

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

東京大学医学部泌尿器科学教室

新 島 端 夫
上 野 精
河 辺 香 月SUBJECTIVE RELIEF FROM PROSTATISM WITH
A HERB MEDICINE

Tadao NIJIMA, Akira UENO and Kazuki KAWABE

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, the University of Tokyo

A herb medicine, Hachimijiogan, is effective to relieve the difficulty in 70 per cent of patients with mild prostatism, but urodynamic studies do not confirm the subjective improvement. The mechanism of the relief from prostatism may be attributed to an anti-inflammatory action of this drug.

はじめに

前立腺症（プロスタティズム, prostatism）は排尿困難, 頻尿, 夜尿, 残尿感などを主症状とする疾患群で, 前立腺肥大症に基づくものが多いが, いわゆる膀胱頸部硬化症も同様の症状を呈する。前立腺肥大が著しくない場合で手術が尚早である例や, 膀胱頸部硬化症や膀胱神経症など機能的な原因による症状が主体となっているもの, 前立腺肥大は顕著ではあるが何らかの理由で手術がためらわれる症例に対しては, 自覚症状の改善をはかるための薬物療法がのぞまれる。ツムラ八味地黄丸（以下T8Jと略す）もこの種の薬のひとつであるがT8Jに限らず薬物療法が前立腺症にどの程度有効であるかの判定には, 自覚症状の変化を追うことと, いろいろのパラメーターを使って科学的に改善の程度を知ることが大切である。この意味で現在利用しうるいくつかの検査所見の解釈, 臨床所見との関連を考えてみた。これは自覚症状と他覚所見の関係をj知るために重要な問題を提起していると思われるが, 今のところ薬物の効果判定に urodynamic study のデータをそのまま用いることに注意が必要であることがわかったので報告する。

対象と検査方法

1977年12月より1979年2月末までに東京大学医学部付属病院泌尿器科を訪れた中程度または軽度の前立腺

肥大症と, 手術をのぞまない前立腺肥大症の患者（必ずしも新患とは限らないが, 手術を前提としない患者）50名を対象とした。年齢は50歳より89歳まで, 65~75歳台が最も多い。薬物投与は55名に行なったが5名は早期に脱落した。顔色, 皮膚のつやはよいが, どちらかというところヤセ型で, 筋肉質でない人を選んだ。投与前感染症のあるものは避け, 尿閉の既往のある（したがって導尿された経験のある）5名は尿所見が消失してから使用した。抗生物質ないし抗菌剤, および消炎剤は併用しなかった。平均投与期間は7.9週である。

副作用の検討のため大部分の例には血液検査（赤血球, 白血球, 血色素, ヘマトクリット, 血小板数）と生化学検査（スクリーニング20項目, 総蛋白, アルブミン, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, Ca, P, LDH, GOT, GPT, γ GTP, アルカリホスファターゼ, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 総コレステロール, トリグリセライド, 鉄を行なった。

尿道造影, 残尿測定, UROLAB#1153 によるテストメトリー, Brown と Wickham¹⁾ による UPPmetry, uroflowmetry を行なった。残尿は連続して2回以上50% 以上の減少のあるものを「残尿減少」とした。Urodynamics の判定基準については後に述べる。

自覚症状の改善の有無は, 統計処理を容易にするため, 排尿困難, 頻尿, 残尿感の3種のみについて問診

で判定した。患者が症状の改善があれば薬の継続を希望するので、これを「満足」とし、また上記3項目別に改善の有無を患者の印象をもとに医師が判定した。薬剤の中止で症状が悪化したものは、その薬剤が効果ありとした。二重盲検ではないのでプラセボ効果は当然含まれるが、これを承認した上での判定である。同様に作用機序が不明の2種の異なる薬剤について比較するため、病歴上で効果判定した。時期を異にしてこれら薬剤が使われたときは優劣差の有無につき調査した。

成績

1) 自覚症状の改善について

総合的な「満足」度は66%で、不満またはやめたいが34%であった。

3項目にわたる自覚症の改善は Table 1 のよう

Table 1. ツムラ八味地黄丸 (50例)

排尿障害	有効	24	71%
	無効	19	29%
頻尿	有効	16	52%
	無効	15	48%
残尿感	有効	7	39%
	無効	11	61%

であった。他の薬剤A, B の効果を比較のため並記した (Table 2)。ここで手術例というのは、手術を行なっ

Table 2.

	薬 A		薬 B	
	保存療法 (50例)	手術例 (47例)	保存療法 (10例)	手術例 (5例)
排尿障害	有効	28(65%)	9(23%)	6(60%)
	無効	15	30	4
頻尿	有効	20(56%)	7(22%)	2(40%)
	無効	16	25	3
残尿感	有効	11(44%)	5(17%)	2(33%)
	無効	14	24	4

(症状には重複もあり)

たもののうち、両薬剤を使っていたものの効果で、当然のことながら成績がよくない。T8J を投与された群でははじめの予定に反し、希望して手術を受けた患者が2名あった。

他剤と時期を異にして比較してもらった結果はA剤

をよしとするもの8, T8J がよいとするもの8, B剤がよかったもの2, T8Jの方がよいもの2で3剤の間に差がないといえる。

2) 副作用について

自覚的副作用は Table 3 のように軽度であるが 8

Table 3.

副作用	むくみ	3
10例8種類	胃腸障害	3
	頭痛	1
	胸がつめたくなる	1
	唇・足のシビレ	各1
	動悸	1

種類, 10例であった (胃腸障害 3は, 食欲減退 1, 下痢 1, 両方1)。これは患者の訴えのうち薬剤の中止によって症状が消失したものである。確実に T8J 投与による副作用か否かは断定できない。上記の血液検査, 生化学検査上では全く影響はみられなかった。

3) 検査所見について

当院では必ずしも同一人が直腸診をくりかえし行なうシステムをとっていないので、腺腫の大きさの変化の判定は同一人が触診したときに限り、20例を対象として検討したが、1名が確実に縮小していた。

残尿測定データのデータが利用できたのは17例で、減少したものはなく、むしろ T8J 投与後増加したものが多い。平均値±標準偏差でみると投与前後で 35.9±26.4 ml から 49.7±38.3 ml となった。残尿の値は排尿困難、残尿感とは全く関係がなく、また自覚症改善の度合とも合理的相関はなかった。

チストメトリー (特に最大排尿圧), UPPmetry, uroflowmetry で T8J 投与前後に差が出たものはなかった (10例)。この点について少し詳しくのべる。Fig. 1 は前立腺肥大症2例でいずれも T8J 投与対象となったものである。aは膀胱が空虚のとき、bは 100 ml 程度の水が膀胱に入っているときで、定性的にも定量的にも異なったカーブを描く。したがって薬剤の効果をみるにあたって、どの程度の差を有意とするかは慎重を要する。一般には膀胱の尿量によって UPP 曲線に差が出るといわれているのに、この点を無視している論文も多い。Fig. 2 は膀胱内圧と uroflowmetry を同時に行なったもので、上のパネルと下のパネルは同じ日 T8J 投与前に2度行なったものである。2度目は膀胱内圧が下がり、hesitation の時間も 20秒以上

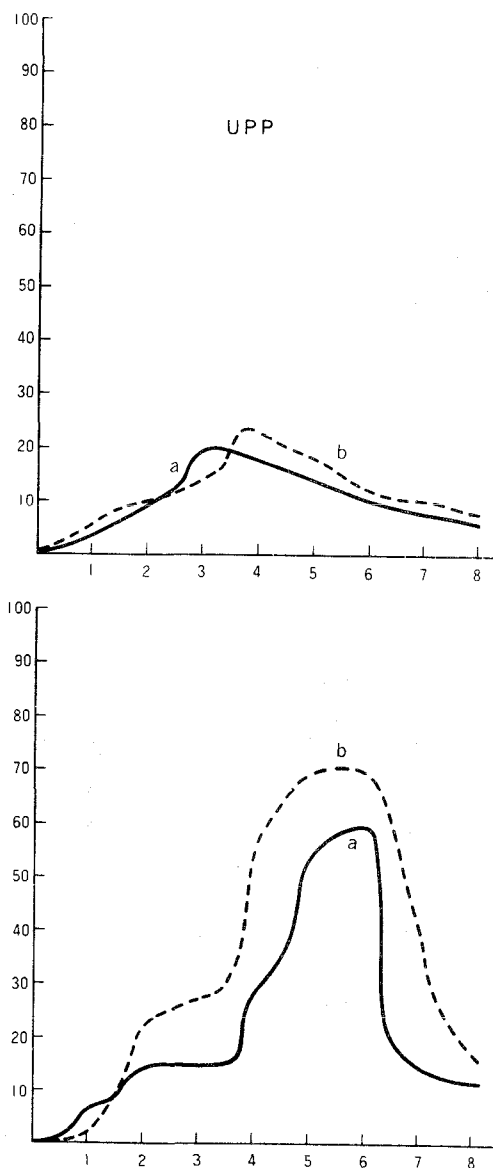


Fig. 1. 前立腺肥大症の UPP の 2 例, a は膀胱空虚のとき, b は膀胱内に 100 ml の水が入っているとき

あったものが 15秒位に短縮しているが、これは改善でなく慣れであろう。さらに POB (phenoxybenzamine hydrochloride) 投与後の UPP の 1例を Fig.3 に示したが、予期に反し投与後で、膀胱空虚時 (E), 充満時 (F) とも最大尿道圧 (UPP_{max}) に変化をおおこさない。かえて下で POB 投与後 UPP_{max}; は上昇した。また全体のカーブは著しく異なる。

以上いわゆる urodynamic study の結果から、正

常にみられる差を考慮すると、T8J 投与によっては、明らかに排尿改善を示唆するに足る有効な変化を認めすることはできなかった。

検 討

古くより草根木皮の類は疾病の治療に使われ、これらの中から、ジギタリス、モルヒネ、アスピリンなどの薬が生まれたことは、周知のことであろう。生薬の作用はつきつめれば何らかの有効成分に帰せられるはずであるが未知な部分を残しながら、経験的に使われているのが現状である。T8J も効能上は 血行改善、抗炎症、利尿、鎮痛、中枢抑制、強心などの作用があるとされ、これらの相互相乗効果も期待されている。前立腺肥大症の排尿障害 (広義) にも使われはじめたが、その作用は明らかでない。現存の医薬品に対する一種の不信不安も手伝って漢方薬はかなり無抵抗に受け入れられており、T8J の効果も本シリーズに示した成績ではプラセボ効果があると推定される (これは経験的には 50% 位のものである)。もとより効果判定に用いた有効無効の基準が便宜的なもので、成績も明快さを欠くところもあるが、患者の素朴な反応を非科学的な不明確というには、現今の医学はまだ基礎が弱いように思われる。

われわれは前立腺肥大症の症状改善を他覚的に知るには何が適当かを調べるために、現在使われている器械的方法を用いて分析しようとしたが、症状改善との関係を見出すことは不可能であった。従来最もよい指標とされる UPP_{max} (尿道外括約筋の抵抗をあらわすとされる¹⁾) と UPP_{pl} (UPP 上の前立腺長) は曲線の解析がむずかしいことがわかった。UPP はいろいろの条件で変化し (Table 4¹⁾) POB で UPP_{max}

Table 4. UPP に変化を及ぼす因子*

条 件	のぞましい条件
カテーテルの太さ	8~12 F
尿道への灌流	水, 2~20 ml/min
ひきぬきの速さ	20 cm/min 以下
腹 圧	かけない
体 位	臥位 (立位で高圧)
年 齢	(高齢で低圧)
括 約 筋	収縮させない
膀胱の伸展	(空虚で低圧)

* Bissada と Finkbeiner⁴⁾ を改変

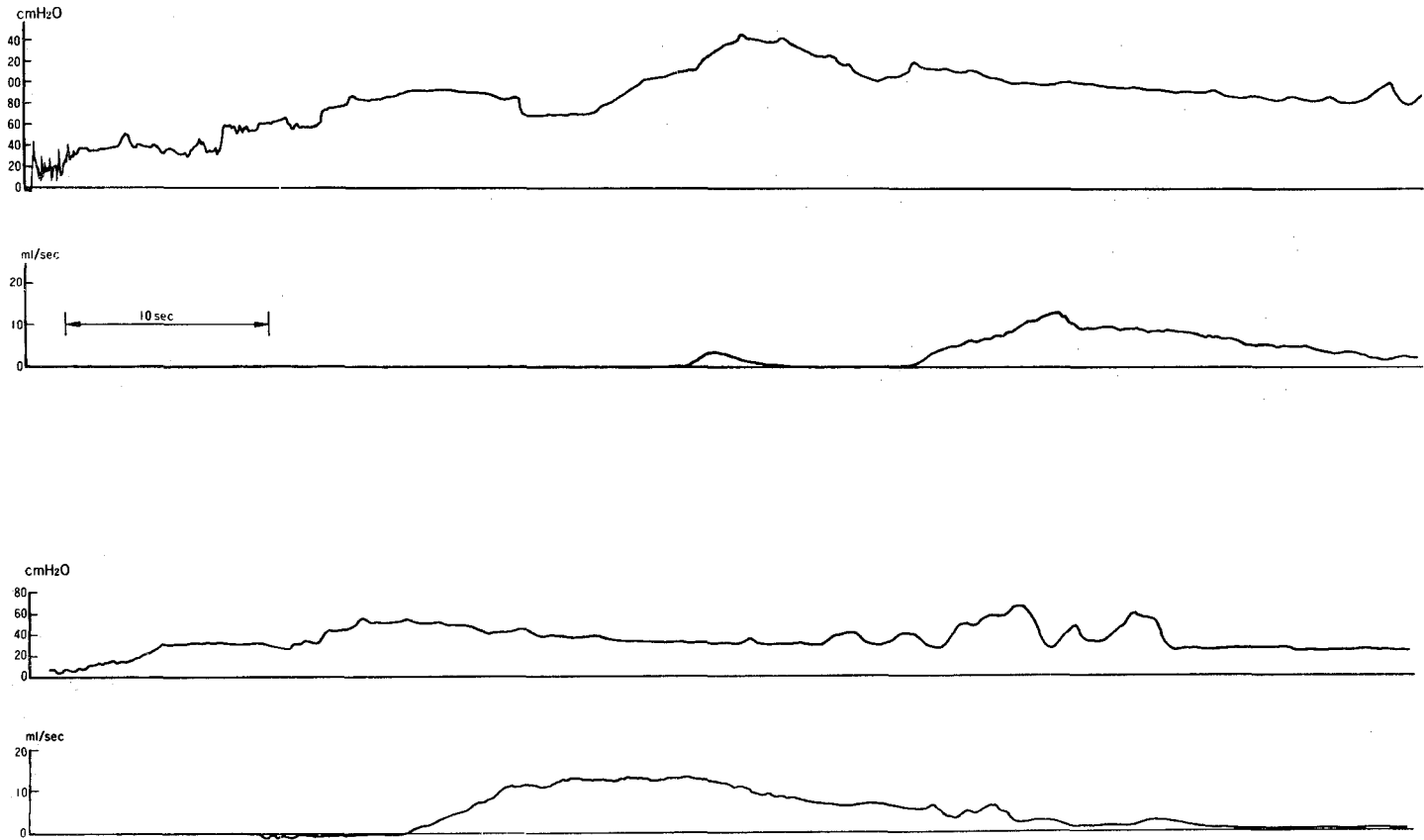


Fig. 2. 上段, 下段とも上は膀胱内圧, 下は尿流量をあらわす. 同一症例の異なった時点での測定記録.

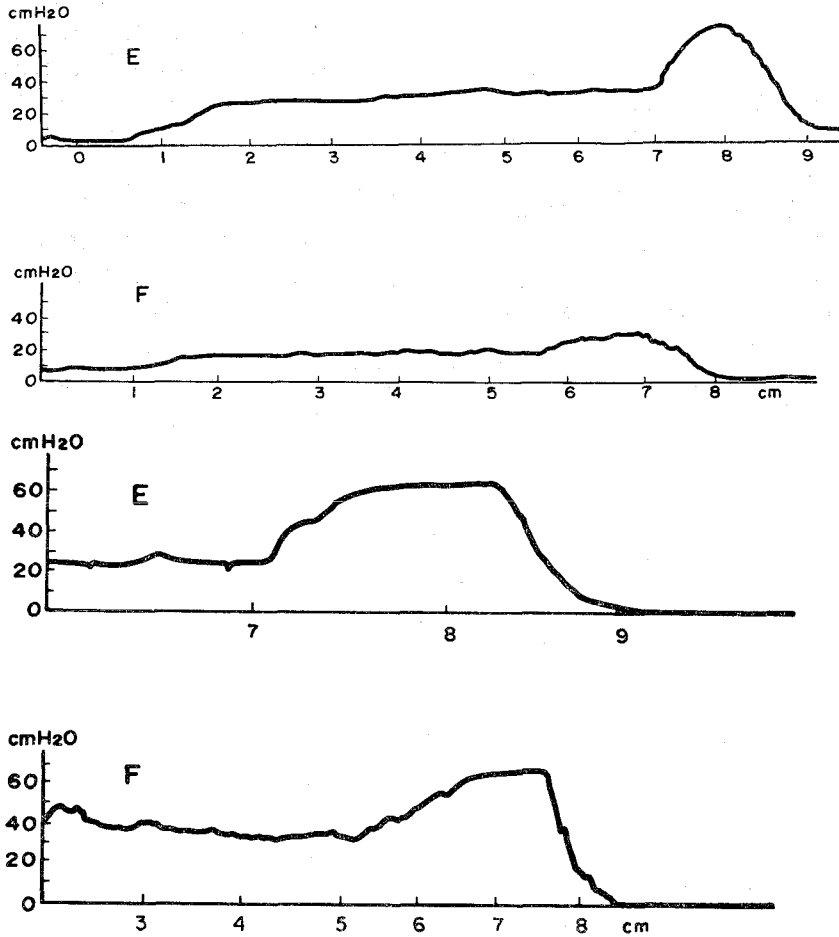


Fig. 3. 上段は前立腺肥大症の UPP
下段は POB 投与後の UPP で E は膀胱空虚, F は膀胱充満時

が減少する³⁾はずなのに増加することさえある。ある程度の幅を許容してみると T8J で UPP 曲線に影響を及ぼした例はなかった。残尿は平均値ではむしろ増加し(利尿効果か?), 触診上の前立腺腫の縮小も認められないことは, 自覚症状の改善が, 腺腫の本質的な変化によるものではないことを示している。また, 尿道抵抗を支配する α -アドレナリン作動薬受容体への作用も, ほとんどないと考えられる。

それでは何故自覚症状の改善がみられたかということになるが, この点は明らかではない。前述のように T8J の成分として含有されている生薬には抗浮腫, 抗炎症作用があることが知られているので現在の抗炎症発生の理論から考えて, 軽度の抗プロスタグランジン作用があるものと考えてよいかもしれない。プロスタグランジン合成阻害剤にみられる浮腫や塩類貯留の

傾向は同時に含まれる利尿剤によって打ち消されている可能性がある。これら自覚症状の改善は, プラセボ効果が強く働いている可能性は大きく, その意味では, 自覚症状に改善のみられないものに対し, 副作用がないからといって慢然と薬物を投与し続けることは好ましくない。われわれは効果のないものについては 4 週を限度として薬を切っているが, そのために排尿障害がさらに悪化したものはなかった。

結 論

T8J は軽症前立腺肥大症の自覚症状改善に役立ち, 排尿困難には 71%, 頻尿には 52%, 残尿感には 39% に有効であった。他覚的には自覚症状の改善を裏づけるものはなかった。むしろ逆に, 多少の検査所見の変化がすぐに自覚症状の変化と結びつくものでないことが

本研究ではっきりした。

文 献

- 1) Brown, M. and Wickham, J. E. A.: The urethral pressure profile *Brit. J. Urol.* **41**: 211~217, 1969.
- 2) 新島端夫: 前立腺疾患の諸問題. 第20回 日本医学学会総会演説, 1979年4月8日, 東京.
- 3) 小柳知彦: 尿道括約筋機構の urethral pressure profile による研究. *日泌尿会誌*, **66**: 632~655, 1975
- 4) Bissada, N. K., and Finkbeiner, A. E.: Lower urinary tract function and dysfunction. Diagnosis and management. Appleton-Century-Crofts, New York, 1978. pp. 72~81.
- 5) 西沢 理・山口 脩・塩谷 尚・坂本文和・原田忠・土田正義: 神経因性膀胱に対する phenoxybenzamine 投与の経験—尿道内圧曲線, 膀胱内圧曲線, 尿道外括約筋筋電図同時記録による検討 *臨泌*, **31**: 803~807, 1977.

(1979年5月14日迅速掲載受付)