

ウラジログシエキス

森山 学 宮澤 克人 鈴木 孝治

金沢医科大学泌尿器科学*

要旨：尿路結石症の薬物療法としては溶解療法や排石促進療法などが一般的である。溶解療法は結石の成分や罹患者の尿の性状に合わせて薬品を選択することで結石の凝集成長を抑制する特異的な治療法であり、結石成分が不明である場合や複数の成分を有する場合など非特異的な尿路結石症に対しては確立していない。本稿では結石の成分にあまりとらわれることなく尿路結石症全般における治療薬として古くから用いられているウラジログシエキスに関してこれまでの報告や培養細胞・動物モデルを使ったわれわれの基礎的な検討結果を踏まえ、その排石促進効果や期待される再発予防効果に関して概説する。

key words ウラジログシ, 尿路結石, 活性酸素

はじめに

ウラジログシ (*Quercus salicina* Blume/*Q. stenophylla* Makino) はブナ科に属する常緑喬木であり (図1), 自生地は暖帯であり本州では宮城県, 新潟県以南, 四国, 九州, 沖縄や済州島, 台湾などにも分布している。ウラジログシの葉はわが国において古くから民間薬として尿路結石症の治療に使用されてきた。ウラジログシエキスの結石に対する効果としては従来, 燐酸カルシウム結石への溶解作用¹⁾ や絹糸核膀胱結石形成ラットへの経口投与による膀胱結石形成抑制²⁾ や排石促進効果などに加えて消炎作用³⁾ や利尿作用が報告されている。医療用医薬品としては, 1969年に日本新薬(株)が, 腎結石・尿管結石の排出促進剤としてウラジログシエキスを製剤(カプセル)化したウロカルン[®]を開発し, 製造販売承認の取得後, 同年販売が開始されて以来臨床の現場で広

く使用されるようになり, 2005年には錠剤も発売されている。

尿路結石症の基礎研究では最近, 尿中尿酸によ



図1 ウラジログシ (*Quercus salicina* Blume/*Q. stenophylla* Makino)

Extract of *Quercus salicina* Blume / *Q. stenophylla* Makino
Manabu Moriyama, Katsuhito Miyazawa and Koji Suzuki
Kanazawa Medical University, Department of Urology

key words : *Q. stenophylla* Makino, urolithiasis, Superoxide

* 河北郡内灘町大学 1-1 (076-218-8145) 〒 920-0293

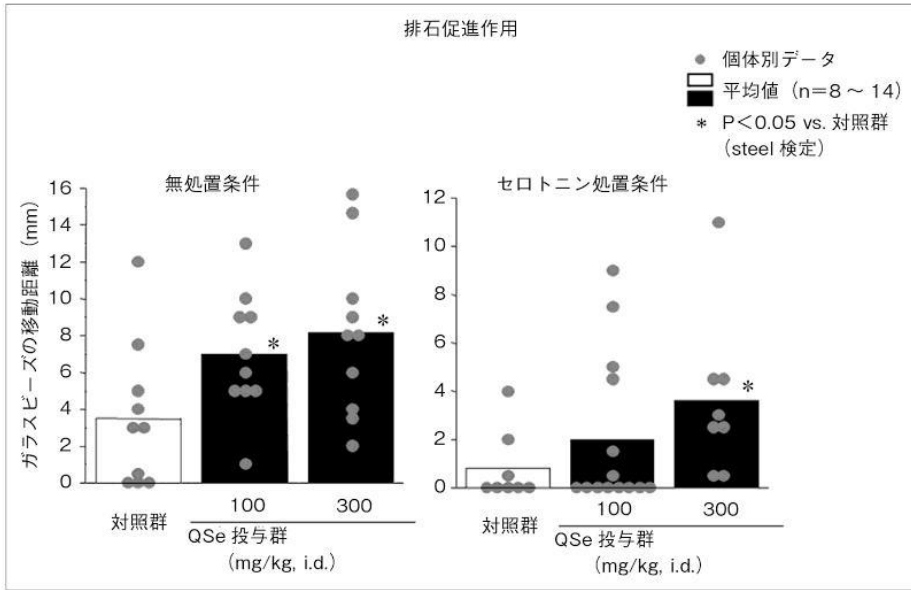


図2 ラット上部尿管に導入した人工結石（ガラスビーズ）の移動に対するウラジログシエキス（QSe）の効果（文献2より引用）
ウラジログシエキス 100mg/kg または 300mg/kg を十二指腸内に投与し、3 時間後にガラスビーズの移動距離を測定した。

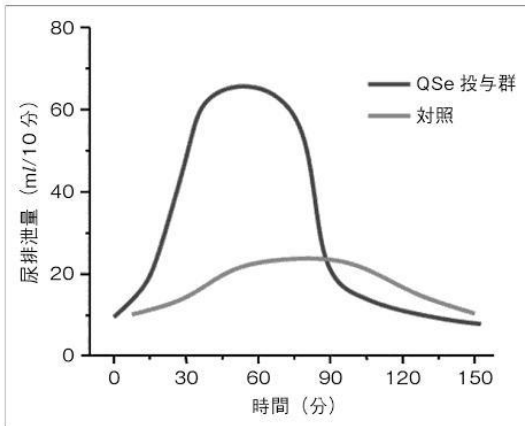


図3 ウラジログシエキス（QSe）投与後の尿排出動態（文献8より引用）
上部尿路結石患者に水 500ml を与え、ウラジログシエキス（QSe）投与後の尿排出動態を非投与時（対照）と比較した。

る尿管上皮細胞への細胞傷害や炎症作用との関連、また尿酸との接触による活性酸素の産生や酸化ストレスが尿路結石症の発症・再発に強く関係しているという報告が散見されており⁴⁻⁶⁾、従来報告されていたウラジログシエキスの作用に加え、最近われわれが確認した尿管上皮細胞への尿酸による細胞障害に対する防御能や尿酸カルシウム結晶の凝集成長に対しての直接効果を踏まえ、ウラジログシエキスの尿路結石症での排石促

進および再発予防効果に関する可能性についてまとめてみた。

I 排石促進効果

尿路結石に対して排石促進効果を期待する場合、尿管蠕動運動の促進・尿管の弛緩による排石抵抗の減弱化と利尿作用による前負荷の増大などが考えられる。ウラジログシエキスには尿管蠕動運動の促進⁷⁾ならびに利尿作用による前負荷の増大の効果⁸⁾が報告されている。麻酔下のラット上部尿管に人工結石（直径0.6～0.8mmの球状ガラスビーズ）を導入したラット尿管結石モデルにおいて、無処置条件と0.1 μMセロトニン溶液（40ml）を局所尿管に適用する条件を設け、それぞれの条件でウラジログシエキス 100mg/kg または 300mg/kg を十二指腸内に投与し、3 時間後にガラスビーズの移動距離を測定した。その結果、セロトニン処置群および無処置群のいずれにおいてもウラジログシエキス投与では、対照群に比してガラスビーズの移動を有意に促進したことが報告されている（図2）。また、ウラジログシエキスはラット摘出尿管平滑筋標本において蠕動運動を抑制することなく基礎張力を低下させることが報告されており⁷⁾、上記の動物モデルや臨床

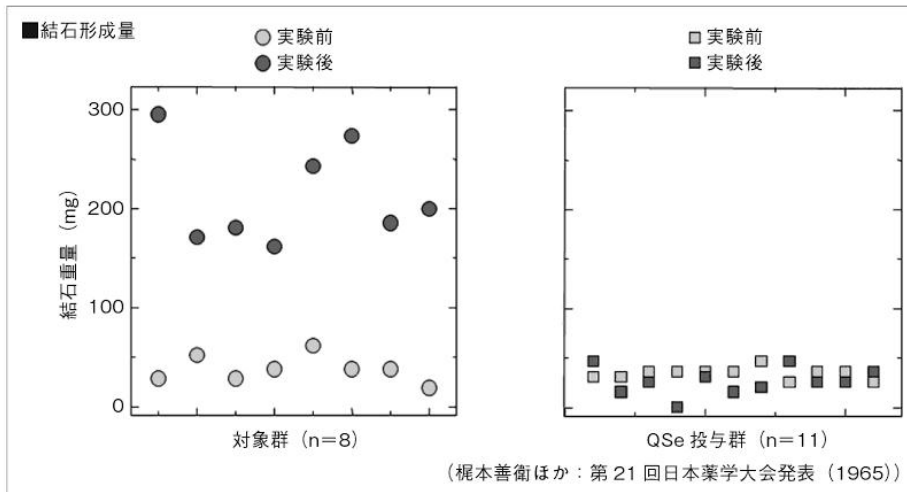


図4 ウラジログシエキス (QSe) の結石発育抑制作用 (ラット)

で認められる結石排出促進効果に尿管平滑筋の弛緩作用が寄与しているものと考えられる。

利尿作用に関しては、ヒトでウラジログシエキス内服後に対照群と比較し60分でピークを持つ一過性の利尿作用を有する事が確認されており(図3), 尿管平滑筋弛緩によって後負荷を軽減し利尿作用を惹起することでさらに排石促進への効果が期待される。昨今では下部尿路での排尿障害に対して用いられる α_1 受容体遮断剤の尿管への作用が注目され⁹⁾ 結石排石への臨床応用へ向けて検討が進められており, 本薬剤との併用等によりさらなる尿路結石排石促進の治療戦略のツールになる可能性が示唆される。

II 結石凝集 / 成長抑制効果

ラットの膀胱体内壁に6号絹糸の結節を固定し, 絹糸を核として実験的結石を作成し(絹糸核法), 重量測定後, 任意に選択した1個の結石をラット膀胱内に再挿入し, あらためてラットの膀胱より結石を取り出し結石の重量変化をウラジログシエキス投与群と対照群を比較した結果が報告されている。絹糸核法によってできる結石は, 直径約3~7mmの球形, 金平糖状または砂状をなしており, 成分はいずれもリン酸カルシウム, マグネシウムを主成分としたものである。ウラジログシエキス投与群では, 結石形成の抑制がみられたのみならず, 一部では結石が軟らかくなっており溶解しているのが確認されていた(図4)。*In vitro*の実験では食品添加物である sodium cop-

per chlorophyllin (SCC) が凝集や成長を検索する手法としてCoulter counterを用いた seed crystal 法にて確認報告されている¹⁰⁾。われわれは同様の手法を用いウラジログシエキスの尿酸カルシウム結晶に対する凝集阻止能 (Ia) および結晶成長抑制能 (Ig) を検討した。ウラジログシエキ스는濃度依存性に凝集阻止および成長抑制効果共に認め, 30 μ g/ml濃度以上で十分に強い凝集阻止能・成長抑制能を有することを確認することができた(図5)。

III 消炎効果および細胞障害抑制 (抗酸化作用)

抗炎症作用は直接的な結石に対する検討ではないが, ウラジログシエキス投与によりラット足趾における実験的浮腫の抑制効果が報告されている(図6)。セロトニン, ホルマリ水溶液やクロトン油をラットに皮下注射することにより, 毛細血管の透過性を著しく亢進させ炎症反応を惹起させ。ウラジログシエキス1000mg/kgを各起炎物質注入の30分前に経口投与し浮腫変化出現の違いを経時観察したところ, いずれの起炎物質刺激においてもウラジログシエキス投与群に浮腫変化の軽減が確認された。

この報告をもとにわれわれは消炎作用の機序の一部を確認する目的で炎症や細胞傷害が発生するときに強く関連している活性酸素に注目し, 無細胞系でウラジログシエキスが濃度依存性に活性酸

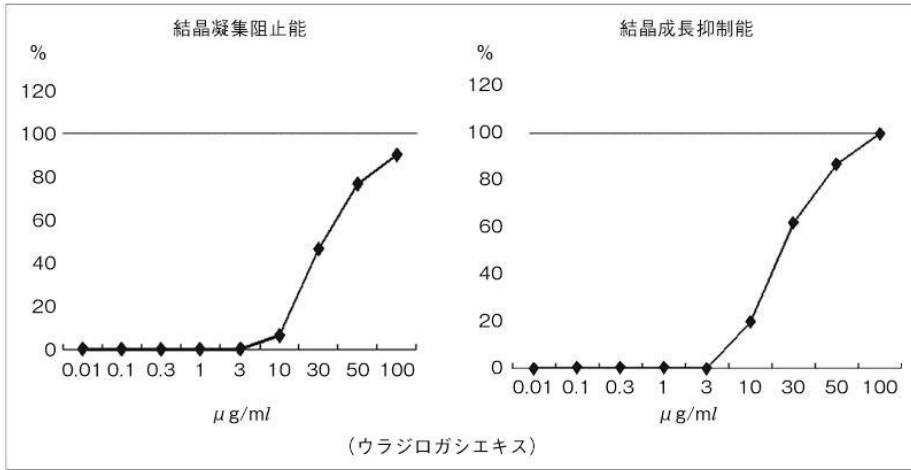


図5 Seed Crystal 法によるウラジログシエクスの結晶凝集阻止能 (Ia)および結晶成長抑制能 (Ig)

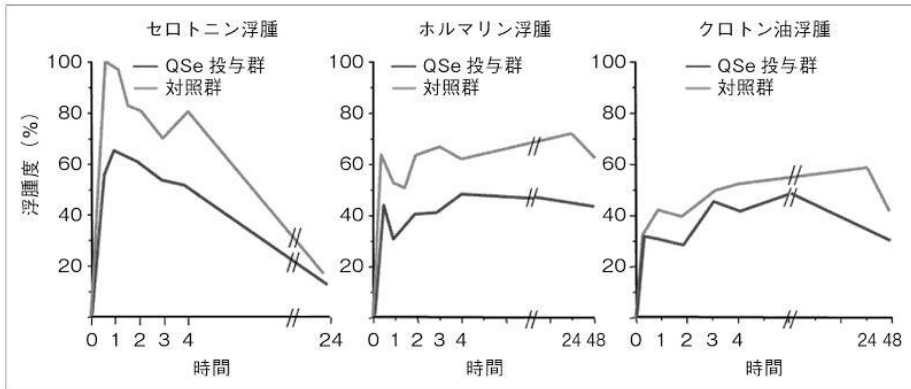


図6 ウラジログシエクス (QSe) のラット足蹠浮腫に及ぼす影響 (文献3より引用) ラット足蹠皮下に起炎薬剤を皮下注射し、経時的な浮腫の変化を測定した。

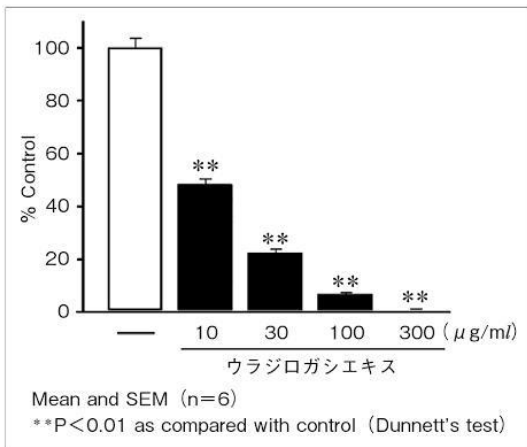


図7 無細胞系での活性酸素に対するウラジログシエクスの作用 キサンチン / キサンチンオキシダーゼ法により発生した活性酸素 (O_2^-) に対する効果を調べた。

素を消去する効果 (抗酸化作用) を確認し (図7), さらに, 培養尿管上皮細胞を用いて実際にウラ

ジログシエクスが尿酸によって惹起される細胞傷害を抑制する能力を有することを確認した¹¹⁾ (図8)。ウラジログシエクスは抗酸化作用を有すること¹²⁾ から, 生体においても尿管細管細胞の酸化ストレスを軽減し, 結石形成過程での尿管上皮細胞障害を回避できる可能性が示唆される。そこでラット過尿酸尿症結石形成モデルを使用し, 酸化ストレスの指標である尿中 malondialdehyde (MDA) 値の変化を検討したところ, 結石形成モデルで上昇した尿中 MDA 値が, ウラジログシエクス 500mg/kg により有意に低下した (図9)。尿酸あるいは尿酸カルシウム結晶により誘発される培養尿管細胞由来の MDA はラジカルスカベンジャーや SOD, カタラーゼの存在によって抑制される⁵⁾ ことが報告されており, その抑制は尿路結石形成の負の要素として非常に重要な働きであるとされ, ラジカルスカベンジャー同様にウ

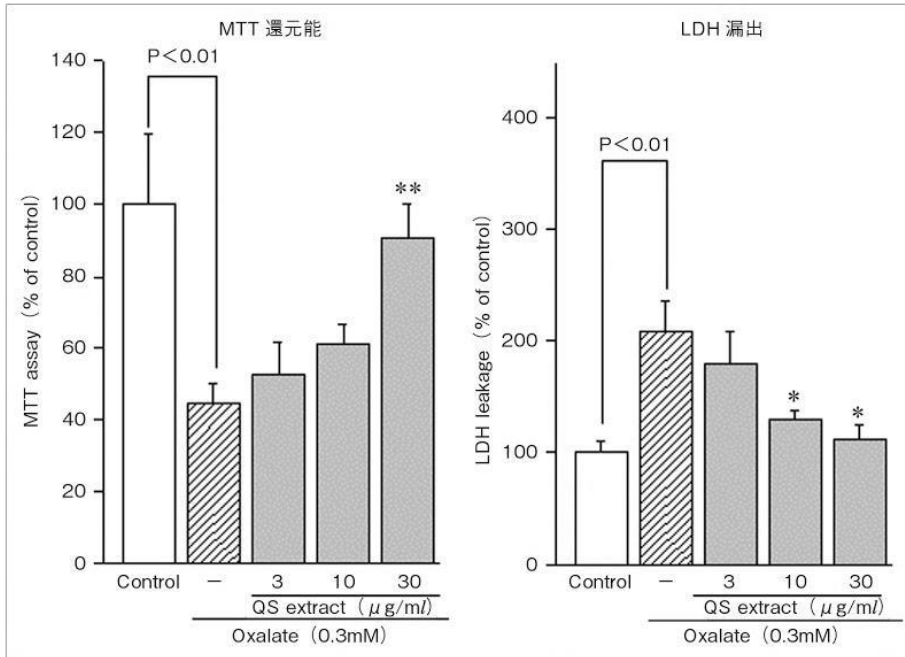


図8 ラット腎尿管上皮細胞（NRK 細胞）の尿酸暴露による細胞傷害に対するウラジログアシエキス（QS extract）の効果
細胞傷害の程度を MTT 還元能の低下と LDH の漏出で測定した。
Columns and bars represent the mean and SEM (N=6)
*P<0.05, **P<0.01, as compared with values determined in the presence of oxalate alone (Dunnett's test)

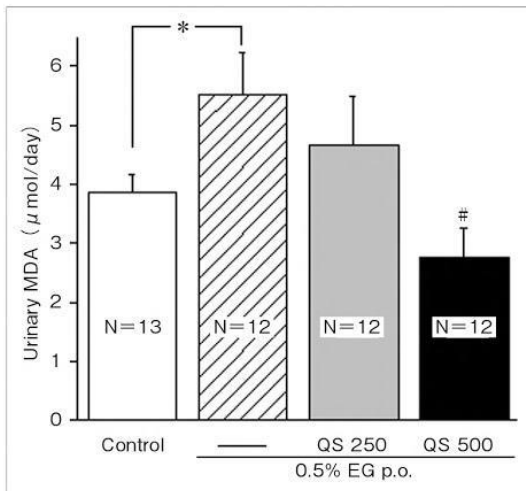


図9 ラット過尿酸尿症結石形成モデルの尿中 malondialdehyde (MDA) 値に対するウラジログアシエキス (QS) の作用
エチレングリコールの飲水投与により作成したラット過尿酸尿症結石形成モデルにおいて、尿中 MDA 濃度を測定し、ウラジログアシエキスの効果を調べた。
Columns and bars represent the mean and SEM (N=12-13)
*P<0.05, compared with the control group (Student-t test)
#P<0.05, compared with the EG_C group (Dunnett's test)

ラジログアシエキスは酸化ストレスから細胞障害の過程を阻害する機能を有し、結石形成を抑制する可能性が示唆された。

おわりに / まとめ

尿路結石症診療ガイドラインでは尿路結石症における再発予防・排石促進治療の基本は飲水および食事指導となっている¹³⁾。十分なアドヒアランスを得ていない患者にとってそれらの指導を受け入れ継続することは容易ではない。またきちんとした患者指導のもとアドヒアランスが獲得されていたとしてもそれだけで指導された内容が維持継続されるのが困難であることは実際の臨床ではよく経験されることであり、指導された生活習慣の維持継続に向けての誘導として定期的な投薬加療により食生活がさらに周知徹底されることが期待される。本稿で示した如くウラジログアシエキ스는結石症予防や排石促進に関与すると考えられる利尿作用、抗炎症作用、抗酸化作用に基づく細胞傷害抑制作用などを有し、安全性も確認されていることから有用な尿路結石治療薬と考えられる。

しかしながら近年その効能の科学的解析が少しずつ行われているが、植物抽出エキスの薬効の科学的分析は本薬剤にかかわらずその構成要素が多種多様でしかも抽出時期や原料の採取エリアの違いなどから組成比率も微妙に異なることよりかなり複雑で困難である。今後さらに様々な新しいアプローチにより科学的分析を進めその組成や組み合わせによる薬効の抽出選択により、個人に適応した非特異的結石についての治療にも非常に有効な手段となることが期待される。さらに他剤との併用によりさらなる排石促進効果、再発予防効果が期待でき今後もさらなる研究が望まれる。

文 献

- 1) 大北健逸, 山田 茂, 城仙泰一郎, 他: 上部尿路結石に対する UC-2 (うらじろがし) の使用経験: 尿路結石成分に対する UC-2 の溶解実験. 皮膚と泌尿 **30**: 426-431, 1968
- 2) 幸田嘉文: うらじろがし (*Quercus srenophylla* Makino) 成分の尿路結石溶解乃至形成抑制に関する実験的研究. 四国医誌 **16**: 287-300, 1960
- 3) 大隅義継, 辻孝 範, 藤原元始: うらじろがし (*Quercus srenophylla* M.) 及びクミスクチン (*Orthosiphon stamineus* Benth.) 葉水浸 Extract の消炎作用. 現代の臨床 **1**: 598-605, 1967
- 4) Thamilselvan S, et al: Free radical scavengers, catalase and superoxide dismutase provide protection from oxalate associated injury to LLCPK1 and MDCK cells. *J Urol* **164**: 224, 2000
- 5) Thamilselvan S, et al: Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: effect antioxidants. *Urol Res* **31**: 3, 2003
- 6) Thamilselvan S, et al: Oxalate and calcium oxalate crystals are injurious to renal epithelial cells: results of in vivo and in vitro studies. *J Nephrol (Suppl 1)* **11**: 66, 1998
- 7) 夏川隆資, 平田欽也, 野田久美子, 他: ウラジログシエキス (ウロカルン®) のラット尿管結石モデルにおける排石促進効果. 薬理と治療 **33**: 361-368, 2005
- 8) 石神囊次, 大島秀夫, 斉藤 博: 上部尿路結石に対する UROCALUN の治療効果. 皮膚と泌尿 **29**: 858-862, 1967
- 9) Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J, et al: Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha-blocker-Tamsulosin. *Int Urol Nephrol* **34**: 25-29, 2002
- 10) Suzuki K, Yamaguchi C, Miyazawa K, et al: Inhibitory effect of sodium copper chlorophyllin on the formation, growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* **78**: 1306-1310, 1987
- 11) MT Moriyama, K Miyazawa, K Noda, et al: Reduction in oxalate-induced renal tubular epithelial cell injury by an extract from *Quercus salicina*. *Urol Res* **35**: 295-300, 2007
- 12) Natsukawa T, Hirata K, Noda K, et al: Promoting Effect of Extract of *Quercus salicina* Blume/*Q. stenophylla* Makino (UROCALUN®) on urinary stone passage. *Jpn Pharmacol Ther* **33**: 361-368, 2005
- 13) 日本泌尿器科学会, 日本 Endourology・ESWL 学会, 日本尿路結石症学会編: 尿路結石症診療ガイドライン, 第2章 再発に対する指導と薬物療法, (2) 食事指導. 金原出版, 東京, 2002