mg/kg	12.2 ± 8.7	1.13 ± 0.39	6
	100 mg/kg	13.0 ± 6.2*	1.34 ± 0.22*	6
Atropine	0.1 mg	15.3 ± 10.6	1.45 ± 0.58	3

N: number of dogs tested. Each value indicates the mean ± S.D.
*: significant difference from the control ($p < 0.05$).

Table 2. Effects of Gosha-Jinki-Gan on the amplitude of rhythmic bladder contractions (RBC) in anesthetized dogs

Drug	Dose	RBC		N
		Amp (cmH ₂ O)	Ratio to control	
Control		62.5 ± 13.0	1	6
Vehicle	5 ml	58.8 ± 11.7	0.95 ± 0.10	6
Gosha-Jinki-Gan	10 mg/kg	52.7 ± 11.7‡	0.85 ± 0.13‡	6
	100 mg/kg	45.5 ± 10.3†,††	0.73 ± 0.15††	6
Atropine	0.1 mg	26.3 ± 5.6*	0.41 ± 0.04**	3

Amp: amplitude of RBC, N: number of dogs tested. Each value indicates the mean ± S.D. ‡: significant difference from the control ($p < 0.05$), † and ††: significant difference from the control ($p < 0.01$) and vehicle ($p < 0.05$), *: significant difference from the control, vehicle and Gosha-Jinki-Gan 10 mg/kg ($p < 0.05$), **: significant difference from the control and vehicle ($p < 0.01$).

Table 3. Effects of Gosha-Jinki-Gan on the maximum vesical volume (V_{max}) of cystometrogram in anesthetized dogs

Drug	Dose	RBC		N
		Volume (ml)	Ratio to control	
Control		50.8 ± 40.0	1	7
Vehicle	5 ml	45.9 ± 38.7	0.83 ± 0.18†	7
Gosha-Jinki-Gan	10 mg/kg	49.0 ± 37.9	1.12 ± 0.71	7
	100 mg/kg	52.7 ± 35.8	1.36 ± 0.79	7
Atropine	0.1 mg	42.9 ± 34.3	0.92 ± 0.37	7

N: number of dogs tested. Each value indicates the mean ± S.D.
†: significant difference from the control ($p < 0.05$).

用について検討した。

律動的膀胱収縮は加世田ら⁷⁾によって報告された薬効評価法で、排尿反射を反映している。加世田らは膀

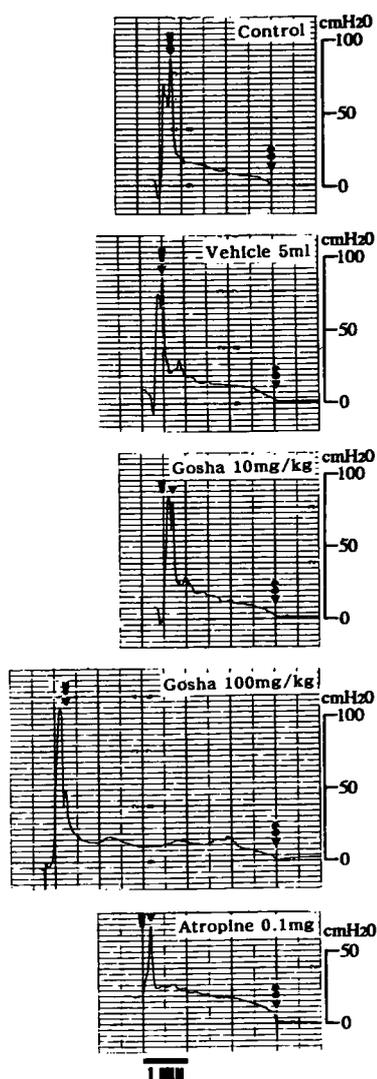


Fig. 4. Cystometrograms showing the effects of Goshu-Jinki-Gan and atropine in anesthetized dogs. Goshu-Jinki-Gan (100 mg/kg) increased maximum vesical volume. S: start, V: voiding, Goshu: Goshu-Jinki-Gan.

胱内に留置したバルーンを介して膀胱内圧を 15 cmH₂O 以上にすると周期的な排尿収縮がえられ、薬物効果の検討に使用している。膀胱内に生理食塩水を 150~250 ml 注入すると膀胱内圧は 20 cmH₂O 以上となり、同様の律動的膀胱収縮がえられたため、今回の検討に使用した。

律動的膀胱収縮に対する薬剤の作用は、flavoxate hydrochloride のような平滑筋直接作用を有する薬剤ではおもに律動的収縮の頻度の減少^{6,7)}、アトロピンなどの抗コリン薬は振幅の減少を示し、頻度に関してはむしろ増加する傾向にあり、thiopental のような排尿反射中枢の抑制作用を有する薬剤は頻度の減少を示すと報告されている⁸⁾ また、牛車腎気丸に含まれる桂皮にはマウス、モルモットの摘出腸管のアセチルコリン、ヒスタミンによる収縮を抑制する作用があると述べられている¹⁾ 今回の検討では牛車腎気丸投与により律動収縮の頻度は増加し、振幅は減少しており、アトロピンと類似の作用と考えられた。また、短時間ではあったが律動的収縮の抑制が観察された。笹⁹⁾は八味地黄丸による膀胱充満時の自発収縮の抑制作用は膀胱から青斑核にいたる求心路の抑制であると報告している。八味地黄丸と成分が類似している牛車腎気丸の投与で見られた律動的膀胱収縮の抑制は、排尿反射中枢を介する経路の抑制も関与していると思われた。

膀胱内圧測定は一般臨床でよく行われている。動物を用いた膀胱内圧測定での薬効評価は麻酔下、除脳無麻酔下で施行されている^{6,10)} 今回は麻酔下イヌの生体位膀胱を用いて検討した。flavoxate などの平滑筋直接作用を有する薬剤では最大膀胱容量の増加および排尿閾値圧の上昇、アトロピン、propantheline などの抗コリン薬では最大収縮圧の低下が見られ、高投与量では最大膀胱容量の増加が観察されたと報告されている^{6,10)} 牛車腎気丸 100 mg/kg 投与では対照群と比較し有意差は見られなかったが最大膀胱容量の増加が観察され、アトロピン投与群との間に有意差があった。また、アトロピン投与と同様に最大収縮圧の低下が見られたが、排尿閾値圧は低下しなかった。牛車腎気丸の膀胱内圧における作用は膀胱容量の増加である

Table 4. Effects of Goshu-Jinki-Gan on the threshold pressure of cystometrogram in anesthetized dogs

Drug	Dose	Threshold pressure		N
		Pressure (cmH ₂ O)	Ratio to control	
Control		22.0±5.3	1	7
Vehicle	5 ml	22.2±4.5	1.02±0.11	7
Goshu-Jinki-Gan	10 mg/kg	23.9±3.4	1.11±0.15	7
	100 mg/kg	23.3±5.4	1.09±0.27	7
Atropine	0.1 mg	19.2±3.6*	0.89±0.09*	7

N: number of dogs tested. Each value indicates the mean ± S.D.

*: significant difference from the control and vehicle ($p < 0.05$).

Table 5 Effects of Gosha-Jinki-Gan on the maximum vesical pressure (Pmax) of cystometrogram in anesthetized dogs

Drug	Dose	Pmax		N
		Pressure (cmH ₂ O)	Ratio to control	
Control		63.6±22.2	1	7
Vehicle	5 ml	68.1±26.3	1.06±0.10	7
Gosha-Jinki-Gan	10 mg/kg	66.3±30.2	1.03±0.25	7
	100 mg/kg	51.2±17.5*	0.82±0.16*	7
Atropine	0.1 mg	48.4±16.6†	0.80±0.21†	7

N: number of dogs tested. Each value indicates the mean ± S.D. *: significant difference from the control and vehicle ($p < 0.05$), †: significant difference from the control ($p < 0.05$).

と考えられた。

牛車腎気丸の膀胱機能に対する作用は律動的膀胱収縮の抑制, アトロピンすなわち抗コリン様作用, 最大膀胱容量の増加が考えられた。これらの作用は前立腺肥大症に伴う夜間および昼間頻尿の改善に寄与するものと思われたが, 尿道の閉塞機能に対する作用が不明であり, 今後検討が必要である。

結 語

1. 牛車腎気丸のイヌ生体位膀胱機能に対する作用について検討した。
2. 律動的膀胱収縮では牛車腎気丸投与により収縮の抑制と収縮振幅の低下が見られた。
3. 膀胱内圧測定による排尿反射の観察では牛車腎気丸投与により最大膀胱容量の増加傾向が見られ, 排尿閾値圧の低下はなかった。
4. 上記の牛車腎気丸の作用は前立腺肥大症例の頻尿の改善に寄与するものと考えられた。

文 献

- 1) 生薬ハンドブック 山田光胤, 丁宗鉄編. 協和企画, 東京, 1985
- 2) 鈴木孝憲, 黒川公平, 山中英寿: 高齢者夜間頻尿に対する牛車腎気丸の効果, 第6回日本漢方治療シンポジウム講演内容集. 大塚恭男, 原 桃介, 菊谷豊彦, ほか編. pp.10-16, メディカルトリビューン, 東京, 1993
- 3) 徳永周二, 天野俊康, 上木 修: 排尿障害に対する牛車腎気丸の臨床効果, 第6回日本漢方治療シ

ンポジウム講演内容集. 大塚恭男, 原 桃介, 菊谷豊彦, ほか編. pp.17-22, メディカルトリビューン, 東京, 1993

- 4) Juniewicz PE, Ewing LL, Dahnert WF, et al.: Determination of canine prostatic size in situ: comparison of direct caliper measurement with radiologic and transrectal ultrasonographic measurements. *Prostate* **14**: 55-64, 1989
- 5) 小股和裕, 内田壽寛: 医療用漢方エキス製剤の製材技術—乾式顆粒. Tsumura quality & technology report No.10, 1995
- 6) 金子 茂, 春野明弘, 鈴木則彦, ほか: 頻尿改善剤 Propiverine hydrochloride のイヌの生体位膀胱機能に対する作用. *日薬理誌* **93**: 55-60, 1989
- 7) 加世田正和, 佐藤昭夫, 佐藤優子, ほか: Flavoxate hydrochloride のラット膀胱におよぼす効果: 経口投与による効果について. *泌尿紀要* **23**: 623-627, 1977
- 8) 森川宏二, 山内利栄, 加藤日出男, ほか: 新しい頻尿治療薬 3-methyl-4-oxo-2-phenyl-N-[2-(1-piperidinyl) ethyl]-4H-1-benzopyran-8-carboxamide hydrochloride monohydrate (FL-155) の麻酔下ラットの律動的膀胱収縮に対する作用. *日薬理誌* **88**: 355-361, 1986
- 9) 笹 征史: 青斑核を介する排尿反射に対する八味地黄丸の作用. 第一回漢方薬理研究会記録集, 22-28, 1990
- 10) 金子 茂, 北里健二, 山崎泰英, ほか: 頻尿改善剤 propiverine hydrochloride の除脳イヌの膀胱機能に対する作用. *日薬理誌* **95**: 55-61, 1990

(Received on May 15, 1996)

(Accepted on August 6, 1996)