小児腎疾患に対する柴苓湯の影響
—小児ネフローゼにおけるステロイド離脱，急性腎炎，無症候性微細血尿に対する影響について—

瀬長良三郎,*　川島　庄平

済生会神奈川県病院小児科

Clinical influences of Sairei-tô (Chai-Ling-Tang) on renal diseases in children

Ryozaburo SENAGA* and Shohei KAWASHIMA

Saiseikai Kanagawaken Hospital

(Received January 28, 1986. Accepted March 18, 1986.)

Abstract

Sairei-tô (Chai-Ling-Tang) was studied in its effect and usefulness of the treatment of 12 nephrotic syndrome (NS), 6 acute glomerulonephritis (aGN) and 12 accidentally detected asymptomatic microhematuria (IgA nephropathy 1, so called chance hematuria 10, familial benign hematuria 1). Conclusions are as follows : 1) Corticosteroids were tapered off in 7 out of 12 cases with NS, in 3 of whom Sairei-tô was also discontinued as urinary and blood chemistries had been normalized for more than six months. Four cases, who are in remission on Sairei-tô, are now in clinical controls. In 3 cases, tapering off is not possible, intermittent steroid therapy is now being continued. Two Cases, who are steroid resistant, dropped out. No definite advantageous effect was noted of Sairei-tô on the frequency of recurrence in the frequent relapsers. 2) Six cases with aGN on Sairei-tô showed improvement of urinarysis and blood chemistries, being free from hematuria, edema and hypertension within 2 weeks, which may be considered natural course. 3) From the chemical analysis of lipid metabolism concerning atherosclerotic process, aGN may be the risk factor. From this viewpoint, Sairei-tô had no influential part in the course of aGN. 4) It is necessary to be noticed that the occasional findings of abnormal values of urinary NAG, plasma TXB_2 and serum HDL-C were observed in the later stage of aGN after improvement of urinalysis. 5) Sairei-tô was almost ineffective on the microhematuria of the chronic nephropathies. From these results, it is to be concluded that the administration of Sairei-tô must be combined simultaneously with modern medicine.

Key words taping out of steroid administration, nephrotic syndrome, acute glomerulonephritis, serum apoprotein, NAG, HDL-fractions, risk factor of atherosclerosis

Abbreviations aGN ; acute glomerulonephritis, HDL-C ; HDL-cholesterol, HDL_2-C ; HDL_2-cholesterol, HDL_3-C ; HDL_3-cholesterol, MCP ; m-cresolsulfonphthalein, NAG ; n-acetyl-β-glucosaminidase, NS ; nephrotic syndrome, PG E_2, F ; prostaglandin E_2, F, RIA ; radioimmunoassay, SRID ; single radioimmunodiffusion, TXB_2 ; thromboxan B_2 Sairei-tô (Chai-Ling-Tang) ; 柴苓湯

*〒221 神奈川県横浜市神奈川区富家町 6-6
6-6 Tomiyacho, Kanagawa-ku, Yokohama 221, Japan

Journal of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU 3, 45～50, 1986

緒　言

漢方方剤の効果を現代医学的に評価するためには，自覚症状他覚所見の改善を裏付ける充分な科学的根拠が必要である。特に慢性疾患では長期の観察期間を要し，遠隔予後として後遺症或いはそれらの疾患が動脈硬化症発生に対するリスク因子となるか否かの検討が必要なこともある。柴苓湯についてはネフローゼ症候群（NS）におけるステロイドとの併用効果，離脱効果をすでに発表したが（瀬長[1]），今回はその後の経過とともに急性糸球体腎炎（aGN）微細血尿を呈する無症候性血尿を加えて，柴苓湯投与による腎機能の検討，更にこれらの慢性腎疾患が動脈硬化症のリスク因子としての意義について知るために，血管脂質代謝に関係した生化学的検査を定時的に施行し，柴苓湯の治療の影響を検討した。

材料と方法

ステロイド剤を投与したNSは男子6例，女子6例の合併12例で，年齢は5才から14才までである。aGNは6例で男子4例女子2例で，年齢は5才から12才である。その他はIgA腎症の9才の男子1例，学校検診で偶然に発見された無症候性微細血尿（chance hematuria）10例，男子6例，女子4例で年齢は8才から12才までである。家族性良性血尿は11才の女子1例である。

以上の患者に対して柴苓湯（ツムラ順天堂製エキス剤）0.3g/体重kgを連日食間に投与した。NSではステロイド剤を国際法治療基準に基づいて投与し，血液尿所見の正常化が6カ月以上続いた場合に柴苓湯投与は中止し，aGNでは第6病週までは全例投与し，それ以後は血液尿所見に応じて投与を継続したが，発病起始後最長4カ月で投与は原則的に終了した。言うまでもなくNS，aGNでは安静食事療法，aGNでは上気道炎症に対する抗生剤を7～10日間投与した症例もある。無症候性微細血尿では初診から4カ月で治療はうちきった。IgA腎症と無症候性微細血尿の計5例については腎生検を施行した。

検査は一般血液尿の検査とともに血中HDLコレステロール（HDL-C）はデキストラン硫酸マグネシウム法，トロムボキサンB_2（TXB_2）はRIAダブル抗体法，アポ蛋白はSRID法，HDL分画は微量超遠心法（秦ら[2]）を用いてHDL_2，HDL_3に分析後各分画中のアポC_2，EをSRID法によって定量した。採血は原則として早朝空腹時に行い，その時期については各表中に記載した。尿中PGE_2，F，NAG（n-acetyl-β-glucosaminidase）は24時間蓄尿について行った。前者はRIAダブル抗体法，NAGはMCP比色法（m-cresolsufonphthalein）を用いた。

結　果

(1)　ステロイド剤を投与したNS12例中7例で離脱した。このうち3例は血液尿所見は6カ月以上正常であったので柴苓湯使用を中止した。これらの3例はすべて発病起始から柴苓湯を使用した症例である。4例は全例現在まで2回以上の再発歴を有するもので，現在寛解離脱して柴苓湯のみを投与中で1カ月2回の検尿，2カ月1回の血液生化学的検査を行って経過を観察中である（Table I 参照）。

(2)　離脱不可能5例中3例は約1カ月の寛解があってステロイド剤投与を中止した経験のある症例で，1例は感染で再発したと思われ，残りの2例はステスイド剤をある程度減少すると蛋白尿の出現する離脱困難の症例であったが充分に以後の追跡検査ができなかった。5例中3例はサイクロフォスファ

Table I　Effects of Sairei-tô in nephrotic children with steroid therapy.

I. cases, tapered off 7 Cases
　a) 3 Cases : completely tapered out and discontinued the Sairei-tô
　b) 4 Cases : Sairei-tô administered
II. cases, cannot be tapered off 3 Cases (frequent relapsers)
III. cases, cannot be followed 2 Cases

It shows the clinical effects on the tapering of steroid preparation (12 Cases).

マイド剤投与を行った経験がある。これらの症例では現在なおステロイド剤が間歇的に投与されて，柴苓湯もまた連続的に投与を続けている。これらの症例において寛解期間がより延長したり，再発回数が減少する傾向はみられなかった（Table I 参照）。以上の12例でHDL-C 39 mg/dl 以下3例，中性脂肪180 mg/dl 以上4例で，TXB_2に特に異常値はなく，血清アポ蛋白値においても Apo A_1, A_2, C_2, B, E はすべて正常値域内にあった。

(3) aGNにおいては6例全例が起始から2週以内に浮腫，高血圧，蛋白尿の消失をみた。しかし尿沈渣中赤血球に関しては一応計測可能な10～30ヶ/1視野以下に減少したが，その後第4病週から第6病週までは1視野10ヶ内外が続いた。かかる沈渣所見のほぼ完全な正常化には約10週間から15週間を要した。

(4) 急性期血清アポ蛋白ではアポA_1の明らかな減少例が3例にみられた。しかしアポA_1の平均値は 103.66±14.73 mg/dl で対照健康児6才から8才まで6例の平均値と 119.4±15.8 mg/dl と比較して有意の差ではなかった。第4病週から第6病週にかけては1例が110 mg/dl，1例が100 mg/dl を呈した（Table II参照）。

(5) 血清HDL-C値，血漿 TXB_2 値，尿中 NAG 値については入院時4例では HDL-C は 39 mg/dl 以下，第4病週でも2例は 30 mg/dl 以下，第6病週でも2例が35 mg/dl 以下であった。TXB_2は第1病週で3例は 260 pg/ml 以上で，第4病週ではかえって上昇の傾向をとって，4例で 260 pg/ml 以上であった。尿中 NAG は第1病週で全例が6.0μ/l 以上であったが，第4病週で2例が 5.5 μ/l 以上，第6病週でも1例が 6.0 μ/l 以上を呈した（Table III 参照）。

Table II Serum apoprotein values (mg/dl) in aGN (n=6).
(SRID method)

			ApoA1 a)*1	b)*2	ApoA2	ApoB	ApoC2	ApoE
No. 1	6yr	♀	110	124	29	31	4.5	4.2
No. 2	12yr	♂	104	128	28	60	4.2	4.6
No. 3	14yr	♂	100	105	22	60	4.8	3.4
No. 4	9yr	♂	80	142	29	84	1.0	1.8
No. 5	6yr	♀	96	100	29	56	5.2	2.0
No. 6	10yr	♂	129	110	24	78	3.6	3.4

*1 a) at the admission
*2 b) at 4～6 weeks after admission
average value of $ApoA_1$ at the admission ; 103.66±14.73 mg/dl
average value of $ApoA_1$ (healthy control children)
4～6 yr. 121.2±25.2 mg/dl n=6
7～12 yr. 119.4±15.8 mg/dl n=6

Table III Serum-HDL-C, Plasma TXB_2, Urinary NAG, values in the course of aGN (6 Cases).

			HDL-C (mg/dl)			TXB_2 (pg/ml)			NAG (μ/ℓ)		
			1w	4w	6w	1w	4w	6w	1w	4w	6w
No. 1	6yr	♀	45	42		1700	420	320*	6.2	5.0	
No. 2	12yr	♂	38	42		260	160		8.7	4.2	
No. 3	14yr	♂	38	41		719	260		6.4	4.9	
No. 4	9yr	♂	28	30	30*	131	140		6.4	5.2	4.0
No. 5	6yr	♀	35	29	35*	160	270*		18.2	6.3*	5.4
No. 6	10yr	♂	46	51		170	280*	300*	9.4	5.5	6.0*

*It is to be noticed that the abnormal values are observed even in the later stage.

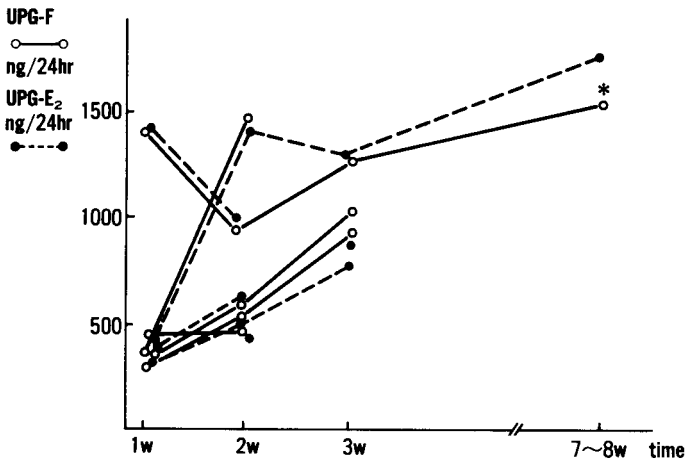

Fig. 1 Urine PGF and E_2 in the course of aGN.
Significant increase are seen from 2～3w of illness.
*10 yr. obese boy

Table IV Analysis of serum HDL-C, and concentrations of $ApoC_2$, E in each fraction of HDL.

			HDL_2-C (mg/dl)			HDL_3-C (mg/dl)			HDL_2C/HDL_2C+HDL_3C	HDL_2C/HDL_3C
				$ApoC_2$	ApoE		$ApoC_2$	ApoE		
No. 1	6yr	♀ 17	1.6	0.6	19	1.0	1.3	0.47	0.86
No. 2	12yr	♂ 23	0.9	2.1	17	0.6	1.0	0.47	1.35
No. 3	9yr	♂ 17	0.9	0.8	16	trace	0.4	0.57	1.06
No. 4	9yr	♂ 29	0.9	1.2	25	1.2	0.8	0.51	1.16
No. 5	6yr	♀ 26	trace	1.6	20	trace	1.2	0.48	1.19
No. 6	10yr	♂ 18	0.6	2.4	22	0.8	1.4	0.50	1.21
								0.505±0.041*1	1.112±0.17*1
								*2 (0.64±0.0045)	*2 (1.48±0.42)

*1 the difference between the healthy control cannot be ascertained.
*2 the average values in normal healthy children (n=30).

(6) aGNの尿中 PGE_2, F 定量の結果は起始から第2ないし第3病週経過して増加の傾向を示した。1例の肥満（肥満率135%）の10才男子では起始からかなりの増量を示した（Fig. 1）。

(7) HDL 分画分析では HDL_2C/HDL_2C+HDL_3C が 0.51±0.041（正常児値 30 例で 0.64±0.045）で，HDL_2C/HDL_3C は 1.11（正常児値 30 例で 1.48±0.42）であった。両群の比較は aGN の症例数が少ないので推計学的に信頼すべき結論を与えることは考えられなかった（Table IV）。

(8) IgA腎症，無症候性血尿，家族性良性血尿では，脂質代謝に関する数値では特記すべきことはなかった。IgA腎症でメサンギウムの細胞の中等度増殖がみられた他は，腎生検で特記すべき変化はなかった。柴苓湯の投与に対しては尿所見，微細血尿に殆どなんらの影響はみられなかった。

考　察

柴苓湯の小柴胡湯成分による抗炎症，抗アレルギー効果，柴胡サポニン，人参サポニンの化学構成成分であるトリテルペンの誘導体のステロイド増強効果についてはすでに多くの報告がみられる（有地ら[3]，阿部ら[4]，荻原[5]）。これらの薬理作用は五苓散の利水効果とともに，臨床的にNSの初期に明らかに実証されている。またステロイド増強効果は臨床的にCushing症状の軽減に関連を有すると考えられる。今回の報告からも起始からステロイド剤と併用した3例が，血液，尿所見の正常化が6カ月以上も続いて柴苓湯投与も中止したことは厳密にいって自然の結果との明劃な区別はむずかしいかもしれないが，ステロイド剤の副作用の軽い事実と併せて考えると柴苓湯併用の効果をある程度認めないわけにはいかない。しかしたとえ起始から併用していたとしても，再発を完全に予防することはできないこと，頻回再発症例ではその再発回数を減少したり，寛解期間をより長くすることが明らかには認められなかったことなどは，柴苓湯の併用効果に限界があると考えざるを得ない。

aGNにおいてはNS以上にその炎症，アレルギー機転は明らかになっている。すなわち糸球体内血管炎を主体としたIII型アレルギーは，柴胡剤の薬理作用に対するよい適応となり，利水剤の五苓散との併用は初期症状の軽減寛解によりよい効果をもたらすことが予想される。しかし安静食事療法のみの経過観察のときより明らかに浮腫高血圧の消退がはやく，その後の尿所見の改善がより速やかであるとはいえない。むしろ沈渣中赤血球数は一応計算可能数に減少するものの，その後の改善はきわめて緩徐である。したがって自然経過との区別はまず不可能である。

次に最新の腎機能精査法の一つであるとされるNAGの検査の結果からもこのことは明らかである。NAGは細尿管上皮細胞産生酵素系の一つであるn-acetyl-β-glucosaminidaseであって，その上昇は血管異常，腎機能の低下と深く関連するとされるが，柴苓湯を4～5週間使用した後もなお異常高値のみられたことは注目される。更に腎血管の硬化性変化と関係の深いTXB_2はかえって第2病週頃から高値の傾向が著しくなっている。このことは蓄尿中のPG定量の結果からも裏付けされるようである。腎のPG産生については，腎の血行動態，レニン，アンギオテンジン代謝との関連，Na排泄上昇，尿量増加との相関がいわれている（阿部ら[6]）。今回の肥満児1例の著しい上昇は肥満における高インシュリン血症による，細尿管でのNa再吸収増加などによるレニン，アンギオテン系活動の上昇に関連があると考えている。とにかくかかる血行動態，昇圧系PGの機序に対して柴苓湯はほとんど作用を期待することはできないと考えられる。

NSの場合の低HDL-C血症は尿中へのHDL-漏出によると考えられるが，頻回再発症例，寛解例では殆ど正常値域に入っている。またTXB_2の異常高値はみられない。しかし，aGNにおいては第4病週及び第6病週においても低HDL-C血症を示し，TXB_2でも第4，6病週でそれぞれ高値がみられる。低HDL血症とともに血清アポ蛋白値特にアポA_1は入院時に低く，第4～6病週でなお正常値域内の低値を示した。衆知の如く血管硬化性病変進行に対して現在最も信頼することのできるパラメーターとして，アポ蛋白の意義が強調されていることから，腎炎に対しては一応動脈硬化症のリスク因子（大内ら[7]）としてみることが至当と考えられる。そこで柴苓湯の使用の場合，腎炎のリスク因子に対する抗動脈硬化症効果は期待できない。このことはHDL_2分画の成績によっても裏付けできるようである。言うまでもなくHDL-Cの抗動脈硬化作用はHDL_2分画にあるとされる（古賀ら[8]）。今回の結果からHDL-Cの減少は主としてHDL_2Cの減少によることが明らかである。これと同時にTXB_2の上昇はリスク因子としての慢性腎疾患の認識を必要とし，柴苓湯とともに他のなんらかの生薬薬剤の使用が将来充分に考慮されねばならないであろう。

他の無症候性血尿においては，全く異った機転による血尿であろうか，柴苓湯は全く無効であって，単なる症候所見から方剤の効果を標榜することは充分に慎しまなければならないと考える。

以上のように腎疾患の病態は複雑で，柴苓湯の使用効果については明らかに限界がある。古来から腎は臓器の中心というより生体生命の原点的存在であり，今日でも腎は全身との関係においてみなければならないのであるが，徒らに古典に執着して根本的な治療を忘れる危険性もあって，今後現在医学との協調によってより進歩した方剤治療にならなければならないことを痛感する。

結　論

NSのステロイド剤離脱，再発防止に対する柴苓湯の効果には限界があり，aGNに対する効果も自

然経過との判然とした区別が困難な面がある。今日小児の慢性疾患では特にそれが動脈硬化症へのリスク因子となるか否かは，臨床的に極めて重要な問題になっている。これらの面で柴苓湯がその方剤効果をより明らかに示しているとは現段階では言うことはできない。以上の点を考慮して柴苓湯の治療は現代医学との連繋の下に今後進めていく必要があると考えるのである。

文　献

1）瀬長良三郎：証の現代的解訳に則った柴苓湯の使用についての考え方．小児内科 **16**（suppl.），75-82，1984

2）秦　葭哉，上野都代子，荻島景子：血清リポ蛋白 VLDL, LDL, HDL, HDL_2, HDL_3の一回超遠心分離定量法の検討．臨床病理 **31**，634-640，1983

3）有地　滋，阿部博子：漢方薬によるグルココルチコイドの副作用の除去について．薬物療法 **12** (7)，105-113，1979

4）阿部博子，小西裕紀子，有地　滋：柴胡剤の薬理学的研究，糖質ステロイドの抗炎症作用に対する柴苓湯の影響．日薬理誌 **78**，465-470，1981

5）荻原幸夫：和漢生薬と副腎皮質ステロイド，治療学 **10** (suppl.)，118-128，1983

6）阿部圭志，丹野雅哉，保嶋　実：腎疾患とプロスタグランジン．最新医学 **38** (11)，2146-2152，1983

7）大内尉義，板倉弘重，矢崎義雄，高久史麿：虚血症心疾患とリポ蛋白代謝 **58** (10)，37-45，1983

8）古賀俊逸，井上雅公：HDL亜分画の測定とその臨床的意義．臨床病理 **31**，121-125，1983