

■ シンポジウム11 「慢性腎臓病CKDと関連病態の漢方治療」

S-11-1 糖尿病性腎症モデルに対する八味地黄丸の効果

横澤 隆子（富山大学和漢医薬学総合研究所）

はじめに

糖尿病性腎症は、持続的な高血糖状態によって種々の代謝異常をひき起こし、これが腎臓のメサングウム細胞に作用して、糸球体硬化へと進展していく慢性疾患である。我々は、高血糖が終末糖化産物（Advanced Glycation End-products: AGEs）の蓄積をもたらすことに着目し、実験を開始した。

臨床サイドで腎疾患や糖尿病に用いられている12種類の漢方方剤に対し、Vinsonらの方法を用いAGEs産生に及ぼす効果をスクリーニング試験した。その結果、大黃剤、駆瘀血剤、地黄剤、柴胡剤の順に活性を認め、これら方剤にはpositive controlのaminoguanidineより強い活性を示す方剤が多かった。次いで、八味地黄丸について、治療薬を指向した動物実験を行なった。

1 型糖尿病性腎症モデルを用いた検討

1 型モデルは、Wistar系雄性ラットに3/4腎摘を施し、次いでSTZ 25 mg/kg体重を腹腔内投与し作成した。八味地黄丸は、50、100、200 mg/kg体重/日の投与量を、胃ゾンデで15週間連日経口投与した。

血糖値は、投与6週目から投与量に依存して低下し、12週目以降、すべての投与群で有意に低下していた。尿蛋白排泄量は、3週目から著しく低下し、クレアチニン・クリアランスは、3週目で投与量に依存して上昇していたが、12週目から有意な上昇が見られ、15週でも同様の結果であった。15週間投与後の腎組織学的評価は、糸球体、尿細管、間質のいずれにおいても、八味地黄丸投与群で腎組織中の病変は改善し、スコア化した場合も、糸球体を中心に有意に低下していた。

2 型糖尿病性腎症モデルを用いた検討

実験には、過食、肥満、高血糖、蛋白尿、インスリン分泌不全などを呈するOLETF（Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty）ラットと、正常対照としてLETO（Long-Evans Tokushima Otsuka）ラットを用いた。血糖値の上昇を待って、22週齢まで飼育した後、八味地黄丸を先の実験と同様、50、100、200 mg/kg体重/日を32週間連日経口投与した。

血糖値は、八味地黄丸投与16週目から投与量に依存して低下し、24週では有意な低下作用を示した。血清中の総コレステロールと尿蛋白排泄量は、八味地黄丸投与群で低下し、クレアチニン・クリアランスは上昇していた。

32週目では、血清Glycosylated proteinが投与量に依存して低下し、TBARS（Thiobarbituric Acid-Reactive Substance）がわずかに低下していた。腎組織中のAGEsは投与量の最も低い50 mg群から正常値レベルにまで低下し、ミトコンドリアのTBARSレベルはすべての投与群で有意に低下し、血中より強い作用を示していた。

さらに、糖尿病性腎症進展の鍵のTGF- β_1 と細胞外基質蛋白のfibronectin、さらに酸化ストレスに関与している蛋白について、腎皮質を用いWestern blot 解析した。その結果、TGF- β_1 とfibronectin はいずれも投与量に依存して低下し、特に100、200 mg群ではnormal以下にまで低下していた。また、OLETFラットで増加した酸化ストレス関連性蛋白は、iNOSを中心に、八味地黄丸投与群で発現増加を抑制していた。なお、自然発症糖尿病モデルWBN/Kobラットを用いた検討においても、類似した結果を確認している。

まとめ

八味地黄丸は1 型、2 型いずれの糖尿病性腎症に対しても、糖代謝を中心とした改善作用に加え、優れた腎保護作用を有し、糖尿病性腎症進展を抑制する治療薬としての可能性が、実験的に明らかとなった。

略歴

1970年11月	富山大学薬学部研究生修了		授に配置換
1970年11月	富山大学薬学部附属和漢薬研究施設助手に任官	2007年4月	富山大学和漢医薬学総合研究所准教授に配置換
1974年5～11月	大阪大学蛋白質研究所蛋白質代謝部門共同研究員 須田正巳教授のもとで「糖新生の日周リズムと摂食行動に関する研究」に従事		現在に至る
1974年6月	富山大学和漢薬研究所助手に配置換	受賞	
1978年6月	富山医科薬科大学和漢薬研究所助手に転任	1986年5月	とやま賞、「慢性腎不全モデル動物の作製と和漢薬研究への応用」
1991年4月	富山医科薬科大学和漢薬研究所助教授に昇任	2009年8月	和漢医薬学会賞、「腎疾患治療薬の開発研究」
2005年4月	富山医科薬科大学和漢薬研究所薬効解析センター助教		

S-11-2 CKD患者における漢方薬追加治療の有用性

村田一知朗（岐阜大学第二内科）

当科では腎疾患治療患者に対して東洋医学（漢方薬、鍼灸）を併用する症例が増加してきている。

東洋医学を導入した当初は腎疾患の西洋医学的診断に対して漢方薬を選択する（例として糸球体腎炎→柴苓湯など）いわゆる漢方薬のEBMにそった処方をし、確かに蛋白尿の低下、ステロイド治療の補助などの効果を経験してきた。しかし一方で東洋医学の理解が深まるにつれ、疾患に対してというよりは、患者の様々な訴え、不定愁訴に対して弁証し証をたて症候の改善、崩れたバランスの改善を目的とした投薬も増加してきた。

その証をもとに処方した患者が食欲がもどったり、いわゆる元気になったり、崩れたバランスが改善すると同時に蛋白尿が低下したり、腎機能が改善したりする患者を経験し、その当時大変驚き感動したことを覚えている。

それで西洋医学的治療を既に施行されている腎機能が低下したCKD患者（eGFR60以下）に対して弁証し証をたて漢方薬を追加併用した場合の腎機能の変化について検討してみたところ、漢方薬投与開始時のeGFR値より10%以上改善した症例が全体のほぼ半数に達した。また追加投与半年前と投与開始時におけるeGFR値から一年後の予測値を求めそれよりも10%以上改善した症例が約60%であった。

半数という数字が多いか少ないかというのは微妙なところであるが、漢方薬を追加したことによって元気がなかったり、睡眠障害があったりする患者さんが、元気になり睡眠がよくとれるようになり、それに加えて透析導入までの期間が延長されたというのは（手前味噌であるが）腎臓内科医としては大変喜ばしいことである。

今回のシンポジウムではそんな患者さんの例を提示させていただきながら東西融合医学のメリットについて腎臓内科医の立場から発表させていただきたいと考える。

略歴

1993年 岐阜大学医学部卒業
2001年 岐阜大学第二内科助手
2004年 岐阜大学東洋医学講座助手
2008年 岐阜大学第二内科臨床講師
現在に至る

S-11-3 高血圧を伴ったCKDに対する漢方治療の基礎と臨床

小野 孝彦*（市立島田市民病院漢方内科・腎臓内科）

上門 弘平、森本 達也（静岡県立大学薬学部分子病態学）

野垣 文昭（市立島田市民病院腎臓内科）

慢性腎臓病（CKD）患者では、腎機能障害の低下する程度とともに心筋梗塞や脳卒中などの心臓血管病（CVD）発症のリスクが増加し、入院日数や総死亡数が高まるということが、近年になり指摘されるようになった。高血圧の存在によりCVDの罹患と死亡の危険度を増すことは従来から認識されているが、同時に高血圧は腎機能障害の長期予後を決定する因子でもある。また蛋白尿も腎予後に関連する。腎炎としての炎症・活動性が強い場合はステロイドや免疫抑制薬が用いられている。また糸球体内圧の軽減によって尿蛋白を減らすためにレニン・アンジオテンシン系阻害薬としてアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）が第一選択に近い形で用いられており、活動性糸球体腎炎のみならず、慢性障害度を呈する症例にも使用されている。日本腎臓学会と日本高血圧学会との共同による「CKD診療ガイド高血圧編」ではCKDにおける降圧目標として130/80mmHg未満が示されている。七物降下湯は熄風剤に分類される処方であり、大塚敬節先生の創方にて工夫された状況が「症候による漢方治療の実践」（1963年、南山堂発行）に詳しく、その使用目標として「疲れやすく、最低血圧の高いもの、尿中に蛋白を証明し、腎硬化症の疑のあるもの、腎炎のための高血圧症」との解説があり参考になる。今日、指摘されているCKD-CVD連関に半世紀も前に着目し、処方を工夫された点に感慨を覚えるが、それは全人的治療を旨とする漢方医学の特徴を背景にした思考過程によるものであろうと推測される。この四半世紀、強力な降圧作用を有する治療薬が次々に臨床現場にもたらされるとともに、漢方薬の降圧作用がかすんでしまった感もあるが、今日的な七物降下湯のCKD治療の可能性について検討した。

まず進行期の慢性腎炎に相当する動物モデルを用いて基礎的検討を行った。ラットの片方の腎臓を摘出後に、抗胸腺細胞抗体を投与し、不可逆進行型腎炎モデルを作成した。ランダムにsham手術群、disease control群、七物降下湯（ツムラ社製TJ-46原末500 mg/kg BW）投与群に振り分けた。投与は飲水中に混じて行い、飲水量を確認することで調整した。抗胸腺細胞抗体投与の1週間後から16週間まで薬剤を投与し、血圧の変動を観察した。その結果、観察期後半の10週から16週の期間において、disease control群はsham手術群より収縮期血圧は高値であり、七物降下湯投与群ではsham手術群と同レベルに安定した。また治療群では血中尿素窒素の有意な抑制と尿素窒素クリアランスの有意な改善をみた。さらに残存糸球体の腫大抑制効果を認めた。

次にこの1年6ヶ月間に、七物降下湯（TJ-46）で治療を行った患者のうち非糖尿病で高血圧を伴ったCKD患者10症例の経過をretrospectiveに解析した。6例は半年以上の投与後観察が可能で、うち5例では先行するARB治療の後に七物降下湯を開始していた。6例中4例で血圧値あるいは血清クレアチニン値における評価で有用性を認め、2例では不変であった。尿蛋白陽性であった4例のうち1例で減少し、他は不変であった。留意すべきこととして、治療期間が6か月に満たない4例のうち2例では、1例が軟便をきたして継続できず、別の1例では食前服用で腹部膨満感を生じて継続できなかった。逆に継続できた症例のうち1例は食前服用から食後に切り替え、収縮期血圧が144から126mmHgに安定した。まとめとして、炎症が乏しくなった慢性腎炎硬化進行期や腎硬化症ではARBとの併用で七物降下湯の有用性が期待されるが、今後さらに臨床評価を積み重ねることが必要である。動物実験では治療薬の自由な摂取時間であり、臨床でも食後服用にて有効性は変わらない可能性がある。

略歴*

1982年 滋賀医科大学医学部卒業
1992年 京都大学医学部第三内科（現 循環器内科）助手
2003年 静岡県立大学薬学部教授
2009年 市立島田市民病院漢方内科・腎臓内科部長
現在に至る

S-11-4 透析患者の漢方療法

室賀 一宏（黒河内病院内科）

透析療法は、第二次世界大戦後に発達した治療方法であり、東洋医学の成立した2000年前には考えられなかった医療である。患者は透析をすること以外健常者と同等の生活を送ることが基本的に可能だが、透析が愁訴の原因となる場合がしばしばみられる。近年、東洋医学会や透析医学会でも透析患者の漢方治療の報告がみられる。これらの報告はこむら返り、関節痛、皮膚掻痒症、貧血、便秘に関するものの頻度が高い。

無尿に近い透析患者での、薬物の代謝、排泄に関してのデータは殆どみられない。米田らが芍薬甘草湯の動態について報告しているが、完全に解明されてはいない。また、漢方薬投与と血清カリウムの上昇を関連づけられることがあるが、飲食が原因で上昇することが多く、漢方薬が原因となることは少ない。しかし、単にエキス中のカリウム含有量が少なくても、高カリウム血症になる症例もみられるので注意は要する。

透析患者の病態の評価として、虚証、寒証、腎虚、気虚、血虚、水毒、瘀血と分類される症状が多いと川嶋は報告している。腹証では木下らが小腹不仁、心下痞硬、腹部動悸、腹部膨満感が比較的頻度が高いと報告している。

日頃の管理の中で、しばしば遭遇する愁訴について概説する。下肢の筋痙攣の予防及び治療に関しては、芍薬甘草湯が有名であり広く用いられている。透析中のこむら返りのみならず、透析日の夜間就寝中のこむら返りにも有効である。ただし、透析患者には裏寒が隠れていることが多いので、芍薬甘草附子湯でないとも効果をみない症例もある。その他、五苓散も効果をみる場合がある。骨、関節痛も高頻度の訴えであるが、特別な処方はない。附子の量を調整すると効果を上げることはよく経験する。

貧血は、エリスロポエチンの登場でかなり管理が容易になった。しかし、中にはエリスロポエチン不応性の患者がおり、十全大補湯や人参養栄湯が用いられる。皮膚掻痒症も殆どの患者が経験する症状の一つで、漢方薬を上手く用いると症状を軽減できる。四物湯または黄連解毒湯関連処方の使用頻度が高い。

倦怠感も、時にみられる症状である。腎虚と血虚が病態的には考えやすい。十全大補湯が、ファーストチョイスとして用いられる。

シャントトラブルに関しては、駆瘀血剤を用いると閉塞を予防できるとの記載はしばしばみるが、私は経験がない。

頭痛もよく見られる愁訴である。特に維持透析導入前後の不均衡症候群の予防には五苓散が用いられる。維持透析になって暫くした後でも、五苓散は有効な処方であり、試みる価値がある。

透析中の血圧維持は、透析効率や徐水量を得るために重要である。低血圧は体外循環を維持する血液透析では予防する必要がある。川嶋は、五苓散を投与することにより除水中の血管内リフィリングを促進し、低血圧を予防できることを報告している。

口渇感は飲水制限があるため、日常的に悩まされることが多い症状である。白虎加人参湯や麦門冬湯で症状が軽減し体重管理が容易になる傾向がある。便秘は、体内の水分量をギリギリまで落としている透析患者では、高頻度にみられる症状である。大黄甘草湯は勿論、潤腸湯や麻子仁丸のような滋潤作用のある処方もあるが、煎薬になるためか温下剤の報告はない。

以上、透析患者で行われている漢方療法の概略を述べた。

略歴

1988年 獨協医科大学卒

1996年 東京医科歯科大学院卒

東京医科歯科大学第2内科入局後、土浦協同病院

青梅市立総合病院、都立府中病院を経て、

黒河内病院勤務

東京医科歯科大学臨床准教授、日本大学医学部兼任講師

S-11-5 CKDと血管内皮機能障害の関連と漢方治療の介入

後藤 博三（富山大学大学院医学薬学研究部和漢診療学講座）

〔目的〕

これまで我々は、動脈硬化の初期病変である血管内皮機能障害を反応性充血で評価し、漢方薬の血管内皮機能に及ぼす影響を検討してきた。一方、近年慢性腎臓病と心血管疾患の関連が注目されていることから、今回、血管内皮機能と推算GFR（eGFR）値との関連を検討し、桂枝茯苓丸の血管内皮機能に及ぼす影響を作用機序を含めて検討したので報告する。

〔方法〕

対象はメタボリックシンドローム関連因子を一因子以上有する患者31名（平均年齢 60.2 ± 11.2 歳、男性12名、女性19名）。桂枝茯苓丸（院内製剤、6 g/日）を4週間投与し、投与前後でEndo-PAT2000™（Itamar Medical, Israel）を用いて、reactive hyperemia peripheral arterial tonometry（RH-PAT）indexを測定した。また、開始時の血中Cr値からeGFR値を算出し、RH-PAT indexとの相関を検討した。さらに、血圧、体重および血液中の種々の因子（血糖、中性脂肪、遊離脂肪酸、高感度CRP等）を測定し作用機序に関して検討した。

〔結果〕

桂枝茯苓丸投与前のRH-PAT indexとeGFR値との間に正の相関を認めた（ $\rho = 0.389$, $P = 0.031$ ）。桂枝茯苓丸投与前に比較して4週間後には、RH-PAT indexは 1.80 ± 0.41 から 2.00 ± 0.56 へ有意に増加（改善）した（ $P = 0.015$ ）。血圧、体重および血液中の種々の因子を桂枝茯苓丸の投与前後で比較したところ、血中遊離脂肪酸が $558.9 \pm 245.4 \mu\text{Eq/l}$ から $478.3 \pm 195.4 \mu\text{Eq/l}$ と有意に減少した（ $P = 0.031$ ）。また、血中Malondialdehyde（MDA）も $7.73 \pm 3.65 \text{ nmol/ml}$ から $6.65 \pm 3.32 \text{ nmol/ml}$ と有意に減少した（ $P = 0.026$ ）。特に、eGFR値が $70 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 以下あるいは尿蛋白陽性であった9症例を他の22例と比較したところ、RH-PAT indexは 1.57 ± 0.32 から 1.95 ± 0.62 と著しく改善した。

〔考察〕

近年、eGFR値と心血管疾患との関連が明らかにされているが、今回の検討から、eGFR値と血管内皮機能との間にも相関があることが示唆された。血管内皮機能は動脈硬化の初期病変として重要である。また、機能障害は可逆的で、治療により鋭敏に反応することから、西洋薬に比べ薬効の緩徐な漢方薬などの評価には優れた指標であると考えられる。

桂枝茯苓丸の4週間の内服で、RH-PAT indexは有意に改善した。作用機序の検討のため、血中の種々の因子を測定したところ、遊離脂肪酸とMDAの低下を認めた。遊離脂肪酸はメタボリックシンドロームにおいて重要な因子で、近年直接血管内皮機能障害を有するという報告もある。今回同時に測定したインスリン抵抗性に変化が認められなかったことから、桂枝茯苓丸が遊離脂肪酸の産生や代謝へ直接影響を及ぼしている可能性がある。MDAの低下から、これまでも報告があるように、桂枝茯苓丸の抗酸化作用が示唆される。その結果、血管内皮機能を改善した可能性がある。一方、腎機能が軽度低下した症例でeGFR値の改善が著しいことから、CKD早期の血管内皮障害に桂枝茯苓丸が有効である可能性がある。

〔結論〕

メタボリックシンドローム関連因子を有する患者において、血管内皮機能とeGFR値は相関し、桂枝茯苓丸が血管内皮機能を改善することが示唆された。作用機序として、桂枝茯苓丸による血中遊離脂肪酸減少と抗酸化作用の関与が示唆された。

略歴

1987年 富山医科薬科大学医学部医学科卒業
2001年 富山医科薬科大学和漢薬研究所漢方診断学部門客員助教授
2006年 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）和漢診療学講座助教授（現 准教授）
2008年 富山大学附属病院・診療教授を併任
現在に至る