

腎虚と下部尿路症状

——牛車腎気丸を投与した109例の検討——

吉田 実

横浜市立大学泌尿器科, 神奈川, 〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9

Jinkyō and Lower Urinary Tract Symptoms — A Study of Goshajinkyōgan Administered to 109 Cases —

Minoru YOSHIDA

Department of Urology, Yokohama City University, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa 236-0004, Japan

Abstract

We evaluated the clinical efficacy of Goshajinkyōgan in patients complaining of lower urinary tract symptoms (LUTS). A total of 109 patients (86 males and 23 females) who were orally administered Goshajinkyōgan at a dose of 5 to 7.5 g/day for 4 to 8 weeks, were studied retrospectively. Improvements of symptoms were confirmed in 50 patients. Multivariate analysis showed the response rates were significantly higher among patients with urgency, residual feeling, myocardial ischemia and brain infarction respectively, and were significantly lower among patients with hesitancy. Our findings suggest that Goshajinkyōgan mainly improves urgency and/or residual feeling of lower urinary tract symptoms, and that these symptoms are the main LUTS associated with jinkyō.

Key words : lower urinary tract symptoms, voiding dysfunction, jinkyō, Goshajinkyōgan

要旨

下部尿路症状に対して牛車腎気丸を用いた症例について、レトロスペクティブにその効果を検討した。症例は牛車腎気丸エキス 5 g~7.5 g/day を 4 週間から 8 週間投与した男性 86 例、女性 23 例の 109 例で、そのうち有効例は 50 例であった。多変量解析では尿意切迫感、残尿感を伴う症例および虚血性心疾患、脳梗塞合併例で有意に有効率が高く、排尿困難感を伴う症例で有意に有効率が低下していた。牛車腎気丸が有効な下部尿路症状は主に尿意切迫感、残尿感であり、それらが腎虚に関連する下部尿路症状の主なものであると考えられた。

キーワード : 下部尿路症状、排尿障害、腎虚、牛車腎気丸

緒言

下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms : 以下 LUTS) とは原因を問わず排尿に関連して出現するすべての症状として定義されている¹⁾。西洋医学的には LUTS の主な原因は排尿障害である。東洋医学的には LUTS の原因の一つとして腎虚があげられるが、腎虚がどのような病態であるのかまだ充分には解明されていない。泌尿器科的には腎虚に相当する疾患として一般的には排尿障害の中でも特に前立腺肥大症があげられることが多いが、前立腺肥大症が必ずしも腎虚と一致するものではなく、補腎剤を投与しても十分な効果が得られないことが多い²⁾³⁾。前立腺肥大症に対して補腎剤を投与すること自体がい

わゆる病名処方であり、再検討を要するものであると思われる。

牛車腎気丸は腎陽虚に対する方剤で、適応症としては疲れやすく四肢が冷えやすく尿量減少または多尿で時に口渴を伴う下肢痛、腰痛、しびれ、老人のかすみ目、かゆみ、排尿困難、頻尿、むくみとされているが、泌尿器科領域におけるそれらの適応症 (尿量減少、多尿、排尿困難、頻尿) に対して使用しても効果が認められない場合もあり、その有効性については未だ不明な点が多い。今回西洋医学的病名を問わず、ただし明らかに腎虚とは異なるものである感染症や悪性腫瘍、尿路結石等を除く LUTS に対して牛車腎気丸を用いた症例について、レトロス

表1 性別・各症状・各合併症別有効・無効例数

症状・合併症		効果					
		あり			なし		
		男性	女性	計	男性	女性	計
尿意切迫感	あり	29	12	41	18	1	19
	なし	7	2	9	32	8	40
昼間頻尿	あり	23	12	35	23	5	28
	なし	13	2	15	27	4	31
夜間頻尿(≧4回)	あり	17	3	20	12	1	13
	なし	19	11	30	38	8	46
排尿困難感	あり	16	1	17	34	1	35
	なし	20	13	33	16	8	24
残尿感	あり	16	8	24	16	3	19
	なし	20	6	26	34	6	40
糖尿病	あり	8	5	13	7	1	8
	なし	28	9	37	43	8	51
高血圧	あり	15	5	20	18	4	22
	なし	21	9	30	32	5	37
虚血性心疾患	あり	9	1	10	6	0	6
	なし	27	13	40	44	9	53
脳梗塞	あり	4	0	4	2	1	3
	なし	32	14	46	48	8	56

ペクティブにその症状と効果の関係について検討したのでその結果を報告する。

対象と方法

2003年6月から2004年12月までの間に横浜市立大学泌尿器科関連施設で、尿路感染症、尿路結石、尿路悪性腫瘍等に起因しないLUTS（尿意切迫感・昼間頻尿・夜間頻尿・排尿困難感・残尿感）に対してツムラ牛車腎気丸エキス（5g～7.5g）を投与し、その効果の有無が確認された症例について、症状・年齢・性別および高血圧や糖尿病等の合併症の有無と効果との関連をレトロスペクティブに検討した。各症状の有無、効果の有無について確認できた症例のみを対象とした。

投与開始時と同時に排尿に影響を与える他の薬剤を開始あるいは中止した症例は除外した。投与開始後、最初の外来受診時（4週から8週間後）に何らかの自覚症状の改善が確認された症例を有効例とし、不変あるいは悪化した症例および自己中断した症例を無効例とした。

年齢と効果との関係をMann-WhitneyのU検定で、性別、各症状および合併症（糖尿病・高血圧・虚血性心疾患・脳梗塞）の有無と効果との関係をカイ二乗検定およびロジスティックモデルによる単変量および多変量解析（変数減少法）で検討した。解析ソ

フトはSPSSを使用した。ロジスティックモデルにおいては有意水準を5%とした。すなわち、 $P<0.05$ となる因子が有意差をもって有効率に影響を与え得ると考えた。

結果

効果が確認できた症例は109例、そのうち有効例50例、無効例59例であった。無効例の中に自覚症状の悪化した症例は認められなかった。また明らかな副作用はみられなかった。平均年齢は有効例71.3歳、無効例72.2歳で有意差は認められなかった。各症状、合併症の有無と性別および効果との関係を表1に示した。ロジスティックモデルによる単変量解析では尿意切迫感、昼間頻尿、夜間頻尿のある症例で有意に有効率が高く、排尿困難感のある症例で有意に有効率が低くなっていた。夜間頻尿については3回以下と4回以上で分けたときに有意差がみられた（表2）。

一方ロジスティックモデルによる多変量解析では、尿意切迫感、残尿感のある症例および、虚血性心疾患、脳梗塞を合併する症例で有意に有効率が高く、排尿困難感のある症例で有意に有効率が下がる結果となった（表3）。尿意切迫感のみが症状としてある場合の理論上の有効率は全体のオッズにオッズ比をかけて算出した結果では92.1%ということになる。

表2 各因子における単変量解析（ロジスティックモデル）

Variables	Odds ratio	p-value
性別	0.46 (0.18–5.53)	0.108
尿意切迫感	9.59 (3.79–23.73)	<0.001
昼間頻尿	2.58 (1.17–5.70)	0.019
夜間頻尿	2.35 (1.02–5.45)	0.044
残尿感	1.94 (0.89–4.23)	0.094
排尿困難感	0.35 (0.16–0.77)	0.009
糖尿病	2.24 (0.84–5.95)	0.109
高血圧	1.12 (0.52–2.43)	0.772
虚血性心疾患	2.21 (0.74–6.58)	0.155
脳梗塞	1.62 (0.35–7.62)	0.539

表3 多変量解析（変数増加法）

Variables	Odds ratio	p-value	有効率理論値(%)
尿意切迫感	13.69 (4.55–41.20)	<0.001	92.1
残尿感	3.39 (1.13–10.17)	0.030	74.2
排尿困難感	0.16 (0.05–0.49)	0.001	11.9
虚血性心疾患	4.75 (1.06–21.23)	0.041	80.1
脳梗塞	11.82 (1.58–88.67)	0.016	90.9

考察

排尿機能は大きく分けて蓄尿と尿排出から構成される。したがって排尿障害は蓄尿障害と排出障害に分けて考えられる。蓄尿障害の原因としては排尿筋の過活動、萎縮膀胱、尿意の異常亢進、尿道括約筋の機能不全等があり、排出障害の原因としては排尿筋の低活動、尿意の異常低下、前立腺肥大症や尿道狭窄、膀胱頸部硬化症、排尿筋括約筋協調不全等による膀胱出口部閉塞（bladder outlet obstruction：以下BOO）等がある。腎虚によるLUTSがこれらの排尿障害とどのような関係にあるのかを正確に把握するには東洋医学的に腎虚の診断が得られた症例を集め、ウロダイナミックスタディ等により排尿機能を評価する必要がある。

今回の検討では腎虚の診断は牛車腎気丸の有効無効による診断的治療であり、またLUTSについてはその症例の自覚症状に対する問診の結果をデータとして解析している。そのため排尿機能の客観的な評価は行っておらず、実際の排尿障害が正確に反映されたデータではない。日常診療でも例えば尿が出にくいというような訴えでも実際には頻尿によって一

回排尿量が少なくなっているために自覚症状としては排尿困難感として出現しているような事もしくは経験する。しかし、漢方では本来診断は治療の結果ともなってくるものであり、自覚症状だけでこのような有意差のあるデータが得られたことが漢方治療を行う上ではむしろ有意義であると言える。

今回尿意切迫感を有する症例に対して高い有効率を示し、牛車腎気丸が蓄尿障害に対して有効である可能性が示唆された。文献的にも牛車腎気丸は頻尿、夜間頻尿に有効である一方、排尿困難感、排尿時不快感、残尿感に対しては有効率が低いという報告が見られる³⁾。後藤らはラットによる動物実験で牛車腎気丸が膀胱伸展により誘発される律動的膀胱収縮を抑制することを見出し、牛車腎気丸の主な作用が膀胱充満感を抑制して膀胱容量を増やすことにあるとしている⁴⁾。これらの報告は今回の結果を裏付けるものである。ただし、先ほども述べたように今回の検討は自覚症状のみによるものであり、実際の排尿障害が正確に反映されたものとは言えないため、今後さらに詳しく検討する必要があるだろう。

腎虚に関連する知見としては、加齢ともなう

LUTS は BOO による影響を除けば男女に共通で、それには膀胱の虚血が関与しているという報告が散見される^{5)~7)}。Azadzoï らはウサギによる動物実験で軽度の膀胱虚血では可逆性のある排尿筋過活動が出現し、高度の膀胱虚血では不可逆的な膀胱の萎縮が起こることを示している⁷⁾。また姜らは腎虚の患者における血管神経の異常な反応性について報告しているが⁸⁾、そのような変化すなわち血管の異常な収縮が腎虚患者の膀胱でも起こっている可能性は十分に考えられる。また鎌上は脳血管障害患者での牛車腎気丸の有用性を報告しているが⁹⁾、今回のデータでも脳梗塞や虚血性心疾患の合併例で牛車腎気丸の有効率が有意に高くなることが示された。このことは牛車腎気丸が何らかの血流障害を持った症例に有効な可能性を示唆するものである。また今回残尿感を有する症例でも有意に有効率が高かったが、Kershen らによれば生理的な排尿での膀胱血流は、膀胱充滿時と排尿終了時に上昇し、排尿時には低下する⁶⁾。それに従えば今回のデータは牛車腎気丸が有効な症例では、本来膀胱血流が上昇する時点で尿意が異常に亢進していることを意味するものであり、やはり、牛車腎気丸と膀胱血流の関係を示唆するものである。

今回のデータでは、排尿困難感を有する症例に対しては有意に有効率が低下しており、牛車腎気丸は排出障害に対しては有効でない可能性が考えられるが、排出障害に対する牛車腎気丸の効果に関しては文献的にはまとまったデータが見られず、今後の研究が待たれるところである。また排出障害のうちでも線維化をとまなうような不可逆的な変化による排尿筋の機能低下は牛車腎気丸によっても改善の余地がないものと考えられるが、それについても今後詳細を検討していく必要がある。

以上の検討から牛車腎気丸が有効な LUTS の原因が腎虚によるものであると考えるならば、腎虚にとまなう LUTS の一つとして膀胱虚血に関連して尿意切迫感が生じるというメカニズムが可能性として考えられる。2002年に国際禁制学会により提起された過活動膀胱の用語基準では、「尿意切迫感を有する状態で、通常、頻尿および夜間頻尿をとまない、切迫性尿失禁の有無を問わない」¹⁰⁾とされており、その定義に従えば、牛車腎気丸が有効な症例は西洋医学的診断としては過活動膀胱である可能性が示唆さ

れる。ただし過活動膀胱のメカニズムについても未だ十分に解明はされていないため、すべての過活動膀胱に対して牛車腎気丸が有効なのかどうかについてはさらなる検討が必要と思われる。また BOO にもなつて過活動膀胱が生じることがあるが、その原因として BOO により排尿時の膀胱内圧が異常に上昇し（高圧排尿）、そのため膀胱虚血が生じる可能性が考えられている¹¹⁾。そのような症例では牛車腎気丸単独では BOO が改善されないため高圧排尿が改善されず、従つて膀胱虚血も改善されない。そのような機序も排尿困難感をともなつた症例で有効率を下げる原因になっていると思われる。

参考文献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A and Wein A.: The standardization of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardization sub-committee of the international continence society. *Urology*, **61**, 37-49 (2003)
- 2) 吉村耕治, 寺井章人, 荒井陽一: 前立腺肥大症に対する八味地黄丸少量2週間投与の治療成績, 泌尿紀要, **49**, 509-514 (2003)
- 3) 徳永周二, 中嶋孝夫, 山口一洋, 西川忠之, 李秀雄, 森下裕志, 打林忠雄, 大川光央, 久住治男: 排尿障害患者に対する牛車腎気丸の臨床的検討, 西日本泌尿器科, **54**, 1067-1070 (1992)
- 4) 後藤章暢, 白川利朗, 日向信之, 和田義孝, 守殿貞夫: 漢方薬の基礎研究と臨床応用, 臨床泌尿器科, **58**, 301-306 (2004)
- 5) Madersbacher S, Pycha A, Schatzl G, Mian C, Klingler C H and Marberger M.: The aging lower urinary tract: a comparative urodynamic study of men and women. *Urology*, **51**, 206-212 (1998)
- 6) Kershen R T, Azadzoï K M and Siroky M B.: Blood flow, pressure and compliance in the male human bladder. *J. urol.*, **168**, 121-125 (2002)
- 7) Azadzoï K M, Tarcan T, Kozłowski R, Krane R J and Siroky M B.: Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J. urol.*, **162**, 1768-1778 (1999)
- 8) 姜春華, 鐘学礼, 顧天爵, 沈自尹 編著, 木下繁太朗 監修, 鎌江真五, 立松昇一 共訳: 中西結合・腎概念の研究, 57-60, エンタプライズ株式

- 会社，東京（1980）
- 9）鎌上雅夫：脳血管障害で，頻尿，尿失禁を合併している患者に対する，牛車腎気丸の使用経験，和漢医薬学会雑誌，**7**，348-349（1990）
- 10）Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A and Wein A. : The standardisation of terminology of lower urinary tract function : report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.*, **21**, 167-178 (2002)
- 11）Greenland J E and Brading A F. : The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. *J. urol.*, **165**, 245-248 (2001)