

# 慢性腎不全の進行に対する温脾湯を中心とした漢方治療の臨床評価

三 瀆 忠 道 横 澤 隆 子\* 大 浦 彦 吉\*  
寺 澤 捷 年\*\* 成 田 光 陽\*\*\*

Clinical evaluation of Kampo medication, mainly with Wen-Pi-Tang, on the progression of chronic renal failure

Tadamichi MITSUMA, Takako YOKOZAWA\*, Hikokichi OURA\*,  
Katsutoshi TERASAWA\*\*, and Mitsuharu NARITA\*\*\*

Department of Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Iizuka Hospital, Fukuoka,

\*Research Institute for Wakan-Yaku, Toyama Medical and Pharmaceutical University,

\*\*Department of Japanese Oriental Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama,

\*\*\*Mito Central Hospital, Ibaraki, Japan

Previous studies have shown that Kampo (traditional Chinese) prescriptions, mainly Wen-Pi-Tang (Onpi-to, 温脾湯), have a useful effect in patients with chronic renal failure (CRF). We aimed to examine the long-term effect of Kampo prescriptions on serum creatinine (Cr) among patients with CRF.

Patients with serum Cr levels of 2 mg/dl more were enrolled if they had at least 4 recordings of serum Cr in the previous 6 months or more, and were followed-up until the start of dialysis. Eight patients aged 24-59 years with serum Cr 4.5mg/dl were enrolled in the study for 40 to 402 weeks (mean ;  $228.1 \pm 118.8$  weeks). The cause of CRF was chronic glomerulonephritis in 7 patients and systemic lupus erythematosus in 1 patient. The end points of the study were the slope of the reciprocal of the serum Cr concentration plot against time using Mitch's method, and the predicted period of pre-dialysis. The predicted pre-dialysis period was defined as an increase in serum Cr by 10 mg/dl.

As a result, the individual slopes were improved in 6 of 8 cases, in particular, in 4 of 5 Wen-Pi-Tang-treated cases. The average slope was improved significantly ( $p < 0.01$ ) in Wen-Pi-Tang-treated cases, although it showed only a tendency to improve in all 8 cases. The predicted pre-dialysis period was prolonged from  $79.2 \pm 74.8$  weeks to  $389.5 \pm 355.4$  weeks and  $55.6 \pm 37.0$  weeks to  $262.4 \pm 145.8$  weeks in all 8 cases and Wen-Pi-Tang-treated cases, respectively. The observed pre-dialysis period was  $228.1 \pm 118.8$  weeks, which showed that Kampo prescriptions prolonged the predicted period for 186 additional weeks.

In conclusion, this study demonstrated that the Kampo prescriptions, consisting mainly of Wen-Pi-Tang, retarded the progression of CRF.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 769-777.

**Key words** : chronic renal failure, Kampo medication, Wen-Pi-Tang, Onpi-to

## 緒 言

慢性腎不全は、何らかの原因により進行性に糸球体濾過量が減少し、生体の恒常性に異常を生じた状態であり、人

工透析などの代替療法を行わない限り最終的には死に至る、不可逆的な疾患である。腎不全の進行を抑え遅延させる治療法として、現在、経口炭素吸着製剤 AST-120 (クレメジン) の使用や蛋白摂取制限による食事療法が行われて

いるが、慢性透析患者数の増加傾向は依然続いており、腎不全の進行を抑え遅延させる新たな治療法・治療薬の開発が望まれている。

現代中医学では慢性腎不全の病態を「腎虚」と「邪実」(代謝産物の貯留、血液循環障害など)の併存した状態にあると捉えており、この治療には虚を補い(扶正)、生体内の濁を除く(降濁)、扶正降濁法が良い方法であると経験的に知られている。このような中医学的な考えに基づき、1960年代の中国において、大黃または大黃含有処方慢性腎不全の高窒素血症治療に用いられていた<sup>1)</sup>。そのなかで大黃を含む温脾湯は扶正降濁作用を有する処方として、現在の中国では中等度の慢性腎不全患者の治療に繁用されている漢方処方の一つである<sup>2)</sup>。わが国でも、大浦ら<sup>3-9)</sup>は大黃または温脾湯が、①高窒素血症の改善、②肝・腎における尿素産生の抑制、③血中グアニジノ化合物、特にメチルグアニジン(MG)、グアニジノコハク酸(GSA)の著明な低下あるいは消失、④低カルシウム、高リン血症の改善作用に有効であることを実験動物で明らかにしている。また、これらの知見を参考に、筆者ら<sup>10)</sup>は慢性腎不全(保存期)患者22例を対象として大黃あるいは温脾湯を8週間投与した結果、血中の尿素窒素やMGの低下、ならびに自覚症状の改善を認め、慢性腎不全の保存的治療に有効であることを報告した。この臨床研究において、特に血清クレアチニン(Cr)値が6 mg/dl以上の症例において効果が顕著であることから、維持透析患者における温脾湯の作用を

検討したところ、自覚症状の改善とともに好中球の活性酸素産生亢進の抑制、血清 superoxide dismutase(SOD)やMGの低下作用が認められた<sup>11)</sup>。しかし、不可逆的病態である慢性腎不全において、漢方治療の有効性、特に腎不全進行に対する抑制作用を明らかにするためには、保存期患者におけるより長期的な観察を行う必要があるものと考えた。

そこで今回、この温脾湯を中心とした複数の漢方方剤を用い、長期間にわたって漢方治療を行った慢性腎不全(保存期)患者8症例において、腎不全進行に及ぼす漢方治療の影響について、血清Cr値を指標として検討したので報告する。

## 対象および方法

### 1. 対象

漢方治療を希望し、1982年3月から1987年4月までに受診した透析導入前の慢性腎不全(保存期)患者のうち、漢方治療開始時のCr値が2 mg/dl以上で、かつ、治療前のCrが6カ月間以上、4回以上継続して測定され、漢方治療開始後から40週間以上の臨床観察をなした患者を対象とした。対象となった患者は8例で、原疾患の内訳は慢性糸球体腎炎7例(44~59歳)、SLE1例(24歳)で、漢方治療開始時のCr値は2.2~9.5 mg/dl(平均4.5±2.4mg/dl)であった(Table 1)。なお、慢性糸球体腎炎の7例につい

Table 1. Description of cases

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Baseline Cr (mg/dl)	Kampo treatment			
					Used prescriptions		Duration(weeks)	
					Number	Main prescription	Total	Wen-Pi-Tang
1	44	M	CGN	2.4	6	Wen-Pi-Tang	267	267
2	59	M	CGN	2.9	4	Ba-Wei-Di-Huang-Wan	281	#
3	50	M	CGN	3.8	7	Wen-Pi-Tang	321	321
4	56	M	CGN	6.1	5	Wen-Pi-Tang	157	157
5	58	M	CGN	9.5	7	Wen-Pi-Tang Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang	250	250
6	42	M	CGN	4.5	3	Wen-Pi-Tang	40	40
7	50	M	CGN	4.7	9	Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang	107	#
8	24	F	SLE	2.2	16	Fen-Xiao-Tang Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan	402	#
means				4.5	7.1		228.1	207.0
±				±	±		±	±
SD				2.4	4.1		118.8	110.5

CGN and SLE indicate chronic glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus, respectively.

# indicates not treated.

Table 2. Crude drugs of mainly used prescriptions

Prescription	Crude drug(g/day)
Wen-Pi-Tang (Onpi-to)	Glycyrrhizae Radix 4.0, Zingiberis Rhizoma 3.0, Ginseng Radix 2.0, Rhei Rhizoma 0.5~2.5 <sup>a</sup> , Aconiti Japonici Tuber 0.5~5.0 <sup>b</sup>
Ba-Wei-Di-Huang-Wan (Hachimi-jio-gan)	Rehmanniae Radix 6.0, Corni Fructus 3.5, Dioscoreae Rhizoma 3.5, Alismatis Rhizoma 3.0, Hoelen 3.0, Moutan Cortex 3.0, Cinnamomi Cortex 1.0, Aconiti Japonici Tuber 0.5
Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang (Hochu-ekki-to)	Astragali Radix 4.0, Ginseng Radix 4.0, Atractylodis Rhizoma 4.0, Angelicae Radix 4.0, Bupleuri Radix 2.0, Cimicifugae Rhizoma 2.0, Aurantii Nobilis Pericarpium 2.0, Glycyrrhizae Radix 1.5, Zizyphi inermis Fructus 2.0, Zingiberis Rhizoma 1.0
Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan (Keishi-bukuryo-gan)	Cinnamomi Cortex 0.2, Paeoniae Radix 0.2, Persicae Semen 0.2, Hoelen 0.2, Moutan Cortex 0.2, Honey 1.0

a : The initial dose of Rhei Rhizoma was 0.5 g/day, and then the amounts were adjusted in order to induce 1 or 2 soft bowel movements a day. The maximum dose was 2.5 g/day.

b : The initial dose of Aconiti Japonici Tuber was 0.5 g/day, and then the dose was increased unless the patients complain of a heat sensation. The maximum dose was 5.0 g/days.

ては、いずれも腎機能障害が進展してから漢方治療を希望して受診しているため、初診時にすでに腎生検の適応がなく、病理組織型は不明であった。患者には本研究施行前、目的、方法、治療効果などについて十分に説明を行い、文書にて同意を得た。また、本研究はヘルシンキ宣言(1964年承認, 1975年修正)の精神に則って行われた。

## 2. 方法

### 1) 使用薬剤

本研究に用いた漢方方剤の構成生薬ならびにその分量をTable 2に示した。なお、当帰はウチダ和漢薬(東京)より、それ以外の生薬は栃本天海堂(大阪)より購入した。

大黃(中国産四川雅黄, *Rheum officinale* BAILLON, Rhei Rhizoma), 人參(韓国産綿山, *Panax ginseng* C. A. MEYER, Ginseng Radix), 甘草(中国産西北西正, *Glycyrrhiza glabra* LINN. var. *glandulifera* REGEL et HERDER, Glycyrrhizae Radix), 乾姜(中国産, *Zingiber officinale* ROSCOE, Zingiberis Rhizoma), 附子(日本産炮附子, *Aconitum japonicum* THUNBERG, Aconiti Japonici Tuber), 地黄(中国産河南省, *Rehmannia glutinosa* LIBOSCHITZ, Rehmanniae Radix), 山茱萸(中国産浙江省, *Cornus officinalis* SIEBOLD et ZUCCARINI, Corni Fructus), 山藥(日本産長野県, *Dioscorea batatas* DECAISNE, Dioscoreae Rhizoma), 沢瀉(中国産四川省, *Alisma orientale* JUZEPCZUK, Alismatis Rhizoma), 茯苓(北朝鮮産, *Poria cocos* WOLF, Hoelen), 牡丹皮(中国産安徽省, *Paeonia suffruticosa* ANDREWS, Moutan Cortex), 桂皮(中国産, *Cinnamomun cassia* BLUME, Cinnamomi Cortex), 黄耆(中

国産内蒙古, *Astragalus mongholicus* BUNGE, Astragali Radix), 升麻(中国産大連, *Cimicifuga dahurica* MAXIM, Cimicifugae Rhizoma), 当帰(日本産奈良県, *Angelica acutiloba* KITAGAWA, Angelicae Radix), 柴胡(中国産, *Bupleurum falcatum* L., Bupleuri Radix), 大棗(中国産, *Zizyphus jujuba* MILLER var. *inermis* REHDER, Zizyphi inermis Fructus), 陳皮(日本産四国地方, *Citrus unshiu* Markovich, Aurantii Nobilis Pericarpium), 白朮(中国産湖南省唐白朮, *Atractylodes ovata* DC, Atractylodis Rhizoma), 生姜(中国産貴州省, *Zingiber officinale* ROSCOE, Zingiberis Rhizoma), 芍薬(日本産, *Paeonia al-biflora* PALL. var. *trichocarpa* BUNGE, Paeoniae Radix), 桃仁(香港市場品, *Prunus persica* BATSCH var.  *davidiana* MAXIMOWICZ, Persicae Semen), 蜂蜜(日本産, MEL, Honey)

### 2) 薬剤の調製および投与方法

附子を含む温脾湯ならびに八味地黄丸は水 800 ml を加えて 60 分間煮沸し、食間に温めて 3 分服とした。温脾湯中の大黃量は 0.5 g/日より投与を開始し、便通が 1 日 2~3 回で軟便(水分が多く泥状部分はあるものの、形としてみられる部分がある程度)を限度とし、腹痛や嘔気などにも注意して漸増した。その結果、最終的な大黃の投与量は 0.5 g~2.5 g/日であった。附子は不快な熱感を自覚しないように漸増し、最終的には 0.5~5.0 g/日を用いた。その他、甘草は 4.0 g/日、人參は 2.0 g/日、乾姜は原則として 3.0 g/日を用いた。附子を含まない他の処方水 600 ml で 40 分間煮沸し、食間に温めて 3 分服とした。

漢方治療は、症例ごとに漢方医学的診断を行い、使用する漢方方剤を選択、追加または変更しつつ、血液透析の導入を判断するまで継続した(症例2については透析導入の判断前に脳腫瘍により死亡)。1症例当たりで使用した漢方方剤数は、最少で3処方、最大で16処方、8症例の平均は7.1処方であり、温脾湯は5症例に投与されていた。漢方方剤の投与期間は40~402週間(平均 $228.1 \pm 118.8$ 週間)であったが、温脾湯の服用期間は40~321週間(平均 $207.0 \pm 110.5$ 週間)であった。なお、漢方治療前に内服していた降圧薬、利尿薬、抗血小板治療薬、抗凝固薬、高尿酸血症改善薬、電解質改善薬などの漢方方剤以外の薬剤は、原則として継続し、病態の進行に応じて適宜追加、増量した。経口炭素吸着剤(クレメジン)、高カリウム血症治療薬を使用した症例はなかった。また、本研究で使用した漢方方剤あるいはその構成生薬と併用禁忌となる薬剤は現在までのところ報告されていない。

### 3) 測定項目および評価方法

採血は早朝空腹時に行った。血液生化学的パラメーターのCr、血中尿素窒素(BUN)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、無機リン(Pi)、尿酸(UA)はオートアナライザーで測定した。

腎機能障害進行に対する効果は、Mitchらの方法<sup>12)</sup>に従い、Crの逆数(1/Cr)を時間に対してプロットし、漢方治療前後の回帰直線を最小二乗法によってそれぞれ求め、次の項目について行った。1/Crの時間変化の改善度は、小出ら<sup>13)</sup>の報告と同様の評価法を採用し、漢方治療前後の1/Cr傾斜の比を求め、下記に示す5段階により症例ごとに評価した。

$$\text{1/Crの時間変化の比} = \frac{\text{漢方治療後における1/Cr傾斜 (dl/mg} \cdot \text{week)}}{\text{漢方治療前における1/Cr傾斜 (dl/mg} \cdot \text{weeks)}}$$

1/Crの時間変化の改善度：1/Crの時間変化の比

著明改善：<0.30

改善：0.31~0.60

やや改善：0.61~0.90

不変：0.91~1.09

悪化：1.10<

また、越川ら<sup>14)</sup>の報告と同様にCrが10 mg/dlになった時点で透析に導入されると仮定して、1/Crの時間変化の回帰直線から予測される透析導入時期を症例ごとに算出し、漢方治療前後における予測値を比較した。さらに、漢方治療の腎不全進行に対する抑制効果を客観的に評価するため、漢方治療を行った8症例について治療前後における

1/Cr傾斜を集計して比較した。

以上に述べた腎不全進行に対する評価は、温脾湯治療を行った5症例に限定した場合についても実施した。各種測定値はmeans±SDで示し、平均値の差の検定についてはPaired t-testで解析した。

## 3. 結果

### 1) 1/Crの時間変化の改善度

Table 3に示したごとく、漢方治療を行った8症例のうち、“著明改善”例は62.5%(5/8)、“改善”12.5%(1/8)、“やや改善”12.5%(1/8)、“悪化”12.5%(1/8)であった。また、8症例のなかで主として温脾湯を用いた5症例のなかでは、“著明改善”60.0%(3/5)、“改善”20.0%(1/5)、“やや改善”20.0%(1/5)と、“悪化”した症例は認められなかった(Fig. Table 3)。

### 2) 1/Cr傾斜

漢方治療前値が $-351.0 \times 10^{-5} \pm 409.7 \times 10^{-5}$  dl/mg・weekであるのに対し、治療後は $-82.5 \times 10^{-5} \pm 79.8 \times 10^{-5}$  dl/mg・weekと、1/Cr傾斜は緩やかになる傾向(p=0.1026)を示した。一方、温脾湯で治療した5症例では、治療前値が $-234.6 \times 10^{-5} \pm 114.7 \times 10^{-5}$  dl/mg・weekであるのに対し、治療後の1/Cr傾斜は $-96.4 \times 10^{-5} \pm 100.0 \times 10^{-5}$  dl/mg・weekとなり、有意(p=0.0001)に傾斜が緩徐となった(Fig. Table 3)。

### 3) 予測される透析導入期間

Crが10 mg/dl(1/Crとして0.1 dl/mg)となった時点で透析に導入されると仮定し、漢方治療前後の1/Cr傾斜を用いて予測される透析導入までの期間を算出した結果、Table 3のごとく漢方治療を行った8症例の透析導入予測時期は、漢方治療前では $79.2 \pm 74.8$  週後であるのに対し、漢方治療によって $389.5 \pm 355.4$  週後まで有意(p=0.0493)に延長し、延長期間は $185.3 \pm 369.7$  週間であった。一方、温脾湯治療を行った5症例の透析導入予測時期は、治療前では $55.6 \pm 37.0$  週後であるのに対し、温脾湯治療によって $262.0 \pm 145.8$  週後まで有意(p=0.0216)に延長し、温脾湯治療群では $206.4 \pm 126.3$  週間も延長する結果が得られた。

なお、漢方治療を行ったこれら8症例における実際の透析導入時期は $228.1 \pm 118.8$  週後であり、1/Cr傾斜から予測される透析導入予測時期( $389.5 \pm 355.4$  週後)よりも早期であった。ただし、実際の透析導入時期も漢方治療前の予測時期( $79.2 \pm 74.8$  週後)と比較して有意(p=0.0315)な延長を示していた。

### 4) 臨床検査値

治療開始前と観察終了時(透析導入時または死亡時の直



Table 3. Changes in progression of chronic renal failure after Kambo treatment

Case No.	Clinical diagnosis	Baseline Cr (mg/dl)	Kambo treatment		Slopes of the regression lines ( $\times 10^{-5}$ dl/mg $\cdot$ week)				Improvement rating of the change of I/Cr with time				Predicted period to HD (weeks)			
			Duration (weeks)		Without Kambo		With Kambo		Without Kambo		With Kambo		Without Kambo		With Kambo	
			Kambo	Wen-Pi-Tang	Kambo	Wen-Pi-Tang	Kambo	Wen-Pi-Tang	Kambo	Wen-Pi-Tang	Kambo	Wen-Pi-Tang	Kambo	Wen-Pi-Tang	Kambo	Wen-Pi-Tang
1	CGN	2.4	267	267	-301	-147	-147	++	++	108.6	295.9	295.9	295.9	187.3	187.3	
2	CGN	2.9	281	#	-246	#	-23	+++	+++	81.7	1,193	1,193	#	111.3	#	
3	CGN	3.8	321	321	-156	-36	-36	+++	+++	76.9	443.8	443.8	443.8	366.9	366.9	
4	CGN	6.1	157	157	-129	-13	-13	+++	+++	45.7	318.2	318.2	318.2	272.5	272.5	
5	CGN	9.5	250	250	-184	-37	-37	+++	+++	19.6	198.9	198.9	198.9	179.3	179.3	
6	CGN	4.5	40	40	-403	-249	-249	+	+	27	53	53	53	26	26	
7	CGN	4.7	107	#	-59	#	-80	$\times$	#	247	135.7	135.7	#	-111.3	#	
8	SLE	2.2	402	#	-1,330	#	-75	+++	+++	26.7	477.1	477.1	#	450.4	#	
means		4.5	228.1	207.0	-351.0	-82.5	-82.5			79.2	389.5	389.5		185.3	206.4	
SD		2.4	118.8	110.5	409.7	79.8	79.8			74.8	355.4*	355.4*		369.7	126.3	

CGN, SLE and HD indicate chronic glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus and hemodialysis, respectively. Symbols (++++, ++, +, - and  $\times$ ) indicate markedly improved, improved, slightly improved, unchanged and aggravated, respectively. # indicates not treated. The calculation of predicted period to HD is based on the assumption that HD carries out when serum creatinine reach to 10 mg/dl. \* and \*\* indicate significant differences from the data without Kambo treatment at  $p < 0.05$  and  $0.01$ , respectively. Kambo indicates one or more Kambo prescriptions including Wen-Pi-Tang.

近)における臨床検査値を比較した。Table 4 に示したように血清 Cr (n=8) ならびに BUN (n=8) の治療前値はそれぞれ  $4.5 \pm 2.4$  mg/dl,  $38.0 \pm 11.5$  mg/dl であるのに対し、治療後の値は  $8.4 \pm 3.6$  mg/dl,  $87.1 \pm 30.5$  mg/dl となって、有意 (Cr :  $p=0.0019$ , BUN :  $p=0.0009$ ) な上昇を示し、腎不全状態の進行が示唆された。血清 Pi 濃度も  $4.3 \pm 0.8$  mg/dl (n=8) から  $5.3 \pm 1.1$  mg/dl (n=6) へと有意 ( $p=0.0385$ ) に増加していたが、血清 Ca (n=6), K (n=7), UA (n=6) 値は有意な変化を示さなかった。

### 5) 自覚症状

温脾湯で治療した症例の一部に、構成生薬の大黃に起因すると考えられる腹部症状(腹痛, 便秘異常, 嘔気)が認められたが、内服継続により1~2週間で軽快した。その他、漢方治療に起因すると思われる好ましくない自覚症状は認められなかった。

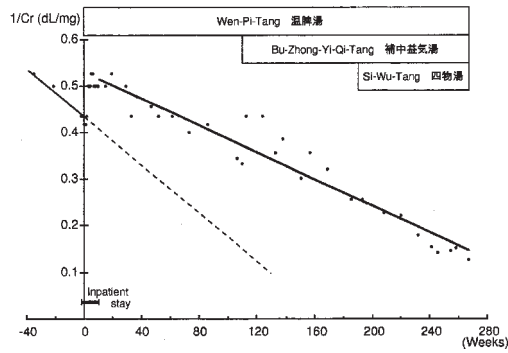
## 考 察

わが国における慢性透析患者総数は年々増加し、1997年12月末には175,988人であることが報告されている<sup>15)</sup>。なお慢性透析患者数は毎年約1万人ずつ増加しており<sup>15)</sup>、腎不全の進行を抑え、遅延させる新たな治療法・治療薬の開発が望まれている。

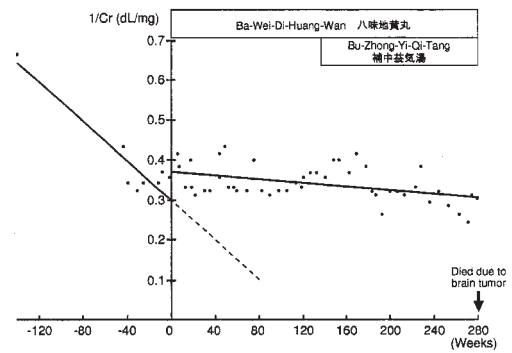
先に筆者らは、大浦らの行った基礎的治験<sup>3-9)</sup>に基づき、慢性腎不全患者22例を対象とした臨床研究<sup>10)</sup>を行い、大黃あるいは温脾湯の8週間投与が自覚症状の改善や血中の尿素窒素や尿毒症物質を低下させ、慢性腎不全の保存的治療に有用であること、大黃単独と比べて温脾湯は特に自覚症状の改善例が多く、大黃による消化器症状の悪化を軽減することなどを報告してきた。そこで今回、温脾湯をはじめとした複数の漢方方剤を用いて長期間漢方治療を行った慢性腎不全(保存期)患者8症例について、腎不全進行に及ぼす影響を血清Cr値を指標に検討した。

漢方医学的には疾患が重症に傾くに従い、生体は「陽証」(生体が病気に対して活動的、発揚的に反応しているような病態)から「陰証」(非活動的、沈降的な病態で生体の反応が弱いような病態)に変化していくといわれている<sup>16)</sup>。腎疾患においても、慢性腎不全へと進行するに従い「陰証」となりやすく、「陰証」に特有の四肢の冷え、あるいは顔色不良、全身倦怠感などの臨床症状が認められることが多い。また、「陽証」と「陰

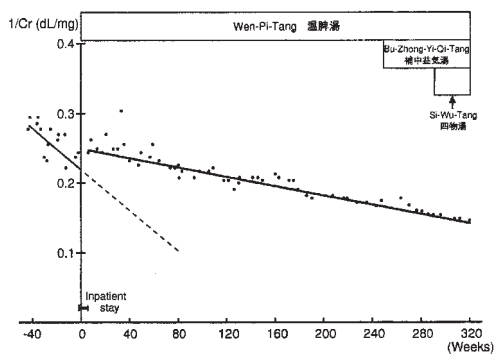
Case 1 (44 y, M, CGN): Improved



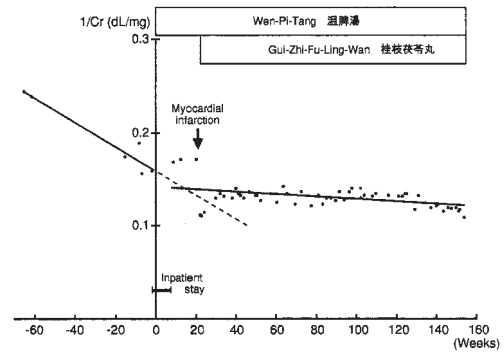
Case 2 (59 y, M, CGN): Markedly improved



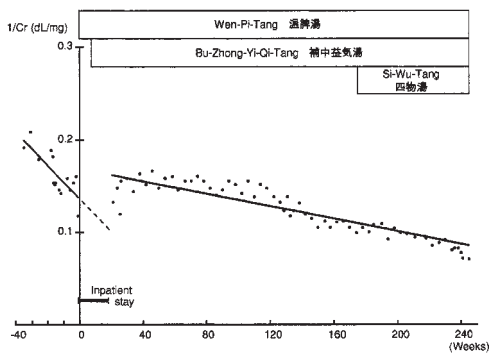
Case 3 (50 y, M, CGN): Markedly improved



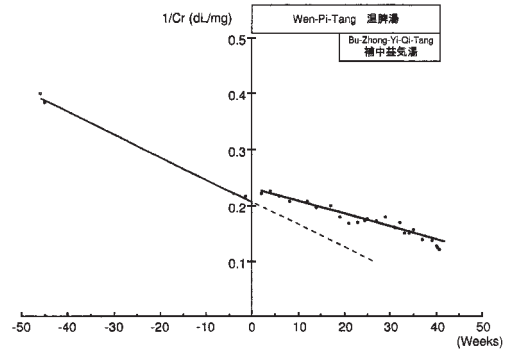
Case 4 (56 y, M, CGN): Markedly improved



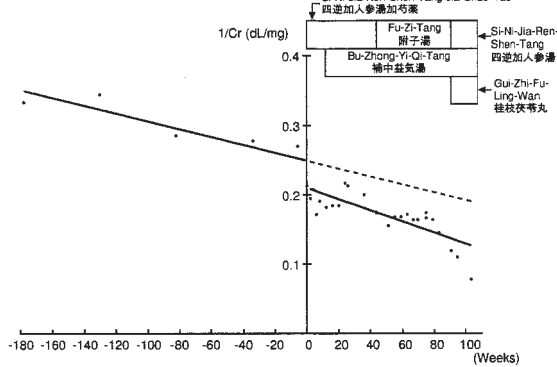
Case 5 (58 y, M, CGN): Markedly improved



Case 6 (42 y, M, CGN): Slightly improved



Case 7 (50 y, M, CGN): Aggravated



Case 8 (24 y, F, SLE): Markedly improved

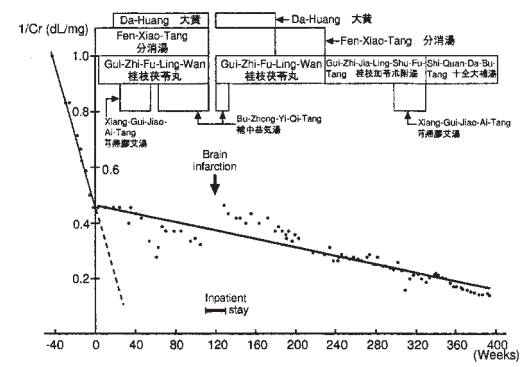


Fig. Change of reciprocal of serum creatinine concentration plot against time during Kampo medication, mainly with Wen-Pi-Tang, in chronic renal failure

Table 4. Laboratory data

Case No.	Cr (mg/dl)		Urea nitrogen(BUN) (mg/dl)		K (mEq/l)		Ca (mg/dl)		Pi (mg/dl)		Uric acid(UA) (mg/dl)	
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up
1	2.4	5.6	24.4	79.0	4.4	4.9	8.2	9.3	3.5	5.4	7.4	6.8
2	2.9	3.3	33.7	41.2	4.5	4.7	8.2	8.8	3.9	3.4	8.1	6.2
3	3.8	6.8	34.0	66.0	4.5	4.6	8.0	#	3.7	#	6.5	6.1
4	6.1	8.6	37.9	94.8	4.6	4.5	8.2	7.0	3.8	4.9	7.8	8.2
5	9.5	14.1	49.0	124.0	4.0	5.8	8.1	7.9	5.7	6.2	6.7	#
6	4.6	8.3	44.0	68.0	5.2	4.4	8.8	7.8	4.2	5.7	5.9	8.4
7	4.7	12.9	57.0	133.0	6.1	5.6	9.3	7.2	4.4	6.4	7.8	#
8	2.2	7.2	24.0	91.0	3.9	#	9.3	#	4.7	#	5.8	11.1
means	4.5	8.4	38.0	87.1	4.8	4.9	8.5	8.0	4.3	5.3	6.9	7.8
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
SD	2.4	3.6	11.5	30.5	0.7	0.6	0.5	0.9	0.8	1.1	1.0	1.9
Paired t-test	**		**		NS		NS		*		NS	

# indicates not measured.

Symbols(\* and \*\*) indicate significant differences from the data without Kampo treatment at  $p < 0.05$  and  $0.01$ , respectively.

証」に加え、「虚・実」、「寒・熱」などの概念を漢方医学的な指標として病態を判断し、その判断に応じて漢方方剤は運用されてきた。本研究に用いた温脾湯は、寒性(体を冷やす薬)である大黄に、熱性(体を温める作用の強い薬)の附子、乾姜、温性の人参を加え、処方全体としては生体を温めながら、大黄の持つ解毒作用を引き出していくといった処方構成からなっている。したがって、四肢の冷感、顔色不良、倦怠感、便秘傾向などの自覚症状を示す陰証(冷え性)に傾きやすい慢性腎不全(保存期)患者には温脾湯が有効である確率が高いと漢方医学的に想定される。今回の研究においても、8例中5例は温脾湯を中心に処方した。

1/Crの傾斜は、治療前と比較して漢方治療を施した場合に緩徐となる傾向にあり、温脾湯治療群に限れば有意に緩徐であった。1/Cr傾斜の成績をクレメジンの二重盲検試験<sup>13)</sup>の評価に準じて症例ごとに判定したところ、漢方治療を行った8症例では75%以上の症例に“改善”以上の有効性が確認された。さらに、温脾湯治療を行った5症例に限れば“著明改善”3例、“改善”1例、“やや改善”1例と全例が有効であった。クレメジンで“改善”以上と判定された患者の割合は43%であることが報告されており<sup>13)</sup>、この成績と比較しても温脾湯を中心とした漢方治療が有用である可能性が示唆された。また、1/Crの傾斜から予想された透析導入時期は、漢方治療群で $185.3 \pm 369.7$ 週間、温脾湯治療群でも $206.4 \pm 126.3$ 週間それぞれ延長されており、慢性腎不全の保存療法における温脾湯を中心とした漢方治療の位置づけが示された。なお、漢方治療を

行った8症例において、温脾湯治療の5症例とそれ以外の漢方方剤で治療した3症例との比較も試みたが、検討した症例数が少なく、差異を見出すことはできなかった。

症例5は著効例である。本症例はわれわれに受診する2週間前からCr値が急激に上昇し、6.6 mg/dl(前医)から初診時には8.5 mg/dlとなった。漢方処方決定のために入院後もこの傾向は続き、Cr値は漢方治療開始時9.5 mg/dl、その後12.3 mg/dlまで上昇した。しかしその時点においてもBUNは50 mg/dl、ヘモグロビン値8.8 g/dlとCr以外の臨床検査値や血圧は比較的安定していた。また自覚症状もほとんど問題なく、患者本人の希望もあったため人工透析に移行せず漢方処方の検討を行った。その結果、温脾湯に補中益気湯を併用した以降はCr値がやや改善し、11 mg/dl以下で安定したため退院とした。さらにCr値は低下し、退院約半年後には6.0 mg/dlまで低下した。入院期間を挟んだCr値の上昇の原因は明らかではない。漢方治療の効果判定のための前値としては、Cr値9.5 mg/dlは本来の病態から考えると高値すぎる可能性もある。しかし、外来通院期間中に限ったCr値の逆数の検討から、漢方治療前に比べて治療後の回帰直線の傾きは明らかに改善し、実際の透析導入も約5年後であった(Fig.)。

症例7は唯一の悪化例である。漢方治療開始後、本例のみ腎機能障害が悪化した原因は不明である。しかし、不安定な高血圧を合併しており、外来での血圧は収縮期126~180 mmHgであった。また勤務も多忙で、常に疲労感や種々の愁訴を訴えていた。これらが悪化の誘因であった可

能性も考えられる。

腎機能低下は電解質異常を引き起こすことが多く、NaやKなどの摂取量をコントロールしなければならないが、漢方方剤は植物由来の生薬を主原料としているため、一般にK含量が多いと推測され、長期間の漢方治療では血中K濃度に対する影響を懸念する声がある。しかし、本研究に用いた温脾湯中のK含量は $2.2 \pm 0.3$  mEq/day(未発表データ)と食物からの摂取量と比較して少なく、今回の研究においても漢方治療の前後で血清K値の変動を認めていない。また、これらの症例のなかで高カリウム血症治療薬を使用した症例はなく、漢方治療が高カリウム血症を増悪させる可能性は低いものと考えられた。その他の臨床検査所見では、血清Pi濃度が漢方治療により4.3 mg/dlから5.3 mg/dlに有意に上昇していたが、川口らが1,254名の慢性腎不全患者の臨床検査値を調査した報告<sup>25)</sup>によれば、65歳未満の患者における透析導入時の血清Pi濃度は $6.7 \pm 2.2$  mg/dlであるとされており、本研究における血清Pi濃度の変化は少なくとも腎不全の自然経過を超えた異常な変動ではなく、むしろ自然増悪の程度を抑制している可能性も考えられた。その他、肝機能などの臨床検査値に関して、いずれの症例においても漢方治療開始後に異常変動は認められなかった。

自覚症状について、われわれは温脾湯の4週間投与が慢性腎不全(保存期)患者の四肢の冷感、易疲労感などを明らかに改善することを以前に報告している<sup>10)</sup>。今回の研究では、これら自覚症状について評価していないことからデータとして示していないが、温脾湯の長期投与症例において先の報告と同様な自覚症状の改善が認められ、温脾湯によるQOL向上の可能性が示唆された。なお、温脾湯で治療した症例において、構成生薬の大黃に起因すると思われる腹部症状(腹痛、便秘、嘔気)が認められた。しかし、これらの腹部症状は内服を継続することにより1~2週間で軽快し、特に治療を必要とする程度のもではなかった。

ところで温脾湯による腎不全の進行抑制の作用機序について、臨床的には窒素代謝に対するanabolic, anti-catabolic作用やMGの低下作用に起因することをわれわれは報告した<sup>10)</sup>。また最近、透析患者に対する温脾湯の投与が四肢の冷感、便秘、易疲労感などの臨床症状を軽減するとともに、血清中のSOD様活性やMG/Cr比を低下させ、透析患者における酸化的ストレスを改善する作用も確認している<sup>11)</sup>。基礎的には、Yokozawaらが*in vitro*の実験系を用いて温脾湯の抗酸化活性について報告しており、

温脾湯とその構成生薬である大黃、さらに大黃成分のepicatechin 3-*O*-gallateに強い抗酸化活性を認めている<sup>18)</sup>。そのほかにも、5/6腎摘出ラットに対する温脾湯の投与が、糸球体細胞外基質の産生抑制、腎皮質における活性型transforming growth factor- $\beta_1$ 量の減少、腎皮質matrix metalloproteinase-1活性亢進および糸球体tissue inhibitor of metalloproteinase発現抑制<sup>19)</sup>、アポトーシス発現の保護<sup>20)</sup>などの作用を示すことが報告されており、これらの作用が腎に対して保護的に働き、腎不全の進行を抑制する可能性が考えられる。

## 結 語

温脾湯を中心とした長期にわたる漢方治療を行った慢性腎不全(保存期)患者8症例について、腎不全進行に及ぼす漢方方剤の影響について血清Cr値を指標として検討した結果、次の結論を得た。

- 1/Cr傾斜は温脾湯治療により有意に緩徐となった。他の方剤も含めた漢方治療では緩徐となる傾向にとどまった。

- 1/Crの時間変化の改善度に関して、温脾湯治療を行った5症例では“著明改善”3例、“改善”1例、“やや改善”1例であり、他の方剤も含めた漢方治療を行った8症例では“著明改善”5例、“改善”1例、“やや改善”1例、“悪化”1例であった。

- 透析導入予測時期は漢方治療前と比較し、温脾湯治療群(5例)で $206.4 \pm 126.3$ 週、漢方治療群全体(8例)で $185.3 \pm 369.7$ 週、有意に延長した。

- 漢方治療による特記すべき臨床検査値の異常または自覚症状の発現は認められなかった。

以上の成績から、温脾湯を中心とした長期にわたる漢方治療は慢性腎不全の進行抑制に有効であり、透析導入の遅延効果が期待できると考えられた。

## 文 献

1. 時 振声, 聶 莉芳, 房 定亜. 慢性腎不全の中医学的治療の概況. 中医臨床 1984; 5: 261-4.
2. 鄭 平東, 横澤隆子, 大浦彦吉. 温脾湯の改良方剤, 扶正降濁湯の腎不全ラットに対する作用. 和漢医薬学会誌 1990; 7: 61-7.
3. Yokozawa T, Suzuki N, Zheng PD, Oura H, Nishioka I. Effect of orally administered rhubarb extract in rats with chronic renal failure. Chem Pharm Bull 1984; 32: 4506-13.
4. Yokozawa T, Suzuki N, Okuda I, Oura H, Nishioka I.



- Changes in the urinary constituents in rats with chronic renal failure during oral administration of rhubarb extract. *Chem Pharm Bull* 1985 ; 33 : 4508-14.
5. Yokozawa T, Suzuki N, Okuda I, Oura H, Nishioka I. Uremia-preventive effect of rhubarb extract in rats. *J Med Pharm Soc WAKAN-YAKU* 1985 ; 2 : 344-50.
  6. 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* 1984 ; 1 : 209-17.
  7. 大浦彦吉, 鄭海泳, 横澤隆子. 実験的腎不全ラットに対する温脾湯構成和漢薬の効果. *和漢医薬学会誌* 1985 ; 2 : 351-6.
  8. 大浦彦吉, 鄭海泳, 鄭平東, 横澤隆子, 若木邦彦, 小泉富美朝. 実験的腎不全ラットに対する温脾湯の長期投与による効果. *和漢医薬学会誌* 1985 ; 2 : 365-71.
  9. 鄭平東, 横澤隆子, 大浦彦吉. 慢性腎不全ラットに対する温脾湯の効果—腎不全惹起後の影響について—. *和漢医薬学会誌* 1986 ; 3 : 83-8.
  10. 三瀧忠道, 横澤隆子, 大浦彦吉, 寺澤捷年. 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2報). *日腎会誌* 1987 ; 29 : 195-207.
  11. Ninomiya H, Mitsuma T, Takara M, Yokozawa T, Terasawa K, Okuda H. Effects of the Oriental medical prescription Wen-Pi-Tang in patients receiving dialysis. *Phytomedicine* 1998 ; 5 : 245-52.
  12. Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann Jr J. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976 ; 2 : 1326-8.
  13. 小出桂三, 越川昭三, 山根至二, 日高三郎, 関野宏, 斉藤幹郎, 金田浩, 松井則明, 浅野泰, 小高通夫, 入江康文, 中澤了一, 三條貞三, 多川 齐, 川口良人, 加藤暎一, 太田和夫, 杉野信博, 中川成之輔, 大野丞二, 小出輝, 中村一路, 高橋進, 秋葉隆, 長沢俊彦, 石田尚志, 前田貞亮, 三村信英, 笹岡拓雄, 堺秀人, 酒井糾, 日台英雄, 荒川正昭, 平沢由平, 宮村祥二, 本田西男, 柴田昌雄, 白井大祿, 南方保, 藤田嘉一, 石川兵衛, 大沢源吾, 藤見 惺. 慢性腎不全の進行抑制に対するAST-120の臨床評価—Placeboを対照とした多施設二重盲検試験—. *臨床評価* 1987 ; 15 : 527-64.
  14. 越川昭三, 小出桂三, 山根至二, 日高三郎, 小山陽子, 沢崎孝司, 高橋忠久, 関野宏, 金田浩, 浅野泰, 小高通夫, 若新政史, 入江康文, 中澤了一, 加藤暎一, 杉野信博, 三條貞三, 長沢俊彦, 川口良人, 池田隆夫, 大野丞二, 中村一路, 中川成之輔, 横張龍一, 前田貞亮, 三村信英, 石田尚志, 秋沢忠男, 堺秀人, 酒井糾, 笹岡拓雄, 平沢由平, 本田西男, 下村旭, 柴田昌雄, 石黒源之, 乾拓郎, 神田千秋, 田中宏一, 白井大祿, 内藤説也. 保存期慢性腎不全に対するAST-120の効果. *腎と透析* 1987 ; 23 : 373-81.
  15. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(1997年12月31日現在). *透析会誌* 1999 ; 32 : 1-17.
  16. 藤平健, 小倉重成. 漢方概論. 大阪: 創元社, 1979 ; 56-9.
  17. 川口良人, 和田孝雄, 二瓶宏, 杉野信博, 繁田幸雄, 黒川清, 三村信英, 酒井紀. 血液透析—透析導入基準の見直しと最近の考え方. *内科* 1993 ; 72 : 301-7.
  18. Yokozawa T, Dong E, Lui ZW, Oura H, Nishioka I. Antiperoxidation activity of Wen-Pi-Tang *in vitro*. *Nat Med* 1996 ; 50 : 243-6.
  19. 服部智久, 藤塚直樹, 黒木亮子, 進藤省一郎. 5/6腎摘モデルにおけるTGF- $\beta_1$ 産生に対する温脾湯(TJ-8117)の効果. *日腎会誌* 1996 ; 38 : 475-83.
  20. 服部智久, 藤塚直樹, 黒木亮子, 進藤省一郎. 5/6腎摘出ラットのアポトーシス発現に対する温脾湯(TJ-8117)の保護作用. *日腎会誌* 1997 ; 39 : 377-86.