

男性排尿障害に対する竜胆瀉肝湯の治療経験

森山 学,^{a,b)} 池田 龍介,^{a)} 鈴木 孝治^{a)}

^{a)}金沢医科大学泌尿器科学教室, ^{b)}やわたメディカルセンター

Ryutan-shakan-to for the treatment of urination difficulty

Manabu T. MORIYAMA,^{a,b)} Ryosuke IKEDA,^{a)} Koji SUZUKI^{a)}

^{a)} Department of Urology, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Kahoku-gun, Ishikawa 920-0293, Japan.

^{b)} Department of Urology, Yawata Medical Center, 112-7 Yawata, Komatsu City, Ishikawa 923-0954, Japan.

(Received July 2, 2003. Accepted August 20, 2003.)

Abstract

Ryutan-shakan-to (Long-Dan-Xie-Gan-Tang) was given to ten male patients whose main symptom was urination difficulty which occurs with Excess Syndrome (Excess-SHO) and the effect of the treatment was examined objectively by assigning an IPSS numerical value to subjective symptoms.

Before and after the treatment, Qmax, average flow rate and residual ratio were measured objectively by Uroflowmetry examination. The objective findings didn't show a clear difference in some before and after the medication while in others, a comparison of subjective symptoms before and after four weeks of medication confirmed improvement. There were no particular side effects seen in the cases and this Chinese medicinal treatment was thought to be useful for the improvement of the subjective symptom of urination difficulty in patients with Excess-Syndrome.

Key words urinary disorder, Excess-Syndrome (Excess-SHO), Ryutan-shakan-to(Long-Dan-Xie-Gan-Tang), IPSS.

緒 言

排尿障害に対する治療方針はその病態により観血的あるいは非観血的に行われるが、ある程度の診断がつくまでの検査期間において現在認める症状の改善を目的として漢方製剤や植物成分を主とする製剤が処方されることが多い。他覚所見などの検査が終わり非観血的な治療が選択された場合は交感神経 α 1受容体遮断薬や抗アンドロゲン剤が現在もっとも広く使用されている¹⁾。臨床の現場では他覚所見の検査が初診当日に完了することは少なく、再診或いは再再診で一連の検査がようやく終了することとなるのが一般的である。その検査待ちの期間においてもできるだけ検査結果に影響せず自覚症状を改善させる方法として漢方製剤の投与がその一つとしてあげられる。一般に漢方製剤は前立腺重量や排尿動態に影響無く前立腺における環境因子に変化をもたらす²⁾事によ

り、その症状を改善させる点において非常に有意義な処方であると考えられている。一般的には漢方外来など特別な専門外来を持たない一般診療の現場ではその処方に際して特に「証」は考えずに投与されることが通常とされていたが漢方医らの啓蒙により、漢方診療の概念が一般の診療の場に広がり西洋医学を中心に診療を行っている施設でもある程度「証」を加味して処方を検討する傾向が根付きつつある。そこで実際の臨床において排尿障害を主訴に訪れる患者の「証」を改めて確認すると一般的に虚証の患者ばかりではなく実証を呈する症例も少なからず存在することが判明した。排尿障害に対する漢方処方としては八味地黄丸や牛車腎気丸が一般的であるがいずれも虚証に有効な漢方製剤である。実証に対しての有用な処方ではプロスタディズムなど瘀血に対して使用される桂枝茯苓丸以外には、わずかに症例報告として散見されるのみである。今回我々は実証の排尿障害や尿路不定愁訴に効果があると報告されている^{3,4)}竜胆瀉肝湯を

*To whom correspondence should be addressed. e-mail :moriyama@kanazawa-med.ac.jp

処方し、投与前後での自覚症状および他覚所見の変化を統計学的に検討した。

対象と方法

対象は2003年1月から4月の4か月間にやわたメディカルセンターを訪れた排尿障害を呈する男性患者で全例検尿検査で尿路感染症がないこと、悪性疾患や神経因性膀胱がないこと、また過去1か月以内に排尿困難に対して投薬加療を受けていない事を確認した。さらに虚実診断基準⁵⁾ (Table I) に於いて中間証から実証に該当した10例を対象とした (Table II)。対象となった患者の年齢は59歳から76歳で平均は68.4歳 (±5.6) であった。投薬剤は TJ-76 ツムラ竜胆瀉肝湯エキス顆粒 (医療用) (株式会社ツムラ、東京) 7.5 g/日分3 (毎食前) で投与し

た。効果判定時期を初診時、投与後2週間、4週間後に設定し1か月間の症状の変化を客観的に検討した。

効果の判定は自覚症状に関して IPSS (I-PSS : 国際前立腺スコア), QOL スコア^{6,7)} を初診時、投与後2週目、4週目に施行、他覚所見としては尿流量測定検査の最大尿流量率と平均尿流量率、検査時の排尿量と残尿量から求めた残尿率の測定を初診時と投与後4週目で行いそれぞれの効果を検討した。投与前後の各所見の結果の解析には paired t test を用い群間比較には分散分析を用いた。なお有意水準は5%以下とした。本文や図表中の平均値は平均値±標準偏差 (Mean±S.D.) で記載した。

結 果

対象とした症例の初診時主訴は頻尿6例 (60%)、夜

Table I Diagonosis scoring system for the condition of excess or deficiency

全身的な気血の水準の評価	評点		評点
眼光・音声に力がある	+5	眼光・音声に力がない 気力がない・倦怠感	-5 -10
脈が充実	+20	脈が無力	-10
腹力が充実	+10	腹力が軟弱	-10
皮膚の色艶が良い	+5	皮膚の色艶が悪い	-5
局所的な気血の動員量の評価			
皮疹の発赤・腫脹・疼痛	+10	自然発汗の傾向	-5
激しい疼痛 (胸痛・腹痛など)	+20	寝汗	-10
疼痛部位の筋肉の硬結	+10	胃部振水音	-20
便臭の強い便秘	+10	便臭の少ない便秘	-10
圧痕がすみやかに回復する浮腫	+10	圧痕が回復しにくい浮腫	-10
牛角胃	+10	胃下垂・内臓下垂	-20

30点以上を実証, -30点以下を虚証とし
いずれにも該当しないものを中間証とする。

(寺澤捷年著 症例から学ぶ和漢診療学⁵⁾ より抜粋)

Table II A case list

患者	年齢	IPSS(0)	IPSS(2)	IPSS(4)	QOL(0)	QOL(2)	QOL(4)	虚実点数	証	TRUS
1	59.0	27.0	33.0	-	6.0	6.0	-	45.0	実証	27.4
2	65.0	22.0	20.0	17.0	5.0	5.0	4.0	30.0	実証	55.4
3	69.0	25.0	19.0	19.0	5.0	5.0	5.0	30.0	実証	62.8
4	69.0	20.0	18.0	12.0	5.0	5.0	3.0	20.0	中間	36.0
5	74.0	10.0	10.0	7.0	4.0	4.0	2.0	30.0	実証	25.0
6	59.0	20.0	14.0	12.0	4.0	4.0	4.0	35.0	実証	36.3
7	74.0	13.0	6.0	7.0	2.0	2.0	2.0	35.0	実証	15.1
8	69.0	21.0	5.0	5.0	6.0	1.0	1.0	40.0	実証	14.3
9	70.0	29.0	25.0	22.0	6.0	5.0	4.0	40.0	実証	27.0
10	76.0	18.0	14.0	12.0	4.0	4.0	4.0	40.0	実証	25.1
平均	68.4	20.5	16.4	12.6	4.7	4.1	3.2	34.5		32.4
S.D.	5.6	5.6	8.1	5.5	1.2	1.4	1.2	6.9		15.1

間頻尿 2 例 (20%), 排尿困難 1 例 (10%) であった。

虚実判定は30点以上を実証とし 1 例のみ20点で中間証を呈したほかはすべて実証例であった。点数化した平均は32.4点±6.87であった。

全10症例中 1 症例のみ投与後 2 週間で自覚症状に悪化認め内服中断となったが、それ以外は全て効果判定最終日までの検討を成しえた。IPSS と QOL スコアは初診日、投与 2 週間後、4 週間後で判定し点数を Table II に示した。IPSS に関しては投与後改善が確認された症例は10例中 9 例 (90%) で QOL スコアにおいては 4 例 (40%) に改善が見られた。またそれぞれの全症例における平均点の変化を検討したところ初診時 IPSS 平均 20.5 (±5.6) が処方開始4週間後では平均 12.6 (±5.5) に QOL スコアは平均 4.7 (±1.2) が 4 週間後では平均 3.2 (±1.2) であり (Fig. 1), IPSS, QOL スコア共に初診時と 4 週間後で有意差を持って改善しているのが確認された。初回投与後と 2 週間後ではスコアの低下を認めるが有意差は得られなかった。

他覚所見として今回の検討項目とした尿流量測定検査における最大尿流量率・平均尿流量率および残尿率は

Fig. 2, 3, 4 に示したように最大尿流量率で 3 例 (30%), 平均尿流量率でわずかに 2 例 (20%) のみの改善であり、残尿率においては 7 例 (70%) に改善を認めた。自覚症状のスコアと同様に全症例の平均を提示した。尿流量測定検査では初診時平均 9.9 ml/sec (±3.6) が処方開始 4 週間後では平均 12.3 ml/sec (±4.6), 平均尿流量率では初診時平均 5.2ml/sec (±1.7) が処方開始 4 週間後では平均 6.3 ml/sec (±2.6), また残尿率では初診時平均 19.9% (±11.6) が処方開始 4 週間後では平均 16.0% (±16.9) と、いずれも改善傾向にはあるもののどの群間においても統計学的に有意差を持った変化は認めなかった。

考 察

排尿障害を呈する疾患は悪性疾患, 良性疾患, 基礎疾患から起こる障害または精神神経症状に合併したものなど様々な病態が予測される。初診患者に対して診断に必要な十分な検査結果が得られる前の処方としては前立腺部尿道の環境を変えて、その症状を改善すると考えられている²⁾ 植物エキスやアミノ酸を主体に構成されている製

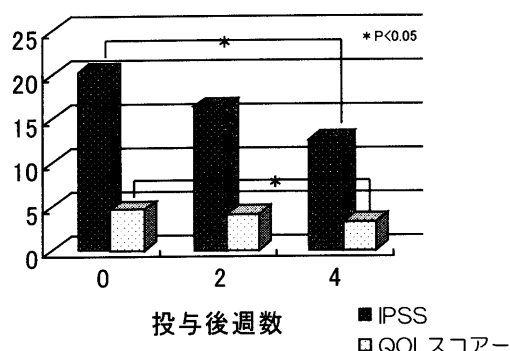


Fig. 1 Comparison of the mean of IPSS and QOL score

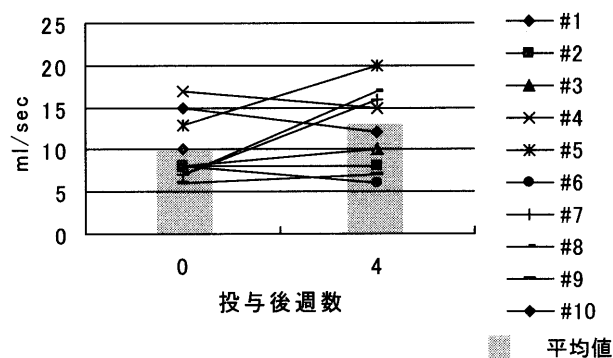


Fig. 2 Change in Qmax

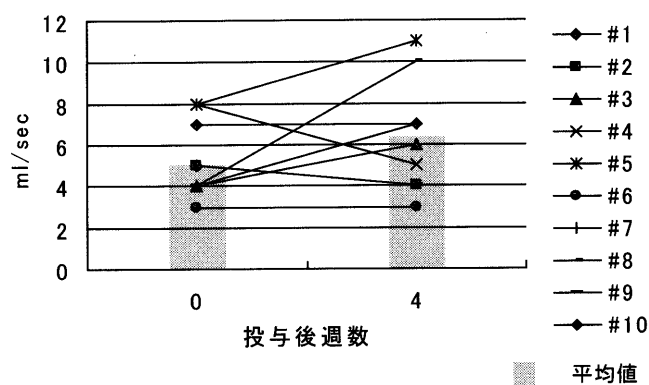


Fig. 3 Change in Average flow rate

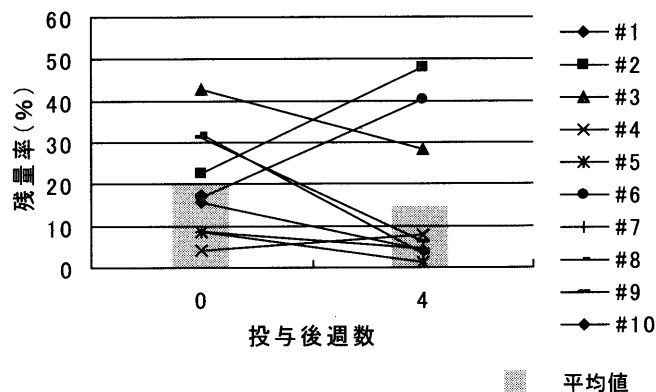


Fig. 4 Change in residual urine ratio

剤、またそれらに加えて漢方製剤が検討されその効果に期待されてきている。現在までに報告されている排尿障害における漢方製剤の臨床的検討ではその多くが「証」に関わらず検討されているが最近では徐々に「証」を考慮した検討が散見されるようになった。従来の考えでは排尿障害を呈する「証」は多くは和漢診療学という精力減退、筋力の低下、腰痛などがあり、合わせて骨盤静脈叢の鬱血が存在する「腎虚」および「瘀血」の状態にあると言われ⁸⁾ 虚証に対する処方が紹介されていることが多い。従って主な排尿障害に対する漢方薬による治療は、対象を虚証として投与するものがほとんどで実証に対する漢方処方の紹介は前立腺症などの瘀血疾患に対する実証方薬（桂枝茯苓丸）を除いては、あまり積極的になされていないのが現状である。

今回我々は元来炎症性の変化に伴う下部尿路の症状に対して効果があるとされ⁹⁾、しかも瘀血改善を目的としない実証処方薬の竜胆瀉肝湯に注目した。竜胆瀉肝湯は泌尿器生殖器の炎症性疾患、陰部湿疹などに使用される。比較的体力のある者「実証者」が対象となる。処方の構成は五淋散に類似し車前子、黄芩、沢瀉、木通、地黄、当帰、山梔子、甘草にリンドウ科のトウリンドウの根茎である竜胆を加えたものである¹⁰⁾。その原典は「肝経の湿熱、下部腫脹して痛みを伴し、小便渋滞し陰挺菌の如く、或いは出づる物、蟲の如き等の症を治す」¹¹⁾とされ、臨床的使用目標として古典的には、陰部粘膜および周辺皮膚の炎症性びらん、潰瘍、膿瘍形成などを目標に梅毒をはじめとする諸種の性行為感染症とそれに類似した症状に用いられていたと思われるが、現在では実証例での排尿障害や尿路不定愁訴への効果^{3, 4)}や経尿道的な前立腺切除後の疼痛や不快感の改善にも有効であったと報告されている¹²⁾。

今回の我々の治療成績では IPSS, QOL スコアーとも有意に 4 週間で改善し 1 例を除くすべての症例で 2 週間という短期間でも改善が確認された（自覚症状スコアーのみ改善・有意差は無い）。また全症例に渡り自覚症状を有する副作用や血液性化学検査上の異常は確認されおらず比較的投与後短期間で安全に有効な治療効果の得られる薬剤と判断された。また初診時より経直腸的超音波検査にて外科的治療の適応と判断された症例においても、経尿道的電気蒸散術に至る術前検索期間の約 4 週間で IPSS も 25 点から 19 点に改善し自覚症状の改善を維持したまま観血的治療に移行することができた。しかしながら今回の症例中 1 例は投与後 2 週間で自覚症状が悪化しそこで脱落している。観察期間の 4 週間が過ぎて継続して投与を希望している患者もあれば自覚症状の改善が不十分で処方の変更を希望する患者や、治療法の変更

を必要とした患者もあった。投与開始後症状の改善が認められない場合は速やかに治療方針を変える必要があるだろう。

脱落症例における「虚実の証」の点数は 45 点で実証に入っており、前立腺肥大症の程度も総重量 27.4 cc と中等度でありいまだ脱落に至った明確な理由は不明である。漢方診断の基本的な考え方¹³⁾で述べられているように当初の漢方的病態評価が誤っていた可能性がもっとも強く示唆される。今回はアンケート形式で問診し前述の虚実診断表で点数化し客観的に「証」を分けたが漢方診療に習熟していない者は最近研究されているデジタル漢方腹診計やコンピューターによる解析など複数の手段でさらに客観的に診断する必要があると考えられる。

排尿障害改善薬では八味地黄丸¹⁴⁾や牛車腎気丸¹⁵⁾などその薬理機構の解明が進められている。竜胆瀉肝湯においては排尿障害に対する薬理作用の検討はまだされておらず前述の漢方薬のように我々が理解できるように立証される努力がなされることを期待する。

以上より、竜胆瀉肝湯は実証を呈する排尿障害の自覚スコアーを有意に改善し、その治療指針や検査計画が継続して遂行できる薬剤であり、排尿動態を検索した上に問題なければ継続して症状の改善を持続することが可能である事が確認された。今後は虚証症例における効果の違いや、虚証に用いる漢方薬との効果の比較など症例を重ね検討したいと考えている。

結 語

実証と診断され排尿障害を呈する男性患者に対して竜胆瀉肝湯を投与しその効果を自覚症状スコアーと尿流量動態検査成績にて検討した。

ほとんどの症例において有意差をもった自覚症状の改善がみられた。他覚所見である尿流量動態検査ではいずれも有意差のある改善結果は得られなかった。臨床的には治療を進めていくうえの検索期間に十分な効果を持ってその症状を改善し、また副作用も特に認めていないことより十分評価に値する薬剤であると思われる。ただし自覚症状の改善のみでその基本的な排尿動態は変化していないため、ある程度の検査・診断が進んだ時点でさらに適切な治療指針を出すことが望まれる。

謝 辞

本論文の作成にあたり、検査指導およびアンケート記入説明などご協力いただいたやわたメディカルセンター泌尿器科外来スタッフ、八幡恵理子、谷口美幸、岩脇邦

子看護師および大上千秋，河原外志美受付スタッフに感謝いたします。

*〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1
金沢医科大学泌尿器科学教室 森山 学

References

- 1) 後藤章暢：前立腺肥大症に伴う頻尿における牛車腎気丸の位置づけ. *Nikkei Medical* 10 月号（別冊）24-25, 2002.
- 2) Yachiku, S., Kaneko, S., Matsuura, T., Akiyama, T., Kurita, T.: Conservative treatment of benign prostate hypertrophy-Clinical effect of increased administration of hachimijiogan and the relation between these effects and the "SHO" in Chinese medicine-. *Acta Urol.*, **31**, 545-556, 1985. (in Japanese)
- 3) 森山 学：実証の排尿障害に対する漢方治療の経験. 漢方医学. **27**, 72, 2003.
- 4) 田中迪夫：尿路不定愁訴に対する竜胆瀉肝湯の使用経験. 漢方診療. **12**, 7, 1993.
- 5) 寺澤捷年：症例から学ぶ和漢診療学. 第2版 pp. 94-95, 医学書院, 東京, 2001.
- 6) 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会編. 排尿障害臨床試験ガイドライン. 医学図書出版, 東京, 1997.
- 7) Koyanagi, T., Artibani, W., Correa, R., Desgranchamps, F., DeReijke, TM., Govier, F., Hanash, K., Hirao, Y., Hoisaeter, PA., Kobayashi, S., Kurth, KH., Marshall, VR., Palmtag, H., Wasserman, N., Zerbib, M.: Initial diagnostic evaluation of men with lower urinary tract symptoms. In Proceeding of 4th international consultation on benign prostatic hyperplasia (BPH)., July 1997.
- 8) 布施秀樹, 片山 喬：泌尿器科治療薬マニュアル, <疾患別薬剤投与プロトコール・前立腺肥大症>和漢薬療法. 臨泌 **47/4** (増), 172-173, 1993.
- 9) 菊谷豊彦：医療用漢方製剤の用い方. pp. 125-131, 南山堂, 東京, 1999.
- 10) 稲木一元：竜胆瀉肝湯. 漢方医学, **24**, 231-235, 2000.
- 11) 薛 己：欽定四庫全書「薛氏医案」3-54a: 復刻版-四庫医学叢書「薛氏医案」, 古籍出版社, 上海, 763-783, 1994.
- 12) Furuya, S., Takahashi, K.: Clinical investigation of the efficacy of ryutan-shakan-to in the treatment of postoperative pain and discomfort following transurethral reaction of the prostate. *Kampo Med* **54**, 183-189, 2003. (in Japanese)
- 13) 松田邦夫, 稲木一元, 佐藤弘 編：総論1. 漢方診断の基本的な考え方. 漢方治療のABC. pp.2-8, 医学書院, 東京, 1992.
- 14) Kurita, T., Yachiku, S., Akiyama, T., Minami, K.: Conservative treatment of disturbances of micturition-Clinical evaluation of TSUMURA hachimijiogan -. *Acta Urol.*, **25**, 395-404, 1979. (in Japanese)
- 15) Suzuki, T., Higashi, H., Saitoh, K., Kurokawa, K., Ohma, C., Yamanaka, H.: Effect of Gosha-Jinki-Gan on urinary bladder contraction in dogs. *Acta Urol.* **43**, 271-274, 1997. (in Japanese)