

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～19年度 総合研究報告書

主任研究者 後藤 博三

平成19年（2007年）3月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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

(資料) LI 調査表 医師記載用 (登録用)

(資料) LI 調査表 医師記載用 (経過観察用)

(資料) LI 調査表 患者記載用

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 39

III. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 40

## 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

脳卒中の予備軍として無症候性脳梗塞に対する和漢薬の効果を検討した。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、他の漢方薬群、対照群に分け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、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漢方薬内服者は変化を認めなかった。うつ状態を評価するSelf-Rating Depression Scaleは、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。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。また、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。アルツハイマー型認知症患者に対する漢方薬の効果の検討では、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。薬剤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。適応病態の検討では、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、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、特に帯状回の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し、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。本研究事業のこれらの結果により脳血管障害における発症予防から後遺症残存後までの各病期における漢方薬の有用性を明らかにすることが可能となった。また、各病期における適正方剤を現代医学的な観点から鑑別することが可能となり脳血管障害における漢方薬治療の治療指針の基礎を確立することができた。

## 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

## 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。

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。

以下に本研究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12ヶ月にわたり検討した。

3. アルツハイマー型認知症患者に対する漢方薬の効果(小林)

高齢者の認知機能障害の進展予防に対する漢方医療の効果を客観的に検討するために、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。

4. 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

5. 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。

6. 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。

## 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（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。

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5段階で評価し経過を検討した。

3. アルツハイマー型認知症患者に対する漢方薬の効果（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7.5g/日（TJ-23、1日3回食間投与）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、試験期間中の薬剂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、三宅式対語記銘力検査を行い、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 ( $\Delta$ ) を、標的刺激 (頻度 20%) として下向き三角形 ( $\nabla$ ) 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し、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. 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。

#### 5. 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  $23.6 \pm 2.3$  歳)、60 歳代 11 名 (男 4 名、女 7 名、平均年齢  $64.4 \pm 2.5$  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 Omm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。

#### 6. 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漢方薬の効果（済木）

##### a. 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。

##### b. 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変化の比較

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。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12.2±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1c):

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、

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



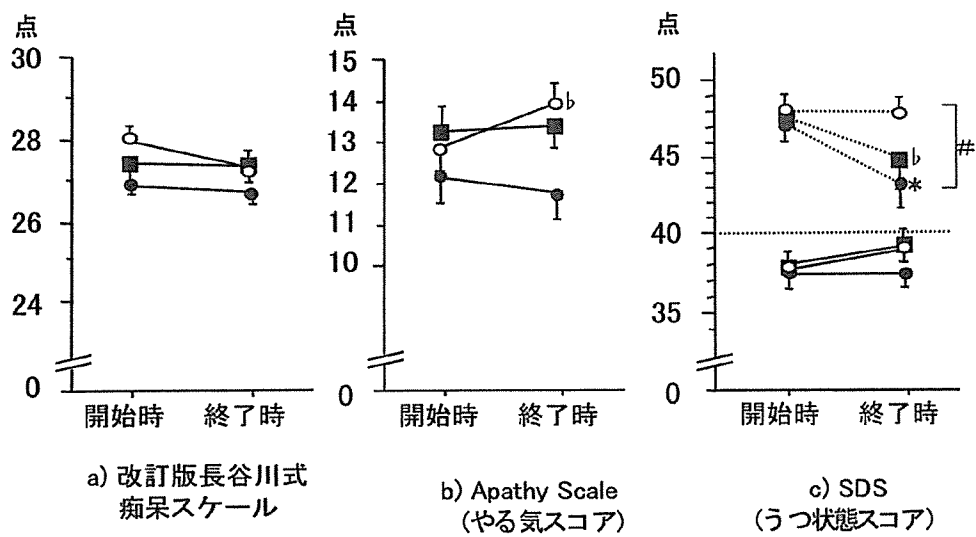


図1 無症候性脳梗塞患者の精神症状における3群間の比較

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)

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 群間で有症状者数に差を認めなかった。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 (図 3)。

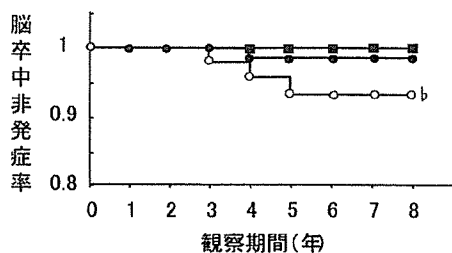


図3 無症候性脳梗塞患者の脳卒中発症頻度の3群間の比較

桂枝茯苓丸群 (KB-A群 ●)、他の漢方薬群 (KB-B群 ■)、対照群 (C群 ○)  
(Kaplan-Meier法、 $p < 0.1$  対 KB-B群対C群)

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  $81.0 \pm 2.35$  才)、対

照群 15 例 (男性 5 名、女性 10 名、平均年齢  $81.9 \pm 1.84$  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タジン、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 (表 2)。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 (図 4、表 3)。開始時から 12 ヶ月後には、SIAS は当帰芍薬散投与群で  $43.6 \pm 5.3$  から  $43.4 \pm 5.3$  と変化を認めず、対照群では  $43.6 \pm 4.1$  から  $36.9 \pm 4.3$  と有意に悪化し ( $p < 0.05$ ) 両群間で

表2 脳血管障害後遺症患者の患者背景

群		対照群	当帰芍薬散群
性別	男性	5	4
	女性	10	12
年齢 (年: 平均値±標準誤差)		$81.9 \pm 1.84$	$81.0 \pm 2.35$
罹患期間 (月: 平均値±標準誤差)		$58.6 \pm 16.1$	$77.3 \pm 21.7$
原疾患	脳梗塞	12	11
	脳出血	3	4
	くも膜下出血	0	1
合併症	高血圧症	9	11
	糖尿病	5	4
	虚血性心疾患	3	1

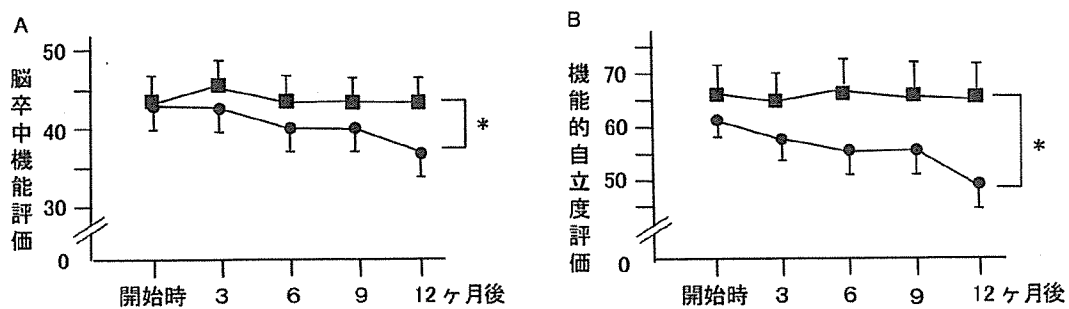


図4 脳卒中患者の機能低下と自立度低下に対する当帰芍薬散の効果

A)脳卒中機能評価(SIAS) B)機能的自立度評価(FIM)  
 当帰芍薬散群(■)と対照群(●)の比較(\*p<0.01)

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 (p<0.01) (図4)。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。

表3 体重と東洋医学的所見の経過

		開始時	3ヶ月後	6ヶ月後	9ヶ月後	12ヶ月後	群間比較
体重 (kg)	対照群	44.6±2.0	44.3±2.0	43.9±2.0	42.6±2.0 <sup>a</sup>	41.9±1.9 <sup>a</sup>	P=0.6446
	当帰芍薬散群	41.6±1.8	41.7±2.0	41.8±1.9	40.5±1.9	40.1±1.9 <sup>b</sup>	
お血	対照群	3.5±0.22	3.3±0.19	3.4±0.16	3.4±0.19	3.4±0.19	P<0.05
	当帰芍薬散群	3.2±0.18	3.1±0.15	2.8±0.15 <sup>a</sup>	2.7±0.15 <sup>a</sup>	2.7±0.15 <sup>a</sup>	
気虚	対照群	2.8±0.26	2.8±0.28	3.1±0.23	3.0±0.24	3.5±0.31 <sup>a</sup>	P=0.0883
	当帰芍薬散群	2.7±0.27	2.8±0.24	2.6±0.24	2.7±0.23	2.8±0.28	
気鬱	対照群	2.7±0.28	2.7±0.28	2.9±0.27	2.9±0.27	3.2±0.30	P=0.3959
	当帰芍薬散群	2.3±0.32	2.4±0.31	2.3±0.29	2.3±0.27	2.4±0.32	
腎虚	対照群	2.5±0.29	2.5±0.29	2.7±0.25	2.7±0.29	2.9±0.25 <sup>a</sup>	P<0.01
	当帰芍薬散群	2.7±0.23	2.6±0.21	2.4±0.24 <sup>a</sup>	2.4±0.25 <sup>a</sup>	2.3±0.25 <sup>a</sup>	

### 3. アルツハイマー型認知症患者に対する漢方薬の効果（小林）

まず神経心理学的検査結果について表4にまとめた。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。

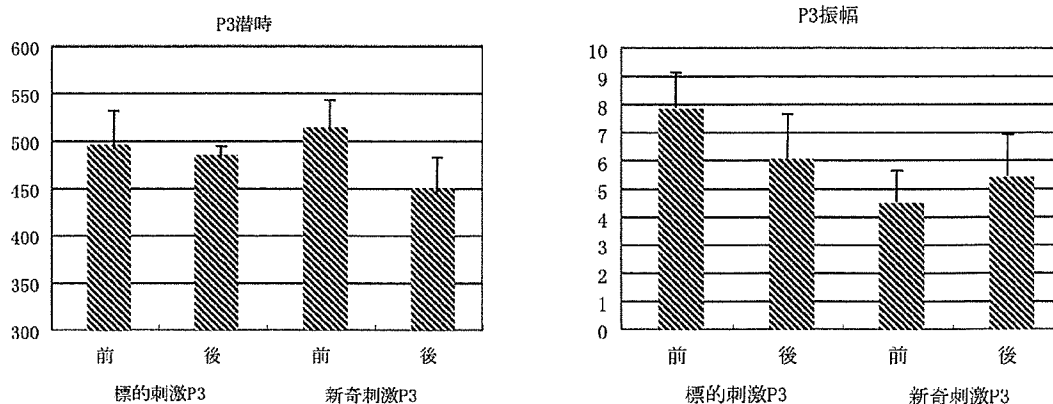
事象関連電位の当帰芍薬散投与前後での変化は図5に示した。標的刺激P3、新奇刺激P3の潜時はそれぞれ平均499msecから488msec、517msecから453msecへそれぞれ短縮したが、有意差は認めなかった。また振幅に関しては、 $7.9\mu V$ から $6.1\mu V$ 、および $4.6\mu V$ から $5.5\mu V$ と変化したが、やはり有意差は認めなかった。なお本剤投与による副作用は認められなかった。

表4：当帰芍薬散投与前後の認知機能変化

	前		後		P 値
	mean	SD	mean	SD	
HS	17.3	5.4	17.3	7.1	n. s.
MMSE	20.0	4.8	20.1	6.0	n. s.
語想起（カテゴリー）	8.7	3.3	8.0	2.8	n. s.
語想起（音韻）	3.6	3.4	3.4	1.9	n. s.
FAB	11.7	2.0	11.1	2.1	n. s.
仮名ひろいテスト	14.1	12.3	14.0	10.3	n. s.
Stroopテスト	64.1	40.1	48.3	17.0	0.08
三宅式記銘力検査	11.1	3.1	12.4	5.1	n. s.
SDS	31.3	9.6	32.0	6.4	n. s.
アパシースケール	14.3	7.3	13.4	5.7	n. s.

n. s. : not significant

図5：当帰芍薬散投与前後の事象関連電位 P300 の変化



4. 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  $0.9 \pm 0.09 \times 10^5 \mu m^3/sec$  から  $1.14 \pm 0.09 \times 10^5 \mu m^3/sec$  に有意に増加した (表5)。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

表 5 血圧と微小循環血流量の変化

		Pre-administration	Post-administration
Blood pressure			
Systolic pressure	(mmHg)	132±6	136±5
Diastolic pressure	(mmHg)	81±4	82±4
Microcirculatory flow			
Internal diameter of vessels	( $\mu m$ )	18.1±0.7	19.2±0.7
Blood flow velocity	( $\mu m/sec$ )	353.3±31.6	389.5±16.2
Blood flow volume	( $\times 10^5 \mu m^3/sec$ )	0.9±0.09	1.14±0.09*

The results were expressed as mean  $\pm$  S.E., n=11. Asterisks indicate significant differences from pre-administration (\*: p<0.05).

表 6 血液レオロジー因子の変化

		Pre-administration	Post-administration
Corrected whole blood viscosity			
Low shear stress	(cp)	7.02±0.15	6.91±0.28
High shear stress	(cp)	4.14±0.06	4.01±0.09*
Plasma viscosity			
Low shear stress	(cp)	7.52±0.64	7.49±0.83
High shear stress	(cp)	1.52±0.05	1.41±0.03
Erythrocyte deformability	(msec)	13.53±0.35	12.91±0.42*

The results were expressed as mean  $\pm$  S.E., n=11. Asterisks indicate significant differences from pre-administration (\*: p<0.05).

表 7 種々の血液因子の変化

		Pre-administration	Post-administration
Red blood cell	( $\times 10^4 / \mu\text{l}$ )	459.8 $\pm$ 9.3	473.2 $\pm$ 9.3 *
Hemoglobin	(g/dll)	13.3 $\pm$ 0.3	14.1 $\pm$ 0.4 *
Hematocrit	(%)	43.4 $\pm$ 1.0	44.9 $\pm$ 1.0 *
Lipid peroxides	(nmol/l)	2.69 $\pm$ 0.32	2.08 $\pm$ 0.16 *
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	(10 <sup>-5</sup> M)	25.0 $\pm$ 6.4	25.5 $\pm$ 4.8
Fibrinogen	(mg/ml)	184.6 $\pm$ 9.5	196.6 $\pm$ 11.9

The results were expressed as mean  $\pm$  S.E., n=11. Asterisks indicate significant differences from pre-administration (\*: p<0.05).

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 $\pm$ 0.06 cp から 4.01 $\pm$ 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 $\pm$ 0.35 msec から 12.91 $\pm$ 0.42 msec に有意に減少した (表 6)。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 $\pm$ 0.3 g/dl から 14.1 $\pm$ 0.4 g/dl、Ht 値は 43.4 $\pm$ 1.0 % から 44.9 $\pm$ 1.0 % へ有意に増加した。過酸化脂質値は 2.69 $\pm$ 0.32 nmol/ml から 2.18 $\pm$ 0.16 nmol/ml へ有意に低下したが、NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 値とフィブリノーゲン値は変化を認めなかった (表 7)。

#### 5. 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 $\pm$ 696ms、60歳代で2636 $\pm$ 859ms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。

#### 6. 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漢方薬の効果 (済木)

##### a. 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

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  $223.6 \pm 6.1$  mmHg、黄連解毒湯投与群で  $206.3 \pm 4.7$  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。

b. 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

1) Wistar rat、SHR、SHRSP 各群における体重の経時的变化 (図 6)

Wistar rat 群、SHR 群、SHRSP+ベラパミル群は 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变化 (図 7)

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+ベラパミル群、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+ベラパミル群と 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+ベラパミル群は 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。

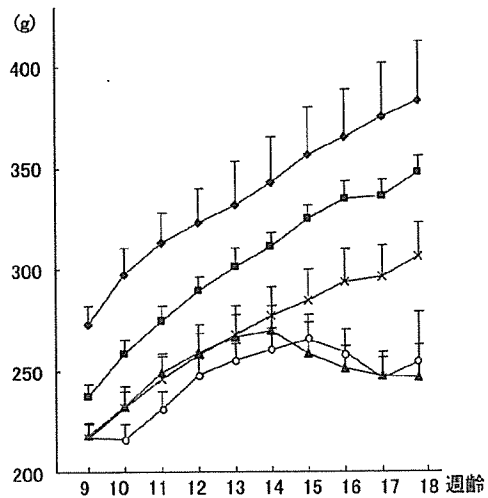


図 6 Wistar rat、SHR、SHRSP各群の体重の経時的变化

Wistar rat (◆)、SHR(■)、SHRSP(▲)、SHRSP+ベラパミル (×)、SHRSP+黄連解毒湯(O)

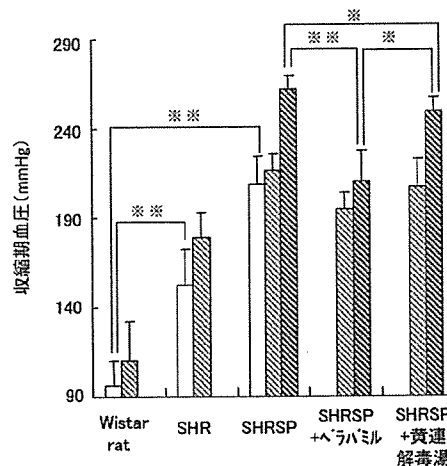


図 7 Wistar rat、SHR、SHRSP各群の収縮期血圧の経時的变化

8週齢(□)、12週齢(■)、14週齢(▲)、18週齢(×)、○  
\*\* $p<0.05$ 、\*\*\* $p<0.01$

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 のピーク強度の経時的変化を図 8 に示す。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 (図 9)。

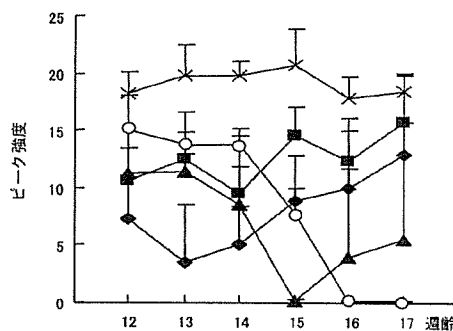


図 8 Wistar rat, SHR, SHRSP各群のピークAのピーク強度の経時的変化

Wistar rat(●), SHR(■), SHRSP(▲), SHRSP+ペラノミル(×), SHRSP+黄連解毒湯(○)

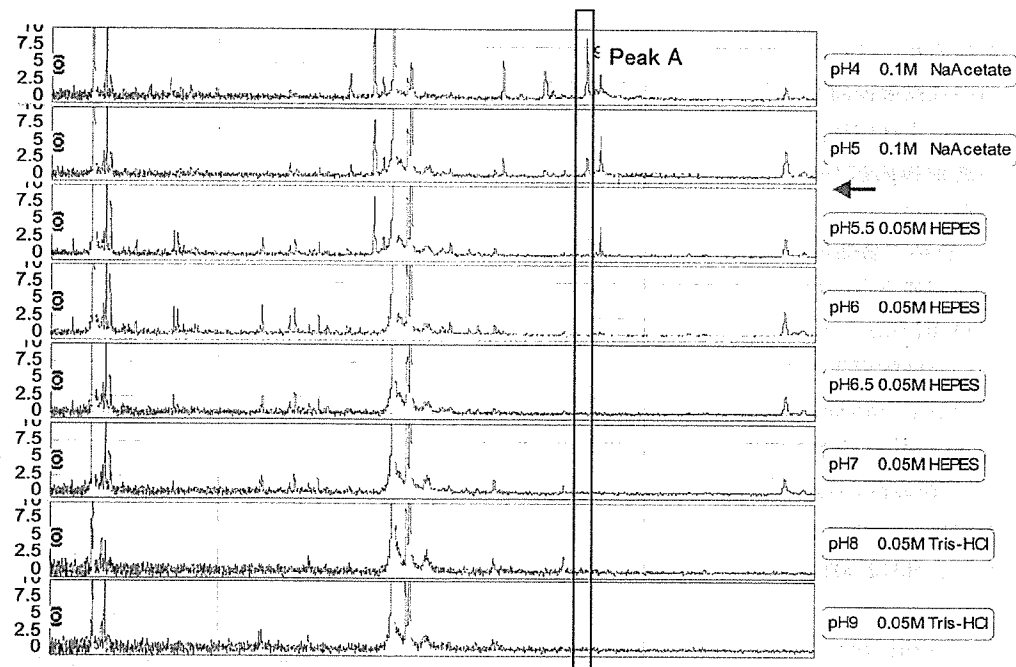


図 9 SHRSP群のPeak Aの解析 Peak AのpI値はpH5~pH5.5の間と考えられる。

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桂枝茯苓丸を主とし



た和漢薬の長期投与効果の検討」、新たな検討項目である「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」と「3. アルツハイマー型認知症患者に対する漢方薬の効果」、さらに適応病態を解明するためにおこなった「4. 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」「5. 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」「6. 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漢方薬の効果」から構成される。

「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」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」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、適切なリ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。

「3. アルツハイマー型認知症患者に対する漢方薬の効果」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。今回の検討で有意な変化が認められなかった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。

「4. 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」では、無症候性脳梗塞は脳血管性痴呆や脳梗塞に高率に進展する点において重要な疾患である。成因の一つに加齢や高血圧をもととした血管内皮機能低下による脳血流の減少が示唆されている。治療として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一般的でなく、この点から降圧療法のみが有用な治療法である。一方、東洋医学には血流障害を意味する「瘀血」という概念があり、このような状態を改善する駆瘀血薬という処方群がある。当帰芍薬散はその一つで、冷感性、婦人科疾患、貧血などにもしばしば用いられる漢方薬である。

今回の検討では、当帰芍薬散は血圧には影響を与えなかったが、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。さらに、NOの関与による血管拡張作用を悪化させる可能性のあるラジカル産生の指標として過酸化脂質を測定した。その結果、当帰芍薬散の内服前後で過酸化脂質は有意に低下し、この点からも当帰芍薬散は血流改善に好影響を及ぼしたと考えられた。赤血球数は軽度増加した。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。しかし、多血症は脳梗塞の危険因子であることから、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。

無症候性脳梗塞に対して、これまでに桂枝茯苓丸や釣藤散などの漢方薬の効果が検討されている。今回の結果をこれらの方剤と比較すると、当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、釣藤散の各方剤はいずれも微小循環改善作用を有している。当帰芍薬散、桂枝茯苓丸は全血粘度を改善し、当帰芍薬散、釣藤散は赤血球変形能を改善した。

さらに、桂枝茯苓丸はヘマトクリット値と血中フィブリノーゲン値を低下し、当帰芍薬散は赤血球数を増加し、釣藤散は血中コレステロール値を低下させた。このように各々の方剤で特有の作用を有し同時に微小循環を改善していると考えられた（表8）。

一般に、漢方薬は東洋医学的な概念に基づき適応病態が決められている。しかし、今回の検討から、東洋医学的な観点のみならず現代医学的な検査所見を考慮することで、より最適な漢方薬の選択が可能になると考えられた。

無症候性脳梗塞は脳血管性痴呆や脳梗塞に高率に進展する点において重要な疾患である。成因の一つに加齢や高血圧をもととした血管内皮機能低下による脳血流の減少が示唆されている。治療として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一般的でなく、この点から降圧療法のみが有用な治療法である。一方、東洋医学には血流障害を意味する「瘀血」という概念があり、このような状態を改善する駆瘀血薬という処方群がある。当帰芍薬散はその一つで、冷え性、婦人科疾患、貧血などにもしばしば用いられる漢方薬である。

「5. 漢方薬の至適病態の解明」では、初年度は、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。

「6. 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漢方薬の効果」では、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

表 8 各種血液因子に及ぼす影響の当帰芍薬散と桂枝茯苓丸・釣藤散の比較

	当帰芍薬散	桂枝茯苓丸	釣藤散
血液粘度	補正全血粘度 ↓	↓	→
	血漿粘度 →	→	→
赤血球変形能	↓	↓	↓
Hematocrit	↑	↓	→
Lipid peroxides	↓	↓	↓
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	→	→	→
Fibrinogen	→	↓	→
Total cholesterol	→	→	↓