

〔泌尿紀要31巻3号〕
〔1985年3月〕

前立腺肥大症の保存的療法

一八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—

旭川医科大学泌尿器科学教室（主任：八竹 直教授）

八 竹 直

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・松浦 健

秋山 隆弘・栗田 孝

CONSERVATIVE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

—CLINICAL EFFECTS OF INCREASED ADMINISTRATION OF
HACHIMIJIogan AND THE RELATION BETWEEN THESE
EFFECTS AND THE “SHO” IN CHINESE MEDICINE—

Sunao YACHIKU

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

(Chief: Prof. S. Yachiku)

Shigeo KANEKO, Takeshi MATSUURA,

Takahiro AKIYAMA and Takashi KURITA

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

(Chief: Prof. T. Kurita)

Tsumura Hachimijiogan, 7.5 g a day, was administered to 30 patients with benign prostatic hypertrophy (BPH).

Clinical effects were estimated based on subjective symptoms and objective findings obtained by uroflowmetry.

Twenty patients (66.7%) showed improvement of subjective symptoms and 14 patients (46.7%) showed good response in uroflowmetry. An improvement of overall clinical efficacy was observed in 21 patients (70%).

These results were better than those obtained with 5.0 g a day doses of Tsumura Hachimijiogan.

No significant relation between the “Sho” in Chinese medicine and the clinical effects of Hachimijiogan was detected.

No side effects or abnormal laboratory data were found in any of these 30 patients.

Key words: BPH, Hachimijiogan, Uroflowmetry

前立腺肥大症の排尿障害は前立腺腺腫による尿道圧迫により生ずるが、腺腫の大きさと排尿障害の程度とは必ずしも一致しないことを日常臨床上しばしば経験する。また同一の症例でも、そのときどきの体の状態によって排尿状態は大きく変化する。たとえば飲酒による突然の尿閉や下半身の冷却による排尿状態の悪化などがある。これらの悪化の原因として骨盤腔内の循環不良による前立腺または前立腺部尿道の浮腫、充血が考えられるが明確ではない。また α -遮断剤の投与で前立腺肥大症では排尿状態が改善するといわれる¹⁾。逆に、 α 刺激剤のひとつであるエフェドリンの投与や抗コリン作用を有する薬剤でこの疾患の排尿障害は増悪することがある。これらから前立腺ないし前立腺部尿道および膀胱の自律神経支配の変化や内分泌環境の変化によっても前立腺肥大症の排尿状態は変化しうることを示唆している。

この前立腺肥大症に対する根治的療法としては、今のところ前立腺摘除術がもっとも重要である。しかし薬剤投与により保存的な治療もおこなわれ、排尿状態の改善がはかられている。これらの薬剤のうち、前立腺腺腫そのものの縮小を目的とした薬剤が最近数種開発され使用されている²⁻⁴⁾。しかしそれら以外の薬剤、すなわちエビプロステット[®]、セルニルトン[®]、パラプロスト[®]などが排尿状態改善に効果があるのは、恐らく前述した前立腺部の環境を変えることで排尿の改善に役立っているのであろう。これらの薬剤に加えて、最近漢方薬である八味地黄丸の前立腺肥大症に対する効果が検討され、多くの機関からその結果が報告されている⁵⁻⁷⁾。われわれもこの薬剤の臨床的応用を検討し、前立腺肥大症の排尿状態改善に役立つことを経験

した⁸⁾。当時はこの薬剤のエキス剤であるツムラ八味地黄丸を5g/日として投与していた。しかしこの量ではたして前立腺肥大症の治療にもっとも効果的な量であるかどうかの検討はおこなわなかった。またいわゆる「証」についてもならん検討することなしに投与したものである。そこで今回は投与量を増加させることによる臨床的効果の検討と、その効果がいわゆる「証」とどのような関係にあるのかを調べることにした。

対象と方法

1981年8月より近畿大学医学部泌尿器科をおとずれた前立腺肥大症30例を対象とした。

それぞれの症例は症状および触診所見、尿道造影、経直腸的超音波検査、尿流量測定などにより診断された。年齢は48歳から85歳におよび、平均は64.1歳であった。

投与薬剤と量はツムラ八味地黄丸 7.5 g/日を分3とし、毎食前に服用させた。

投与期間は少なくとも2カ月以上とした。それゆえ最短服用期間は2カ月で最長服用期間は19カ月となり、平均は4.3カ月であった。

効果の判定は自覚症状と他覚所見からおこなった。すなわち自覚症状としては排尿困難、頻尿とくに夜間頻尿、残尿感を中心とした問診によりその改善の程度を判定した。他覚所見は触診所見、尿流量測定、経直腸的超音波検査のおおのの所見の変化を投与前後で比較した。尿流量測定における改善度の判定は、われわれが以前に報告した尿量と最大尿流量率 (Maximum Flow Rate: MFR) の関係のノモグラムを用いた (Fig. 1)⁹⁾。これを用いて、2ノモグラムユニッ

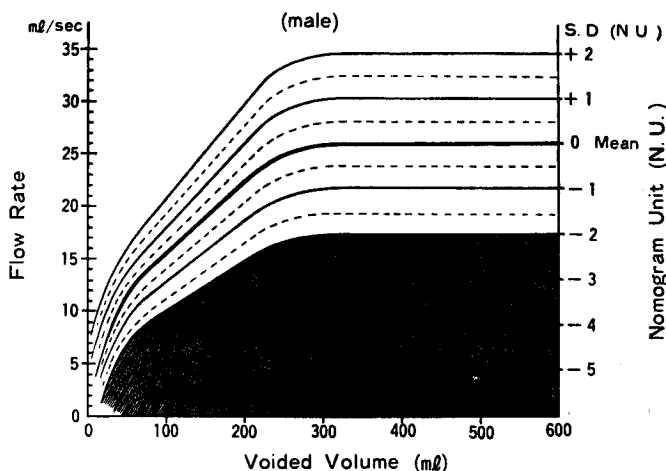


Fig. 1. 正常成人男子の Maximum Flow Rate の nomogram

Table 1. 自覚症状と他覚所見の改善度の組み合わせによる臨床的総合判定基準

自覚症状・他覚所見の改善度の組合せ				臨床的総合判定
改善	——	改善	——→	著明改善
改善	——	やや改善	——→	改善
改善	——	不変	} ——→	やや改善
やや改善	——	やや改善		
やや改善	——	不変		
不変	——	不変	——→	不変

Table 2. 八味地黄丸の「証」の点数化のための検討項目

年 令	①~40	②~50	③~60	④60~
体 格	①肥満	②普通	③やせ型	
顔 色	①赤み	②普通	③青白い	
皮膚のつや	①あり	②普通	③なし	
自 覚 症 状	肩	①なし ②まれに ③あり		
	背	①なし ②まれに ③あり		
	腰	①なし ②まれに ③あり		
	下肢	①なし ②まれに ③あり		
他 覚 所 見	全身倦怠感	①なし ②まれに ③あり		
	下肢倦怠感	①なし ②まれに ③あり		
	口 渴	①なし ②まれに ③あり		
	足 冷	①なし ②まれに ③あり		
症 状	手足のほてり	①なし ②まれに ③あり		
	食欲不振	①なし ②普通 ③あり		
	排尿痛	①なし ②あり		
	残尿感	①なし ②あり		
臨 床 的 総 合 判 定	夜間尿回	①0回 ②1回 ③2回 ④3回~		
	精力減退	①感じる ②感じない		
	遺 尿	①なし ②ある		
	点 数 合 計			

ト (NU) 以上の改善または -2NU すなわち正常値内に改善された場合を改善と判定し、1NU 以上の変化をやや改善と考えた。それ以外は不変とした。その他の各種検査法による治療効果判定基準は、すでにわれわれ (1983) が報告したものに準拠した¹⁰⁾。

この自覚症状と他覚所見の改善度を Table 1 のような組み合わせを考え、臨床的総合判定とした。

以上の判定事項以外に Table 2 に示すような各項目について検討した。これは八味地黄丸が適すると推察される状態に高い点数を与えたものである。いわゆる「証」を点数化する試みであり、これと臨床的効果の関係調べた。

Table 3. 八味地黄丸 7.5 g/日投与による自覚症状、他覚所見、臨床的総合判定の改善の割合

自覚症状(排尿困難, 頻尿, 残尿感等)			
改 善	18/30 (60.0%)	}	66.7%
やゝ改善	2/30 (6.7%)		
不 変	10/30		
33.3%			
他覚所見(尿流量率測定)			
改 善	8/30 (26.7%)	}	46.7%
やゝ改善	6/30 (20.0%)		
不 変	16/30		
53.3%			
臨床的総合判定			
著明改善	6/30 (20.0%)	}	70.0%
改 善	5/30 (16.7%)		
やゝ改善	10/30 (33.3%)		
不 変	9/30		
30%			

結 果

自覚症状の改善状態に関しては Table 3 に示すように、改善は18例 (60%) に認められ、やや改善の2例を加えた有効率は66.7%になった。他覚所見では直腸診上変化を認める症例は経験できなかった。また経直腸的超音波検査でも有意な変化は認めなかった。

Fig. 2 は65歳男子で8カ月服薬前後の経直腸的超音波検査による前立腺像であるが、その大きさに差異は認めない。しかし自覚症状は著明に改善し、尿流量測定上も改善が認められている。

尿流量測定すなわち排尿状態の客観的パターンの検査において、前述の尿流量ノモグラムからの判定基準を用いるとあきらかな改善は8例 (26.7%)、やや改善と考えられる症例は6例 (20.0%) でその合計は14例 (46.7%) となる。Fig. 3 はこの薬剤が有効であった症例の尿流量率曲線を示す。65歳男子で治療前はFig. 3 上段のように排尿状態はきわめて悪く、-3.5 NU であったものが、投与10カ月後には排尿パター

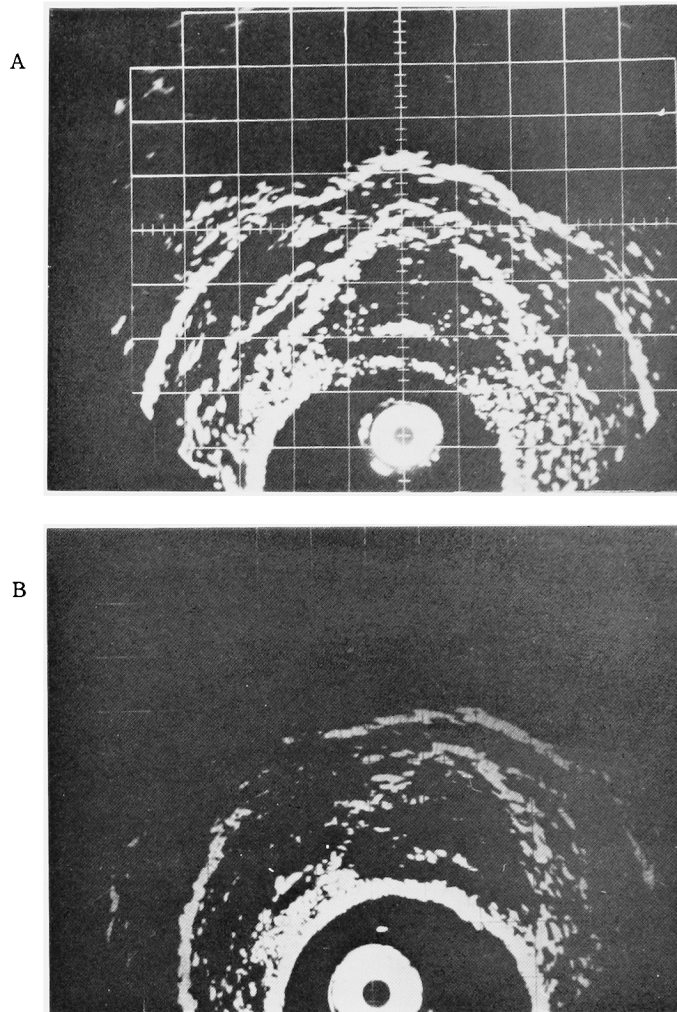


Fig. 2. 65歳男子. 前立腺肥大症の超音波像.
(A) 投与前 (B) 8ヵ月投与後

ンはほぼ正常となり、 -1 NU と著明に改善している。しかし Fig. 4 の上段に示すように投与4ヵ月経過するも排尿状態が改善せず、いわゆる器質的下部尿路通過障害を示すパターンで、 NU も -4.2 ときわめて悪い症例(68歳)もある。これに対し TUR により前立腺摘除術を施行したところ、Fig. 4 下段のように正常の排尿パターンで $+0.5\text{ NU}$ と非常に良好な排尿状態を示すようになっている。

以上の自覚症状の改善度と他覚所見の改善度の両者を組み合わせた臨床的総合判定を Table 1 の基準でおこなうと、著明改善6例(20.0%)、改善5例(16.7%)、やや改善10例(33.3%)、不変9例(30.0%)となり、やや改善以上を有効とすると70%になんらかの改善がみられたことになる(Table 3)。

ついで、点数化した「証」と各症例の改善度との関係を見た。この検討ができたのは23例であった。まず Fig. 5 に示すように他覚的所見で変化がみられた尿流量測定の結果と点数の関係を検討した。尿流量率の改善した群(10例)の点数は46から26に分布し、その平均は 34.4 ± 6.6 (S.D.) であり、改善が認められなかった群(13例)は38から24に分布しその平均は 30.8 ± 4.1 (S.D.) であった。改善群がやや高値を示す傾向にあるが有意差は認められない。Fig. 6 は臨床的総合判定と点数の関係を検討したものである。総合判定で改善が認められる群(16例)は46から24に分布し、平均は 32.7 ± 6.4 (S.D.) で、改善の認められない群(7例)は35から28に分布し、その平均は 31.7 ± 3.1 (S.D.) であった。改善群と不変群の間には有意差は

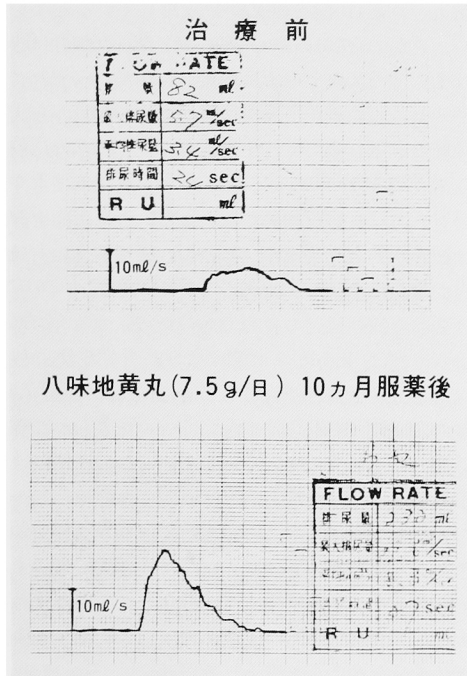


Fig. 3. 65歳男子. 前立腺肥大症の尿流量曲線.
上段：投与前 下段：10ヵ月投与後

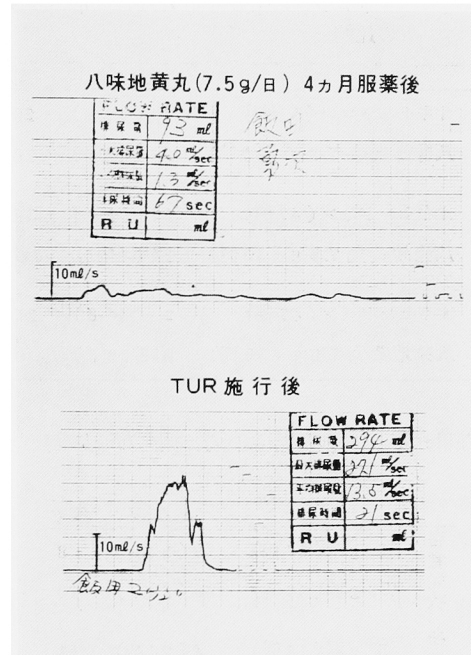


Fig. 4. 68歳前立腺肥大症の尿流量曲線.
上段：4ヵ月投与後, 下段：TUR 後

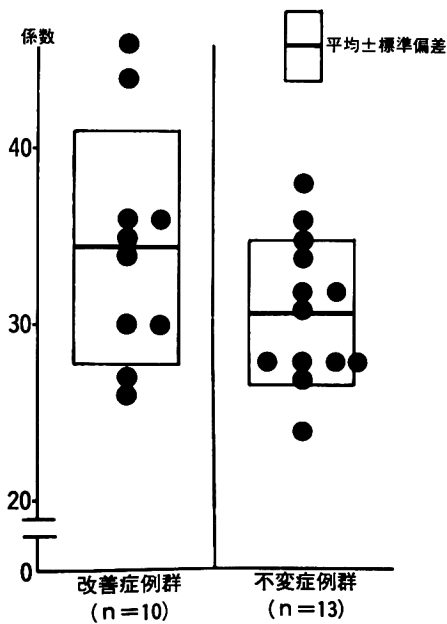


Fig. 5. 点数化した八味地黄丸の「証」と尿流量率の改善との関係

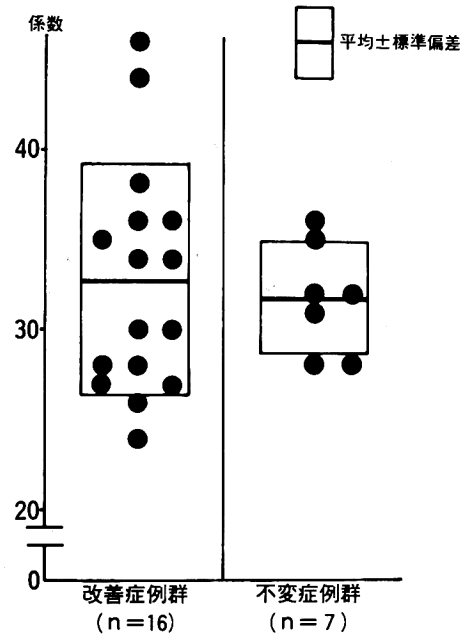


Fig. 6. 点数化した八味地黄丸の「証」と臨床的総合判定による改善との関係

Table 4. 小, 中程度の前立腺肥大症に対するオキシセンドロンと八味地黄丸 7.5 g/日の臨床効果の比較

		有効例	無効
自覚症状	オキシセンドロン (51 例)	31 (60.8)	20
	八味地黄丸 7.5 g (30 例)	20 (66.7)	10
他覚所見	オキシセンドロン (47 例)	15 (31.9)	32
	八味地黄丸 7.5 g (30 例)	14 (46.7)	16
総合評価	オキシセンドロン (47 例)	22 (46.8)	25
	八味地黄丸 7.5 g (30 例)	21 (70.0)	9

Table 5. 八味地黄丸 5.0 g/日群と 7.5 g/日群の臨床効果の比較

		有効例	無効
自覚症状	5 g 群 (17 例)	9 (52.9)	8
	7.5 g 群 (30 例)	20 (66.7)	10
他覚所見	5 g 群 (15 例)	4 (26.7)	11
	7.5 g 群 (30 例)	14 (46.7)	16
総合評価	5 g 群 (17 例)	9 (52.9)	8
	7.5 g 群 (30 例)	21 (70.0)	9

まったく認められない結果である。

考 察

前立腺肥大症に対する保存的治療は以前からおこなわれてきた。最近, この前立腺の腺腫発生に関係している内分泌環境を変えることにより腺腫を縮小させ, 排尿状態を改善しようとする意図のもとに数種のアンチアンドロゲン剤が開発された。これは従来の保存的治療薬剤の作用機序があまり明確にはされていないのに比し, 画期的な薬剤との感があった。そこでわれわれもそのアンチアンドロゲン剤のひとつであるオキシセンドロンの臨床的検討を今回の八味地黄丸と同様に自覚症状および尿流量測定, 超音波断層法, 尿道造影などの他覚所見の両面から調べる機会があった¹⁰⁾。その成績は自覚症状が改善されたのは 65 例中 38 例 (58.5%), 他覚所見は 60 例中 21 例 (35.0%) が改善していると判断された。しかしもっとも興味のあった腺腫の縮小に関しては, 超音波計測ではやや小さくなる傾向にあるものの有意の差は得られていない。

この臨床的综合評価では 60 例中 27 例 (45.0%) に有

効であると判定された。これらの成績は, 今回の八味地黄丸 7.5 g/日 投与の成績を凌駕しているとはいえない。しかし今回われわれの対象となった腺腫は小または中程度の大きさのもので大きい腺腫は含まれていなかった。そこでオキシセンドロンの検討集計から大きい腺腫の成績を除いて八味地黄丸 7.5 g 投与と比較してみると Table 4 のようになる。これでも今回の検討の方が良好な結果だといえる。とくに総合評価では統計学的有意差はないものの八味地黄丸の有効率が高い傾向はあきらかである。 $(\chi^2=3.1089 \text{ } p=0.078)$

さらに今回の検討の目的であった八味地黄丸の増量による影響は Table 5 に示すように自覚症状, 他覚所見, 総合評価の各項目とも 5 g 投与群よりも 7.5 g 投与の方が統計的有意差はないもののあきらかに有効率が高いことを示している。もちろんこの成績だけで治療効果が量依存性であるとは断定できない。しかし少なくとも, 用法・用量に記されている量より 50% 増量させると臨床的效果は良くなった。さらに増量することも考えたが副作用の出現を懸念して今回は検討しなかった。しかし今回の成績からは 10 g 投与も検討する必要があるように思われる。

もうひとつの検討課題は, この薬剤の有効性といわゆる「証」の関係についてである。われわれとしても「証」の重要性は認識できるものの, 残念ながら「証」を十分に判断できない。そこで今回 Table 2 のような点数化の試みをおこなった。「証」を点数化することに異論があらうことは推察されるが, このわれわれには馴染みの薄い概念を検討しようとする努力と考えていただきたい。またこの点数化に触診上の所見を含まなかったのは重大な問題であることは認めるが, われわれが判断するのは困難であると考え, 今回の検討には含めなかった。

Fig. 5 および Fig. 6 から, この薬剤の有効性と点数の関係をみたところ, 有効群と無効群の間に点数の有意な差は認められない。この結果だけから考えれば, 「証」と有効性の間に相関性がないことになる。すなわち, 極論をすれば「証」をあまり考慮せずにこの薬剤を投与しても, その得られる結果には大きな差異はないといえるかもしれない。しかし前述のように, この「証」の判断の方法に問題点があるので以上のことをはっきりと結論づけることはできないが, この薬剤があまり「証」に影響されないという特色を示しているのではないかと推察され, 東洋医学の知識に乏しいわれわれにも使用しやすいとの印象であった。

この八味地黄丸の前立腺肥大症に対する薬理作用は明確ではないが, 恐らく前述のように前立腺部の環境

を変化させて臨床効果を発現しているものと推察される。

今回の検討のあいだ、特記すべき副作用は認められず、臨床の効果と合せ考え、この八味地黄丸が前立腺肥大症の保存的治療に有用であることが再確認できたように思われる。

結 語

前立腺肥大症にツムラ八味地黄丸を 7.5 g/日 に増量し、その効果を 5 g/日 投与した成績と比較したところ、より高い有効率を示した。

さらに、八味地黄丸の「証」を点数化し、これと有効性との関係を検討した。「証」の点数化にも問題はあるが、今回の検討からはこの薬剤の臨床効果の発現は「証」とあまり関係がないとの印象を得た。長期間の投与にかかわらず、みるべき副作用がなく、この薬剤の前立腺肥大症の保存的治療の有用性に対しては、かなり良い評価ができると思われた。

文 献

- 1) 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 69：1232～1240, 1978
- 2) 吉田 修・岡田謙一郎・日江井鉄彦・伊藤 担：伊東三喜雄・小松洋輔・中川清秀・福山拓夫・山下喬世・久世 益治・宮川 美栄子・土屋 正孝：TSAA-291 の前立腺 肥大症に対する 使用経験。泌尿紀要 25：499～507, 1979
- 3) 田中求平・梶尾克彦・平山多秋・田戸 始・溝口勝・白石恒雄：Gestenorone capronate (Depostat) による前立腺肥大症の治療。泌尿紀要 25：969～976, 1979
- 4) 松田 稔・高羽 津・佐川史郎・長船匡男・有馬正明・奥山 明彦・石橋道男・園田 孝夫：Chlormadinone acetate (プロスタール®錠25) の前立腺肥大症に対する臨床効果の検討。泌尿紀要 27：737～746, 1981
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 後藤 甫・竹中生昌・石田晤玲・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験。泌尿紀要 26：103～107, 1980
- 8) 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
- 9) 八竹 直：尿流量測定の臨床的意義について。泌尿紀要 27：1019～1024, 1981
- 10) 秋山隆弘・八竹 直・井口正典・郡 健二郎・金子茂男・松浦 健・永井信夫・栗田 孝・三軒久義・塩見 努・坂口 洋・藤永卓治：前立腺肥大症の保存的療法—オキシンドロンの臨床的検討と尿流量測定・超音波断層法による評価—。泌尿紀要 29：535～540, 1983

(1984年10月5日迅速掲載受付)