

泌尿器科領域における八味地黄丸の治験

鳥取大学医学部泌尿器科学教室（主任：後藤 甫教授）

後藤 甫・竹中生 昌

石田 晤玲・宮川 征男

西本 和彦・井上 明道

CLINICAL EXPERIENCES OF HACHIMIJIogan
IN THE UROGENITAL DISEASESHajime GOTO, Ikumasa TAKENAKA, Goro ISHIDA, Ikuo MIYAGAWA,
Kazuhiko NISHIMOTO and Akemichi INOUE

Using Hachimijiogan for the treatment of disease of the bladder neck such as prostatic hypertrophy and impotence, its effectiveness in relieving and reducing their subjective symptoms and the amount of residual urine was tested clinically. Effectiveness of Hachimijiogan for each of the following disorders was prostatic hypertrophy 81.5%, bladder neck sclerosis 60.0%, chronic prostatitis 72.7%, and impotence 33.3%.

As for the relief of symptoms, Hachimijiogan showed significant effect on micturating pain and perineal pain. It was also effective for the improvement of protracted micturition and daytime frequent micturition and for the relief of residual urine and nocturnal frequent micturition. Hachimijiogan does not seem to have any severe side effects and it can be said to have shown satisfactory results for each of the disorders tested.

はじめに

八味地黄丸は古くから慢性の泌尿・生殖器系疾患に使われてきた漢方の処方といわれている¹⁾。今回われわれは、前立腺肥大症をはじめとした膀胱頸部疾患および陰萎に対して、ツムラ八味地黄丸を使用する機会を得たので、その臨床治療成績を報告する。

対象と方法

対象症例は、1977年12月はじめから1979年3月末日までに、排尿異常などの下部尿路の異常症状を訴えて来院した患者のうちの43例（前立腺肥大症27例、膀胱頸部硬化症5例、慢性前立腺炎11例）と、勃起不能（陰萎）を訴えて来院した患者のうちの3例の合計46例で、全例男性であった。年齢は最低19歳、最高81歳で、平均62.8歳であった（Table 1）。

Table 1. 対象症例の年齢

前立腺肥大症 (27例)	54~81歳 (平均70.0歳)
大 13	62~81 (73.5)
中 12	54~75 (65.4)
小 2	72~78 (75.0)
膀胱頸部硬化症 (5例)	56~76 (68.6)
慢性前立腺炎 (11例)	19~63 (44.1)
陰萎 (3例)	52~58 (56.0)
合 計 (46例)	19~81 (62.8)

投与方法は、八味地黄丸エキス顆粒を1回2.5g、1日2回、食前に経口投与した。投与期間は最低2週間から13カ月間におよんでいる。処方の決定は、漢方的「証」とは無関係に、自覚症状および臓器診断でおこなった。

効果判定は、自覚症状と残尿量について検討し、自覚症状の1つ以上の改善と残尿量の50%以上の減少

を有効とし、ほかを無効とした。効果判定の時期は、なんらかの自覚症状の消失した時点を効果発現時期とし、自覚症状が変りなく続き、ほかの治療法をとらざるをえなくなった時点で無効と判定した。なお、自覚症状を判定基準の第一としたため、すべて尿路感染のない症例を選び、原則として八味地黄丸の単独投与とした。前立腺の大きさの判定は、直腸内触診と尿道膀胱造影で、鶏卵大のものを中とし、それ以上を大、以下を小とした。

治療成績

自覚症状については、遷延性排尿、再延性排尿、排尿痛、残尿感、会陰部痛について検討し、頻尿については昼間(覚醒時)と夜間に分け、陰萎症例は勃起の有無について検討した。その結果、各疾患におけるそれぞれの自覚症状の改善はまちまちであった。各疾患の自覚症状の改善は、排尿痛8例中7例(87.5%)、会陰部痛12例中9例(75.0%)、遷延性排尿21例中15例(71.4%)、覚醒時頻尿17例中12例(70.6%)、夜間頻尿24例中16例(66.7%)、残尿感24例中15例(62.5%)、そして再延性排尿25例中14例(56.0%)であった。陰萎症例では、勃起が起こるようになったと訴えた症例は3例中1例(33.3%)であった(Table 2)。残尿のあった19例中15例(78.9%)に残尿量の50%以上の減少がみられた(Fig. 1)。

Table 2. 自覚症状の改善数

()は改善率					
前立腺肥大症 (27例)	膀胱頸部硬化症 (5例)	慢性前立腺炎 (11例)	陰萎 (3例)	計	
遷延性排尿 9/14(64.3)	4/5(80.0)	2/2(100)		15/21(71.4)	
再延性排尿 11/18(61.1)	1/5(20.0)	2/2(100)		14/25(56.0)	
排尿痛 4/5(80.0)	1/1(100)	2/2(100)		7/8(87.5)	
残尿感 11/17(64.7)	2/4(50.0)	2/3(66.9)		15/24(62.5)	
頻尿 昼 9/13(69.2)	1/2(50.0)	2/2(100)		12/17(70.6)	
頻尿 夜 14/20(70.0)	2/4(50.0)			16/24(66.7)	
会陰部痛 5/5(100)		4/7(57.1)		9/12(75.0)	
勃起			1/3(33.3)	1/3(33.3)	
計	63/92(68.5)	11/21(52.4)	14/18(77.8)	1/3(33.3)	89/134(66.4)

以上、総合的に薬効を評価すると、前立腺肥大症27例中有効22例(81.5%)で無効5例、膀胱頸部硬化症5例中有効3例(60.0%)で無効2例、慢性前立腺炎11例中有効8例(72.7%)で無効3例、そして陰萎3例中有効1例(33.3%)、無効2例であり、全体として46例中34例有効、無効12例で、その有効率は73.9%であった(Table 3)。

前立腺肥大症の有効例で、その有効率を腫瘍の大ききで比較すると、大が76.9% (13例中10例)、中が83.3% (12例中10例)、そして小が100% (2例中2

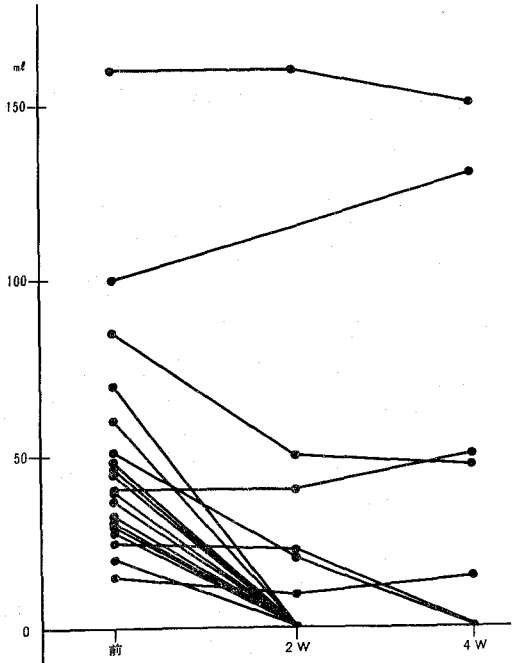


Fig. 1. 残尿量の推移

Table 3. 総合評価

	例数	有効	無効	有効率(%)
前立腺肥大症	27	22	5	81.5
膀胱頸部硬化症	5	3	2	60.0
慢性前立腺炎	11	8	3	72.7
陰萎	3	1	2	33.3
計	46	34	12	73.9

例)であった。また、効果発現までの期間の平均は、大が3.4週、中が3.8週、そして小が5.5週であった(Table 4)。各疾患における有効例の効果発現までの期間の平均は、前立腺肥大症で3.5週、膀胱頸部硬化症で3.3週、慢性前立腺炎で2.9週、そして陰萎では3週であった(Table 5)。一方、無効例で投薬打ち切りまでの期間の平均は、前立腺肥大症で2.6週、膀胱頸部硬化症で3.5週、慢性前立腺炎で3.3週、そして

Table 4. 前立腺肥大症の前立腺の大きき別効果と効果発現までの期間

腺腫の大きき	有効例数	効果発現までの期間
大(13例)	10 (76.9%)	1~8週 (平均3.4週)
中(12例)	10 (83.3%)	2~8週 (平均3.8週)
小(2例)	2 (100%)	3~8週 (平均5.5週)

Table 5. 有効例の効果発現までの期間

前立腺肥大症 (22例)	1~8週 (平均: 3.5週)
膀胱頸部硬化症 (3例)	2~6週 (平均: 3.3週)
慢性前立腺炎 (8例)	2~4週 (平均: 2.9週)
陰萎 (1例)	3週

Table 6. 無効例で、投薬打ち切りまでの期間

前立腺肥大症 (5例)	2~3週 (平均: 2.6週)
膀胱頸部硬化症 (2例)	3~4週 (平均: 3.5週)
慢性前立腺炎 (3例)	2~4週 (平均: 3.3週)
陰萎 (2例)	3~5週 (平均: 4週)

陰萎では4週であった (Table 6).

副作用

八味地黄丸によるものと思われる副作用は全例にみられなかった。すなわち血中尿素窒素値が投薬後異常

に上昇した例はなく、また血清クレアチニン値も同様に八味地黄丸によるものと思われる上昇例はなかった (Fig. 2). 血清 GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ値においても八味地黄丸によるものと思われる異常変動はみられなかった (Fig. 3). なお, Fig. 3 で GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ値がそれぞれ高値を示した例は同一症例で、投薬4週目から八味地黄丸を休薬し、内科的に精密検査した結果、肝疾患が指摘された。一時休薬したが、8週目から再び八味地黄丸を使用して12カ月間投与しているが、同程度の高値を示している。

考 察

純病理学的見地からみると、70歳以上の男子のすべてに前立腺肥大症は存在するものである。しかし、頻尿、排尿困難などの症状を訴える患者はその一部の者である。しかもその症状に対してはなんら特別の治療を加えないでも、一時的には症状が軽快もしくは消失し、また突然症状が発現、増悪することがある。たとえ尿閉を訴えてきても、導尿そのほかの保存的処置によってその後は再び自然排尿が可能になる例も多い。しかも腺腫の大きさと臨床症状とは必ずしも並行しないことも周知の事実である。したがって前立腺肥大症

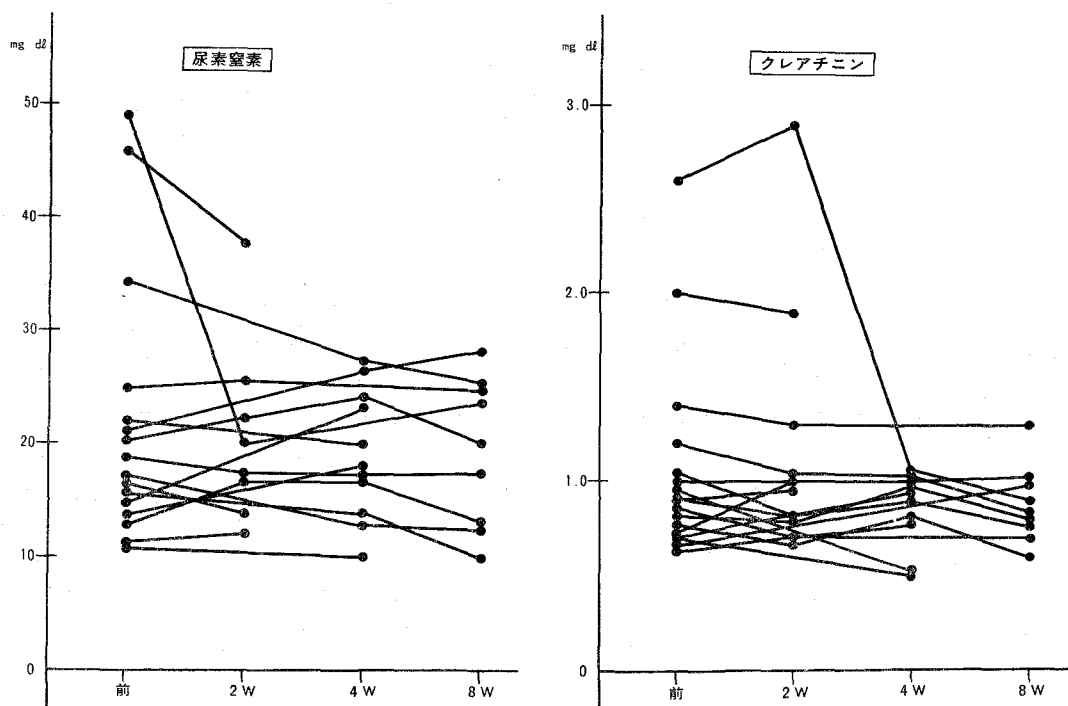


Fig. 2. 血清尿素窒素とクレアチニン値の推移

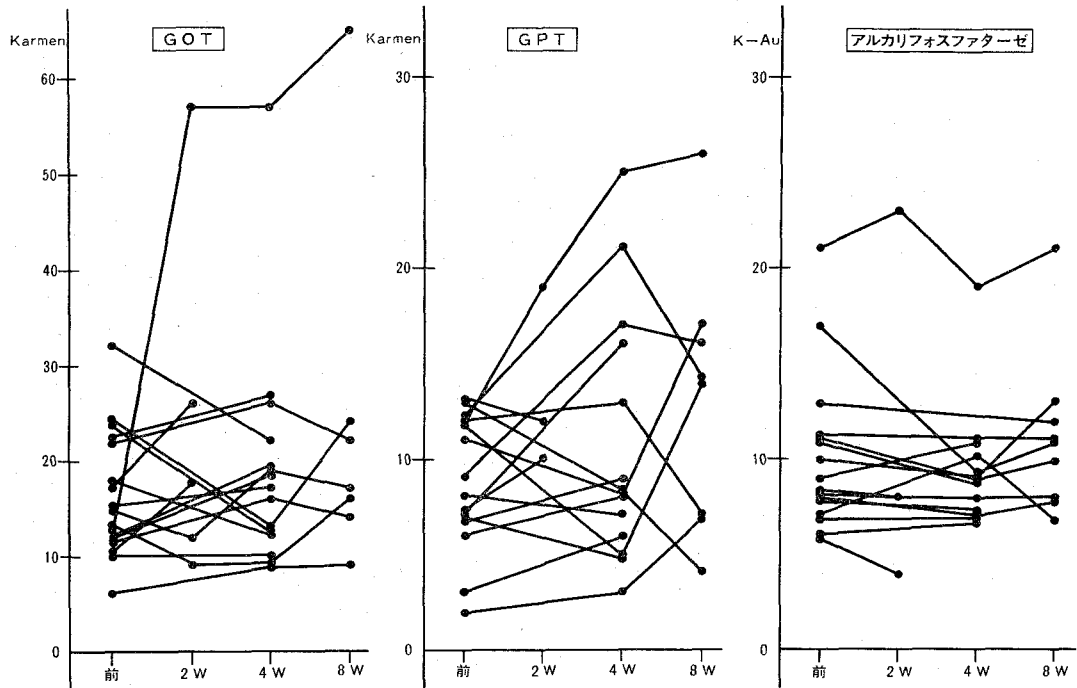


Fig. 3. 血清 GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ値の推移

の患者に対しては有効であるといわれている薬剤を投与して、その効果を判定しようとする場合の有効、無効の基準の設定は非常に困難である。尿流計をはじめ最近の urodynamics を駆使しても、まだ客観的に万人を納得せしめうる基準はできていない。結局、患者自身の自覚症状、直腸内触診による腺腫の大きさ、といったあいまいな表現と残尿量の多寡により判定するだけで、いきおいその効果については印象的な表現に止まらざるをえない。これを二重盲検法でやればという意見もあろうが、以上に述べたことを考えればその実施が困難であることは明白である。

「八味地黄丸」は「金匱要略」に記載されている処方で、その構成は名前のごとく地黄を主としてそのほかに山茱萸、山薬、沢瀉、茯苓、牡丹皮、桂皮、および附子の8種類の生薬からなっている。これらの各成分の薬効として¹⁾、①地黄は強壯、補血などの作用があり、あるいは解熱、止血薬としても使われ、②山茱萸は滋養、強壯、収れん薬で、陰萎、遺精、利尿頻数などに用いられ、③山薬はアラントイン、アルギニン、シアスターゼなどを含み滋養強壯薬として使われており、④沢瀉は利尿作用があり、⑤茯苓は利尿作用と鎮静作用があり、筋肉の間代性けいれんなどに用いられ、⑥牡丹皮は停滞する血行の障害や更年期の神経症

に対し、また鎮静、鎮痛薬として用いられ、中枢抑制作用、抗炎症作用などがあり、⑦桂皮はのぼせをとる働きがあるとともに弱い収れん作用があり、また芳香健胃剤としても使われており、そして⑧附子は強心、利尿、興奮、鎮痛の作用があり新陳代謝の衰えを賦活させるものといわれている。以上の作用機転から八味地黄丸の応用範囲は広く、泌尿生殖器系疾患をはじめとして、循環器系、内分泌系、神経系、皮膚疾患、眼疾患などの一部に有効とされている²⁾。漢方という応用、目標として、泌尿器科領域で八味地黄丸処方の範囲に含まれるもののおもなものに、前立腺肥大症を主とした膀胱頸部疾患と、陰萎がある。今回われわれは八味地黄丸をこれらの症例に投与した。漢方では、陰・陽、虚・実を基本とした「証」にもとづいて薬を決定するいわゆる「方証相対」が原則であるが、われわれはこれらの原則にしたがわないで前立腺肥大症、膀胱頸部硬化症、慢性前立腺炎、陰萎という病名の症例に対して八味地黄丸を投与した。そして自覚症状について薬効を検討し、自覚症状の改善率は、前立腺肥大症では 68.5%、膀胱頸部硬化症では 52.4%、慢性前立腺炎では 77.8%、陰萎では 33.3% であり、各疾患ともほぼ満足できる結果を得た。前立腺肥大症では会陰部痛、排尿痛の消失および排尿回数減少が高率で

あり、膀胱頸部硬化症では、排尿痛の消失および遷延性排尿の改善が高率に得られた。慢性前立腺炎症例は、過去に長期間にわたって諸々の施設で各種の治療を受けてきたが、自覚症状の改善がみられなかった症例で、この時点では感染は否定できたものであった。そして八味地黄丸投与後、排尿異常は全例で改善されたが、頑固な会陰部痛の改善率は57.1%であった。以上、各疾患において改善された自覚症状からこの薬の薬効を考えると、前述したごとく鎮痛・消炎作用が示唆され、さらに残尿量の少ない症例に対して残尿量の減少にやや効果が見られたことから (Fig. 1)、利尿筋に対してすくなくならぬ作用を示しているものとも考えられた。しかしながら今回は、自覚症状と残尿量の推移のみで薬効を評価しているため、作用機序についての正確な結論は得られなかった。今後の問題として、八味地黄丸の薬理学的作用機序、従来から使用されているほかの薬剤との比較などに関して他覚的な面から検討をすすめていく必要があるが、われわれの投与した症例の範囲内での自覚症状と残尿量を中心とする印象的な薬効は、最近までに他社から発売されている本剤類似の生薬の内服薬に比較してすぐれていた。

疾患別の有効率は、前立腺肥大症 81.5%、ついで慢性前立腺炎 72.7%、膀胱頸部硬化症 60.0%、そして陰萎 33.3% であった (Table 3)。前立腺肥大症では腺腫の小さい症例ほど自覚症状の改善がよい傾向がみられたが、一方、その効果が見られるまでの期間は腺腫の小さい症例ほど長くかかるようであった (Table 4)。これは、腺腫が大きい症例は、観血的処置を必要とするものが多いために薬物療法の効果がよくなかったものと思われるし、一方、有効例で効果発現までの期間が短いのは、腺腫の小さい症例よりも、自覚症状の強い症例が多かったことによるとも考えられた。また、前立腺肥大症 27 症例中に、直腸内触診で腫大した腺腫が縮小したと感じられた症例が 2, 3 あったが、尿路造影で明白な縮小を認めた症例はなかった。陰萎は 50 歳代の器質的な疾患のない 3 例に投与し、1 例に勃起がよみがえった。

一般に薬物療法での無効例に対しての治療の切換え

の時期の判定はしばしば困難な場合があるものである。自験例での有効例についての投与開始から、自覚症状改善の効果発現までの期間は、各疾患ともだいたい 3~4 週であった (Table 5)。また無効例で投薬を打ち切り、ほかの治療法をとらざるをえなくなった期間は 3~4 週であった (Table 6)。前立腺肥大症で、効果発現までの期間が 8 週かかった症例が 3 例あったが (Table 4)、これらは自覚症状の改善傾向が 4 週目ごろからみられ、8 週後に自覚症状が消失した例である。以上のことから、八味地黄丸の評価は 3~4 週の投薬で考慮してよいものと思われた。

副作用としては特記すべきものはなかった。投薬前後の血中尿素窒素および血清クレアチニン値が異常に高値へと推移した症例はなかった。血清 GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ値の各変動で異常高値を示した 1 例は、同一例で前述したごとく肝疾患によるものであった。以上、重篤な副作用はみられなかった。

おわりに

前立腺肥大症をはじめとした膀胱頸部疾患および陰萎に対して、ツムラ八味地黄丸を使用して、自覚症状と残尿量について、その臨床治療成績を検討した。

各疾患の有効率は、前立腺肥大症 81.5%、膀胱頸部硬化症 60.0%、慢性前立腺炎 72.7%、陰萎 33.3% であった。

自覚症状については、排尿痛および会陰部痛に対して著効を示し、ついで遷延性排尿、覚醒時頻尿の改善、そして夜間頻尿、残尿感の減少などに有効であった。

八味地黄丸によるものと思われる重篤な副作用はなく、各疾患でほぼ満足できる臨床治療成績が得られた。

文 献

- 1) 藤平 健：漢方医学講座 2, p. 28, 津村順天堂, 東京, 1977.
- 2) 矢数道明：漢方処方解説, p. 452, 創元社, 大阪, 1977.

(1979年8月31日迅速掲載受付)