

猪苓湯および五苓散のヒト尿中蓚酸カルシウム 結晶形成に及ぼす作用の検討

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 奥山明彦教授)

吉村 一宏, 三宅 修, 奥山 明彦

住友病院泌尿器科 (部長: 吉岡俊昭)

吉 岡 俊 昭

大阪警察病院泌尿器科 (部長: 藤岡秀樹)

本 多 正 人

市立池田病院泌尿器科 (部長: 山口誓司)

山 口 誓 司

大阪厚生年金病院泌尿器科 (部長: 小出卓生)

小 出 卓 生

EFFECT OF CHOREI-TO AND GOREI-SAN ON CALCIUM OXALATE CRYSTALLIZATION IN HUMAN URINE

Kazuhiro YOSHIMURA, Osamu MIYAKE and Akihiko OKUYAMA

From the Department of Urology, Osaka University Medical School

Toshiaki YOSHIOKA

From the Department of Urology, Sumitomo Hospital

Masahito HONDA

From the Department of Urology, Osaka Police Hospital

Seiji YAMAGUCHI

From the Department of Urology, Ikeda Municipal Hospital

Takuo KOIDE

From the Department of Urology, Osaka Kosei-Nenkin Hospital

The inhibitory effect of two kinds of Kampou medicine, Chorei-to and Gorei-san, on calcium oxalate crystallization in human urine, was examined. Chorei-to or Gorei-san was administered to 15 healthy male volunteers for three consecutive days under normal dietary conditions and 24-hour urine samples were collected before and after the administration. Urinary parameters including calcium, phosphorus, uric acid, oxalate and citrate were measured on each sample obtained. The inhibitory effect on calcium oxalate crystallization was examined using part of the collected 24-hour urine. There was no significant difference in urinary parameters before and after Chorei-to administration. Gorei-san administration significantly increased magnesium excretion in urine. A significant inhibitory effect on calcium oxalate crystallization in human urine was recognized when Gorei-san was administered, whereas Chorei-to had no inhibitory effect on calcium oxalate crystallization in urine.

(Acta Urol. Jpn. 44: 13-16, 1998)

Key words: Chorei-to Gorei-san, Kampou, Calcium oxalate, Crystallization

緒 言

われわれは, これまでに漢方薬による蓚酸カルシウム尿路結石症予防の可能性に関する一連の研究を行い, 漢方製剤の持つ結石形成抑制効果について報告している¹⁻⁵⁾ そのなかで, 種々の漢方成分のうち沢瀉

に *in vitro* および *in vivo* において蓚酸カルシウム結晶形成抑制作用があることを確認している. 今回, われわれは漢方成分として沢瀉を含む方剤である猪苓湯と五苓散について, ヒト尿中での蓚酸カルシウム結晶形成に対する作用を検討したので報告する.

対象と方法

15名の健常成人男子（25歳から42歳，平均34歳）を対象とし，以下の実験をおこなった．経口自由摂取下に猪苓湯および五苓散投与前後で24時間蓄尿をおこなった．24時間蓄尿瓶にはチモールを添加し，正確に蓄尿させ，蓄尿日の食事内容は出来るだけ似た内容にすることとし，水分摂取量も偏りがなくなるよう同じ量を飲水するように指導した．投与する猪苓湯，五苓散ともに市販の方剤を用い，1日10gを朝夕食後2回に分けて3日間内服させた．投与前および投与開始後3日目に24時間蓄尿し，蓄尿終了後出来るだけ速やかにpHと尿量の測定を行い，尿中生化学パラメーターについてもそれぞれ測定した．尿中カルシウムはOCPC法で，リンはモリブデン酸直接法，マグネシウムはキシリジルブルー法により測定した．クエン酸，クレアチニン，尿酸，蔞酸についてはそれぞれ酵素分解による発色，吸光度を測定することによる比色定量法を用い測定した．

蔞酸カルシウム結晶形成のinhibition assayは全尿を用いてTawashiら⁶⁾の方法に準じておこなった．すなわち，50mlのサンプル尿を0.22 μm のフィルターで濾過したのち，1mol/Lの塩化カルシウムを250 μl に加え，pHを5.7に調整し，さらに5mmol/Lの蔞酸ナトリウムを2.5ml添加し，摂氏37度で3時間incubation後，尿中に生じた蔞酸カルシウムの結晶径をコールターマルチサイザー（コールターエレクトロニック社製，USA）にて測定した．統計学的検定はWilcoxonの符号付順位検定を用いた．

結果

猪苓湯投与前後での尿中パラメーターの変化をみると，pH，カルシウム，リン，マグネシウム，尿酸，クエン酸，蔞酸，クレアチニンのいずれにも投与前後で有意な差は見られなかった．五苓散投与による尿中パラメーターの変化では，尿中マグネシウムが五苓散投与後に有意に増加（ $p < 0.05$ ）したが，他のパラメーターに有意差は認められなかった（Table 1）．

猪苓湯投与前後での全尿中に生じた蔞酸カルシウム結晶の平均粒径の変化をそれぞれの尿についてみると，投与後に平均粒径が小さくなる例もみられたが，投与前後で統計学的には有意差は認められなかった．五苓散投与前後では，猪苓湯投与の場合と違いほとんどの例で五苓散投与後の全尿中で生じた蔞酸カルシウム結晶の平均粒径は五苓散投与前に比べ有意に縮小した（ $p < 0.05$ ，Fig. 1）．

考察

古来，中国で行われてきた伝統醫學としての漢方で

Table 1. Urinary parameters before and after Gorei-san administration

	Before administration	After administration
volume (ml)	1,445 \pm 131	1,596 \pm 125
pH	6.24 \pm 0.83	6.20 \pm 0.12
Ca	184 \pm 21	207 \pm 23
iP	1,022 \pm 87	1,028 \pm 62
Mg	95 \pm 8.4	113 \pm 8.0 ($p < 0.05$)
UA	732 \pm 52	801 \pm 48
Citrate	453 \pm 59	468 \pm 45
Oxalate	16.6 \pm 4.2	22.5 \pm 4.6
Creatinine	1,754 \pm 87	1,749 \pm 79

(mean \pm S.E. mg/day)

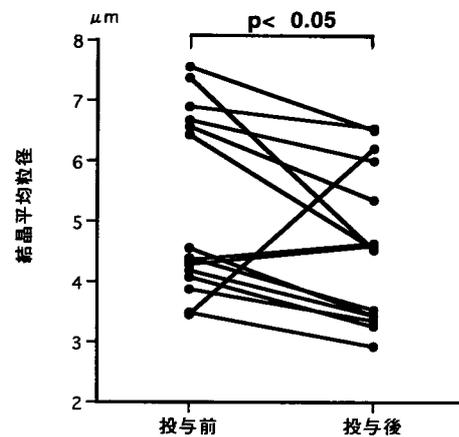


Fig. 1. Changes of calcium oxalate crystal diameter in urine after Gorei-san administration. The average diameter of calcium oxalate crystals was significantly decreased after Gorei-san administration ($p < 0.05$).

は，四診により患者の全身状態（陰，陽），病変部位の深さ（表，裏），疾患の性質（寒，熱），疾病と人体との反応（虚，実）を判断（八綱弁証）し，風・寒・暑・熱・湿・燥・炎の六因の関与の有無を考慮して病証を判定するとされている．そして病証を判定したのちは，薬物治療の面から汗吐下和温清消・補のいずれの方法で治療するかを決定するのが中国伝統醫學の基本と言われている⁷⁾

一方，日本の漢方は流派による多少の差異はあるものの，傷寒論その他の古典からとられた少数の方剤を基本的には変更せずそのまま使用している．診断には四診を利用するという点は中国醫學と同様としても，分析的に疾病を把握すると言うよりむしろ総合的な判断により漢方方剤を処方するという手法である．この点で日本と中国とでは漢方という考え方がまったく同じであるとは言えないが，いずれにしてもわが国における明治以降の自然科学を基盤とした論理を展開する西洋医学とは学問として接点を求めることは困難であると考えられてきた．

しかし, 近年漢方による薬理薬効作用を西洋医学的に解析しようとする基礎的, 臨床的研究が泌尿器科の尿路結石症領域でも報告されてきており⁸⁻¹⁰⁾, これからは客観的で自然科学的手法による漢方研究も必要になってくるものと考えられる. われわれもこれまでに漢方薬による蓚酸カルシウム尿路結石症予防の可能性に関する一連の研究をおこない漢方のもつ結石形成抑制効果について報告している¹⁻⁵⁾

すなわち, まず各種漢方成分の *in vitro* における蓚酸カルシウム結晶形成阻止能を検討し, 沢瀉および夏枯草に結晶形成阻止能が認められることを報告した¹⁾ つぎに, 漢方成分のラット結石モデルにおける *in vivo* での実験において, 沢瀉の蓚酸カルシウム結晶形成抑制作用を確認し²⁾, さらに, 沢瀉を成分として含む漢方製剤である猪苓湯のラットモデルでの尿路結石形成予防効果について検討したところ, 猪苓湯には蓚酸カルシウム結晶形成予防効果が認められたが, 高用量投与では十分な抑制効果はみられなかった³⁾ また, 沢瀉経口投与によるヒト尿中での蓚酸カルシウム結石形成抑制効果を見た場合, 投与量および投与症例によりその効果に差が出ることを報告している⁵⁾

今回, われわれは漢方成分として沢瀉を含む方剤である猪苓湯と五苓散について, ヒト全尿中での蓚酸カルシウム結晶形成に対する作用を検討するため, 猪苓湯, 五苓散ともに市販の方剤を投与した. この1日投与量に含まれる沢瀉は以前検討し有効と考えられた沢瀉の投与量にほぼ相当し⁵⁾, 漢方薬治療の経験的古典的1日投与量の約1.2倍に相当する. また, われわれは今回, 全尿を用いた方法で蓚酸カルシウムの結晶形成をその平均粒径で比較検討しているが, 同じ条件下に平均粒径を比較した場合, 粒径が小さいということは蓚酸カルシウム結晶の成長, 凝集が阻止されていると考えられ, その全尿のもつ蓚酸カルシウム結晶形成抑制作用が働いていると考えられる.

猪苓湯, 五苓散ともにそれらのなかに含まれる漢方成分は5味あり, そのうち沢瀉, 猪苓, 茯苓の3成分は同じである. 猪苓湯にはこれらに阿膠, 滑石が加味され, 五苓散の場合には蒼朮と桂皮が成分として混合されている. われわれが, 今までにその有用性を報告してきている沢瀉に関しては, 猪苓湯, 五苓散ともに今回の1日投与量中に含まれる量がほぼ同量であり, これは以前に沢瀉単独をヒトに投与した研究で蓚酸カルシウム結晶形成を抑制した投与量に相当する.

今回の, われわれの検討では, ラット結石モデルを用いた *in vivo* での実験で蓚酸カルシウム結晶形成抑制効果がみられた猪苓湯については, ヒト尿中における結晶形成抑制作用は認められなかった. 一方, 猪苓湯と同様に沢瀉を漢方成分として含む五苓散では, 五苓散投与により尿中に生じる蓚酸カルシウム結晶の粒

径は有意に縮小した. 五苓散には, 猪苓湯に含まれていない蒼朮と桂皮が含有されているが, ヒトの全尿系での検討において五苓散が有効で, 猪苓湯では効果のみられなかったという結果に, この2種類の漢方成分が関与するのか, あるいは, 猪苓湯に含まれる滑石, 阿膠が沢瀉の持つ抑制効果を阻害しているのか今後検討すべきであると考えられた.

また, 五苓散投与により尿中のマグネシウム排泄量が有意に増加したが, 五苓散により蓚酸カルシウム結晶形成抑制作用がおもに尿中低分子物質によるものなのか, 尿中高分子物質は関与していないのか否か検討すべきであると考えている.

結 語

1. 漢方成分として沢瀉を含む漢方方剤である猪苓湯と五苓散について, ヒト尿中での蓚酸カルシウム結晶形成に対する作用を検討した.
2. 猪苓湯投与前後で尿中パラメーターに有意な変化はみられなかったが, 五苓散投与により尿中マグネシウム排泄量が有意に増加した.
3. 猪苓湯投与による蓚酸カルシウム結晶の平均粒径の変化に有意差は認められなかったが, 五苓散では投与後に蓚酸カルシウム結晶の平均粒径は有意に縮小した.
4. 五苓散には蓚酸カルシウム結晶形成抑制作用があると考えられるが, その作用機序がおもに沢瀉単独によるものなのか否か今後検討すべき点であると考えられた.

文 献

- 1) 宇都宮正登, 小出卓生, 山口誓司, ほか: 各種漢方成分による蓚酸カルシウム結晶成長, 凝集阻止能の検討. 泌尿紀要 **37**: 1097-1101, 1991
- 2) 山口誓司, 劉 繼紅, 宇都宮正登, ほか: 沢瀉および夏枯草のラットにおける蓚酸カルシウム結石形成に対する作用. 泌尿紀要 **41**: 427-431, 1995
- 3) Koide T, Yamaguchi S, Utsunomiya M, et al.: The inhibitory effect of Kampou extracts on *in vitro* calcium oxalate crystallization and *in vivo* stone formation in an animal model. *Int J Urol* **2**: 81-86, 1995
- 4) 吉岡俊昭, 吉村一宏, 三宅 修, ほか: 猪苓湯および猪苓湯成分の結石形成予防作用. *Prog Med* **16**: 195-199, 1996
- 5) 本多正人, 吉村一宏, 三宅 修, ほか: 沢瀉内服によるヒト尿中蓚酸カルシウム結晶形成抑制効果についての検討. 泌尿紀要 **43**: 333-338, 1997
- 6) Tawashi R, Cousineau M and Denis G: Calcium oxalate crystal growth in normal urine: role of contraceptive hormones. *Urol Res* **12**: 7-9, 1984
- 7) 赤堀 昭: 漢方薬: 日本の技術, 第一法規, 東

- 京, 1988
- 8) 八竹 直, 南 光二, 秋山隆弘, ほか: 尿管結石の自然排石について—とくにツムラ猪苓湯の尿管結石排出に及ぼす効果の検討. 泌尿紀要 **27**: 801-814, 1981
- 9) 小川由英: 尿路結石に対する漢方製剤の科学的解析に関して. 漢方医 **9**: 119-122, 1985
- 10) 高田昌彦, 矢野久雄, 神原信明, ほか: ESWL後の排石に対する猪苓湯の効果. 泌尿紀要 **43**: 311-314, 1997

(Received on May 20, 1997)
(Accepted on October 13, 1997)