

200619014A

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18年度 総括研究報告書

主任研究者 後藤 博三

平成19年（2007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 . . . . 1 5  
後藤 博三
2. 脳血管障害後遺症患者の機能低下と自立度低下に対する当帰芍薬散の効果 . . . . . 2 2  
嶋田 豊

(資料) S/F 調査表

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 . . . . . 3 1  
小林 祥泰
4. 脳卒中易発症高血圧ラットにおける脳卒中発症関連蛋白の検索と黄連解毒湯の効果 . . 3 5  
済木 育夫

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 4 1

IV. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 4 2

## 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 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）  
和漢診療学講座 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、桂枝茯苓丸群 84 名、他の漢方薬群 75 名、対照群 50 名を 3 から 8 年間経過を観察し、精神症状、自覚症状、脳卒中発症等に与える影響を検討した。平均約 5 年間経過後の結果では、桂枝茯苓丸の投与により精神症状において意欲低下を評価する Apathy Scale は、対照群が悪化傾向を示したのに対して桂枝茯苓丸群、他の漢方薬群は変化を認めなかった。うつ状態を評価する Self-Rating Depression Scale は、40 点以上のうつ状態と考えられる症例において、対照群は変化しなかったが、桂枝茯苓丸群では有意に改善し他の漢方薬群も改善傾向を示した。自覚症状において桂枝茯苓丸群で軽度の改善を認め、脳卒中発症率は他の漢方薬群において対照群に対して改善傾向を認めた。さらに、長期療養型病床群に入院中の脳血管障害後遺症患者で中等度の介護度を有する患者を無作為に当帰芍薬散投与群と非投与群の 2 群に分け、脳卒中機能評価（SIAS）と機能的自立度評価（FIM）を実施し 12 ヶ月間経過観察した。その結果、当帰芍薬散投与群において機能低下と自立度低下の抑制を認めた。また、当帰芍薬散をアルツハイマー型認知症の患者に 3 ヶ月投与し、その効果を事象関連電位および神経心理検査により検討した。当帰芍薬散投与により神経心理検査のうち選択的注意課題で改善傾向を認めたが、事象関連電位では有意な変化が認められなかった。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し、SHRSP 群、SHRSP+ベラパミル群、SHRSP+黄連解毒湯群の血中蛋白解析により、脳卒中発症後の体重減少により消失するピーク A を明らかにした。また、黄連解毒湯投与により SHRSP の血圧の有意な低下と脳卒中発症の遅延作用が認められた。今後のピーク A の解析により、SHRSP における脳卒中発症関連因子と黄連解毒湯の作用機序解明への可能性が示唆された。

### 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	富山大学大学院医学薬学研究部（医学）和漢診療学講座教授

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 人が老年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にするために行政はもちろん医療サイドに課

### A. 研究目的

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事が期待される。

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、脳卒中発症に

及ぼす影響について検討した。

2. 脳血管障害後遺症患者の機能低下と自立度低下に対する当帰芍薬散の効果 (嶋田)

脳血管障害後遺症患者の機能低下と自立度低下に対する当帰芍薬散の効果をも12ヶ月にわたり検討した。

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)

当帰芍薬散は、エストロジェンの分泌を促進することから、アルツハイマー病 (AD) に対して有効な薬剤である可能性が指摘されている。そこで本研究では、当帰芍薬散をAD患者に3ヶ月間投与し、脳波を用いた事象関連電位および詳細な神経心理学的検査によりその効果を検討した。

4. 脳卒中易発症高血圧ラットにおける脳卒中発症関連蛋白の検索と黄連解毒湯の効果 (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にカルシウム拮抗薬のベラパミルと漢方方剤黄連解毒湯を投与し、血圧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。

本総括研究報告書は研究組織全体の総括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。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。対象を桂枝茯苓丸エキス製剤（TJ-25 7.5g/日あるいはEK-25 6.0g/日）を12週間投与し、精神症状あるいは自覚症状が改善した患者で引き続き内服した患者を桂枝茯苓丸群（KB-A群）、桂枝茯苓丸投与により十分な改善が認められず他の漢方薬へ変更した他の漢方薬群（KB-B群）、関連施設の内科に受診し漢方薬を内服していない対照群（C群）の3群に分けた。検討項目は、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、四肢のしびれの9項目について0.正常、1.極軽度、2.軽度、3.中等度、4.重度異常を五段階で評価した。さらに、各群の脳卒中発症頻度に関して比較検討した。

## 2. 脳血管障害後遺症患者の機能低下と自立度低下に対する当帰芍薬散の効果（嶋田）

2005年10月から2006年1月に当科関連施設に入院中の要介護度3程度の脳血管障害後遺症患者31例を対象とした。対象を無作為に当帰芍薬散投与群（TJ-23を7.5g/日、1日3回食間投与）16例と漢方薬を投与しない対照群15例の2群に分けた。両群に関して投与前ならびに3ヶ月毎に脳卒中機能評価（SIAS：Stroke Impairment Assessment Set）と機能的自立度評価（FIM：Functional Independence Measure）を実施し、体重を測定した。また、瘀血・気虚・気鬱・腎虚の漢方医学的所見を各々1.なし、2.ややあり、3.あり、4.やや著明、5.著明の五段階で評価し経過を検討した。

## 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）

島根大学医学部附属病院神経内科の外来患

者の中で、軽症AD患者7例を対象とした。全例に研究目的を説明し、文書によるインフォームドコンセントを同伴の家族より得た。患者の年齢は52-83歳（平均74.9±10.5歳）である。アルツハイマー型認知症の診断は、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association（NINCDS-ADRDA）work groupの提案した基準に従い、probableとpossible Alzheimer's Diseaseを含めた。全例に頭部MRI撮影を行い、脳血管性認知症は否定した。またパーキンソン症候群を示す例も含まれていない。

薬剤投与は当帰芍薬散（TJ-23）7.5g/日（食間）を12週間行った。なお全例においてドネペジル5mg/日の投与が行われており、それに上乗せを行う形で投与を行い、試験期間中の薬剤量の変更は行っていない。その投与前後で以下の検査を行った。神経心理検査は長谷川式簡易知能評価スケール（HS）、Mini Mental State Examination（MMSE）、語想起検査（音韻性およびカテゴリー性）、Frontal Assessment Battery（FAB）、仮名ひろいテスト、Stroopテスト、三宅式対語記憶力検査を行い、情動機能はZungの抑うつ度尺度（SDS）及びアパシースケールで評価した。事象関連電位は、視覚刺激による新奇刺激を混えたオッドボール課題を用いた。すなわち標準刺激（頻度65%）として上向き三角形（△）を、標的刺激（頻度20%）として下向き三角形（▽）を、新奇刺激（頻度15%）として様々な写真画像をランダムな順序で被験者の正面に置いたモニター上に呈示した。刺激の提示時間は300msecで、刺激間隔は1.3-1.5秒とした。被験者は標的刺激に対して右手でボタン押しを行い、標的および新奇刺激に対する誘発電位を測定した。脳波記録には128チャンネルの高解像度脳波記録装置を用い、0.1-50Hzのフィルターを使用して、250Hz/秒でサンプリングを行った。アーチファクトを含む施行を除外して、刺激に同期した平均加算を行った。

統計解析では、標的に対するP3と新奇刺激

に対する P3 をそれぞれ個々に検討した。いずれも 300~700msec の潜時中の最大の陽性電位と定義し、その最大振幅と潜時を計測した。薬剤投与前後の P3 計測値および心理検査データの比較には分散分析を用いた。有意水準は危険率 5%未満とした。

#### 4. 脳卒中易発症高血圧ラットにおける脳卒中発症関連蛋白の検索と黄連解毒湯の効果 (済木)

7 週齢雄の Wistar rat、SHR 各々 4 匹と同週齢の SHRSP20 匹を用い 1 週間の試験飼育の後、下記の検討を行った。

##### 1) Wistar rat、SHR、SHRSP における血漿蛋白の経時的变化の比較

脳卒中発症前後の SHRSP の血液検体とそれと同週齢の Wistar rat、SHR の 12-17 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 の蛋白質において実施した。

##### 2) SHRSP の血圧と脳卒中発症に対するベラパミルならびに黄連解毒湯の効果と血漿蛋白発現に及ぼす影響

前述した SHRSP20 匹は、入荷時体重と血圧を測定し群間で差が生じないように、SHRSP 対照群、SHRSP+ベラパミル群、SHRSP+黄連解毒湯群の 3 群に分けて飼育した。1 週間の試験飼育の後、対照群 4 匹は蒸留水を自由飲水とし、SHRSP+ベラパミル群 8 匹には 0.1%ベラパミル混合餌を投与し、SHRSP+黄連解毒湯群 8 匹には 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 1 週間ごとに体重を測定し、8、12、14 週に血圧 (非観血的尾動脈測定法) を測定した。また、各群の各々 4 匹から 1 週毎に尾静脈から採血しプロテミクス解析に使用した。

(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。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 285 例で、通院中止などの理由で経過観察が中断した 76 例を除いた解析対象は 209 例である。内訳は、KB-A 群 (男性 24 例、女性 60 例、平均 68.0±0.9 歳、平均観察期間 5.0±0.2 年)、KB-B 群 (男性 16 例、女性 59 例、平均 67.3±1.0 歳、平均観察期間 5.4±0.2 年)、C 群 (男性 12 例、女性 38 例、平均 67.5±1.4 歳、平均観察期間 5.3±0.2 年) であった。性別、年齢、観察期間、合併症において群間で差を認めなかった。

##### 1) 精神症状における 3 群間の比較

###### a. 改訂長谷川式簡易知能評価スケール

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 26.9±0.4 点、調査終了時 26.4±0.5 点であった。KB-B 群は開始時 27.4±0.4 点、調査終了時 27.3±0.4 点であった。C 群は開始時 28.1±0.4 点、調査終了時 27.1±0.8 点で、3 群間に有意差を認めなかった。

###### b. Apathy Scale

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 12.2±0.8 点、調査終了時 11.7±0.8 点であった。KB-B 群は開始時 13.4±0.8 点、調査終了時 13.6±0.9 点であった。C 群は開始時 12.9±0.8 点、調査終了時 13.9

±0.8点で開始時に比較し悪化傾向 ( $p<0.1$ ) を認めた。

### c. Self-Rating Depression Scale

40点以上をうつ状態と判定するSDSにおいて、KB-A群は開始時37.8±1.0点、調査終了時37.9±1.0点であった。KB-B群は開始時37.9±1.1点、調査終了時39.1±1.2点であった。C群は開始時37.9±1.5点、調査終了時38.8±1.7点で3群間に有意差を認めなかった。一方、開始時SDSが40点以上のうつ状態と考えられた症例は、KB-A群34例(40%)、KB-B群33例(44%)、C群19例(38%)で3群間で差を認めなかった。各々のSDSはKB-A群は開始時47.0±0.8点、調査終了時42.8±1.5点、KB-B群は開始時47.1±1.0点、調査終了時44.6±1.6点、C群は開始時48.7±1.6点、調査終了時48.4±2.5点であった。KB-A群は開始時に比べ有意な改善 ( $p<0.01$ ) を認めKB-B群は改善傾向 ( $p<0.1$ ) を認めた。しかし、C群は変化なく、3群間の比較でもKB-A群はC群に対して有意に改善した ( $p<0.05$ )。

### 2) 自覚症状における3群間の比較

各項目別では、KB-A群での有症状症例数は、頭重感43例(51%)、頭痛45例(54%)、めまい感39例(46%)、肩こり63例(75%)、動悸49例(58%)、胸のつかえ28例(33%)、のぼせ感37例(44%)、耳鳴り40例(48%)、四肢のしびれ42例(50%)であった。KB-B群における有症状症例数は、頭重感45例(60%)、頭痛49例(58%)、めまい感35例(42%)、肩こり64例(86%)、動悸43例(57%)、胸のつかえ31例(41%)、のぼせ感43例(57%)、耳鳴り39例(52%)、四肢のしびれ42例(56%)であった。C群における有症状症例数は、頭重感25例(50%)、頭痛25例(50%)、めまい感21例(42%)、肩こり38例(76%)、動悸21例(42%)、胸のつかえ20例(40%)、のぼせ感16例(32%)、耳鳴り28例(56%)、四肢のしびれ27例(54%)であった。これら自覚症状に関して3群間で有意な差を認めなかった。一方、平均5年経過後の各群の各症状のス

コアの経過では、KB-A群は投与開始時に比べ頭重感と肩凝りは改善傾向を認め ( $p<0.1$ )、動悸は有意に改善した ( $p<0.05$ ) が、各群間では差を認めなかった。

### 3) 脳卒中発症頻度の3群間の比較

脳卒中の発症に関しては観察期間終了後KB-A群1例、KB-B群発症無し、C群3例で脳卒中の発症を経過中に認め、KB-B群において脳卒中発症率の減少傾向 ( $p=0.088$ ) を認めた。

## 2. 脳血管障害後遺症患者の機能低下と自立度低下に対する当帰芍薬散の効果 (嶋田)

対象患者は当帰芍薬散投与群16例(男性4名、女性12名、平均年齢81.0±2.35才)、対照群15例(男性5名、女性10名、平均年齢81.9±1.84才)であった。当帰芍薬散投与群のうち1例が、内服開始6週間後に当帰芍薬散あるいは同時に内服していた塩酸アマントジン、カプトプリルのいずれかで手足にしびれ感を自覚するというので、いずれの薬物も内服を中止した。このため解析対象は当帰芍薬散投与群投与群15例、対照群15例となった。

投与開始時、両群間において性差、年齢、罹患期間、原疾患、合併症に差を認めなかった。また、SIAS、FIM、体重と各漢方医学的所見において両群間で差を認めなかった。開始時から12ヶ月後には、SIASは当帰芍薬散投与群で43.6±5.3から43.4±5.3と変化を認めず、対照群では43.6±4.1から36.9±4.3と有意に悪化し ( $p<0.05$ ) 両群間で有意差を認めた ( $p<0.01$ )。FIMも当帰芍薬散投与群で66.1±7.6から66.2±8.1と変化を認めず、対照群では60.8±5.5から49.2±5.4と有意に悪化し ( $p<0.05$ ) 両群間で有意差を認めた ( $p<0.01$ )。体重は両群で有意に低下したが両群間で差を認めなかった。漢方医学的所見の経過では、瘀血は当帰芍薬散投与群で有意に改善し、対照群では変化を認めず両群間で有意差を認めた ( $p<0.05$ )。気虚、気鬱は両群間で有意な差を認めず、腎虚は当帰芍薬散群で改善を認め、対照群で悪化し両群間で有意差を認めた

( $p < 0.01$ )。経過中対照群で9ヶ月から12ヶ月の間で2名の明らかな脳卒中の再発を認めた。

### 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)

神経心理学的検査結果では、Stroop テストを除いていずれの検査に関しても、当帰芍薬散の投与前後で有意の差を認めなかった。Stroop テストに関しては、干渉効果の程度を示す時間差が64秒から48秒に低下傾向( $P < 0.1$ )を示し、選択的注意能力の向上あるいは前頭葉抑制機能の改善傾向が示された。

事象関連電位の当帰芍薬散投与前後での変化は、標的刺激 P3、新奇刺激 P3 の潜時はそれぞれ平均 499msec から 488msec、517msec から 453msec へそれぞれ短縮したが、有意差は認めなかった。また振幅に関しては、 $7.9\mu V$  から  $6.1\mu V$ 、および  $4.6\mu V$  から  $5.5\mu V$  と変化した。やはり有意差は認めなかった。なお本剤投与による副作用は認められなかった。

### 4. 脳卒中易発症高血圧ラットにおける脳卒中発症関連蛋白の検索と黄連解毒湯の効果 (芥木)

#### 1) Wistar rat、SHR、SHRSP 各群における体重の経時的変化

Wistar rat 群、SHR 群、SHRSP+ペラパミル群は18週齢まで体重増加したが、SHRSP 対照群は15週齢以降から体重が減少した。一方 SHRSP+黄連解毒湯群は16週齢以降から体重減少が見られ、SHRSP 対照群に比べ体重減少が1週遅延した。

#### 2) Wistar rat、SHR、SHRSP 各群における収縮期血圧の経時的変化

SHR 群と SHRSP 群は、Wistar 群に比べ8週齢以降有意に血圧が上昇した。

SHRSP 対照群、SHRSP+ペラパミル群、SHRSP+黄連解毒湯群は、12週齢では有意差がなかったが、14週齢では SHRSP 対照群に対して SHRSP+ペラパミル群と SHRSP+黄連解毒湯群はともに有意に収縮期血圧の低下を認めた。また、SHRSP+ペ

ラパミル群は SHRSP+黄連解毒湯群に対しても有意に収縮期血圧の低下を認めた。

#### 3) Wistar rat、SHR、SHRSP 各群における血漿蛋白発現の経時的変化

SHRSP 対照群と SHRSP+黄連解毒湯群において、脳卒中発症後の体重減少で変化するピーク A を認めた。ピーク A は、SHRSP の脳卒中発症に伴う体重減少とともに、著しい低下を認めた。また、SHRSP+黄連解毒湯群では、ピーク A の減少が SHRSP 対照群に比べて遅延して生じた。

#### 4) ピーク A の解析

ピーク A の pI 値を陽イオン交換性の Chip を用いて検討したところ、pH5-5.5 であることが明らかとなった。

## D. 考察

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、無症候性脳梗塞は、MRI などの画像診断の進展により、罹患者の増加が報告されており70才以上の罹患者は35%に達するとの報告もあり、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。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状などが報告され、高齢者のQOLの悪化要因としても重要である。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無症候性脳梗塞を



有するが漢方薬を内服していない群の3群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、調査終了時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27-28点と認知症とは診断されない対象であった。また、対照群も平均5年間の観察でHDSR上1点程度の低下しか認められず、漢方薬の介入の効果を検討するにはより多角的で詳細な認知機能検査を要すると考えられた。

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かった。しかし、調査終了時には対照群は悪化傾向を示したが、桂枝茯苓丸投与群と他の漢方薬投与群はいずれも変化を認めなかった。本スケールのような意欲の低下は、認知症やうつ症状のように現代医学的な治療対象とはみなされない。しかし、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。今後、高齢化社会において高齢者の意欲を改善することは社会全体の活性化にもつながり重要な要素である。また、中高年の生活習慣病に対して闘病意欲を改善することは、食事療法や運動療法などの一般療法を維持していく上で不可欠な要素である。桂枝茯苓丸のみならず漢方薬に、高齢者の意欲低下抑制作用が有る可能性が今回示唆された。

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群間とも37-38点と開始時から正常高値を示したが終了時いずれの群も有意な変化を認めなかった。これまで我々の検討では、12週間や3年間の比較では、桂枝茯苓丸の内服によりSDSの改善を認めていたが、今回の検討では差を認めなかった。そこで、SDS 40点以上のうつ状態と考えられる症例について検討したところ、桂枝茯苓丸投与群で開始時に比べ有意なうつ症状の改善を認め、対照群と比較しても改善を認めた。桂枝茯苓丸は東洋医学的には瘀血に分類され、瘀血は、精神症状を意味する概念も含有することから、うつ症状のような精神症状にも有効である可能性が示唆される。一方現代医学的には、無症候性脳梗塞における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。

自覚症状に関しては、無症候性脳梗塞患者に非特異的な自覚症状として頭重感、頭痛、めまいなどを有することが報告されている。今回の症例も約50%で同様の自覚症状を有していた。桂枝茯苓丸の内服の有無による比較では、開始時に比べると頭重感、肩凝り、動悸で開始時に比べ改善傾向あるいは改善を認めたが、群間では差は認められなかった。漢方薬は種々の不定愁訴などに対して頻用されており、自覚症状の改善には有用な薬剤であることを考慮すると今回の結果に関してはさらに検討を要すると思われた。

無症候性脳梗塞は、脳卒中の発症率が高いことが報告されている。今回も対照群で3例(年間発症率1.1%)の脳卒中発症を認めており、これまでの報告とほぼ同様の頻度であった。一方、漢方薬内服群では発症率は低く、対照群に比較し脳卒中発症率の減少傾向を認められた。これまでに、漢方薬に関してこのような長期にわたり脳卒中発症を検討した報告は認められない。しかし、海外では $\alpha$ トコフェロールや $\beta$

カロチンによる大規模臨床試験が実施され、脳卒中のタイプにより有効性の報告されているものもある。漢方薬は、これら種々の成分を含有することから、その有効性の評価は容易ではない。今後、さらに症例の蓄積と長期経過観察を行い脳卒中の発症や脳血管性痴呆への進展予防効果を検討していく必要があると考えられた。

「2.脳卒中患者の機能低下に対する漢方薬の効果」において、近年脳血管障害は死亡率において悪性腫瘍、心疾患について3位であるが、寝たきりの原因疾患としては約40%と1位を占めており、高齢化社会を迎えた本邦において対策に急務を要する疾患である。しかし、一度脳卒中を発症し、片麻痺などの後遺症を生じた場合、西洋医学的には抗血小板薬や抗凝固療法により再発を予防する以外に治療法はなく、適切なりハビリテーションを実施しても高齢者では徐々にADLが悪化し、しばしば脳卒中を再発し著しく機能低下が進行していくのが現状である。

一方、東洋医学には瘀血や血虚という病理概念がある。瘀血は、生理不順などの婦人科疾患のみでなく血流障害など現代医学的には動脈硬化症に起因する循環器障害も含有する概念である。また、血虚は貧血のみでなく身体の構造物の障害を意味し、筋力低下や感覚異常なども含有する概念である。今回対象とした脳血管障害後遺症患者は、東洋医学的には、瘀血と血虚の双方の治療を要すると考えられる。そこで、我々は、瘀血と血虚の治療薬で、これまでも脳卒中患者に用いられている当帰芍薬散を用いて無作為化比較対照試験を実施した。

当帰芍薬散は、当帰、芍薬、川芎、白朮、茯苓、沢瀉の6つの生薬から構成された漢方薬である。近年はアルツハイマー型痴呆や脳血管性痴呆に対する効果が報告されており、臨床の場でもしばしば使用されている。その作用機序として、Ach レセプターの合成促進作用やカテコールアミンの増加作用などの神経分泌作用が報告されている。また、昨年度の我々の報告にお

いても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の改善作用を有することを明らかにした。しかし、脳血管障害患者に対する臨床研究の報告は、散見する程度である。また、脳血管障害の機能低下と自立度低下という調査項目を1年にわたり検討したが、漢方薬でこのような長期にわたる比較臨床試験の報告はなかった。その結果、両群のいずれの患者も明らかな脳卒中の再発を認めていない9ヶ月経過の段階においてもSIASとFIMは当帰芍薬散投与群ではほぼ変化なく経過し、対照群では機能低下と自立度低下傾向が認められた。さらに、9-12ヶ月経過した段階で対照群において明らかな脳卒中発作を2例認め、12ヶ月経過後には当帰芍薬散投与群で有意に機能低下と自立度低下の抑制が認められた。

今回の検討では、対象患者を無作為化し2群に分け、SIASとFIMという比較的簡易に機能と自立度を評価できる方法を用い、理学療法士や看護師により、客観的に患者の機能低下と自立度を評価するように試みた。しかし、対照薬を用いていないことから十分な盲検化はなされていない。今後、プラセボや対照薬を用い、より多数例を対象とした比較臨床試験を実施していくことが望まれた。

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、ADに対する当帰芍薬散の効果を検討した。今回の検討では、ADに対する当帰芍薬散12週間投与による認知機能改善効果は有意なものではなかった。その理由としていくつかの点を考慮する必要がある。一つは漢方薬の投与に際して重要とされる証を考慮しなかった点が考えられる。実際の臨床においては証を統一することは必ずしも容易ではなく、今後漢方薬の臨床エビデンスを集積する上で留意すべき点である。また別の理由として、今回の症例はすべてドネペジルの投与を受けていた点も重要である。もし当帰芍薬散の中樞神経系への作用機序でドネペジルと共通の点があれば、併用した際にはその効果が十分に発揮されなかった可能

性がある。事実、当帰芍薬散のラットへの投与実験により大脳皮質のニコチン性アセチルコリン受容体結合能の増加や脳内のコリンアセチルトランスフェラーゼ活性の増加が報告されている。今後は併用治療を行わない例での治験の集積が必要である。

一方で、今回の事象関連電位測定の前平均値での変化で示されるように、明らかに改善を示す症例も中には認められた。特に新奇刺激に対する反応は潜時や振幅においていずれも改善の方向に変化している。Stroopテストで改善傾向を示した点も、前頭葉機能や注意力に好影響を及ぼした可能性が考えられる。今回は7例と少数例での検討であり、今後さらなる症例の集積が必要と考えられる。

「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はSHRより確立されたモデル動物でSHRより著しい高血圧を認め、病理学的にヒトと極めて類似した脳卒中を発症する。脳卒中の発症要因として、高血圧を生じる遺伝子とは独立したいくつかの脳卒中素因遺伝子の存在する染色体領域が報告されている。昨年度我々は本研究事業において、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た。その結果、脳卒中発症前後でSHRSP特有の血漿蛋白の変動が認められ、黄連解毒湯がそのピークに影響を及ぼす可能性が示唆された。そこで、本年度はSHRSP通常飼育群、SHRSPにペラパミルを投与した群、SHRSPに黄連解毒湯を投与した群の3群を用いて、脳卒中発症関連蛋白の検索と黄連解毒湯の効果を検討した。その結果、脳卒中発症後の体重減少に伴い消失するピークAをSHRSP対照群とSHRSP+黄連解毒湯群において認めた。本ピークは脳卒中を発症しなかったSHRSP+ペラパミル群では変化しなかったことから、脳卒中発症と関連があるピークであると

考えられた。また、本ピークのpI値はpH 5.0-5.5の間にあり、分子量も含め既存の蛋白質であるか、新規物質であるか現在引き続き解析中である。

黄連解毒湯は、黄連、黄芩、黄柏、山梔子の4つの生薬から構成される漢方方剤で、古来から吐血、のぼせ、めまい、蕁麻疹など多彩な疾患に用いられてきた。近年では多施設症例集積研究で血圧降下作用が報告されており、二重盲検ランダム化比較試験では、高血圧症の随伴症状に対する有効性が明らかにされている。また脳血管障害後遺症患者に対する有効性も多数報告されている。基礎研究ではSHRに対する血圧降下作用やSHRSPに対する脳卒中発症抑制効果が報告されている。昨年度ならびに本年度の我々の検討でも黄連解毒湯によりSHRSPの血圧上昇は抑制された。その作用機序に関しては構成生薬の平滑筋弛緩作用、血小板凝集抑制作用による血流改善作用、脂質過酸化抑制作用が報告されているが、詳細が解明されているとはいえない。今回、脳卒中発症後に蛋白解析により減少消失したピークAは、黄連解毒湯の投与により影響をうけていることから、黄連解毒湯の作用機序の解明の上でもその解析は有用であると考えられる。

## E. 結論

無症候性脳梗塞の臨床病態に対して、漢方薬の内服が意欲低下の抑制に有用であることが示唆された。また、桂枝茯苓丸はうつ状態を有する患者のうつ症状を有意に改善した。また、頭重感などの自覚症状にも有用であることが示唆された。脳卒中の発症予防に関しては今後さらなる検討を要するが、無症候性脳梗塞の種々の症状に対して桂枝茯苓丸を主体とした漢方薬が有用である可能性が示唆された。さらに、脳血管障害後遺症患者で中等度の介護度を有する患者に当帰芍薬散エキス製剤を12ヶ月間経過観察したところ、機能低下と自立度低下の抑制を認めた。同様に、当帰芍薬散をAD患者7例に3ヶ月投与し、その認知機能障害への

効果を検討したところ、選択的注意課題において改善傾向を示したが、電気生理学的には有意の変化は認められなかった。基礎研究では、SHRSP の血中蛋白解析により、脳卒中発症後の体重減少により消失するピーク A を明らかにした。また、黄連解毒湯投与により SHRSP の血圧の有意な低下と脳卒中発症の遅延作用が認められた。今後のピーク A の解析により、SHRSP における脳卒中発症関連因子と黄連解毒湯の作用機序解明への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) Hussein G., Goto H., Oda S., Sankawa U., Matsumoto K and Watanabe H.:

Antihypertensive Potential and Mechanism of Action of Astaxanthin: III. Antioxidant and Histopathological Effects in Spontaneously Hypertensive Rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 29(4), 684-688, 2006.

2) Minamizawa K., Goto H., Shimada Y., Terasawa K. and Haji A.: Effects of Eppikahangeto, a Kampo Formula, and Ephedrae herba Against Citric Acid-Induced Laryngeal Cough in Guinea Pigs. *J Pharmacol Sci* 101, 118-125, 2006.

3) Nozaki K., Hikiami H., Goto H., Nakagawa T., Shibahara N., and Shimada Y.: Keishibukuryogan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan), a Kampo Formula, Decreases Disease Activity and Soluble Vascular Adhesion Molecule-1 in Patients with Rheumatoid Arthritis. *eCAM* 3: 359-364, 2006.

4) Kato A., Higuchi Y., Goto H., Kizu H., Okamoto T., Asano N., Hollinshead J., Nash R. J., and Adachi I.: Inhibitory Effects of *Zingiber officinale* Roscoe Derived Components on Aldose Reductase Activity in

Vitro and in Vivo. *J. Agric. Food Chem.* 54, 6640-6644, 2006.

5) Minamizawa K., Goto H., Ohi Y., Shimada Y., Terasawa K, and Haji K.: Effect of *d*-Pseudoephedrine on Cough Reflex and Its Mode of Action in Guinea Pigs. *J Pharmacol Sci* 102, 136-142, 2006.

6) Takaya Y., Shintani T., Tahara E., Tsukioka Y., Moriyama K., Nakao K., Matsuda H., Niizawa A., Ninomiya H., Goto H., Shimada Y. and Terasawa K. : Association of remnant-like lipoprotein particles cholesterol with "oketsu" syndrome. *Journal of Traditional Medicine* 23: 147-150, 2006.

7) Yanaga A., Goto H., Nakagawa T. Hikiami H., Shibahara N. and Shimada Y.: Cinnamaldehyde Induces Endothelium-dependent and -independent Vasorelaxant Action on Isolated Rat Aorta. *Biol. Pharm. Bull.* 29, 2415-2418, 2006.

8) Hussein G., Nakagawa T., Goto H., Shimada Y., Matsumoto K., Sankawa U., Watanabe H.: Astaxanthin ameliorates features of metabolic syndrome in SHR/NDmcr-cp. 80, 522-529, 2007.

9) Imanishi N., Andoh T., Mantani N., Sakai S., Terasawa K., Shimada Y., Sato M., Katada Y., Ueda K., Ochiai H.: Macrophage-mediated inhibitory effect of zingiber officinale rosc, a traditional oriental herbal medicine, on the growth of influenza a/aichi/2/68 virus. *Am. J. Chin. Med.*, 34: 157-169, 2006.

10) Hayasaka S., Zhang X. Y., Cui H. S., Yanagisawa S., Chi Z. L., Hayasaka Y., Shimada Y. : Vitreous chemokines and sho (Zheng in Chinese) of Chinese-Korean-Japanese medicine in patients with diabetic vitreoretinopathy. *Am. J. Chin. Med.*, 34: 537-543, 2006.

11) Mori A., Sakurai H., Choo M. K., Obi R.,

- Koizumi K., Yoshida C., Shimada Y., Saiki I.: Severe pulmonary metastasis in obese and diabetic mice. *Int. J. Cancer*, 119: 2760-2767, 2006.
- 12) Kainuma M., Fujimoto M., Sekiya N., Tsuneyama K., Cheng C., Takano Y., Terasawa K., Shimada Y.: Cholesterol-fed rabbit as a unique model of nonalcoholic, nonobese, non-insulin-resistant fatty liver disease with characteristic fibrosis. *J. Gastroenterol.*, 41: 971-980, 2006.
- 13) Matsuo M., Sakurai H., Ueno Y., Ohtani O., and Saiki I.: Activation of ERK and PI3K/Akt pathways by fibronectin requires integrin  $\alpha$ -mediated ADAM activity in hepatocellular carcinoma: a novel functional target for gefitinib. *Cancer Sci.*, 97: 155-162, 2006.
- 14) Lee S-J., Sakurai H., Koizumi K., Song G.Y., Bae Y.S., Kim H-M., Kang K-S., Surh Y-J., Saiki I., and Kim S.H.: MAPK regulation and caspase activation are required in DMNQ S-52 induced apoptosis in Lewis lung carcinoma cells. *Cancer Lett.*, 233: 57-67, 2006.
- 15) Yasumoto K., Koizumi K., Kawashima A., Saitoh Y., Arita Y., Shinohara K., Minami T., Nakayama T., Takahashi Y., Yoshie O., and Saiki I.: Role of CXCL12 in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Cancer Res.*, 66: 2181-2187, 2006.
- 16) Fukasawa K., Fujii H., Saitoh Y., Koizumi K., Aozuka Y., Sekine K., Yamada M., Saiki I., and Nishikawa K.: Aminopeptidase N (APN/CD13) is selectively expressed in vascular endothelial cells and plays multiple role in angiogenesis. *Cancer Lett.*, 243: 135-143, 2006.
- 17) Choo M-K., Sakurai H., Koizumi K., and Saiki I.: TAK1-mediated stress signaling pathways are essential for TNF- $\alpha$ -promoted pulmonary metastasis of murine colon cancer cells. *Int. J. Cancer*, 118: 2758-2764, 2006.
- 18) Saitoh Y., Koizumi K., Minami T., Sekine K., Sakurai H., and Saiki I.: A derivative of aminopeptidase inhibitor (BE15) has a dual inhibitory effect of invasion and motility on tumor and endothelial cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 29: 709-712, 2006.
- 19) Fuke Y., Shinoda S., Nagata I., Sawaki S., Nomura T., Ryoyama K., Koizumi K., and Saiki I.: Preventive effect of oral administration of 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate from wasabi (*Wasabia japonica* Matsum) against pulmonary metastasis of B16-BL6 mouse melanoma cells. *Cancer Detection Prevention*, 30: 174-179, 2006.
- 20) Nakamura E-S., Koizumi K., Kobayashi M., Saitoh Y., Nakayama T., Sakurai H., Kameda Y., Yoshie O., and Saiki I.: Osteoclasts constitutively produce CC chemokine ligand CCL22 /macrophage-derived chemokine and potentially promote bone metastasis of lung cancer expressing its receptor CCR4. *Clin. Exp. Metastasis*, 23: 9-18, 2006.
- 21) Ogawa H., Gomi T., Nishizawa M., Hayakawa Y., Endo S., Hayashi K., Ochiai H., Takusagawa F., Pitot H.C., Mori H., Sakurai H., Koizumi K., Saiki I., Oda H., Fujishita T., Miwa T., Maruyama M., and Kobayashi M. Enzymatic and biochemical properties of a novel human serine dehydratase isoform. *Biochim Biophys Acta*, 1764: 961-971, 2006.
- 22) Matsuo M., Koizumi K., Yamada S., Tomi M., Takahashi R., Ueda M., Terasaki T., Obinata M., Hosoya K., Ohtani O., and Saiki I.: Establishment of lymphatic and venous endothelial cell lines from tsA58/EGFP transgenic rats. *Cell Tissue Res.* 326: 749-758, 2006.
- 23) Awale S., Linn T.Z., Than M.M., Swe T.,

- Saiki I., and Kadota S.: News Letter, The healing art of traditional medicines in Myanmar. *J. Trad. Med.*, 23: 47-68, 2006.
- 24) Suzuki S., Singhirunnusorn P., Nakano H., Doi T., Saiki I., and Sakurai H.: Identification of TNF- $\alpha$ -responsive NF- $\kappa$ B p65-binding element in the distal promoter of the mouse serine protease inhibitor Serpine2. *FEBS Lett.* 580: 3257-3262, 2006.
- 25) Sakurai H., Choo M-K., Chino A., Tega E., Iwasaki T., Kobayashi H., and Saiki I.: Antimetastatic and immunostimulatory properties of fermented brown rice and rice bran. *J. Trad. Med.*, 23: 112-116, 2006.
- 26) Akashi T., Koizumi K., Nagakawa O., Fuse H., and Saiki I.: Androgen receptor negatively influences the expression of chemokine receptors (CXCR4, CCR1) and ligand-mediated migration in prostate cancer DU-145. *Oncol. Rep.*, 16: 831-836, 2006.
- 27) Miyanaga S., Obata T., Onaka H., Fujita T., Saito N., Sakurai H., Saiki I., Furumai T., and Igarashi Y.: Absolute configuration and antitumor activity of myxochelin A produced by *Nonomuraea pusilla* TP-A0861. *J. Antibiotics*, 59: 698-703, 2006.
- 28) Choo M. K., Kawasaki N., Singhirunnusorn P., Koizumi K., Sato S., Akira S., Saiki I., and Sakurai H.: Blockade of transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1 activity enhances TRAIL-induced apoptosis through activation of a caspase cascade. *Mol. Cancer Ther.*, 5: 2970-2976, 2006.
- 29) 山口修平: 神経年齢 (特集 アンチエイジングでは何を検査するのか?), *アンチ・エイジング医学* (日本抗加齢医学会雑誌), 2: 32-37, 2006
- 30) 山口修平: 認知機能と事象関連電位, *認知神経科学*, 8: 50-55, 2006
- 31) Shuhei Yamaguchi: Novelty-related brain response and its clinical applications, *Functional Neuroscience: Evoked Potentials and Related Techniques* (Supplements to *Clinical Neurophysiology*), 59: 67-74, 2006
- 32) 種村 純, 伊藤元信, 大槻美佳, 河村 満, 熊倉勇美, 小島善次, 小林祥泰: 高次脳機能障害全国実態調査報告, *高次脳機能研究*, 26: 89-98, 2006
- 33) Hiroaki Oguro, Shuhei Yamaguchi, Satoshi Abe, Yuri Ishida, Hirokazu Bokura, Shotai Kobayashi: Differentiating Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia with the FAB test, *Journal of Neurology*, 253: 1490-1494, 2006
- 34) 山口修平, 松原美和: 釣藤散 (XI. 治療動向 治療薬の概要 漢方薬), *日本臨牀 増刊号*, 64: 612-616, 2006
- 35) 小林祥泰: アパシー (意欲低下) と認知機能, *認知神経科学*, 8: 165-168, 2006
- 36) 卜蔵浩和: 前頭葉機能と事象関連電位, *認知神経科学*, 8: 216-221, 2006
- 37) 卜蔵浩和, 山口修平: 事象関連電位による前頭葉抑制機能研究, *臨床脳波*, 49: 90-96, 2007
2. 学会発表
- 1) 後藤博三, 木我千鶴, 中川孝子, 小泉桂一, 櫻井宏明, 引網宏彰, 嶋田 豊, 済木育夫: 脳卒中易発症高血圧ラットの血漿プロテオミクス解析と黄連解毒湯の効果に関する検討. 第28回和漢医薬学会大会, 2006, 8, 岐阜.
- 2) Shimada Y.: Clinical and pharmacological effects of chotosan (diaoteng-san) on cerebrovascular disorder. *China-Japan Jointed Symposium on Natural Medicine. Recent Trends of Natural Medicine Researches*, 2006, 4, Nanjing.
- 3) 嶋田 豊: パナワンの生活習慣病予防作用. フォーラム富山「創薬」第18回研究会, 2006, 2, 富山.
- 4) 嶋田 豊: ランチョンレクチャー. 漢方医学の歴史と現在. そしてエビデンスへの取り組み. 第28回日本アーユルヴェーダ学会富山研究総

- 会, 2006, 9, 富山.
- 5) 嶋田 豊: 脳血管障害に対する釣藤散の有効性. 静岡県立大学 21 世紀 COE プログラム・富山大学 21 世紀 COE プログラムジョイントシンポジウム, 2006, 12, 東京.
- 6) 済木育夫: シンポジウム SS2「アレルギーの解明と制御を目指してー遺伝子から機能分子・細胞・生体までー」、心理的ストレスによるアレルギー性皮膚炎の増悪と漢方薬による改善、日本薬学会第 126 年会、2006. 03. 28-31、仙台.
- 7) 済木育夫: 第 28 回日本小児東洋医学会 主催、2006. 04. 22、金沢.
- 8) 済木育夫: 漢方薬によるがん転移の抑制と作用機序、日本生薬学会北海道支部第 30 回例会、2006. 05. 13、札幌
- 9) 済木育夫: 漢方補剤のがん転移抑制効果とその作用機序、第 133 回癌研有明病院学術講演会、2006. 05. 16、東京.
- 10) 済木育夫: がん治療と和漢薬、和漢薬によるがんの進展と転移の阻害に関する分子機構、第 12 回癌治療増感研究会、2006. 05. 19-20、富山.
- 11) 済木育夫: 特別講演: 漢方薬による癌転移の抑制とその作用機序 日本東洋医学会北陸支部 第 13 回夏季講習会、2006. 07. 23、富山.
- 12) Saiki I.: Proteomic analysis of pathogenic alteration (SHO) diagnosed by Kampo medicine and establishment of Tailor-made treatment, The 6th International Symposium on Natural Medicine and Microflora (6th ISNMM), 2006. 08. 06-08, South Korea.
- 13) 済木育夫: プロテオミクスによる「証」の科学的解析ーマルチマーカーの探索ー、第 23 回和漢医薬学会総会、2006. 08. 26-27、岐阜.
- 14) Saiki I., Koizumi K., and Yasumoto K.: Role of chemokine/their receptors in the formaton of cancer metastasis, "From postgenomics to the clinic for Control of Cancer Metastasis" The 11th International Congress of Metastasis research society Jointed with the 15th Annual Meeting of Japanese association for Metastasis Research, 2006. 09. 03-06, Tokushima.
- 15) Saiki I.: Proteomic analysis of pathogenic alteration (Sho) diagnosed by Kampo medicine and establishment of tailor-made treatment. The 2nd Internatinal Symposium for herbal medicines. "Highlights in Standardization and Drug Discovery", 2006. 10. 31, Seoul, South Korea.
- 16) 済木育夫: 漢方医学における「証」の科学的解析-プロテオミクス解析と診断支援マーカーの探索、「天然資源から抗感染症薬と病態制御へのアプローチ」-東洋の知と生命科学の融合-北里大学 21 世紀 COE プログラム・富山大学 21 世紀 COE プログラムジョイントシンポジウム、2006. 11. 09、東京.
- 17) Saiki I.: Inhibition of tumor metastasis by Kampo medicine Juzen-taiho-to and its inhibitory mechanism of action. The 10th Internatinal Conference on Oriental Medicine of Dong-Eui & Daegu hany University 2006, 2006. 11. 23, Busan, South Korea.
- 18) Saiki I.: Proteomic analysis of pathogenic alteration (Sho) diagnosed by Kampo medicine and establishment of tailor-made treatment. COE/JSPS-NRCT Joint Evening Conference on Advanced Technologies to Evaluate Kampo Medicine-based Diagnosis and Clinical Therapy, 2006. 12. 01, Toyama.
- 19) 済木育夫: 薬用人参の効果発現と腸内細菌、「健康長寿に向かう個の医療と薬食同源」静岡県立大学 21 世紀 COE プログラム・富山大学 21 世紀 COE プログラムジョイントシンポジウム、2006. 12. 13、東京.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

出願番号/特願 2006-204296

Cinnamaldehyde とテオフィリンの配合剤

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 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）  
和漢診療学講座 助教授

### 研究要旨

無症候性脳梗塞患者の脳卒中発症に対する桂枝茯苓丸を主体とした漢方薬の効果を長期間の前向き研究により検討した。解析対象は富山大学附属病院ならびに関連病院を受診した無症候性脳梗塞患者 209 名である。桂枝茯苓丸エキスを年間 6 ヶ月以上内服した 84 名（平均年齢  $68.0 \pm 0.9$  才）を KB-A 群、他の漢方薬を主に使用した 75 名（平均年齢  $67.3 \pm 1.0$  才）を KB-B 群とし、関連病院を受診し無症候性脳梗塞を有し漢方薬を内服していない 50 名（平均年齢  $67.5 \pm 1.4$  才）を対照(C)群とした。3 群の平均観察期間は、KB-A 群  $5.0 \pm 0.2$  年、KB-B 群  $5.4 \pm 0.2$  年、C 群  $5.3 \pm 0.2$  年で年齢、性差、観察期間に差を認めなかった。精神症状の比較で改訂長谷川式簡易知能評価スケールは 3 群間で差を認めなかった。Apathy Scale は、C 群は開始時に比べ悪化傾向を認めたが、KB-A 群と KB-B 群では変化を認めなかった。Self-Rating Depression Scale は、40 点以上のうつ状態とみなされる症例において、C 群では変化を認めなかったが、KB-A 群は有意に改善し、C 群との比較でも改善を認めた。自覚症状（頭重感、頭痛、めまいなど）において、KB-A 群は、頭重感、肩凝りにおいて開始時に比べ改善傾向を認め、動悸は有意に改善した。さらに、脳卒中の発症に関しては観察期間終了後 KB-A 群 1 例、KB-B 群 0 例、C 群 3 例で脳卒中の発症を経過中に認め、漢方薬投与群において脳卒中発症率の減少傾向 ( $p=0.088$ ) を認めた。

### 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伴伴する、

認知機能の低下、うつ症状などの精神症状、自覚症状に及ぼす影響について検討し、脳卒中発症率に関しても漢方薬非内服者と比較検討した。

## 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。対象を桂枝茯苓丸エキス製剤(TJ25 7.5g/日あるいはEK25 6.0g/日)を12週間投与し、精神症状あるいは自覚症状が改善した患者で引き続き内服した患者を桂枝茯苓丸群(KB-A群)、桂枝茯苓丸投与により十分な改善が認められず他の漢方薬へ変更した他の漢方薬群(KB-B群)、関連施設の内

科を受診し漢方薬を内服していない対照群(C群)の3群に分けた。検討項目は、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、四肢のしびれの9項目について正常、極軽度、軽度、中等度、重度異常を0から4の5段階で評価した。さらに、各群の脳卒中発症頻度に関して比較検討した。

## 統計処理

結果は平均±標準誤差(mean±S.E.)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。

表1 無症候性脳梗塞症患者の解析対象者背景

群		桂枝茯苓丸群	他の漢方薬群	対照群
性別	男性	24	16	12
	女性	60	59	38
年齢	(年: 平均値±標準誤差)	68.0±0.9	67.3±1.0	67.5±1.4
観察期間	(年: 平均値±標準誤差)	5.0±0.2	5.4±0.2	5.3±0.2
合併症	高血圧症	46	33	18
	糖尿病	6	2	3
	高脂血症	18	12	10
	虚血性心疾患	2	3	1
MRI上の高信号域数	単発	22	16	14
	多発	63	59	36

(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。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。

### C. 研究結果

登録患者は 285 例で、通院中止などの理由で経過観察が中断した 76 例を除いた解析対象は 209 例である。内訳は、KB-A 群 (男性 24 例、女性 60 例、平均 68.0±0.9 歳、平均観察期間 5.0±0.2 年)、KB-B 群 (男性 16 例、女性 59 例、平均 67.3±1.0 歳、平均観察期間 5.4±0.2 年)、C 群 (男性 12 例、女性 38 例、平均 67.5±1.4 歳、平均観察期間 5.3±0.2 年) であった。性別、年齢、観察期間、合併症において群間で差を認めなかった。(表 1)

#### 1) 精神症状における 3 群間の比較

改訂長谷川式簡易知能評価スケール (図 1 a) :

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 26.9±0.4 点、調査終了時 26.4±0.5 点であった。KB-B 群は開始時 27.4±0.4 点、調査終了時 27.3±0.4 点であった。C 群は開始時 28.1±0.4 点、調査終了時 27.1±0.8 点で、3 群間に有意差を認めなかった。

Apathy Scale (図 1 b) :

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 12.2±0.8 点、調査終了時 11.7±0.8 点であった。KB-B 群は開始時 13.4±0.8 点、調査終了時 13.6±0.9 点であった。C 群は開始時 12.9±0.8 点、調査終了時 13.9±0.8 点で開始時に比較し悪化傾向 ( $p<0.1$ ) を認めた。

Self-Rating Depression Scale (図 1 c) :

40 点以上をうつ状態と判定する SDS において、KB-A 群は開始時 37.8±1.0 点、調査終了時 37.9±1.0 点であった。KB-B 群は開始時 37.9±1.1 点、調査終了時 39.1±1.2 点であった。C 群は開始時 37.9±1.5 点、調査終了時 38.8±1.7 点で 3 群間に有意差を認めなかった。一方、開始時 SDS が 40 点以上のうつ状態と考えられた症例は、KB-A 群 34 例 (40%)、KB-B 群 33 例 (44%)、C 群 19 例 (38%) で 3 群間で差を認めなかった。各々の SDS は KB-A 群は開始時 47.0±0.8 点、調査終了時 42.8±1.5 点、KB-B 群は開始時 47.1±1.0 点、調査終了時 44.6±1.6 点、C 群は開始時 48.7±1.6 点、調査終了時 48.4±2.5 点であった。KB-A 群は開始時に比べ有意な改善 ( $p<0.01$ ) を認め KB-B 群は改善傾向 ( $p<0.1$ ) を認めた。しかし、C 群は変化なく、3 群間の比較でも KB-A 群は C 群に対して有意に改善した ( $p<0.05$ )。

#### 2) 自覚症状における 3 群間の比較

各項目別では、KB-A 群での有症状症例数は、頭重感 43 例 (51%)、頭痛 45 例 (54%)、めまい感 39 例 (46%)、肩こり 63 例 (75%)、動悸 49 例 (58%)、胸のつかえ 28 例 (33%)、のぼせ感 37 例 (44%)、耳鳴り 40 例 (48%)、四肢のしびれ 42 例 (50%) であった。KB-B 群における有症状症例数は、頭重感 45 例 (60%)、頭痛 49 例 (58%)、めまい感 35 例 (42%)、肩こり 64 例 (86%)、動悸 43 例 (57%)、胸のつかえ 31 例 (41%)、のぼせ感 43 例 (57%)、耳鳴り 39 例 (52%)、四肢のしびれ 42 例 (56%) であった。C 群における有症状症例数は、頭重感 25 例 (50%)、頭痛 25 例 (50%)、めまい感 21 例 (42%)、肩こり 38 例 (76%)、動悸 21 例 (42%)、胸のつかえ 20 例 (40%)、のぼせ感 16 例 (32%)、耳鳴り 28 例 (56%)、四肢のしびれ 27 例 (54%) であった。これら自覚症状に関して 3 群間で有意な差を認めなかった。一方、平均 5 年経過後の各群の各症状のスコアの経過を図 2 に示す。KB-A 群は投与開始時

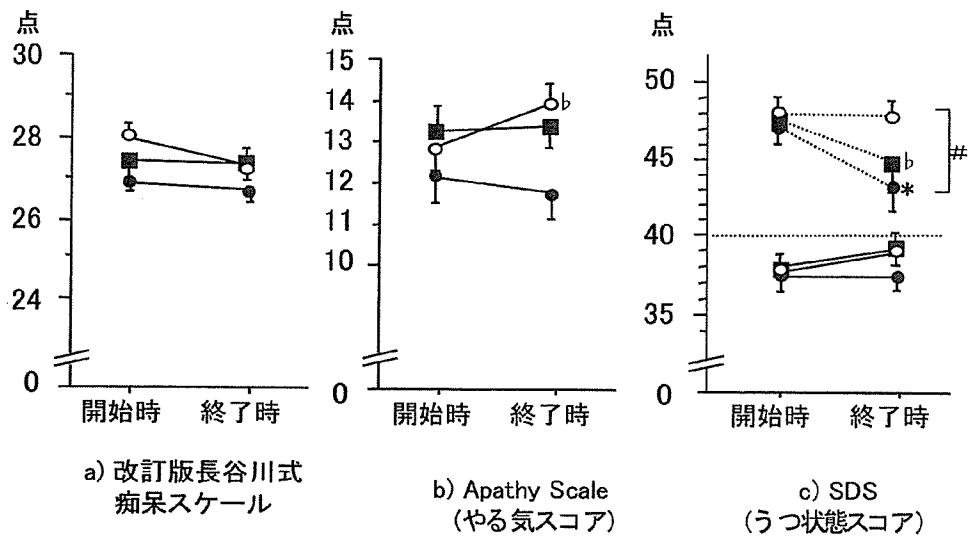


図1 無症候性脳梗塞患者の精神症状における3群間の比較

a) 改訂版長谷川式痴呆スケール b) Apathy Scale c) SDS  
 桂枝茯苓丸群( KB-A群: ●)、他の漢方薬群( KB-B群: ■)、対照群( C群: ○)  
 破線はSDSが40点以上の症例の経過を示す。  
 ( <sup>b</sup>p<0.1 対 開始時、\*p<0.01 対 開始時、#p<0.05 KB-A群対C群 )

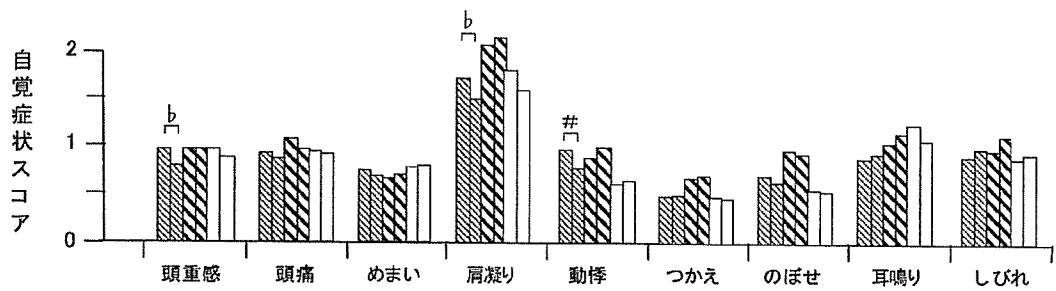


図2 無症候性脳梗塞患者の各自覚症状における3群間の比較

桂枝茯苓丸群( KB-A群: ▨)、他の漢方薬群( KB-B群: ▩)、対照群( C群: □)  
 各群の開始時( 左) と終了時( 右) のスコアを示す。  
 ( <sup>b</sup>p<0.1 対 開始時、#p<0.05 対 開始時)