

# 腎疾患と和漢薬

## 小児慢性腎炎の治療法に関する研究 小児慢性腎炎の治療法に関する研究

成田光陽, 青柳一正, 永瀬宗重, 宮崎三弘, 石田 裕

我々はメチルグアニジン(MG)が活性酸素により産生することを見出し, ネフローゼ惹起物質がMG産生を増加させることより活性酸素が腎障害と関連していることを見出した。またサイコサポニンにMG産生抑制作用を認め, 柴苓湯をステロイド減量, 離脱困難例に用い, 7例でそれが可能となった。またMG抑制作用の知られる大黃甘草湯を腎不全20例に用い, BUNの有意な低下を認めた。

柴苓湯, 大黃甘草湯, 活性酸素, ネフローゼ, 腎不全

### 1. 序言

和漢薬のうち柴苓湯にはネフローゼ症候群の治療として用いられているステロイドの減量ないし中止を可能とする作用が報告されている<sup>1)</sup> また, 大浦らは<sup>2)</sup>大黃並びに大黃含有方剤を保存期腎不全患者に用い, BUNおよび血中メチルグアニジン(MG)の低下することを報告している。我々もこれらの薬剤の臨床効果を検討した。一方, 我々は強力な尿毒症起因物質と考えられてきた, 前記のMGの産生機序を研究し肝細胞中で産生されるMGは活性酸素によるものであることを見出した(図1, 図2)<sup>3,4)</sup>

活性酸素はプロスタグランジン等の生体機能の調節を司る物質の合成に重要な役割を演じているが, 一方, 酸素毒性として知られる種々の毒性を持ち, 近年, 炎症, 発癌, 動脈硬化等の発症に重要な役割を演じていることが報告されている。

腎疾患においても, 虚血性急性腎不全の発生において活性酸素の発生が重要な役割を有するという報告を初めとして, HgCl<sub>2</sub>, フェナセチンによる腎障害にも活性酸素が重要であることが示唆されている。また, 活性酸素の発生を起こすアドリアマイシンがネフローゼ症候群や巣状糸球体硬化症を起こし, シスプラチナやグ

ラモキソンも腎障害を起こす。最近ではハイドロキシルラジカルのスキャベンジャー(消去剤)であるDMSO(dimethyl sulfoxide)が受身Heymann nephritisの蛋白尿を減少させることやacute nephrotoxic nephritisの蛋白尿がcatalaseやSODで減少することなどが報告されている。また腎不全患者が酸化的ストレスにさらされていることも報告されている。

我々はこの系を用いて, 細胞の活性酸素発生を増減させる物質を検索したところ, アデノシンが $\mu\text{M}$ のオーダーでMGの産生を減少させ, アデノシンポテンシエーターであるdipyridamole, dilazepやtrimetazidine(本剤は, dilazepに構造が似ているがアデノシンポテンシエーターとしての検討はなされていない)にその増強作用があることが判明した(図3)<sup>4)</sup> これら3つの薬剤は人間の腎炎で蛋白尿減少効果を有することが報告されている。

このような実験結果からアデノシン受容体による活性酸素産生調節機構が示唆されたが, すでに好中球の系においてはアデノシンが活性酸素の産生を抑制することが報告されていた<sup>5)</sup> このように種々の細胞系でこのようなことが生ずるとすると, 肝細胞系でも腎の細胞で起こる

筑波大学臨床医学系 内科

Mitsuharu Narita

Department of Internal Medicine, Institute of Clinical  
Medicine, University of Tsukuba

ことを検出することが可能ではないかと考えられた。そこでラットにネフローゼを惹起することが知られているピューロマイシンアミノクレオシド(PA)を肝細胞に加え、MG産生に対する効果を調べた。PAはアデノシンのアナログであり、antagonistとして働くことが期待されたが、PAはMGの産生を図4のように増加させた。なお各種のアデノシンアゴニスト、アデノシンポテンシエーターはPAによるMGの産生増加を阻害した(図4)<sup>4)</sup>これらの薬剤は、ラットのPAネフローゼを阻止することが報告されている。また我々がPAが活性酸素の発生を促進することを発表(1985, 10月)したのち、1986年4月にラットのPAネフローゼが、SODやアロプリノール等により活性酸素を抑えてやると蛋白尿が著明に抑制されるとの報告がなされている<sup>5)</sup>

そこで、柴苓湯の有効成分であるsaikosaponinの活性酸素に対する作用について検討を加えてみた。

## 2. 対象・方法

- A. 柴苓湯のネフローゼ症候群に対する効果は、ステロイド剤減量によりネフローゼの再発をおこす患者に用いた。柴苓湯エキス(津村順天堂)9.0g/日を投与した。
- B. 入院中の腎不全患者20名に大黃甘草湯エキス(津村)7.5g/日を投与した。投与前2週間の観察期をとった。
- C. Wistar系ラットより得た浮遊肝細胞に各種サイコサポニンを加え、MGの産生を測定した。

## 3. 結果

- A. 微小変化群(4名)、FPGN(2名)がステロイド剤からの離脱または減量に成功した。内には、長期にわたりステロイド剤からの離脱が困難であった患者も含まれる。
- B. 血中クレアチニンは投与前 $4.91 \pm 0.38$

であり4週間の投与後も $4.98 \pm 0.42$ と有意差はなかったが、BUNは $67.7 \pm 4.7$ から4週間後には $61.9 \pm 4.6$ と有意( $P < 0.05$ )に減少した。

- C. 柴胡サポニンの粗抽出物(a: 9.6%, c: 4.7%, d: 5.7%, b<sub>1</sub>: trace, b<sub>2</sub>: 0.16%), 及び saikosaponin-C 又は d の効果は図5に示すごとくであった。またPAにより促進するMG産生はサイコサポニン-dで阻害された(図6)。

## 4. 考察

柴苓湯のネフローゼ症候群に対する効果は、ステロイド剤の減量により頻回にわたり再発していたFPGNの患者がス剤の中止が可能になったことは有効性を示唆している。しかし必ずしも全ての患者で有効であるわけではなく、現時点ではス剤の減量が困難な患者に試みてみる一つの方法と考えられる。

大黃甘草湯はBUNの低下が認められ、その効果は窒素代謝がアナボリックに傾くと考えられている。また大浦らのMGが低下するという報告は、腎不全患者が酸化ストレスにさらされていることを考えると興味深い。

柴胡サポニンが活性酸素の発生を阻害することは、PA誘発ネフローゼがサイコサポニン-dで阻害される<sup>7)</sup>との報告と合わせると興味深いものがある。活性酸素が細胞機能を調節するプロスタグランディとの代謝と密接に関連していることもSaiko剤の作用と関連していることも考えられる。

## 5. 文献

- 1) 矢崎雄彦: 小児ネフローゼ症候群に対する柴苓湯の臨床効果. *Pharma Medica* 2: 19-23, 1988.
- 2) 三猪忠道, 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). *日本腎臓学会誌* 27: 195-207, 1987.

- 3) Nagase S., Aoyagi K., Narita M.,  
Tojo S.: Active oxygen in  
methylguanidine synthesis.  
Nephron. 44:299-303, 1986.
- 4) Aoyagi K., Nagase S., Narita M.,  
Tojo S.: Role of active oxygen  
on methylguanidine synthesis  
in isolated rat hepatocytes.  
Kidney Int 32 (Suppl. 22): 229-  
232, 1987.
- 5) Bruce N., Cronspein B.N., Karmer  
S.B., Weissmann G.D., Hirschorn  
R.: Adenosine: A physiological  
modulator of superoxide anion  
generation by human neutrophils.  
J Exp Med 158:1160, 1983.
- 6) Diamond J.R., Bonventre J.V.,  
Karnovsky M.J.: A role for oxygen  
free radicals in aminonucleo-  
side nephrosis. Kidney Int 29:  
478-483, 1986
- 7) Abe H., Orita M., Konishi T.,  
Arichi S.: Effect of saikosapo-  
nin-d on aminonucleoside  
nephrosis. Jpn J Pharma 38:  
221, 1985.

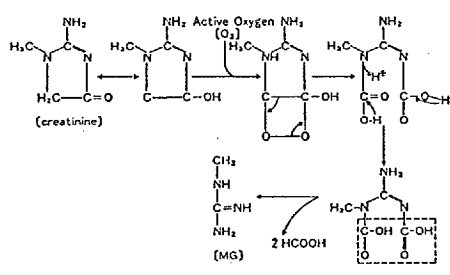


Fig. 1. Active oxygen in methylguanidine synthesis from creatinine

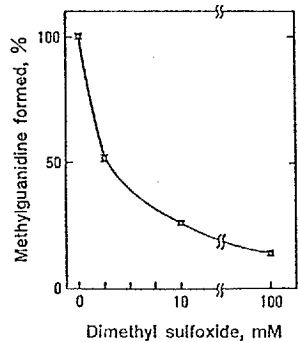


Fig. 2. Inhibitory effect of dimethyl sulfoxide on methylguanidine synthesis in isolated rat hepatocytes

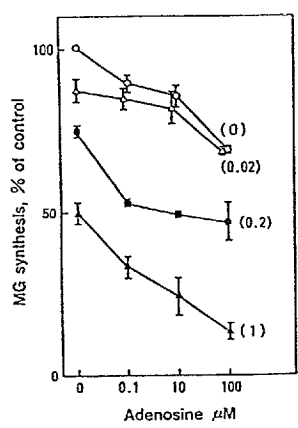


Fig. 3. Co-operative effect of adenosine and dipyrindamole on methylguanidine biosynthesis in isolated rat hepatocytes. The concentration of dipyrindamole is described in ( ) as mM

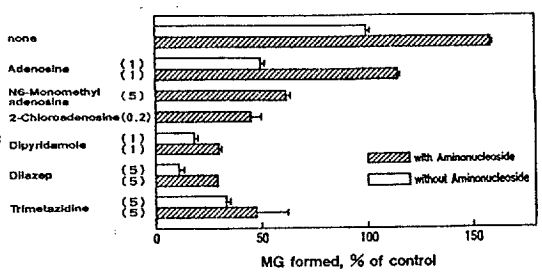


Fig. 4. Effect of puromycin aminonucleoside (1.9mM) on methylguanidine synthesis in isolated rat hepatocytes and its inhibition by adenosine, adenosine agonists and its potentiators

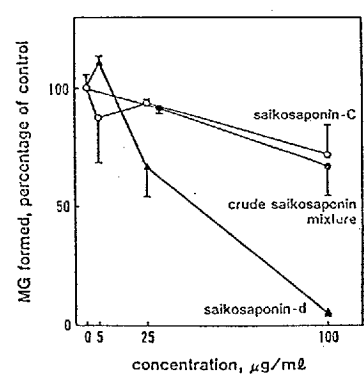


Fig. 5. Effect of various Saikosaponins on methylguanidine in isolated rat hepatocytes

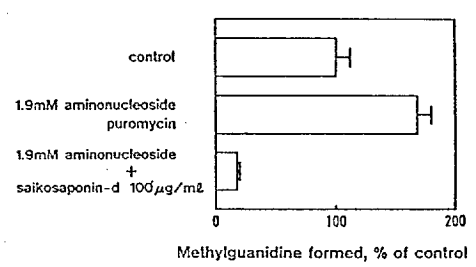


Fig. 6. Effect of Saikosaponin-d on methylguanidine synthesis stimulated by puromycin aminonucleoside in isolated rat hepatocytes



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



我々はメチルグアニジン(MG)が活性酸素により産生することを見出し、ネフローゼ惹起物質がMG産生を増加させることより活性酸素が腎障害と関連していることを見出した。またサイコサポニンにMG産生抑制作用を認め、柴苓湯をステロイド減量、離脱困難例に用い、7例でそれが可能となった。またMG抑制作用の知られる大黄甘草湯を腎不全20例に用い、BUNの有意な低下を認めた。