

200500321A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学研究事業

高齢者の脳血管障害の進展予防を目的とした漢方薬による
テーラーメイド医療の開発に関する研究

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 後藤 博三

平成18年（2006年）3月

目 次

I. 総括研究報告

- 高齢者の脳血管障害の進展予防を目的とした漢方薬によるテーラーメイド医療の開発 1
後藤博三

II. 分担研究報告

1. 無症候性脳梗塞に対する桂枝茯苓丸を主とした和漢薬の長期投与効果の検討 11
後藤 博三
(資料) 医師問診表ならびに患者問診表
2. 無症候性脳梗塞患者の眼球結膜微小循環と血液レオロジー因子に及ぼす 20
当帰芍薬散の効果に関する研究
嶋田 豊
3. 高齢者の認知機能障害の進展予防を目的とした漢方薬医療の確立 26
小林 祥泰
4. 脳卒中易発症高血圧ラットの発症関連蛋白の検索と黄連解毒湯の効果に関する . . . 30
予備的検討
濟木 育夫

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 38

IV. 研究成果の刊行物・別刷 39

高齢者の脳血管障害の進展予防を目的とした漢方薬による テーラーメイド医療の開発

主任研究者 後藤博三 富山大学和漢医薬学総合研究所漢方診断学部門助教授

研究要旨

多施設において無症候性脳梗塞患者を登録し、桂枝茯苓丸投与群、他の漢方方剤投与群、漢方薬非投与群の3群に分け3から8年間経過を観察し、精神症状、自覚症状、血圧等に与える影響を検討した。4年間経過症例の結果では、桂枝茯苓丸の投与により精神症状が改善し、特にうつ状態に関しては漢方薬非投与群の経過に比べても有意に改善した。さらに、無症候性脳梗塞患者に当帰芍薬散を投与し血液レオロジー因子等に及ぼす影響を検討したところ、4週間の投与により、血圧には変化を認めなかったが、眼球結膜微小血管の血流量が増加し、血液レオロジー因子の全血粘度と赤血球変形能が改善し、Hb、Ht値の上昇と過酸化脂質値の低下を認めた。また、高齢者の認知機能障害の進展予防に対する漢方薬の効果を客観的に検討するために、記憶課題を作成し課題施行時の脳賦活の部位とそれに対する加齢の影響を機能的MRIにより検討したところ、特に帯状回に加齢性賦活変化が記憶障害に対する漢方薬の効果を検討する上で有用である可能性が示された。基礎研究では、脳卒中易発症高血圧ラット（SHRSP）における脳卒中発症前後の血漿プロテオーム解析と漢方方剤黄連解毒湯投与による血圧、死亡率、蛋白成分に及ぼす影響を検討し、黄連解毒湯のSHRSPに及ぼす影響を分子生物学的な観点から検討した。

分担研究者

小林祥泰	島根大学医学部附属病院長
済木育夫	富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学部門教授
嶋田 豊	富山大学医学部和漢診療学講座教授

にするために行政はもちろん医療サイドに課せられた使命は大きい。厚生統計協会がまとめた各年代における入院及び外来受療率でも、65歳以上の高齢者で指数関数的に受療率の増加がみられる。このうち加齢による増加が最も著しいのは循環器疾患であり、その内訳は入院では脳血管疾患が、外来では高血圧がそれぞれ過半数を占めている。以上のように、高齢者の生活の質の向上、さらには近年膨大の一途をたどる医療費削減の面からみても高齢者の脳血管障害に対する医療上の対策が急務である。このようななかで、漢方薬は多臓器に疾患を抱え薬の副作用も出現しやすい高齢者において好ましい治療手段として注目されている。実際に我々は、厚生省長寿科学総合研究事業のなかで

A. 研究目的

厚生省ならびに厚生労働省が発表した簡易生命表によると、日本人の平均寿命は1980年代来世界一の地位を保っている。一方では少子化の流れもみられ、2025年には日本人の4人に1人が高齢者で占められると予測されている。わが国の急速な超高齢化は人類の歴史上類をみないものであり、老年期を豊かに過ごせる国

二重盲検試験によって漢方方剤・釣藤散の脳血管性痴呆に対する有効性を明らかにした。また、漢方方剤・桂枝茯苓丸の無症候性脳血管障害患者の精神症状・自覚症状改善効果、降圧効果を明らかにした。

さらに、今回の研究では、臨床的には脳卒中発症の予防や脳血管性痴呆への進展予防効果、脳卒中患者の機能障害や能力低下の抑制効果などを検討する。基礎研究では、プロテオーム解析の手法を用い漢方薬の効果と至適病態の解明を試みる。また、これらの漢方薬の脳血流改善作用、微小循環改善、血液レオロジー因子改善作用、神経細胞保護作用などの作用メカニズムを検討していく。このような試みにより、脳血管障害に対する漢方薬による治療体系が確立し、ひいては高齢化社会を迎えた我が国における医療・福祉への貢献につながることを期待される。

以下に本年度の具体的な研究項目を列挙する。

1. 無症候性脳梗塞に対する桂枝茯苓丸を主とした和漢薬の長期投与効果の検討
(後藤、嶋田、小林)

無症候性脳梗塞患者に桂枝茯苓丸エキス製剤を中心とした和漢薬治療を施行し、無症候性脳梗塞患者に随伴する、認知機能の低下、うつ症状などの精神症状、自覚症状、血圧に及ぼす影響について検討した。

2. 無症候性脳梗塞患者の眼球結膜微小循環と血液レオロジー因子に及ぼす当帰芍薬散の効果
(嶋田)

無症候性脳梗塞患者の眼球結膜微小循環と血液レオロジー因子に及ぼす当帰芍薬散の効果を検討した

3. 高齢者の認知機能障害の進展予防を目的とした漢方薬医療の確立 (小林)

機能的MRIを用いて顔と名前の連合記憶課題施行時の記憶に関連した脳賦活のパターンを明らかにし、漢方薬による認知症医療の検討に結びつける。特に本年度は、顔と名前の連合記憶に関連する脳活動の加齢性変化が機能的MRI

で感度よく捉えられるかについて検討を行った。

4. 脳卒中易発症高血圧ラットの発症関連蛋白の検索と黄連解毒湯の効果に関する予備的検討 (済木)

脳卒中易発症自然発症高血圧ラット (SHRSP) における脳卒中発症前後の血漿成分のプロテオーム解析を行い、脳卒中発症により変動する蛋白成分を検索した。さらに、SHRSP に漢方方剤黄連解毒湯を投与し、血圧と死亡率に及ぼす効果と脳卒中発症により変動する蛋白成分に及ぼす影響を検討した。

本総括研究研究報告書は研究組織全体の総合的な研究概要の報告とするため、分担研究の詳細は各分担研究報告書に記載する。

B. 研究方法

1. 無症候性脳梗塞に対する桂枝茯苓丸を主とした和漢薬の長期投与効果の検討
(後藤、嶋田、小林)

1997年6月から2002年8月の5年間に当科ならびに関連施設を受診し、厚生省循環器委託研究分担研究課題「無症候性脳血管障害の診断基準に関する研究」班の無症候性脳梗塞の診断基準(試案)に基づきMRI上梗塞巣を認めるが、神経症候を認めない無症候性脳梗塞患者を対象とした。方法は、無症候性脳梗塞患者を登録し、桂枝茯苓丸エキス製剤投与群、他の漢方製剤投与群、非漢方治療群の3群に分け、1から3年間毎に精神症状として改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、Apathy scale(やる気スコア)、Self-Rating Depression Scale(SDS:うつ状態スコア)の3項目を評価した。また、自覚症状は、頭重感、頭痛、めまい感、肩こり、動悸、胸のつかえ、のぼせ感、耳鳴り、四肢のしびれ、四肢の冷え、全身倦怠感、食欲の12項目について1から3年毎に正常、極軽度、軽度、中等度、重度の5段階で評価した。また、自覚症状全般についても5段階で評価し、改善度を著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階に分けて評価した。さらに、

収縮期血圧と拡張期血圧を測定した。現在症例結果を集積中であるが、今回4年間経過した症例について検討した。

2. 無症候性脳梗塞患者の眼球結膜微小循環と血液レオロジー因子に及ぼす当帰芍薬散の効果 (嶋田)

対象患者は、11人の神経症状のない患者で、男性5人、女性6人、年齢は50から72才である。合併症として高血圧が5例、糖尿病が3例、高脂血症が2例であった。西洋薬を併用している患者もいたが、試験開始の3ヶ月前から当帰芍薬散投与終了まで薬物の変更を行わなかった。対象薬である当帰芍薬散は煎じ薬で投与した。当帰芍薬散1日量は沢瀉6.0g、芍薬5.0g、白朮4.0g、茯苓4.0g、川芎3.0g、当帰3.0gを600mlの水で40分煎じ300mlにしたものである。患者は一日あたり1回100mlを3回、4週間内服した。研究方法として当帰芍薬散の内服前と内服4週間後の血圧とビデオ顕微鏡システムによる眼球結膜の微小循環を空腹時の状態で朝9時に測定した。同時にEDTA-2Na入りの採血管で肘窩静脈より採血を行い全血粘度、血漿粘度、赤血球変形能、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、過酸化脂質値、NO代謝物、フィブリノーゲン値をそれぞれ測定した。

3. 高齢者の認知機能障害の進展予防を目的とした漢方薬医療の確立 (小林)

対象は20歳代の大学生10名(男5名、女5名、平均年齢 23.6 ± 2.3 歳)、60歳代11名(男4名、女7名、平均年齢 64.4 ± 2.5 歳)である。高齢者に関しては全て頭部MRIに異常なく、岡部式簡易知的尺度40点以上(60点満点)で、過去に脳神経疾患の既往のない健常者である。利き手調査票の結果、全員右利きであった。課題として、まずパネルをみて顔と名前を記憶させる(1対記憶するのに制限時間4秒間)。そして想起時には2択形式で顔の下に2つの名前を提示し、正しい名前をボタン押しにより解答させた(1人想起につき制限時間4秒間)。1回につき5人の顔と名前のペアを記憶し、次に被験者の注意を記憶課題からそらせるため別の課題を20秒間

行った後、想起課題を行わせた。5人の記憶想起を1セットとし、1人の被験者で6セット、つまり30人の顔と名前を想起させた。課題に使用した名前は全て3文字ひらがなで表記した。また名前だけの記憶では正解できないように各セット毎で5人の名前のみを使用し、その中からの2択の問題を作成した。機能的MRIによる測定では、シーメンス社製1.5テスラ、Symphonyを用いた。撮像条件はTR/TE=3000/40、FOV 200×200mm、Matrix 64×64、Thickness 7-8mm、Gap 0mmでEvent-related法で撮像した。解析はSPM2を用いて、正しく想起した時の脳活動部位につき検討した。

4. 脳卒中易発症高血圧ラットの発症関連蛋白の検索と黄連解毒湯の効果に関する予備的検討 (済木)

7週齢雄のWistar rat、自然発症高血圧ラット(SHR)各々4匹と同週齢のSHRSP20匹を用い、次に述べる検討を行った。1) Wistar rat、SHR、SHRSPにおける血漿蛋白の経時的変化の比較：脳卒中発症前後のSHRSPの血液検体とそれとほぼ同週齢のWistar rat、SHRの12週と16週の血液検体を用い、3群の蛋白発現を比較検討した。測定にはCationic CM10 Chip Array (Ciphergen Biosystems Fremont, CA)を用い、Bufferは多くのタンパク質がCM10に吸着しやすいpH4に設定しSELDI-TOF/MSで測定した。解析は主に分子量3000-30000 Daにおいて実施した。2) SHRSPの高血圧ならびに脳卒中に及ぼす黄連解毒湯の効果と血漿蛋白発現に及ぼす影響：7週齢雄のSHRSP20匹を2群に分け1週間の試験飼育の後、対照群は蒸留水を自由飲水とし、黄連解毒湯群には0.3%黄連解毒湯エキス混合水を自由飲水で投与した。投与開始後2週間ごとに体重と血圧(血圧測定方法)を測定し、死亡率を検討した。また、両群の4-6匹において2週毎に尾静脈から採血しプロテオーム解析に使用した。

(倫理面への配慮)

本研究で用いる桂枝茯苓丸、当帰芍薬散を含む種々の漢方薬はすでに医薬品として使用さ

れ、重篤な副作用の報告はない。また、経験的に脳血管障害に頻用されており、研究対象者に利益はあっても不利益が生ずる可能性は少ない。仮に投与中に副作用が生じた際には、直ちに投与を中止し適切な処理を行う。この点に関して対象患者にはインフォームドコンセントを行い承諾を得た。なお、この臨床研究は富山大学倫理委員会から承認済みである。実験動物を用いた基礎研究に関しては、national animal welfare committee のガイドラインを遵守して行った。

C. 研究結果

1. 無症候性脳梗塞に対する桂枝茯苓丸を主とした和漢薬の長期投与効果の検討 (後藤、嶋田、小林)

登録患者は417例(男性121例、女性296例、平均 67.9±7.6歳)で今回の対象患者は、4年以上経過観察し、結果の得られた188例である。内訳は、桂枝茯苓丸投与群75例(KB-A群、男性20例、女性55例、平均68.6±5.7歳)、他の漢方薬投与群60例(KB-B群、男性18例、女性42例、平均68.1±7.2歳)、漢方薬非投与群53例(C群、男性26例、女性27例、平均68.7±4.4歳)であった。3群間の比較では、20点以下を痴呆の疑いありとする改訂長谷川式簡易知能評価スケールにおいて、KB-A群は開始時27.5±2.9点、4年後27.5±2.7点であった。KB-B群は開始時27.2±2.9点、4年後27.6±2.9点であった。C群は開始時26.5±3.2点、4年後27.0±2.7点で、3群間に有意差を認めなかった。16点以上を無気力と判定するApathy Scaleにおいて、KB-A群は開始時12.1±7.2点、4年後11.3±7.0点であった。KB-B群は開始時12.4±7.6点、4年後12.4±7.2点であった。C群は開始時13.5±5.4点、4年後13.1±6.1点で、3群間に有意差を認めなかった。40点以上をうつ状態と判定するSelf-Rating Depression Scale (SDS)において、KB-A群は開始時38.8±10.7点、4年後37.0±10.2点であった。KB-B群は開始時37.1±8.9点、4年後

37.4±8.7点であった。C群は開始時33.4±7.4点、4年後36.3±8.3点であった。開始時KB-A群はC群に比べ有意に高値を示した($p<0.05$)。4年経過後、KB-A群は開始時に比べ改善傾向を示し($p<0.1$)、C群は有意に悪化した($p<0.05$)。3群間の比較でもKB-A群は健常高齢者群に対して有意な改善を認めた($p<0.05$)。

KB-A群とKB-B群の比較では、自覚症状全般改善度は4年後においてはKB-A群は、軽度改善9例(12%)、不変57例(76%)、悪化9例(12%)で、KB-B群は、軽度改善10例(16%)、不変41例(68%)、悪化10例(16%)で両群間に差を認めなかった。各項目別では、KB-A群での有症状症例数は、頭重感39例(52%)、頭痛41例(54%)、めまい感29例(38%)、肩こり63例(84%)、動悸62例(82%)、胸のつかえ26例(34%)、のぼせ感33例(44%)、耳鳴り39例(52%)、四肢のしびれ38例(50%)、四肢の冷え56例(74%)、全身倦怠感50例(66%)、食欲不振18例(24%)であった。KB-B群における有症状症例数は、頭重感27例(45%)、頭痛36例(60%)、めまい感26例(45%)、肩こり47例(78%)、動悸47例(78%)、胸のつかえ24例(40%)、のぼせ感30例(50%)、耳鳴り29例(48%)、四肢のしびれ35例(58%)、四肢の冷え36例(60%)、全身倦怠感44例(73%)、食欲不振6例(10%)であった。有症状者で、4年間の経過後、軽度以上の改善を認めた症例は、KB-A群で頭重感24例(有症状者の62%)、頭痛14例(33%)、めまい感12例(42%)、肩こり12例(29%)、動悸31例(50%)、胸のつかえ11例(41%)、のぼせ感15例(45%)、耳鳴り6例(23%)、四肢のしびれ12例(32%)、四肢の冷え15例(27%)、全身倦怠感15例(30%)、食欲不振10例(58%)であった。KB-B群では頭重感12例(有症状者の44%)、頭痛12例(33%)、めまい感12例(44%)、肩こり12例(26%)、動悸12例(25%)、胸のつかえ15例(63%)、のぼせ感17例(55%)、耳鳴り12例(42%)、四肢のしびれ15例(43%)、四肢の冷え14例(38%)、全身倦怠感15例(34%)、

食欲不振 3 例 (50%) であった。いずれの項目も両群間に差を認めなかったが、開始時に比べると頭重感と食欲不振で KB-A、B 群ともに改善傾向がみられた。また、動悸は KB-A 群で、胸のつかえ、のぼせ感は KB-B 群で改善傾向がみられた。収縮期血圧は、KB-A 群で開始時 135.4 ± 18.8 、4 年後 134.4 ± 16.0 mmHg で、KB-B 群で開始時 140.7 ± 14.8 、4 年後 138.7 ± 16.0 mmHg で両群間に差を認めなかった。拡張期血圧は KB-A 群で開始時 78.4 ± 9.7 、4 年後 78.3 ± 10.1 mmHg で、KB-B 群で開始時 78.5 ± 10.9 、4 年後 80.7 ± 9.7 mmHg で両群間に差を認めなかった。

2. 無症候性脳梗塞患者の眼球結膜微小循環と血液レオロジー因子に及ぼす当帰芍薬散の効果 (嶋田)

血圧は当帰芍薬散の 4 週間の投与前後で有意な変化を認めなかった。微小循環血流において、当帰芍薬散投与前後で血管内径と血流速度に変化を認めなかったが、血流量は $0.9 \pm 0.09 \times 10^5 \mu\text{m}^3/\text{sec}$ から $1.14 \pm 0.09 \times 10^5 \mu\text{m}^3/\text{sec}$ に有意に増加した。ヘマトクリット値を 45% に補正した全血粘度において、低ズリ速度は当帰芍薬散投与前後で差を認めなかったが、高ズリ速度は 4.14 ± 0.06 cp から 4.01 ± 0.09 cp に有意に変化した。血漿粘度は、低ズリ速度、高ズリ速度とも差を認めなかった。赤血球変形能は当帰芍薬散投与前後で 13.53 ± 0.35 msec から 12.91 ± 0.42 msec に有意に減少した。赤血球数は $459.8 \pm 9.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ から $473.2 \pm 9.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 値は 13.3 ± 0.3 g/dl から 14.1 ± 0.4 g/dl、Ht 値は 43.4 ± 1.0 % から 44.9 ± 1.0 % へ有意に増加した。過酸化脂質値は 2.69 ± 0.32 nmol/ml から 2.18 ± 0.16 nmol/ml へ有意に低下したが、 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 値とフィブリノーゲン値は変化を認めなかった。

3. 高齢者の認知機能障害の進展予防を目的とした漢方薬医療の確立 (小林)

課題の成績は、20歳代の正解率は87%であり、60歳代の正解率は61%であった ($P < 0.0001$)。また1人の名前を想起した時の反応時間は20歳

代で 1693 ± 696 ms、60歳代で 2636 ± 859 ms であり ($P < 0.0001$)、20歳代に比較し60歳代で有意に成績は低下し、反応時間は長かった。活性化部位は、20歳代と60歳代の共通の活性化部位としては舌状回、左下頭頂葉、前部帯状回であった。各脳内部位の反応は、左舌状回、左下頭頂葉、左海馬では、両世代間に賦活反応に違いを認めなかった。また、左中前頭回では60歳代で、前部帯状回は20歳代で反応が高い傾向にあった。各脳内部位の反応と成績は、60歳代では課題成績と左下頭頂葉におけるMRI信号強度は正の相関傾向を示した。一方、左舌状回や海馬は20歳代では成績と反応は正の相関傾向にあったが、60歳代では負の相関傾向にあった。前部帯状回は20歳代では成績と負の相関傾向にあったが、60歳代では成績との相関傾向を認めなかった。

4. 脳卒中易発症高血圧ラットの発症関連蛋白の検索と黄連解毒湯の効果に関する予備的検討 (済木)

Wistar、SHR、SHRSP ラットにおける血漿蛋白の経時的変化の比較において、脳卒中発症前後の SHRSP の血液検体と同週齢の Wistar rat、SHR の 12 週と 16 週の血液検体を用い、3 群の蛋白発現を比較検討したところ、3 群とも分子量 3000–30000 Da の間に約 90 個のピークを認めた。その中で、SHRSP の脳卒中の発症前後で Wistar rat、SHR とピーク強度および、発症後/発症前のピーク強度比率で比較すると、大きく変動するピークを m/z 7035 Da、7938 Da、8800 Da、13618 Da、15862 Da に認めた。SHRSP の高血圧ならびに脳卒中に及ぼす黄連解毒湯の効果と血漿蛋白発現に及ぼす影響を検討したところ、死亡例のでていない 12 週齢の段階で収縮期血圧は SHRSP 対照群で 223.6 ± 6.1 mmHg、黄連解毒湯投与群で 206.3 ± 4.7 mmHg と黄連解毒湯群で有意な収縮期血圧の低下を認めた ($n=10$ 、 $p < 0.05$)。16 週齢経過した段階で生存率は SHRSP 対照群 50% (5/10)、黄連解毒湯投与群 80% (8/10) と黄連解毒湯群で生存率の改善傾向 ($p < 0.1$) を認めた。さらに、黄連解毒湯投与群の血漿蛋

白の変動を検討したところ、SHRSP 対照群では加齢により増加した m/z 8834 Da のピークが、黄連解毒湯投与群では増加が抑制される傾向にあった。

D. 考察

漢方薬は、多臓器に疾患を抱え薬の副作用も出現しやすい高齢者にとって好ましい治療手段の一つとして認識されつつある。厚生省長寿科学未来予測調査班の報告のなかでも、「2008年には、脳血管障害・老人性痴呆の予防薬として和漢薬が臨床応用される」との予測がなされており、漢方薬に対する期待が高まっている。我々はこれまでに、厚生省長寿科学総合研究のなかで二重盲検試験により漢方方剤・釣藤散の脳血管性痴呆に対する有用性、無症候性脳梗塞に対する桂枝茯苓丸の精神症状改善作用を明らかにするなどの成果を発表してきた。

今回の研究計画は、これまで検討してきた「1. 無症候性脳梗塞に対する漢方薬の効果」、新たな検討項目である「2. 脳卒中患者の機能低下に対する漢方薬の効果」、さらに作用機序を解明する「3. 漢方薬の至適病態の解明」の三項目から構成される。

「1. 無症候性脳梗塞に対する漢方薬の効果」において、本事業でこれまで登録・追跡してきた無症候性脳梗塞患者のデータを収集解析し、桂枝茯苓丸を主体とした漢方薬治療の脳梗塞ならびに脳血管性痴呆の発症予防効果を脳卒中発症や痴呆スケールなどの明確なエンドポイントを設定し検討する予定である。今回は4年経過症例の結果を検討した。「2. 脳卒中患者の機能低下に対する漢方薬の効果」では、高齢者の寝たきり予防のために、脳卒中発症患者の機能低下や能力低下に対する漢方薬の効果を検討する。平成17年度に登録した安定期脳卒中患者を一年間の経過で機能低下を各種機能評価法を用い観察し、対照群と種々の漢方薬治療群を比較検討する。今年度はその予備的検討として、当帰芍薬散の無症候性脳梗塞患者における微小循環に及ぼす影響を検討した。さらに、

高齢者の認知機能障害の進展予防に対する漢方薬の効果を客観的に検討するために、記憶課題を作成し課題施行時の脳賦活の部位とそれに対する加齢の影響を機能的MRIにより検討した。「3. 漢方薬の至適病態の解明」では各病態に応じた最適な漢方方剤を選別するため、基礎ならびに臨床研究により種々の漢方方剤の至適病態を解明し、さらに、プロテオーム解析によるタンパク発現を検討することで現代医学的な「証」の確立を目的としたテーラーメイド医療の開発を行う予定である。平成17年度ではモデル動物において漢方薬投与による生体の反応性の差異を解析し得た。

本研究プロジェクトの中心課題として、無症候性脳梗塞に対する桂枝茯苓丸の長期投与の効果が多施設におけるコホート研究によって評価することがある。今回は、無症候性脳梗塞患者に対する桂枝茯苓丸を主体とした和漢薬の長期効果を検討した。検討方法として、和漢薬治療の中でも、微小循環改善作用を有する桂枝茯苓丸エキス製剤を長期使用した群と主に他の漢方方剤を用いた群、さらに対照群として和漢薬治療をうけていない群の3群の4年経過前後の比較を行い無症候性脳梗塞に対する和漢薬の長期効果を検討した。その結果、無症候性脳梗塞患者で高い値を示すことが報告されているSDSに関して、3群間の中で、KB-A群で対照群に比べて有意にスコアが高かった。KB-B群も高い傾向が見られたことから、和漢薬治療受診者はうつ傾向が高い可能性が示唆された。しかし、4年間の経過後、対照群は有意に悪化したにも関わらず、桂枝茯苓丸を主に内服した和漢薬治療群では改善傾向を示し、対照群に比べても群間で差が認められた。他の漢方方剤で主に治療した群ではこの差が認められなかったことから、桂枝茯苓丸に抗うつ作用を有する可能性が示唆される。この点に関して第一に脳血流量の低下とうつ状態の発症に関する報告も多くみられることから、桂枝茯苓丸の血流改善作用との関連が示唆される。第二には、桂枝茯苓丸を主に内服した群の前値が高いことか

ら、精神症状とくにうつ傾向にある無症候性脳梗塞患者に対して、より有効性が高い可能性がある。自覚症状に関しては、一般に無症候性脳梗塞の30%程度に随伴する頭重感、頭痛、めまいなどの非特異的症候を有する症例が約50%の症例で認められた。桂枝茯苓丸の内服の有無による比較では、自覚症状全般改善度で両群間で治療前後で差はなかったが、項目別で、開始時に比べると頭重感と食欲不振でKB-A、B群ともに改善傾向がみられた。また、動悸はKB-A群で、胸のつかえ、のぼせ感はKB-B群で改善傾向がみられた。このことから、自覚症状を主目標に選択する和漢薬治療は無症候性脳梗塞患者のQOL改善に好影響を与えていると考えられた。また、桂枝茯苓丸の使用目標として頭重感、食欲不振、動悸などが考えられた。

「2.脳卒中患者の機能低下に対する漢方薬の効果」の予備的検討として、当帰芍薬散の無症候性脳梗塞患者における微小循環に及ぼす影響を検討した。このような微小循環の異常を東洋医学には「瘀血」という概念で捉えられており、当帰芍薬散は代表的な瘀血改善薬の一つである。今回の検討では、眼球結膜の微小循環における血流量を有意に増加した。その作用機序の一つとして高ズリ速度における全血粘度の低下や赤血球変形能の改善が示唆された。また、赤血球数は軽度増加したことから、これまでも当帰芍薬散に造血作用や貧血改善に関する報告があることから、当帰芍薬散は貧血傾向のある患者に対して、より有用性が高いと考えられた。今回の結果から、平成17年から18年度は脳卒中既往者の再発予防に対する有効性を検討する予定である。

さらに、高齢者の認知機能障害の進展予防に対する漢方薬の効果を客観的に検討するために、記憶課題を作成し課題施行時の脳賦活の部位とそれに対する加齢の影響を機能的MRIにより検討した。その結果、20歳代、60歳代共に、顔と名前の連合記憶課題で賦活した部位は、舌状回、左下頭頂葉、前部帯状回であった。前部帯状回は、想起課題遂行時も60歳代の方が20

歳代より反応が低い傾向にあった。したがって前部帯状回は機能的にも加齢の影響を特に受けやすい場所であることが推察される。次年度はこのような部位に焦点をあて、種々の漢方薬の高齢者の認知機能障害に及ぼす影響を検討する予定である。

「3.漢方薬の至適病態の解明」では、プロテオーム解析によるタンパク発現を検討することで現代医学的な「証」の確立を目的としたテーラーメイド医療の開発を行う予定である。今年度の検討では、SHRSPを用い、脳卒中発症前後の血漿中の蛋白発現の変化から発症要因に関与する蛋白を検索することを試みた。その結果、Wistar rat、SHRと比較し異なる変動を示すピークがSHRSPの脳卒中発症前後で5個認められた。さらに、黄連解毒湯をSHRSPに経口投与し脳卒中発症に及ぼす影響について検討したところ、これまでの報告同様に対照群に比べて血圧上昇の抑制と生存率の改善を認めた。また、SHRSPの脳卒中発症前後で変化を認めたピークの一部に黄連解毒湯投与により影響を受けたピークが認められた。黄連解毒湯のSHRSPに対する作用機序と蛋白の発現が単純に相関するものかどうかは今後の検討を要するが、SHRSPの脳卒中発症に黄連解毒湯が何らかの影響を及ぼし蛋白発現に変動を生じた可能性がある。このような血漿プロテオーム解析からSHRSPにおける脳卒中発症の機序と漢方薬の作用機序と適応病態を明らかにできる可能性が示唆された。

E. 結論

無症候性脳梗塞の臨床病態として、意欲の低下やうつ状態など精神症状への影響が報告されているが、今回の検討で、桂枝茯苓丸は精神症状、自覚症状の改善に有効であることが示された。さらに、当帰芍薬散が無症候性脳梗塞患者の微小循環改善作用を有することが明らかになり、高齢者における認知機能障害の漢方薬の評価を行う上で前部帯状回に及ぼす影響が重要であることが明らかになった。基礎研究で

は、黄連解毒湯のSHRSPに対する有効性を分子生物学的な観点から解明できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Goto H., Sasaki Y., Fushimi H., Shibahara N., Shimada Y., Komatsu K.

Effect of Curcuma herbs on vasomotion and hemorheology in spontaneously hypertensive rat. *The American Journal of Chinese Medicine* 33:449-457, 2005.

2) Goto H., Kiga C., Nakagawa T., Koizumi K., Sakurai H., Shibagaki Y., Ogawa K., Shibahara N., Shimada Y., and Saiki I.: Effects of two formulations for overcoming oketsu on vascular function and expression patterns of plasma proteins in spontaneously diabetic rats. *J. Trad. Med.*, 22:237-243, 2005.

3) Satoh N., Sakai S., Kogure T., Tahara E., Origasa H., Shimada Y., Kohoda K., Okubo T., Terasawa K.: A randomized double blind placebo-controlled clinical trial of Hochuekkito, a traditional herbal medicine, in the treatment of elderly patients with weakness N of one and responder restricted design. *Phytomedicine*, 12: 549-554, 2005.

4) Sekiya N., Shimada Y., Shintani T., Tahara E., Kouta K., Shibahara N., Terasawa K.: Reduction of perception of chronic fatigue in an observational study of patients receiving 12 weeks of kampo therapy. *J. Altern. Complement. Med.* 11: 895-901, 2005.

5) Takahashi K, Yamaguchi S, Kobayashi S, Yamamoto Y. Effects of aging on regional cerebral blood flow assessed with three-dimensional stereotactic

surface projection using technetium-99m HMPAO SPECT among healthy middle-aged and older subjects. *American Journal of Neuroradiology*, 26(8): 2005-2009, 2005

6) Yamaguchi S, Bokura H, Toyoda G, Yamagata S, Matsubara M, Takahashi K, Oguro H, Oka T, Kobayashi S. Prefrontal contribution to novelty detection and its implication in behavioral disorders. *Proceedings of the First*

International Conference on Complex Medical Engineering, 724-729, 2005

7) 山口修平、坂根理絵子、小黒宏明、高橋一夫、飯島猷一、長井 篤、ト蔵浩和、小林祥泰：前頭葉実行機能に対する情動障害（うつ、アパシー）の影響-Frontal

Assessment Batteryを用いた検討- 認知神経科学 7(3): 256-260、2005

8) Ueno Y., Sakurai H., Matsuo M., Choo M-K., Koizumi K. and Saiki I.: Selective inhibition of TNF- α -induced activation of mitogen-activated protein kinases and metastatic activities by gefitinib. *Br. J. Cancer.*, 92: 1690-1695, 2005.

9) Tega E., Kiga C. Chino A., Sakurai H., Koizumi K., Tani T., and Saiki I.: A newly devised formulation for self-medication enhances interferon- production and proliferation of splenic lymphocytes. *Biol. Pharm. Bull.*, 28: 1869-1872, 2005.

10) Choo M-K., Sakurai H., Koizumi K., and Saiki I.: Stimulation of cultured colon 26 cells with TNF- α promotes lung metastasis through the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Cancer Lett.*, 230: 47-56, 2005.

11) Sakurai H., Singhirunnusorn P., Shimotabira E., Chino A., Suzuki S., Koizumi K. and Saiki I.: TAK1-mediated transcriptional activation of

CD28-responsive element and AP-1-binding site within the IL-2 promoter in Jurkat T cells. FEBS Lett., 579: 6641- 6646, 2005.

2. 学会発表

1) Hirozo Goto : Potential of Japanese Traditional Medicine Against Cerebrovascular Diseases with Emphasis on Silent Cerebral Infarction. The International Conference on Oriental Medicine 2005. Seoul, Korea

2) Shimada Y. : Evidence-based “Kampo” Medicine: the present situation in Japan, The 1st International Conference on the Eastern Medicine-Korea, China, Japan- 2005, 4, Daegu.

3) Shimada Y., Yokoyama K., Hori E., Nakagawa T., Goto H., Nishijo H. : Effects of Chotosan and hooks and stems of Uncaria sinensis on antioxidant enzyme activities in the gerbil brain after transient forebrain ischemia. The 13th International Congress of Oriental Medicine, 2005, 10, Daegu.

4) Hikiyama H., Sekiya N., Yang Q., Kouta K., Goto H., Shimada Y. : Comparative effects of Keishibukuryogan and Tokisyakuyakusan on membrane viscoelasticity and free radical-induced lysis of red blood cells. The 13th International Congress of Oriental Medicine, 2005, 10, Daegu.

5) Shimada Y. : Evidence-based “Kampo” medicine: the present situation in Japan. The 10th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama. 2005, 7, Toyama

6) 嶋田 豊 : 特別講演. 釣藤散と釣藤鈎の臨床と薬理. 第 9 回日本東洋医学会山形県部会, 2005, 3, 山形.

7) 後藤博三, 木我千鶴, 中川孝子, 小泉桂一, 櫻井宏明, 柴垣ゆかり, 小川和生, 柴原直利, 嶋田 豊, 濟木育夫 : 「証」のプロテオミクス

解析に関する予備的検討—WBN/Kob ラットにおける駆瘀血薬の血管機能とタンパク発現に及ぼす影響—. 第 22 回和漢医薬学会大会, 2005, 8, 東京.

8) Yamaguchi S, Bokura H, Toyoda G, Yamagata S, Matsubara M, Takahashi K, Oguro H, Oka T, Kobayashi S: Prefrontal contribution to novelty detection and its implication in behavioral disorders. The First International Conference on Complex Medical Engineering, Takamatsu, 2005/5/17

9) 高橋一夫, 山口修平, 小林祥泰, 岡 達朗 : Association課題における記憶時の脳賦活と加齢の影響について、第10回認知神経科学会学術集会、京都、 2005/7/10

10) 高橋一夫, 山口修平, 岡 達朗, 小林祥泰 : 連合記憶時の脳賦活と加齢の影響について -fMRI study-, 第8回ニューロイメージング実道、松江、 2005/10/15

11) 高橋一夫, 山口修平, 岡 達朗, 小林祥泰 : 連合記憶課題における想起時の脳賦活と加齢の影響について、第35回日本臨床神経生理学会学術大会、福岡、 2005/12/1

12) 濟木育夫 : シンポジウム「証を念頭に置いた基礎研究の可能性を探る」漢方医学における「証」のプロテオミクス解析 第56回日本東洋医学会総会2005、05.20-22、富山

13) Saiki I. : Proteomic analysis of pathogenic alteration (Sho, 証) diagnosed by Kampo medicine and establishment of tailor-made treatment, The 10th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama 2005: The latest development of traditional medicine: harmonization and specificity, traditional knowledge and new technology. 2005. 07. 14-15, Toyama

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

無症候性脳梗塞に対する桂枝茯苓丸を主とした和漢薬の 長期投与効果の検討

主任研究者 後藤 博三 富山大学和漢医薬学総合研究所漢方診断学部門

研究要旨

無症候性脳梗塞患者 417 名を登録し、漢方方剤・桂枝茯苓丸投与群、他の漢方方剤投与群、漢方薬非投与群の 3 群に分け 3 から 8 年間経過を観察し、精神症状、自覚症状、血圧等に与える影響を検討した。4 年間の経過観察の結果では、桂枝茯苓丸の投与により精神症状が改善し、特にうつ状態に関しては健常高齢者の経過に比べても有意に改善した。4 年間の経過では 3 群間で脳卒中の発症を認めなかったが、無症候性脳梗塞患者において、桂枝茯苓丸を主体とした和漢薬治療が有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

無症候性脳梗塞は、神経症状がないにも関わらず、MRI などの画像診断において、微小脳梗塞を認めるものである。近年、脳卒中や脳血管性痴呆と密接に関連していることが報告され、非特異的な症状として頭痛や頭重感、めまい感を伴い、精神症状として、うつ症状や認知機能の低下が報告されている。また、発症機序として加齢や高血圧を基礎とした脳血流の低下が示唆されている。しかし、西洋医学的な予防法として、抗凝固療法や抗血小板剤の予防投与は、出血等の副作用のため一般的でなく、血圧のコントロールしか予防法はないのが現状である。

一方、漢方方剤・桂枝茯苓丸について我々は、臨床研究において血液レオロジー因子の改善作用、血小板凝集抑制作用を有していることを明らかにしてきた。また、基礎研究においても、血管拡張作用、抗酸化作用、自然発症高血圧ラットにおける降圧作用を明らかにしてきた。このことから、桂枝茯苓丸が脳血流低下を基礎とする無症候性脳梗塞に有用である可能性が示唆される。そこで、今回、無症候性脳梗塞患者

に桂枝茯苓丸エキス製剤を中心とした和漢薬治療を施行し、無症候性脳梗塞患者に随伴する、認知機能の低下、うつ症状などの精神症状、自覚症状、血圧に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

1997 年 6 月から 2002 年 8 月の 5 年間に当科ならびに関連施設を受診し、厚生省循環器委託研究分担研究課題「無症候性脳血管障害の診断基準に関する研究」班の無症候性脳梗塞の診断基準(試案)に基づき MRI 上梗塞巣を認めるが、神経症候を認めない無症候性脳梗塞患者を対象とした。対象から寝たきり患者や重篤な合併症を有する患者は除外した。方法は、無症候性脳梗塞患者を登録し、桂枝茯苓丸エキス製剤投与群、他の漢方製剤投与群、非漢方治療群の 3 群に分け、1 から 3 年間毎に精神症状として改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)、Apathy scale (やる気スコア)、Self-Rating Depression Scale (SDS: うつ状態スコア) の 3 項目を評価した。また、自覚症状は、頭重感、頭痛、めまい感、肩こり、のぼせ感、耳鳴り、

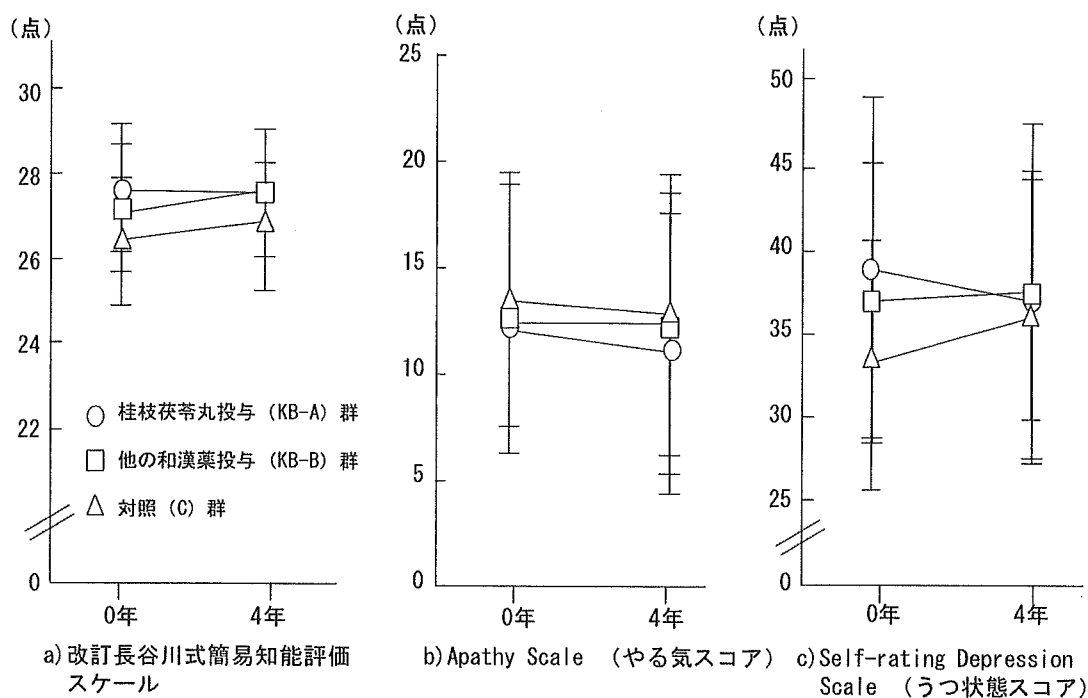


図1 桂枝茯苓丸投与群、他の和漢薬投与群、対照群の各スコアの比較

四肢のしびれ、四肢の冷え、全身倦怠感、食欲の10項目について1から3年毎に正常、極軽度、軽度、中等度、重度の5段階で評価した。また、自覚症状全般についても5段階で評価し、改善度を著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階に分けて評価した。さらに、収縮期血圧と拡張期血圧を測定した。現在症例結果を集積中であるが、今回4年間経過した症例について検討した。

統計処理

結果は平均±標準偏差 (mean±S.D.) で示した。統計学的解析方法としてANOVA分散分析、paired t-testを用いた。危険率5%未満をもって有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究で用いる桂枝茯苓丸を含む種々の漢方薬はすでに医薬品として使用され、重篤な副作用の報告はない。また、経験的に脳血管障害

に頻用されており、研究対象者に利益はあっても不利益が生ずる可能性は少ない。仮に投与中に副作用が生じた際には、直ちに投与を中止し適切な処理を行う。この点に関して対象患者にはインフォームドコンセントを行い承諾を得た。

C. 研究結果

登録患者は417例(男性179例、女性298例、平均67.9±7.6歳)で今回の対象患者は、4年以上経過観察し、結果の得られた188例である。内訳は、桂枝茯苓丸投与群(KB-A群、男性20例、女性55例、平均68.6±5.7歳)、他の漢方薬投与群(KB-B群、男性18例、女性42例、平均68.1±7.2歳)、漢方薬非投与群(C群、男性26例、女性27例、平均68.7±4.4歳)であった。

1) 3群間の比較

改訂長谷川式簡易知能評価スケール(図1a):

20 点以下を痴呆の疑いありとする改訂長谷川式簡易知能評価スケールにおいて、KB-A 群は開始時 27.5±2.9 点、4 年後 27.5±2.7 点であった。KB-B 群は開始時 27.2±2.9 点、4 年後 27.6±2.9 点であった。C 群は開始時 26.5±3.2 点、4 年後 27.0±2.7 点で、3 群間に有意差を認めなかった。

Apathy Scale (図 1b) :

16 点以上を無気力と判定する Apathy Scale において、KB-A 群は開始時 12.1±7.2 点、4 年後 11.3±7.0 点であった。KB-B 群は開始時 12.4±7.6 点、4 年後 12.4±7.2 点であった。C 群は開始時 13.5±5.4 点、4 年後 13.1±6.1 点で、3 群間に有意差を認めなかった。

Self-Rating Depression Scale (図 1c) :

40 点以上をうつ状態と判定する Self-Rating Depression Scale (SDS) において、KB-A 群は開始時 38.8±10.7 点、4 年後 37.0±10.2 点であった。KB-B 群は開始時 37.1±8.9 点、4 年後 37.4±8.7 点であった。C 群は開始時 33.4±7.4 点、4 年後 36.3±8.3 点であった。開始時 KB-A 群は C 群に比べ有意に高値を示した ($p < 0.05$)。4 年経過後、KB-A 群は開始時に比べ改善傾向を示し ($p < 0.1$)、C 群は有意に悪化した ($p < 0.05$)。3 群間の比較でも KB-A 群は健常高齢者群に対して有意な改善を認めた ($p < 0.05$)。

2) KB-A 群と KB-B 群の比較

自覚症状 :

自覚症状全般改善度は 4 年後においては KB-A 群は、軽度改善 9 例 (12%)、不変 57 例 (76%)、悪化 9 例 (12%) で、KB-B 群は、軽度改善 10 例 (16%)、不変 41 例 (68%)、悪化例 (16%) で両群間に差を認めなかった。

各項目別では、KB-A 群での有症状症例数は、頭重感 39 例 (52%)、頭痛 41 例 (54%)、めまい感 29 例 (38%)、肩こり 63 例 (84%)、動悸 62 例 (82%)、胸のつかえ 26 例 (34%)、のぼせ感 33 例 (44%)、耳鳴り 39 例 (52%)、四肢のしびれ 38 例 (50%)、四肢の冷え 56 例 (74%)、全身倦怠感 50 例 (66%)、食欲不振 18 例 (24%)

であった。KB-B 群における有症状症例数は、頭重感 27 例 (45%)、頭痛 36 例 (60%)、めまい感 26 例 (45%)、肩こり 47 例 (78%)、動悸 47 例 (78%)、胸のつかえ 24 例 (40%)、のぼせ感 30 例 (50%)、耳鳴り 29 例 (48%)、四肢のしびれ 35 例 (58%)、四肢の冷え 36 例 (60%)、全身倦怠感 44 例 (73%)、食欲不振 6 例 (10%) であった。

有症状者で、4 年間の経過後、軽度以上の改善を認めた症例は、KB-A 群で頭重感 24 例 (有症状者の 62%)、頭痛 14 例 (33%)、めまい感 12 例 (42%)、肩こり 12 例 (29%)、動悸 31 例 (50%)、胸のつかえ 11 例 (41%)、のぼせ感 15 例 (45%)、耳鳴り 6 例 (23%)、四肢のしびれ 12 例 (32%)、四肢の冷え 15 例 (27%)、全身倦怠感 15 例 (30%)、食欲不振 10 例 (58%) であった。KB-B 群では頭重感 12 例 (有症状者の 44%)、頭痛 12 例 (33%)、めまい感 12 例 (44%)、肩こり 12 例 (26%)、動悸 12 例 (25%)、胸のつかえ 15 例 (63%)、のぼせ感 17 例 (55%)、耳鳴り 12 例 (42%)、四肢のしびれ 15 例 (43%)、四肢の冷え 14 例 (38%)、全身倦怠感 15 例 (34%)、食欲不振 3 例 (50%) であった。いずれの項目も両群間に差を認めなかったが、開始時に比べると頭重感と食欲不振で KB-A、B 群ともに改善傾向がみられた。また、動悸は KB-A 群で、胸のつかえ、のぼせ感は KB-B 群で改善傾向がみられた。

血圧 :

収縮期血圧は、KB-A 群で開始時 135.4±18.8、4 年後 134.4±16.0mmHg で、KB-B 群で開始時 140.7±14.8、4 年後 138.7±16.0mmHg で両群間に差を認めなかった。拡張期血圧は KB-A 群で開始時 78.4±9.7、4 年後 78.3±10.1mmHg で、KB-B 群で開始時 78.5±10.9、4 年後 80.7±9.7mmHg で両群間に差を認めなかった。

D. 考察

無症候性脳梗塞は、脳血管性痴呆や脳卒中の大発作の危険因子として近年着目されている。また、その臨床病態として、記憶などの認知機

能障害、抑うつ傾向などの情緒障害、頭重感、めまいなどの非特異的症狀などが報告されている。しかし、抗凝固療法や抗血小板療法は、脳出血を誘発する可能性があり、血圧のコントロール以外に有効な予防手段がないのが現状である。

そこで、無症候性脳梗塞患者に対する桂枝茯苓丸を主体とした和漢薬の長期効果を検討した。検討方法として、和漢薬治療の中でも、微小循環改善作用を有する桂枝茯苓丸エキス製剤を長期使用した群と主に他の漢方方剤を用いた群、さらに対照群として和漢薬治療をうけていない群の3群の4年経過前後の比較を行い無症候性脳梗塞に対する和漢薬の長期効果を検討した。その結果、認知機能に関して、20点以下を痴呆の疑い有りとして判定する改訂長谷川式簡易知能評価スケールは、3群間で開始時に差はなく、4年経過後も差を認めなかった。これまでも無症候性脳梗塞と認知機能の関連の有無について多くの報告がある。それらを総合すると、関連の有無に関する報告の不一致の原因として、対象者の年齢、無症候性脳梗塞病変の程度、認知機能検査の種類などがあげられている。より高齢者で関連が生じやすいとの報告や脳室周囲の高信号域の程度が重要とする報告がある。また、今回の対象では改訂長谷川式簡易知能評価スケールはいずれの群も26-27点と痴呆とは診断されない対象であったため、薬物の効果も明らかでなかった可能性がある。このことを考慮すると、引き続き経過観察をすることが重要と考えられた。

各種の情緒障害に関して、意欲の低下の指標として Apathy Scale、うつ状態の指標として SDS を検討した。16点以上を無気力として判定する Apathy Scale に関しては、3群間において開始時に差はなく、4年経過後も3群間で差を認めなかった。本スケールは、変性疾患や脳卒中後に低下が認められ、うつ状態とは独立した症候で前頭葉の機能・血流量の低下と関連することが報告されている。しかし、今回対象とした無症候性脳梗塞のような軽微な病変では健常高

齢者と比較して明らかな差が認められなかった。一方、40点以上をうつ状態と判定する SDS に関しては、これまでも無症候性脳梗塞患者で高い値を示すことが報告されている。実際今回の検討でも、3群間の中で、KB-A 群で対照群に比べて有意にスコアが高かった。KB-B 群も高い傾向が見られたことから、和漢薬治療受診者はうつ傾向が高い可能性が示唆された。しかし、4年間の経過後、対象群は有意に悪化したにも関わらず、桂枝茯苓丸を主に内服した和漢薬治療群では改善傾向を示し、対象群に比べても群間で差が認められた。他の漢方方剤で主に治療した群ではこの差が認められなかったことから、桂枝茯苓丸に抗うつ作用を有する可能性が示唆される。この点に関して第一に脳血流量の低下とうつ状態の発症に関する報告も多くみられることから、桂枝茯苓丸の血流改善作用との関連が示唆される。第二には、桂枝茯苓丸を主に内服した群の前値が高いことから、精神症状とくにうつ傾向にある無症候性脳梗塞患者に対して、より有効性が高い可能性がある。今後、精神科疾患などによるうつ状態に対する桂枝茯苓丸の効果の検討も要すと考えられる。

自覚症状に関しては、一般に無症候性脳梗塞の30%程度に随伴する頭重感、頭痛、めまいなどの非特異的症狀を有する症例が約50%の症例で認められた。桂枝茯苓丸の内服の有無による比較では、自覚症状全般改善度で両群間で治療前後で差はなかったが、項目別で、開始時に比べると頭重感と食欲不振で KB-A、B 群ともに改善傾向がみられた。また、動悸は KB-A 群で、胸のつかえ、のぼせ感は KB-B 群で改善傾向がみられた。この点においては、自覚症状を主目標に選択する和漢薬治療は無症候性脳梗塞患者の QOL 改善に好影響を与えていると考えられた。また、桂枝茯苓丸の使用目標として頭重感、食欲不振、動悸などが考えられた。

以上のことから、無症候性脳梗塞に対して漢方方剤桂枝茯苓丸は精神症状、自覚症状の改善に有用である可能性が示唆された。今後、さらに症例の蓄積と長期経過観察を行い脳卒中の中

発症や脳血管性痴呆への進展予防効果の検討
していく予定である。

E. 結論

無症候性脳梗塞の臨床病態として、意欲の低下やうつ状態など精神症状への影響が報告されている。今回の検討で、漢方方剤桂枝茯苓丸は精神症状、自覚症状の改善に有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Goto H., Sasaki Y., Fushimi H., Shibahara N., Shimada Y., Komatsu K.

Effect of Curcuma herbs on vasomotion and hemorheology in spontaneously hypertensive rat. The American Journal of Chinese Medicine 33:449-457, 2005.

2) Goto H., Kiga C., Nakagawa T., Koizumi K., Sakurai H., Shibagaki Y. Ogawa K., Shibahara N., Shimada Y., and Saiki I.: Effects of two formulations for overcoming oketsu on vascular function and expression patterns of plasma proteins in spontaneously diabetic rats. J. Trad. Med., 22:237-243, 2005.

3) Hussein G., Nakamura M., Zhao Q., Iguchi T., Goto H., Sankawa U. and Watanabe H.: Antihypertensive and Neuroprotective Effects of Astaxanthin in Experimental Animals Biol. Pharm. Bull., 28(1), 47-52, January 2005

4) Hussein G., Goto H., Oda S., Iguchi T., Sankawa U., Matsumoto K., and Watanabe H.: Antihypertensive Potential and Mechanism of Action of Astaxanthin: II. Vascular Reactivity and Hemorheology in Spontaneously Hypertensive Rats. Biol. Pharm. Bull., 28(6), 967-971, 2005

4) Kiga C., Nakagawa T., Koizumi K., Sakurai H., Shibagaki Y., Ogawa K., Goto H., Saiki I.: Expression patterns of plasma proteins in spotaneously diabetic rats after oral administration of Kampo medicine, Hachimi-jio-gan, using SELDI proteinchip platform. Biol. Pharm. Bull., 28: 00-00, 2005

5) Takagi S., Goto H., Shimada Y., Nakagomi K., Sadakae Y., Hatanaka Y., Terasawa K. S: Vasodilative effect of perillaldehyde on isolated rat aorta. Phytomedicine. 12:333-337, 2005.

6) Nakagawa T., Yokozawa T., Yamabe N., Rhyn D.Y., Goto H., Shibahara N., Shimada Y., Terasawa K.: Long-term treatment with Hachimi-jio gan attenuates kidney damage in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology 57: 1205-1212, 2005.

2. 学会発表

1) Hirozo Goto : Potential of Japanese Traditional Medicine Against Cerebrovascular Diseases with Emphasis on Silent Cerebral Infarction. The International Conference on Oriental Medicine 2005. Seoul, Korea

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

LI調査表

医師記載用

データ No.	
カルテ No.	
氏名	
施設名	
担当医師名	

臨床調査票の記入

1. 記入にあたっては黒のインク或いはボールペンを使用する。
2. 担当医師職を自筆で署名する。
3. 訂正の必要がある場合、訂正前の文字が判読できるように二重線または×印で訂正し、捺印する。なお、大幅ないし重要な訂正があった場合には訂正理由を記入する。

性別	1.男 (2)女	生年月日 M() S()	年 月 日	年齢 才	身長 cm	体重 kg
初診年月日	年 月 日	有症候性脳梗塞では罹患期間 年 ヶ月				
投薬開始年月日	年 月 日	投薬終了年月日 年 月 日 (現在投与中)				
入院・外来	①外来 2.入院 3.入院+外来 4.その他 ()					
疾患名	①有症候性脳梗塞 (梗塞部位:) 主要症候:) 2.無症候性					
合併症	0.なし ①あり→2.高血圧 3.糖尿病 4.高脂血症 5.虚血性心疾患 6.その他 ()					

服薬状況

0~4週	4~8週	8~12週	0~12週
1.すべて服用 2.残っている (包)	1.すべて服用 2.残っている (包)	1.すべて服用 2.残っている (包)	1.すべて服用 2.残っている (包)

併用薬剤

併用薬剤名	1日用量	調査期間中 (週)												
		調査前 (週)	調査期間中 (週)											
		4-3-2-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		4-3-2-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		4-3-2-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		4-3-2-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		4-3-2-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		4-3-2-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		4-3-2-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		4-3-2-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		4-3-2-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

リハビリテーション

未実施

実施 (開始日 年 月 日 ~ 終了日 年 月 日)

MRI所見

検査: (Tesla)

MRI所見 検査日 年 月 日 **ラクナ梗塞**

(尚書部位を記入する。文字で補足してもよい。)

数: 単発
多発
(2 3 4 5以上)
大きさ: 1.5cm以上
1.5cm<
部位: 穿通枝
脳幹

脳室周囲高信号域

1.なし~ごく軽度
2.軽度
3.中等度
4.高度

	開始時 年 月 日	4週後 年 月 日	8週後 年 月 日	12週後 年 月 日
長谷川式痴呆検査スケール	点	点	点	点
Apathy Scale (やる気スコア)	点	点	点	点
SDS (心理状態調査票)	点	点	点	点

自覚症状

重症度判定基準: 0.正常 1.軽程度 2.軽度 3.中等度 4.重症 (不明の場合併用欄を記入する。)
改善度判定基準: 1.軽度改善 2.中等度改善 3.軽度改善 4.正常 5.悪化 (2週間以上悪化)

	重症度判定				改善度判定 (開始時と比較)			
	開始時 年 月 日	4週後 年 月 日	8週後 年 月 日	12週後 年 月 日	4週後 年 月 日	8週後 年 月 日	12週後 年 月 日	12週後 年 月 日
頭重	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
頭痛	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
めまい	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
肩こり	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
動悸	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
胸のつかえ	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
のぼせ感	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
耳なり	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
四肢のしびれ	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
四肢の冷感	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
全身倦怠感	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
食欲不振	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
自覚症状全般	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5

神経症状

重症度判定基準: 0.正常 1.軽程度 2.軽度 3.中等度 4.重症
改善度判定基準: 1.軽度改善 2.中等度改善 3.軽度改善 4.正常 5.悪化 (2週間以上悪化)

	重症度判定				改善度判定 (開始時と比較)			
	開始時 年 月 日	4週後 年 月 日	8週後 年 月 日	12週後 年 月 日	4週後 年 月 日	8週後 年 月 日	12週後 年 月 日	12週後 年 月 日
主要症状	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
その他の症状	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
神経症状全般	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5

虚実 (和漢診療学的所見)

主治医の総合的判定	開始時					4週後					8週後					12週後				
	年	月	日	年	月	日	年	月	日	年	月	日	年	月	日	年	月	日		
虚 実 中 間 有 無	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
虚実スコア	点					点					点					点				

便通: 1.下痢 2.軟便 3.普通便 4.時々便秘だが、下剤使用せず
5.時々便秘で、下剤使用 6.毎日下剤を使用し、なんとかが便ができる
7.毎日下剤を使用するが、なかなか便がない

臨床検査 (開始時と12週後は必須)

検査項目	開始時					4週後					8週後					12週後					中止時	検査項目との関係
	年	月	日	年	月	日	年	月	日	年	月	日	年	月	日	年	月	日				
白血球数 (x10 ⁹ /mm ³)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
赤血球数 (x10 ⁶ /mm ³)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
Hb (g/dl)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
Ht (%)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
血小板数 (x10 ⁴ /mm ³)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
T-Bil (mg/dl)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
GOT (単位)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
GPT (単位)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
LDH (単位)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
Al-p (単位)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
γ-GTP (単位)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
T-Chol (mg/dl)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
HDL-Chol (mg/dl)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
BUN (mg/dl)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
クレアチニン (mg/dl)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
尿酸 (mg/dl)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
空腹時血糖 (mg/dl)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
Na (mEq/l)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
K (mEq/l)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
Cl (mEq/l)	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	12345	
尿検査	蛋白	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	12345	
糖	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	12345	
クロロリンゲン	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	12345	
血圧 (mmHg)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12345	
脈拍 (1/min)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12345	

※検査値との関係関係 1.明らかに関係あり 2.たぶん関係あり 3.疑念の可能性あり
4.たぶん関係なし 5.関係なし

副作用

副作用の種類	発現日	持続時間	程度	処置	試験薬剤との関係関係
	月 日	時間	1=軽度 2=中等度 3=重度	1=不必要 2=必要	1,2,3,4,5
	月 日	時間	1=軽度 2=中等度 3=重度	1=不必要 2=必要	1,2,3,4,5
	月 日	時間	1=軽度 2=中等度 3=重度	1=不必要 2=必要	1,2,3,4,5

経過および処置
 1.程度: 治癒に影響を及ぼさない程度で容認できる場合
 2.中等度: 試験薬の用量又は中止を必要とする程度の障害
 3.重度: 試験薬の減量又は中止と併用治療を必要とする程度の障害

中止・脱落 (平成 年 月 日)

1.服用中止 2.来院せず (理由:)
3.悪化 4.重篤な疾患の併発 5.その他 ()

安全性 (副作用および臨床検査成績より判定して下さい。)

全般安全性
 1.安全である (全く副作用はなかった)。
 2.ほぼ安全である (軽度な副作用が出現したが、治療に影響はなかった)。
 3.安全性に問題がある (副作用がみられたが、試験により投与継続可能)。
 4.安全でない (副作用により投与を中止した。または中止すべきであった)。

総合評価

項目	調査開始時	4週後 (開始時と比較)	8週後 (開始時と比較)	12週後 (開始時と比較)
観 察 質 点 数	1,2,3,4	0,1,2,3,4	0,1,2,3,4	0,1,2,3,4
全 般 改 善 度	I,II,III,IV,V	I,II,III,IV,V	I,II,III,IV,V	I,II,III,IV,V

観 察 質 点 数 判 定 基準: 0 正常 1.軽微 2.軽度 3.中等度 4.重度
 全 般 改 善 度 判 定 基準: I.顕明改善 II.中等度改善 III.軽度改善 IV.不変 V.悪化

有用度

有用度
 1.極めて有用 2.有用 3.やや有用
 4.とくに有用とは言えない 5.好ましくない

コメント (副作用出現頻度、医師所見など参考事項を記載すること。)

【参考】
長谷川式臨床検査スケール

質問内容	開始時					4週後					8週後					12週後					
	年	月	日	年	月	日	年	月	日	年	月	日	年	月	日	年	月	日			
1 お腹はいつですか? (2年までの排便正常)	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1			
2 今日は何日の排便ですか? (何日ですか?)	年	0	1	0	1	0	1	月	0	1	0	1	0	1	日	0	1	0	1	0	1
3 排便が合っているかどうか? (自覚的に排便が2回、5回おいて、家でですか?病院ですか?施設ですか?1の中から正しい選択をすればいい)	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2			
4 これから3つの質問を答えてみて下さい。あとでまたまとめてよく覚えておいて下さい。(以下の表列の1が1つずつ、採用した形に○印をつけてください)	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1			
5 100から7を順番に引いてください。(100-7は?)	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1			
6 私がこれから言う数字を油断なく聞いてください。(100-2,3,4,5)	268	0	1	0	1	0	1	9253	0	1	0	1	0	1							
7 知るか覚えたらもう一度答えてみて下さい。(自覚的に回答があれば2回、もし回答がない場合は、以下のヒントも参考にしてください)	a: 0 1 2	a: 0 1 2	a: 0 1 2	a: 0 1 2	a: 0 1 2	b: 0 1 2	b: 0 1 2	b: 0 1 2	b: 0 1 2	b: 0 1 2	c: 0 1 2	c: 0 1 2	c: 0 1 2	c: 0 1 2							
8 これら5つの質問を答えなさい。それを合算して、0から5までの数字を引いてください。(例: 0+1+2+3+4=10, 10-5=5)	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5			
9 知っている質問の数をできるだけ多く答えてください。(途中で終了し、約10分程度でもよい場合は、そこで7分を切る) 9問までは0分、6問-4分、7問-3分、8問-2分、9問-1分、10問-0分	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2			

満 点 : 30 合計点数 点 点 点 点 点
 カットオフポイント: 20点 (20点以下は結果の疑いあり)

資料 LI調査表 医師記載用 (経過観察用)

ID Card

LI調査表

医師記載用

年目

データ No.	
カルテ No.	
氏名	
施設名	
担当医師名	

臨床調査票の記入

1. 記入にあたっては黒のインク或いはボールペンを使用する。
2. 担当医師欄を自筆で署名する。
3. 訂正の必要がある場合、訂正前の文字が判読できるように二重線または×印で訂正し、捺印する。なお、大幅ないし重要な訂正があった場合には訂正理由を記入する。
4. 患者氏名は右上IDカードのみで可能とする。

・身長 () cm 体重 () kg

・この1年間に新たに発症した合併症があれば記載して下さい。
() () ()
() () ()

・服薬状況 (桂枝茯苓丸について)

- この1年間ほとんど継続して内服している。
- この1年間 () 週間程度休薬した。
- この1年間 () ヶ月程度休薬した。
- 12週間投与後中止した。

・現在の併用薬について記載して下さい。(薬剤名: 1日投与量)

() () ()	() () ()
() () ()	() () ()
() () ()	() () ()
() () ()	() () ()
() () ()	() () ()

・虚実の診断基準を記載して下さい。

項目	評点	項目	評点
眼光・音声に力がある	+5	眼光・音声に力がない	-5
語が充実	+20	気がない・虚脱感	-10
筋力が充実	+10	筋力が弱	-10
皮膚の色つやが良い	+5	皮膚の色つやが悪い	-5

・瘀血の診断基準を記載して下さい。

瘀血スコア			
	男	女	
眼輪部の色素沈着	10	10	網膜広範囲出血 左 5 5
顔面の色素沈着	2	2	網膜広範囲出血 右 10 10
皮膚の平坦*	2	5	網膜広範囲出血 正中 5 5
口唇の暗赤化	2	2	網膜出血・出血 5 2
歯肉の暗赤化	10	5	S状屈曲・出血 5 5
舌の暗赤化	10	10	季節屈曲・出血 5 5
結 核**	5	5	
皮下出血	2	10	痔 核 10 5
手掌紅斑	2	5	月経時痛 10

副作用

副作用の種類	発現日	持続時間	程度	処置	試験薬剤との因果関係
	月 日	時間 日間	1=軽度 2=中等度 3=重度	1=不必要 2=必要	1.2.3.4.5.
	月 日	時間 日間	1=軽度 2=中等度 3=重度	1=不必要 2=必要	1.2.3.4.5.
	月 日	時間 日間	1=軽度 2=中等度 3=重度	1=不必要 2=必要	1.2.3.4.5.
経過および処置			軽度 1.軽度: 治療に影響を与えない程度で 容認できる場合 2.中等度: 治療の減量又は中止を必要 とする程度の障害 3.重度: 治療の減量又は中止と併用 治療を必要とする程度の障害		※因果関係との因果関係 1.: 明らかに因果あり 2.: たぶん因果あり 3.: 因果の可能性あり 4.: たぶん関係なし 5.: 関係なし

中止・脱落 (平成 年 月 日)

1. 服用中止 2. 来院せず (理由:)
3. 悪化 4. 重篤な疾患の併発 5. その他 ()

安全度 (副作用および臨床検査成績より判定して下さい。)

全無安全度	1. 安全である (全く副作用はなかった)。 2. ほぼ安全である (軽微な副作用が出現したが、治療に影響はなかった)。 3. 安全性に問題がある (副作用がみられたが、加療により投与継続可能)。 4. 安全でない (副作用により投与を中止した。または中止すべきであった)。
-------	--

有用度

有用度	1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. とくに有用とは言えない 5. 好ましくない
-----	--

コメント (副作用出現期間、医師所見など参考事項を記載すること。)

長谷川式痴呆診査スケール

質問内容	年目	年 月 日	
		年	月 日
1 有難はいくつですか? (2年までの積算は正解)	0	1	
2 今日は何曜日の何月何日ですか? (何曜日ですか?) (年 月 日、何日が正解でそれぞれ1点ずつ)	年	0	1
3 私達が今いるところはどこですか? (目標的に述べば 2A, 5Bあり、東でずか1両面ですか? 両面ですか? ?の中から正しい両面をすれば1点)	月	0	1
4 これから言う5つの言葉を覚えて下さい。 あとでまた問いますのでよく覚えておいて下さい。 (以下の系列のいずれか1つで、採用した系列に○印を つけておく)	日	0	1
5 100から7を順番に引いてください。(100-7は?) それからまた7を7と引く?と質問する。最終の答 が不正解の場合は、打ち切る)	0	1	
6 私がこれから言う数字を覚えてください (8と2, 3と4と) (3所連続に失敗したら打ち切る)	255	0	1
7 左ほど覚えてもらった言葉をもう一度覚えてください。 (自発的に回答があれば2点、もし回答がない 場合、以下のヒントを与えて正解であれば1点) a) 種姓 b) 劇団 c) 劇団 a: 0 1 2 b: 0 1 2 c: 0 1 2	255	0	1
8 これから5つの物品を見せます。それを見ますので 何があったか覚えてください。(時計、服、タバコ、 ペン、眼鏡など必ず相互に無関係なもの)	0	1	2
9 聞いている言葉の名前をできるだけ多く覚えてください。 15秒で始まり、約15秒持ってもでない場合には そこで打ち切る) 5問までは10点、6問-1点、 7問-2点、8問-3点、9問-4点、10問-5点	0	1	2

満点: 30
カットオフポイント: 20/21 (20点以下は個票の疑いあり)

臨床検査

検査項目	月 日	結果
白血球数 (icmm)		正常
赤血球数 (10 ⁶ /cmm)		正常
Hb (g/dl)		正常
Ht (%)		正常
血小板数 (X10,000)		正常
T-Bil (mg/dl)		正常
GOT (単位)		正常
GPT (単位)		正常
LDH (単位)		正常
Alp (単位)		正常
γ-GTP (単位)		正常
T-Chol (mg/dl)		正常
HDL-Chol (mg/dl)		正常
BUN (mg/dl)		正常
クレアチニン (mg/dl)		正常
尿酸 (mg/dl)		正常
空腹時血糖 (mg/dl)		正常
電解質検査		
Na (mEq/l)		正常
K (mEq/l)		正常
Cl (mEq/l)		正常
尿検査		
蛋白		±
糖		±
ウロビリノゲン		±
血圧 (mmHg)		/
脈拍 (/min)		/