

八味地黄丸 (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) を中心とした 漢方方剤によるネフローゼ症候群の治療

土方 康世,^{a)}那須 正夫,^{b)}塚本 祐壮^{c)}

^{a)}東洋堂土方医院, ^{b)}大阪大学薬学部衛生化学教室, ^{c)}大阪市立大学医学部小児科学教室

Alternative treatment for nephrotic syndrome using Ba-Wei-Di-Huang-Wan

Yasuyo HIJIKATA,^{*a)} Masao NASU,^{b)} Yuso TSUKAMOTO^{c)}

^{a)}Toyo-Do Hijikata Clinic, ^{b)}Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
^{c)}Medical School, Osaka City University

(Received November 18, 1993. Accepted February 18, 1994.)

Abstract

The dose of steroid hormone required for the treatment of nephrotic syndrome was decreased or eliminated with the addition of Kampo medicines. In two cases refractory to steroid hormone, the combination of Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan), Keishi-bukuryo-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan), and Toki-shakuyaku-san (Dang-Gui-Shao-Yao-San), or Hachimi-jio-gan, Sairei-to (Chai-Ling-Tang) and various herbs (*Captis chinensis* FRANCH, *Gardenia jasminoides* ELLIS etc.) was very effective. Based on these formulations, the new combination of Hachimi-jio-gan, Sho-saiko-to (Xiao-Chai-Hu-Tang), Shimotsu-to (Si-Wu-Tang), and Oren-gedoku-to (Huang-Lian-Jie-Du-Tang) proved to be effective in 8 cases (including one case without steroid treatment in a series of steroid refractory, steroid dependent, and other nephrotic syndrome cases). This combination was effective for 5 of six proteinuric patients as well. In one recurrent case, a change to the combination of Hachimi-jio-gan and Hoin-to (Bu-In-Tang) led to recovery. These results suggest 4 formulations which may exert a synergistic effect responsible for the decrease in urinary protein excretion.

Key words steroid resistant nephrotic syndrome, steroid dependent nephrotic syndrome, Hachimi-jio-gan, Sho-saiko-to, Shimotsu-to, Oren-gedoku-to.

緒 言

ネフローゼ症候群の治療にはステロイドホルモン剤の投与が一般的であるが、その副作用が問題となる症例が多い。そこで従来、ステロイド節約効果、離脱を目的として柴苓湯が頻用されてきた。^{1,2)} しかしながら柴苓湯のみでは難治性の例もあることから、新たな処方検索を試みた。その過程で、八味地黄丸が乏尿、浮腫、³⁾ 蛋白尿⁴⁾ に使用されている例のあることから、これらに似た

症状を示すネフローゼ症候群⁵⁾ に使用を試みた。また八味地黄丸のみでは奏効しない例のあることより、すでに効果の確定している柴苓湯の構成処方薬のひとつである小柴胡湯⁶⁾ に加え、糸球体腎炎の病態に対して消炎作用をもつ黄連⁷⁾ および黄柏⁸⁾、血液凝固抑制、消炎作用をもつ山梔子⁹⁾、黄芩¹⁰⁾を含む黄連解毒湯、さらに補血活血の四物湯¹¹⁾の合計4処方で平均的なネフローゼ病態に対応できるのではないかと考え、ネフローゼ症候群の患者にこれを投与し興味ある結果を得たのでこれを報告する。

*〒567 大阪府茨木市春日3丁目11-29
3-11-29 Kasuga, Ibaraki-shi, Osaka 567, Japan

対象と方法

ネフローゼ症候群と確定診断された患者のうち、漢方を指示通り服用した、成人8名、小児3名について検討した。有効性は、以下の方法で判定した。すなわち、ステロイド抵抗性、依存性症例でステロイド治療中漢方薬を併用しステロイドホルモン中止後2年以上再発のないもの、及びステロイドを用いずに漢方薬のみで尿蛋白が消失し、2年以上再発のないものを著効(+2)とした。漢方薬服用中のみ改善の持続するもの(1日尿蛋白量が使用前の50%以上減少、またはステロイド必要量の減少が見られるもの)は有効(+1)とした。また発症の初期からステロイドホルモンと漢方薬の併用により6カ月以内に尿蛋白陰性化し、漢方薬服用後、自覚症状が改善し、ステロイドホルモン中止後2年以上再発のないものを有効(+1)とした。

処方、八味地黄丸を中心に、それに加えて小柴胡湯、黄連解毒湯、四物湯三者の合方、または八味地黄丸と補中益気湯、補陰湯、当帰芍薬散、桂枝茯苓丸などとの合方を用いた(Table I)。処方構成は経験漢方処方分量集¹²⁾に準拠し、生薬は栃木天海堂のものを用いた。なお合方による同一生薬の重複の場合、最も多い量を採用した。煎液は市販の電気煎じ器を用い、常法により調整した。投薬は食間服用を原則としたが、胃腸症状をうったえるものに対しては食後とした。ただし、小児に対しては前述の八味地黄丸(成人量の2/3日量)と小柴胡湯(松浦漢方エキス散)、黄連解毒湯(松浦漢方エキス散)、四物湯(松浦漢方エキス散)のそれぞれ1/3日量ずつを投与した。

参考までに、学校検診にて蛋白尿を発見された6例(腎炎後3例、蛋白尿のみ1例、血管性紫斑病2例)についても検討した。

結 果

1. 全ネフローゼ症候群症例に対する漢方治療の有効性の検討

ネフローゼ症候群と確定診断された成人8名、小児3名に対する漢方治療の結果を検討したところ、11例中5例で著効、5例で有効、不明1例であった(Table I)。なお、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群では八味地黄丸を中心とした処方により4例中2例で著効、2例で有効であった。改善に要した期間は早いものでは2週間、長期を要したものでも34週間であった。ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、八味地黄丸に小柴胡湯、黄連解毒湯、四物湯を併用することにより、4例中2例で著効、2例で有効であった。

毒湯、四物湯を併用することにより、4例中2例で著効、2例で有効であった。

(1) ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する効果

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群各症例に関する治療経過、使用処方の詳細を以下にまとめた。

症例① M. O. (f) 初発7才

3カ月のステロイド治療が奏効せず、診察時、尿蛋白は試験紙法で+4であった。この例のみ当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、八味地黄丸を各成人の1/2量服用し、現代薬は母親の意志ですべて中止したところ、2週間後に尿蛋白は完全に陰性化し、入院後24日で希望退院した例である。なおこの例は診察時ムーンフェイス、赤色皮膚線条、多毛などを認めていた。漢方薬は4.7カ月服用したが、11年後の現在に至るまで再発はないので著効とした。

症例② T. K. (f) 初発45才 (Fig. 1)

9年間他施設でネフローゼ治療を受けていた。54才で当院受診時、プレドニゾロン(プレドニン)10mg、免疫抑制剤サイクロフォスファミド(エンドキサン)50mgをそれぞれ隔日投与されていた。尿蛋白4.7g/日であり小柴胡湯、黄連解毒湯、四物湯の合方の煎薬と八味地黄丸を服用、25週後には1.1g/日となった。その後ステロイド減量後に過労で一時尿蛋白4.3g/日に増加したが、軽い腰痛があったので補陰湯と八味地黄丸に変方したところ9週後に2.0g/日となり現在も1g/日前後を持続している。ネフローゼ歴16年であり、漢方薬服用開始4年9カ月(59才)でステロイド、免疫抑制剤を中止した。1991年3月より補陰湯加減方に変更したが2年4カ月たった1993年8月現在も尿蛋白は1g/日前後、血清コレステロールはやや高値だが、アルブミンも正常域内である。これは不完全寛解ではあるが非常に有効であることを示している。なお、この症例では感冒でときどき尿蛋白が増加するが、数日でまた元の状態に戻る。

症例③ T. F. (f) 初発21才 (Fig. 2)

プレドニゾロン(プレドニン)が20mg以下になるなどの条件で再発を5度繰り返していた。ベタメタゾン(リンデロン)及びメシル酸ガベキサート(FOY)は無効であった。腎生検で血腫発生後は1日尿蛋白量25gとなりパルス療法も無効で、プレドニン60mgでようやく改善をみている。4回目の20mgに移行前の25mgからエンドキサン50mgを開始、2カ月使用後から漢方薬小児量服用を開始した例である。プレドニン17.5mgになっても再発しなかったが、プレドニン離脱を目的にプレドニン15mg服用時から八味地黄丸、小柴胡湯、黄連解毒湯、四物湯を1年1カ月併用した。その間プレドニンは5mgに減量した。現在も患者の希望で2.5mg服用中であるが、5回目の再発後約4年経過しているが再発をみてい

Table I Nephrotic syndrome patients

NO.	Age	Sex	Onset	Steroid	Immuno-suppressive drug	Proteinuria*	Time to improvement (weeks)	Prescription	Observation term (years)	Steroid complications	Effectiveness	
ADRENAL STEROID REFRACTORY												
1	M.O.	18	f	7	3	-	+4 → (-)	2.0	Ts, Kb, Hj	11	Moon face, striae rubrae Hypertrichosis	+2 ^{a)}
2	T.K.	61	f	45	168	cyclophosphamide	4.7 → 1.1 4.5 → 2.0 (-)	25.0 9.0	Hj, Ss, Og, Sm Hj, Hi	7		-1 ^{c)}
3	T.F.	26	f	21	65	cyclophosphamide	(-)		Hj, Ss, Og, Sm	5	Osteoporosis, Glaucoma, Cataract, Herpes Zoster Hypertension	-1 ^{d)}
4	K.H.	50	m	39	46	cyclophosphamide (betamethasone)	2.7 → 1.2 1.2 → 0.5 0.8 → 0.4 0.4 → (-)	6.5 2.0 6.3 10.0	Sr + Inchinko + Sanshishi + Oren + Hj (1) He + Inchinko + Sanshishi + Senkyu + Oren + Ogon + Hj (2) (1) + Toki + Shakuyaku + Obaku (2) + Obaku	9.3	Moon face	+2 ^{a)}
ADRENAL STEROID DEPENDENT												
5	H.S.	70	f	60	108	-	2.2 → 0.7	26.0	Hj, Ss, Og, Sm	8.0	Moon face	+1 ^{c)}
6	K.N.	46	m	36	71	-	+1 → (-) #	8.0	Hj, Ss, Og, Sm	9.2	Moon face	+2 ^{b)}
7	Y.M.	18	m	7	36	-	+1 → (-)	8.6	Hj, Ss, Og, Sm	9.3	Moon face	+2 ^{b)}
8	M.I.	21	m	11	120	-	(-) → (-)		Hj, Ss, Og, Sm	7.4	low in height	+1 ^{c)}
STEROID/KAMPO												
9	H.H.	50	f	44	18	-	2 → (-)	11.0	Hj, Ss, Og, Sm (full dose)	5.8	(-)	+1 ^{c)}
10	H.Y.	54	m	52	18	-	+4 → +1 +1 → (-)	9.0 23.0	Hj, Ss, Og, Sm (half dose)	2.0	(-)	not clear
KAMPO												
11	Y.O.	64	f	50	-	-	2.7 → 1.5 1.5 → 0.6 0.6 → 0.3 0.3 → 0.1	16.0 30.0 12.0 15.0	3/4 (Hj, Ss, Og, Sm) 1/3 (Hj, Ss, Og, Sm) 1/4 (Hj, Ss, Og, Sm) 1/5 (Hj, Ss, Og, Sm)	6.9	(-)	-2 ^{b)}
He : 補中益氣湯 Hi : 補陰湯 Hj : 八味地黄丸 Kb : 桂枝茯苓丸 Og : 黃連解毒湯 Ss : 小柴胡湯 Sm : 四物湯 Sr : 柴苓湯 Ts : 當歸芍藥散 Kk : 加味歸脾湯												

* : positive grade or g/day

+2 : a) Recurrence was not observed after stopping steroid therapy in more than 2 years of followup.

b) Urinary protein disappeared with Kampo medicine treatment only, and recurrence was not observed in more than 2 years of followup.

+1 : c) Urinary protein decreased by more than 50 % of the value before Kampo medicine administration or steroid hormone requirement decreased with the addition of Kampo medicine.

d) Frequency of recurrence decreased after the addition of Kampo medicine.

e) Urinary protein disappeared within 6 months of administration of steroid hormone and Kampo medicine with continued remission more than 2 years.

1 : Kampo medicine alone was effective.

2 : Urinary protein increased by cold (Fig. 1).

3 : Each time prednisolone was reduced below 20 mg/day relapse occurred. After 5 relapses, remission has continued on a dose of 2.5 mg/day of prednisolone since Dec. 1992 (Fig. 2).

4 : Prednisolone was not effective. Betamethasone was continued for one year after disappearance of proteinuria. Kampo medicines were used for another year after stopping betamethasone. Cyclophosphamide caused hepatitis. Treatment was changed due to gastric complaints.

5 : After stopping Kampo medicines, proteinuria increased gradually.

6 : Prostatitis caused relapse without Kampo medicines, but not after starting Kampo therapy.

: Serum protein (g/dl) increased from 5.7 to 6.4.

7 : Outbreak occurred after influenza vaccination. Betamethasone was used with Kampo medicines for twenty two months followed by Kampo medicines alone for another seven months.

8 : Kampo medicines for twenty months were associated with decreased steroid dosage without relapse. After changing Kampo medicines (to Saireito), relapse occurred twice with the same dosage of steroid.

9 : Urinary protein levels were +1 to +2 for one year before occurrence of nephrotic syndrome. After stopping steroids, Kampo medicines were used at 1/4 dose.

10 : Kampo medicines were used in half dose.

11 : Serum total cholesterol levels decreased from 380 to 350, 350 to 280, 280 to 250, 250 to 250, with improvement of proteinuria at respective doses of Kampo medicine.

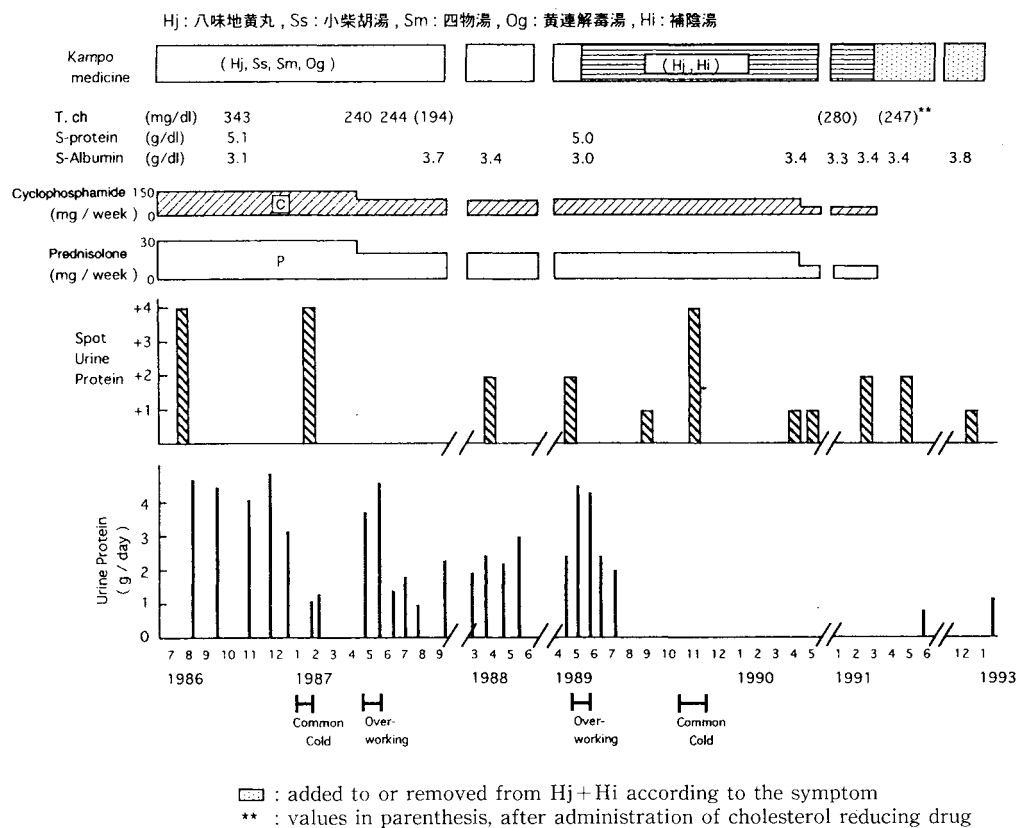


Fig. 1 T.K. 61y. f. (corresponds to Table I)

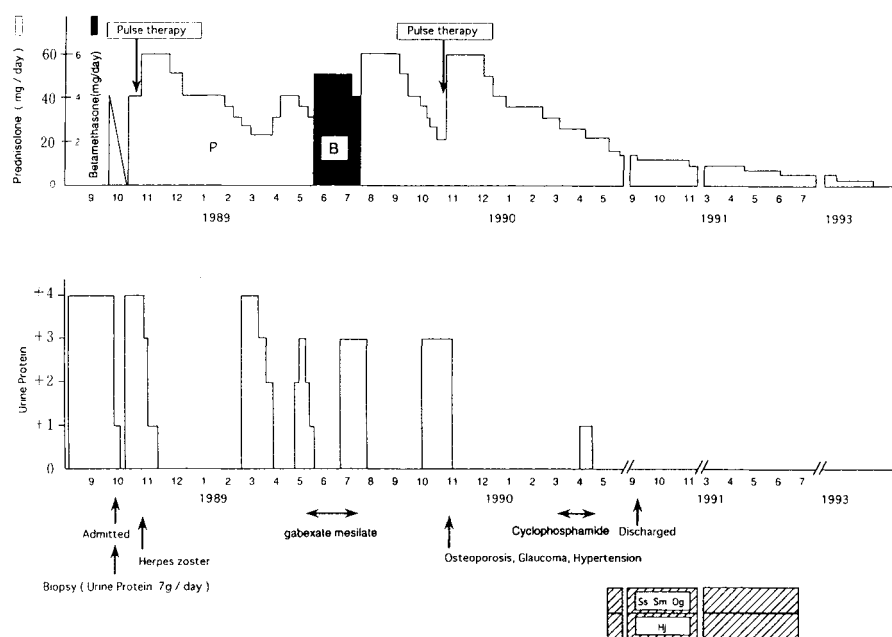


Fig. 2 T.F. 21y. f. (corresponds to Table I)

Hj: 八味地黄丸, Ss: 小柴胡湯, Sm: 四物湯, Og: 黄連解毒湯

症例④ K. H. (m) 初発 39 才 (Fig. 3)

いないので、著効とした。

ステロイド依存性ネフローゼ症候群の各症例に関する治療経過、使用処方の詳細は以下の通りである。

ただし感冒時、一時尿蛋白が増加したが、数日後回復した。漢方治療が1日尿蛋白排泄量の減少並びにステロイド減量に有効であることを示すものである。

3カ月間で自然消退した尿蛋白が、慢性前立腺炎悪化時に+2となり、放置していたところ尿蛋白+4となり入院した。このとき尿蛋白は約10g/目であった。ステロイ

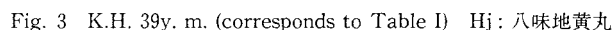


Fig. 3 K.H. 39y. m. (corresponds to Table I) Hj: 八味地黄丸

ド治療が奏効したが、当院受診時(プレドニゾロン 10 mg 服用中)、尿蛋白+1であった。ステロイド離脱を目的に八味地黄丸と小柴胡湯、四物湯、黄連解毒湯合方開始後約8週間で随時尿蛋白陰性化、蓄尿蛋白量も正常範囲となり、血中蛋白も 5.7 g/dl から 6.4 g/dl となった。漢方薬による治療開始後約3年後にステロイドを 7.5 mg にし、8カ月継続後 5 mg とし、1年10カ月継続して中止した。その後も漢方薬半量をさらに2年間継続し、ステロイド中止後現在にいたる3年8カ月も含め、漢方薬開始以来9.2年間再発していない。また最近、前立腺炎を再発したが尿蛋白は陰性のままであったので、完治と考えた。

症例⑦ Y. M. (m) 初発7才

インフルエンザ予防接種後尿蛋白+4で入院し、ベタメタゾン(リンデロン)のフルドース治療によりいったん尿蛋白陰性化した。減量(リンデロン3投4休)されると尿蛋白(+1)となり、当院を受診した。ステロイド離脱を目的に、八味地黄丸2/3量、小柴胡湯、四物湯、黄連解毒湯エキス散の1/3量づつを併用、2カ月目に尿蛋白は陰性化し、さらに1年8カ月漢方薬とステロイドを併用したのちステロイドは中止した。その後漢方薬のみをさらに7カ月服用した。現在までの7年間、感冒時以外の尿蛋白はみられていない。

症例⑧ M. I. (m) 初発11才

ステロイド治療中2度目の再発のため増量(メチルプレドニゾロン(メドロール)6T隔日)して尿蛋白陰性化後、ステロイド減量目的で当院を受診した。八味地黄丸2/3量、小柴胡湯、四物湯、黄連解毒湯各1/3量とステロイドの併用6カ月でステロイドを減量(3投4休)できた。その後1年間併用後、柴苓湯とステロイド(3投4休)の併用を開始したところ、4年間に2度再発した。

(3) ステロイド治療開始後、早期に漢方薬を併用したネフローゼ症候群

ステロイド治療開始後、早期に漢方薬を併用したネフローゼ症候群に対しては、2例中、有効は1例、不明1例であった。それぞれの症例に関する治療経過、使用処方 は以下の通りである。

症例⑨ H. H. (f) 初発44才

発症1年前から尿蛋白(+1)~(+2)を指摘されていた膜性腎症例であったが、尿蛋白5g/日となり入院した。プレドニゾロン(プレドニン)60mgを2カ月服用後尿蛋白2g/日となり、50mgに減量と同時に八味地黄丸と小柴胡湯、四物湯、黄連解毒湯合方煎薬を併用開始し、約3カ月で尿蛋白は陰性化し退院した。その後漢方薬を併用しながら最終的に18カ月間ステロイドを服用した。ステロイド中止後現在にいたる3年9カ月間漢方薬も漸減しながら続服し、現在も1/4量を服用中であるが再発はみられていない。

症例⑩ H. Y. (m) 初発52才

過労で高尿酸血症、血尿を伴うネフローゼ症候群となりプレドニゾロン(プレドニン)と八味地黄丸と小柴胡湯、四物湯、黄連解毒湯合方煎薬1/2量を併用後2カ月目に尿蛋白は(+4)が(+1)となり、7カ月目に尿蛋白陰性化し退院したが、退院直後から漢方薬は中止、プレドニンは6カ月目に患者の意志で中止した。この例は膜性腎症であった。1年1カ月後に再発し、漢方薬服用量も少ないことから不完全寛解であり、近接効果は認められたが漢方薬を中止するとすぐ再発しているため効果は不明とした。

(4) 漢方薬のみで奏効したネフローゼ症候群

漢方薬のみで奏効したネフローゼ症候群は、著効が1

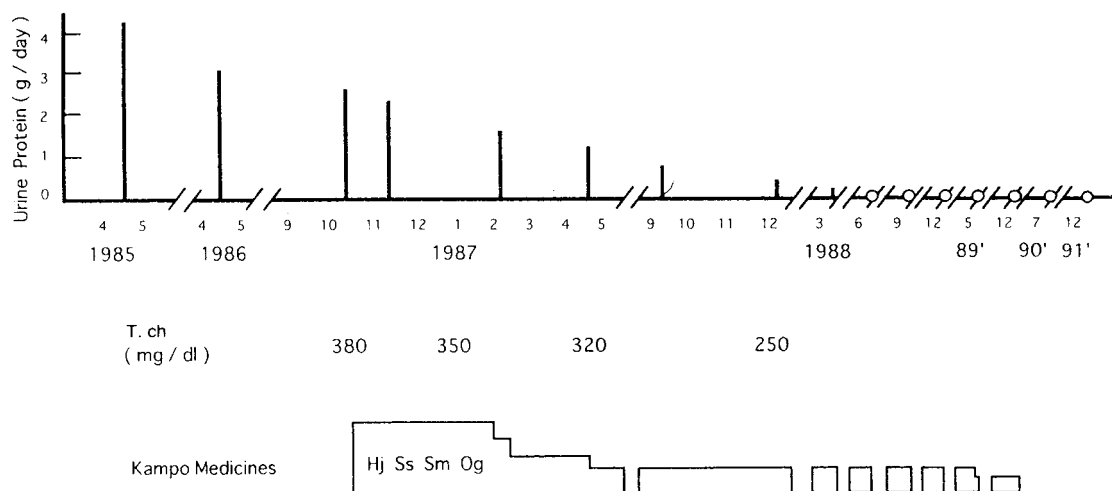


Fig. 4 Y.O. 50y. f. (corresponds to Table I)

Hj: 八味地黄丸, Ss: 小柴胡湯, Sm: 四物湯, Og: 黄連解毒湯

Table II Proteinuria patients

No.	Name	Age	Sex	Onset	Proteinuria		Time to improvement (weeks)	Prescription	Observation term (years)
					Steroid (months)				
1	D.O.	13	m	7	—	+2 → (-)	16.0	Hj, Ss, Og, Sm	6.5 ^{a)}
2	K.U.	17	m	10	—	+2 → +2		Hj, Ss, Og, Sm	4.7 ^{a)}
3	T.S.	23	f	13	—	+1 → (-)	7.5	Hj, Ts	10.0 ^{b)}
4	M.H.	12	f	6	—	+1 → (-)	4.3	Hj, Ss, Og, Sm +Chorei, Gaiyo, Akyo	6.0 ^{b)}
5	T.U.	12	m	9	—	+3 → (-)	2.5	Hj, Ss, Og, Sm	3.0
6	M.Y.	17	f	14	—	+2 → (-)	5.7	Hj, Ss, Og, Sm	2.8

Hj: 八味地黄丸, Ss: 小柴胡湯, Og: 黄連解毒湯, Sm: 四物湯, Ts: 当归芍薬散, Kk: 加味帰脾湯

a) With vascular purpura

1: Proteinuria with vascular purpura. Kampo medicines were used with western medicines.

2: Proteinuria with vascular purpura. Persistent proteinuria was probably due to late beginning of the therapy.

b) With hematuria.

3: With hematuria. Hj, Ts, Kk were effective.

4: With hematuria. Kampo medicines were used for 71 days at 1/3 dose, and were effective for hematuria as well.

5: Probable cause of proteinuria was hand-foot-and-mouth disease.

例あった。本症例の治療経過、使用処方は以下の通りである。

症例① Y. O. (f) 初発 50 才 (Fig. 4)

尿蛋白 2.7 g/日あったものが漢方薬のみで正常化した例である。ただし消化器症状の訴えにより、1/3~1/5 量の服用に留めたため改善に時間を要している。しかし漢方薬を 1990 年 12 月に中止後 2 年間再発がなかったので著効とした。

2. 蛋白尿に対する効果

一般的にネフローゼの先行疾患として蛋白尿の認められることが多い。そこで体位性蛋白尿でないことの確認されている症例について、八味地黄丸を中心とした処方の効果を検討した (Table II)。その結果、蛋白尿に対しては進行した血管性紫斑病の 1 例 (②) を除き、いずれの症例に対しても有効であった。臨床的には八味地黄丸単独より小柴胡湯、四物湯、黄連解毒湯各 1/3 量併用例の方がより早く陰性化する傾向が認められた。

考 察

一般にネフローゼとは、糸球体基底膜の血清蛋白に対する透過性が、毛細血管壁の器質的、機能的障害により病的に亢進し、大量の蛋白尿を呈する病態である。また、ネフローゼ症候群では、血小板凝集能の亢進、フィブリノーゲン、V, VII, VIII, X 因子の増加、Antithrombin III の低下、線溶能の低下により、血液凝固能の亢進¹³⁾がみられる。

一方、原発性糸球体疾患 (慢性糸球体腎炎) の糸球体

障害には、血液凝固系が組織障害時の活性因子¹³⁾として関与している。組織学的には、糸球体にフィブリンの沈着や血栓形成などが認められる。また長期のステロイド治療の副産物として、血液粘度の上昇や血小板機能亢進症も存在することがある。事実、抗血小板薬は、血小板からの放出反応や活性酸素の産生を抑制する¹⁴⁾ことにより血管拡張や糸球体障害を是正することにより尿蛋白減少効果を発現するとされている。

今回ネフローゼ症候群の治療に用いる主要処方として八味地黄丸、小柴胡湯、黄連解毒湯、四物湯を選んだのは以下の理由による。

まず大塚、矢数ら^{3, 5)}による、蛋白尿、ネフローゼに八味地黄丸が有効な場合があるという報告をもとに八味地黄丸を選んだ。これは中医学的弁証によると補腎陽虚瘀血利尿薬¹⁵⁾を含んでいる。

四物湯は大塚、矢数ら³⁾が血行や貧血改善の効果があるとしているからである。中医的には補血活血作用があり、血行促進的に作用¹¹⁾すると考えられる。

さらにいわゆる腎炎は一種のアレルギー性炎症であることより、黄連解毒湯を構成する黄柏⁸⁾、黄連⁷⁾、山梔子⁹⁾、黄芩¹⁰⁾の消炎効果は本病態の改善の一助になると考え、本処方に加えた。

小柴胡湯はネフローゼ症候群に効果の確定している柴芩湯の構成処方薬であることよりこれを選んだ。しかしながら小児の例では小柴胡湯を用いない場合でも有効例もあり、今後さらなる検討が必要である。

上記種々の処方の構成生薬に関しては、興味ある薬理的研究報告も以下のようにいくつかなされている。

八味地黄丸については、附子は慢性炎症¹⁶⁾と肉芽血管新生の抑制¹⁷⁾や血管拡張作用¹⁸⁾、山茱萸には抗アレルギー¹⁹⁾、免疫賦活作用²⁰⁾、茯苓・沢瀉には利尿、血液凝固抑制、牡丹皮には抗炎症、抗アレルギー²¹⁾、血小板凝集抑制²²⁾、桂皮には末梢血管拡張作用²³⁾、抗アレルギー作用¹⁹⁾などが報告されている。

四物湯中の芍薬は抗アレルギー²⁴⁾、抗炎症²⁴⁾、末梢血管拡張作用²⁵⁾、当帰は抗炎症^{24, 26)}の他、血液凝固抑制²¹⁾も、川芎は抗血栓作用²¹⁾が報告されている。

黄連解毒湯はいわゆる抗炎症、抗アレルギー⁷⁾以外に、眼球結膜深層部の血流を増加させたり²⁷⁾、血管弛緩作用も報告されている²⁸⁾。

小柴胡湯については、柴胡剤のもつ生体免疫系の修飾作用²⁹⁾が報告され、黄芩は抗アレルギー作用¹⁰⁾などが免疫学的発生機序に抑制的に作用しているとも報告されている。また柴胡³⁰⁾、人参、甘草等の生体膜保護作用も報告されており、糸球体基底膜の障害に防御的役割を果たしている可能性も指摘されている³¹⁾。また、サイコサポニン、グリチルリチンがステロイド増強効果を示すこと³²⁾、サイコサポニン³³⁾、ニンジンサポニンが下垂体副腎系の刺激作用を持つことも報告されている。

小児の1例に対して桂枝茯苓丸を用いたのは以下の理由による。すなわち桂枝茯苓丸の急性負荷で眼球結膜血管が有意に拡大し、血液量の増加も報告されていること³⁴⁾、またネフローゼ症候群の難治例に駆瘀血薬が有効であったという報告もみられているからである³⁵⁾。

最近の漢方薬によるネフローゼ症候群の治療は柴苓湯が使用されることが多く、ステロイド減量、離脱に成功した例も報告されている²⁾。しかし柴苓湯のみでは難治性の症例もあることより、今回八味地黄丸、小柴胡湯、黄連解毒湯、四物湯の4処方を経験例に用いた。その有効性は各処方が相乗的に作用して、速やかに糸球体基底膜を正常化することによるものと推察される。

ネフローゼ症候群にも軽症から難治性まで存在し軽症例にはごく単純な処方でも改善することもある。たとえば抵抗性症例①では小柴胡湯、黄連解毒湯がなくても有効であった点で興味深い。主に駆瘀血、補腎、補血で完治したと考えられる。本例の罹病期間は3カ月であり、小児で罹病期間が短い場合は、小柴胡湯の不要なケースもあると考えられる。

しかしながら病態、種類に応じて今回の処方から何を除き何を追加すべきかは、症例を重ねることにより、今後の検討に待たねばならない。

逆にこの4処方でも無効な例や消化器症状発現例もあり、そのときは証に合わせて処方すればまた改善されることも経験した(症例②, ④)。難治性の場合では、ネフ

ローゼ症候群の病態の一つである免疫機能異常、血液凝固能亢進、糸球体基底膜障害の是正、抗炎症、抗アレルギーなどに有効な生薬を選ぶことにより、治療の可能性は残されていると考える。一般的にも難治例には、単方で効果の悪い場合は、病態を考え複数処方を投与した方が相乗的に作用し早期の改善が得られることが期待される。

最後に主要4処方八味地黄丸、小柴胡湯、黄連解毒湯、四物湯並びにその他の漢方薬により難治性ネフローゼ例にステロイド減量、離脱例が存在し、またステロイドを使用せず4処方のみで著効例の存在することが判明したことは今後の治療に希望を与えるものと考えられる。

結 論

ステロイド依存性および抵抗性ネフローゼ症候群において八味地黄丸、小柴胡湯、四物湯、黄連解毒湯の4処方の併用により、ステロイドの減量または休薬の可能例が多く見られた。1例は洋薬を使用せずこの処方のみで治癒した。再発がみられた場合は証に応じて変方することにより改善された。

References

- 1) Abe, H., Orita, M., Konishi, H., and Arichi, S.: Effects of Sairei-to on Aminonucleoside Nephrosis in the Rats. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*. 3, 24-30, 1986.
- 2) Yasaki, T., and Hirose, S.: Clinical Effects of Sairei-to on Child Nephrotic Syndrome. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*. 4, 203-206, 1987.
- 3) Otsuka, K., Yakazu, D., and Shimizu, T.: Jin'en・Nefurôze. "Kampo-shinryô-iten", Nanzando, pp.136-137, 1980.
大塚敬節, 矢数道明, 清水藤太郎: 腎炎・ネフローゼ. "漢方診療医典", 南山堂, pp.136-137, 1980.
- 4) Otsuka, K.: Tanpakunyô 3 dai. "Otsuka Keisetsu Chosakushû 4", Shun'yodo, pp.325-326, 1980.
大塚敬節: 蛋白尿三題. "大塚敬節著作集, 第4巻", 春陽堂, pp.325-326, 1980.
- 5) Yakazu, D.: Hachimi-jio-gan. "Rinsyô-ôyô Kampo-Syohô-Kaisetsu", Sôgensya, pp.452-457, 1979.
矢数道明: 八味地黄丸. "臨床応用漢方処方解説", 創元社, pp.452-457, 1979.
- 6) Abe, H., Orita, M., Konishi, H., Arichi, S., and Odashima, S.: Effects of Saikosaponin-d on Aminonucleoside Nephrosis in Rats. *European J. of Pharmacology* 120, 171-178, 1986.
- 7) Hatori, T., Furuta, K., Nagao, T., Itoh, M., and Suzuki, Y.: Syokubutsuseibun no Kôjin'enkôka ni kansuru kenkyû (5) Oren no Seibun, Berberine to Coptisine no Orijinarutaipu Kô-GBM-Jin'en ni Kôka. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*. 8, 430-431, 1991.
服部智久, 古田和也, 長尾利幸, 伊藤幹雄, 鈴木良雄: 植物成分の抗腎炎効果に関する研究 (5) 黄連の成分, Berberine と Coptisine のオリジナルタイプ抗GBM腎炎に効果. 和漢医薬学会誌 8, 430-431,

- 1991.
- 8) Kamikawa, H., Uchiyama, T., and Ogita, Z.: Obaku ni fukumareru kôensyô bussitsu. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*, **4**, 400-401, 1987.
上川 浩, 内山 務, 荻田 淳一: オウバクに含まれる抗炎症物質. 和漢医薬学会誌 **4**, 400-401, 1987.
 - 9) Sakuragawa, N., Yuasa, K., Kondo, S., and Niwa, M.: Wakan-syôyoku no Ketsueki gyôkogakuteki kenkyû-tokuni Gaiyo to Sanshishi ni tsuite. *Saishin'igaku* **38**(9), 1889-1893, 1983.
桜川 信男, 湯浅和典, 近藤 信一, 丹羽正弘: 和漢生薬の血液凝固学的研究—特に艾葉と山梔子について. 最新医学 **38**(9), 1889-1893, 1983.
 - 10) Kôda, A.: Ogon -Kouarerugisayô no tachibakara-. *Chiryôgaku* **7**(5), 717-723, 1981.
江田昭英: オウゴン (黄芩) -抗アレルギー作用の立場から-. 治療学 **7**(5), 717-723, 1981.
 - 11) Kobe-chûigaku-kenkyûkai.: Shimotsu to. "Chûi Syohô Kaisetsu", Ishiyakusyuppan, pp.22-25, 1982.
神戸中医学研究会: 四物湯. "中医処方解説", 医歯薬出版, pp.22-25, 1982.
 - 12) Otsuka, K., and Yakazu, D.: Keiken Kampo Syohô Bunryôshu. Idô no Nihonsya.
大塚敬節, 矢数道明 監修: 経験・漢方処方分量集, 医道の日本社.
 - 13) Cameron, J.S., B.SCI., F.R.C.P.: Coagulation and thromboembolic complications in the nephrotic syndrome. *Adv. Nephrol.* **13**, Year Book Medical Publishers, Inc., 75-114, 1984.
 - 14) Sano, M., and Koide, K.: Kôkessyôban・kô gyokosen'nyôzai. COMMON DISEASE SERIES 5 "Jin'en・Nefurôze" Nagasawa, T. ed., Nankodo, pp.135-140, 1992.
佐野元昭, 小出桂三: 抗血小板・抗凝固線溶剤. COMMON DISEASE SERIES 5 "腎炎・ネフローゼ" 長沢俊彦編, 南江堂, pp.135-140, 1992.
 - 15) Kobe-chûigaku-Kenkyûkai.: Hachimi-jio han. "Chûi Syohô Kaisetsu", Ishiyakusyuppan, pp.58-59, 1982.
神戸中医学研究会: 八味地黄丸. "中医処方解説", 医歯薬出版, pp.58-59, 1982.
 - 16) Hikino, H., Konno, C., Takata, H., Yamada, Y., Yamada, C., Ohizumi, Y., Sugio, K. and Fujimura, H.: Antiinflammatory Principles of *Aconitum* Roots. *J. Pharm. Dyn* **3**, 514-525, 1980.
 - 17) Raku, T., Furubayashi, S., and Kimura, M.: Bushi no gan'yu seibungun ni yoru adyubanto pôchi no mansei ensyô oyobi kekanshinsei ni taisuru yokusei sayô. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*, **6**, 562, 1989.
略 保, 古林伸二郎, 木村正康: 附子の含有成分群によるアジュバントボーチの慢性炎症及び血管新生に対する抑制作用. 和漢医薬学会誌 **6**, 562, 1989.
 - 18) Sakaguchi, S., Horie, S., Yano, S., and Watanabe, K.: Bushi kanren arukaroido no kekkan chikansayô: Veratridine, monensintono hikaku. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*, **8**, 240-241, 1991.
坂口 理, 堀江俊治, 矢野眞吾, 渡辺和夫: 附子関連アルカロイドの血管弛緩作用: ベラトリジン, モネンシンとの比較. 和漢医薬学会誌 **8**, 240-241, 1991.
 - 19) Kôda, A. and Nagai, H.: Examination on the therapeutics of nephritis by Chinese drugs. Proc. Symp. WAKAN-YAKU **8**, 13-19, 1974.
 - 20) Yamahara, J., Ohta, Y., Sawada, T., and Fujimura, H.: Effect of Crude Drugs on Phagocytosis of Colloidal Carbon by the Reticuloendothelial System. Proc. Symp. WAKAN-YAKU **14**, 76-77, 1981.
 - 21) Terasawa, K., Kimura, M., Sakuragawa, N., Uchiyama, Y., Toriizuka, K., Ueno, M., and Horikoshi, I.: Effects of Anti-"Oketsu" Drugs on Blood Coagulation and Fibrinolysis. *YAKUGAKU ZASSHI* **103**(3) 313-318, 1983.
 - 22) Hirai, A., Terano, T., Hamazaki, T., Tahara, K., Saito, H., Tamura, Y., Kumagai, A., and Yoshida, H.: Studies on the anti-aggregatory effects of Moutan cortex and paeonol. Proc. Symp. WAKAN-YAKU **16**, 114-118, 1983.
 - 23) Harada, M., and Ozaki, Y.: Pharmacological Studies on Chinese Cinnamon. I. Central Effects of Cinnamaldehyde. *YAKUGAKU ZASSHI* **92**(2), 135-140, 1972.
 - 24) Toida, S., Takahashi, M., Shindo, M., Cyong, J., Yamada, H., Kiyohara, H., and Cho, S.: Studies on Suppressive effect of Adjuvant Arthritis by Chinese Herbs. Proc. Symp. WAKAN-YAKU **16**, 262-266, 1983.
 - 25) Namba, T.: PAEONIAE RADIX "COLOURED ILLUSTRATIONS OF WAKAN-YAKU Vol.1" HOIKUSHA PUBLISHING CO., LTD, pp.103-104, 1980.
 - 26) Tanaka, S., Kano, Y., Tabata, M., and Konoshima, M.: Effects of "Toki" (*Angelica acutiloba* KITAGAWA) Extracts on Writhing and Capillary Permeability in Mice (Analgesic and Antiinflammatory Effects). *YAKUGAKU ZASSHI* **91**(10), 1098-1104, 1971.
 - 27) Morimoto, Y., Itoh, T., Terasawa, K., Tosa, H., and Zhuang, H.: Effects of Oren-gedoku-to on the microcirculation of bulbar conjunctiva (1)-acute loading in normal subjects. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*, **6**, 418-419, 1989.
 - 28) Higasa, K., Hatake, K., Higasa, M., and Hishida, S.: Vasorelaxant effects of Oren-gedoku-to and its four constituent herbs. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*, **8**, 248-249, 1991.
 - 29) Kakumu, S., and Fuji, A.: Effects of Syo-saiko-to therapy on IFN γ Production by peripheral blood lymphocyte. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*, **4**, 219-222, 1987.
 - 30) Abe, H., Sakaguchi, M., Anno, M. and Arichi S.: Erythrocyte membrane stabilization by plant saponins and sapogenins. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* **316**, 262-265, 1981.
 - 31) Itoh, K., and Hara, T.: Glycyrrhizin no jin-nyôsaikan kiteisokumaku oyobi rat kansaibô maku no ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)-ATPase sogai. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*, **6**, 368-369, 1989.
伊藤和幸, 原 妙子: グリチルリチンの腎尿細管基底側膜及びラット肝細胞膜の ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)-ATPase 阻害. 和漢医薬学会誌 **6**, 368-369, 1989.
 - 32) Kumagai, A.: Kanzo no seirikagaku (1) Kanzo tokuni Glycyrrhizin no horumon you sayou to sayoukijo. *TAISYA* **10**, 632-645, 1973.
熊谷 朗: カンゾウの生理化学 (1) カンゾウ, とくにグリチルリチンのホルモン様作用とその作用機序. 代謝 **10**, 632-645, 1973.
 - 33) Nakanishi, K., Taniguchi, Y., Kitai, K., Matsuura, F., Murakami, T., and Ohta, Y.: Effect of administration of Sho-saiko to on Hypophysis and adrenocortical system. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*, **8**, 364-365, 1991.
 - 34) Hayashi, T., Tsushima, N., Sakakura, M., Gama, M., Konishi, M., Tamai, T., Fujiyoshi, Y., and Yasunaga, K.: Keishi-bukuryo-gan ekisuzai kyûseifuka ni okeru hito-gankyûketsumaku bisyô-junkan-dôtai to ketsueki reorogî henka. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*, **4**, 358-359, 1987.
林 孝秀, 村馬信子, 坂倉宗樹, 蒲 学, 小西正人, 玉井敏弘, 藤吉康雅, 安永幸二郎: 桂枝茯苓丸エキス剤急性負荷におけるヒト眼球結膜微小循環動態と血液レオロジー変化. 和漢医薬学会誌 **4**, 358-359, 1987.
 - 35) Hayashi, T.: Effects of Anti-"Oketsu" Drugs on refractory child nephrotic syndrome. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*, **6**, 484-485, 1989.