夜間頻尿に対する牛車腎気丸の効果

八木 宏^a 福岡 裕二^b 宋 成浩^a
岡田 弘^a

a 獨協医科大学越谷病院泌尿器科, 埼玉, 〒343-8555 越谷市南越谷2-1-50

b 日高病院泌尿器科, 群馬, 〒370-0001 高崎市中尾町886

Effect of Gosyajinkigan for Nocturia

Hiroshi YAGI^a Uji FUKUMA^b Shigehiro SOH^a
Hiroshi OKADA^a

a Department of Urology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, 2-1-50 Minamikoshigaya, Koshigaya-shi, Saitama 343-8555, Japan

b Department of Urology, Hidaka hospital, 886 Nakaocho, Takasaki-shi, Gunma 370-0001, Japan

Abstract

We evaluated the effect of gosyajinkigan in 30 cases of anticholinergic agent or α -1 blockers resistant nocturia with a sign of *jinkyo* which is the hypofunction of the kidney organ unit at Kampo medicine. As to subjective outcomes, storage symptoms and quality of life (QOL) of International Prostate Symptom Score, and sleep and energy items of King's Health Questionnaire and Nocturia QOL Questionnaire were statistically much improved. Concerning objective outcomes, nocturnal frequency of urination, nocturnal polyuria index and hours of undisturbed sleep by means of frequency volume chart, and total body water by body composition analyser were also statistically much improved. This study might demonstrate that normalization of body composition leads to reduce nocturnal urinary volume and improve nocturia.

Key words : nocturia, goshajinkigan, body composition analyser, total body water

要旨

抗コリン剤や α 1阻害剤に抵抗性を示す夜間頻尿で、和漢診療学的腎虚の徴候を認めた30例に牛車腎気丸を12週間投与、治療前後に国際前立腺症状スコア、キング健康調査票、夜間頻尿特異的 QOL 質問票、排尿日誌、尿流量測定、尿中8-OHdG、身体組成分析装置による体内水分分布を評価した。自覚的所見では国際前立腺症状スコアにおける畜尿症状と排尿 QOL、キング健康調査票と夜間頻尿特異的 QOL 質問票における睡眠・活力の項目が有意に改善した。他覚的所見では排尿日誌における夜間排尿回数、夜間多尿指数及び睡眠後第一覚醒までの時間が有意に改善、身体組成分析装置による体水分率は有意に減少した。本研究では抗コリン剤や α 阻害剤に抵抗性を示す夜間頻尿患者のうち、腎虚徴候を認めれば牛車腎気丸が体内水分分布を正常な状態に戻すことにより夜間尿量を減少させ、夜間頻尿を改善する可能性がある事を示した。

キーワード : 夜間頻尿, 牛車腎気丸, 身体組成分析, 体水分率

緒言

夜間頻尿は“夜間排尿のために1回以上起きなければならぬという訴えである”と2002年の国際禁制学会により定義され¹⁾、患者本人の Quality-of-Life (QOL) の障害になっていない状況では医療上の問題とはならない。夜間頻尿の回数別に QOL 評価を行った報告によると、QOL が中等度以上に障害されている割合は夜間1回で女性12.3%、男性6.6%であるのに対し、2回ではそれぞれ39.4%、25.0%と急増することから臨床的には2回以上を問題とし

ている²⁾。

夜間頻尿は他の下部尿路症状 (Lower urinary tract symptoms : LUTS) と比較して一般的な治療薬である抗コリン剤や α 1阻害剤の効果が得られにくく、治療に難渋しているのが現状といえる³⁾。我々は LUTS 患者のうち、和漢診療学的な主因病態が腎虚にある男性に補腎剤を投与して夜間頻尿に効果があることを示してきたが⁴⁾⁵⁾、その機序に関して十分な検討は行っていない。そこで今回、夜間頻尿を訴えている腎虚の患者に牛車腎気丸を投与、体水分量と

表1 症例の背景

	中央値 or 症例数
年齢(歳, 範囲)	75 (64-82)
1日排尿回数(回, 範囲)	12 (7-16)
1日夜間排尿回数(回, 範囲)	4 (2-6)
1日排尿量(ml, 範囲)	2068 (1893-2710)
1日夜間尿量(ml, 範囲)	948 (860-1487)
多尿(>40ml/kg/day)	5(8.7%)
夜間多尿(NPI>0.33)	25(83.3%)
夜間膀胱容量低下	22(73.3%)

NPI, nocturnal polyuria index

表2 国際前立腺症状スコア

	治療前	治療後	p Value
Total	11.9±4.5	10.6±5.6	0.096
畜尿症状	6.5±2.2	5.3±2.2	0.006
排尿症状	5.5±3.3	5.3±3.2	0.207
排尿QOL	4.2±1.1	3.2±1.1	0.002
影響度スコア	6.3±4.1	5.0±3.4	0.024

QOL, Quality of Life

体内水分分布に焦点をあてて検討したので報告する。

方法

2015年6月から1年間にLUTSを訴えて当科受診された患者のうち、3ヵ月以上の抗コリン剤もしくは $\alpha 1$ 遮断剤を服用するも国際前立腺症状スコア(international prostate symptom score: IPSS)⁶⁾8点以上、夜間排尿回数2回以上、和漢診療学的「腎虚」の使用目標(疲労や倦怠感を認めやすく、下半身虚弱や冷え、利尿減少または頻数を認める)を伴う男性30例(表1)を対象として牛車腎気丸顆粒(ツムラ、東京、7.5g/日)を12週間投与した。

抗コリン剤や $\alpha 1$ 遮断剤などの前治療薬は、副作用(口渇、便秘、霧視、立ちくらみ等)を強く訴えていないかぎり継続した。治療効果に影響を与える飲水指導、膀胱訓練、骨盤底筋体操は行わず、治療前後にIPSS及び影響度スコア(benign prostatic hyperplasia impact index: BII)⁷⁾、キング健康調査票⁸⁾、夜間頻尿特異的QOL質問票⁹⁾、排尿日誌、尿流量測定(Uroflowmetry: UFM)、尿中8-hydroxy-2'-de-

oxyguanosine (8-OHdG)、身体組成を評価した。

調査方法は質問紙については担当医から口頭と文書で説明して自己記入式で回答を得た。尿中8-OHdG測定は、尿中酸化ストレスマーカー測定システム(ICR-001, 株式会社テクノメディカ、横浜市)を使用した。本テストは遺伝子DNA中のグアニン塩基が活性酸素により酸化損傷を受け、8位炭素が酸化され尿中に排泄された8-OHdGを測定するものであり、尿中8-OHdGに特異的なモノクローナル抗体を用いたELISA法で検出、尿量補正のため8-OHdG/Cr比で評価した。身体組成は身体組成分析装置(MLT-550N, SKメディカル電子株式会社、長浜市)を使用して体水分量及び細胞内液と外液の比を測定した。結果(mean±s.d.)の有意差検定はSPSS software version12.0 (IBM, Chicago, IL)を用いてWilcoxon signed-rank testを行い、 $p < 0.05$ をもって有意と判定した。

なお今回の臨床研究は、当院倫理委員会承認のもと、本人の同意を文書で得た上で施行した。

表3 キング健康調査票

	治療前	治療後	p Value
全般的健康	2.7±0.8	2.8±0.7	0.375
生活への影響	2.0±0.7	2.0±0.6	0.901
仕事の制限	2.9±1.3	2.4±0.6	0.021
社会活動の制限	5.1±1.3	5.2±1.3	0.581
個人的な人間関係	2.2±0.7	2.2±0.8	0.713
心の問題	4.7±1.4	4.3±1.4	0.194
睡眠・活力	3.8±1.4	3.2±1.3	0.041
自覚的重症度	6.1±1.5	6.0±1.8	0.587

表4 夜間頻尿特異的 QOL 質問票

	治療前	治療後	p Value
翌日、集中力低下	0.3±0.6	0.2±0.7	0.663
翌日、活力低下	0.6±0.5	0.3±0.6	0.044
昼寝が必要	1.4±1.1	1.6±1.4	0.265
物事がはかどらない	0.3±0.7	0.3±0.5	0.787
余暇活動の参加減少	0.2±0.6	0.2±0.6	0.925
水分摂取を抑える	0.4±0.7	0.3±0.7	0.823
十分な睡眠が困難	1.9±1.4	1.2±1.0	0.017
家族に気を使う	0.7±2.4	0.7±2.4	0.981
夜間頻尿で頭がいっぱい	0.4±0.8	0.3±0.8	0.523
夜間頻尿の悪化が心配	1.3±1.0	0.9±1.2	0.061
有効治療がないと心配	1.4±0.7	0.7±0.6	0.003
どのくらい煩わしいか	1.8±1.0	1.5±0.8	0.119
日常生活を妨げているか	3.2±2.2	2.1±1.9	0.002

結果

牛車腎気丸投与30例中、胃部不快感で中断した症例を2例に認めた。いずれも服用後2週間以内に症状を訴え、中断している。採血における電解質や肝機能の異常は全例に認めなかった。

IPSS は、Total score と排尿症状に有意な改善は認められないが、蓄尿症状は 6.5 ± 2.2 から 5.3 ± 2.2 ($p = 0.006$) と有意に改善した(表2)。排尿 QOL 評価では QOL スコアが 4.2 ± 1.1 から 3.2 ± 1.1 ($p = 0.002$)、影響度スコアが 6.3 ± 4.1 から 5.0 ± 3.4 ($p = 0.024$) と共に有意に改善した。排尿状態が日常生活に及ぼす影響を確認するキング健康調査票では、仕事・家事への影響が 2.9 ± 1.3 から 2.4 ± 0.6 ($p = 0.021$)、睡眠・活力への影響が 3.8 ± 1.4

から 3.2 ± 1.3 ($p = 0.041$) と有意に改善した(表3)。日常生活に及ぼす影響を夜間頻尿に限定して評価したのが夜間頻尿特異的 QOL 質問票であり、睡眠・活力に関する6項目、悩み・心配に関する6項目、全般的な生活の質に関する1項目からなる。13項目中、翌日の活力低下、十分な睡眠が困難、夜間頻尿に対する有効な治療がないと心配、日常生活に対する支障の4項目で有意に改善した(表4)。

排尿日誌において1日排尿量、夜間尿量、1日排尿回数は治療前後で有意な変化を示さなかったが、夜間回数は 4.4 ± 1.3 から 3.5 ± 1.9 ($p = 0.008$) と有意に改善した(表5)。夜間尿量が1日尿量に占める割合である Nocturnal polyuria index (NPI) は 0.43 ± 0.13 から 0.35 ± 0.14 ($p = 0.009$)、睡眠後

表5 排尿日誌

	治療前	治療後	p Value
排尿量(ml/日)	2088±741	2034±695	0.670
夜間尿量(ml/日)	951±504	833±496	0.087
排尿回数(回/日)	12.1±2.9	11.5±2.8	0.340
夜間回数(回/日)	4.4±1.3	3.5±1.9	0.008
NPI	0.43±0.13	0.35±0.14	0.009
HUS	1.8±0.8	2.8±1.5	0.018

NPI, nocturnal polyuria index
HUS, hour of undisturbed sleep

表6 UFM, 抗酸化力, 身体組成

		治療前	治療後	p Value
UFM	VV (ml)	108±73	113±68	0.810
	RV (ml)	26±26	24±23	0.703
	Qmax (ml/s)	10.7±10.0	10.3±8.2	0.801
8OHdG (ng/mlCRE)		26.4±9.8	25.4±9.5	0.656
身体組成	体水分率	71.6±2.9	69.8±3.1	0.031
	外液比	37.6±5.2	38.7±6.0	0.214

UFM, uroflowmetry VV, voided volume
RV, residual volume Qmax, max uroflow rate
8OHdG, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

の第一覚醒までの時間である Hours of undisturbed sleep (HUS) は 1.8 ± 0.8 から 2.8 ± 1.5 ($p = 0.018$) と共に有意に改善した。UFM における排尿量, 残尿量, 最大尿流率の3項目はいずれも有意な変化を示さなかった。尿中8-OHdG は 26.4 ± 9.8 から 25.4 ± 9.5 ($p = 0.656$) と有意な変化を示さなかった(表6)。身体組成分析装置を用いた身体組成評価で外液と内液の比に有意な変化は認めなかったが, 体水分率は $71.6 \pm 2.9\%$ から $69.8 \pm 3.1\%$ ($p = 0.031$) と有意に低下した。

考察

夜間頻尿は前立腺肥大症や過活動膀胱症例に限らず, 性別を問わず高齢者によくみられる症状で, general health や QOL に重大な影響を及ぼすとされている¹⁰⁾。スウェーデンでの疫学調査で, 3回以上の夜間頻尿を有する高齢者においては年齢・性別・心疾患・糖尿病・脳卒中等の因子を加味しても死亡率が

2倍になることが示され¹¹⁾, 他の調査では高齢者における不整脈, 糖尿病, 脳卒中後遺症は3回以上の夜間頻尿と有意に相関すると報告されている¹²⁾。また夜間転倒に合併する骨折による寝たきり状態になるリスクは2回以上の夜間頻尿症例においては2倍以上に増大すると報告されており, 夜間頻尿は日常生活全般に大きなインパクトを有すると考えられる¹³⁾。

補腎剤は虚勞, 腰痛, 小便不利, 煩熱, 脚氣, 消渴, 微飲などに効果を示す「腎虚」を補う処方であり, その使い分けは基本方剤である八味地黄丸から桂枝と附子を除いて滋陰剤として作用する六味丸, 八味地黄丸に牛膝と車前子を加えて利尿効果を高めたのが牛車腎気丸とされている¹⁴⁾。補腎剤の臨床応用は以前から研究が比較的進んでおり, 糖尿病性神経症¹⁵⁾, 認知症¹⁶⁾などに対する効果が確認されている。排尿に関する最近の研究においても, 牛車腎気

丸が排尿反射を引き起こしている膀胱知覚神経 C-fiber の前シナプス末端部に存在する kappa-オピオイド受容体活性を抑制することにより異常な膀胱過活動を抑制し、前立腺肥大や過活動膀胱に伴う夜間頻尿に有効と報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。

抗コリン剤や α 阻害剤に抵抗性を示す夜間頻尿の原因として①多飲による多尿、②就寝から起床までの尿量のみ増加する夜間多尿、③睡眠障害や夜間高血圧による夜間 1 回排尿量が減少する夜間膀胱容量低下、④その他（慢性炎症、ストレス、寒冷刺激など）が報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。このうち慢性膀胱炎、ストレス、冷え、老化などが原因の夜間頻尿は、漢方医学的な主因病態が腎虚にある場合は補腎剤の効果が期待できるが⁴⁾⁵⁾、本研究では夜間多尿に対する牛車腎気丸の利尿効果に焦点をあてて検討した。身体に取り込まれた構成成分としての水分を測定したものが体水分率であり、体格の大きさや筋肉量に比例して体水分率が高くなる²¹⁾。加齢とともに体水分量は減少傾向を示すが、男性基準値として 60~70% が一般的に採用されている²²⁾。今回の対象者は高齢男性であり、体水分率 70% 以上で夜間多尿症例が全体の 8 割以上であることから筋肉量が多く体水分率が高いのではなく、下肢などに水分が貯留した“むくんだ”状態であったと考えられる。夜間多尿の原因として加齢とともに高血圧や動脈硬化が進行し、昼間のカテコラミンが高値となり日中腎血流量低下により尿量を減少させ昼間循環血流量を増加させる²³⁾。その結果、相対的に夜間はカテコラミン低値になり腎血流量を増やすために利尿状態による夜間多尿となる。牛車腎気丸は駆瘀血を強める牛膝と、利尿作用のある車前子を八味地黄丸に加えたもので、浮腫、小便不利が顕著な場合に用いるとされている¹⁰⁾¹¹⁾。本研究において牛車腎気丸を 3 ヶ月間投与、排尿日誌における夜間尿量割合と身体組成分析装置による体水分率が有意に改善したことより、牛車腎気丸の利尿効果により“水滞”が改善し、夜間尿量が減少して夜間頻尿が有意に改善した可能性が示唆された。

抗加齢医学の進歩に伴い、余分な活性酸素が生体 DNA を酸化損傷して様々な疾患を引き起こすと報告されている²⁴⁾。今回、酸化ストレスの夜間頻尿への影響と牛車腎気丸の抗酸化力を評価するため、活性酸素による生体損傷を反映するマーカーと報告さ

れている尿中 8-OHdG を用いて検討を行った²⁵⁾。最近漢方薬の抗酸化作用を評価して臨床知見を裏付ける報告も認められるが^{26)~28)}、牛車腎気丸も抗酸化ビタミンであるアスコルビン酸とほぼ同程度の抗酸化作用を持ち、血管内皮機能改善に伴う膀胱血流増加による排尿機能改善が期待できると報告されている²⁴⁾。牛車腎気丸に含まれる桂枝は活性酸素抑制作用を持ち²⁹⁾、地黄にも SOD (Superoxide dismutase) 様活性作用³⁰⁾が報告されており、これら生薬の薬理作用が牛車腎気丸の抗酸化力に影響していると推測される。今回の短期間の評価においては有意な変化は認めなかったが、今後、夜間頻尿患者に牛車腎気丸を長期間投与して排尿治療薬、ならびに抗加齢薬の両面から評価する必要があると考えられた。

結語

抗コリン剤や α 阻害剤に抵抗性を示す夜間頻尿に対して、東洋医学的な証をふまえて牛車腎気丸を投与することにより体水分量を減少させ、夜間頻尿を改善させる可能性があることが示唆された。本研究は牛車腎気丸の短期的効果を示したものであり、今後は長期にわたって評価することが必要と考えられた。

利益相反 (COI) に関して開示すべきものなし。

文献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function : report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002 ; 21 : 167-178.
- 2) Schatzl G, Temml C, Schmidbauer J, et al. Cross-sectional study of nocturia in both sexes : analysis of a voluntary health screening project. *Urology* 2000 ; 56 : 71-75.
- 3) Appell RA, Sand PK. Nocturia : etiology, diagnosis, and treatment. towards a consensus. *Neurourol Urodyn* 2008 ; 27 : 34-39.
- 4) 八木宏, 西尾浩二郎, 佐藤両, 他. 抗コリン剤抵抗性過活動膀胱に対する八味地黄丸およびその加味方の効果の検討. *日東医誌* 2013 ; 64 : 99-103.
- 5) 八木宏, 西尾浩二郎, 佐藤両, 他. 男性下部尿路疾患に対する八味地黄丸の効果の検討. *日東医誌* 2015 ; 66 : 49-53.
- 6) Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992 ; 148 : 1549-1555.
- 7) Barry MJ, Fowler FJ Jr, Mulley AG, et al. Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic

- hyperplasia; Measurement Committee of The American Urological Association. Medical Care 1995; 33: 145-155.
- 8) Uemura S, Homma Y. Reliability and validity of King Health Questionnaire in patients with symptoms of overactive bladder with urge incontinence in Japan. Neurourol Urodyn 2004; 23: 94-100.
 - 9) 吉田正貴, 後藤百万, 本間之夫, 他. Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QOL) の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. 日本排尿機能学会雑誌 2009; 20: 317-324.
 - 10) 大岡均至. 夜間頻尿の病因と診断. 泌尿器外科 2013; 26: 1055-1064.
 - 11) Asplund R. Mortality in the elderly in relation to nocturnal micturition. Br J Urol 1999; 84: 297-301.
 - 12) Asplund R, Aberg H. Nocturnal micturition, sleep and well-being in women of ages 40-64 years. Maturitas 1996; 24: 73-81.
 - 13) Stewart RB, Moore MT, May FE, et al. Nocturia: a risk factor for falls in the elderly. J Am Geriatr Soc 1992; 40: 1217-1220.
 - 14) Ogushi T, Takahashi S. Effect of Chinese herbal medicine on overactive bladder. Acta Urol. Jpn 2007; 53: 857-862.
 - 15) 吉田途男. 糖尿病性ニューロパシーに対する八味地黄丸の効果. 日東医誌 1979; 29: 175-182.
 - 16) Iwasaki K, Kobayashi S, Chimura Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the Chinese herbal medicine "Ba Wei Di Huang Wan" in the treatment of dementia. J Am Geriatr Soc 2004; 52: 1518-1521.
 - 17) 吉田宏次郎, 谷善啓. 前立腺肥大症に対する八味地黄丸の治療効果. 基礎と臨床 1991; 25: 2861-2870.
 - 18) 関口由紀, 長崎直美, 檜沢ゆかり, 他. 冷えにより症状が悪化した過活動膀胱患者への漢方薬の効果に関する検討. 日東医誌 2011; 62: 634-637.
 - 19) 秋野裕信, 横山修. 抗コリン薬の作用機序と抗コリン薬抵抗性過活動膀胱の病態. 泌尿外科 2009; 22: 1481-1486.
 - 20) 武井実根雄. 抗コリン薬抵抗性の頻尿. Urology Today 2011; 18: 56-60.
 - 21) 奥山真由美, 西田真寿美. 特別養護老人ホームに入居中の要介護高齢者の脱水前段階の身体徴候 腋窩皮膚温・湿度, 口腔内水分量, 唾液成分との関連. 日本老年医学雑誌 2016; 53: 379-386.
 - 22) 喜馬啓介, 平山暁秀, 吉川元清, 他. 高齢者の体位変換による体水分変化が夜間頻尿に及ぼす影響について. 泌尿器科紀要 2016; 62: 243-248.
 - 23) 松下千枝, 鳥本一匠, 平山暁秀. 夜間頻尿に対する治療. 泌尿器外科 2013; 26: 1067-1072.
 - 24) 大澤俊彦. 漢方薬の抗酸化作用. 日本抗加齢医学会雑誌 2009; 4: 227-233.
 - 25) 酒居一雄, 越智大倫, 竹内征夫, 他. 酸化ストレスマーカー 8-OHdG. 生物試料分析 2009; 32: 297-300.
 - 26) 中永士師明. 治打撲一方服用による酸化度・抗酸化力の変化について. 日東医誌 2010; 61: 847-852.
 - 27) Yamabe N, Yokozawa T, Kim HY, et al. Protective effect of Hachimi-jio-gan against renal failure in a subtotal nephrectomy rat model. J.Pharm. Pharmacol 2005; 57: 1637-1644.
 - 28) 石川慎太郎, 久保哲也, 砂川正隆, 他. ラットにおける血液流動性と活性酸素動態に対する漢方薬の影響. 日東医誌 2011; 62: 337-346.
 - 29) Toda S, Ohnishi M, Kimura M. Inhibitory effects of aromatische herbs on generation of active oxygen. J. Med. Pharm. Soc. Wakan-Yaku 1991; 8: 55-58.
 - 30) Fukuda T, Kitada Y. Reactive oxygen species scavenging effects of crude drug. Fragrance J 1995; 23: 75-81.