

尿路結石症患者の血液，尿性状に対する猪苓湯の効果

東北大学医学部泌尿器科学教室（主任：折笠精一教授）

桑	原	正	明
景	山	鎮	一
黒	須	清	一
折	笠	精	一

STUDIES OF "CHOREITO" WITH SPECIAL REFERENCE TO THE BLOOD AND THE URINE ANALYSIS IN THE PATIENTS OF URINARY CALCULI

Masaaki KUWAHARA, Shizuichi KAGEYAMA,
Seiichi KUROSU and Seiichi ORIKASA

From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine

(Director: Prof. S. Orikasa)

The analysis of the blood and the urine were performed in the 37 patients of urinary calculi (male 24; renal calculi 15, ureteral calculi 5, stone-negative 4, female 13; renal calculi 10, ureteral calculi 2, stone-negative 1), who visited our outpatient clinic from November 1979 to September 1980. The patients were administered "CHOREITO" 5g per day, p.o. for over 3 months. The blood and the urine were taken in fasting condition in the morning over 3 months interval. Significant changes ($p < 0.05$ by paired t test) were observed as followings. As to biochemical concentrations, increase in serum K, decrease in serum Ca, urine Na, K, Cl were observed as well as decrease in urine BUN and creatinine. As to liver function, increase in LDH and decrease in γ -GTP were noted. Gas analysis showed increase in base excess. No significant change was observed in urine citrate, ionized Ca (Ca^{++}) and $\% \text{Ca}^{++}/\text{Ca}$.

The above results indicated that the drug had the effect of diuresis and potassium accumulation. Other possible effects of the drug, especially those on the urinary calculi were discussed.

はじめに

近年，漢方について関心が高まり，臨床的に使用される機会が増加している。これらの方剤は漢方医学という「証」に基づいて用いられるが，その効果は複数の和漢生薬による総合的な作用によるとされている。最近，泌尿器科領域における漢方方剤の報告が相次ぎ¹⁻⁵⁾，また，実験薬理学の立場からもその薬効解析が進められているが，血液や尿性状にどのような影響をもたらすかについては不明の点も多い。

漢方方剤の中で猪苓湯は尿路の炎症に伴う出血や排尿痛，残尿感の改善に効果があるとされており，尿路

結石症に対しても使用されることが多い。今回，われわれは尿路結石症患者について猪苓湯を使用する機会を得たので，血液と尿性状の変化について検討した。

対象および方法

1979年11月から1980年9月までに東北大学泌尿器科を訪れた外来患者のなかで以前に尿路結石症で手術を受けた患者，および現在，結石症で経過観察中の男性24名（年齢 43.6 ± 12.2 歳，平均 $\pm$ S.D.），女性13名（年齢 41.2 ± 9.3 歳，平均 $\pm$ S.D.）の計37名を対象とした。内訳は，男性では腎結石15名，尿路結石5名，無結石4名，女性では腎結石10名，尿管結石2名，無結石1

名である。

猪苓湯（ツムラ）5g を1回 2.5g, 1日2回食前に単独経口投与し, 3カ月以上投薬を継続した。投与前の血液, 尿性状をコントロールとし, 3カ月以上投与した後に再度採血, 採尿を行ない, これを投与後として前後の血液, 尿性状について検討した。

血液および尿は早朝から絶食した状態で来院時ただちに採取した。尿は採取した後, 50 ml のポリエチレン容器に密封し, 速やかに pH とイオン化カリウム (以下, Ca^{++}) を測定した。動脈血は股動脈より採取しガス分析を行なった。尿 Ca^{++} はイオン電極法 (93

series electrodes, 407 A ion meter, Orion Research), pH は pH メーター (LAB-O-Meter, Beckman-Toshiba), クエン酸は Grunbaum & Pace 法⁶⁾ により測定し, 他は自動分析器によった。統計検定には paired t-test を用いた。

結 果

赤血球数, Hb, Ht, 白血球, 血清電解質, 尿電解質の変化を Table 1 および Fig. 1, 2 に示す。血清 K の上昇, 血清 Ca の減少, 尿 Na の減少, 尿 K の減少, 尿 Cl の減少に有意差がみられた ($p < 0.05$)。

Table 1. Blood and urine studies before (pre) and after (post) CHOREITO administration over 3 months period. The sample was collected in fasting condition in the morning.

	pre (mean $\pm$ S.E)	post (mean $\pm$ S.E)	paired t-test
RBC ($10^3/\text{mm}^3$)	464 $\pm$ 6.6 (n=34)	463 $\pm$ 6.2 (n=37)	ns
Hb (g/dl)	14.5 $\pm$ 0.3 (n=34)	14.6 $\pm$ 0.2 (n=37)	ns
Ht (%)	42.3 $\pm$ 0.6 (n=34)	42.2 $\pm$ 0.6 (n=37)	ns
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	6230 $\pm$ 270 (n=34)	6550 $\pm$ 360 (n=37)	ns
Serum			
Na (mEq/l)	142.6 $\pm$ 0.2 (n=37)	143.3 $\pm$ 0.3 (n=37)	ns
K (mEq/l)	4.1 $\pm$ 0.1 (n=37)	4.3 $\pm$ 0.1 (n=37)	$p < 0.05$
Cl (mEq/l)	103.8 $\pm$ 0.4 (n=37)	103.7 $\pm$ 0.4 (n=37)	ns
Ca (mg/dl)	9.7 $\pm$ 0.1 (n=37)	9.5 $\pm$ 0.1 (n=37)	$p < 0.01$
P (mg/dl)	3.1 $\pm$ 0.1 (n=36)	3.2 $\pm$ 0.1 (n=37)	ns
Urine			
Na (mEq/l)	160.8 $\pm$ 7.4 (n=35)	136.6 $\pm$ 8.5 (n=35)	$p < 0.05$
K (mEq/l)	48.9 $\pm$ 4 (n=35)	36.7 $\pm$ 3.7 (n=36)	$p < 0.01$
Cl (mEq/l)	176.9 $\pm$ 9.6 (n=35)	154.1 $\pm$ 10.8 (n=36)	$p < 0.05$
Ca (mg/dl)	10.5 $\pm$ 1.0 (n=35)	9.2 $\pm$ 0.1 (n=36)	ns
P (mg/dl)	39.1 $\pm$ 3.7 (n=34)	31.8 $\pm$ 4.5 (n=36)	ns

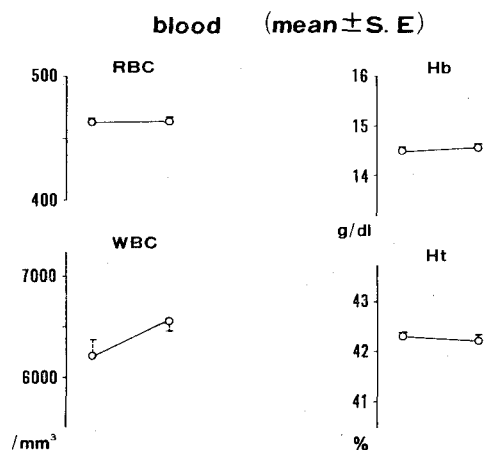


Fig. 1. Blood study.

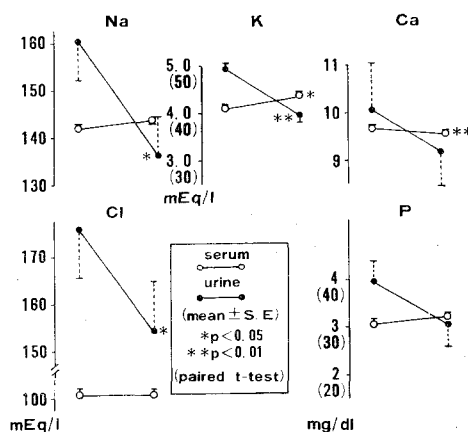


Fig. 2. Blood and urine electrolytes.

Table 2. Blood and urine studies, and liver function before (pre) and after (post) CHOREITO administration over 3 months period. The sample was collected in fasting condition in the morning.

	pre (mean $\pm$ S.E)	post (mean $\pm$ S.E)	paired t-test
arterial blood			
pH	7.383 $\pm$ 0.005 (n=35)	7.387 $\pm$ 0.005 (n=32)	ns
base excess	-1.3 $\pm$ 0.4 (n=35)	-0.6 $\pm$ 0.4 (n=32)	p<0.05
urine			
citrate (mM/l)	1.39 $\pm$ 0.12 (n=27)	1.81 $\pm$ 0.67 (n=15)	ns
Ca ⁺⁺ (mM/l)	0.69 $\pm$ 0.05 (n=34)	0.73 $\pm$ 0.40 (n=34)	ns
pH	6.38 $\pm$ 0.14 (n=34)	6.58 $\pm$ 0.12 (n=35)	ns
%Ca ⁺⁺ /Ca	27.8 $\pm$ 1.1 (n=32)	33.8 $\pm$ 2.3 (n=34)	ns

renal function (mean $\pm$ S.E)

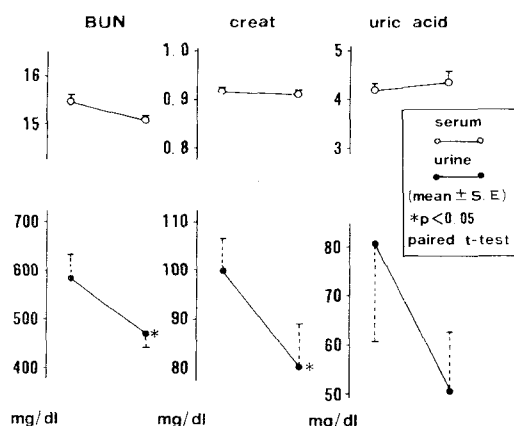


Fig. 3. Renal function.

血清および尿 BUN, クレアチニン, 尿酸, および肝機能の変化を Table 2, Fig. 3, 4 に示す. 尿 BUN, 尿クレアチニンの減少, 肝機能では LDH の上昇, γ -GTP の減少に有意差がみられた ($P < 0.05$).

動脈血ガス分析の結果, 尿 pH, 尿 Ca⁺⁺, 尿クエン酸, 尿 % Ca⁺⁺/Ca の変化を Table 3, Fig. 5, 6, 7 に示す. この中では動脈血の base excess の増加に有意差がみられた ($p < 0.05$).

考 察

漢方では治療の対象をまるごと病人とし, その病像の中に治療の要点を求めてきた. こうして類別された病像を漢方では「証」という⁷⁾. 猪苓湯は猪苓を主薬として滑石, 阿膠, 茯苓, 沢瀉などから成り, その「証」としては尿量減少, 排尿困難, 口渴などの泌尿器科的愁訴に加えて「血証」があげられている. 「血

liver function (mean $\pm$ S.E)

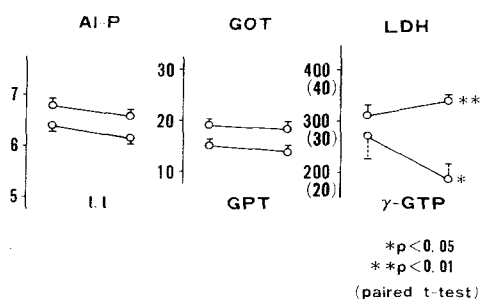


Fig. 4. Liver function.

証」は出血の徴候を含むことから⁸⁾ 尿路結石症に対しても猪苓湯が使用される機会が多いのではないかとと思われる.

漢方方剤は漢方医学という「証」に基づいて処方されるためその臨床効果は本来「証」の改善で判断される. 今回, われわれはこうした「証」, あるいは尿路結石そのものに対する臨床効果を離れて, 猪苓湯の血液, 尿性状に対する影響を検討してみた.

血清電解質では K の増加, Ca の減少に有意差がみられた. 一方, 早朝尿では Na, K, Cl 濃度が有意に減少していた. 尿 Ca, P 濃度も減少傾向がみられたが有意差はなかった. 血清 BUN, クレアチニン, 尿酸には有意差はみられなかった. 尿 BUN, クレアチニン, 尿酸濃度はいずれも減少傾向がみられ, このなかでは BUN, クレアチニンの減少に有意差がみられた. 電解質や BUN の尿中排泄量については食餌の影響が大きいことが知られており, その正確な測定は一定の食餌内容にのみとて行なうことが必要である. 今回は食餌内容についての制限は全く行わず, また, 早朝からの絶食状態での一回採尿というだけの条件であるので, こうした尿中電解質, BUN, クレアチニン

Table 3. Blood gas analysis and urine citrate, ionized calcium (Ca^{++}), pH, $\% \text{Ca}^{++}/\text{Ca}$, before (Pre) and after (post) CHOREITO administration over 3 months period. The sample was collected in fasting condition in the morning.

		pre (mean $\pm$ SE)	post (mean $\pm$ SE)	paired t-test
serum				
BUN (mg/dl)		15.5 $\pm$ 0.7 (n=37)	15.1 $\pm$ 0.5 (n=37)	ns
creatinine (mg/dl)		0.92 $\pm$ 0.03 (n=37)	0.91 $\pm$ 0.03 (n=37)	ns
uric acid (mg/dl)		4.2 $\pm$ 0.1 (n=37)	4.4 $\pm$ 0.2 (n=35)	ns
urine				
BUN (mg/dl)		583 $\pm$ 41 (n=36)	475 $\pm$ 28 (n=37)	p<0.05
creatinine (mg/dl)		100 $\pm$ 7 (n=36)	80 $\pm$ 10 (n=37)	p<0.05
uric acid (mg/dl)		81 $\pm$ 21 (n=35)	51 $\pm$ 13 (n=35)	ns
liver function				
icterus index		6.4 $\pm$ 0.3 (n=36)	6.2 $\pm$ 0.3 (n=33)	ns
Al-p (K-Au.)		6.8 $\pm$ 0.4 (n=36)	6.6 $\pm$ 0.3 (n=36)	ns
GOT (Kr u.)		19.6 $\pm$ 1.5 (n=36)	18.8 $\pm$ 1.2 (n=36)	ns
GPT (Kr u.)		15.4 $\pm$ 1.5 (n=36)	14.0 $\pm$ 1.2 (n=36)	ns
LDH (Wr u.)		315 $\pm$ 11 (n=34)	343 $\pm$ 6 (n=35)	p<0.01
γ -GTP (mu)		27.3 $\pm$ 5.2 (n=31)	19.0 $\pm$ 2.5 (n=32)	p<0.05

arterial blood (mean $\pm$ S.E)

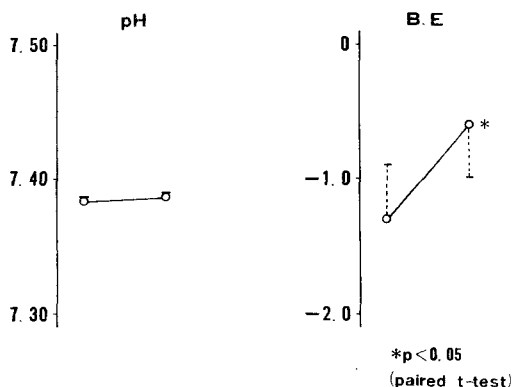


Fig. 5. Blood gas analysis.

urine : Ca^{++}/Ca (mean $\pm$ S.E)

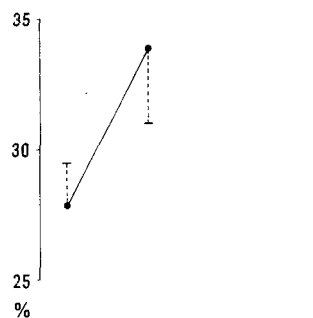


Fig. 7. Percent of ionized calcium to total calcium.

urine (mean $\pm$ S.E)

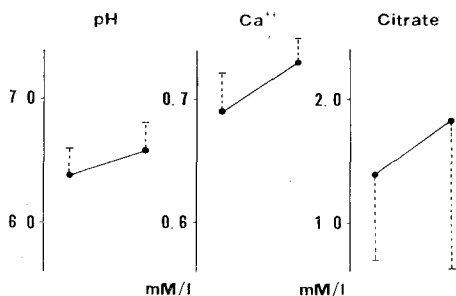


Fig. 6. Urine pH, ionized calcium (Ca^{++}), and citrate.

の濃度変化を詳細に論じることは困難である。しかし、総数37名についての検討で有意差がみられたことは、こうした条件下で行なったという範囲内で投与薬剤との因果関係について言及することは許されるところと考えられる。

今回の尿の電解質や BUN, クレアチニン濃度変化から推察される猪苓湯の効果は利尿作用である。これは、尿や電解質, BUN, クレアチニン, 尿酸濃度のすべてが減少傾向を示していることから推察される。ただし、尿路結石症患者は、一般に、多飲多尿を指導されている場合が多く、健常者のデータと比較するときはこのことを考慮に入れる必要がある。猪苓湯配合生

薬のなかでは、猪苓、滑石、茯苓、沢瀉に利尿作用があることが知られており、利尿作用はこうした方剤の効果によると思われる。一方、利尿効果が推察されたにもかかわらず、血清Kが有意に上昇していることは興味深い。本剤のK蓄積作用が示唆される。

肝機能では、LDHの上昇、 γ -GTPの減少に有意差がみられた。肝機能については、ある種の漢方方剤にcholesterol増加作用がみられることは動物例で報告がある^{9,10}が、臨床剤では不明の点が多い。今後の検討材料としたい。動脈血ガス分析ではpHの上昇傾向とともに、有意にbase excessが増加していた。利尿作用とともに代謝性アシドーシスの改善効果のあることが示唆された。

尿中クエン酸は、古くから尿路結石症との関係が指摘されており¹¹、また、イオン化カルシウムや $\%Ca^{++}/Ca$ についても結石症患者では増加傾向があることが指摘されている¹²ので、pHとともに検討してみたが、いずれの値にも有意差はみられなかった。

今回は、猪苓湯の尿路結石症治療薬としての関点からは検討を行なわなかったが、その含有成分を検討すると結石症治療薬としても有効である可能性がある。すなわち、マグネシウムが滑石の主成分としてケイ酸マグネシウムの形で含まれており、また、多糖類が茯苓に含まれていることである。マグネシウムは蓚酸カルシウムの溶解性を増加させることや、ヒトの蓚酸排泄を減少させることから¹³、臨床的にも酸化マグネシウムが結石症患者に使用されている¹⁴。多糖類については、蓚酸カルシウムの沈殿を阻止する効果が最近報告されている¹⁵。結石症治療薬の効果判定は臨床的にも多くの難問題をかかえているが、猪苓湯が尿路結石症に伴う「証」の改善のほか、結石そのものに対して効果があるかどうかについては興味深い問題である。

結 語

東北大泌尿器科外来受診患者のなかで、尿路結石症患者37名（男性24名、女性13名）について猪苓湯を3カ月以上にわたって継続投与し、投与前後の血液、尿性状について検討した。血液、尿は早朝からの絶食状態で採取した。

投与前後で有意差がみられたもの（ $p<0.05$ ）は電解質（いずれも濃度）では、血清Kの上昇、血清Caの減少、尿Na、尿K、尿Clの減少であった。BUN、クレアチニン、尿酸は血清では有意差はなく、尿BUN、クレアチニンの減少に有意差がみられた。肝機能ではLDHの上昇、 γ -GTPの減少に有意差がみられたが、

黄疸指数、GOT、GPT、Al-Pには有意差はみられなかった。動脈血ガス分析ではbase excessが有意に増加していた。尿中クエン酸、 Ca^{++} 、 $\%Ca^{++}/Ca$ には有意差がみられなかった。猪苓湯の血液、尿性状に対する効果および尿路結石治療薬としての可能性について論じた。

猪苓湯は津村順天堂より提供をうけたので謝意を表します。

文 献

- 1) 和志田裕人・上田公介・渡辺秀輝：ツムラ猪苓湯の使用経験。泌尿紀要，24：701～703，1978。
- 2) 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。
- 3) 新島端夫・上野 精・河辺香月：前立腺肥大症の自覚症改善に対する八味地黄丸の効果。泌尿紀要，25：977～982，1979。
- 4) 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。
- 5) 伊藤秀明・百瀬俊郎：泌尿器科領域における猪苓湯の使用経験。西日本泌尿器科，42：471～474，1980。
- 6) Grunbaum, B.W. and Pace, N.: Microchemical Urinalysis. VII. Determination of citric acid in microliter quantities of urine. Microchemical J., 15: 673～676, 1970。
- 7) 大塚恭男・漢方医学の考え方、漢方医学，I総編・漢方解説篇，山田光胤編，大洋印刷産業，東京，p. 10，1978。
- 8) 山田光胤：漢方医学，I総論・漢方解説篇，猪苓湯。大洋印刷産業，東京，p. 281，1978。
- 9) 長沢哲郎・渋谷真也・大浦彦吉：ラット血清成分に及ぼす漢方方剤の影響（第1報）。薬学雑誌，98：1642～1650，1978。
- 10) 長沢哲郎・渋谷真也・大浦彦吉：ラット血清成分に及ぼす漢方薬の影響（第2報）。薬学雑誌，99：71～77，1979。
- 11) Östberg, O.: Studien über die Zitronensäureausscheidung der menschenniere in normalen und pathologischen Zuständen. Skandinav. Arch. Physiol., 62: 81～222, 1931。
- 12) Robertson, W.G., Peacock, M. and Nordin, B.E.C.: Activity products in stone-forming and non-stone-forming urine. Clin. Sci., 34: 579～

- 594, 1968.
- 13) Hammersten, G.: On calcium oxalate and its solubility in the presence of inorganic salts with special reference to the occurrence of oxaluria. *Comp. Rend. Trav. Lab. Carlsberg*, **17**: 1~83, 1929.
- 14) De Albuquerque, P.F. and Tuma, M.: Investigations on Urolithiasis.: Studies on Oxalate. *J. Urol.*, **87**: 504~506, 1962.
- 15) Pak, C.Y.C., Holt, K. and Zerwekh, J.E.: Attenuation by monosodium of the inhibitory effect of glycosaminoglycans on calcium oxalate nucleation. *Invest. Urol.*, **17**: 138~140, 1979.
- (1980年10月23日受付)
- 14) De Albuquerque, P.F. and Tuma, M.: Investi-