

中國醫藥大學中西醫結合研究所碩士論文

編號： GIIM-96-9507

指導教授：陳汶吉 教授

論文題目

中藥五苓散對復發型草酸鈣結石患者之前瞻性研究
Prospective study of Wu-Ling-San Formula prophylaxis
against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis

研究生：林育慶

中華民國九十七年六月二十七日

中國醫藥大學碩士班研究生
論文指導教授推薦書

中西醫結合研究所，林育慶君所提之論文

中藥五苓散對復發型草酸鈣結石患者之前瞻性

研究，係由本人指導撰述，同意提付審查。

指導教授 陳汶吉

中華民國 九十七年六月二十七日

中國醫藥大學碩士班研究生
論文口試委員審定書

中西醫結合研究所，林育慶君所提之論文

中藥五苓散對復發型草酸鈣結石患者之前瞻性

研究，經本委員會審議，認為符合碩士資格標準。

論文口試委員會

委員

陳汶吉

羅淪謙

林維勇

所長

陳汶吉

中華民國 九十七年六月二十七日

中文摘要

中國醫藥大學中西醫結合醫學研究所

研究生：林育慶

指導教授：陳汶吉 教授

前言：中國醫藥大學陳汶吉教授之研究證實，五苓散於體外實驗及動物試驗之中，的確有抑制草酸鈣結晶形成、凝集和成長之功效。本實驗之目的即為應用中藥五苓散，研究其對於復發型草酸鈣結石患者之結石促進及抑制因子之影響；以期找出一副作用低且有效之方法來預防結石之復發。

實驗方法：實驗組一 5 人，五苓散 2g 每日三次飯後服用，共服用一個月，並多喝水維持每日尿量 $>2000\text{cc}$ 。對照組 5 人，給予安慰劑 2g 每日三次飯後服用，共服用一個月，並多喝水維持每日尿量 $>2000\text{cc}$ 。觀察其服藥前及服藥後一個月之血液檢查、尿液檢查、腹部 X 光及腎臟超音波檢查之變化，是否有新生成之結石及於血液與尿液中是否會產生變化。統計分析利用 SPSS 軟體進行 t-test 統計，p 值 <0.05 認為於統計學上具有顯著之差異。

結果：10 位病人中，男性 7 位(70%)，女性三位(30%)。平均年齡 50.7 歲(40 至 59 歲)。實驗組 5 人之尿量變化為，服用前 2260 ± 434 毫升/天，服用後 2580 ± 526 毫升/天(變化百分比 14.1%)。對照組 5 人之尿量變化為，服用前 2660 ± 844 毫升/天，服用後 2660 ± 850 毫升/天(變化百分比-0.1%)。兩組比較發現中藥五苓散的確能增加結石病患之排尿量(t 檢定，p 值小於 0.05)，而增加排尿量對結石之預防具有正面之助益。另一方面，中藥五苓散並無腸胃道刺激症狀或電解質失衡之情況發生；血清中電解質、肝及腎功能指數並無明顯之變化。

結論：中藥五苓散可能為一副作用低且有效之中藥可應用於預防結石之復發；與臨床上常應用於結石之檸檬酸鉀粉末比較發現，中藥五苓散並無腸胃道刺激症狀發生；與臨床上常應用於結石之利尿劑比較發現，中藥五苓散並無電解質失衡之情況發生。使用中藥五苓散可以使草酸鈣結石病患之尿量增加並鼓勵病人多喝水

以增加尿量。所以對於需長期服用結石預防藥物的復發型草酸鈣結石患者而言，本方適合作為觀察長期服用預防效果的中藥方劑。

關鍵詞：草酸鈣；尿路結石；傳統中藥；五苓散；腎結石



目 錄

第一章 前言.....	1
第二章 文獻探討.....	2
第三章 材料與方法.....	5
第四章 結果.....	7
第五章 討論.....	8
第六章 結論.....	11
圖表.....	12
參考文獻.....	14
英文摘要.....	16
人體試驗計劃審核文件.....	18
研究計畫審核文件.....	51
研究計畫期中報告.....	72
作者簡歷.....	78
謝詞.....	80

第一章 前言

Urinary stone disease affects 9.6% of the total population in Taiwan, which includes 4.3% of females and 14.5% of males [1]. The recurrent rate ranges from 35% within 5 years and after first treatment to 74% within 10 years [2]. A number of medical treatments have been reported to prevent the recurrence of urinary stone, including encouraging patients to take more fluid, nutrient supplements and diet control [3].

In recent years, the most popular medication for preventing calcium oxalate nephrolithiasis is potassium citrate [4, 5, 6, 7] Potassium citrate effectively reduces the recurrence rate of calcium oxalate nephrolithiasis [4, 5]. However, potassium citrate has tendency to irritate gastric mucosa, and this problem can limit patient acceptability. In published clinical trials of potassium citrate, incidence of gastrointestinal adverse incidence ranged from 9 to 17% [6, 7].

On the other hand, medicinal herbs are widely accepted by many people in Taiwan and in Chinese societies elsewhere. We previously reported that WLS effectively inhibited the process of calcium oxalate nucleation, crystallization and aggregation in vitro and in vivo [8, 9]. These findings inspired us to clarify the nephrolithiasis prevention effects of WLS in a clinical trail. In this study, we examined the efficacy of Wu-Ling-San formula (WLS) prophylaxis for preventing recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. We analyzed the changes in urine output, body weight and biochemical parameters of urine and serum. We are trying to find out a lower side effect drug for calcium oxalate nephrolithiasis prevention.

第二章 文獻探討

尿路結石是僅次於尿路感染，第二常見的泌尿科疾病，但其成因的複雜、治療的困難、醫療成本的花費，卻遠大於尿路感染。據保守估計，台灣地區有5至10%的人曾經罹患或正受結石之苦。有一半以上的病人於5至10年間會復發。每年15%復發率。復發率在七年內高達60% [1]。在台灣結石之盛行率約9.6%(男性約14.5%及女性約4.3%) [1]。從醫療資源的觀點來看，台灣地區約有2300萬人口，卻有超過130台碎石機；也就是說，平均每百萬人口擁有6台碎石機。每年花費於碎石的成本超過一億美金，約佔健保總額的4% [8]。為了減少醫療成本之花費，所以我們必須尋找出一個有效而可行的方法來預防結石之復發。雖然目前已有普遍應用於預防結石之藥物為檸檬酸鉀粉末，但是其仍有9%-17%引起腸胃道不適之可能性[4]。

尿路結石於中醫典籍記載上稱之為”石淋”或”砂淋”；其症狀包括了尿中有石、解尿疼痛、尿中有血或劇烈腰痛。在中醫典籍記載中，有許多方劑可治療尿路結石，其中包括了五苓散。五苓散最早記載於西元三世紀由張仲景所編寫之”傷寒論”，其條文為“中風發熱，六七日不解而煩，有表裡證，渴欲飲水，水入則吐者，名曰水逆，五苓散主之。傷寒汗出而渴者，五苓散主之”“傷寒論”中記載其組成為”豬苓十八銖（去皮）澤瀉一兩六銖白朮十八銖茯苓

苓十八銖 桂枝半兩（去皮）”。而最早記載五苓散應用於治療尿路結石為西元十六世紀由王肯堂編寫之“証治準繩”[8, 9]。

五苓散於中醫之應用上為消水腫之劑，舉凡水溼內停所致水腫身重、小便不利，皆可使用，臨床上用於感冒有微熱、口渴、眩暈、小便不利等，對於急慢性腎炎、肝炎、膀胱炎、急性腸胃炎、水瀉、水腫或腹部手術後排尿困難均有效 [24, 25]。在現代藥理學方面，五苓散具有利尿及抗菌作用。利尿作用可促進泌尿道結石排出，其中豬苓、茯苓、白朮、澤瀉均有利尿作用。而桂枝藉改善血液循環，尤其是腎臟血液循環，加強利尿作用 [24, 25]。且抗菌作用可抑制感染性結石形成，其中桂枝對流行性感冒病毒、肺炎球菌、痢疾桿菌、大腸桿菌等有抑菌作用，豬苓醇提液對金黃色葡萄球菌、大腸桿菌有抑制作用。另外桂枝、澤瀉對腸胃平滑肌有解痙作用，可幫助輸尿管平滑肌放鬆，促進泌尿道結石排出 [24, 25]。

在中國醫藥大學陳汶吉教授之研究也指出，五苓散於體外試驗之中，於不同濃度6.25、12.5、25和 50 mg/ml下可抑制344、387、543及943%的草酸鈣結晶核之形成，但是對結晶核之成長並無抑制之作用。在另一方面，五苓散於12.5、25和50 mg/ml的濃度之下，可抑制74.24、75.05和92.49%的草酸鈣結晶之凝集作用；故在體外試驗的結論為五苓散的確有抑制草酸鈣結晶形成和凝集之功效，或許對於草酸

鈣結石之預防有其功效 [9]。在陳汶吉教授之動物實驗中也証實，在乙二醇餵食大白鼠誘發腎內草酸鈣結石之模組中；在飲用乙二醇水的大鼠腎臟組織切片可發現腎小管之破壞、損傷及發炎反應。而五苓散餵食組，其腎內結晶之情況則明顯減輕。以結晶沉積指數來表示，低濃度五苓散組 (375 mg/kg) 比對照組指數可從1.40降至0.46；高濃度五苓散組 (1,125 mg/kg) 比對照組指數可從1.40降至0.45。總觀來說，五苓散可有效抑制實驗動物腎臟之草酸鈣結晶及結石之形成(p值等於0.035) [8]。

因尿路結石是一高復發率之疾病，如無及時之適當處理，輕則疼痛、血尿，重則引起敗血症、腎衰竭等併發症，對於醫療及社會成本著實為一沉重之負擔；本實驗之目的即為應用中藥五苓散，研究其對於復發型草酸鈣結石患者之結石促進及抑制因子之影響；以期找出一副作用低且有效之方法來預防結石之復發，以造福廣大之結石病患群。

第三章 材料與方法

Preparation of Wu-Ling-San Formula Extracts

The formula of Wu-Ling-San (WLS) consists of five herbs including *Rhizoma alismatis*, *Poria cocos* Wolf, *Polyporus umbellatus* Fries, *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* and *Ramulus Cinnamomi Cassiae*; the weight of each is in a ratio of 4:3:3:3:2. The fine powder formula used in this study was provided by the Koda pharmaceutical company (Taichung, Taiwan). Aqueous extracts of WLS formula were prepared by putting 100g of formula into a bottle containing 500ml distilled water; the solution was then heated for 15 min in an autoclave at 121°C. Then resulting jellies-like product was dissolved in distilled water to a final volume of 750 ml and stored at 4°C for 7 days. Next, the solution was centrifuged at 1,500 rpm for 10 min. The concentration of the extract was measured by weighing 1 ml of the supernatant which had been dried in a 60°C oven for 1 day (82 mg/ml). Finally, the crude drugs (6, 4.5, 4.5, 4.5 and 3 gm respectively) were concentrated to 4gm net weight (crude drug:net drug=5.625:1). The placebo was made with starch and caramel, the appearance of which was similar to WLS formula. The packing of the placebo and the WLS formula were identical.

Study Protocol

This experimental protocol was approved by the Institutional Review Board of Show Chwan Memorial Hospital (IRB, SCMH No: 960202). This was a prospective pilot study that evaluated the WLS formula effect on 10 patients with recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. The patients with malignant tumor with bony metastasis, hyperthyroidism, psychosis,

renal tubular acidosis, anatomical abnormalities, chronic urinary tract infection, osteoporosis, gout, chronic diarrhea or pregnancy were excluded. The patients were randomized divided into two groups. The medication group took 2 gm Wu-Ling-San formula three times daily for 1 month. The control group took 2 gm placebo formula three times daily for 1 month. The patients were asked to drink enough fluid to urinate at least 2 L daily during the study period. At entry before treatment a 24-hr urine sample was collected from every patient, who was kept on a random diet, for measurement of calcium, uric acid, PH and total urine volume. A venous serum sample was collected for calcium, phosphorus, creatinin, sodium, GOT, GPT, potassium and urine acid. At the beginning and 1 month later, image follow-up a single KUB film and renal ultrasonography was taken in all patients. We calculate the sum of the long-axis diameter of the largest stone and stone numbers for further statistical analysis. The long-axis diameter of the largest stone, less than 1 cm stone get 1 point, 1-2 cm stone get 2 point, larger than 2cm stone get 3 point. About the stone numbers, 1 or less 1 stone get 1 point, two stones get 2 point and more than 2 stones get 3 point. Statistical analysis was performed using the Student's *t*-test, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

第四章 結果

A total of 10 patients were enrolled, of whom 7 (70%) were men and 3 (30%) were women. All the patients completed the study. The mean age was 50.7 years (range 40 to 59). The patients reported a lifetime total of 3 to 6 (average 4.2) stone episodes. The patients had undergone 2 to 3 (average 2.5) stone procedures. There were no differences in baseline data between the two groups, including age, male/female ratio, stone severity index, urolithiasis procedures and BMI (Table 1). The baseline urine output level was 2260 ± 434 ml/day in Wu-Ling-San formula (WLS) group and 2660 ± 844 ml/day in placebo group. After treatment with Wu-Ling-San formula group, the mean urine output level increased to 2580 ± 526 ml/day (percentage of change, 14.1%). With placebo therapy, the mean decreased slightly to 2660 ± 850 ml/day (percentage of change, -0.1%). Comparing the two groups, WLS group significantly increased the urine output (student t-test, $p < 0.05$). No patient complained of side effects, including fatigue, dizziness, impotence, musculoskeletal symptoms, or gastrointestinal disturbance. The serum liver function, renal function, electrolyte and urinary parameters were found to have no significant change in both groups (Table 2). No significant differences in urine calcium, urine pH value, serum calcium or phosphorous at the beginning of the study were noted between the groups.

第五章 討論

Many traditional Chinese medicine (TCM) are used to treat urolithiasis, Wu-Ling-San (WLS) is one of those [10, 11, 12]. To the best of our knowledge, the possible mechanism of WLS used in antilithic remains unclear. Some studies have suggested that macromolecules may be involved in the antilithic mechanism of WLS [8]. One of the components of WLS, *Alisma orientalis*, has been shown to inhibit the stone formation process [13, 14]. Yin et al. reported that *Alisma* inhibited the growth and aggregation of CaOx crystals in vitro and the renal calcium content decreased in *Alisma* treated rats [15]. In addition, Suzuki et al also reported that *Alisma orientalis* (also named as Takusha) strongly suppressed crystal formation, growth and aggregation of CaOx crystals in vitro [16]. Furthermore, several studies have shown that this herb significantly decreased the formation of CaOx deposits, and downregulated the expression of inter-alpha-trypsin inhibitor and bikunin [17]. Yashimura et al in another *in vitro* study also noted that WLS significantly inhibited CaOx crystallization in human urine [18]. Liu et al reported that in reducing CaOx crystals, WLS also suppressed the development of hydroxylapatite renal calcinosis in rats fed on a high phosphorus diet [19]. Our previous study already concluded that WLS effectively inhibits the process of CaOx nucleation, crystallization and aggregation *in vitro* and *in vivo* [8, 9]. All of these reports suggest that WLS may be a useful drug for preventing renal stones.

WLS is a TCM formula mainly used for treatment of uremia, dropsy, nephrosis and to promote urination. The formula for WLS was first

recorded in the book “Shang Han Lun” (Treatise of Cold-induced Disorders) written by Zhong-Jing Zhang. The original indications for WLS were symptoms of headache, fever, voiding difficulty, irritability, strong thirst with vomiting immediately after drinking and a floating pulse [8]. Treating urinary stone disease by WLS was recorded in the book written by Ken-Tang Wang entitled “Zheng Zhi Zhun Sheng” (standards of patterns and treatment) during the Ming Dynasty (later sixteenth century). Since that time, the WLS formula has been used as a usual prescription for treating urinary difficulties and febrile diseases because of its diuretic properties [20].

This study is the Wu-Ling-San (WLS) clinical trial for calcium oxalate stone prevention. The baseline urine output level was 2260 ± 434 ml/day in Wu-Ling-San formula (WLS) group and 2660 ± 844 ml/day in placebo group. After treatment with Wu-Ling-San formula group, the mean urine output level increased to 2580 ± 526 ml/day (percentage of change, 14.1%). With placebo therapy, the mean decreased slightly to 2660.0 ± 850 ml/day (percentage of change, -0.1%). Comparing both groups, WLS group significantly increased the urine output (student *t*-test, $p < 0.05$). The results of this study have confirmed that Wu-Ling-San Formula is effective in increasing urine output in recurrent calcium oxalate stone formers. Hydration and increase of urine output are effective methods in stone prevention [21].

Other popular stone prevention drugs, like Potassium Citrate, have a number of side effects like gastrointestinal disturbances, and it may be improved if diluted in a large glass of water [4, 22]. Loop agents such as the thiazides, may induce hypokalemic, hypochloremic, metabolic

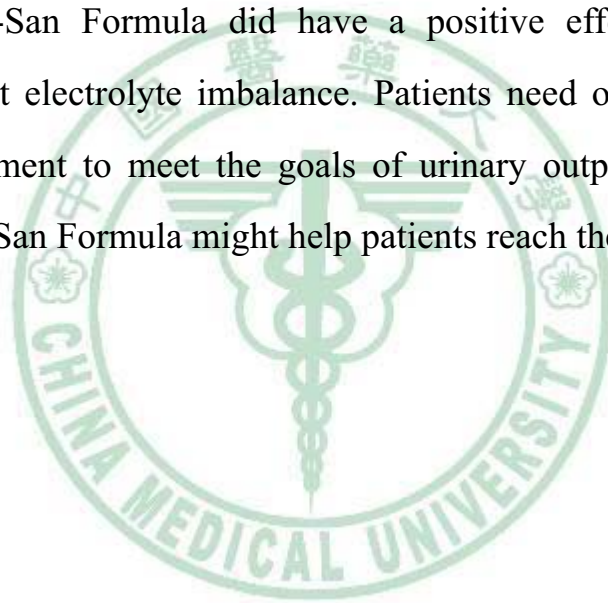
alkalosis and it may be treated with potassium chloride replacement. Thiazide diuretics also have been linked to glucose intolerance, which may be an effect of hypokalemia rather than the diuretic itself. Thiazides may lead to hyponatremia which may cause permanent neurologic damage [23]. In the contrast, Wu-Ling-san did not have any of the side effects like gastrointestinal adverse, electrolyte imbalance or malaise in our series.

An interesting finding from our study was the overall good compliance with the instruction to urinate 2 L daily. All the patients met the goal, including WLS group and placebo group. That may be because we educated the patients about the WLS possible antilithic mechanism and the diuretic effect. One should drink enough fluid to urinate at least 2 L daily during the study period for reaching the best effect of WLS. In view of cost-effect, the Wu-Ling-San formula cost was only 10.2 USD/month. The potassium citrate cost was 40.9 USD/month.

The limitation of this study is that we did not examine the oxalate and citrate levels in urine. The significance of the study is also limited due to the small number of subjects included.

第六章 結論

Traditional Chinese herb medicine (Wu-Ling-San Formula) is a promising adjunct to surgical and medical management of kidney stones. It might be better accepted by patients, when compared with potassium citrate, because of the lower gastrointestinal disturbance. However, in the case of Wu-Ling-San Formula versus hydration group, the urinary parameters did not improve with Wu-Ling-San Formula. Active therapy with Wu-Ling-San Formula did have a positive effect on the urine volume without electrolyte imbalance. Patients need ongoing education and encouragement to meet the goals of urinary output, and treatment with Wu-Ling-San Formula might help patients reach these goals.



圖表

Table 1. Patient's data of the study.

	Wu-ling-san group	Placebo group	P value
Men(n)	4	3	1.000
Women(n)	1	2	
Mean age (years)	49.8±3.8	51.60±7.89	0.548
Urolithiasis procedure	2.60±0.55	2.40±0.55	0.690
Stone severity index	3.80±1.10	3.40±0.55	0.421
BMI	26.31±3.01	26.28±3.01	1.000

BMI: body mass index

Table 2. Urinary parameters at baseline and after treatment with Wu-ling-san formula and placebo

	Wu-ling-san group			Placebo group		
	pretreatment	Post-treatment	%of change	pretreatment	Post-treatment	%of change
Urine volume(ml/day)	2260±434*	2580±526*	14.1±9.1§	2660±844	2660.0±850	-0.1±3.4§
Serum GOT	23.0±4.2	23.8±5.2	3.5±13.4	18.8±1.8	18.2±2.2	-3.2±7.1
Serum GPT	25.2±2.2	26.6±3.8	6.4±18.9	20.2±4.1	20.4±5.0	0.3±10.6
Serum K	4.26±0.40	4.30±0.24	1.8±13.4	4.04±0.18	3.96±0.27	-02.0±4.5
Serum CL	105.2±1.3	104.2±2.4	-1.0±1.8	105.4±2.2	105.0±2.3	-0.4±1.4
Serum Ca	8.96±0.37	9.16±0.67	2.3±7.8	250.5±43.5	269.1±60.9	-1.7±2.3
Serum P	2.82±0.56	3.12±0.27	13.2±17.4	3.02±0.93	2.80±0.68	-5.6±7.8
Urine Ca	288.4±170.9	351.4±192.4	63.2±117.0	250.5±43.5	269.1±60.9	7.3±14.9
Urine UA	685.6±372.2	823.2±148.0	61.7±117.0	753.1±252.2	744.3±272.5	-2.2±10.1
Urine Cr	59.9±23.9	71.6±24.3	70.9±180.0	57.3±16.6	58.2±15.1	2.6±5.8
Urine PH	6.80±0.45	6.60±0.55	-2.9±6.4	6.00±0.771	6.40±0.55	8.0±17.9
Urine Ccr	98.8±28.4	112.2±34.1	25.6±67.1	97.1±17.7	100.2±14.6	3.8±5.3
Stone severity index	3.8±1.1	3.4±0.9	-9.0±12.5	3.4±0.5	3.2±0.4	-5.0±11.2

Data presented as mean ±SD

*p<0.05 versus pretreatment

§ % of change between groups < 0.05 (Student t test)

參考文獻

1. Lee YH, Huang WC, Tsai JY, Lu CM, Chen WC, Lee MH, Hsu HS, Huang JK and Chang LS. Epidemiological studies on the prevalence of upper urinary calculi in Taiwan. *Urol Int* 2002; 68: 172-177.
2. Uribarri J, Man S and Carroll JH. The first kidney stone. *Ann Int Med* 1989; 111: 1006–1009.
3. Lewandowski S and Rodgers AL. Idiopathic calcium oxalate urolithiasis: risk factors and conservative treatment. *Clin Chim Acta* 2004; 45: 17–34.
4. Whalley NA, Meyers AM, Martins M and Margolius LP. Long-term effects of potassium citrate therapy on the formation of new stones in groups of recurrent stone formers with hypocitraturia. *Brit J Urol* 1996; 78: 10-14.
5. Hofbauer J, Hobarth K, Szabo N and Marberger M. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis: a prospective randomized study. *Brit J Urol* 1994; 73: 362-365.
6. Ettinger BC, Pak Y, Citron JT, Thomas C, dams-Huet B and Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 158: 2069–2073.
7. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A and Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 150: 1761-1764.
8. Tsai CH, Chen YC, Chen LD, Pan TC, Ho CY, Lai MT, Tsai FJ and Chen WC. A traditional Chinese herbal antilithic formula, Wulingsan, effectively prevents the renal deposition of calcium oxalate crystal in ethylene glycol-fed rats. *Urol Res* 2008; 36:17-24.
9. Chen YC, Ho CY, Chen LD, Hsu SF and Chen WC. Wu-Ling-San formula inhibits the crystallization of calcium oxalate in vitro. *Am J Chin Med* 2007; 35:533–541.
10. Das I, Gupta SK and Ansari SA. *In vitro* inhibition and dissolution of calcium oxalate by edible plant *Trianthema monogyna* and pulse *Macrotyloma uniXorum* extracts. *J Cryst Growth* 2005; 273:546–554.
11. Freitas A, Gohel MD and Wong SP. Chinese herbal medicines and there efficacy in treating renal stones. *Urol Res* 2006; 34:365–372.
12. Freitas AM, Schor N and Boim MA. The effect of Phyllanthus niruri on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. *BJU Int* 2002; 89: 829-834.
13. Cao ZG, Liu JH and Zhou SW. The effect of the active constituents of *Alisma orientalis* on renal stone formation and bikunin expression in rat urolithiasis

- model. *Matl Med J China* 2004; 84:1276–1279.
14. Yasui T, Fujita K and Sato M. The effect of takusha, a kampo medicine, on renal stone formation and osteopontin expression in a rat urolithiasis model. *Urol Res* 1999; 27:194–199.
 15. Yin CP, Liu JH and Zhang YS. Effects of *Alisma orientalis* Juzep on calcium oxalate crystallization in vitro and calcium oxalate renal stone in rats. *Acta Univ Med Tongji* 1997; 26:99–101.
 16. Suzuki K, Kawamura K and Tsugawa R. Formation and growth inhibition of calcium oxalate crystals by Takusha (*Alismati rhizoma*). *Scanning Microsc* 1999; 13:183–189.
 17. Cao ZG, Liu JH and Zhou SW. Effect of alisma orientalis extract on renal stone formation and the expression of inter-alpha-trypsin inhibitor in rat urolithiasis model. *Chin J Exp Surg*. 2004; 21:295–297.
 18. Yashimura K, Miake O and Okuyama A. Effect of chorei-to and gorei-san on calcium oxalate crystallization in human urine. *Hinyokika Kyo* 1998; 44:13–16.
 19. Liu QL, Sato S and Kishikawa T. Effectiveness of a traditional Chinese medicine, Wulingsan, in suppressing the development of nephrocalcinosis induced by a high phosphorus diet in young rats. *Med Electron Microsc* 2001; 34: 103–114.
 20. Chen YH, Tsai FJ and Chen WC. Phytotherapies for urolithiasis. *Research Signpost*. 2008:17-38.
 21. Patrick Y, Walsh C, Alan B and Retik .*Campbell's urology*. 8th ed 2002: 3230-3260.
 22. Koff SG, Paquette EL, Cullen J, Gancarczyk KK, Tucciarone PR and Schenkman NS. Comparison between lemonade and potassium citrate and impact on urine pH and 24-hour urine parameters in patients with kidney stone formation. *Urology* 2007; 69:1013-1016.
 23. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000; 319:10-24.
 24. 林宗旦、林宗平、林景彬：中藥藥理學 國立編譯館 (台北) 1995：228-229
 25. 謝明村：方劑學 國立中國醫藥研究所 (台北) 1999: 201-202

英文摘要

Objectives: Wu-Ling-San formula has been proved to have a preventive effect on the treatment of calcium oxalate nephrolithiasis both in vitro and in vivo. In this study, we examined the efficacy of Wu-Ling-San formula prophylaxis for preventing recurrent calcium oxalate nephrolithiasis.

Methods: This was a prospective clinical study that evaluated the 24-hour urine parameters of 10 patients with kidney stones. All patients with a history of recurrent calcium oxalate nephrolithiasis who were aged 40 to 59 years old. The patients were asked to drink enough fluid to urinate at least 2 L daily during the study period. A 24-hour urine collection was performed to establish the baseline levels of multiple urinary parameters before taking the medicine. The patients were randomized divided into two groups. The medication group took 2 gm Wu-Ling-San formula three times daily for 1 month. The control group took 2 gm placebo formula three times daily for 1 month. All the patients received 24-hour urine collection was performed of multiple urinary parameters after complete the study. The serum liver, renal function and electrolyte was also collected.

Results: A total of 10 patients were enrolled, of whom 7 (70%) were men and 3 (30%) were women. All the patients completed of the study. The mean age was 50.7 years old (range 40 to 59). The patients reported a lifetime total of 3 to 6 (average 4.2) stone episodes. The patients had undergone 2 to 3 (average 2.5) stone procedures. The baseline urine

output level was 2260 ± 434 ml/day in Wu-Ling-San formula (WLS) group and 2660 ± 844 ml/day in placebo group. After treatment with Wu-Ling-San formula group, the mean urine output level increased to 2580 ± 526 ml/day (percentage of change, 14.1%). With placebo therapy, the mean decreased slightly to 2660.0 ± 850 ml/day (percentage of change, -0.1%). Compare with both group, WLS group significantly increased the urine output. (student *t*-test, $p < 0.05$). No patient complain of side effects, including fatigue, dizziness, impotence, musculoskeletal symptoms, or gastrointestinal disturbance. The serum liver function, renal function, electrolyte and urinary parameters were no significant change in both groups.

Conclusions: Wu-Ling-San formula is a promising adjunct to surgical and medical management of kidney stones. Compare with potassium citrate, they might be better accepted by patients than medications taken three times daily because of the lower gastrointestinal disturbance. Active therapy with Wu-Ling-San Formula did have a positive effect on the urine volume without electrolyte imbalance. Patients need ongoing education and encouragement to meet the goals of urinary output, and treatment with Wu-Ling-San Formula might help patients reach these goals.

Keywords Calcium oxalate; Urinary Stone; Traditional Chinese medicine, Wu-Ling-San Formula; Nephrolithiasis

人體試驗委員會審查
秀傳紀念醫院研究計畫書

年 度：九十六

計畫名稱：中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石
促進因子及抑制因子的影響

研究重點：西醫臨床研究中醫研究中西醫
結合研究

申請單位：秀傳紀念醫院泌尿外科部

主 持 人：林育慶 醫師簽名：_____

秀傳紀念醫院九十六年度專案研究計畫書

計畫名稱	中文：中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子的影響 英文：The influence of Wu-ling-San on the promotive and inhibitory factors for stone formation in patients with calcium oxalate stone											
執行單位	秀傳紀念醫院泌尿外科部											
研究領域	中西醫結合研究	計畫類別		<input checked="" type="checkbox"/> 新增計畫 <input type="checkbox"/> 延續計畫								
研究重點	因尿路結石是一高復發率之疾病，如無及時之適當處理，輕則疼痛、血尿，重則引起敗血症、腎衰竭等併發症，對於醫療及社會成本著實為一沉重之負擔 ¹ ；本實驗之目的即為應用中要五苓散，研究其對於復發型草酸鈣結石患者之結石促進及抑制因子之影響；以期找出一副作用低且有效之方法來預防結石之復發，以造福廣大之結石病患群。											
計畫性質	<input type="checkbox"/> 基礎 <input checked="" type="checkbox"/> 應用研究 <input type="checkbox"/> 技術研究 <input type="checkbox"/> 技術推廣 <input type="checkbox"/> 行政配合 <input type="checkbox"/> 其他											
執行期限	本年度計畫：自 96/7/1 起 至 96/12/31 止 全程計畫：自 96/7/1 起 至 97/6/30 止											
全年計畫經費：新台幣五十四萬四千一百二十元整												
年度	研究人力 (人)	申請金額	主管機關 核定金額	執行計畫 法定預算	執行計畫 決算數	請填下列已執行年度之核定數、本年度之申請數、以後各年度之預估數						
96年	3	544120				人事費	業務費	維護費	旅運費	材料費	設備費	管理費
96年	3	544120				15000				529120		
經費運用方式	<input checked="" type="checkbox"/> 自行研究 100% <input type="checkbox"/> 委託業界 _____% <input type="checkbox"/> 委託學界 _____% <input type="checkbox"/> 技術引進 _____% <input type="checkbox"/> 其他 _____%											
支出項目	<input type="checkbox"/> 經常支出 _____ 仟元 (_____ %) <input type="checkbox"/> 資本支出 _____ 仟元 (_____ %)											
預估成果	<input type="checkbox"/> 技術移轉 _____ 家 <input type="checkbox"/> 技術引進 _____ 項 <input type="checkbox"/> 技術服務 _____ 家 <input type="checkbox"/> 技術報告 _____ 項 <input type="checkbox"/> 專利獲得 _____ 項 <input type="checkbox"/> 著作權 _____ 項 <input checked="" type="checkbox"/> 論文發表 1 篇 <input type="checkbox"/> 新產品 _____ 項 <input type="checkbox"/> 資訊擴散 _____ 人 <input checked="" type="checkbox"/> 人才培育 _____ 人 <input type="checkbox"/> 其他 _____											
計畫主持人	林育慶	職稱	主治醫師	電話	0966230701	E-Mail	s0924.tw@yahoo.com.tw					
計畫執行聯絡人	林育慶	電話	0966230701	傳真	047296805	E-Mail	s0924.tw@yahoo.com.tw					

貳、計畫摘要：請摘述本計畫之目的與實施方法及關鍵詞

中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子的影響

中文摘要說明

尿路結石是僅次於尿路感染，第二常見的泌尿科疾病，但其成因的複雜、治療的困難、醫療成本的花費，卻遠大於尿路感染。據保守估計，台灣地區有 5 至 10% 的人曾經罹患或正受結石之苦。有一半以上的病人於 5 至 10 年間會復發。每年 15% 復發率。復發率在七年內高達 60%。¹

因尿路結石是一高復發率之疾病，如無及時之適當處理，輕則疼痛、血尿，重則引起敗血症、腎衰竭等併發症，對於醫療及社會成本著實為一沉重之負擔；本實驗之目的即為應用中藥五苓散⁹⁻¹⁰，研究其對於復發型草酸鈣結石患者之結石促進及抑制因子之影響¹¹；以期找出一副作用低且有效之方法來預防結石之復發，以造福廣大之結石病患群。

實驗方法為實驗組一 40 人，五苓散 2g 每日三次飯後服用，共服用三個月，並多喝水維持每日尿量 >2000cc。對照組 40 人，給予安慰劑 2g 每日三次飯後服用，共服用三個月，並多喝水維持每日尿量 >2000cc。觀察其服藥前及服藥後一和三個月之血液檢查、尿液檢查、腹部 X 光及腎臟超音波檢查之變化，是否有新生成之結石及於血液與尿液中是否會產生變化。

統計分析利用 SPSS 軟體進行 t-test 統計，p 值 < 0.05 認為於統計學上具有顯

著之差異。

關鍵詞：五苓散、結石預防、草酸鈣結石



參、計畫內容

一、計畫緣起：請敘述本計畫產生之背景及重要性

尿路結石是僅次於尿路感染，第二常見的泌尿科疾病，但其成因的複雜、治療的困難、醫療成本的花費，卻遠大於尿路感染。據保守估計，台灣地區有 5 至 10% 的人曾經罹患或正受結石之苦。有一半以上的病人於 5 至 10 年間會復發。每年 15% 復發率。復發率在七年內高達 60%。¹

五苓散於中醫之應用上為消水腫之劑，舉凡水溼內停所致水腫身重、小便不利，皆可使用，臨床上用於感冒有微熱、口渴、眩暈、小便不利等，對於急性腎炎、肝炎、膀胱炎、急性腸胃炎、水瀉、水腫或腹部手術後排尿困難均有效。在現代藥理學方面，五苓散具有利尿及抗菌作用⁹⁻¹⁰。利尿作用可促進泌尿道結石排出，其中豬苓、茯苓、白朮、澤瀉均有利尿作用。而桂枝藉改善血液循環，尤其是腎臟血液循環，加強利尿作用⁹⁻¹⁰。且抗菌作用可抑制感染性結石形成，其中桂枝對流行性感冒病毒、肺炎球菌、痢疾桿菌、大腸桿菌等有抑菌作用，豬苓醇提液對金黃色葡萄球菌、大腸桿菌有抑制作用⁹⁻¹⁰。另外桂枝、澤瀉對腸胃平滑肌有解痙作用，可幫助輸尿管平滑肌放鬆，促進泌尿道結石排出⁹⁻¹⁰。

此外在中國醫藥大學陳文浩教授之研究也證實，五苓散於體外試驗之中，的確有抑制草酸鈣結晶形成、凝集和成長之功效。

於文獻中¹¹，草酸鈣結石之促進因子包括了尿液中之鈣離子、草酸根離子，

抑制因子包括了尿液中之鎂離子、檸檬酸根離子。

因尿路結石是一高復發率之疾病，如無及時之適當處理，輕則疼痛、血尿，重則引起敗血症、腎衰竭等併發症，對於醫療及社會成本著實為一沉重之負擔；本實驗之目的即為應用中藥五苓散，研究其對於復發型草酸鈣結石患者之結石促進及抑制因子之影響¹¹；以期找出一副作用低且有效之方法來預防結石之復發，以造福廣大之結石病患群。



二、計畫目的：請分點具體列述本計畫所要達成之目標以及所要完成之工作項目，應避免空泛之敘述。

本研究的目的是探討中藥五苓散對上尿路結石預防的效果。本研究為期一年，將分為三期，每期預定執行工作目標如下：

第一期(1-2 個月)：中藥製作及研究助理訓練，使研究助理熟悉症狀問卷表，並確定作業流程。

第二期(2-9 個月)：篩檢病患，並投與藥物。每位患者定期接受上尿路結石評估，並抽血及驗尿，以觀察其服藥前後之變化。

第三期(10-12 個月)：整理臨床數據，進行統計分析，並撰寫研究報告



三、實施方法及進行步驟：請詳細說明實施本年度計畫所採用之方法及步驟，研究計畫應詳細說明研究設計、資料收集及分析方法。

✓ 研究設計：

- 進行方式：Prospective Study
- 對照組隨機分配之平行組研究
- 盲化方式：單盲
- 隨機分派：依電腦亂數表隨機選取，並製成信封供病人抽取。

✓ 受試者：

★選擇標準：

1.草酸鈣結石病患(之前之結石分析為草酸鈣結石)

2.有症狀之結石復發大於兩次

★排除標準²⁻⁸：

1. 惡性腫瘤併骨轉移
2. 副甲狀腺功能亢進
3. 精神疾患
4. 腎小管酸血症
5. 泌尿系統結構異常
6. 慢性尿路感染

7. 骨質疏鬆患者

8. 痛風

9. 慢性腹瀉

10. 懷孕

11. 肝腎功能不佳者

★ 退出機制：

1. 如受試者於試驗中發生結石復發之情況，即終止本試驗，並由計畫主持人依尿路結石處理原則為其妥善處理。
2. 如受試者於試驗中發生懷孕之情況，雖然五苓散尚無致畸胎之報導，但為求安全起見，即終止本試驗。
3. 如受試者於試驗中發生疑似對五苓散過敏之情況，即終止本試驗，並由計畫主持人依藥物過敏處理原則為其妥善處理。

★ 受試者數目：

80 人，包含實驗組 40 人及對照組 40 人

✓ 研究方法：

✓ 實驗組：

1. 五苓散 2g 每日三次飯後服用，共服用三個月。

多喝水維持每日尿量>2000cc。

✓ 對照組：

安慰劑 2g 每日三次飯後服用，共服用三個月。

多喝水維持每日尿量>2000cc。

✓ 藥物可能之副作用⁹：

- 目前可供查閱之文獻上，對於五苓散並無副作用及不良反應之發生。
- 五苓散之澤瀉，其浸膏粉 1~2g/kg 混於飼料中餵大白鼠三個月，於顯微鏡下肝細胞及腎近曲小管之變性，但此實驗室劑量遠大於一般治療劑量。但為求安全起見，肝腎功能不佳者建議勿加入此試驗。另加入本試驗之受試者必須接受定期之肝腎功能檢查。
- 五苓散目前於可查查閱之文獻上，並無致畸胎性，但為安全起見，於實驗期間懷孕者，終止本實驗。
- 因各人體質不同，任何藥物均有可能發生過敏反應，其症狀包括服藥後紅疹、皮膚搔癢、蕁麻疹、甚則呼吸困難，如有過敏現象發生，請立即停止服藥與計畫主持人連絡。

✓ 試驗所要做之臨床觀察：

進入試驗前之基本檢查包括²⁻⁸：

血液檢查：GOT, GPT, BUN, CR, NA, K, CL, UA,

SUGER(AC),CA,P

尿液檢查：24HRS URINE Ccr, CALCIUM, Mg, URIC ACID,

CITRATE, OXALATE,P

腹部 X 光及腎臟超音波檢查。

試驗一個月及三個月後²⁻⁸：

血液檢查：GOT, GPT, BUN, CR, NA, K, CL, UA,

SUGER(AC),CA,P

尿液檢查：24HRS URINE Ccr, CALCIUM, Mg, URIC ACID,

CITRATE, OXALATE,P

腹部 X 光及腎臟超音波檢查。

✓ 統計分析：

利用 SPSS 軟體進行 t-test 統計，p 值 <0.05 認為於統計學上具有顯著之差異。

四、重要參考文獻：

References

- 1. Lee, Y.H., W.C. Huang, J.Y. Tsai, C.M. Lu, W.C. Chen., M.H. Lee, H.S. Hsu, J.K. Huang and L.S. Chang. Epidemiological studies on the prevalence of upper urinary calculi in Taiwan. *Urol. Int.* 68: 172-177, 2002.
- 2. Whalley, N. A., Meyers, A. M., Martins, M. and Margolius, L. P.: Long-term effects of potassium citrate therapy on the formation of new stones in groups of recurrent stone formers with hypocitraturia. *Brit. J. Urol.*, 78: 10, 1996.
- 3. Cicerello, E., Merlo, F., Gambaro, G., Maccatrozzo, L., Fandella, A., Baggio, B. and Anselmo, G.: Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J. Urol.*, 151: 5, 1994.
- 4. Hofbauer, J., Hobarth, K., Szabo, N. and Marberger, M.: Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis: a prospective randomized study. *Brit. J. Urol.*, 73: 362, 1994.
- 5. Ettinger, B., C.Y. Pak, J.T. Citron, C. Thomas, B. dams-Huet and A. Vangessel. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J. Urol.* 158: 2069-73, 1997.
- 6. Barcelo, P., Wuhl, O., Servitge, E., Rousaud, A. and Pak, C. Y. C.: Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J. Urol.*, 150: 1761, 1993.
- 7. Freitas, A.M., N. Schor, M.A. Boim. The effect of *Phyllanthus niruri* on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. *BJU. Int.* 89: 829-834, 2002.
- 8. Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S, Nakazono S, Hori J, Wada N, Hou K. Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology.* Jan;63(1):7-11.2004
- 9. 林宗旦、林宗平、林景彬：中藥藥理學 國立編譯館 1995：228-9
- 10. 謝明村：方劑學 國立中國醫藥研究所 1999: 201-202
- 11. Patrick C. Walsh; Alan B. Retik .Campbell's urology. 8th ed 2002: 3230-3260
- 12. UTSUNOMIYA M , KOIDE T , YAMAGUCHI S , et al. The effect of kompou medicine on the growth and aggregation of calcium oxalate crystal in vitro. *Acta Urol Jpn.* 37 (10) :1097.1101.1991.
- 13. KAWAMURA K , MORIYAMA M , NAKAJIMA C , et al. The inhibitory effects of Takusha on the formation , growth and aggregation of calcium oxalate crystal in vitro. *Acta*

Urol Jpn.39(8) :695-700.1998.

- 14.YASUI T , FUJITA K , SATOM , et al.The effect of takusha , a kampo medicine , on renal stone formation and osteopontin expression in a rat urolithiasis model. .Urol Res..27 (3) :194-199.1999.



五、年度預定進度：以 Gantt Chart 表示本年度之執行進度，連續性計畫請填列分年執行進度及累積進度。

_____年度

工作項目	月次	第	第	第	第	第	第	第	第	第	第	第	第	備註
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
		月	月	月	月	月	月	月	月	月	月	月	月	
中藥準備														
研究助理訓練														
篩選受試者														
定期抽血														
完成各項測定														
分析數據														
撰寫報告														
工作執行進度累計百分比		5%	10%	15%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%	
經費執行進度累計百分比														
分年累積進度比														

六、人力配置：類別欄請分別填寫主持人、協同主持人、研究員、專任研究助理、兼任研究助理等。研究助理如未確定人選，其姓名欄可填寫待聘。主持人、協同主持人、研究員需附格式十四之學經歷說明書。

類別	姓名	現職	在本計畫內擔任之具體工作性質、項目及範圍
主持人	林育慶	主治醫師	實驗之進行、人員訓練、資料整理、統計分析、病歷追蹤、論文撰寫
協同主持人	林茂盛	泌尿外科 部部長	行政協調、論文指導
兼任研究助理	待聘		資料整理、統計分析、病歷追蹤

類別	(v) 主持人 () 協同主持人 () 研究人員				
姓名	林育慶	性別	男	出生年月日	1974/12/12
學歷 (擇其重要者填寫)					
學校名稱		學位	起迄年月	專長	
中國醫藥大學		醫學士	1993/7~2000/6		
台北馬偕醫院		泌尿外科 住院醫師、 總醫師	2000/7~2005/6	泌尿外科疾病	
經歷 (請按服務時間先後順序填寫與現提計畫有關之經歷)					
服務機構及單位			職稱	起迄年月	
現任：彰化秀傳醫院泌尿外科			主治醫師	2005/7~迄今	
近五年內曾參與之相關研究計畫	計畫名稱	計畫內擔任工作	計畫支援機關	起迄年月	
	福尼埃氏壞疽嚴重度指數之準確度研究	第一作者	馬偕醫院	2003/7~2005/7	
	骨盆腔內原發性淋巴血管瘤研究	第一作者	馬偕醫院	2001/6~2003/6	
執行中之相關研究計畫	計畫名稱	經費	計畫支援機關	起迄年月	
申請中之相關研究計畫	計畫名稱	申請經費	計畫支援機關	起迄年月	

研究人員簽章：

主持人簽章：

類 別	() 主持人 (v) 協同主持人 () 研究人員			
姓 名	林茂盛	性 別	男	出生年月日
學 歷 (擇其重要者填寫)				
學 校 名 稱		學 位	起迄年月	專 長
中國醫藥大學		醫學士		
台北馬偕醫院		泌尿外科 住院醫師、 總醫師		泌尿外科疾病
經 歷 (請按服務時間先後順序填寫與現提計畫有關之經歷)				
服 務 機 構 及 單 位			職 稱	起迄年月
現任：彰化秀傳醫院泌尿外科			主任	200~迄今
近 五 年 內 曾 參 畫	計 畫 名 稱	計畫內擔任工 作	計畫支援機關	起迄年月
執 行 中 之 相 關 研 究 計 畫	計 畫 名 稱	經 費	計畫支援機關	起迄年月
	Predictor of to Dutasteride therapy in Taiwan BPH patient	500000	Taiwan continence society	7/2006~6/200 7
	Sexuality and management of BPH with Alfuzosin (SAMBA)	500000	Sanofi Aventis company	7/2006~6/200 7
申 請 中 之 相 關 研 究 計 畫	計 畫 名 稱	申 請 經 費	計畫支援機關	起迄年月

研究人員簽章：

主持人簽章：

複審審查意見表(96.03.02)

計劃名稱	中藥五苓散對上尿路結石預防之前瞻性研究
主持人	林育慶
服務單位/職稱	秀傳紀念醫院泌尿外科
IRB 申請編號	960202

審查者一：

1. 依主持人的答覆，本研究的目的已由觀察五苓散抑制劑結石的復發轉為觀察五苓散是否改變患者的尿中結石抑制因子及促進因子。對研究計畫而言，這是很重大的改變。建議主持人是否更改研究題目為“中藥五苓散對草酸鈣結石患者之尿液結石促進因子及抑制因子的影響”，如此才能配合研究目的。同時主持人必須將尿道結石促進及抑制因子的文獻查考記載於計畫緣起中，說明這些因子對尿結石的影響。另外，雖殘研究目的已有改變，但計畫書中的研究目的(P6)、計畫摘要中的研究目的(P4)及受試者同意書中的研究目的之內容均需重新更改。
2. 本研究計畫的目的已更改為觀察五苓散對結石抑制及促進因子的影響；在答覆中也提到要觀察受試者尿中檸檬酸根、草酸根、鈣、磷的變化，但實驗方法中並無測定尿中磷之項目，是否必須補列。

審查者二：

1. IRB 審查意見 2，PI 決定以觀察受試者之“每日”尿量…做統計分析，但研究方法乃決定服用 3 個月，不知尿液將如何採集？

整體審查結果：

同意 修正後同意 不同意

請決定研究主持人是否需列席參加人體試驗委員會會議

需列席 不需列席

需列席原因：_____

複審案申請表(96.03.02)

計畫編號	IRB 編號		960202	
	收文日期			
計畫題目	中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子的影響			
研究成員	中文姓名	英文姓名	電話/分機	e-mail
主持人	林育慶	Eugene Lin	0966230701	s0924.tw@yahoo.com.tw
聯絡人	林育慶	Eugene Lin	0966230701	s0924.tw@yahoo.com.tw
變更文件	<input checked="" type="checkbox"/> 計畫書	<input checked="" type="checkbox"/> 受試者同意書	<input checked="" type="checkbox"/> 個案報告表	<input type="checkbox"/> 主持人手冊
版本	Ver.1.2	Ver.1.2	Ver.1.2	
日期	2/Mar/2007	2/Mar/2007	2/Mar/2007	
受試者人數	90 人	第一次送審日期	96 年 02 月 02 日	
送審次數	<input type="checkbox"/> 第二次審查 <input checked="" type="checkbox"/> 第三次審查 <input type="checkbox"/> 第四次審查	最後一次送審日期	96 年 03 月 04 日	
申請狀態	<input checked="" type="checkbox"/> 快速審查 (微小幅度變更) <input type="checkbox"/> 一般審查 (超過微小幅度變更或變更的題材會影響受試者的危險性)			
IRB 意見	<p>依主持人的答覆，本研究的目的已由觀察五苓散抑制劑結石的復發轉為觀察五苓散是否改變患者的尿中結石抑制因子及促進因子。對研究計畫而言，這是很重大的改變。建議主持人是否更改研究題目為“中藥五苓散對草酸鈣結石患者之尿液結石促進因子及抑制因子的影響”，如此才能配合研究目的。同時主持人必須將尿道結石促進及抑制因子的文獻查考記載於計畫緣起中，說明這些因子對尿結石的影響。另外，雖然研究目的已有改變，但計畫書中的研究目的(P6)、計畫摘要中的研究目的(P4)及受試者同意書中的研究目的之內容均需重新更改。</p>			
PI 回覆	<ol style="list-style-type: none"> 1. 已更改研究題目為“中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子的影響”。 2. 文獻來源已增列於計畫緣起中。 3. 受試者同意書中的研究目的之內容已重新更改。 <p>謝謝您寶貴之意見！</p>			

<p><u>修改後</u></p>	<p>1.因尿路結石是一高復發率之疾病，如無及時之適當處理，輕則疼痛、血尿，重則引起敗血症、腎衰竭等併發症，對於醫療及社會成本著實為一沉重之負擔¹；本實驗之目的即為應用中藥五苓散，研究其對於復發型草酸鈣結石患者之結石促進及抑制因子之影響；以期找出一副作用低且有效之方法來預防結石之復發，以造福廣大之結石病患群。 (計畫書中的研究目的 p4、計畫摘要中的研究目的 p5)</p> <p>2. 於文獻中¹¹，草酸鈣結石之促進因子包括了尿液中之鈣離子、草酸根離子，抑制因子包括了尿液中之鎂離子、檸檬酸根離子。 (計畫書中計畫緣起 p5)</p> <p>3. 本實驗之目的即為應用中藥五苓散⁹⁻¹⁰，研究其對於復發型草酸鈣結石患者之結石促進及抑制因子之影響¹¹；以期找出一副作用低且有效之方法來預防結石之復發，以造福廣大之結石病患群。 (受試者同意書中的研究目的 p1)</p>
<p><u>IRB 意見</u></p>	<p>3. 本研究計畫的目的已更改為觀察五苓散對結石抑制及促進因子的影響；在答覆中也提到要觀察受試者尿中檸檬酸根、草酸根、鈣、磷的變化，但實驗方法中並無測定尿中磷之項目，是否必須補列。</p>
<p><u>PI 回覆</u></p>	<p>於編寫時遺漏，已補上，謝謝您寶貴之意見！</p>
<p><u>修改後</u></p>	<p>進入試驗前之基本檢查包括²⁻⁸：</p> <p>血液檢查：GOT, GPT, BUN, CR, NA, K, CL, UA, SUGER(AC), CA, P 尿液檢查：24HRS URINE Ccr, CALCIUM, Mg, URIC ACID, CITRATE, OXALATE, P 腹部 X 光及腎臟超音波檢查。</p> <p>試驗一個月及三個月後²⁻⁸：</p> <p>血液檢查：GOT, GPT, BUN, CR, NA, K, CL, UA, SUGER(AC), CA, P 尿液檢查：24HRS URINE Ccr, CALCIUM, Mg, URIC ACID, CITRATE, OXALATE, P 腹部 X 光及腎臟超音波檢查。</p> <p>(計畫書中計畫緣起 p9)</p>
<p><u>IRB 意見</u></p>	<p>IRB 審查意見 2，PI 決定以觀察受試者之“每日”尿量…做統計分析，但研究方法乃決定服用 3 個月，不知尿液將如何採集？</p>
<p><u>PI 回覆</u></p>	<p>原則上如果受試者可記錄 3 個月中之每日尿量再加以平均之為最佳，但考量到執行面對於受試者較難達成，故現擬以服藥前及服藥後一和三個</p>

	<p>月之 24 小時尿量為準(因受試者必須收集服藥前及服藥後一和三個月之 24 小時尿液受檢)。謝謝您寶貴之意見！</p>
--	--



複審審查意見表(96.03.16)

計劃名稱	中藥五苓散對草酸鈣結石患者促進因子及抑制因子的影響
主持人	林育慶
服務單位/職稱	秀傳紀念醫院泌尿外科
IRB 申請編號	960202

審查者一：

- 1.本研究複審已依要求更改為“中藥五苓散對草酸鈣結石患者促進因子及抑制因子的影響”，但是受試者同意書之預期試驗效果(p2)卻仍保留為“減低結石復發率及結石之生成”，此應修改為“五苓散可降低結石生成因子或提升結石抑制因子”。
- 2.研究計畫更改後，研究题目的英文與中文不完全符合(見計畫書 p3)建議更改為“The influence of Wu-ling-San on the promotive and inhibitory factors for stone formation in patients with calcium oxalate stone”，較為合宜。

審查者二：

1. 24h 之尿液蒐集，將如何與受試者達成共識？

整體審查結果：

同意 修正後同意 不同意

請決定研究主持人是否需列席參加人體試驗委員會會議

需列席 不需列席

需列席原因：_____

複審案申請表(96.03.16)

計畫編號	IRB 編號		960202	
	收文日期			
計畫題目	中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子的影響			
研究成員	中文姓名	英文姓名	電話/分機	e-mail
主持人	林育慶	Eugene Lin	0966230701	s0924.tw@yahoo.com.tw
聯絡人	林育慶	Eugene Lin	0966230701	s0924.tw@yahoo.com.tw
變更文件	<input checked="" type="checkbox"/> 計畫書	<input checked="" type="checkbox"/> 受試者同意書	<input checked="" type="checkbox"/> 個案報告表	<input type="checkbox"/> 主持人手冊
版本	Ver.1.3	Ver.1.3	Ver.1.3	
日期	16/Mar/2007	16/Mar/2007	16/Mar/2007	
受試者人數	90 人	第一次送審日期	96 年 02 月 02 日	
送審次數	<input type="checkbox"/> 第二次審查 <input type="checkbox"/> 第三次審查 <input checked="" type="checkbox"/> 第四次審查	最後一次送審日期	96 年 03 月 16 日	
申請狀態	<input checked="" type="checkbox"/> 快速審查 (微小幅度變更) <input type="checkbox"/> 一般審查 (超過微小幅度變更或變更的題材會影響受試者的危險性)			
IRB 意見	審查者一： 本研究複審已依要求更改為“中藥五苓散對草酸鈣結石患者促進因子及抑制因子的影響”，但是受試者同意書之預期試驗效果(p2)卻仍保留為“減低結石復發率及結石之生成”，此應修改為“五苓散可降低結石生成因子或提升結石抑制因子”。			
PI 回覆	預期試驗效果已更正為”五苓散可降低結石生成因子或提升結石抑制因子”。 謝謝您寶貴之意見！			
IRB 意見	研究計畫更改後，研究題目的英文與中文不完全符合(見計畫書 p3)建議更改為“The influence of Wu-ling-San on the promotive and inhibitory factors for stone formation in patients with calcium oxalate stone”，較為合宜。			

PI 回覆	英文題目已更改為 “The influence of Wu-ling-San on the promotive and inhibitory factors for stone formation in patients with calcium oxalate stone” 謝謝您的指導！
IRB 意見	審查者二： 24h 之尿液蒐集，將如何與受試者達成共識？
PI 回覆	將由 PI 親自與受試者解釋並溝通，因本實驗目的為觀察五苓散是否可降低結石生成因子或提升結石抑制因子，故必須於試驗前及一和三個月時收集 24hr 尿液受檢，此解釋之工作及共識必須於簽訂受試者同意書之前完成，如受試者仍無法配合，即無法加入本試驗計劃。 謝謝您的指導及寶貴之意見！！



審議結果通知表

IRB 編號	960202	主持人	林育慶
計畫名稱	中藥五苓散對草酸鈣結石患者促進因子及抑制因子的影響		
會議期次	96 年度第二次會議	會議日期	96 年 04 月 21 日
審議結果	<input type="checkbox"/> 【核准】：核發本會同意臨床試驗證明書 <input checked="" type="checkbox"/> 【修正後核准】：修正後，經原主審委員審查通過，核發同意臨床試驗證明書 <input type="checkbox"/> 【修正後複審】：提報IRB下次會議審查 <input type="checkbox"/> 【不核准】，理由：_____ <input type="checkbox"/> 請計畫主持人列席參加人體試驗委員會會議，理由：_____		
投票紀錄	1. 核准 <u> 0 </u> 票 2. 修正後核准 <u> 11 </u> 票 3. 修正後複審 <u> 0 </u> 票 4. 不核准 <u> 0 </u> 票 5. 放棄 <u> 0 </u> 票		
應修正處	計畫書： 1. 研究設計由原定三組改成兩組：實驗組五苓散，對照組安慰劑。樣本數由每組 30 人，總共 90 人，改成 2 組，每組 40 人。 2. 五苓散對於預防結石效果的文獻報告請列出。 3. 納入、排除條件，受試者退出機制請補充說明。 受試者同意書 1. 文字用詞要口語化。 2. 對於草酸鈣結石的病人，檸檬酸鉀的治療有一定成效，但五苓散的治療效果目前尚未 well-document，你如何在受試者同意書上就讓受試者了解他加入試驗後有可能要接受五苓散、或安慰劑而非檸檬酸鉀治療，而願意加入研究？五苓散治療的效果、證據必須呈現。 3. 告知受試者，各種方法的預防成效如何？同時要讓他知道，加入試驗後不是由他自己決定他要哪一種治療方法，而是計畫主持人以隨機方式分配，這些資訊要充分告知。 4. 對象包含女性，如果懷孕就排除，除了收案前排除懷孕，收案後試驗期間必須告知受試者採取避孕措施，因為五苓散對胎兒的影響未知。		

	<p>5. (二)預期試驗效果：「五苓散可降低結石生成因子或提升結石抑制因子」，何謂結石生成因子、抑制因子這句話民眾看不懂。請修正。是否修改成”預防結石復發或降低結石復發的機率”。</p> <p>6. 受試者同意書上需要增加 24 小時的聯絡電話。</p>		
<p>複審程序</p>	<p>1. 請依上述審查意見，以「複審案申請表」逐條回覆。</p> <p>2. 修改處，必須：以「<u>粗體+字元網底+底線</u>」標示。</p> <p>3. 複審時請將送審文件清單、複審申請書、修正後計畫書、受試者同意書一式三份寄回給人體試驗委員會秘書。</p> <p>4. 如有疑問請進一步與粘秋桂聯絡，電話：7256166 轉 66088。</p>		
<p>主任委員簽名</p>		<p>簽名日期</p>	<p>__年__月__日</p>



複審案申請表(96.05.16)

計畫編號	IRB 編號		960202	
	收文日期			
計畫題目	中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子的影響			
研究成員	中文姓名	英文姓名	電話/分機	e-mail
主持人	林育慶	Eugene Lin	0966230701	s0924.tw@yahoo.com.tw
聯絡人	林育慶	Eugene Lin	0966230701	s0924.tw@yahoo.com.tw
變更文件	<input checked="" type="checkbox"/> 計畫書	<input checked="" type="checkbox"/> 受試者同意書	<input checked="" type="checkbox"/> 個案報告表	<input type="checkbox"/> 主持人手冊
版本	Ver.1.4	Ver.1.4	Ver.1.4	
日期	16/May/2007	16/May/2007	16/May/2007	
受試者人數	80 人	第一次送審日期	96 年 02 月 02 日	
送審次數	<input type="checkbox"/> 第二次審查 <input type="checkbox"/> 第三次審查 <input checked="" type="checkbox"/> 第四次審查	最後一次送審日期	96 年 05 月 16 日	
申請狀態	<input checked="" type="checkbox"/> 快速審查 (微小幅度變更) <input type="checkbox"/> 一般審查 (超過微小幅度變更或變更的題材會影響受試者的危險性)			
IRB 意見	研究設計由原定三組改成兩組：實驗組五苓散，對照組安慰劑。樣本數由每組 30 人，總共 90 人，改成 2 組，每組 40 人。			
PI 回覆	計畫書部分已修改為：實驗方法為實驗組一 40 人，五苓散 2g 每日三次飯後服用，共服用三個月，並多喝水維持每日尿量>2000cc。對照組 40 人，給予安慰劑 2g 每日三次飯後服用，共服用三個月，並多喝水維持每日尿量>2000cc。 謝謝您寶貴之意見！			
IRB 意見	五苓散對於預防結石效果的文獻報告請列出。			
PI 回覆	<ul style="list-style-type: none"> • 計畫書 Reference 部分： <ul style="list-style-type: none"> • 9. 林宗旦、林宗平、林景彬：中藥藥理學 國立編譯館 1995：228-9 • 10. 謝明村：方劑學 國立中國醫藥研究所 1999: 201-202 			

	<ul style="list-style-type: none"> • 11. Patrick C. Walsh; Alan B. Retik .Campbell's urology. 8th ed 2002: 3230-3260 • 12. UTSUNOMIYA M , KOIDE T , YAMAGUCHI S , et al.The effect of kompou medicine on the growth and aggregation of calcium oxalate crystal in vitro. Acta Urol Jpn. 37 (10) :1097.1101.1991. • 13. KAWAMURA K , MORIYAMA M , NAKAJIMA C , et al.The inhibi-tory effects of Takusha on the formation , growth and aggregation of calcium oxalate crystal in vitro..Acta Urol Jpn.39(8) :695-700.1998. • 14.YASUI T , FUJITA K , SATOM , et al.The effect of takusha , a kampo medicine , on renal stone formation and osteopontin expression in a rat urolithiasis model. .Urol Res..27 (3) :194-199.1999. <p>謝謝您寶貴之意見！</p>
IRB 意見	<p>納入、排除條件，受試者退出機制請補充說明。</p>
PI 回覆	<p>★選擇標準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 草酸鈣結石病患(之前之結石分析為草酸鈣結石) 2. 有症狀之結石復發大於兩次 <p>★排除標準²⁻⁸：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 惡性腫瘤併骨轉移 2. 副甲狀腺功能亢進 3. 精神疾患 4. 腎小管酸血症 5. 泌尿系統結構異常 6. 慢性尿路感染 7. 骨質疏鬆患者 8. 痛風 9. 慢性腹瀉 10. 懷孕 11. 肝腎功能不佳者 <p>★退出機制：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 如受試者於試驗中發生結石復發之情況，即終止本試驗，並由計畫主持人依尿路結石處理原則為其妥善處理。 2. 如受試者於試驗中發生懷孕之情況，雖然五苓散尚無致畸胎之報導，

	<p>但為求安全起見，即終止本試驗。</p> <p>3. 如受試者於試驗中發生疑似對五苓散過敏之情況，即終止本試驗，並由計畫主持人依藥物過敏處理原則為其妥善處理。</p> <p>謝謝您的指導及寶貴之意見！</p>
IRB 意見	受試者同意書文字用詞要口語化。
PI 回覆	<p>已全面重新修正受試者同意書並將其口語化。</p> <p>謝謝您的指導及寶貴之意見！</p>
IRB 意見	對於草酸鈣結石的病人，檸檬酸鉀的治療有一定成效，但五苓散的治療效果目前尚未 well-document，你如何在受試者同意書上就讓受試者了解他加入試驗後有可能要接受五苓散、或安慰劑而非檸檬酸鉀治療，而願意加入研究？五苓散治療的效果、證據必須呈現。
PI 回覆	<p>已於受試者同意書中增列：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 五苓散可降低結石之復發率。 ➤ 五苓散於中醫之應用上為消水腫之劑，對於急慢性腎炎、肝炎、膀胱炎、急性腸胃炎、水瀉、水腫或腹部手術後排尿困難均有效。 ➤ 在現代藥理學方面，五苓散具有利尿及抗菌作用。 ➤ 利尿作用可促進泌尿道結石排出，其中豬苓、茯苓、白朮、澤瀉均有利尿作用。而桂枝藉改善血液循環，尤其是腎臟血液循環，加強利尿作用。 ➤ 且抗菌作用可抑制感染性結石形成，其中桂枝對流行性感冒病毒、肺炎球菌、痢疾桿菌、大腸桿菌等有抑菌作用，豬苓醇提液對金黃色葡萄球菌、大腸桿菌有抑制作用。 ➤ 五苓散中的桂枝、澤瀉對腸胃平滑肌有解痙作用，可幫助輸尿管平滑肌放鬆，促進泌尿道結石排出。 ➤ 此外在中國醫藥大學陳文浩教授之研究也證實，五苓散於體外試驗之中，的確有抑制草酸鈣結晶形成、凝集和成長之功效。 ➤ 五苓散約可減低 30-40%之結石復發率。 ➤ Reference <ul style="list-style-type: none"> 9. 林宗旦、林宗平、林景彬：中藥藥理學 國立編譯館 1995：228-9 10. 謝明村：方劑學 國立中國醫藥研究所 1999：201-202 11. Patrick C. Walsh; Alan B. Retik .Campbell's urology. 8th ed

	<p>2002: 3230-3260</p> <p>12. UTSUNOMIYA M, KOIDE T, YAMAGUCHI S, et al. The effect of kompou medicine on the growth and aggregation of calcium oxalate crystal in vitro. Acta Urol Jpn. 37 (10) :1097-1101.1991.</p> <p>13. KAWAMURA K, MORIYAMA M, NAKAJIMA C, et al. The inhibi-tory effects of Takusha on the formation, growth and aggregation of calcium oxalate crystal in vitro..Acta Urol Jpn.39(8) :695-700.1998.</p> <p>14. YASUI T, FUJITA K, SATOM, et al. The effect of takusha, a kampo medicine, on renal stone formation and osteopontin expression in a rat urolithiasis model. .Urol Res..27 (3) :194-199.1999.</p> <p>謝謝您的指導及寶貴之意見！！</p>
IRB 意見	告知受試者，各種方法的預防成效如何？同時要讓他知道，加入試驗後不是由他自己決定他要哪一種治療方法，而是計畫主持人以隨機方式分配，這些資訊要充分告知。
PI 回覆	<p>已於受試者同意書中增列</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 傳統之檸檬酸鉀粉末約可減低 10-50%之結石復發率。 2. 五苓散約可減低 30-40%之結石復發率。 3. 單純喝水並維持每日尿量>2000cc 約可減低 15%之結石復發率。 4. 為維持研究的客觀性，我們會事先將組別裝訂在信封中，當您同意加入研究時，會抽取一個信封決定您將接受哪一組治療，而不是您自由選擇要加入哪一組，同時您不會知道您被分配到哪一組。 <p>謝謝您的指導及寶貴之意見！！</p>
IRB 意見	對象包含女性，如果懷孕就排除，除了收案前排除懷孕，收案後試驗期間必須告知受試者採取避孕措施，因為五苓散對胎兒的影響未知。
PI 回覆	<p>已於受試者同意書中增列退出機制：</p> <p>如受試者於試驗中發生懷孕之情況，雖然五苓散尚無致畸胎之報導，但為求安全起見，即終止本試驗。</p>

	謝謝您的指導及寶貴之意見！
IRB 意見	受試者同意書中(二)預期試驗效果：「五苓散可降低結石生成因子或提升結石抑制因子」，何謂結石生成因子、抑制因子這句話民眾看不懂。請修正。是否修改成”預防結石復發或降低結石復發的機率”
PI 回覆	已於受試者同意書中(二)預期試驗效果：本實驗之目的即為應用中藥五苓散，預防結石復發或降低結石復發的機率。 謝謝您的指導及寶貴之意見！
IRB 意見	受試者同意書上需要增加 24 小時的聯絡電話。
PI 回覆	已於受試者同意書中增列 24 小時的聯絡電話 0933090403 謝謝您的指導及寶貴之意見！



秀傳紀念醫院臨床試驗受試同意書

試驗名稱：中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子的影響

執行單位：秀傳醫院泌尿外科部

聯絡電話：04-7813888 ext 72128

試驗主持人：林育慶 醫師

研究計劃贊助者：秀傳紀念醫院

受試者姓名：

病歷號碼：

性別：

年齡：

通訊地址：

聯絡電話：

緊急聯絡人：(緊急狀況之處理)

若有任何緊急情況、傷害、副作用或其他不尋常的身體狀況在試驗期間發生，請務必立刻聯絡以下電話：

試驗主持人姓名：林育慶 醫師

電話：04-7813888 ext 72128

24 小時緊急聯絡人：林育慶 醫師

電話：0933090403

(一) 試驗目的：

尿路結石是一個高復發率之疾病，如果沒有及時之適當處理，輕則疼痛、血尿，重則引起敗血症、腎衰竭等併發症，對於醫療及社會成本著實為一沉重之負擔；本研究目的在探討中藥五苓散對於預防結石復發或降低結石復發機率的效果。

(二) 預期試驗效果：

- 五苓散可降低結石之復發率。
- 五苓散於中醫之應用上為消水腫之劑，對於急慢性腎炎、肝炎、膀胱炎、急性腸胃炎、水瀉、水腫或腹部手術後排尿困難均有效。
- 在現代藥理學方面，五苓散具有利尿及抗菌作用。
- 利尿作用可促進泌尿道結石排出，其中豬苓、茯苓、白朮、澤瀉均有利尿作用。而桂枝藉改善血液循環，尤其是腎臟血液循環，加強利尿作用。
- 且抗菌作用可抑制感染性結石形成，其中桂枝對流行性感冒病毒、肺炎球菌、痢疾桿菌、大腸桿菌等有抑菌作用，豬苓醇提液對金黃色葡萄球菌、大腸桿菌有抑制作用。
- 五苓散中的桂枝、澤瀉對腸胃平滑肌有解痙作用，可幫助輸尿管平滑肌放鬆，促進泌尿道結石排出。
- 此外在中國醫藥大學陳汶吉教授之研究也證實，五苓散於體外試驗之中，的確有抑制

草酸鈣結晶形成、凝集和成長之功效。五苓散約可減低 30-40%之結石復發率。

(三) 身心上可能導致之副作用、不適或危險：

- 目前可供查閱之文獻上，對於五苓散並無副作用及不良反應之發生。
- 五苓散之澤瀉，其浸膏粉 1~2g/kg 混於飼料中餵大白鼠三個月，於顯微鏡下肝細胞及腎近曲小管之變性，但此實驗室劑量遠大於一般治療劑量。但為求安全起見，肝腎功能不佳者建議勿加入此試驗。另加入本試驗之受試者必須接受定期之肝腎功能檢查。
- 因各人體質不同，任何藥物均有可能發生過敏反應，其症狀包括服藥後紅疹、皮膚搔癢、蕁麻疹、甚則呼吸困難，如有過敏現象發生，請立即停止服藥與計畫主持人連絡。五苓散目前於可查閱之文獻上，並無致畸胎性，但為安全起見，於實驗期間懷孕者，請告知並終止本實驗。

(五) 其他可能的治療及其說明：

- 對於草酸鈣結石的患者，可以服用檸檬酸鉀粉末並多喝水，傳統之檸檬酸鉀粉末約可減低 10-50%之結石復發率。
- 多喝水並定期追蹤，單純喝水並維持每日尿量>2000cc 約可減低 15%之結石復發率。

(六) 其他可能的損失或利益：

您無需負擔與本研究有關之藥物費用及額外生成之檢測費用。

(七) 參加本研究計劃受試者個人權益將受到保護

- 本研究計劃之執行機構將維護您在研究過程當中應得之權益。
- 您在研究過程中可隨時撤回同意，退出試驗，不必經過主持人同意，且不會引起任何不愉快或影響其日後的醫療照顧。
- 如果發現任何新的資訊有可能會影響您繼續參與臨床試驗的意願時，您或您的法定代理人會被即時告知。
- 如果如您因任何理由欲中止研究之參與，請聯絡研究主持人或 24 小時緊急聯絡人。
- 秀傳紀念醫院將在法律所規範之程度內視您之資料為機密。您亦瞭解研究贊助者（廠商）、衛生署與秀傳紀念醫院人體試驗委員會皆有權檢視您的資料。

(八) 受試者聲明書

以上的資訊已經向我說明，我有機會詢問此計畫的有關問題，我已了解且同意參與此項研究計劃。如果我以後有問題，我可以與秀傳紀念醫院的林育慶醫師聯絡。

試驗主持人 協同主持人 研究代理人

姓名：_____ 簽名：_____ 簽名日期：_____

受試者簽名

正楷姓名：_____ 簽名：_____ 簽名日期：_____

彰濱秀傳紀念醫院研究計畫書

年 度：九十六

計畫名稱：中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石
促進因子及抑制因子的影響

研究重點：西醫臨床研究中醫研究中西醫
結合研究

申請單位：彰濱秀傳紀念醫院泌尿外科

主 持 人：林育慶 醫師簽名：_____

彰濱秀傳紀念醫院九十六年度專案研究計畫書

計畫名稱	中文：中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子的影響 英文：The influence of Wu-ling-San on the promotive and inhibitory factors for stone formation in patients with calcium oxalate stone											
執行單位	秀傳紀念醫院泌尿外科部											
研究領域	中西醫結合研究	計畫類別		<input checked="" type="checkbox"/> 新增計畫 <input type="checkbox"/> 延續計畫								
研究重點	因尿路結石是一高復發率之疾病，如無及時之適當處理，輕則疼痛、血尿，重則引起敗血症、腎衰竭等併發症，對於醫療及社會成本著實為一沉重之負擔 ¹ ；本實驗之目的即為應用中要五苓散，研究其對於復發型草酸鈣結石患者之結石促進及抑制因子之影響；以期找出一副作用低且有效之方法來預防結石之復發，以造福廣大之結石病患群。											
計畫性質	<input type="checkbox"/> 基礎 <input checked="" type="checkbox"/> 應用研究 <input type="checkbox"/> 技術研究 <input type="checkbox"/> 技術推廣 <input type="checkbox"/> 行政配合 <input type="checkbox"/> 其他											
執行期限	自 96/7/1 起 本年度計畫：至 96/12/31 止			自 96/7/1 起 全程計畫：至 97/6/30 止								
全年計畫經費：新台幣 三十萬兩千四百元整												
年度	研究人力 (人)	申請金額	主管機關 核定金額	執行計畫 法定預算	執行計畫 決算數	請填下列已執行年度之核定數、本年度之申請數、以後各年度之預估數						
96年	3					人事費	檢驗及 檢查費	維護費	旅運費	材料費	設備費	管理費
96年	3					60000	180000			62400		
經費運用 方式	<input checked="" type="checkbox"/> 自行研究 100% <input type="checkbox"/> 委託業界 _____% <input type="checkbox"/> 委託學界 _____% <input type="checkbox"/> 技術引進 _____% <input type="checkbox"/> 其他 _____%											
支出項目	<input type="checkbox"/> 經常支出 _____ 仟元 (_____ %) <input type="checkbox"/> 資本支出 _____ 仟元 (_____ %)											
預估成果	<input type="checkbox"/> 技術移轉 _____ 家 <input type="checkbox"/> 技術引進 _____ 項 <input type="checkbox"/> 技術服務 _____ 家 <input type="checkbox"/> 技術報告 _____ 項 <input type="checkbox"/> 專利獲得 _____ 項 <input type="checkbox"/> 著作權 _____ 項 <input checked="" type="checkbox"/> 論文發表 1 篇 <input type="checkbox"/> 新產品 _____ 項 <input type="checkbox"/> 資訊擴散 _____ 人 <input checked="" type="checkbox"/> 人才培育 _____ 人 <input type="checkbox"/> 其他 _____											
計畫主持人	林育慶	職稱	主治醫師	電話	0966230701	E-Mail	s0924.tw@yahoo.com.tw					
計畫執行 聯絡人	林育慶	電話	0966230701	傳真	047296805	E-Mail	s0924.tw@yahoo.com.tw					
計畫經費 核銷聯絡 人	林育慶	電話	0966230701	傳真	047296805	E-Mail	s0924.tw@yahoo.com.tw					

貳、計畫摘要：請摘述本計畫之目的與實施方法及關鍵詞

中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子的影響

中文摘要說明

尿路結石是僅次於尿路感染，第二常見的泌尿科疾病，但其成因的複雜、治療的困難、醫療成本的花費，卻遠大於尿路感染。據保守估計，台灣地區有 5 至 10% 的人曾經罹患或正受結石之苦。有一半以上的病人於 5 至 10 年間會復發。每年 15% 復發率。復發率在七年內高達 60%。¹

因尿路結石是一高復發率之疾病，如無及時之適當處理，輕則疼痛、血尿，重則引起敗血症、腎衰竭等併發症，對於醫療及社會成本著實為一沉重之負擔；本實驗之目的即為應用中藥五苓散⁹⁻¹⁰，研究其對於復發型草酸鈣結石患者之結石促進及抑制因子之影響¹¹；以期找出一副作用低且有效之方法來預防結石之復發，以造福廣大之結石病患群。

實驗方法為實驗組一 40 人，五苓散 2g 每日三次飯後服用，共服用三個月，並多喝水維持每日尿量 >2000cc。對照組 40 人，給予安慰劑 2g 每日三次飯後服用，共服用三個月，並多喝水維持每日尿量 >2000cc。觀察其服藥前及服藥後一和三個月之血液檢查、尿液檢查、腹部 X 光及腎臟超音波檢查之變化，是否有新生成之結石及於血液與尿液中是否會產生變化。

統計分析利用 SPSS 軟體進行 t-test 統計，p 值 < 0.05 認為於統計學上具有顯著之差異。

關鍵詞：五苓散、結石預防、草酸鈣結石

參、計畫內容

一、計畫緣起：請敘述本計畫產生之背景及重要性

尿路結石是僅次於尿路感染，第二常見的泌尿科疾病，但其成因的複雜、治療的困難、醫療成本的花費，卻遠大於尿路感染。據保守估計，台灣地區有 5 至 10% 的人曾經罹患或正受結石之苦。有一半以上的病人於 5 至 10 年間會復發。每年 15% 復發率。復發率在七年內高達 60%。¹

五苓散於中醫之應用上為消水腫之劑，舉凡水溼內停所致水腫身重、小便不利，皆可使用，臨床上用於感冒有微熱、口渴、眩暈、小便不利等，對於急性慢性腎炎、肝炎、膀胱炎、急性腸胃炎、水瀉、水腫或腹部手術後排尿困難均有效。在現代藥理學方面，五苓散具有利尿及抗菌作用⁹⁻¹⁰。利尿作用可促進泌尿道結石排出，其中豬苓、茯苓、白朮、澤瀉均有利尿作用。而桂枝藉改善血液循環，尤其是腎臟血液循環，加強利尿作用⁹⁻¹⁰。且抗菌作用可抑制感染性結石形成，其中桂枝對流行性感冒病毒、肺炎球菌、痢疾桿菌、大腸桿菌等有抑菌作用，豬苓醇提液對金黃色葡萄球菌、大腸桿菌有抑制作用⁹⁻¹⁰。另外桂枝、澤瀉對腸胃平滑肌有解痙作用，可幫助輸尿管平滑肌放鬆，促進泌尿道結石排出⁹⁻¹⁰。

此外在中國醫藥大學陳文浩教授之研究也證實，五苓散於體外試驗之中，的確有抑制草酸鈣結晶形成、凝集和成長之功效。

於文獻中¹¹，草酸鈣結石之促進因子包括了尿液中之鈣離子、草酸根離子，

抑制因子包括了尿液中之鎂離子、檸檬酸根離子。

因尿路結石是一高復發率之疾病，如無及時之適當處理，輕則疼痛、血尿，重則引起敗血症、腎衰竭等併發症，對於醫療及社會成本著實為一沉重之負擔；本實驗之目的即為應用中藥五苓散，研究其對於復發型草酸鈣結石患者之結石促進及抑制因子之影響¹¹；以期找出一副作用低且有效之方法來預防結石之復發，以造福廣大之結石病患群。



二、計畫目的：請分點具體列述本計畫所要達成之目標以及所要完成之工作項目，應避免空泛之敘述。屬一年期以上之計畫者，應列述全程計畫之總目標及各分年計畫之目的。

本研究的目的乃探討中藥五苓散對上尿路結石預防的效果。本研究為期一年，將分為三期，每期預定執行工作目標如下：

第一期(1-2 個月)：中藥製作及研究助理訓練，使研究助理熟悉症狀問卷表，並確定作業流程。

第二期(2-9 個月)：篩檢病患，並投與藥物。每位患者定期接受上尿路結石評估，並抽血及驗尿，以觀察其服藥前後之變化。

第三期(10-12 個月)：整理臨床數據，進行統計分析，並撰寫研究報告

三、實施方法及進行步驟：請詳細說明實施本年度計畫所採用之方法及步驟，研究計畫應詳細說明研究設計、資料收集及分析方法。

✓ 研究設計：

- 進行方式：Prospective Study
- 對照組隨機分配之平行組研究
- 盲化方式：單盲
- 隨機分派：依電腦亂數表隨機選取，並製成信封供病人抽取。

✓ 受試者：

★選擇標準：

- 1.草酸鈣結石病患(之前之結石分析為草酸鈣結石)
- 2.有症狀之結石復發大於兩次

★排除標準²⁻⁸：

12. 惡性腫瘤併骨轉移
13. 副甲狀腺功能亢進
14. 精神疾患
15. 腎小管酸血症
16. 泌尿系統結構異常
17. 慢性尿路感染

18. 骨質疏鬆患者

19. 痛風

20. 慢性腹瀉

21. 懷孕

22. 肝腎功能不佳者

★ 退出機制：

4. 如受試者於試驗中發生結石復發之情況，即終止本試驗，並由計畫主持人依尿路結石處理原則為其妥善處理。

5. 如受試者於試驗中發生懷孕之情況，雖然五苓散尚無致畸胎之報導，但為求安全起見，即終止本試驗。

6. 如受試者於試驗中發生疑似對五苓散過敏之情況，即終止本試驗，並由計畫主持人依藥物過敏處理原則為其妥善處理。

★ 受試者數目：

80 人，包含實驗組 40 人及對照組 40 人

✓ 研究方法：

✓ 實驗組：

1. 五苓散 2g 每日三次飯後服用，共服用三個月。

多喝水維持每日尿量>2000cc。

✓ 對照組：

安慰劑 2g 每日三次飯後服用，共服用三個月。

多喝水維持每日尿量>2000cc。

✓ 藥物可能之副作用⁹：

- 目前可供查閱之文獻上，對於五苓散並無副作用及不良反應之發生。
- 五苓散之澤瀉，其浸膏粉 1~2g/kg 混於飼料中餵大白鼠三個月，於顯微鏡下肝細胞及腎近曲小管之變性，但此實驗室劑量遠大於一般治療劑量。但為求安全起見，肝腎功能不佳者建議勿加入此試驗。另加入本試驗之受試者必須接受定期之肝腎功能檢查。
- 五苓散目前於可查查閱之文獻上，並無致畸胎性，但為安全起見，於實驗期間懷孕者，終止本實驗。
- 因各人體質不同，任何藥物均有可能發生過敏反應，其症狀包括服藥後紅疹、皮膚搔癢、蕁麻疹、甚則呼吸困難，如有過敏現象發生，請立即停止服藥與計畫主持人連絡。

✓ 試驗所要做之臨床觀察：

進入試驗前之基本檢查包括²⁻⁸：

血液檢查：GOT, GPT, BUN, CR, NA, K, CL, UA,

SUGER(AC),CA,P

尿液檢查：24HRS URINE Ccr, CALCIUM, Mg, URIC ACID, P

腹部 X 光及腎臟超音波檢查。

試驗一個月及三個月後²⁻⁸：

血液檢查：GOT, GPT, BUN, CR, NA, K, CL, UA,

SUGER(AC),CA,P

尿液檢查：24HRS URINE Ccr, CALCIUM, Mg, URIC ACID, P

腹部 X 光及腎臟超音波檢查。

✓ 統計分析：

利用 SPSS 軟體進行 t-test 統計，p 值 <0.05 認為於統計學上具有顯著之差異。

四、重要參考文獻

- 1. Lee, Y.H., W.C. Huang, J.Y. Tsai, C.M. Lu, W.C Chen., M.H. Lee, H.S. Hsu, J.K. Huang and L.S.Chang. Epidemiological studies on the prevalence of upper urinary calculi in Taiwan. *Urol. Int.* 68: 172-177, 2002.
- 2. Whalley, N. A., Meyers, A. M., Martins, M. and Margolius, L. P.: Long-term effects of potassium citrate therapy on the formation of new stones in groups of recurrent stone formers with hypocitraturia. *Brit. J. Urol.*, 78: 10, 1996.
- 3. Cicerello, E., Merlo, F., Gambaro, G., Maccatrozzo, L., Fandella, A., Baggio, B. and Anselmo, G.: Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J. Urol.*, 151: 5, 1994.
- 4. Hofbauer, J., Hobarth, K., Szabo, N. and Marberger, M.: Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis: a prospective randomized study. *Brit. J. Urol.*, 73: 362, 1994.
- 5. Ettinger, B., C.Y. Pak, J.T. Citron, C. Thomas, B. dams-Huet and A. Vangessel. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J. Urol.* 158: 2069-73, 1997.
- 6. Barcelo, P., Wuhl, O., Servitge, E., Rousaud, A. and Pak, C. Y. C.: Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J. Urol.*, 150: 1761, 1993.
- 7. Freitas, A.M., N. Schor, M.A. Boim. The effect of *Phyllanthus niruri* on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. *BJU. Int.* 89: 829-834, 2002.
- 8. Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S, Nakazono S, Hori J, Wada N, Hou K. Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology.* Jan;63(1):7-11.2004
- 9. 林宗旦、林宗平、林景彬：中藥藥理學 國立編譯館 1995：228-9
- 10. 謝明村：方劑學 國立中國醫藥研究所 1999: 201-202
- 11. Patrick C. Walsh; Alan B. Retik .Campbell's urology. 8th ed 2002: 3230-3260
- 12. UTSUNOMIYA M, KOIDE T, YAMAGUCHI S, et al. The effect of kompou medicine on the growth and aggregation of calcium oxalate crystal in vitro. *Acta Urol Jpn.* 37 (10) :1097.1101.1991.
- 13. KAWAMURA K, MORIYAMA M, NAKAJIMA C, et al. The inhibitory effects of Takusha on the formation, growth and aggregation of calcium oxalate crystal in vitro. *Acta Urol Jpn.* 39(8) :695-700.1998.

- 14. YASUI T , FUJITA K , SATOMI , et al. The effect of takusha , a kampo medicine , on renal stone formation and osteopontin expression in a rat urolithiasis model. .Urol Res..27 (3) :194-199.1999.



五、年度預定進度：以 Gantt Chart 表示本年度之執行進度，連續性計畫請填列分年執行進度及累積進度。

_____年度

工作項目	月次	第	第	第	第	第	第	第	第	第	第	第	備註
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
		月	月	月	月	月	月	月	月	月	月	月	月
中藥準備													
研究助理訓練													
篩選受試者													
定期抽血													
完成各項測定													
分析數據													
撰寫報告													
工作執行進度累計百分比		5%	10%	15%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
經費執行進度累計百分比													
分年累積進度比													

六、人力配置：類別欄請分別填寫主持人、協同主持人、研究員、專任研究助理、兼任研究助理等。研究助理如未確定人選，其姓名欄可填寫待聘。主持人、協同主持人、研究員需附格式十四之學經歷說明書。

類別	姓名	現職	在本計畫內擔任之具體工作性質、項目及範圍
主持人	林育慶	主治醫師	實驗之進行、人員訓練、資料整理、統計分析、病歷追蹤、論文撰寫
協同主持人	林茂盛	泌尿外科 部部長	行政協調、論文指導
兼任研究助理	待聘		資料整理、統計分析、病歷追蹤

七、經費需求：本計畫所需各項經費，請依照「行政院衛生署中醫藥委員會研究計畫經費使用範圍及標準表」詳實編列，各經費項目請務必按照該標準表內所訂之名稱與次序填寫。說明欄內應詳細說明估算方法（含單價、數量）及用途，若為連續性計畫請將分年之經費需求列出。

96 年度

項 目	金 額	說 明
總計	302400	
人事費	60000	兼任研究助理每月 NT5000，預計十二個月
材料費	180000	進入試驗前之基本檢查及試驗一個月及三個月後包括： 血液檢查：GOT, GPT, BUN, CR, NA, K, CL, UA, SUGER(AC),CA,P 尿液檢查：24HRS URINE Ccr, CALCIUM, Mg, URIC ACID, P 腹部 X 光及腎臟超音波檢查。 含實驗組及對照組各 40 人 經績效組試算經費約十八萬元
	38400	五苓散 320 元/月 X40 人 X3 月=38400

	24000	Placebo 200 元/月 X40 人 X3 月=24000
--	-------	-------------------------------------



九、需有關機關配合或協調事項：請逐項填明，若無配合或協調事項，則從略。

配合或協調機關	配合或協調事項	配合或協調機關核章
檢驗科 放射科 超音波室	<p>已與本院績效組申請研究用電腦套餐(院內直接核銷)，如可順利通過，可大幅縮減研究經費及受試者付費之麻煩，另可減輕檢驗科、放射科及超音波室配合上之困難。</p>	

類別	(v) 主持人 () 協同主持人 () 研究人員				
姓名	林育慶	性別	男	出生年月日	1974/12/12
學歷 (擇其重要者填寫)					
學校名稱		學位	起迄年月		專長
中國醫藥大學		醫學士	1993/7~2000/6		
台北馬偕醫院		泌尿外科 住院醫師、 總醫師	2000/7~2005/6		泌尿外科疾病
經歷 (請按服務時間先後順序填寫與現提計畫有關之經歷)					
服務機構及單位				職稱	起迄年月
現任：彰化秀傳醫院泌尿外科				主治醫師	2005/7~迄今
近五年內曾參與之相關研究計畫					
近五年內曾參與	計畫名稱		計畫內擔任工作	計畫支援機關	起迄年月
	福尼埃氏壞疽嚴重度指數之準確度研究		第一作者	馬偕醫院	2003/7~2005/7
	骨盆腔內原發性淋巴血管瘤研究		第一作者	馬偕醫院	2001/6~2003/6
執行中之相關研究計畫					
執行中之相關	計畫名稱		經費	計畫支援機關	起迄年月
申請中之相關研究計畫					
申請中之相關	計畫名稱		申請經費	計畫支援機關	起迄年月

研究人員簽章：

主持人簽章：

類別	() 主持人		(v) 協同主持人		() 研究人員	
姓名	林茂盛	性別	男	出生年月日	43-08-26	
學 歷 (擇其重要者填寫)						
學 校 名 稱		學 位	起迄年月		專 長	
中國醫藥大學		醫學士	62-09~~69-06			
台北馬偕醫院		泌尿外科 住院醫師、 總醫師	71-09~~76-06		泌尿外科疾病	
經 歷 (請按服務時間先後順序填寫與現提計畫有關之經歷)						
服 務 機 構 及 單 位				職 稱	起迄年月	
現任：彰化秀傳醫院泌尿外科				主任	86-07~迄今	
近五年內曾參與之相關研究計畫	計 畫 名 稱	計畫內擔任工作	計畫支援機關	起迄年月		
執行中之相關研究計畫	計 畫 名 稱	經 費	計畫支援機關	起迄年月		
	Predictor of to Dutasteride therapy in Taiwan BPH patient	500000	Taiwan continence society	95/7~96/6		
	Sexuality and management of BPH with Alfuzosin (SAMBA)	500000	Sanofi Aventis company	95/7~96/6		
申請中之相關研究計畫	計 畫 名 稱	申請經費	計畫支援機關	起迄年月		

研究人員簽章：

主持人簽章：

研究題目：中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子的影響

計畫主持人：林育慶醫師

計畫編號：RD96008

初審審查意見

1. 本研究雖有 case report form，但 case report form 仍需修改如下：
 - (1) 應有 study 的流水編號，而不是以 chart No 為編號。將來在紀錄時請勿以病人全名紀錄，可以英文代號代替或林 XX 等方式呈現。
 - (2) Case report form 中應有 inclusion criteria 及 exclusion criteria 之 check list。以確定是否符合納入及排除條件。
 - (3) 應有紀錄是否有副作用（包含：症狀）的欄位。
2. 請依要求經費範圍內（30 萬元）調整經費編列，此項目可請績效組協助計算。

評審意見：修正後再審

總評：修正後再審(平均分數：70 分)

請主持人依上述審查意見修正後，將修正後計畫書及審查意見回覆說明一式二份送回委員會秘書(丘一真，分機 66061)處，以利複審作業之進行。

院內研究計畫初審意見回覆

研究題目：中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子的影響

計畫主持人：林育慶醫師

計畫編號：RD96008

審查者一：

3. 本研究雖有 case report form，但 case report form 仍需修改如下：

- (1) 應有 study 的流水編號，而不是以 chart No 為編號。將來在紀錄時請勿以病人全名紀錄，可以英文代號代替或林 XX 等方式呈現。
- (2) Case report form 中應有 inclusion criteria 及 exclusion criteria 之 check list。以確定是否符合納入及排除條件。
- (3) 應有紀錄是否有副作用（包含：症狀）的欄位。

4. 請依要求經費範圍內（30 萬元）調整經費編列，此項目可請績效組協助計算。

回覆內容

1. 修訂之 Case report form (CRF) 如附件，已依照委員意見修改，謝謝委員指導。
2. 已與本院績效組申請研究用電腦套餐，經試算後檢驗及檢查費用約為十八萬元整，總經費約三十萬兩千四百元，謝謝委員指導。。

計畫名稱：中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子
影響

計畫編號：RD96008

計畫類別：西醫臨床研究 中醫臨床研究 中西醫結合研究
基礎研究 其它

執行期間：自 96 年 09 月 01 日 至 97 年 08 月 30 日

研究起迄：自 96 年 09 月 01 日 至 97 年 08 月 30 日

計畫主持人：林育慶 醫師

職稱：主治醫師

執行單位：泌尿外科

聯絡人：林育慶

聯絡電話：04-78138885 轉 72128 PHS701

電子郵件：s0924.tw@yahoo.com.tw

繳交日期：97 年 03 月 20 日

一、中文摘要及關鍵詞 (keywords)

中藥五苓散對草酸鈣結石患者之結石促進因子及抑制因子的影響

中文摘要說

尿路結石是僅次於尿路感染，第二常見的泌尿科疾病，但其成因的複雜、治療的困難、醫療成本的花費，卻遠大於尿路感染。據保守估計，台灣地區有 5 至 10% 的人曾經罹患或正受結石之苦。有一半以上的病人於 5 至 10 年間會復發。每年 15% 復發率。復發率在七年內高達 60%。¹

因尿路結石是一高復發率之疾病，如無及時之適當處理，輕則疼痛、血尿，重則引起敗血症、腎衰竭等併發症，對於醫療及社會成本著實為一沉重之負擔；本實驗之目的即為應用中藥五苓散⁹⁻¹⁰，研究其對於復發型草酸鈣結石患者之結石促進及抑制因子之影響¹¹；以期找出一副作用低且有效之方法來預防結石之復發，以造福廣大之結石病患群。

實驗方法為實驗組一 40 人，五苓散 2g 每日三次飯後服用，共服用三個月，並多喝水維持每日尿量>2000cc。對照組 40 人，給予安慰劑 2g 每日三次飯後服用，共服用三個月，並多喝水維持每日尿量>2000cc。觀察其服藥前及服藥後一和三個月之血液檢查、尿液檢查、腹部 X 光及腎臟超音波檢查之變化，是否有新生成之結石及於血液與尿液中是否會產生變化。

統計分析利用 SPSS 軟體進行 t-test 統計，p 值<0.05 認為於統計學上具有顯著之差異。

關鍵詞：五苓散、結石預防、草酸鈣結石

二、執行期間預定完成工作項目及實際執行情形

執行期間預定完成工作項目 (請依計畫書內容逐項說明)	實際執行情形
第一期(1-2 個月)	中藥製作及研究助理訓練，使研究助理熟悉 症狀問卷表，並確定作業流程。(已完成)
第二期(2-9 個月)	篩檢病患，並投與藥物。每位患者定期接受上尿路結 石評估，並抽血及驗尿，以觀察其服藥前後之變化。(進 行中)



三、執行期間初步成果

1. 已完成收案所有之前置作業,包括電腦設定、人員培訓、藥物準備。
2. 目前收案個案為 11 人,實驗組 6 人、對照組 5 人。初步結果為中藥五苓散確實對結石預防之利尿效果有幫助,但對於其他促進及抑制因子尚待進一步確認。與傳統結石藥物 Potassium 最大之不同為無腸胃道之副作用。目前 11 位收案患者中無特別之副作用報告。



(如篇幅不足,請自行複製)

四、執行研究期間所遭遇之問題與困難，並請自評是否符合進度。

進度超前

符合進度

落後 ()月

◎ 所遭遇之問題與困難

1. 收案進度雖未落後，但仍緩慢，可能因開始執行本計劃時已入秋冬季節，為結石之淡季。希望於夏季時能增加收案量。

◎ 改善方案

1. 將與共同計劃主持人林茂盛部長共同收案，以加速收案之速度。



(如篇幅不足，請自行複製)

作者簡歷

林育慶 醫師

資歷

中國醫藥大學中醫學系 28 屆畢業
中國醫藥大學中西醫結合醫學研究所碩士
台北馬偕醫院泌尿外科住院醫師、總醫師
台北馬偕醫院泌尿外科研究員
2004 美國泌尿外科醫學會(AUA)發表論文
台北市立聯合醫院泌尿系微創手術研究員
美國 City of Hope 癌症中心研究員
教育部定講師
現任彰濱秀傳醫院泌尿外科代主任
建國科技大學運動與休閒學系兼任講師

專科認證

中華民國泌尿外科專科醫師
中華民國外科專科醫師
中華民國內視鏡外科專科醫師
台灣泌尿外科醫學會會員
中華民國外科醫學會會員
中華民國超音波醫學會會員
台灣尿失禁防治醫學會會員
台灣男性醫學會會員

專長

一般泌尿外科疾病：

結石、攝護腺肥大、包皮手術、血尿、膀胱炎、尿道炎、性病、性功能障礙、結紮、腎水腫、膀胱癌

腹腔鏡及後腹腔鏡手術：

精索靜脈曲張手術、腎腫瘤及後腹腔腫瘤根治性手術。

尿路動力學研究：

解尿困難、尿失禁、神經性膀胱、間質性膀胱炎、錄影尿路動力學。

論文著述

- 2002 投稿論文於泌尿醫誌（台灣泌尿科醫學會雜誌）骨盆腔內原發性淋巴血管瘤：病例報告及文獻回顧。
- 2005 投稿論文“福尼埃氏壞疽嚴重度指數之準確度研究”於瑞士 Urologia Internationalis 期刊 (SCI paper)，已刊登。
- 2006 投稿論文“上尿路移行細胞癌：秀傳醫院之十年經驗”於秀傳醫學雜誌，已刊登。

研究成果

- 2000 發表論文“婦癌病患尿路分流術後併發症之研究”於台灣泌尿科醫學會年會
- 2001 發表論文“骨盆腔內原發性淋巴血管瘤”於台灣泌尿科醫學會年會
- **2002 投稿論文於泌尿醫誌（台灣泌尿科醫學會雜誌）骨盆腔內原發性淋巴血管瘤：病例報告及文獻回顧，已刊登**
- 2002 發表論文“福尼埃氏壞疽：馬偕醫院之經驗”於外科醫學會年會
- 2003 發表論文“前列腺膿瘍：馬偕醫院之經驗”於台灣泌尿科醫學會年會
- 2004 發表論文“前列腺膿瘍：經尿道刮除或經會陰部引流”於外科醫學會年會
- **2004 於美國泌尿外科醫學會年會（舊金山）發表論文“福尼埃氏壞疽嚴重度指數之準確度研究”**
- **2005 投稿論文“福尼埃氏壞疽嚴重度指數之準確度研究”於瑞士 Urologia Internationalis 期刊，(SCI Paper)**
- 2005 發表論文“集尿管細胞癌：病例報告及文獻回顧”於台灣泌尿科醫學會年會
- 2005 發表論文“上尿路移行細胞癌：秀傳醫院之十年經驗”於台灣泌尿科醫學會年會
- 2006 發表論文“上尿路移行細胞癌於彰化地區之不尋常比例表現”於外科醫學會年會
- **2006 投稿論文“上尿路移行細胞癌：秀傳醫院之十年經驗”於秀傳醫學雜誌，已刊登。**

謝 詞

感謝中國醫藥大學中西醫結合醫學研究所陳汶
吉所長及所有師長及同學之指導與意見

感謝彰化秀傳醫院醫學研究部提供研究經費

感謝彰化秀傳醫院醫學研究部粘秋桂組長協助
數據統計

感謝 Dr.Anita S. Mannikarottu. Ph.D. 協助英文
修改

研究生

林育慶

敬謝