

人參養榮湯と蛋白尿

乾 明夫¹⁾、榊 弥香¹⁾、網谷 東方^{1,2)}、雑敷 孝博³⁾

1) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座

2) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心身内科学

3) 医療法人松柏会 Tsukasa Health Care Hospital

(つかさヘルスケアホスピタル)

腎機能障害は現代医学の大きな命題であり、糸球体腎炎に加えて高血圧、糖尿病、肥満、高尿酸血症など多くの疾患に合併する¹⁻³⁾。腎障害が進行すると腎不全に至り、尿毒症から血液・腹膜透析を余儀なくされる。腎不全は患者のQOLを著しく損ねるだけでなく、血液透析は医療経済上も重要な問題となっている。糖尿病性腎症がその原因のトップを占め、予後が不良であることが知られている³⁾。

米国では2050年に3人に1人が糖尿病に罹患し、その3人に1人が末期腎障害を発現すると予想されている²⁾。腎不全に対する血液透析治療は、世界的にもその需要を満たしていない現況にある¹⁾。アジアではおよそ1/3の患者が、またアフリカでは16%のみが、透析治療の恩恵を受けているに過ぎないという¹⁾。

糖尿病性腎症が進行すると、顕性蛋白尿やネフローゼ症候群を呈するに至る³⁾。腎機能廃絶まで、その時間的猶予は限られることになる。現今の治療は、減量・良好な血糖コントロール、蛋白制限、また高血圧に対しては減塩、ACE阻害薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の投与、さらに併存する高脂血症・貧血・高カリウム血症・骨代謝の是正などである。人工腎臓の小型化、腎移植医療の一層の発展、幹細胞移植・再生医療など、新たな治療法の開発が待ち望まれている¹⁾。

人參養榮湯は、体力低下・全身倦怠感・食欲不振・寝汗・冷え症・貧血(ICD-10)に用いられる補剤である。著者らは最近、50歳代後半の女性で人參養榮湯の適応を満たし、顕性蛋白尿の改善が認められた症例を経験した。症例は摂食障害に長年罹患し、高度の痩せと過食・嘔吐を生じていた。体力低下・倦怠感・軽度の貧血を認め、人參養榮湯の投与が開始された。既往では明らかな腎機能障害や蛋白尿・血尿の指摘はなく、腎障害の成因は明らかではないが、長期にわたる低栄養状態、異化に伴う高尿酸血症、嘔吐など腎前性の要因が加味したものと思われた。

人參養榮湯の投与により、症状の一部改善が認められたが、体重増加は限局的であった。しかし、投与前の尿蛋白

陽性所見が、人參養榮湯の年余にわたる投与経過の中で、徐々に減少が認められた(表)。あわせて、血中クレアチニンレベルの減少傾向が認められ、腎機能の一部改善が示唆された。血中コレステロールは明らかに低下し、また経過の中で貧血の改善傾向も認められた。本症例は栄養状態を改善させることにより、なお腎機能の改善・維持がなされると考えられ、人參養榮湯の投与、カリウムの補充、認知行動療法などを継続している。

人參養榮湯の作用機序に関しては明らかでないが、動物実験ではピューロマイシンによるネフローゼタイプの腎障害の蛋白尿改善作用が報告されている(図)⁴⁾。ラットを用いたこのモデルでは、ヒトの微小変化型ネフローゼ症候群に類似しているという。人參養榮湯には脂質代謝改善作用や血小板凝集抑制作用などが報告され、腎障害改善作用が期待されてきた⁴⁾。伊藤らのラットモデルでも、コレステロール・中性脂肪低下作用、血小板凝集抑制作用が確認され、ネフローゼ症候群の増悪・進展を抑制する可能性が考えられた(図)。また血中トロンボキサンB₂は有意に低値を示し、血小板凝集を引き起こすトロンボキサンA₂の産生を抑制した可能性が示唆された⁴⁾。ネフローゼ症候群に対しては、抗血小板薬であるジピリダモールなどが尿蛋白減少作用を期待して使われてきたが、現在は推奨グレードC2とされている⁵⁾。

また全身性エリテマトーデス(SLE)モデルであるMRL/lpr マウスに対する治療効果が報告されている^{6,7)}。MRL/lpr マウスは加齢とともに蛋白尿、皮膚炎、脱毛などを生じ、6ヵ月前後という短命で死亡する。人參養榮湯は単独投与でその発症を抑制し、蛋白尿を減少させ、寿命を有意に延長させた。また、プレドニゾロンとの併用投与によりその効果を増強し、抗DNA抗体価をプレドニゾロン単独投与よりも抑制した。人參養榮湯がループス腎炎を含めたSLEの予後の改善に繋がるかどうか、臨床研究が待たれるところである。

漢方薬も補中益気湯、防己黄耆湯などが、慢性腎障害患

者に用いられてきた。その有効生薬としては黄耆が重要とされ、高齢者の慢性腎障害(クレアチニン)やタンパク尿を改善したと報告されている⁸⁾。黄耆は人參養榮湯の構成生薬でもあり、本症例における効果の一翼を担う可能性も考えられた。

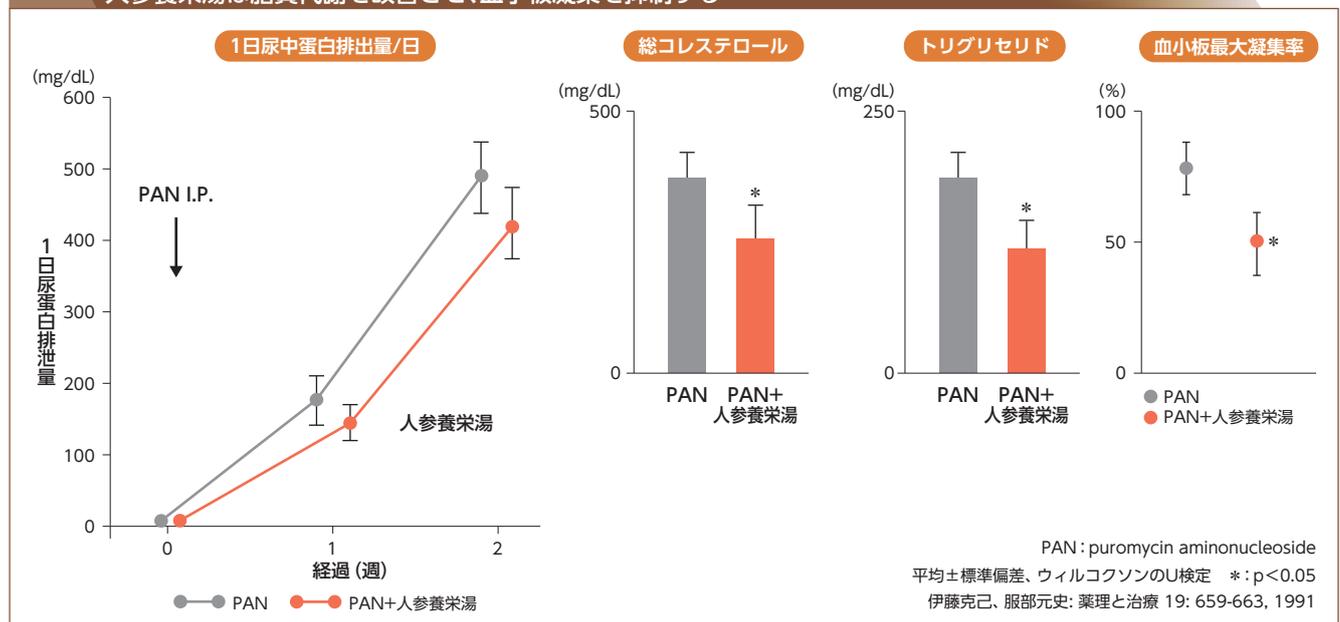
慢性腎障害・腎不全は、従来より悪液質を来す代表的な疾患の一つとされてきた^{9,10)}。それゆえ、人參養榮湯の適応を満たす症例は、少なからず存在すると考えられる。今後、腎障害・蛋白尿に及ぼす人參養榮湯の総合効果を長期に観察し、症例を集積して検討していく必要がある。

表 臨床経過(症例 50代後半女性 当院初診 X-2年7月25日)

人參養榮湯はX-3年12月に投与され(7.5g/日)、その前後の2年余りの検査成績(血中クレアチニン、尿素窒素(BUN)、総コレステロールおよび尿蛋白-尿クレアチニン比U-TP/U-Cr)の推移を示す。

	人參養榮湯															
	X-3年 10月26日	X-2年 1月4日	X-2年 2月1日	X-2年 3月27日	X-2年 5月31日	X-2年 7月5日	X-2年 9月6日	X-2年 11月1日	X-1年 1月10日	X-1年 3月14日	X-1年 5月30日	X-1年 7月18日	X-1年 9月19日	X-1年 11月21日	X年 1月30日	X年 3月19日
血中クレアチニン (mg/dL)	2.94	2.43	2.07	2.00	2.64	2.39	2.03	2.28	1.91	1.88	1.94	2.02	2.13	2.03	1.78	2.05
BUN (mg/dL)	17.10	18.70	10.20	11.40	14.80	8.10	14.20	20.20	13.40	23.30	18.30	17.30	14.90	17.90	18.00	20.10
U-TP/U-Cr (g/gCr)	0.61	0.44	0.41	0.41	0.29	0.26	0.39	0.42	0.52	0.34	0.44	0.23	0.23	0.38	0.3	0.43
総コレステロール (mg/dL)	372	335	289	263	257	208	233	253	264	221	222	203	229	248	240	247
ヘモグロビンHb (g/dL)	10.1	11.1	9.8	8.9	8.5	10.1	12.2	11.8	12.9	11.8	11.7	11.4	11.9	12.8	12.1	11.7

図 ネフローゼ症候群モデル(ピューロマイシン:ラット)における人參養榮湯の尿蛋白減少効果: 人參養榮湯は脂質代謝を改善させ、血小板凝集を抑制する



【参考文献】

- Huff C.: How artificial kidneys and miniaturized dialysis could save millions of lives. Nature. 2020 Mar; 579(7798): 186-188. doi: 10.1038/d41586-020-00671-8. PMID: 32161392.
- Won PJ: Diabetes Prevention: the key to reducing end-stage kidney disease. Diabetes in Control. Sep 1, 2020
- 日本腎臓学会編. 生活習慣病からの新規透析導入患者の減少に向けた提言 58: 1-43, 2016
- 伊藤克己、服部元史: ラットピューロマイシン・アミノヌクレオシド腎症に対する人參養榮湯の効果. 薬理と治療 19: 659-663, 1991
- 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 56: 1-99, 2014
- Nakai S, et al.: Treatment effect of a traditional Chinese medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-youei-to), on autoimmune MRL/MP-lpr/lpr mice. Int J Immunopharmacol. 1993 Jul; 15(5): 589-96. doi: 10.1016/0192-0561(93)90076-b. PMID: 8375941.
- Zhou NN et al.: Combined treatment of autoimmune MRL/MP-lpr/lpr mice with a herbal medicine, Ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: Ninjin-youei-to) plus suboptimal dosage of prednisolone. Int J Immunopharmacol. 1994 Oct; 16(10): 845-54. doi: 10.1016/0192-0561(94)90058-2. PMID: 7843856.
- 伏見 章 (ほか): 慢性腎臓病(CKD)に対する黄耆末の使用経験. 日東医誌 68: 324-332, 2017
- 乾 明夫: がん緩和医療と人參養榮湯. phil漢方 71: 13-17, 2018
- Suzuki H, Inui A et al.: Ghrelin and cachexia in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2013; 28(4): 521-526. doi: 10.1007/s00467-012-2241-6