

大黃並びに大黃含有漢方方剤による 慢性腎不全の治療に関する研究 (第1報)

三瀦 忠道,*^{a)} 寺澤 捷年,^{a)} 横澤 隆子,^{b)} 大浦 彦吉^{b)}

富山医科薬科大学附属病院 和漢診療部^{a)}

富山医科薬科大学和漢薬研究所 臨床利用部門^{b)}

Rhubarb Therapy in Patients with Chronic Renal Failure (Part 1)

Tadamichi MITSUMA,*^{a)} Katsutoshi TERASAWA,^{a)}

Takako YOKOZAWA,^{b)} Hikokichi OURA^{b)}

Department of Medical Care of Chinese Medicine,

Toyama Medical and Pharmaceutical University^{a)}

Department of Applied Biochemistry, Research Institute for

Wakan-Yaku, Toyama Medical and Pharmaceutical University^{b)}

(Received September 27, 1984)

Abstract

A case of 50-years-old man with chronic renal failure, who responded well to medication of rhubarb or rhubarb-containing prescriptions, was described. The clinical course was monitored by measuring biochemical substances. Following to the medication, the levels of BUN, serum creatinine, methylguanidine, and guanidinosuccinic acid were decreased, and abnormal levels of serum free amino acids were corrected. In accordance with improvement of biochemical disorders, the subjective complaints such as coldness of extremities, abdominal distress, and lassitude were diminished. The objective findings of darkish skin was constantly improved, even though the biochemical data were fluctuated. These data are resemble to what Oura *et al.* have reported using the rats with adenine-induced renal failure. This case indicates the possibility that rhubarb and/or rhubarb-containing prescriptions will be useful for the treatment of chronic renal failure.

Keywords chronic renal failure, rhubarb, BUN, creatinine, guanidino compounds, subjective symptom.

Abbreviations BUN ; blood urea nitrogen, CT ; computed tomography scan, Ccr ; creatinine clearance, PTH-C ; parathyroid hormone (C terminal), rhubarb ; *Rheum* sp., *Rhei* Rhizoma ; 大黃

緒 言

大黃の薬理作用としてセンノサイドの瀉下作用,

アンスラキノン類の抗菌作用, 抗真菌作用, スチルベン類の抗高脂血症作用, 肝機能改善作用, リンドレインの鎮痛, 抗炎症作用などが知られている。¹⁾

* 〒930-01 富山市杉谷2630
2630, Sugitani, Toyama, 930-01, Japan

Journal of Medical and Pharmaceutical Society for
WAKAN-YAKU 1, 266~278, 1984

先に著者らの1人大浦らは大黃並びに大黃から単離したRhatanninが正常ラットに対し血中尿素窒素(BUN)低下作用、血漿遊離アミノ酸の低下、肝・腎における尿素産生の抑制、門脈、肝静脈血中のアンモニア量の低下、グルタミン合成酵素活性の上昇及び筋蛋白質の分解の抑制等について報告してきた。²⁻⁷⁾さらに最近、アデニン誘発慢性腎不全モデルラットさらに最近、アデニン誘発慢性腎不全モデルラット⁸⁻¹³⁾に対し大黃エキスの効果を検討し、BUN、血清クレアチニン値の改善、肝・腎における尿素産生の抑制、メチルグアニジン、グアニジノコハク酸の低下及び消失、アミノ酸パターンの改善、低Ca、高リン酸血症の改善等について発表した。^{14,15)}次いで大黃を主剤とする温脾湯(備急千金要方、大黃、人參、甘草、乾姜、附子)について検討し、大黃とほぼ同様の効果を有することを明らかにした。¹⁶⁾

以上の基礎的実験結果に基づき、慢性腎不全患者1症例に対しその治療効果を詳細に検討したので、報告する。

薬剤および方法

薬剤：大黃(中国産四川雅黄, *Rheum* sp., *Rhei Rhizoma*)、薬用人参(韓国産錦山, *Panax ginseng* C.A. MEYER, *Ginseng Radix*)、甘草(中国産西北西正, *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* REG. et HERD. *Glycyrrhizae Radix*)、乾姜(中国産, *Zingiber officinale* ROSC., *Zingiberis Rhizoma*)、附子(日本産炮附子, *Aconitum japonicum* THUNB., *Aconiti Japonici Tuber*)を栃本天海堂(大阪)より購入し、用いた。

投与法：大黃単独投与の場合は1日分に水 600mlを加え、約40分間煮沸し、約300mlに濃縮し、滓を濾し去り、食後2時間に3分服した。附子を含む場合は同様に水 800mlを加え約60分間煮沸して約300mlに濃縮し、3分服とした。

検体採取：入院期間中連日蓄尿し、その一部を-20℃で保存した。採血は早朝空腹時に行ない、血漿血清は常法により分離し、-20℃にて保存した。

分析法：臨床検査項目のうち、血清遊離アミノ酸はアミノ酸自動分析計(日立 835型)を用いて測定した。なお血清は3倍量の3%ズルフォサリチル酸溶液で除蛋白した。グアニジノ化合物は島津 LC-5 A型クロマト装置を用い、カラムISC-05/S 0504、移動相第1液:0.15N クエン酸 Na, pH3.5; 第2液:0.35N クエン酸 Na, pH5.0; 第3液:0.35N クエン酸 Na, pH6.0; 第4液:0.35N クエン酸 Na,

0.3N NaCl, 0.2Nリン酸 Na, pH12.0; 第5液:0.2N NaOH; 第6液:H₂O, 流速0.7ml/min, カラム温度50℃の条件下で分離溶出させ、溶出液を1N NaOHと1%ニンヒドリン溶液を用いた蛍光分析法(Ex=395nm, Em=500nm)で行なった。なお除蛋白はTCA(終濃度10%)で行なった。

症 例

患者：50才、男性、郵便局員(内勤)

主訴：全身倦怠感

家族歴：特記すべき事項なし

既歴：1955年外痔核の手術、1958年慢性肝炎、1967年扁桃摘除術、輸血歴なし。

現病歴：1958年(25才)に上腹部痛、不眠、易疲労感等が出現し、近医で慢性肝炎と診断され約3年間入院した。1962年10月に黒褐色の尿を2回排泄し近医にて肝腎症候群と言われ約2ヶ月間入院し、以後外来通院を続けた。1965年頃より尿蛋白の増加を指摘され、1982年2月にはBUN 85mg/dl、血清クレアチニン8.7 mg/dlと腎機能が悪化し、1983年秋には人工透析を勧められていたが、和漢薬治療を希望し、1983年11月8日日本学和漢診療部に入院した。入院時自覚的には食欲は正常であったが、時々嘔吐をもよおした。便通は2~3日に1回、夜間尿3回、疲れやすく、気力が出ないと訴えていた。四肢の強度の冷えを自覚し、2~3個の懐炉を常用していた。

入院時現症：身長 161cm、体重64kg、血圧134/64 mmHg、脈拍86/分整、皮膚は乾燥し黒褐色で貧血様。眼瞼結膜は貧血様、眼球血膜に黄疸なし。肺野にラ音なし。第2肋間胸骨付近~心尖部に Levine 4/6の駆出性雑音を聴取した。腹部で肝脾触知せず、圧痛なく波動を認めなかった。下肢に浮腫なし。神経学的には下肢末端で振動覚が軽度低下している他は異常を認めなかった。直腸指診にて痔核を触知。左前腕内側には動静脈吻合術(内シャント)が施行されていた。眼底には高血圧性変化(KWII, Scheie H₃S₂)を認めた。

入院時検査所見：末梢血ではHb7.5g/dl、Ht22.4%と高度の貧血を認めた。赤沈値は亢進しているが免疫血清学的には異常を認めなかった。血液生化学的には血清総Caは9.0mg/dlと正常下限無機リンは6.3mg/dlと高値を示した。蛋白分画はα₂-グロブリンがやや高値、GOT、GPTは正常域で、アルカリフォスファターゼは高値を示した。BUN75mg/dl、尿酸8.9mg/dl、クレアチニン14.0mg/dlといずれも高値を示し、血中及び尿中β₂-ミクログロブリン値

も同様に高値を示した。副甲状腺ホルモン-C末端 (PTH-C)値は10.5ng/ml, カルシトニン₁₋₈₄は483pg/mlと共に高値であった。24時間クレアチニクリアランス (Ccr)は約6.8ml/minと重度の腎機能障害を示した。尿蛋白は1g/日未満であった (Table I)。

Table I Laboratory data on admission.

WBC	4500/mm ³	FBS	82 mg/dl	Total lipid	522 mg/dl
RBC	229×10 ⁴ /mm ³	TP	6.4 g/dl	FFA	0.48 mEq/l
Hb	7.5 g/dl	A/G	1.72	PL	225 mg/dl
Ht	22.4 %	Alb	63.2 %	T-Chol	225 mg/dl
MCV	98 μ ³	α ₁ -glb	3.5 %	HDL-Chol	159 mg/dl
MCH	32.8 pg	α ₂ -glb	10.4 %	TG	91 mg/dl
MCHC	33.5 %	β-glb	8.3 %	β-Lipo	672 mg/dl
Plat	20.1×10 ⁴ /mm ³	γ-glb	14.5 %	Fe	34 μg/dl
		LDH	125 IU	TIBC	340 μg/dl
ESR	70 mm/hr	GOT	5 KU	Ferritin	11 ng/ml
		GPT	0 KU	Ccr ≡ 6.8 ml/min	
CRP	(-)	γ-GTP	27 IU		
RA	(-)	Al-P	19.6 KAU	Urine	
ANF	(-)	ZTT	6.6 U	Protein	(+)
anti DNA	(-)	TTT	0.5 U	Sugar	(-)
C ₃	53 mg/dl	T-Bili	0.6 mg/dl	Ketone	(-)
C ₄	24.8 mg/dl	Ch-E	0.6 ΔpH	Bilirubin	(-)
HBs-Ag	(-)	BUN	75 mg/dl	Occult blood	(-)
HBs-Ab	(-)	UA	8.9 mg/dl	Sed. RBC	(-)
Wa-R	(-)	Cr	14.0 mg/dl	WBC	3/F
		Amylase	388 SU	sq. cells	(+)
Na	140 mEq/l	β ₂ -MG (S)	14.6 mg/l		
K	4.6 mEq/l	β ₂ -MG (U)	27,000 μg/l	Stool	
Cl	109 mEq/l	NH ₃	52 μg/dl	Occult blood	(++)
Ca	9.0 mg/dl	PTH-C	10.5 ng/ml	Eggs	(-)
P	6.3 mg/dl	Calcitonin	483 pg/ml		

腹部超音波検査では胆のう内に径1 cm程度の結石像が認められたが、腎は描出不明瞭であった。明ら

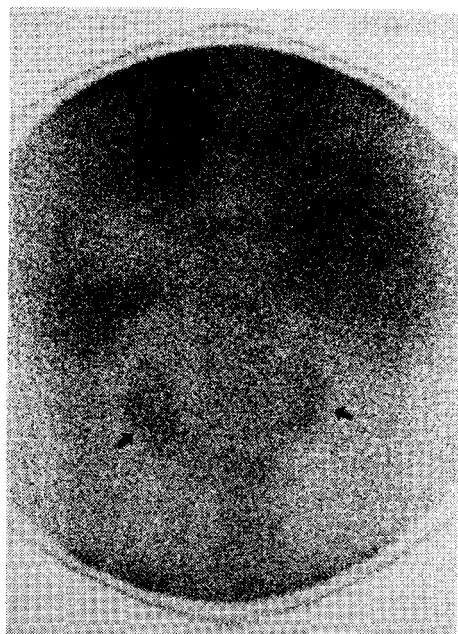


Fig. 1 Renoscintigram, showing severe atrophy of bilateral kidneys (arrows).

かな腹水貯留は認めず、肝・脾にも特別の所見は認められなかった。腹部単純X線写真では腎陰影が小さく、およそ右5×3.5 cm, 左5.5×3.5 cmであった。腹部 CT スキャンおよび腎シンチグラムでも両腎共に小さく (Fig. 1), レノグラムでは機能廃絶型であった (Fig. 2)。胸部 X 線写真, 心電図では特に異常を認めなかった。

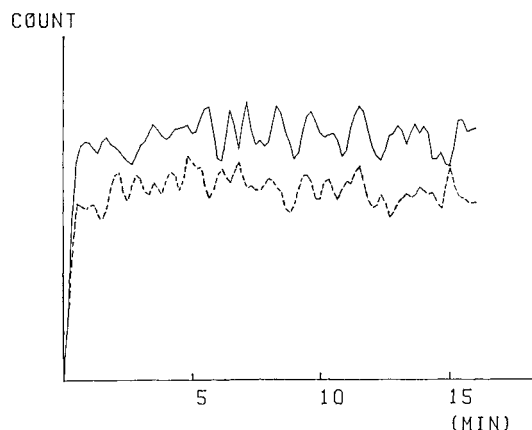


Fig. 2 Renogram, showing marked decrease of renal function both in the left (—) and the right (.....) kidneys.

入院後経過

入院当初は前医よりの治療を引き継ぎ、食事は蛋白質40g、食塩5g、カリウム制限、総カロリー2100Calとし、内服薬としてアロプリノール100mg、フロセミド80mgを継続投与した。自覚症状には特に変化を認めなかったが、BUN、血清クレアチニン値は共に急激に上昇し、入院2週間後の11月22日にはBUN 105mg/dl、クレアチニン15.7mg/dlに達した。

尿素窒素、クレアチニン値の変動：11月22日より大黄（雅黄）1.0gの水煎液の内服を開始し、5日後よりは大黄を1.5gに、1ヶ月後には2.0gに増量した。BUNは11月22日をピークに低下し、またクレアチニン値もほぼ平行して減少した。投与開始44日目の1984年1月4日にはBUN 77mg/dl、クレアチニン12.8mg/dlと改善し、それぞれ最高値を示した時期に比べ27%、18%低下した。しかし患者の蛋白質摂取量が少ないため血清総蛋白の減少、貧血の進行が見られたので、1月10日より食事の蛋白質、食塩をそれぞれ60g、7gに増量した。その後

BUN、次いで血清クレアチニン値はわずかに上昇し1月30日にはBUN 91mg/dl、クレアチニン14.1mg/dlとなった。1月27日より後述の如く漢方的証に随い四逆湯を加え、四逆湯加大黄（甘草4.0g、乾姜3.0g、炮附子2.0g、大黄2.0g）を投与、さらに2月8日より大黄を3.0gに増量した。2月29日から四逆加入参湯（甘草4.0g、乾姜3.0g、炮附子2.0g、人参2.0g）に大黄4.0gを加えた処方、即ち温脾湯を投与した。その結果、3月26日にはBUN 92mg/dl、クレアチニン13.6mg/dlと検査値には余り変動が認められなかったが、後述の様に自覚症状の著しい改善を認めたため、3月29日退院とした。以後外来通院にて治療を継続し、5月22日にはBUN 73mg/dl、クレアチニン12.8mg/dlと良好な経過をとっていた。しかしその後原因は不明であるが再び悪化傾向を示し、1984年6月29日人工透析治療に移行した（Fig. 3）。

入院期間中、BUN および血清クレアチニン値の低下が認められた12月において尿中尿素窒素排泄量は増加を示さなかったが（Fig. 4）、尿中クレアチニン排泄量は増加傾向を認めた（Fig. 5）。

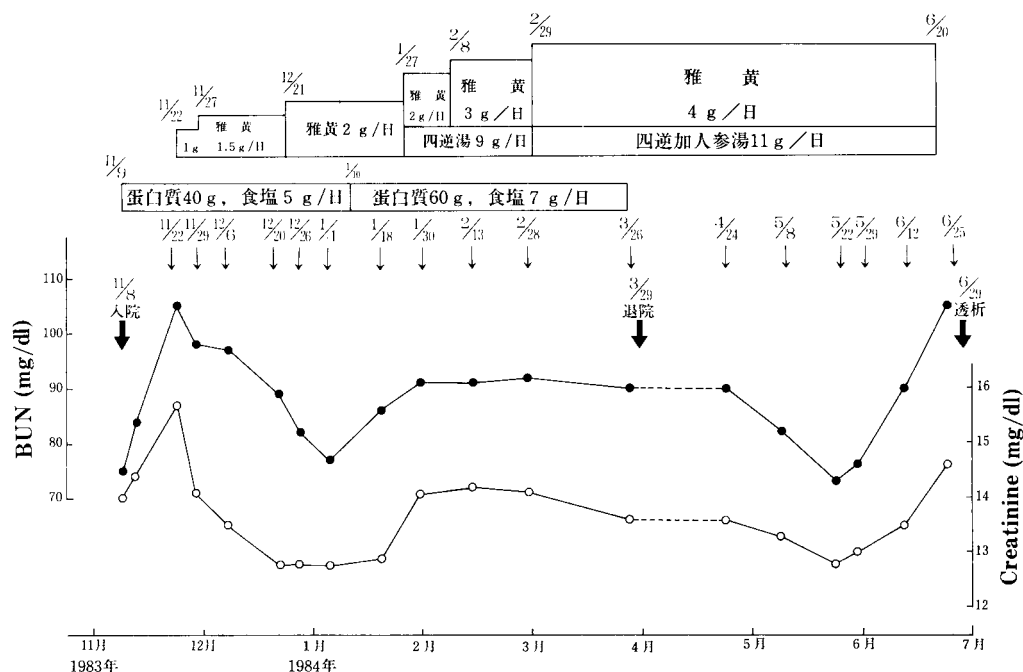


Fig. 3 Changes of BUN (●—●) and serum creatinine (○—○) levels after treatment.

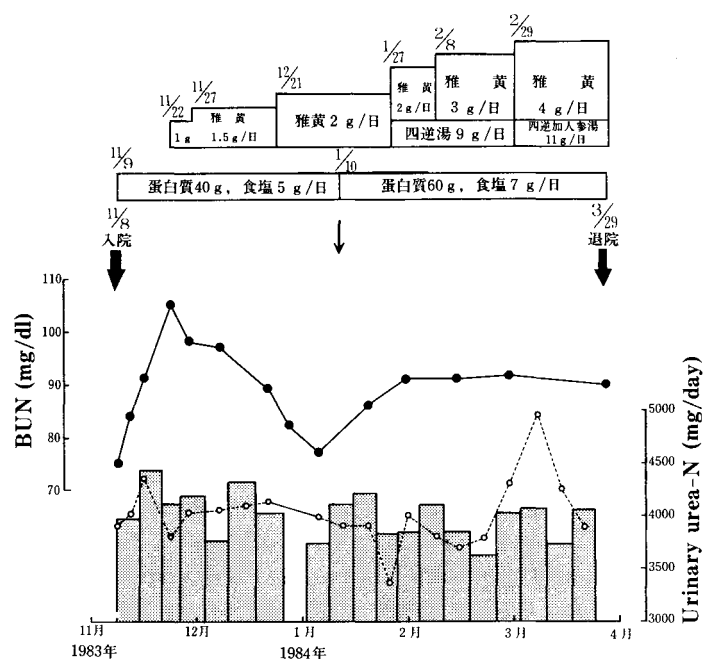


Fig. 4 Correlation between BUN levels and excretory quantity of urea nitrogen with urine.

●—● BUN, ○-----○ daily excretory quantity of urea nitrogen with urine, shaded bars averaged excretory quantity of urea nitrogen with urine (averaged 5-6 days).

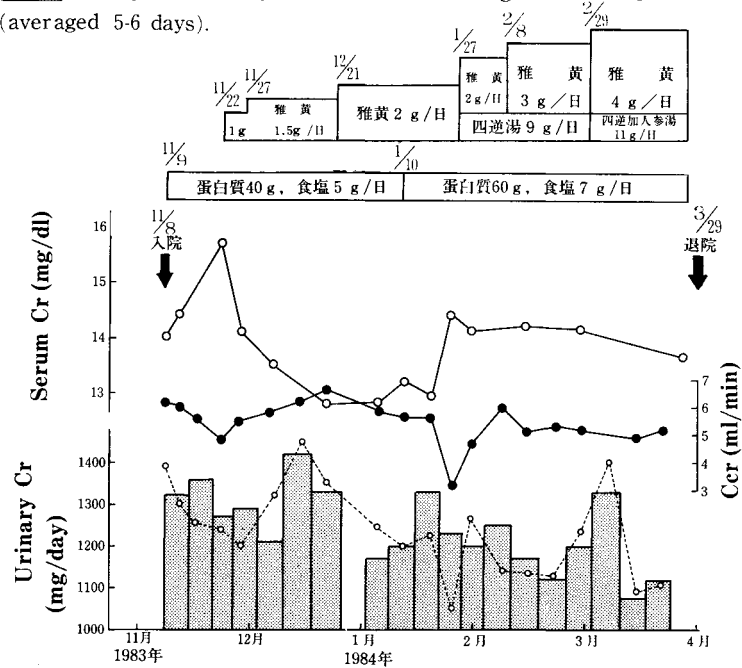


Fig. 5 Changes in serum creatinine, excretion of creatinine with urine and creatinine clearance after treatment.

○—○ serum creatinine, ○-----○ daily excretory quantity of creatinine with urine, shaded bars averaged excretory quantity of creatinine with urine (averaged 5-6 days), ●—● creatinine clearance.

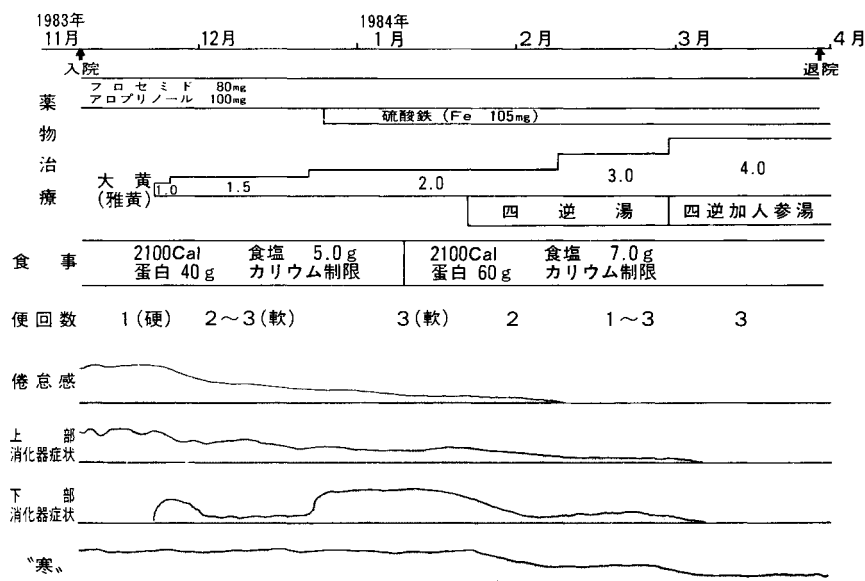


Fig. 6 Clinical course of therapy and subjective complaints.

自覚症状の経過：自覚症状として認められた易疲労感、無気力あるいは全身倦怠感は大黃投与とともに次第に減少し、四逆湯加大黄投与に変更した時点からは完全に愁訴が消失した。数日ごとに出現する上腹部症状（食欲不振、嘔吐、上腹部不快感）も漸減し、温脾湯（四逆加入参湯加大黄）投与後これらの愁訴は完全に消失した。大黃投与により新たに出現した下腹部の不安感、腹鳴、軟便は四逆湯投与に

より減少し、四逆加入参湯で消失した。漢方的に「寒」と考えられる異常な冷え症（手足や体の冷え、頻尿など）は大黃の単独投与によっては変化しなかったが、四逆湯や四逆加入参湯を投与した時期に一致して著しく軽減し、懷炉は不要となった。なお経過中貧血の進展と血清フェリチンの低下のため、鉄剤投与を開始した (Fig. 6)。

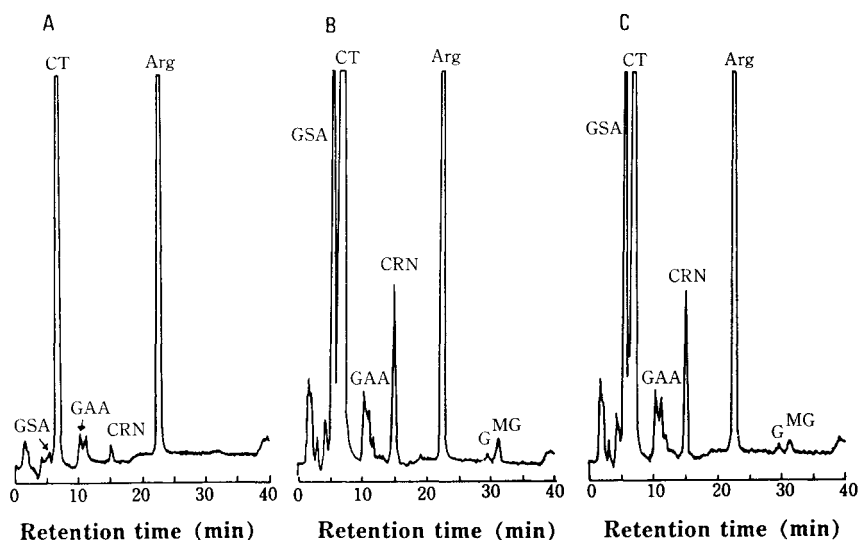


Fig. 7 Serum guanidino compounds analysed by HPLC.

A : normal control B : patient (22, Nov., 1983 before therapy) C : patient (27, Dec., 1983 after therapy) GSA : Guanidinosuccinic acid, CT : Creatine, GAA : Guanidinoacetic acid, CRN : Creatinine, Arg : Arginine, G : Guanidine, MG : Methylguanidine

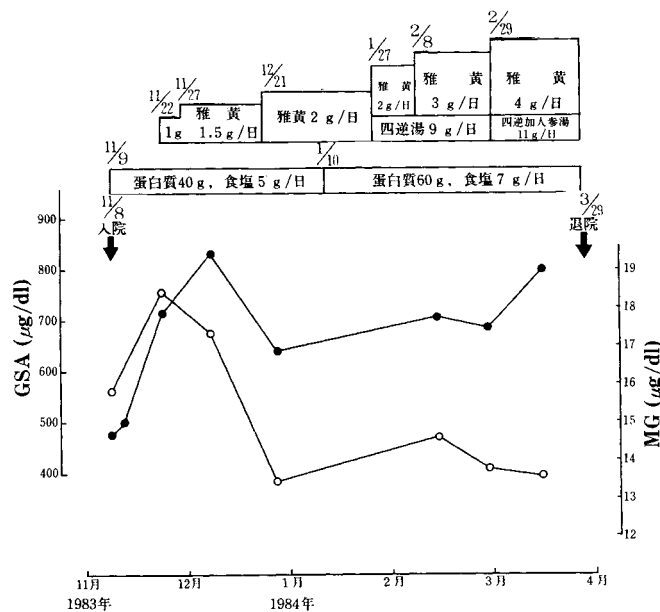


Fig. 8 Changes in serum guanidino compounds.

○—○ Methylguanidine (MG)
●—● Guanidosuccinic acid (GSA)

グアニジノ化合物の変動：血清グアニジノ化合物を測定した結果、通常腎不全患者で増加するグアニジノコハク酸 (GSA)、メチルグアニジン (MG) 濃度が健常人の値 (GSA: $28.4 \pm 3.0 \mu\text{g/dl}$, MG: $0 \mu\text{g/dl}$) と比べて著しく上昇していたものが、大黄投与によって12月27日にはこれらグアニジノ化合物の明らかな減少効果を認めた (Fig. 7)。

さらに大黄及び大黄含有漢方方剤投与後の経時的変化を追跡した結果、Fig. 8 に示したように MG 値の改善効果が見られた。すなわち大黄投与前の11月22日の時点で $18.4 \mu\text{g/dl}$ と異常高値を示していたものが、大黄投与により漸次低下し、12月7日では $16.5 \mu\text{g/dl}$ 、12月27日ではさらに低下し $13.4 \mu\text{g/dl}$ となり、投与前値の約73%の値であった。この MG 値の推移は BUN、血清クレアチニン値の上昇傾向を示した1月から3月の時期においても有意な低下を示し、MG 低下の持続性が観察された。他方、GSA は12月7日に $829 \mu\text{g/dl}$ と最高値に比し約23%の低下を示した。しかし2月13日、2月28日ではわずかの増加に転じ、3月13日では12月7日と同様の高値に再上昇した。

遊離アミノ酸の変動：血清中の必須遊離アミノ酸は入院時 (11月9日) 健常人に比し Thr, Met を除いていずれも著しく低下していたが、腎機能の悪化した11月22日では著しく増量した。一方、筋蛋白質

の分解により生成する 3-MeHis は11月22日で異常高値を示し、入院時の約80%の増加を認め、健常人の約3倍に達し、筋蛋白質 (アクチン、ミオシン) の著しい分解促進が示唆されたが、他方、大黄投与2週間 (12月7日) では多くのアミノ酸の明らかな減少を認めた。Met のみは11月22日及び12月7日では測定不可能であった (Fig. 9)。

非必須遊離アミノ酸値は Gly, Pro, Cys, Cit は入院時で著しい高値を示し、12月22日ではさらに増量した。他方、Ala, Ser, Orn, Tyr は入院時で健常人に比し低値を観察したが、11月22日では再び増加した。一方、Asp は11月22日で $10 \mu\text{mole/dl}$ と異常高値を示した。大黄投与により12月7日では Ala, Gly, Pro, Ser, Orn, His, Tyr, Cit, Asp は投与前値に比しいずれも30~85%の減少を認めた (Fig. 9)。その後必須、非必須アミノ酸は次第に増加する例が多く見られた。

その他：腎機能の指標として繁用されている血清 β_2 -ミクログロブリンは大黄投与により BUN、クレアチニンが低下した時期とほぼ平行に低下したが、BUN、クレアチニンの上昇に先行して1月10日には β_2 -ミクログロブリンの上昇を認めた。アルブミン、A/G 比にはいずれも著しい変動を認めなかった (Fig. 10)。

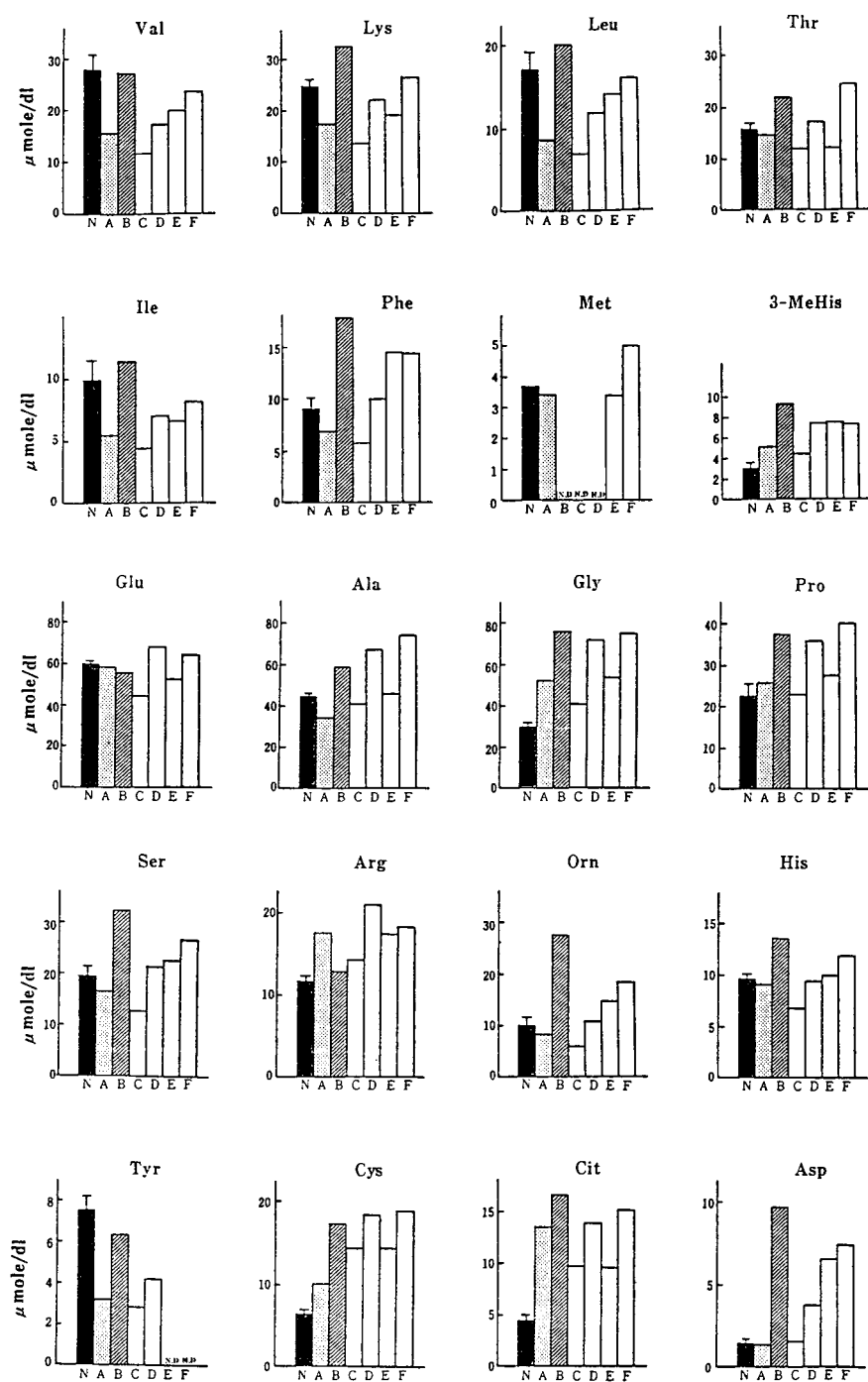


Fig. 9 Changes in levels of serum free amino acid.

N: normal control A: 9, Nov., 1983 B: 22, Nov., 1983 C: 7, Dec., 1983
D: 27, Dec., 1983 E: 13, Feb., 1984 F: 28, Feb., 1984

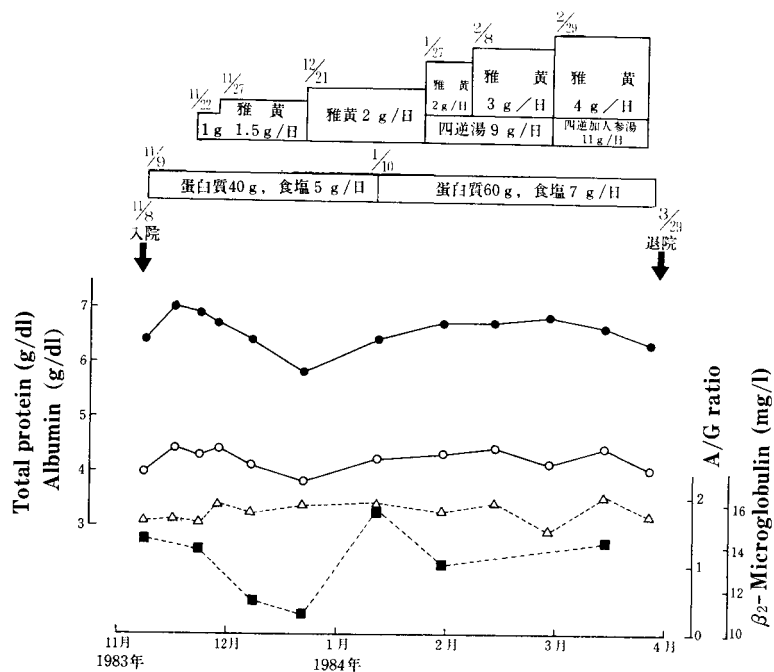


Fig. 10 Changes in serum proteins.

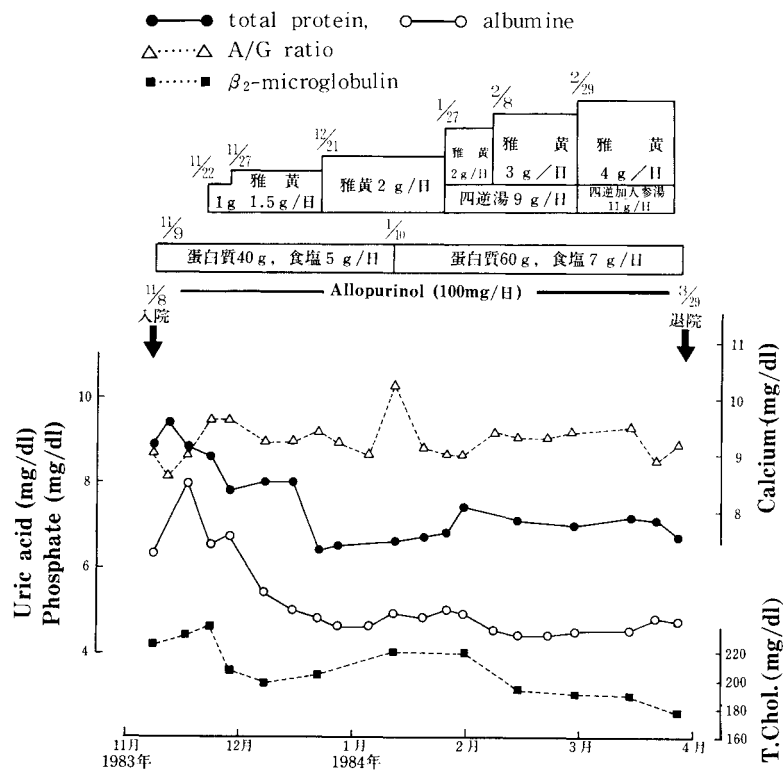


Fig. 11 Changes in other serum components.

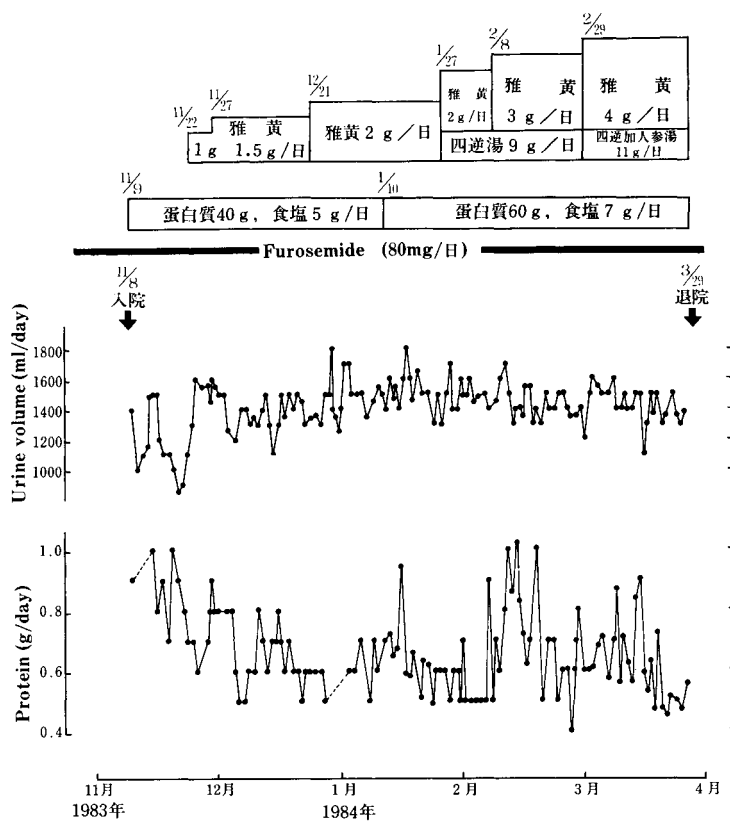


Fig. 12 Changes in urine volume and urinary protein.

血清 Ca 値は大黄及び大黄含有漢方剤投与期間中著変を認めなかったが、尿酸値はアロプリノールの一定投与量にもかかわらず大黄投与により低下傾向を示し、特に12月下旬から1月末まで著効(約40%低下)を認めた。血清無機リンも尿酸値と平行して低下し、和漢薬投与期間中40~45%の低下を認めた。また血清総コレステロール値も全期間中低下傾向を示した(Fig. 11)。

経過中尿量には変化がなく、尿蛋白は大黄を投与した11月22日以降低下傾向にあるものの明らかな変化を認めなかった(Fig. 12)。

その他血清中の Na, K, Cl 値は入院期間中有意味な変動を認めなかった。

考 察

腎不全患者での代謝異常として高窒素血症(BUN, クレアチニン)、尿素サイクルの異常、グアニジノ化合物の蓄積、血漿遊離アミノ酸パターンの異常、電解質代謝異常、低栄養状態、脂質代謝異常、糖代謝異常等が挙げられている。¹⁷⁾

先に大黄(雅黄)並びに Rhatannin が正常ラットに対し BUN 値の低下、血漿遊離アミノ酸の低下、肝・腎における尿素合成の抑制、血中アンモニア量の低下、グルタミン合成酵素活性の上昇等を示すことから、生体内での窒素の再利用系が促進されるのではないかと考えている。²⁻⁶⁾ さらに最近、¹⁴C-Phe の血清蛋白へのとり込みやラット肝細胞核 RNA への ³H-オロチン酸のとり込みを検討し、Rhatannin が著明にこれらの活性を亢進することも認めており、蛋白合成の促進作用が明らかとなった。他方、実験的慢性腎不全ラットに対し大黄エキス並びに温脾湯が BUN、血清クレアチニン値を低下させ、肝・腎における尿素合成の抑制を認めた。¹⁴⁻¹⁶⁾ また近年、uremic toxin として注目されているメチルグアニジン(MG)、グアニジノコハク酸(GSA)の明らかな低下作用やアミノ酸パターンの改善、低 Ca、高リン酸血症の改善、尿中尿素、クレアチニン排泄の促進、尿中 Ca 排泄の抑制、リン酸排泄の促進作用を認めている。^{15,16,18,19)} 以上の結果から、大黄並びに温脾湯は生体内での窒素代謝を改善し、腎不全状態を改善するものと考えられ、さらにわずかながら腎

機能そのものの改善を示唆する結果が得られている。

最近、中国において大黃及び大黃を主薬とした漢方方剤が腎不全の治療に用いられ、BUN、クレアチニンの低下作用が報告されている。^{20,21)}

また先に腎疾患による高 BUN 血症患者に大黃を用い、著明な BUN 低下作用並びに血清クレアチニン値のゆるやかな低下作用、及び A/G 比の改善を報告した。²²⁾

通常、重度の腎不全患者 (BUN 100 mg/dl 以上、血清クレアチニン値 10mg/dl 以上) は人工透析治療に移行するのが一般的である。今回、重度の腎不全患者 (11月22日、BUN 105mg/dl、クレアチニン 15.7mg/dl) に大黃を投与し、Fig. 3 の如く BUN、血清クレアチニンの低下作用を認める一方で、尿中尿素窒素の排泄促進作用は認められなかったことから (Fig. 4)、先の実験動物で得られた結果⁶⁾と同様に肝、腎における尿素産生の抑制や窒素の再利用が示唆された。他方、血清クレアチニン値は低下し、尿中クレアチニン量もわずかに増加したこと (Fig. 5)、及び β_2 -ミクログロブリンの一過性の低下 (Fig. 11) や実験動物における温脾湯のクレアチニン尿中排泄の促進から、¹⁹⁾ 一過性に腎機能が亢進したものと推定されるが、さらに詳細について今後検討したい。

近年、MG 並びに GSA の生合成経路がそれぞれ三上ら、²³⁾ Natelson ら²⁴⁾ により提唱され、MG は Arg、グアニジノ酢酸、クレアチンを経てクレアチニンから産生され、GSA は urea, hydroxyurea, hydroxylamine, canaline を経て GSA が産生されることが報告されている。従って Fig. 3 の BUN、血清クレアチニン値の低下は MG、GSA の低下と相関しているものと考えられる。しかし血清クレアチニン値の再上昇にもかかわらず MG の持続的な低下作用 (Fig. 8) については不明であるが、MG の産生経路としてはそのほかに Arg 及びグアニジノ酢酸からの直接経路も Cohen ら²⁵⁾ により提唱されている。従ってクレアチニン以外からの MG の産生も考えられ、また和漢薬成分が MG 産生経路に関与する酵素の阻害活性を有することも推定され、今後の研究課題である。

アデニン誘発腎不全ラットの血清遊離アミノ酸値は正常ラットに比し Ala, Lys, Ser, Val, Leu, Tyr, Ileu, Orn が低下し、Gly, Asp, Arg が上昇することはすでに報告した。¹¹⁾ 他方、腎不全患者では Lys, Val, Leu, Thr などの血中遊離アミノ酸が低下し、逆に Cit, Orn, Arg などが上昇することを Alvestrand ら²⁶⁾ によって報告されている。今回の症例では入院

時 (11月9日) の血清遊離アミノ酸値は健常人に比し低下していたものは Ala, Lys, Ser, Val, Leu, Tyr, Ileu, Orn で、上昇していたものは Gly, Cys, Cit であった (Fig. 9)。ところが、腎機能が最も悪化した11月22日では 3-MeHis が入院時の約80%、健常人の3倍にまで上昇し、筋蛋白質の著しい分解の亢進が示唆され、必須遊離アミノ酸では Val, Lys, Leu, Ileu, Phe が1.7~2.6倍に上昇し、Thr は約50%の増加を示し、非必須アミノ酸では Ala, Gly, Pro, Ser, His, Tyr, Cys で45~100%の増加を認め、Orn, Asp では3.3~7.0倍の著明な上昇を観察した (Fig. 9)。しかし大黃投与を2週間行なった12月7日では実験動物の結果と同様、3-MeHis が著しく減少し、加えて上記のアミノ酸はいずれも著明に低下した。これら多くのアミノ酸の減少は筋蛋白質分解の抑制によるものか、あるいはアミノ酸の利用が高まったものと考えられる。しかし2月13日、2月28日では次第に増加に転じる傾向を認めた。

一方、血清無機リンの低下作用が退院時まで持続し (Fig. 11)、先に実験動物において大黃¹⁵⁾ 並びに温脾湯投与¹⁶⁾ によって見られたと同様の高リン酸血症改善効果を示し、12月6日以降退院時まで約 4.5~5.0 mg/dl の値を維持し、ほとんど正常値に回復していた。しかし血中 Ca 値、食事摂取量、ホルモン (カルシトニン、PTH-C) 動態に著変を認めないこと、また尿中リン酸排泄量が低下しているが (一部は未発表データ)、高リン酸血症改善の作用機序については今後の検討課題である。

他方、血清尿酸値も次第に低下傾向にあったが (Fig. 11)、その作用機序については尿酸の合成阻害によるものか否かは不明である。

自覚症状所見 (Fig. 6) では大黃投与により倦怠感の改善が見られた。しかし大黃単独投与では腸蠕動の異常亢進など患者の愁訴が増大し、漢方的に極度の冷え症 (寒) があること、並びに腎不全の改善を期待して四逆湯を加え、さらに上腹部不快感などを目標に四逆加入参湯加大黄に方剤を切り換えるにつれて、自覚症状は次第に軽減し、ほとんど消失したが、諸検査成績は著しい変化を認めなかった。しかし血色の改善、腎不全特有の皮膚の黒褐色の著しい改善等を認めたことは注目すべき事実である。

漢方 (中国医学) では大黃は寒薬として分類され、今回の研究で冷え症が改善されなかったことは、漢方の経験的事実と一致した。他方、附子、人参、乾姜は温薬として分類され、甘草とともに漢方方剤として四逆加入参湯 (附子、乾姜、甘草、人参) や四逆湯 (附子、乾姜、甘草) が用いられ、生体の寒症

を改善するものと考えられている。従って、今回の自覚症状の改善は窒素代謝の改善、MGの低下、血清リン酸値の低下などがその背景に存在しているものと考えられるが、それ以外に上記の温薬による生体の代謝改善作用、すなわち附子の強心作用による全身の循環機能の改善、心・血管機能の改善、²⁷⁾ 乾姜による血液循環の促進、²⁸⁾ 甘草による解毒作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、²⁹⁾ 薬用人参による各種代謝改善作用、末梢血管の拡張作用、消化、吸収の亢進作用などが知られていることから、³⁰⁾ これらの総合作用として著しい自覚症状の改善作用が発現したものと推定される。また中国で大黄含有漢方方剤が腎不全患者の治療に用いられ、その有効性が認められていることから、^{20,21)} それらの作用機序の科学的根拠の一端が今回の研究により明らかになったものと考えられる。さらに今回の研究成績から、腎不全患者における透析治療への移行の時期を延長する可能性が示唆され、今後さらに症例を重ねて慎重に検討したいと考える。

結 論

重度の慢性腎不全患者1例に大黄並びに大黄含有漢方方剤(四逆湯加大黄、温脾湯)を投与し、(1)BUN、血清クレアチニン、血清無機リン、血清尿酸値の低下、(2)血清 methylguanidine (MG)、guanidino-succinic acid (GSA)の低下、(3)血清アミノ酸パターンの改善、(4)自覚症状(全身倦怠感、嘔吐、四肢の冷え等)及び皮膚色(黒褐色)の改善等の所見を得た。以上の検査成績は実験的腎不全動物における結果とほぼ一致し、大黄あるいは大黄含有漢方方剤が腎不全患者の代謝を改善し、さらに一部は腎機能の改善作用をも有する可能性が示唆された。

本研究に際し、有益な御助言を賜った本学附属病院長熊谷 朗副学長、九大薬学部西岡五夫教授、本学第二内科飯田博行講師、並びに上海中医学院鄭平東講師に深謝致します。また薬剤の調製に御尽力された本学附属病院薬剤部本間精一氏に感謝致します。

文 献

- 1) 西岡五夫：生薬成分の薬理作用——大黄の研究を中心に—、*医薬ジャーナル* pp 67—72, 1983
- 2) 長澤哲郎、渋谷眞也、大浦彦吉：ラット血清成分に及ぼす和漢薬の影響(第2報)。薬誌 99, 71—77, 1979
- 3) 渋谷眞也、長澤哲郎、横澤隆子、大浦彦吉：大黄の尿素窒素代謝ならびにアミノ酸代謝に及ぼす影響。薬誌 100,

- 434—442, 1980
- 4) Nagasawa, T., Shibutani, S., Oura, H., Shoyama, Y., Nishioka, I.: Effect of Extract from Rhei Rhizoma on Urea-nitrogen Concentration in Rat Serum. *Chem. Pharm. Bull.* 28, 1736—1739, 1980
- 5) Nonaka, G., Nishioka, I., Nagasawa, T., Oura, H.: Tannins and Related Compounds. I. Rhubarb (1). *Chem. Pharm. Bull.* 29, 2862—2870, 1981
- 6) Shibutani, S., Nagasawa, T., Oura, H., Nonaka, G., Nishioka, I.: Mechanism of the Blood Urea Nitrogen-decreasing Activity of Rhatannin from Rhei Rhizoma in the Rat. I. *Chem. Pharm. Bull.* 31, 2378—2385, 1983
- 7) 大浦彦吉、渋谷眞也、長澤哲郎、西岡五夫：絶食ラットにおける大黄ならびに rhatannin の血中尿素窒素および尿中 3-methylhistidine 量に及ぼす影響。医学のあゆみ 126, 837—839, 1983
- 8) 横澤隆子、大浦彦吉、中川 眸、岡田敏夫：アデニン長期投与による血清尿酸レベルの上昇と腎機能障害。農化 56, 655—663, 1982
- 9) Yokozawa, T., Oura, H., Okada, T.: Metabolic Effects of Dietary Purine in Rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 28, 519—526, 1982
- 10) Yokozawa, T., Oura, H., Zheng, P.D., Fukase, M., Koizumi, F., Kanaoka, M.: Metabolic Effects of Purine and Pyrimidine Bases in Rats. *Agric. Biol. Chem.* 47, 1297—1304, 1983
- 11) Yokozawa, T., Zheng, P.D., Oura, H.: Experimental Renal Failure Rats Induced by Adenine.—Evaluation of Free Amino Acid, Ammonia Nitrogen and Guanidino Compound Levels—. *Agric. Biol. Chem.* 47, 2341—2348, 1983
- 12) Yokozawa, T., Zheng, P.D., Oura, H.: Biochemical Features Induced by the Adenine Feeding in Rats —Polyuria, Electrolyte Disorders, and 2,8-Dihydroxyadenine Deposits—. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 30, 245—254, 1984
- 13) 大浦彦吉、横澤隆子、鄭 平東、小泉富美朝：アデニン誘発慢性腎不全モデルラットの作製。医学のあゆみ 130, 729—730, 1984
- 14) Yokozawa, T., Zheng, P.D., Oura, H., Fukase, M., Koizumi, F., Nishioka, I.: Effect of Extract from Rhei Rhizoma on Adenine-Induced Renal Failure in Rats. *Chem. Pharm. Bull.* 31, 2762—2768, 1983
- 15) Yokozawa, T., Suzuki, N., Zheng, P.D., Oura, H., Nishioka, I.: Effect of Orally Administered Rhubarb Extract in Rats with Chronic Renal Failure. *Chem. Pharm. Bull.* 32, 4506—4513, 1984
- 16) 大浦彦吉、鄭 平東、横澤隆子：アデニン誘発慢性腎不全ラットに対する漢方方剤温脾湯の効果について。和漢医薬学会誌 1, 209—217, 1984
- 17) 藤見 愷：腎不全。内科学書9 腎・尿路疾患(中尾喜久、山形敬一、山村雄一、吉利 和監著)、中山書店、東京、pp 196—215, 1983
- 18) Yokozawa, T., Zheng, P.D., Oura, H., Nishioka, I.: Urine Composition in Rats with Adenine-Induced Renal Failure during Treatment with Rhubarb Extract. *Chem. Pharm. Bull.* 32, 205—212, 1984
- 19) 鄭 平東、鄭 海泳、鈴木奈緒美、横澤隆子、大浦彦吉、

- 三瀨忠道：アデニン誘発慢性腎不全ラットに対する漢方方剤温脾湯の効果について。第1回和漢医薬学会講演要旨集 pp 206, 1984
- 20) 時 振声, 龔 莉芳, 房 定臣：慢性腎不全の中医治療進展。中医雑誌 1983年第4期, 総315—317
- 21) 刘 恒志：大黄による尿毒症の治療経験及び知見。浙江中医雑誌 1982年第17巻第5期, 総212—213
- 22) 大浦彦吉, 長澤哲郎, 渋谷眞也, 西岡五夫, 野中源一郎, 原 敬二郎：大黃の窒素代謝に対する基礎的臨床的研究。和漢薬シンポジウム 16, 19—24, 1983
- 23) Mikami, H., Orita, Y., Ando, A., Fujii, M., Kikuchi, T., Yoshihara, K., Okada, A., Abe, H. : Metabolic Pathway of Guanidino Compounds in Chronic Renal Failure. In "Urea Cycle Diseases" (Ed. by A. Lowenthal, A. Mori, B. Marescau), Plenum Publishing Corp., New York, pp 449—458, 1983
- 24) Natelson, S., Sherwin, J.E. : Proposed Mechanism for Urea Nitrogen Re-Utilization : Relationship between Urea and Proposed Guanidine Cycles. *Clin. Chem.* 25, 1343—1344, 1979
- 25) Cohen, B.D. : Uremic Toxins. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 51, 1228—1234, 1975
- 26) Alvestrand, A., Bergström, J., Fürst, P. : Intracellular Free Amino Acids in Patients Treated with Regular Haemodialysis (HD). *Proc. EDTA.* 16, 129—134, 1979
- 27) 中山医学院編“漢薬の臨床応用” (神戸中医学研究会訳・編), 医歯薬出版, 東京, pp187—190, 1980
- 28) 中山医学院編“漢薬の臨床応用” (神戸中医学研究会訳・編), 医歯薬出版, 東京, pp191—192, 1980
- 29) 熊谷 朗：カンゾウの生理化学。代謝 10, 632—645, 1973
- 30) 大浦彦吉, 熊谷 朗, 柴田承二, 高木敬次郎編“薬用人参”, 共立出版, 東京, pp 79—291, 1981