

尿管結石の自然排出について

—とくにツムラ猪苓湯の影響についての検討—

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

八	竹	直
南	光	二
秋	山	隆
栗	田	孝

A STUDY ON SPONTANEOUS PASSAGE OF
URETERAL STONE

—EFFECT OF TSUMURA CHOREITO ON URETERAL STONE—

Sunao YACHIKU, Kohji MINAMI,

Takahiro AKIYAMA and Takashi KURITA

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

The effects of Tsumura Choreito, a Kanpo-prescription, on spontaneous passage of ureteral calculi were studied.

Tsumura Choreito is granules of crude extraction from Chorei, Takusha, Bukuryo, Akyo and Kasseki. Effectiveness of this prescription of Kanpo on urolithiasis was reported in the past but we have found no statistical studies with regard to effects of Choreito on spontaneous passage of ureteral calculi.

In this study, Tsumura Choreito, 2.5 g twice a day, was administered to 60 patients with ureteral stone. 44 cases (73%) had spontaneous passage of calculi, and especially about 97% of patients with small stone (less than 65.5 mm³) experienced stone discharges spontaneously.

The effects of some drugs upon the passage of calculi, which were reported by other authors and us, were compared with those of Tsumura Choreito. It was found that the effects of this prescription on the calculi passage were comparable with those described elsewhere on other drugs (Urocalun, Cospanon, Coliopan, Supanate and Sesden) and better than those of Isosorbide. In spite of the long-term administration of this drug, no noticeable side effects were observed.

尿路結石、とくに腹痛や血尿にひどく悩まされる尿管結石の排出促進には、古来より多くの工夫、努力が行なわれてきた。われわれは尿路結石の発生原因に興味を持ち、いろいろの面から検討を加えてきたが^{1),2)}、その一方では、日常の診療で結石を再発させない工夫³⁾や、自然排石を促進するための薬剤の効果も検討してきた⁴⁾。

尿管結石排出促進はなにも薬剤のみの働きによるものではないが、大きな助けとはなっているものと考えられる。しかしながら、既存の化学薬剤の効果に、100%

満足できるものではない。さらにすぐれた作用を持った結石排出促進剤を検討していく必要を痛感させられる。

1978年秋に開催された第3回大阪泌尿器科臨床医学会学術集会では上部尿路結石の臨床について討議された。その際興味あることに、同会に参加した多くの機関で、昭和50年度では、尿路結石の自然排石促進に用いられている薬剤のうち最も使用頻度の高い薬剤は、ウラジオガシの抽出薬であるウロカルンであった。多くの施設で用いられているという事実より、この薬剤の排石

効果に対し、一応の評価がなされているものと推察しうる。

そこでわれわれも、化学薬剤ではなく、和漢生薬類に注目し、結石排出促進剤として優れたものが、ほかにもあるのではないかと考えた。検討したところ、漢方薬の処方例の2、3にその可能性があるように思われた。そのうちの1つである猪苓湯も尿路結石に効果的である可能性を示唆する記述を認めた^{5,6)}。またこの方剤はツムラ猪苓湯として、入手しやすいこと、患者も煎じる手間を必要としないところから、まず生薬類検討の手始めに、このツムラ猪苓湯の尿管結石に対する排石効果を検討することにした。

臨床効果を検討するにあたり、この薬剤は漢方薬ではあるが、東洋医学の基本とされる「証」については今回は考慮せず、この1処方尿管結石の排石という現象に対し、どのような影響を与えるかを臨床的に観察することにした。さらに、この「証」の問題のみならず、後述のごとく尿管結石排出のためにはいろいろな因子がからみあうので、これらの要素の影響を排除するために、できるだけ多数例をもって検討することにし、統計学的処理により他剤の効果と比較検討を行なった。

使用薬剤および投与方法

前述のごとくツムラ猪苓湯 5g を朝夕食前に分服させた。ツムラ猪苓湯は、猪苓、滑石、茯苓、沢瀉、阿膠の等重量より抽出されたエキス 0.7g を賦形剤にて5gの顆粒状となしたものである。

なお疼痛はなほだしいときには一時的に鎮痙剤、鎮痛剤の投与もやむをえない症例もあったがごく少数例にとどまった。

対 象

対象となったのは、1978年6月より1979年1月までに近畿大学医学部附属病院泌尿器科外来にて発見された尿管結石症のうち、来院時すでに強度の水腎症をきたし、自然排石を期待することが不可能と判断されたものを除外したものである。その症例数は69例にのぼるが、検討期間中に来院しなくなったり、同時期に複数の結石があり、あとに述べるような統計処理上、適当ではないと考えられた症例を除外したため、最終的に薬効の検討対象となったものは60例である(Table 1)。これらの症例の観察期間は排石までの日数によりまちまちではあるが、5カ月以上投薬観察を要するものもあった。排石不可能症例はそれまでの期間中になんらかの原因により排石が不可能であると判断したも

Table 1. ツムラ猪苓湯による尿管結石症の治療対象となった症例の内訳。

Material
60 cases (June '78 -- January '79)
age 14 - 68 (39.5 ± 12.6 S. D.)
male : 42 cases
age 20 - 63 (40.3 ± 10.1 S. D.)
female : 18 cases
age 14 - 68 (37.5 ± 17.3 S. D.)

のである。

検討症例の年齢構成は14歳から68歳にあり、平均約40歳である。男女比は、男子42例に対し、女子18例とほぼ3:1で、種々の報告による結石発生の比率と大差なく、男女間の年齢構成にも大きな差異はない。

尿管結石の排出効果を検討する場合、最近の多くの報告は南ら(1964)の分類を用いて、結石の大きさを規定している。すなわち、レ線像上の結石の短径と長径を測定し、5×5mmまでを小結石、6×10mmをこえるものを大結石、その中間に位置するものを中結石としている。しかしながら、この方法では例示された数字の中間に位置するものの分類に困難を覚えることが多く、われわれは1978年この分類を改良することを提案した⁴⁾。

すなわち、レ線像上の長径、短径を測定することにより、結石をこの長軸を中心とした楕円体と考え、その体積を求めることにより分類が非常に容易なることを報告した。

すなわち楕円体の体積の公式 $4/3 \times \pi \times (\text{短径の半分})^2 \times (\text{長軸の半分})$ から、南らの分類基準となる数値を代入すると、小結石の上限は 65.5 mm^3 であり、中結石の上限は 188.5 mm^3 となる。今回の検討もこの分類方法によった。

結 果

前述の公式により分類すると対象となる結石はTable 2 のようになる。すなわち、小結石は31症例、

Table 2. 治療対象の結石の大きさによる分類。分類の基準となる数字、上段は南ら⁴⁾による短径×長径、下段は長径を軸として計算した仮想体積の数値。

Size of Calculi (60 cases)		
small	middle	large
5×5 mm	6×10 mm	
65.5 mm ³	188.5 mm ³	
31	21	8

中結石症21例，大結石は8症例である。これらの症例に猪苓湯のみ投与し，その排石の様子をみた結果をTable 3に示す。60症例のうち44例（約73%）が排石されているのがわかる。そのうちでも小結石はほとんど完全に排石されている（96.8%）。またその約60%（20例）が1カ月以内に排石されている。

Table 3. ツムラ猪苓湯による尿管結石の排出結果。結石の大きさ別による排出日数と結石数。
Period of Treatment and Number of Stone Passage

	1M			2M	3M	4M	5M	total
	-10	-20	-30days					
small	9	8	3	5	3	1	1	30 (96.8%)
middle	2	1	2	3	2	3	0	13 (61.9%)
large	0			0	1	0	0	1 (12.5%)
total	11	9	5	8	6	4	1	44 (73.3%)

しかし，中結石以上ではその排石率は低下し，中結石で小結石の1カ月間の効果をあげるためには約4カ月間もこの薬剤を投与しなければならないことがわかる。さらに大結石はこの薬剤の投与にかかわらず，自然排石が非常に困難であることを示している。この結

石の大きさと排石までに要した日数，および排石しなかった結石の大きさを図示したものが Fig. 1 である。排石結石についてみると，ごく小さい結石は1カ月以内に排石が集中しているのが明白である。しかしいわゆる小結石でありながら排石に5カ月も要した症例もあった。これら排石した結石の大きさと日数の相関関係を計算すると，グラフ上に示したような直線関係となり，相関係数 0.435 ($p < 0.01$) の正の相関があることが判明した。この相関の直線をちなみに一次式で表わすと $y = 0.68x + 28.7$ となる。この直線の勾配が薬剤の効果であらわすと言えるわけで，より勾配の強い直線関係を示す場合に，その薬剤により早期に排石させうる，より有効度の高い薬剤と考えられる。排石されなかった症例の投与日数はかなりばらつきがあり，小結石で245日にわたって投与したにもかかわらず，いまだ排石しない症例もある。また薬剤投与開始の時点では排石可能と考えられた中結石が急激な腎機能の悪化により，非排石群とせざるをえなかった症例もあった。

さて以上が猪苓湯単独投与による尿路結石排出の効果を検討した結果であるが，薬剤の有効性は本来二重盲検法を用いて検討すべきである。しかしながら，この薬剤に関しては，生薬特有の匂いおよび味などから，不可能と思われた。そこで，泌尿器科領域で尿管結石の排出に繁用されている薬剤の報告結果と比較するほかはないものと思われる。

そこでまず，一種の生薬であるウロカルン (Urocalun) の排石効果と比較することにした。ウロカルンはウラジオガンの葉からの抽出物であるが，この薬剤を単独では使用する経験がわれわれの場合少なく，鎮痙剤と併用している。そこですでに報告されているウロカルンの排石効果の検討結果と，今回の薬剤のどちらがより早い時期に排石させうるかを推計学的に比較することにした。この論文として，加藤ら (1969)⁹⁾ の報告を用いた。まず結石排出に最大の影響因子となる結石の大きさの分布が2つの異なった報告の間ではほぼ等しいかどうかを検定しなければならない。この検討には Wilcoxon の順位和検定が適当であると思われる。衆知のごとく，この検定値 (Z_0 値) が，1.96 以上で始めて危険率5%以下の有意差ということが出来る。さて，このウロカルンの報告と今回の猪苓湯との報告の対象となった結石の大きさの分布を比較検定した Z_0 値は Table 4 からわかるように 1.802 であり有意差はない。すなわち両群の結石の大きさはほぼ同じ分布をしているといえる。この条件下に結石の排石の時期により分類し，どちらの薬剤を用いるのがよ

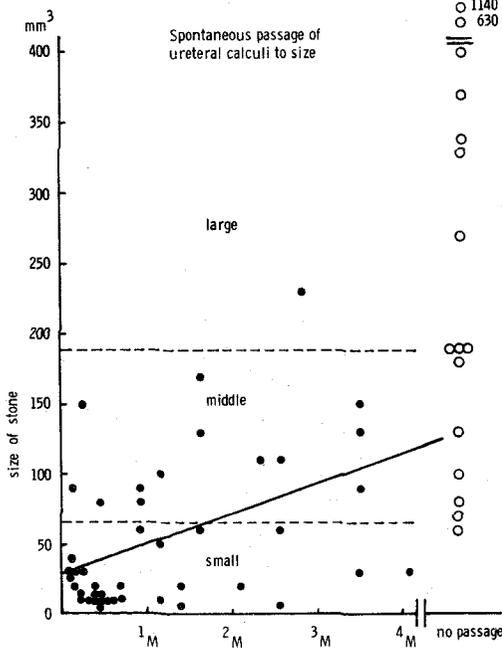


Fig. 1. 自然排石した結石の大きさと排石に要した日数の関係。r=0.435 ($p < 0.01$) の正の相関を有する。右端は非排石群の結石の大きさを示す。

Table 4. ツムラ猪苓湯とウロカルンの報告⁹⁾との結石排出に対する効果の比較.
上は結石の大きさの分布の比較で下が排石日数の比較. 有意差がない.

		Urocalun		
		small	middle	large
Choreito (60)		31	21	8
Urocalun (53)		34	19	0

W-test (Wilcoxon's rank sum test):
 $Z_0 = 1.802$ not significant

		Comparison of effects						
		-1W	2W	3W	4W	5W	5W-	(-)*
Choreito (60)		7	12	2	4	3	16	16
Urocalun (53)		13	7	4	5	3	0	21

mean rank of Choreito: 58.5
mean rank of Urocalun: 55.4
W-test: $Z_0 = 0.510$ (N. S.)
(-)*: no passage

り早く結石を排出させようか比較した。この検討も順位を知らればよいわけであるから Wilcoxon の順位和検定が最適と思われ、これを利用した。結果は Table 4 のように、猪苓湯の平均順位は 58.5、ウロカルンは 55.4 とやや猪苓湯の平均順位が悪い。すなわち、ウロカルンよりやや排石に要する期間がかかることを示しているものの、その検定値は $Z_0 = 0.510$ と両薬剤間にはまったく有意差はないことがわかる。

つぎに、利尿作用を利用して排石効果をあげる目的に用いられるイソバイド (isosorbide)⁹⁾ と比較した。Table 5 のごとく、結石の大きさの分布間には有意差

Table 5. ツムラ猪苓湯とイソバイドの報告⁹⁾との結石排出に対する効果の比較.
上は結石の大きさの分布の比較で下が排石日数の比較. 猪苓湯が優れている.

		Isosorbide		
		small	middle	large
Choreito (60)		31	21	8
Isosorbide (29)		15	10	4

W-test: $Z_0 = 0.0097$ (N. S.)

		Comparison of effects								
		<1W	2W	3W	4W	5W	6W	7W	7W<	(-)*
Choreito (60)		7	12	2	4	3	2	3	11	16
Isosorbide (29)		1	3	2	1	1	0	1	4	16

mean rank of Choreito: 40.3
mean rank of Isosorbide: 54.6
W-test: $Z_0 = 2.515$ ($p < 0.02$)
(-)*: no passage

が認められない。ところがその効果をみると、猪苓湯の平均順位は 40.3、イソバイドは 54.6 とかなりイソバイドでは排石までに時間がかかる傾向があることを示している。事実、両群間の検定値は $Z_0 = 2.151$ でその差は 2% 以下の危険率で有意であることがわかる。すなわち、イソバイドによる排石促進効果より、猪苓湯のそれは有意にすぐれていることを示している。

ついで最近多くの報告がみられる鎮痙剤 4 種と猪苓湯との排石促進効果について検討した。コスパン (Cospanon) の排石効果についての報告¹⁰⁾ との比較は Table 6 に示した。またコリオパン (Coliopan) の排

Table 6. ツムラ猪苓湯とコスパンの報告¹⁰⁾との結石排出に対する効果の比較.
上は結石の大きさの分布の比較で下が排石日数の比較. 有意差がない.

		Cospanon		
		small	middle	large
Choreito (60)		31	21	8
Cospanon (60)		32	22	6

W-test: $Z_0 = 0.3183$ (N. S.)

		Comparison of effects					
		<10 days	20 days	30 days	2M	2M<	(-)*
Choreito (60)		11	9	5	8	11	16
Cospanon (60)		11	17	5	6	0	21

mean rank of Choreito: 62.1
mean rank of Cospanon: 58.9
W-test: $Z_0 = 0.522$ (N. S.)
(-)*: no passage

石効果についての報告¹¹⁾ との比較は Table 7 に示した。スパネート (Supanate) の排石効果についての報告¹²⁾ との比較については Table 8 に示し、セスデン (Sesden) の排石効果⁴⁾ との比較は Table 9 に示したとおりである。それぞれ結石の大きさの分布には差がなく、また排石の時期促進効果においても有意差がある結果は得られなかった。

副作用

最長 245 日にもわたり、このツムラ猪苓湯を与えたが、長期間の投与にかかわらず各症例とも特記すべき副作用は認められなかった。

考察

尿管結石が自然排石するための因子は非常に複雑である。最も単純には結石の大きさが最大の影響因子と

Table 7. ツムラ猪苓湯とコリオパンの報告¹¹⁾との結石排出に対する効果の比較。
上は結石の大きさの分布の比較で下が排石日数の比較。有意差がない。

Coliopan									
Comparison of size of calculi									
	small			middle			large		
Choreito (60)	31	21	8						
Coliopan (116)	71	29	16						

W-test: $Z_0 = 0.9878$ (N. S.)

Comparison of effects										
	<10	20	30	days	2 _M	3 _M	4 _M	5 _M	6 _M	6 _M < (-)*
Choreito (60)	11	9	5		8	6	4	1	0	16
Coliopan (116)	38	14	4		18	8	10	4	2	16

mean rank of Choreito: 97.9
mean rank of Coliopan: 83.7
W-test: $Z_0 = 1.7832$ (N. S.) (p = 0.075)
(-)*: no passage

Table 8. ツムラ猪苓湯とスパンエートの報告¹²⁾との結石排出に対する効果の比較。
上は結石の大きさの分布の比較で下が排石日数の比較。有意差がない。

Supanate									
Comparison of size of calculi									
	small			middle			large		
Choreito (60)	31	21	8						
Supanate (102)	59	32	11						

W-test: $Z_0 = 0.8734$ (N. S.)

Comparison of effects									
	-10	-20	-30	-60	-120	-240	days	(-)*	
Choreito (60)	11	9	5	8	10	1		16	
Supanate (120)	22	16	12	14	3	3		32	

mean rank of Choreito: 83.3
mean rank of Supanate: 80.5
W-test: $Z_0 = 0.3757$ (N. S.)
(-)*: no passage

なると思われる。すなわち、多くの研究者によって結石の大きさや排石期間の関係が検討されている。最近では、津ヶ谷ら (1979)¹³⁾が、骨盤腔部結石では、結石の大きさや排石までの日数との間には差異はないが、その他の部位の結石では明らかに小さい結石の排石が早いと述べている。また Ueno et al. (1977)¹⁴⁾の報告では自然排石した結石の長径、短径は外科的に摘出された長径、短径にくらべて有意に小さいことを多数例により証明している。これら結石の分類に用いられるのは普通、長径と短径についてであるが、これだけでは分類しにくく、前述のようにわれわれは仮想体積を

Table 9. ツムラ猪苓湯とセズデンの報告⁴⁾との結石排出に対する効果の比較。
上は結石の大きさの分布の比較で下が排石日数の比較。有意差がない。

Sesden									
Comparison of size of calculi									
	small			middle			large		
Choreito (60)	31	21	8						
Sesden (20)	9	8	3						

W-test: $Z_0 = 0.4771$ (N. S.)

Comparison of effect										
	-10	20	30	60	90	120	150	240	days	(-)*
Choreito (60)	11	9	5	8	6	4	1	-		16
Sesden (20)	1	4	4	3	1	0	1	2		4

mean rank of Choreito: 40.2
mean rank of Sesden: 41.5
W-test: $Z_0 = 0.2198$ (N. S.)
(-)*: no passage

計算し、それにより分類が容易になったことを報告している⁴⁾。

さらに、結石の大きさのみならず、結石外縁の性状もまたかなり強く排石と関係がある。このことについても以前に報告した⁴⁾が、鋭的な外縁をもつ結石は鈍的なものより排石に日数を要する。これら結石側の問題だけでなく、宿主側の問題も大きい。すなわち罹患尿管の性状や運動性、炎症の有無、尿量の多少、すなわち腎機能の問題などの要素がからみあっている。それゆえ排石を促進させる手立ても、数多くの研究にかかわらずこれといった決め手に欠けることとなる。

今回検討の対象とした猪苓湯の結石排出促進効果と、結石を排石させるためのいろいろの作用をもった他の薬剤の効果の比較をまとめてみると Table 10 のようになる。その結果、イソバイドよりは効果が高いものの、他の5剤との比較で差異のないものであった。すなわち、現在一般的に使用されている薬剤の効果とくらべて、ツムラ猪苓湯の効果は遜色ない有効なもので

Table 10. ツムラ猪苓湯の排石促進効果と他の6種薬剤のそれとの比較のまとめ。

Summary of Comparison of Effects		
Cases	No. of stone passage	W-test (Z_0)*
Choreito	60 (73.3%)	----
Urocalun	53 (60.4%)	0.510 (N. S.)
Isosorbide	29 (44.8%)	2.515 (p<0.02)
Cospanon	60 (65.0%)	0.522 (N. S.)
Coliopan	116 (86.2%)	1.783 (N. S.)
Supanate	102 (68.6%)	0.376 (N. S.)
Sesden	20 (80.1%)	0.220 (N. S.)

* Wilcoxon's rank sum test

はある。しかしながら、現存の薬剤の効果より一層優れた効果を期待した当初のもくろみからは少々はずれた結果になった。

漢方薬は通常各症例の「証」により処方も異なるものと言われる。しかし東洋医学には門外漢であるわれわれの立場としては、尿管結石という「疾患」の、それも自然排石時期を促進させることに對し、証や症状とは関係なく一律に一定方剤を長期間投与して、その効果を客観的に検討することが必要である。証に對し適当な処方を投与すれば良い結果を得る可能性は否定できないであろうが、われわれの目的は、結石排出促進薬を模索する一手段として、漢方薬として著名なこの処方を応用し、統計学的にその効果を観察することにあった。

さて、この猪苓湯は、尿管結石の排石になかなか良い効果を示したと言えるが、その作用機序はなにかということが問題となる。この薬剤は初めに記したごとく、5種類の物質よりの抽出物であるが、それぞれを単独にとりあげてみると、作用は利尿、消炎、止血作用などが記述されている¹⁵⁾。しかしながら阿膠の止血作用以外は、単独の検討では、その他の効果はさほど強いものではないという¹⁶⁾。臨床的にも、必ずしも厳密に測定したわけではないが、さほど強い利尿作用があるようにも思えない。それにもかかわらず、一応の効果をもたらしたのは、いまだ解明されざる総合的な作用によるものであろう。こういう点が、この種薬剤の不思議な、また興味あるところであるが科学的因果関係はきわめて究明しにくいものと思われる。この点を考慮すれば、単品で排石促進効果がある薬剤を検討するほうが科学的根拠を得やすいことはいうまでもない。そこでわれわれは、この方向への検討も準備中であり、さらにこの方面の研究を進めるつもりである。

ま と め

尿管結石の自然排石を促進するために、和漢薬の一処方である猪苓湯を用いてその効果を検討した。近畿大学附属病院泌尿器科外来にて約6カ月間に経験した60例中約73%が排石された。この効果の程度を、すでに報告されている6種の結石排出促進薬を目的とした薬剤と比較した。その結果、われわれの検討したツムラ猪苓湯はイソパイドより排石時期を早める効果が強く、その他のウロカルン、コスパン、スバネート、セスデンなどの効果とは差異がない。すなわち現在使用されている結石排出促進剤と比べて遜色なく、優れたものであるとの印象を得た。しかしこの薬剤が、結石排出に對し、どのような点に作用を及ぼしたものは今

後の検討に待たねばならない。

文 献

- 1) 八竹 直・井口正典・栗田 孝・板谷宏彬・武本征人・木下勝博：泌尿器科領域におけるカルシウム代謝異常をきたす疾患の血清イオン化カルシウム測定の意義について。日泌尿会誌，69：167～171，1978。
- 2) 八竹 直・井口正典・郡健二郎・栗田 孝：尿中尿酸に関する検討。第II報尿路結石症における尿中尿酸排泄量について。日泌尿会誌，70：291～299，1979。
- 3) 武本征人・木下勝博・八竹 直・塚本 尚・清水芳樹：尿酸脱水酵素阻害剤によって惹起された尿路結石に対する予防について（予報）。臨床眼科，31：775～780，1977。
- 4) 八竹 直・秋山隆弘・門脇照雄・栗田 孝：尿管結石の自然排石について、とくに臭化チメピジウムの影響についての検討。泌尿紀要，24：799～804，1978。
- 5) 大塚敬節・矢数道明・清水藤太郎：漢方診療医典。第3版，p. 140，南山堂，東京，1978。
- 6) 矢数道明：芍薬甘草湯およびその類方の臨床的研究。日本東洋医学会誌，15：6～10，1964。
- 7) 南 武・千野一郎・増田富士男：尿管結石の自然排出の可能性とその待期々間。日泌尿会誌，55：994～1000，1964。
- 8) 加藤篤二・高橋陽一・福山拓夫・岡 直友・長谷川辰寿・多田 茂・森 幸夫：Urocalun の上部尿路結石に対する排石効果の検討。泌尿紀要，15：460～470，1969。
- 9) 永田正夫・水本龍助・福地 晋：尿路結石症に對する Isosorbide の効果。泌尿紀要，15：652～657，1969。
- 10) 波多野紘一・兼松 稔・伊藤文雄・土井達朗・酒井俊助・蟬本雄右：尿路結石症に對する Cospanon の使用経験。西日泌尿，39：849～851，1977。
- 11) 夏目 紘・村瀬達良・本多靖明・安積秀和・安藤正・小幡浩司：Butoxybenzyl hyoscyamine bromide (colioipan) の尿管結石症に對する排石効果について。西日泌尿，38：590～595，1976。
- 12) 湯浅 誠・津曲一郎：尿路結石症に對する Supanate の使用経験。西日泌尿，39：132～134，1977。
- 13) 津ヶ谷正行・加藤次朗・杉浦 式：尿管結石の臨床的検討—保存療法にて排石した尿管結石および尿路結石の再発—日泌尿会誌，70：96～105，

- 1979.
- 14) Ueno, A., Kawamura, T., Ogawa, A. and Takayasu, H.: Relation of spontaneous passage of ureteral calculi to size. *Urology*, **10**: 544~546, 1977.
- 15) 伊沢一男：最新生薬学総覧，第一版，学文社，東京，1978.
- 16) 鶴見介登・滝 公一・市岡 弘・江崎俊治・酒井 三郎・沢崎 茂：各種生薬の利尿作用について。(1) 水製エキス。岐阜医科大学紀要，**11**: 129~137, 1963.
- (1979年8月23日迅速掲載受付)