

慢性前立腺炎における八味地黄丸と ST 合剤との併用療法

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

金子 茂男*, 秋山 隆弘, 栗田 孝

COMBINED TREATMENT OF CHRONIC PROSTATITIS
WITH SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM
AND HACHIMI-JI-OH-GAN

Shigeo KANEKO, Takahiro AKIYAMA and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

(Director: Prof. T. Kurita)

Treatment of chronic prostatitis is difficult and many antimicrobial drugs have been tried. Although these drugs showed good permeability into prostatic fluid in experimental studies, they have limited value in clinical use and development of more effective drugs has been anticipated. A study was performed on the effect of Hachimi-ji-oh-gan, a traditional Chinese medicine, for the treatment of chronic prostatitis. Symptoms were improved in 53% of the patients treated with sulfamethoxazole-trimethoprim alone for two weeks and in 84% of those treated with Hachimi-ji-oh-gan in addition to sulfamethoxazole-trimethoprim for two weeks. Since Hachimi-ji-oh-gan has no antimicrobial effect, the drug may change the characteristics of the prostatic tissue or prostatic fluid providing a favorable condition for antimicrobial agents to penetrate into the prostatic fluid. Further examination is necessary to disclose the mechanism of Hachimi-ji-oh-gan on the effect of prostatitis.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1091~1095, 1988)

Key words: Prostatitis, Hachimi-ji-oh-gan, Sulfamethoxazole-trimethoprim

慢性前立腺炎は患者の愁訴が多いわりには有効な治療法が少なく、臨床医を悩ます疾患の一つである。このうち慢性細菌性前立腺炎は、文字通り前立腺内に存在する細菌により生じ、適切な抗菌剤の使用により、その症状は寛解するものの抗菌剤の中止とともに再燃してくることはしばしば経験する。慢性非細菌性前立腺炎は細菌性前立腺炎と同様の症状を呈しながらも細菌を証明できない疾患であるが、化学療法剤が有効なことは少なからず経験するところであり、その病因には微生物が関与していると考えられる¹⁾。近年、前立腺炎の治療に種々の化学療法剤が前立腺組織あるいは前立腺液内移行度の面から検討されてきた²⁻⁵⁾。trimethoprim は前立腺液内移行度が良く⁶⁾ 臨床的には sulfamethoxazole との合剤 (以下 ST 合剤) として使われ、慢性前立腺炎に有効であるとされているが⁷⁾ その効果は充分とはいいがたい⁸⁻¹⁰⁾。一方、排尿困難や、会陰部・尿道不快感などを主症状とする prostatism と呼ばれる疾患群において、漢方の古法に基づ

く処方である八味地黄丸の有効性が報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。本論文では、慢性前立腺炎の ST 合剤による治療における八味地黄丸の併用効果について検討した。

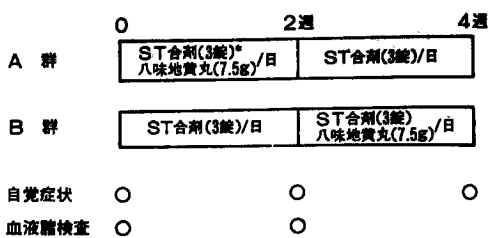
対象および方法

1984年3月から1986年3月までの間に、排尿困難、頻尿、残尿感、下腹部・会陰部不快感などを訴えて近畿大学医学部泌尿器科に受診し、念入りな問診と診察にて慢性前立腺炎を疑われた患者のうち経直腸的超音波断層法にて前立腺炎を確認し得た42例を対象とした。必要に応じて血中腫瘍マーカーの検索、前立腺生検を行い前立腺癌を否定した。また尿流量率測定 (uroflowmetry) を行い膀胱機能障害が疑われた患者は除外されている。経直腸的超音波断層法、尿流量率測定の方法についてはすでに報告されており^{15,16)}、その詳細については省略する。

薬剤は、ST 合剤 (1錠中 sulfamethoxazole 400 mg, trimethoprim 80 mg 含有) と漢方薬八味地黄丸 (ツムラ、以下八味丸) を使用した。投与方法は患者を無作為に2群に分け、1群においては ST 合剤1

* 現: 旭川医科大学泌尿器科学教室

錠, 八味丸 2.5g を毎食後3回, 14日間服用の後, ST 合剤1錠を毎食後3回, 14日間服用した(A群). 他の1群(B群)においては ST 合剤1錠を毎食3回, 14日間服用の後, ST 合剤1錠, 八味丸 2.5g を毎食後3回, 14日間服用した(Fig. 1). 自覚症状の検討項目は Table 1 に示すごとくである. 検査日程は Fig. 1 に示した. 自覚症状の程度は5段階に表示, 各項目別の改善, 悪化度を点数で表し, その合計の得点で, 自覚症状全体の改善度(自覚症状総合改善度)をA~Fの6段階に分類した(Table 1, 2). 副作用



*ST合剤: 1錠中 Sulfamethoxazole 400mg, Trimethoprim 80mg含有

Fig. 1. 治療・検査方法

Table 1. 自覚症状評価方法

Case A-2	目 覚 症 状										自覚症状 項目別 改善度
	治 療 前					判 定 時					
	非 常 に 強 い	強 い	軽 度	と き ど き 軽 度	な し	非 常 に 強 い	強 い	軽 度	時 々 軽 度	な し	
尿意逼迫感	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+2
残尿感	+	+	+	+	-	+	+	+	+	±	+1
排尿時不快感	+	+	+	±	-	+	+	+	±	-	0
会陰部不快感	+	+	+	±	-	+	+	+	±	-	0
排尿痛	+	+	+	±	-	+	+	+	±	-	+2
尿失禁	+	+	+	±	-	+	+	+	±	-	0
その他(なし)	+	+	+	±	-	+	+	+	±	-	-
計 + 5											

自覚症状総合改善度: B

は0~3の4段階に分類した(Table 3). さらに自覚症状総合改善度と副作用とから本治療の有用度を5段階に判定した(Table 4). 排尿回数は尿意逼迫感, 残尿感などの影響を強く受けるものと考え, 排尿回数の変化は有用度判定の参考とするにとどめた. 2週以上内服を続けられなかった患者については副作用のみについて調べ, また本治療開始以後来院しなかった患者は, 対象から除外されている. 慢性前立腺炎あるいは他の疾患の治療のために他剤を服用している患者については, 2週間以上化学療法剤のみ中止し, 症状が変化していないことを確認し, 他の薬剤は継続した.

結 果

1. 検討症例数 (Table 5)

A群: 23患者(年齢40~83歳, 平均54.5歳)に ST 合剤と八味丸との併用投与を開始した. このうち3名は再診しなくなり2週目に受診したのは20名であった. 以後3名は4週目に来院せず, 3名に処方誤りがあり, 4週目の検討の対象となったのは14名であった.

B群: 19患者(年齢22~75歳, 平均49.7歳)に ST 合剤のみの投与を開始した. 全て2週目に来院したが, 2名はその後来院せず4週目の検討は17名を対象とした.

Table 2. 自覚症状総合改善度判定基準

自覚症状項目別改善度合計	自覚症状総合改善度
+6以上	A 著明改善
+4, +5	B 改善
+2, +3	C 軽度改善
-1~+1	D 不変
-3, -2	E やや悪化
-4以下	F 悪化

Table 3. 副作用判定基準

副作用

- 0 なし
- 1 軽度 薬剤の継続可能.
- 2 中等度 薬剤の継続不可.
- 3 高度 薬剤の継続不可.
緊急処置を要した.

両群の年齢において, 有意差を認めなかった.

2. 同一群における2週目と4週目の比較

2週目, 4週目ともに来院した患者, A群14名, B群17名を対象とし, 自覚症状総合改善度, 有用度をそ

Table 4. 有用度判定基準

	自覚症状総合改善度					有用度判定
	F	E	D	C	B	
なし	5	5	4	3	2	1
軽度	5	5	5	4	3	2
中等度	5	5	5	5	4	3
高度	5	5	5	5	5	5

Table 5. 検討症例数

	開始	2週	4週
A群	23	20	14
B群	19	19	17

Table 6. 改善度判定結果

	不変以下	やや改善以上	改善率 [†]
A群 2週目 (ST合剤併用)	3(例)	11(例)	79(%)
A群 4週目 (ST合剤単独)	4	10	71
B群 2週目 (ST合剤単独)	8	9	53
B群 4週目 (ST合剤併用)	6	11	65

* $\chi^2=2.1320$, ns, ** $\chi^2=0.1588$, ns
[†]改善率 = $\frac{\text{やや改善以上症例数}}{\text{該当群症例数}} \times 100 (\%)$

Table 7. 有用度判定結果

	無用以下	やや有用以上	有用率 [†]
A群 2週目 (ST合剤併用)	3(例)	11(例)	79(%)
A群 4週目 (ST合剤単独)	4	10	71
B群 2週目 (ST合剤単独)	8	9	53
B群 4週目 (ST合剤併用)	7	10	59

* $\chi^2=2.2030$, ns, ** $\chi^2=0.5320$, ns
[†]有用率 = $\frac{\text{やや有用以上症例数}}{\text{該当群症例数}} \times 100 (\%)$

Table 8. 2週目におけるA, B群の…療効果の比較
2週目判定結果

改善度			
	不変以下	やや改善以上	改善率
A群 (ST合剤併用)	3(例)	16(例)	84(%)
B群 (ST合剤単独)	9	10	53

* $\chi^2=4.3846$, $P<0.05$

有用度			
	無用以下	やや有用以上	有用率
A群 (ST合剤併用)	3(例)	16(例)	84(%)
B群 (ST合剤単独)	9	10	53

** $\chi^2=4.3846$, $P<0.05$

Table 9. 4週目におけるA, B群の治療効果の比較

4週目判定結果

改善度			
	不変以下	やや改善以上	改善率
A群 (ST合剤単独)	4(例)	10(例)	71(%)
B群 (ST合剤併用)	6	11	65

* $\chi^2=0.1588$, ns

有用度			
	無用以下	やや有用以上	有用率
A群 (ST合剤単独)	4(例)	10(例)	71(%)
B群 (ST合剤併用)	7	10	59

** $\chi^2=0.5320$, ns

それぞれの群において検討し, ST 合剤・八味地黄丸併用から ST 合剤単独へ, あるいはその逆の処方変更による治療効果の差について調べた (Table 6, 7).

A群: 自覚症状総合改善度においてやや改善以上の良好な判定を受けたのは, 2週目では11名, 改善率79%であり, 4週目では10名, 改善率71%であった. 本群においては副作用は認めず, 有用度は自覚症状総合改善度と同様の結果であった.

B群: 1例において ST 合剤単独から八味丸併用へと移行したところ, 中等度の胸やけを自覚した. 本症例において, 4週目の改善度B, 副作用2で, 有用度4と判定した. この結果, 自覚症状総合改善度においてやや改善以上の判定を受けたのは, 2週目では9例, 改善率53%であり, 4週目では10例, 改善率65%で, 八味丸の併用により改善率の上昇を認めた. 有用度においてやや有用以上の判定を受けたのは, 2週目で9例, 有用率53%, 4週目では10例, 有用率59%であった.

3. 同時期におけるA群とB群との治療効果の比較 (Table 8, 9)

2週目・A群19例, B群19例が対象となった. A群 (ST 合剤・八味丸併用) でやや改善以上の判定を受けたのは16例, 改善率84%で, B群 (ST 合剤単独) では10例, 改善率53%であり, 両群間に著しい差を認めた. 副作用はこの時期には全く認めず, 有用度判定も同様の結果であった.

4週目: 検討対象は前項2と同一である. A群 (ST 合剤単独) における改善率, 有用率はともに71%であり, B群 (ST 合剤・八味丸併用) においては改善率65%, 有用率59%であった.

4. 副作用

自覚症状として異常を訴えたのは前述のごとくB群の1例のみであった. ST 合剤を2週間服用後, 八味

丸の併用を開始したところ胸やけを覚えるようになり患者の自主的判断により八味丸の服用を中止した。この症状は服用中止により速やかに消失した。

治療開始前および治療2週目に血液検査を施行し得たのはA群6例、B群9例であった。このうちA群の2例に異常を認めた。1例(62歳)においては、GPTが治療前33 IU/lから2週目に69 IU/lに上昇した。4週目に再検査したところ53 IU/lであった。GOT、AIPなどは常に正常であった。他の1例(54歳)においては治療開始前GOT 53 IU/l、GPT 75 IU/lと軽度の異常を認め、2週目はGOT 56 IU/l、GPT 84 IU/lと変化なく、他の肝機能検査にも異常を認めなかった。この2症例は自覚的には無症状であった。

考 察

八味地黄丸は八味丸あるいは八並腎気丸とも呼ばれ、名前のとおり乾地黄4、山茱萸2、山薬2、沢瀉2、茯苓2、牡丹皮2、桂枝1、附子0.5の8種から成り、漢方では「腎虚」に適応があるとされている¹⁷⁾。すなわち泌尿生殖器の機能低下に有効といわれ、近年においては西洋医学の面からも検討されつつある。薬理作用についての報告は多くはないが、高齢者において遊離脂肪酸の減少、HDLコレステロールの上昇を招き、動脈硬化を予防する効果のあることが示唆されている^{18,19)}。泌尿器科領域からは臨床的に検討されてきており排尿障害をもたらす疾患全般に対して、あるいはその中の一疾患である前立腺肥大症をも改善する効果のあることが確認されている¹⁴⁾八味丸の臨床効果の機序についてはほとんど解明されていないが、前立腺の環境を変化させ症状を緩和させるような作用が存在するものと推察されており²⁰⁾、本剤の効果は、その治療においてしばしば臨床医を悩ませる慢性前立腺炎においても期待できるものである。非細菌性前立腺炎といえども微生物の関与を全く否定することはできず、また細菌性・非細菌性にかかわらず慢性前立腺炎における抗菌剤の効果は完全ではないが、確認されている。したがって、慢性前立腺炎の治療は抗菌剤を主体として行われることが多く、本検討においては経口剤として比較的成績の良い薬剤の一つであるST合剤を抗菌剤として選び、その効果を補うあるいは強化する可能性をもつ薬剤として八味丸を位置づけ、その効果について調べた。

今回の検討の結果、A群においては八味丸を最初から併用することで、79%の改善率、有用率を得ており、このあと八味丸を中止するとその改善率は71%と

軽度の低下を示した。

一方、ST合剤単独で治療を開始したB群においては、2週目の改善率はわずか53%であり、このあと八味丸を併用することにより改善率は65%に改善したが、A群の2週目、4週目のいずれの改善率にも達していない。同一時期における両群間の比較検討においても八味丸の併用効果は顕著で、2週目においてA群は有効率84%であり、B群の53%をはるかにしのいでいる。すなわち、八味丸の効果は治療初期に使用することによって顕著となり、ST合剤による治療が先行した後での使用では、前者ほどの効果は出なかった。このことは単に八味丸がST合剤とは無関係に効果をあげているのではなく、ST合剤の抗菌作用を一層強力なものとするのが示唆された。またST合剤による治療が先行した場合、耐性菌の増加あるいは組織内浸透度の変化など、ST合剤による原因菌あるいは生体組織側の変化がむしろ治療効果を阻害する因子として作用するため、その後に八味丸を併用しても、初めから併用した場合と比べ効果が劣るのであろうか。この点については、細菌感受性、組織内濃度、八味丸単独療法など、さらに検討を重ねることが必要である。

副作用については1例に消化器症状を認めた。ST合剤も消化器系の副作用を伴うことは臨床経験することであり、本剤による影響も無視できないが、本症例においては、八味丸の中止によって症状は消失し、ST合剤そのものはずっと服用可能であったことを考慮するに、八味丸による消化器症状と判断するのが妥当である。八味丸は漢方において胃腸虚弱者には用いないとされており、副作用として消化器症状を伴うことが示唆されている。漢方においては、「証」なる概念をもって適応患者の決定、副作用の予防を行ってきたのであろう。ラットを用いた6カ月にわたる慢性毒性実験では、八味丸は常用量をはるかにこえても安全であると評価されているが²¹⁾、動物実験の結果をヒトに適用するには慎重でなければならない。

結 語

1) 慢性前立腺炎の治療において、八味丸とST合剤との併用療法はST合剤単独療法よりもすぐれた効果をあげた。

2) ST合剤単独療法を先行させた後、八味丸を追加、併用するよりも、治療初期から併用した方が、顕著にすぐれた効果を示した。

3) 八味丸は稀に消化器症状を伴うことがある。

文 献

- 1) Simmons PD and Thin RN: A method for recognizing non-bacterial prostatitis. *Br J Vener Dis* **59**: 306-310, 1983
- 2) 天野正道, 奥坊剛士, 斎藤典章, 木内弘道, 田中啓幹: 前立腺炎の臨床的検討. *西日泌尿* **45**: 73-81, 1983
- 3) 金子茂男, 秋山隆弘, 栗田孝 Cefotiam (CTM) の前立腺組織への移行について. *西日泌尿* **46**: 711-714, 1984
- 4) 守殿貞夫, 藤井明, 原田益善, 梅津敬一, 片岡陳正, 荒川創一, 石神襄次: 細菌性前立腺炎に関する実験的研究 第2報: 薬剤治療効果について. *西日泌尿* **47**: 1089-1095, 1985
- 5) Angela M, Ristuccia and Burke A Cunha: Current concepts in antimicrobial therapy of prostatitis. *Urology* **20**: 338-345, 1982
- 6) Reeves DS and Chilchicks M: Secretion of the antibacterial substance TMP in the prostatic fluid of dogs. *Br J Urol* **42**: 66-72, 1970
- 7) 山崎義久, 有馬公伸, 小川兵衛, 木下修隆, 保科彰, 堀夏樹, 柳川真, 加藤雅史, 西井正治, 杉村芳樹, 田島和洋, 千種一郎, 栃木宏水, 森下文夫, 堀内英輔, 加藤広海, 多田茂: 慢性尿路性器炎症に対する ST 合剤 (バクタラミン) の長期使用. *薬理と治療* **10**: 2285-2299, 1982
- 8) 栗田孝: 尿路感染症に対するセフテテリン顆粒の使用経験. *臨床と研究* **56**: 1245-1248, 1981
- 9) Edwin M Meares Jr: Prostatitis: Review of pharmacokinetics and therapy. *Review of Infectious Diseases* **4**: 475-483, 1982
- 10) Thin RN and Simmons PD: Review of results of four regimens for treatment of chronic non-bacterial prostatitis. *Br J Urol* **55**: 519-521, 1983
- 11) 栗田孝, 八竹直, 秋山隆弘, 南光二: 排尿障害に対する保存的治療について —特にツムラ八味地黄丸の検討—. *泌尿紀要* **25**: 395-404, 1979
- 12) 新島端夫, 上野精, 河辺香月: 前立腺肥大症の自覚症状改善に対する八味地黄丸の効果. *泌尿紀要* **25**: 977-982, 1979
- 13) 有馬正明, 佐川史郎, 園田孝夫: 排尿障害に対する保存的治療—八味地黄丸の使用経験について—. *泌尿紀要* **25**: 1231-1234, 1979
- 14) 後藤甫, 竹中生昌, 石田昭玲, 宮川征男, 西本和彦, 井上明道: 泌尿器科領域における八味地黄丸の治療. *泌尿紀要* **26**: 103-107, 1980
- 15) Takada M, Esa A, Uemura T, Nagai N, Kaneko S, Kohri K, Akiyama T and T Kurita: 1,900 cases of transrectal ultrasonotomography of the prostate: assessment of volume and characteristic findings in prostatic disease. *Acta Medica Kinki Univ*, **10**: 183-186, 1985
- 16) 八竹直, 秋山隆弘, 門脇照雄, 南光二, 井口正典, 郡健二郎, 金子茂男, 栗田孝, 排尿機構にかんする検討 第1報 正常成人男子の尿流量測定について. *日泌尿会誌* **68**: 734-744, 1977
- 17) 藤平健: 漢方医学講座 **2**: 28-32, 1977
- 18) 渡辺宣佳, 星野昌伯, 大槻剛智, 阪場貞夫, 阪本次夫, 中井正彦, 吉田浩, 粕川礼司: 八味地黄丸の薬理効果に関する研究—第1報—投与前後の臨床検査成績, 特に脂質について—. *新薬と臨床* **31**: 1366-1371, 1982
- 19) 渡辺宣佳, 星野昌伯, 大槻剛智, 阪場貞夫, 阪本次夫, 佐藤初恵, 佐久間良悦, 宮島和夫, 中井正彦, 吉田浩, 粕川礼司: 八味地黄丸の薬理効果に関する研究—第二報—健常老人における7カ月間投与前後の脂質系の変動—. *老人科診療* **3**: 288-291, 1982
- 20) 八竹直, 金子茂男, 松浦健, 秋山隆弘, 栗田孝: 前立腺肥大症の保存的療法—八味地黄丸の増量による臨床効果の検討および「証」と臨床効果の関係について—. *泌尿紀要* **31**: 546-551, 1985
- 21) 伊藤忠信, 村井繁夫, 吉田熙, 増田義勝, 斎藤弘子, 畠山夫, 米倉秀夫: 八味地黄丸のラットにおける慢性毒性試験. *応用薬理* **23**: 287-294, 1982

(1987年4月28日受付)