

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 ——

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

栗田 孝・八竹 直

秋山 隆弘・南 光二

CONSERVATIVE TREATMENT OF DISTURBANCES OF MICTURITION —— CLINICAL EVALUATION OF TSUMURA HACHIMIJIHOGAN ——

Takashi KURITA, Sunao YACHIKU, Takahiro AKIYAMA
and Kohji MINAMI

From the Department of Urology, School of Medicine, Kinki University

(Director: Prof. T. Kurita)

Effect of TSUMURA HACHIMIJIHOGAN (TJ-007) on urinary disturbance was evaluated in 56 patients diagnosed to be prostatism, including BPH, BNC, prostatitis and neurogenic bladder. Response was estimated with subjective symptoms and objective findings using urodynamics and ultrasonotomography of prostate.

In 32 patients of BPH group, subjective symptom of dysuria and nocturia improved in about half of patients, although decrease in size of prostate was not observed ultrasonically in any patients and objective improvement of dysuria was minimal (statistically not significant) in uroflowmetry.

It is suggested that improvement of subjective symptoms might be related to possible energysparing effects on micturition.

No side effect and abnormal laboratory data were observed in any of these 56 cases studied.

プロスタティズムは前立腺疾患由来の尿路の機能障害を総称した臨床像と定義されているが、遷延性および再発性排尿困難を主症状とする一連の疾患群を包含しているとされている。これらの疾患群には明かに器質的障害に基づくものが多く認められるが、ときには機能障害が加味され、病像を複雑にしている傾向があり、保存的、薬物的治療が許容される背景になっている。今回、われわれはプロスタティズム、とくに中心となる前立腺肥大症などによる排尿障害に対して漢方の古法に基づく八味地黄丸(ツムラ)による治療を行ない、その評価に関して多少の考察を試みたので報告したい。

対象および検査法

対象としたのは1978年4月より12月に至る8カ月に近畿大学医学部附属病院泌尿器科を訪れた患者で、プロスタティズムを有すると判断した症例である。治療法はツムラ八味地黄丸5グラム、1日2回、食前に服用する旨、指示し、2週間以上服用した56例について投与前後の臨床像を比較検討した。他剤との併用は可及的に避けているが、明らかに尿路感染を有していたものには抗生剤などを最少限度の投与は行なわなかった。なお56例の投与期間は2週以上4週以下は8例であり、残りは4週以上投与し、症例によっては4カ月をこえるものも数例含まれている。対象となった疾患は前立腺肥大症が中心である (Table 1)。臨床像としての主訴および排尿障害をできるだけ客観的に評価するため尿水力学的検査法 (以下 urodynamics と略す)、および

Table 1. Materials

Diagnosis	No. Pts
B P H	27
B N C	12
Prostatitis	7
Prostatic stone	3
Neurogenic bladder	7
BPH, BNC (Post TUR, cryo, RPP)	9
Total	56

経直腸的前立腺超音波断層像（以下 USTG と略す）を施行し、同時に一般検査成績（血液、血液化学、尿、尿細菌検査など）および尿路X線検査、内視鏡検査も併用した。Urodynamics は日常われわれの臨床で行なっている方法であり、尿流量率、膀胱内圧曲線、尿道内圧像、外括約筋筋電図などの測定よりなり、その実際についてはすでに報告しているので今回は省略する。今回は膀胱内圧曲線（以下 CMG と略す）と外括約筋筋電図（以下 EMG と略す）において膀胱排尿反射のチェックを行なって神経障害の排尿障害への介入を除外した¹⁾。治療効果を判定する方法は、再現性、非侵襲性に富む尿流量率測定（以下 UFM と略す）を中心に行なった。UFM の指標には最大尿流量率（MFR と略す）、平均尿流量率（AFR と略す）および排尿パターンによる分類を行なった²⁾。尿道内圧像測定（以下 U.P.P. と略す）では機能的尿道長（F.P.L と略す）、前立腺部尿道長（P.P.L と略す）および最大尿道閉塞圧（Max. P と略す）を指標とした^{3,4)}前立腺の体外計測には経直腸の超音波断層像（USTG）を用いたがその詳細もすでに報告しているので省略するが治療前後においてその効果の判定に用いた^{5,6)}。

成績と判定

主訴は排尿困難が最も多くみられた（Table 2）。頻尿もしくは夜間頻尿がこれに続いて多く、残尿感はある

Table 2. Changes of complaints

	cases improved	
Dysuria	32	15
Pollakiuria/Nykturia	25	9
Sensation of residual urine	14	4

んかい少ない頻度であり、実際に残尿を有した症例は2～3例にすぎなかった。2週間以上投与したのち、主訴の変化をみると排尿困難に関しては32例中15例に、頻尿では25例中9例に改善がみられ、とくに夜間

頻尿の改善には有効であった。また残尿感に関しては14例中4例にのみ改善されたにすぎなかった。疾患によって効果にかなりの差異が認められ、感染症の有無とそれに対する抗生剤の併用の影響、すなわち前立腺炎例には原則として ST 合剤（バクタ®）を投与している、などを考慮せねばならない。

Urodynamics の結果、明らかな神経因性膀胱と診断されたのは3例であるが他の疾患群にも神経性因子が含まれているとされたのは4例であった。尿流量率（UFM）で測定でパターンによる分類は正常に近い型13例、閉塞型29例、その他1例にわかれた。正常に近いパターンは排尿量 100 ml 以上で MFR が 10 ml/sec、以上 AFR が 5 ml/sec 以上のいずれかをとるのが大部分のため、閉塞型では両者ともこれらの数値を越えるものはなかった。治療によりこのパターンが変化した症例は皆無である。しかし MFR、AFR のいずれかに改善のみられたものは10例が数えられたが、総計上有意の差は認めがたく、改善する傾向を認めたにすぎない。尿道内圧像（U.P.P.）ではさらに変化に乏しく、ほとんど差異を認めた例がないが1部に内圧の低下傾向があり、神経薬理学的効果を推定したいが未確定である。前立腺の計測ではその大きさ（ないしは重量）において変化をしめした例はなく、また内部エコーに関しては評価は下しえなかった。以下代表的な症例をえらんで供覧する。

症例 3-5-561-8, 67歳, 前立腺肥大症。

夜間頻尿が主訴であり、前立腺は中等度の肥大と思われる。投与後2週にてすでに夜間頻尿は軽減している。USTG では大きさの変化をみとめず、UFM では投与前よりほぼ正常のパターンを示しており投与後もパターンにも各指標にも変化はみとめられない（Fig. 1）。

症例 1-316-9 65歳, 前立腺肥大症。

主訴は排尿困難、排尿痛である。前立腺は中等度ないし大と肥大していたが、投与2週後には主訴は完全に寛解し、以来投薬を続けている。残尿は認められないが UFM 上では多少改善されていたが USTG 上でも変化に乏しい（Fig. 2）。

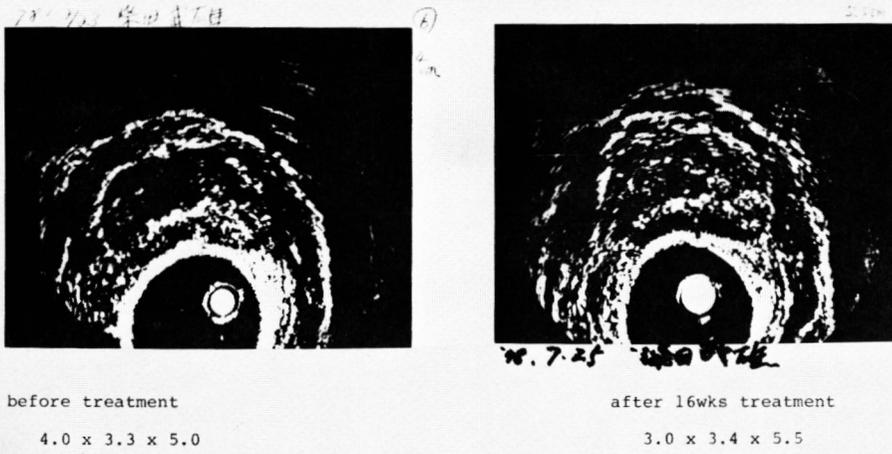
症例 2-2-493-9, 72歳, 前立腺肥大症兼前立腺炎。

夜間頻尿および残尿感が主訴であり、圧痛ある前立腺の軽度の腫脹と前立腺マッサージ後の尿中白血球混入の増加から ST 合剤を併用した。投与後夜間頻尿と残尿感は軽快したが UFM 上では何ら変化なく、また USTG 上の変化も未だ著明でない（Fig. 3）。

症例 1-1-889-2, 76歳, 前立腺肥大症兼膀胱頸部硬化症。

T.S. male 67y.o. BPH with prostatic stone
 TJ 007 5.0g/day x 20wks
 subjective symptom : nocturia improved
 objective findings : unchanged

Evaluation by ultrasonotomography



Evaluation by urodynamic study

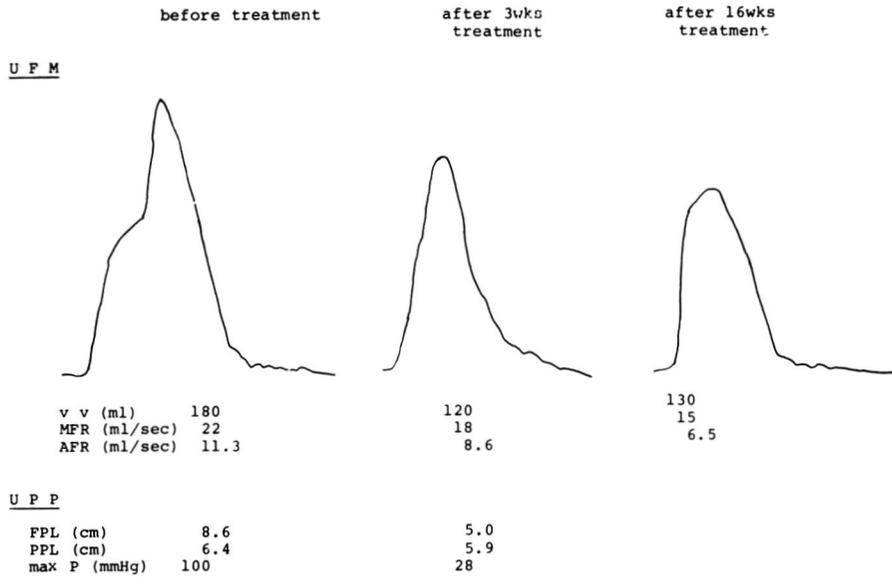


Fig. 1

I.M. 65y.o. male BPH

TJ 007 5.0g/day x 15wks

subjective symptom : dysuria, micturition pain improved

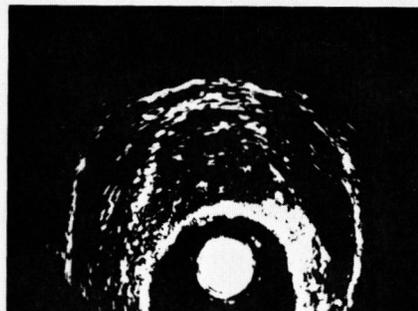
objective findings : improved on uroflowmetry

size not diminished on ultrasound

Evaluation by ultrasonotomography

before treatment

3.0 x 3.0 x 3.8
capsular echo
internal echo
irregular



after 7wks treatment

3.0 x 4.2 x 3.0
capsular echo
internal echo
regular



I.M. 65y.o. male BPH

Evaluation by uroflowmetry

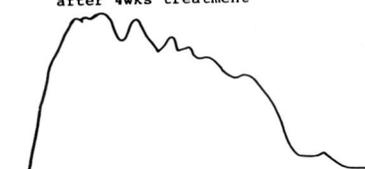
before treatment

vv 200ml
MFR 10.5ml/sec
AFR 4ml/sec



after 4wks treatment

vv 300
MFR 15
AFR 8.6



after 9wks treatment

vv 185
MFR 10
AFR 5.8



after 10wks treatment

vv 350
MFR 15
AFR 10.9

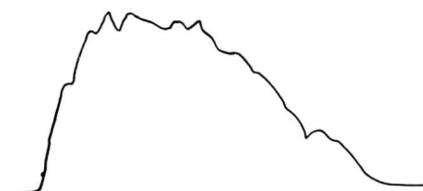


Fig. 2

I.F. male 72y.o. small BPH with prostatitis

TJ 007 5.0g/day x 27wks (antibiotics combined)

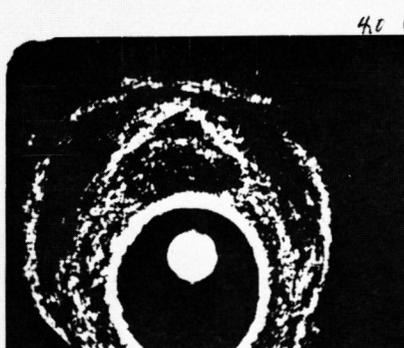
subjective symptom : nocturia, residual urine sensation improved

objective findings : unchanged

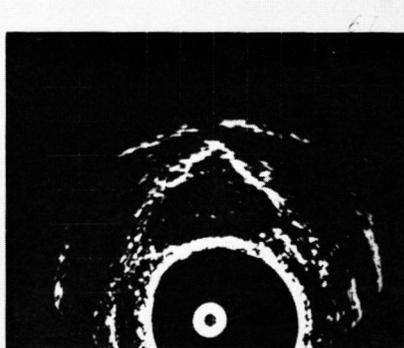
Evaluation by ultrasonotomography

before treatment

after 25wks treatment



2.5 x 2.7 x 3.8



3.0 x 2.7 x 4.1

Evaluation by urodynamic study

UFM

UPP

before treatment

vv 255ml
MFR 13ml/sec
AFR 8.0ml/sec

FPL 4.2cm
PPL 2.7cm
MaxP 50mmHg



after 6wks treatment

vv 290
MFR 16
AFR 8.5



after 12wks treatment

vv 280
MFR 11
AFR 8.0



after 21wks treatment

vv 275
MFR 14
AFR 9.2



Fig. 3

N.O. 76y.o. male BPH (middle lobe hypertrophy)
 TJ 007 5.0g/day x 14wks antibiotics combined
 subjective symptom : dysuria not improved
 objective findings : not improved

Evaluation by uroflowmetry

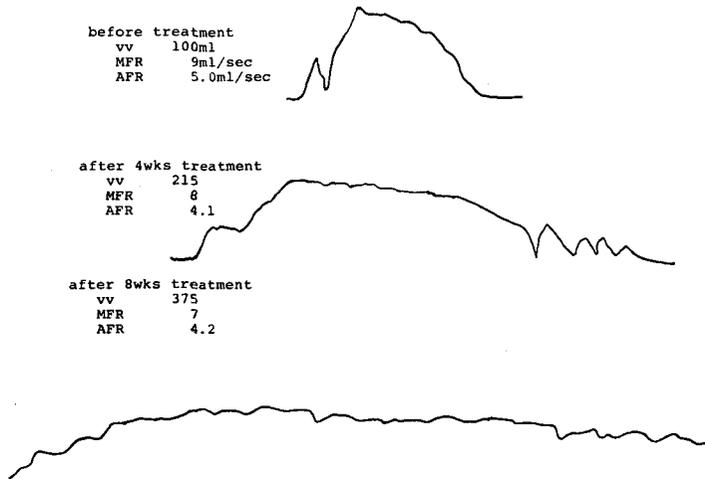


Fig. 4

この症例は自覚症状も他覚症状も全く変化せず、手術療法を要した (Fig. 4).

症例 2-6-154-2 72歳, 前立腺肥大症兼神経因性膀胱

神経障害は膀胱内圧曲線上に instability を認める脳性膀胱であるが利尿筋外括約筋協調は保たれていた夜間頻尿, 残尿感は改善が認められ, UFM 上にもやや改善が認められる (Fig. 5).

症例 5-9-078-9, 72歳, 膀胱頸部硬化症.

自覚症状は全く改善しなかった. UPP を提示するが前後において全く変化していない (Fig. 6).

症例 6-6-814-6, 52歳, 神経因性膀胱 (Parkinsonism).

自覚症状の排尿困難は改善し, UFM, U.P.P. においても変化が認められた. 排尿困難の一部に抗うつ病剤による修飾があると考えられる (Fig. 7).

以上の所見は総合した結果を示す (Table 2). 効果の判定には自覚症状および他覚症状の改善を指標としたが, 自覚症状は少なくとも2つの症状の軽減があれば有効とし, 他覚症状では USTG 上では全く変化なく, おもに UFM の好転ないし UPP の変化を1部参考にして判断した. 自覚症状の改善は約1/2にみ

られ, UFM など改善の傾向が1回でも認められたものは約1/3にあり, いずれかが有効であれば総合的に有効としたので全体的には有効例が50%以上となった. 前立腺肥大症と診断した症例に限定してみるとまず前立腺の大きさの分布は触診上高度のものは4例, 中等度のものは12例, 残りは正常大と判断され, 対象にややかたよりがあることを示している.

これを USTG 上より重量推定を行なった結果では20グラム以下は8例, 20ないし30グラムは5例, 30グラム以上は6例となっておりここにもやや隔りがある. 総合的に有効例は9例にみとめたことになったが, 最終的に手術療法をとったものが8例であり, 他は手術待期中か経過観察中に脱落した. なお手術はTUR-Pが7例で恥骨後式前立腺摘除術は1例であり, 後者の摘除した前立腺の重量は54グラム, TUR-Pでの摘除重量は13グラムより31グラムに分布していた. 前立腺肥大症に対しては, 中等度肥大ではおよそ4週間の投与を行なって無効例にはTURをすすめ, 有効例にはそのまま保存的治療として続行しているというのが普遍的な治療内容であったということになった. また前立腺炎単独例には手術例はなく, 膀胱頸部硬化症には5例にTUR-bnを施行した. なお一般臨床検

T.T. 72y.o. male BPH with brain bladder

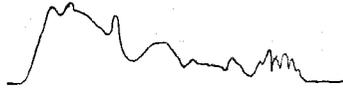
TJ 007 5.0g/day x 17wks
antibiotics
anticholinergic drug) combined

subjective symptom : nocturia improved
residual urine sensation improved

objective findings : slightly improved on uroflowmetry

Evaluation by uroflowmetry

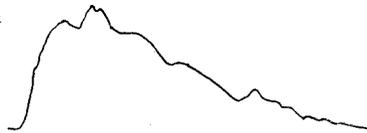
before treatment
vv 80ml
MFR 7ml/sec
AFR 2.7ml/sec



after 5wks treatment
vv 150
MFR 10
AFR 4.5



after 9wks treatment
vv 145
MFR 9
AFR 4.7



after 13wks treatment
vv 90
MFR 8.5
AFR 5.0



after 15wks treatment
vv 90
MFR 10
AFR 3.9

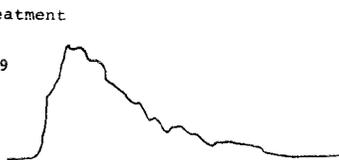


Fig. 5

The Effect of TJ-007 on UPP

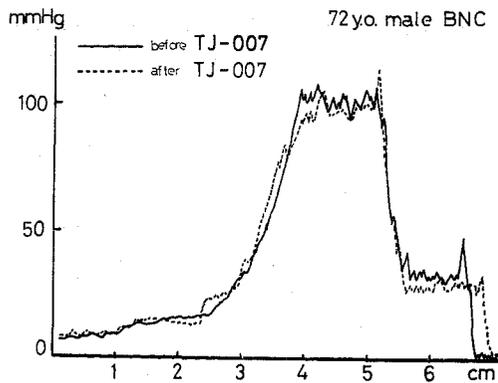


Fig. 6

The Effect of TJ-007 on UPP

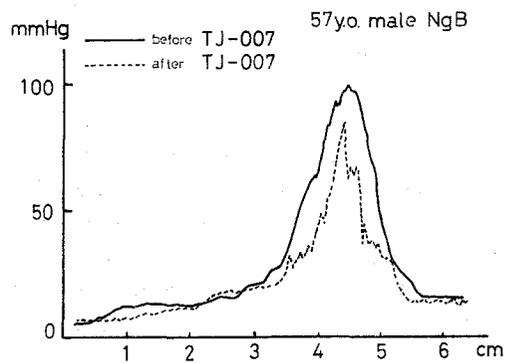


Fig. 7

Table 3. Efficacy of TJ-007 in evaluated 34 cases

	No. Pts	Improvement of		Overall clinical efficacy	Operation
		subjective symptoms (%)	objective findings (%)		
BPH	17	9/17 (52.9)	4/15 (26.7)	9/17 (52.9)	8/17 (47.0)
BNC	11	5/11 (45.5)	2/10 (20.0)	6/11 (54.5)	5/11 (45.5)
Prostatitis	5	4/5 (80.0)	3/5 (60.0)	5/5 (100.0)	—
Prostatic stone	1	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	1/1 (100.0)
Neurogenic bladder	3	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	3/3 (100.0)	—
BPH, BNC (postop.)	5	4/5 (80.0)	2/3 (66.7)	4/5 (80.0)	—
Total	34	19/34 (55.9)	10/29 (34.5)	21/34 (61.8)	11/29 (37.9)

Table 4. ツムラ八味地黄丸を構成する生薬の概要

配合生薬	基 源	主 成 分	薬 効
日局 ジ オ ウ	アカヤジオウ (ゴマノハグサ科) の根	iridoid 配糖体など	補血, 強壯, 止渴薬として虚弱, 血行障害を対象として用いる。
日局 ボ タ ン ビ	ボタン (ボタン科) の根皮	paeonol など	中枢抑制作用, 抗炎症作用があり, 下腹部の血行障害を対象として用いる。
日局 タ ク シ ャ	サジオモダカ (オモダカ科) の塊茎	多量のでんぷんなど	利尿, 止渴薬。
日 局 ブ ク リ ョ ウ	マツホド (サルノコシカケ科) の菌核	四環性トリテルペン酸など	利尿, 鎮静薬。
日局 ケ イ ヒ	Cinnamomum cossia (クスノキ科) の幹又は枝の皮	精油 (ケイヒ) 油など	中枢抑制作用, 心臓抑制作用, 解熱作用などがあり, 消化器, 循環器疾患, 老人病などに用いる。
日局 サ ン ヤ ク	ヤマノイモ属 (ヤマノイモ科) の塊根	でんぷん, 糖蛋白質など	滋養強壯, 止渴, 止瀉薬として用いる。
日局 サ ン シ ュ ユ	サンシュユ (ミズキ科) の果実	morrisonide, loganin など	滋養強壯, 収れん薬。
加 工 ブ ン	トリカブト Aconitium japonicum (キンポウゲ科) または同属植物の塊根を加圧下で熱処理, 減毒したもの	Aconitine 等のアルカロイド, higenamin など	利尿, 鎮痛, 強壯, 強心薬として新陳代謝の低下を対象として用いる。

査成績の詳細は省略するが全て変化なく, また認めべき副作用は長期投与例でも出現しなかった。

考 察

排尿障害は主観的な段階において客観的に把握することは存外困難なことを覚える。

とくにプロスタチズムの中心となる前立腺肥大症の病像において初期のいわゆる刺戟期には器質的な病変よりも機能的な病変が前面に出ている可能性が考えられる。またある程度進行して明らかに器質的障害が出現しても自覚症状がすべて器質的病変に基づくとも考えがたく変動性要素 (variable element) と称せられるゆえんでもある。この点にプロスタチズムに対する薬物療法の理論的根拠を求めることができるがわれわれとしては薬物 (保存) 療法の効果を判断する意

味で自覚症状の変化をできるだけ他覚的な所見に反映させて客観的にとらえることを試みたのである。

まず排尿におけるエネルギーの消費度は尿流量率に表現されると考えられる⁷⁾ので, これについて検討したが, 少なくとも尿流量率がこの薬剤投与前より悪化した症例を認めず, 前立腺計測, 尿道内圧像には変化の乏しい点から, 尿流量率の改善の傾向ないしそれとともに自覚症状の改善, すなわち総合的に排尿しやすいという感じは, 排尿動作に動員されたエネルギーの損失がより軽減していることを表わしていると推察した。尿流パターンを規制するものは多くは尿流に対する尿道部の抵抗であろうし, 器質的因子が主体ではあると思われる。しかしながら前記のごとく形態的には変化の乏しい所見からみると, この改善には多少とも機能的因子の改善が得られたと解せざるをえない。今

回対象とした疾患群の年齢構成は全く高年齢層であり、検査施行に際し、理解度、協調度を全面的に期待しえるわけではない。このためにもできるだけ日常排尿状態に近づけて検査するためには非侵襲性の検査方法をとらねばならない。この意味から尿流量率は協力をえられやすいので非常に有効な検査法であったが排尿に要したエネルギーが不明なこと、たとえば排尿時の膀胱内圧測定が行なわれていない欠点も有している。このためほぼ同一の尿流パターンがえられた上に自覚症状が改善していれば排尿に要したエネルギーが節約されたことになると推定し、自覚症状の他覚的所見による傍証とした次第である。排尿機能に関して、膀胱、尿道の交感神経 α -受容体の局在に言及した知見を最近数多くみられるようになり、前立腺肥大症の排尿障害にもこの点を重大視しているむきもあり、 α -blocker である phenoxybenzamine (POB) の投与まで行われている様子である⁸⁻¹⁰⁾。われわれの臨床においては、UFM ないし U.P.P. においては α -blockade 効果を認めることはできなかつたがある種の膀胱頸部疾患には確実な効果を認めることがある^{11,12)}。 α -受容体の局在が排尿障害と何らかの関連を有することは否定できないが、今回の排尿障害の改善が直ちに八味地黄丸の α -blockade 作用類似の薬理作用と論ぜられるわけではない。

ちなみにこの薬剤の組成を提示するが利尿、鎮静作用が主体をなしていると思われる (Table 3)。著者は漢方には全く門外漢であり、かの説くところの証なるものもはるかに理解を越えるものである。漢方の大部分の処方古く漢の張仲景撰する傷寒論もしくは金匱玉函要略によっているらしく本邦において古代より金科玉條としてうけつがれた様子はうかがえる¹³⁾。仲景は中国医学史上では医聖と為されているらしいがもとよりこの場でこの是非を論ずるわけではない。われわれとしては二千有余年の臨床経験もしくは人体実験？を経て生き残った処方であるからといって盲目的に信頼することはできないが今回の成績から対症的な治療効果まで否定するものでもない。願わくばこの生薬の薬理作用をわれわれの理解できる範囲で立証する努力がなされることを希望するし、少なくともその責任の一端はわれわれも荷っているものと考えている。今回の経験では認むべき副作用は現れなかつた。また血液や血液化学所見にも何らの変化も認めなかつた点も臨床上利用価値は存在すると考えたい。placebo 効果の混入も否定できないが、漢方の証にとられることなく、対象を限定し、多数例、長期間の観察を行えばこの薬剤の評価も自から確立されると信じている。

結 語

前立腺肥大症を中心としたいわゆるプロスタティズムに対して漢方薬であるツムラ八味地黄丸を投与してその成績を検討した。

中等度の前立腺肥大症に対しては自覚症状の改善が認められ、一部には他覚的所見の改善も認められた。しかし症例によっては自、他覚所見に改善がみられず、手術療法を要したものもある。臨床的には有効例も多く、また認むべき副作用もなかつたところからこの薬剤をある程度評価することはできるが、その作用機序や対象の選択にあたって今後とも慎重なる検討をせねばならないと思われる。

文 献

- 1) 南 光二・永井信夫・金子茂男・井口正典・郡健二郎・門脇照雄・秋山隆弘・八竹 直・栗田孝：排尿機構にかんする検討。第4報炭酸ガス Cystometer の検討。日泌尿会誌，69：548，1978。
- 2) 八竹 直・秋山隆弘・門脇照雄・南 光二・井口正典・金子茂男・郡健二郎・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，68：737，1977。
- 3) 南 光二・金子茂男・郡健二郎・井口正典・門脇照雄・秋山隆弘・八竹 直・栗田 孝：排尿に機構に関する検討。第2報。The urethral pressure profile その測定法と正常値。近大医誌，2：115，1977。
- 4) 南 光二・永井信夫・金子茂男・井口正典・郡健二郎・門脇照雄・秋山隆弘・八竹 直・栗田 孝：排尿機構にかんする検討。第3報。Urethral pressure profile の臨床的意義について。日泌尿会誌，69：93，1978。
- 5) 金子茂男・永井信夫・郡健二郎・井口正典・門脇照雄・秋山隆弘・八竹 直・栗田 孝：泌尿器科領域における超音波 (第3報) 腎、骨盤内疾患の診断。泌尿紀要，23：807，1977。
- 6) 永井信夫・金子茂男・郡健二郎・秋山隆弘・栗田孝：泌尿器科における超音波 VII。前立腺重量推定法の検討。泌尿紀要。投稿中
- 7) Gleason, M. D., Bottaccine, M. R. and Drach, G. W.: Urodynamics. J. Urol., 115: 356, 1976.
- 8) Caine, M., Pfau, A. and Perlberg, S.: The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. Brit. J. Urol., 48: 255, 1976.
- 9) Caine, M. and Perlberg, S.: Dynamics of acute

- retention in prostatic patient and role of adrenergic receptors. *Urology*, **9**: 399, 1977.
- 10) 近藤厚生・成田晴紀・小谷俊一・小林峰生・瀧田徹：下部尿路の尿流動態研究. VI. Alpha adrenergic blocker の前立腺肥大症および膀胱頸部硬化症に対する応用. *日泌尿会誌*, **69**: 1232, 1978.
- 11) 南 光二・金子茂男・八竹 直・栗田 孝：排尿機構にかんする検討. 第5報. 排尿機能検査よりみた成人男子下部尿路通過障害について. その1. 前立腺肥大症の検討. *日泌尿会誌*, **69**: 1079, 1978.
- 12) 南 光二：排尿機構にかんする検討. 第6報. 排尿機能検査からみた成人男子下部尿路通過障害について. その2. いわゆる膀胱頸部硬化症の検討. *日泌尿会誌*, 投稿中.
- 13) 大矢全節：泌尿器科学史. p. 347, 思文閣, 京都, 1939.
- (1979年1月8日迅速掲載受付)