

無症候性血尿に対する小柴胡湯, 五苓散の治療経験

中田 瑛浩*, 古田 秀勝, 梅田 慶一

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室

Therapeutic experience of asymptomatic hematuria
by Chinese herbs : Syô-saiko-tô and Gorei-san

Teruhiro NAKADA*, Hidekatsu FURUTA and Keiichi UMEDA

*Department of Urology, Faculty of Medicine,
Toyama Medical and Pharmaceutical University**(Received September 12, 1984)*

Abstract

Sixty-four patients with asymptomatic hematuria, at the average age of 52 years, were treated with 7.5g of Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang) and same dose of Gorei-san (Wu-Ling-San) daily for 45 consecutive days. Results of hemostatic ability were excellent in 17.2%, good in 21.9%, unchanged in 48.4% and aggravation in 12.5% in examined patients. The hemostatic response resulted in more gratifying in younger subjects received the same treatment.

Similar treatment was performed in 8 patients with chronic glomerulonephritis (CGN), at the average of 38 years, for 41 consecutive days. Results of hemostatic potentiality were excellent in 75% and good in 25% in treated subjects.

Based on these findings, real efficacy of these Chinese herbs appears to be young patients with asymptomatic hematuria and CGN.

Keywords asymptomatic hematuria, chronic glomerulonephritis, Gorei-san, Syô-saiko-tô

Abbreviations BUN ; blood urea nitrogen, CGN ; chronic glomerulonephritis, Gorei-san (Wu-Ling-San) ; 五苓散, Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang) ; 小柴胡湯

緒 言

五苓散, 猪苓湯, 柴苓湯には動物において西洋利尿剤に劣らぬ利尿作用があり, これらの漢方薬投与群では, K喪失傾向は少なく, 腎血流量も増加していることが報告されている^{1,2)}。臨床的にも腎炎, ネフローゼに本剤を単独ないし, 他の薬剤と併用投与し, 効果があったとの報告も散見する。われわれは, 無症候性血尿, 慢性腎炎患者に小柴胡湯, 五苓散を投与し, 血尿を主たる検査対象として追究したので, その成績を述べる。

材料と方法

対象は64例 (男子22例, 女子42例) の無症候性血尿患者および8例 (男子2例, 女子6例) の慢性腎炎患者で, 前者の年齢は16才より87才, 平均年齢 52 ± 2 (平均値 $\pm$ 標準誤差) 才であり, 後者の年齢は18才より64才, 平均年齢 38 ± 6 (平均値 $\pm$ 標準誤差) 才であった。すべての患者に経静脈性腎盂撮影, 膀胱鏡検査, 血液一般および血液生化学検査を行い, 若干の患者に腎部の超音波検査, 腎生検を施行した。すべての止血剤の投与を中止してからツム

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

ラ小柴胡湯（津村順天堂）7.5g、ツムラ五苓散（津村順天堂）7.5gを1日3回投与した。投与期間は無症候性血尿患者で 45 ± 2 （平均値 $\pm$ 標準誤差）日、慢性腎炎患者で 41 ± 4 （平均値 $\pm$ 標準誤差）日であった。血尿の程度は尿中の赤血球数で示しその記載方法は甲斐³⁾の記載方法に準じた（Table I）。血尿に対する治療成績は血尿が消失したものを有効、 $\pm$ となったものを改善、血尿のランクが変わらないものを不変とし、ランクが上がったものを増悪とした。タンパク尿に対する治療成績はタンパク尿が消失したものを有効、30mg/dl以下になったものを改善、タンパク尿のランクが変わらぬものを不変とし、ランクが上がったものを増悪とした。

結 果

無症候性血尿に対する本治療法の成績はTable IIのごとくである。すなわち、血尿の程度が $\pm \sim +$ と軽度であると20.8%に有効であるが $\#$ 以上の血尿では7.7%が有効であるにすぎず半数以上が不変であ

る。対象患者が少ないが、血尿の程度が $\#$ だと有効例はまったく認められない。全症例で見るに17.2%が有効、21%が改善、不変48.4%、増悪12.5%であった。年齢と血尿に対する治療成績は10~40才代までは有効例、改善例が認められるものの、50才以降の有効例は減少する（Fig. 1）。治療期間と年齢との関係であるが、有効例、改善例、不変例、増悪例で平均治療日数に有意差はない（Table III）。有効例の患者の平均年齢は不変例のそれより有意に低い（Table III）。しかしながら、治療患者の年齢と投薬日数との間には、有効例、改善例とも有意の相関関係は認められなかった（Table IV）。

慢性腎炎患者に対する本治療法の成績をTable Vに示す。血尿に対しては8例中6例で有効であり、軽度のタンパク尿（21~50mg/dl）に対しても半数の患者に有効であった。副作用として胃腸障害2例、蕁麻疹1例が無症候性患者に認められた。血清電解質、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン値は治療前後で有意の差は認められなかった（Table VI）。

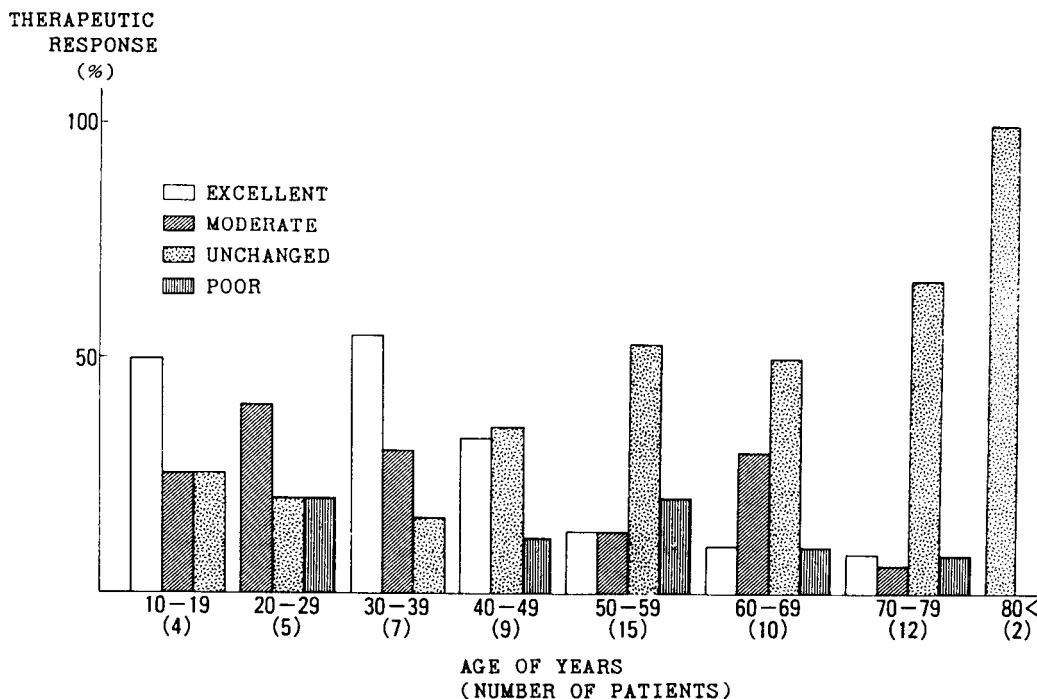


Fig. 1 Therapeutic results of Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang) and Gorei-san (Wu-Ling-San) on hematuria in patients with asymptomatic hematuria with special reference to the age.

Table I Quantitative estimation of red blood cells in urine

Ten milliliters of freshly voided urine was centrifuged at 1,500 rpm for 10 minutes and the sediment was examined by microscopy ($\times 400$). Results of hematuria was manifested as follows :

‡ : Red blood cells are readily identified above 50% by the lower or higher magnification.

⦿ : Implies from 30 red blood cells to 50% of them among cellular elements

+ : Implies from 10 to 29 red blood cells.

± : Implies from 5 to 9 red blood cells.

— : Implies from 0 to 4 red blood cells.

Cited from Kai, Y.³⁾

Table II Effects of Syō-saiko-tō (Xiao-Chai-Hu-Tang) and Gorei-san (Wu-Ling-San) on red blood cells in urine in patients with asymptomatic hematuria

*Degree of hematuria	Therapeutic response : Number of cases (%)				Totals
	excellent	moderate	unchanged	poor	
± — +	10 (20.8)	9 (18.8)	21 (43.8)	8 (16.7)	48
⦿	1 (7.7)	5 (38.5)	7 (53.9)	0 (0)	13
‡	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3
Totals	11 (17.2)	14 (21.9)	31 (48.4)	8 (12.5)	64 (100)

*Same manifestation as that in Table I.

Table III Therapeutic effects of Syō-saiko-tō (Xiao-Chai-Hu-Tang) and Gorei-san (Wu-Ling-San) in patients with asymptomatic hematuria with special reference to treated period and age of patients

Therapeutic response	Number of cases	Treated period (days)	Age of patients	
	(%)	(mean $\pm$ S.E.)	(mean $\pm$ S.E.)	
excellent	11 (17.2)	45 $\pm$ 3	40 $\pm$ 5	P < 0.01
moderate	14 (21.9)	47 $\pm$ 4	50 $\pm$ 5	
unchanged	31 (48.4)	45 $\pm$ 3	59 $\pm$ 3	
poor	8 (12.5)	44 $\pm$ 4	51 $\pm$ 6	
Total	64 (100)			

Table IV Relationship between age (X) of patients and treated periods (days) (Y)

excellent :	Y = 53 - 0.29 X,	r = -0.21,	p > 0.05	n = 11
moderate :	Y = 83 - 0.71 X,	r = -0.47,	p > 0.05	n = 14
unchanged:	Y = 47 + 0.27 X,	r = 0.29,	p > 0.05	n = 31
poor :	Y = 103 - 1.2 X,	r = -0.78,	p < 0.01	n = 8

n = number of patients.

Table V Therapeutic effects of Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang) and Gorei-san (Wu-Ling-San) in patients with chronic glomerulonephritis with special reference to hematuria and proteinuria

*Degree of hematuria	Therapeutic response : Number of cases(%)		Totals
	effective	ineffective	
± ~ +	5 (71.4)	2 (28.6)	7
++	1 (100)	0 (0)	1
Totals	6 (75.0)	2 (25.0)	8 (100)

**Degree of proteinuria	Therapeutic response : Number of cases (%)				Totals
	excellent	moderate	unchanged	poor	
21 - 50 mg/dl	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0 (0)	8 (100)

*Same manifestation as that in Table I.

Table VI Effects of Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang) and Gorei-san (Wu-Ling-San) on plasma electrolyte, blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Cr) in patients with chronic glomerulonephritis

Variables of 8 patients	Pre-treatment value	Post-treatment value
Serum Na (mEq/L)	142 ± 5	140 ± 4
Serum K (mEq/L)	4.6 ± 0.3	4.4 ± 0.2
Serum Cl (mEq/L)	102 ± 6	104 ± 4
BUN (mg/dl)	17.4 ± 2.6	12.6 ± 3.9
Serum Cr (mg/dl)	1.4 ± 0.6	1.3 ± 0.4

Each value represents mean ± S.E.

Table VII Components of Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang) and Gorei-san (Wu-Ling-San) and their major pharmacological effects

[Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang)]		[Gorei-san (Wu-Ling-San)]	
Saiko (Chai-Hu) :	antiinflammatory effect, antiallergic effect, steroid-like effect.	Takusya (Ze-Xie) :	diuretic effect.
Hange (Ban-Xia) :	immunoactivating effect.	Sôzyutu(Cang-Zhu) :	mineralocorticoid enhancing effect.
Ôgon (Huang-Qin) :	diuretic effect, inflammatory effect, anti- antiinflammatory effect,	Tyorei (Zhu-Ling) :	diuretic effect.
Taisô (Da-Zao) :	antiallergic effect.	Bukuryô (Fu-Ling) :	diuretic effect, immunoactivating effect.
Ninjin(Ren-Shen) :	corticosterone enhancing effect.	Keihi (Gui-Pi) :	teleangiectatic effect, antithromboplastic effect, antiinflammatory effect, antiallergic effect, antibacterial effect.
Kanzô (Gan-Cao) :	antiinflammatory effect, antiallergic effect, steroid-like effect.		
Syôkyô (Sheng-Jiang) :	CNS suppressive effect.		

考 察

内視鏡を主体とする泌尿器科的検査で、出血の origin を判別できることは少なくないが、糸球体に病変のあるために生じる血尿か、非糸球体の病変に起因する血尿かは、従来、ほとんど判別困難であった。近年、尿沈渣中の赤血球の歪みの有無で糸球体性の出血か、非糸球体性のそれかがある程度鑑別できるようになった。^{4,6)} Fassett⁴⁾によれば253例の血尿患者中、糸球体性の血尿が120例、非糸球体性の血尿が105例、両者の合併が28例で、糸球体性血尿120例中、115例が腎炎であったという。Fairley and Birch⁵⁾によれば88例の血尿患者中、58例が糸球体性の血尿で、残り30例が非糸球体性血尿であったと報告している。Rizzoniら⁶⁾の検索患者は小児が主体をなしているが、106例の血尿患者中、糸球体性病変による血尿が65例、非糸球体性病変によるそれが41例と述べている。これらはいずれも、無症候性血尿の多くが、糸球体性病変により生じることを示唆している。タンパク尿の発生機序はよく知られているが、血尿のそれはあまり明確でなく、一応、糸球体基底膜の間隙が広がって毛細血管の拍動とともに、ここを通過する赤血球が変形するためと見做されている。⁷⁾糸球体の毛細血管はヒトの毛細血管の中で最も壁が厚く、45mmHgという高い血圧にも耐えることができるが、⁷⁾何らかの病変が糸球体基底膜ないし糸球体の毛細血管に生じると、赤血球が urinary space に生じてくる。このメカニズムを阻止する強力な薬剤はなく、対症療法の域を出ないが、ステロイド、インドメサシン、降圧剤などが従来投与されてきた。小柴胡湯、五苓散の主要構成生薬と、その腎、血管に対する薬理作用はTable VII に示すごとくである。著者らは本剤の抗炎作用、抗アレルギー作用、利尿作用、ステロイド様作用、ステロイド増強作用⁸⁾、末梢血管拡張作用、抗血栓作用に注目して本療法を施行した。無症候性血尿の患者には、前述のごとき泌尿器科的検査を施行したが、phase-contrast microscopyは行っておらず、血尿が糸球体病変によるものか、非糸球体病変によるものかは区別できない。ただ、慢性腎炎に際して生じる血尿に対して、著者らの行った治療法が比較的有效であったことは、生薬の薬理作用を見ると興味深い。著者らの成績では本和漢薬の併用療法は40才代までの若年者に比較的好成績を収めた。加齢とともに glomerular sclerosis が進行することはよく知られている。老化による血管病変が glomerular sclerosis

を生じて腎機能を低下させることも報告されている。¹⁰⁾これに対して、40才以下の正常血圧を呈する腎炎患者の血管病変は minor glomerular lesions で 64.7%, membranous nephropathy で 54.1%, diffuse proliferative glomerulonephritis で 74.0%, focal and segmental glomerulonephritis で 82.6% と記載されており、^{10,11)}大多数の糸球体が sclerotic change を起しているわけではない。小柴胡湯、五苓散がいかなる機序で血尿を軽減するかは明らかでないが、40才代以前の血尿患者に好成績が得られたのは、当然なように思われる。

血尿とIgA腎症との密接な関係はよく知られている。^{12,13)}著者らはIgA腎症と血尿に関する検索は行っていない。無症候性血尿患者の血清IgA値は高値を示したものは1例もなかったが、IgA腎症が若干、含まれていることは否定できない。今後、さらに検討を要すと思われる。

結 論

1) 小柴胡湯・五苓散、各7.5gを平均52歳、64例の無症候性血尿患者に、平均45日間投与した。血尿に対する治療効果は、有効 17.2%, 改善 21.9%, 不変 48.4%, 増悪 12.5% であったが、血尿の程度が軽度で患者が若干であると有効率は上昇した。

2) 上記薬剤、同量を平均38歳、8例の慢性腎炎患者に、平均41日間投与した。血尿に対しては有効 75%, 不変 25% であった。軽度のタンパク尿に対しても有効 50% であった。

3) したがって、この和漢薬併用療法は軽度の無症候性血尿の若年者、慢性腎炎患者に、ある程度用いてよいように推測された。

本論文の要旨は昭和59年9月2日、第38回北陸医学会総会、第323回日本泌尿器科学会北陸地方会において報告した。

文 献

- 1) 原中瑠璃子、渡部幸恵、小橋隆一郎、平川 香、牧山泉、岡田真人、高橋 元、小林茂三郎：利尿剤の作用機序（五苓散、猪苓湯、柴苓湯）第1報：成長、水分代謝、利尿効果、腎機能に及ぼす影響について、*Pro. Symp. WAKAN-YAKU* 14, 105-110, 1981
- 2) 渡部幸恵、原中瑠璃子、小橋隆一郎、上野和彦、丸山潤、岡田真人、小林茂三郎：利尿剤の作用機序（五苓散、猪苓湯、柴苓湯）第2報：電解質代謝に及ぼす影響について、*Pro. Symp. WAKAN-YAKU* 14, 111-116, 1981
- 3) 甲斐祥生：顕微鏡的血尿、泌尿器系疾患一血尿を中心として—（甲斐祥生編）、南山堂、p113, 1984

- 4) Fassett, R.G., Horgan, B.A. and Mathew, T.H. : Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet* **1**, 1432-1434, 1982
- 5) Fairley, K.F. and Birch, D.F. : Hematuria : A simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Internat.* **21**, 105-108, 1982
- 6) Rizzoni, G., Braggion, F. and Zacchello, G. : Evaluation of glomerular and nonglomerular hematuria by phase-contrast-microscopy. *J. Pediat.* **103**, 370-374, 1983
- 7) Jai-Trung, L., Wada, H., Maeda, H., Hattori, M., Tanaka, H., Uenoyama, F., Suehiro, A., Koguchi, K. and Nagai, K. : Mechanism of hematuria in glomerular disease. *Nephron* **35**, 68-72, 1983
- 8) 阿部博子, 小西裕紀子, 有地 滋 : 柴胡剤の薬理学的研究 (第3報) -糖質ステロイド剤の抗炎症作用に対する柴苓湯の影響-. *日薬理誌* **78**, 465-470, 1981
- 9) Kaplan, C., Pasternack, B., Shah, H. and Gallo, G.R. : Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am. J. Pathol.* **80**, 227-234, 1987
- 10) Baldwin, D.S. : Chronic glomerulonephritis : nonimmunologic mechanisms of progressive glomerular damage. *Kidney Internat.* **21**, 109-120, 1982
- 11) Kincaid-Smith, P. : The kidney, Oxford Blackwell Scientific publications, p193-202, 1975
- 12) Bennett, W.M. and Kincaid-Smith, P. : Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy : correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. *Kidney Internat.* **23**, 393-400, 1983
- 13) Valentijn, R.M., Kauffmann, R.H., De La Riviere, G.B., Daha, M.R., and Van Es, L.A. : Presence of circulating macromolecular IgA in patients with hematuria due to primary IgA nephropathy. *Am. J. Med.* **74**, 375-381, 1983