

201215004A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

自律神経指標と末梢循環の計測による統合医療の
科学的評価方法の確立

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 関 隆志

(東北大学医学系研究科高齢者高次脳医学講座)

平成25(2013)年 4月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

自律神経指標と末梢循環の計測による統合医療の
科学的評価方法の確立に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 関 隆志

(東北大学医学系研究科高齢者高次脳医学講座)

平成25(2013)年 4月

目次

I. 総括研究報告		
自律神経指標と末梢循環の計測による統合医療の科学的評価方法の確立に関する研究		
関 隆志	-----	1
II. 分担研究報告		
1. 健常者における五苓散、四物湯による腎臓の血行動態の変化の検討		
関 隆志	-----	7
2. 健常人における鍼刺激による腎臓の血行動態の変化の検討		
関 隆志	-----	21
3. 足三里穴への鍼刺激による上腸間膜動脈血流及び眼球後動脈血流の変化の検討 -カラードプラ法による複数臓器の同時血流評価-		
高山 真	-----	33
4. 鍼治療による血行動態変化の数値流体力学的検証		
早瀬 敏幸	-----	49
5. 鍼刺入時における皮膚表面輝度信号の解析		
吉澤 誠	-----	59
6. 統合医療が心臓血管機能に与える影響を解析するための心臓内血流構造解析の研究		
山家 智之	-----	69
7. 足三里穴への鍼刺激による心拍変動の変化の検討		
仁田 新一	-----	85
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	103
IV. 研究成果の刊行物・別刷		

I . 総括研究報告

自律神経指標と末梢循環の計測による統合医療の科学的評価方法の確立に関する研究

研究代表者 関 隆志 東北大学医学系研究科高齢者高次脳医学講座 講師

研究要旨

伝統医学および補完代替医療は、大きなニーズがあるが、客観的・定量的な評価方法がないために、事故や副作用が伴いやすい。

今年度は、カラードップラー・イメージング法、数値流体力学的解析、皮膚表面輝度信号解析、心臓内血流構造解析、心拍変動解析を用いて、鍼灸治療および漢方薬治療の作用機序と効果の定量的な評価を試みた。

いずれの方法でも、これら伝統医学の定量的な評価が可能である事が示唆され、今後、補完代替医療も含めて、より安全・効果的に統合医療として活用する際の重要なツールとなることが期待できる。

研究分担者（50音順）

高山 真

東北大学医学系研究科 准教授

仁田新一

東北大学加齢医学研究所 名誉教授

早瀬敏幸

東北大学流体科学研究所 教授

吉澤 誠

東北大学サイバーサイエンスセンター 教授

山家智之

東北大学加齢医学研究所 教授

A. 研究目的

漢方や針灸をはじめとする伝統医学、健康食品やアロマセラピー、ホメオパシーなど数限りないといってもよい補完代替医療。これらは、国民のニーズにより大きなマーケットを形成している。しかしながら、客観的、定量的な評価基準を持たないために、利用したものに不利益になる副作用を回避

しがたい。こうした問題を解決しなければ、統合医療の実現はおぼつかない。

当研究班では、これらを解決するために伝統医学や補完代替医療の定量的な評価指標の開発および評価を行ってきた。今年度は図1に示すごとく、大きく5つの手法に関して、評価指標たり得るかを検証した。

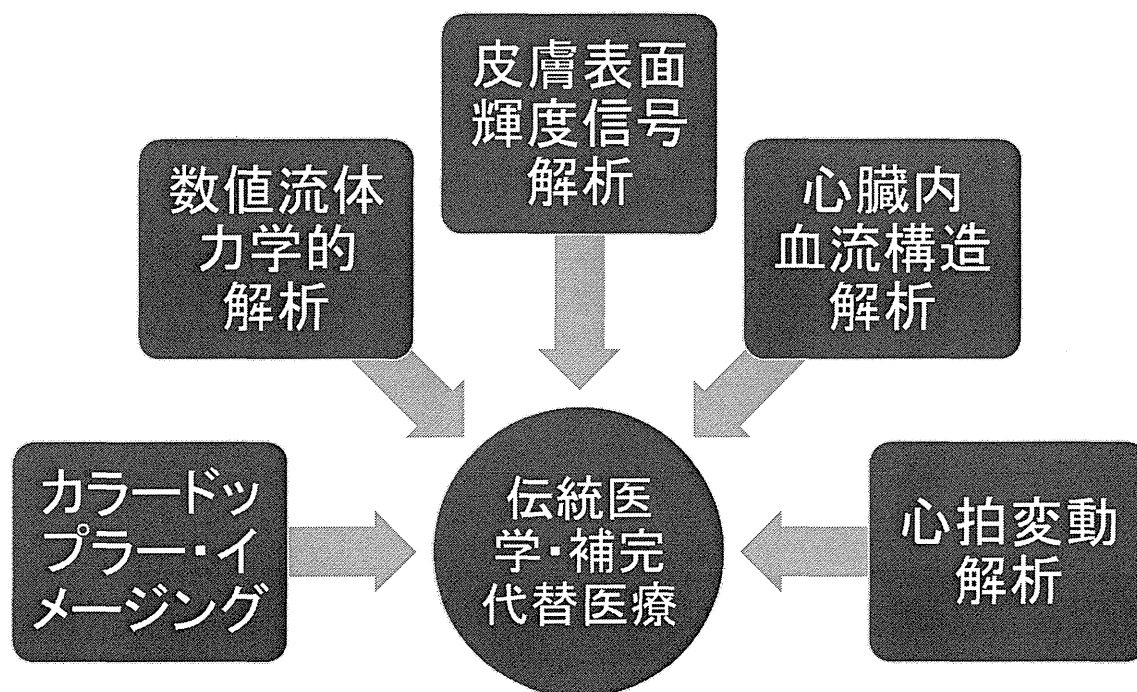


図1. 今年度検証する5つの評価指標

B. 研究方法

B-1. カラードップラー・イメージング法

関らは、この手法を用いて、東アジアで開発された鍼灸治療と漢方薬治療の作用機序および効果の客観的かつ定量的な評価を行ってきた。今年度は、人体の機能維持に欠かせない腎臓の血行動態に経穴への鍼刺激や漢方薬投与がどのように影響し、それを定量的に評価することが出来るかどうかを健常者に対して検討した。

また、高山らは、鍼刺激をしたときの上腸間膜動脈と眼球後動脈の血行動態の変化を同時に計測することで鍼治療の作用機序を検討した。

B-2. 数値流体力学的解析

早瀬らは、鍼治療に対する生体反応に関して、全身動脈系の集中定数モデルを構築し、流体力学的見地からこれを検討した。

B-3. 皮膚表面輝度信号解析

鍼刺激などの自律神経に与える影響を定量的に評価する手法としては、非接触式で、被験者に肉体的・心理的な負担をかけないことにより、より正確なデータを得ることが可能であると考えられる。吉澤らは、皮

膚の動画像から鍼刺激時の皮膚表面の輝度信号を得て自律神経系の各種指標を得る解析法を検討した。

B-4. 心臓内血流構造解析

山家らは、エコーダイナモグラフィを用いて、心臓内の血流の構造解析を行った。正常心機能例および非虚血性拡張型心筋症例を対象に左室内の血流構造を血流ベクトル、渦流量、渦径、流軸線上速度分布を用いて検討した。

B-5. 心拍変動解析

仁田らは、自律神経活動を非侵襲的に評価しうる心拍変動 (HRV) スペクトル解析法を用いて足三里 (あしのさんり) に鍼刺激を行った際の反応を検討した。既存の総パワー (TP)、低周波数領域パワー (LF)、高周波数領域パワー (HF)、LF/HF といった指標に新たに超低周波数領域パワー (VLF) の解析も追加し詳細に検討した。健常人に対して両側の足三里穴に鍼刺激を行ない、安静時、鍼刺激後の 10 分、20 分、30 分における心拍数、血圧および HRV の変化について解析を行った。

C. 研究結果

C-1. カラー Doppler・イメージング法

排尿障害などによく用いられている漢方薬の五苓散（ごれいさん）、四物湯（しもつとう）と温湯を健常者に投与したときに、腎臓の葉間動脈および腎動脈の拍動係数（PI）および抵抗係数（RI）に、投与内容による有意な差は認められなかった。しかしながら、収縮期最大速度（PSV）、拡張末期血流速度（EDV）、平均血流速度（MnV）においてそれぞれで異なる変化を示しており、カラー Doppler・イメージング法は漢方薬の作用機序や効果の定量的な評価の指標になり得ることが示唆された。

排尿障害の鍼灸治療によく用いられてきた経穴である太谿（たいけい）、太衝（たいしょう）への鍼刺激と無刺激時に、腎臓の葉間動脈および腎動脈の拍動係数（PI）および抵抗係数（RI）に、刺激内容による有意な差は認められなかった。しかしながら、PI と RI においてそれぞれで異なる変化を示しており、カラー Doppler・イメージング法は鍼灸治療の作用機序や効果の定量的な評価の指標になり得ることが示唆された。

消化器症状の鍼灸治療によく用いられてきた経穴である足三里（あしのさんり）に鍼刺激を行うと、上腸間膜動脈血流量の有意な増加を認めたものの、眼球後動脈の血管抵抗の有意な変化は見られなかった。

C-2. 数値流体力学的解析

鍼刺激時に認められる左上肢の動脈の血流量の変化が動脈の断面積よりも末梢血管抵抗係数の影響をより大きく受けることが推察された。このモデルを用いることで、

鍼治療による血流分布変化を再現できることが示唆された。

C-3. 皮膚表面輝度信号解析

足の太衝（たいしょう）に鍼刺激を行ったときに、通常照明環境下フレーム周波数 166fps で撮影した顔面および手掌の映像であっても、鍼刺入に対する過渡的な変化が把握できる可能性があることが確認された。

C-4. 心臓内血流構造解析

収縮期を通して DCM 心では正常心より大きな渦流が認められ、また、駆出血流軸線上速度分布では、正常での直線状の速度プロファイルに対し、DCM 心では下に凹んだ速度プロファイルが認められた。エコーダイナモグラフィにより拡張と収縮は、左室内血流動態という新たな評価指標により互いに連関していることが判明し、流軸上速度分布評価と渦流評価が収縮能、拡張能の新たな指標となりえる可能性が示された。

C-5. 心拍変動解析

足三里穴への鍼刺激は、心拍数や拡張期血圧の減少、VLF パワーの上昇を引き起こした。心拍変動を解析する際に、既存の HRV スペクトル解析に加え VLF などの指標を追加することで、より鋭敏に体性刺激により引き起こされる変化を評価できる可能性があると考えられた。

C. 考察

本年度検討した解析手法をより簡便に行うことができれば、統合医療を安全かつ効果的に推進することが可能になるとと思われる。

る。さらなる継続的な技術開発および評価が必要である。

D. 結論

カラードップラー・イメージング法、数値流体力学的解析、皮膚表面輝度信号解析、心臓内血流構造解析、心拍変動解析のいずれも、鍼灸治療や漢方薬治療の作用機序および効果を検討するための客観的かつ定量的な指標となり得ることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

健常者における五苓散、四物湯による腎臓の血行動態の変化の検討

研究代表者 関 隆志 東北大学医学系研究科高齢者高次脳医学講座 講師

研究要旨

漢方薬は古くから泌尿器系の症状に用いられてきた。しかし、それらが腎臓の血行動態にどのような変化を及ぼすかどうかはまだ十分に明らかになってはいない。

温湯、五苓散、四物湯を同一被験者に、間隔を開けて投与し、腎臓の血行動態の変化を超音波診断装置で評価した。

温湯、五苓散、四物湯の投与群の間でプライマリ・エンドポイントである PI および RI に、有意な差は認められなかった。腎臓のもつ自動調節機能の影響で、健常者の場合、漢方薬の影響が現れにくい可能性がある。しかしながら、PSV, EDV, MnV においてそれぞれ異なる変化を示しており、カラードップラー・イメージング法は漢方薬の作用機序や効果の定量的な評価の指標になり得ることが示唆された。

A. 研究目的

漢方薬は 2000 年以上の歴史があり、高血圧症や泌尿器科疾患など腎機能と関連すると考えられる症状に対して古くから用いられてきた。

近年、超音波診断装置の進歩により体内の各種臓器の血流量を定量的に計測することが可能となり、多くの疾患の病態を評価するのに応用されてきている。腎臓の血流量変化は、高血圧症、糖尿病性腎症などの予後や治療に大きな影響を与えることが知られている。

近年、超音波診断装置の進歩により体内の各種臓器の血流量を定量的に計測することが可能となり、多くの疾患の病態を評価するのに応用されてきている。腎臓の血流

量変化は、高血圧症、糖尿病性腎症などの予後や治療に大きな影響を与えることが知られている。

われわれはこれまで、漢方薬（大建中湯）により腸管の血流量が増加することを報告しているが、漢方薬が腎臓の血流に変化を及ぼすかどうかはまだ十分に明らかになってはいない。五苓散は、猪苓（ちよれい）・茯苓（ぶくりょう）・蒼朮（そうじゅつ）・沢瀉（たくしゃ）・桂皮（けいひ）から構成される漢方薬で、古くから浮腫、排尿困難、口渇、下痢、嘔吐、めまい、頭痛などに用いられてきた。通常、水分の代謝に異常のある人などに用いられている。四物湯は、当帰（とうき）・川芎（せんきゅう）・芍薬（しゃくやく）・地黄（じおう）から構成さ

れる漢方薬で、古くから産後や月経に伴う、あるいは更年期障害や自律神経失調に伴う貧血、冷え、疲労感、冷え症、しもやけ、乾燥肌などに用いられてきた。通常、比較的体力の低下した人で、手足が冷え、顔色不良、皮膚乾燥、貧血傾向の人などに用いられている。猪苓湯などと併せて用いることで尿路不定愁訴などにも広く用いられている。

当研究では、超音波診断装置を使用し腎臓の葉間動脈と腎動脈の血行動態を定量的に測定し、五苓散、四物湯もしくは微温湯を内服する前後でのその変化を検討する。この研究により、五苓散および四物湯の内服による腎臓の動脈血行動態への影響のメカニズムを定量的に評価することができ、漢方薬の腎臓への作用のメカニズムの一端が明らかになると考える。

B. 研究方法

2.3. 対象者

健常成人を対象とする。

2.4. 対象集団の設定根拠

健常者の反応を最初に検討・把握し、しかる後に、高血圧症、腎疾患などの疾病を持つ患者の検討をするときにその評価に役立てる。

2.5. 研究計画(全体の開発計画での本研究の位置づけ、エンドポイント及びその設定根拠、患者集積の見込み、仮説とサンプルサイズ設計)

2.5.1. 全体の開発計画での本研究の位置づけ

これまで、鍼刺激の上肢、眼球、腸管の血行動態への影響を検討してきた。本研究では、健常者を対象に、超音波診断装置を

使用し漢方薬が腎臓の血行動態に及ぼす影響の定量的な評価を行う。

2.5.2. エンドポイント及びその設定根拠

主要エンドポイント

腎臓の葉間動脈の径は細いため、血流量を直接測定することは出来ない。そのためエンドポイントとして血管抵抗を示す値 (PI: Pulsatility Index 拍動指数, RI: Resistive Index 抵抗係数) をプライマリ・エンドポイントとする。

副次エンドポイント

全身の血行動態を把握するために血圧、心拍数、心係数をセカンダリ・エンドポイントとする。

2.5.3. 被験者集積の見込み

いままでの一連の研究の際に、ポスターによる被験者募集被験者をおこない、問題なく集積できた。今回も、被験者を集積できる見込みである。

2.5.4. 仮説とサンプルサイズ設計

いままでの一連の研究により、脱落を見込んで、40名のサンプルサイズとした。

2.6. 研究に参加することのリスクとベネフィット

四物湯は治療に用いられる時の主な副作用として、食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢などが、五苓散では、発疹、発赤、かゆみなどが知られているが、内服量は、1日量の1/3であり、健常者にとって特に危険性はないと考えられる。ベネフィットは特に考えられない。

2.7. 研究の意義や貢献(産業化への実現性や将来構想、コストベネフィットの観点からの意義も含む) など

当研究により、漢方薬による腎臓の血行動態への影響およびそのメカニズムの一端を明らかにすることが期待できる。このように伝統医学の治療方法の人体への影響を定量的に測定することが可能になれば、伝統医療による有害事象の回避や現在難治性とされている疾患の治療への応用など、幅広い活用分野が拓けると思われる。さらには、超音波診断装置による検査は、非侵襲的であり、ほとんどの医療機関が所有している。当該研究者のこれらの一連の研究結果により、今後、超音波診断装置による血流測定が漢方薬の効果判定の標準的な指標のひとつとなる可能性がある。

3. 薬剤の情報

ツムラ四物湯エキス顆粒 2.5g を微温湯 (37℃) に溶解したもの 50ml または
ツムラ五苓散エキス顆粒 2.5g を微温湯 (37℃) に溶解したもの 50ml または
微温湯 (37℃) 50ml

4. 本試験で用いる規準・定義

健常者を対象とするため、特にない。

5. 被験者選択規準

以下の適格規準を全て満たし、かつ以下の除外規準のいずれにも該当しない健常者を、本研究の対象患者とする。

5.1. 適格規準

- ・疾患名および診断方法：健常者
- ・性別・年齢：ほぼ同数の男女、20才以上40才以下
- ・文書による被験者の同意

5.2. 除外規準

- ・既往歴：循環器疾患、腎臓疾患
- ・妊娠
- ・文書による被験者の同意の得れない場合

6. 被験者の登録

6.1. 登録手順

ポスターによる被験者募集をおこなう。応募したものに対して同意説明文書による同意を取得後、適格規準を満たし除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録する。

7. 漢方薬投与方法と検査の中止基準

7.1. 漢方薬

ツムラ四物湯エキス顆粒 2.5g を微温湯 (37℃) に溶解したもの 50ml または
ツムラ五苓散エキス顆粒 2.5g を微温湯 (37℃) に溶解したもの 50ml または
微温湯 (37℃) 50ml

7.2. 検査の中止規準

検査中に痛みなどの不快症状が現れた場合、すみやかに検査を中止し、必要であれば、速やかに医師が診察し処置する。

8 有害事象の評価と報告

8.1. 有害事象の定義

四物湯は治療に用いられる時の主な副作用として、食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢などが、五苓散では、発疹、発赤、かゆみなどが知られている。

8.2. 有害事象の評価

有害事象が認められた場合は、それを記録する。

8.3. 予期される有害事象

四物湯は治療に用いられる時の主な副作用

として、食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢などが、五苓散では、発疹、発赤、かゆみなどが知られている。今回は健常者に対して、しかも1日投与量の1/3を投与するため、有害事象のおこるリスクは少ないと思われる。

8.4. 有害事象の報告と対応

必要に応じて、医師が診察し処置する。

9. 検査項目とスケジュール

9.1. 検査項目

超音波診断装置 (Prosound $\alpha 10^{\circ}$, Hitachi Aloka Medical Ltd., Tokyo, Japan) の計測により得られるデータ: PI、RI、

非観血的心拍出量計 (インピーダンス・カーディオグラム; Bioz ICG Module, Dash 3000 $^{\circ}$, GE Healthcare, USA) により得られるデータ: 心係数

血圧、心拍数

9.2. 検査手順とスケジュール

安静直後、内服後 10・20・30・45・60・75・90分後

内服薬を変えて (四物湯、五苓散、微温湯) 計3回、同様の検査を行う。

同一被験者の検査の間隔は1週間以上開ける。

10. データ収集

超音波診断装置の計測時点で、研究者がコンピューターに記録する。

11. エンドポイント (評価項目)

11.1. 主要エンドポイント

・PI (Pulsatility Index 拍動指数): 収縮期最大速度 (PSV) と拡張末期血流速度 (EDV) の差を平均血流速度 (mean velocity: MnV

(cm/sec)) で除した値

・RI (Resistive Index 抵抗係数): 収縮期最大速度 (peak systolic velocity: PSV (cm/sec)) と拡張末期血流速度 (end diastolic velocity: EDV (cm/sec)) の差を収縮期最大速度 (PSV) で除した値

いずれも腎臓の機能の評価に標準的に用いられている指標である。

11.2. 副次エンドポイント

- ・血圧
- ・心拍数 (heart rate: HR (b/min))
- ・心係数 (cardiac index: CI)
- ・全末梢血管抵抗係数 (SVRI)

12. 統計学的事項

12.1. 解析対象集団

超音波診断装置の計測が可能であった全例を解析の対象とする。

12.2. 有効性の主要評価項目の解析

SPSS(ver19)を用いて解析する。安静時と内服後の比較は、Repeated measures ANOVA, with a post hoc Dunnett's test
内服薬 (四物湯、五苓散、微温湯) 間の比較は、Two-way analysis of variance (ANOVA) を用いる。

12.3. 有効性の副次的評価項目の解析

安静時と内服後の比較は、Repeated measures ANOVA, with a post hoc Dunnett's test
内服薬 (四物湯、五苓散、微温湯) 間の比較は、Two-way analysis of variance (ANOVA) を用いる。

12.4. サンプルサイズ、予定登録期間

当該研究者のこれまでの研究 (1) から、脱

落をふくめてサンプルサイズを 40 とした。

13. 倫理的事項

13.1. 被験者の保護

本試験はヘルシンキ宣言（2008 年 10 月修正）に基づく倫理的原則を遵守し、改正 GCP（2012 年 4 月 1 日改訂）及び「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）を準用して実施する。

13.2. 被験者への説明と同意（インフォームド・コンセント）

試験への登録に先立ち、研究者は、被験者が本試験に参加する前に、東北大学医学系研究科臨床研究倫理委員会の Institutional Review Board (IRB) で承認の得られた同意説明文書を用いて、被験者本人に十分に説明し、本試験への参加について自由意志による同意を文書により得るものとする。

同意書には説明を行った研究者、被験者が記名捺印又は署名し、各自日付を記入する。研究者は、被験者が本試験に参加する前に、記名捺印又は署名と日付が記入された同意書の写し及び説明文書を被験者に渡し、同意書を保管するものとする。

13.3. プライバシーの保護

連結可能匿名化をおこない、プライバシーの保護を行う。得られたデータは総合して統計処理され、研究のために利用する。被験者の氏名など個人を特定しうる情報は公開しない。得られたデータは、この研究のためにのみ使われ、他の目的で使用しない。研究終了後、希望があれば被験者にご自身のデータに限り開示する。

13.4. 実施計画書の遵守

本試験に参加する研究者は、被験者の安全

と人権を損なわない限り、本実施計画書を遵守する。

13.5. 東北大学医学系研究科臨床研究倫理委員会による承認

本試験実施前及び試験実施予定期間中を通じて、東北大学医学系研究科臨床研究倫理委員会において、本試験の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を得た。

14. 費用負担と補償

14.1. 資金源及び財政上の関係

厚生労働科学研究費(医療技術実用化総合研究事業 自律神経指標と末梢循環の計測による 統合医療の科学的評価方法の確立 研究課題番号:H22-臨研推-一般-007)を用いて研究を行う。

14.2. 試験にかかる費用負担

被験者に費用負担は生じない。

14.3. 健康被害の補償及び保険への加入

補償はないが、必要に応じて、医師が診察処置を行う。

15. 試験の終了と早期中止

以下のいずれかの理由により予定よりも早く試験全体または一部が中止される。

1) 中間解析により腎臓の血行動態に有意な変化が確認された場合。

2) 中間解析により腎臓の血行動態に有意な変化を証明できる可能性が小さいことが判明した場合。

16. 研究結果の帰属と発表

UMIN に臨床試験登録を行った。

研究成果は、厚生労働省に報告し、公表される。

C. 結果

C-1. 被験者

健常者 34 名（男性 17 名、女性 17 名）、年齢 23 ± 5 才、身長 163.3 ± 21.2 cm、体重 58.0 ± 12.8 kg。

C-2. 漢方薬服用前後の血行動態

C-2-1. 温湯、五苓散、四物湯服用群の間の比較

いずれの指標も、観察時間中の変化に、温湯、五苓散、四物湯の 3 群間に有意な差は認められなかった。

C-2-2. 各群内の安静時との比較

各指標の変化率のグラフと、服用前と各時間帯の平均値の差の表を図 1 から図 15 に示す。

C-2-2-1. 葉間動脈（図 1-5）

温湯服用群では、PI は服用 45 分後以降服用前よりも有意に小さな値を示し、RI は服用後 20 分と 45 分以降に有意に小さな値を示した。

五苓散服用群では、PI は服用 60 分以降、RI は服用 45 分と 75 分以降に服用前よりも有意に小さな値を示した。温湯群、四物湯群と異なり PSV と MnV はどの時間帯でも有意な変化を示さなかった。

四物湯服用群では、PI および RI は服用 30 分後以降一貫して服用前よりも有意に小さな値を示した。 PSV は、服用直後と 60 分後以外の時間帯で、服用前よりも有意に大きな値を示した。

C-2-2-2. 腎門部の腎動脈（図 6-10）

温湯群では、PI は一貫した増減は認めず、RI は 20 分以降一貫して服用前よりも小さな値を示した。服用 10 分後以降、どの時間帯もほぼ有意に EDV が服用前よりも大きな値を示したが五苓散と四物湯群ではほと

んど変化が認められなかった。MnV は服用前より大きくなる傾向があった。

五苓散群では、PI は服用 60 分後以降はじめて服用前よりも有意に小さな値を示すのに対し、RI は服用 10 分後から一貫して有意に小さな値が認められた。

四物湯群では、PI および RI が服用 30 分後以降一貫して服用前よりも有意に小さな値を示した。

C-2-2-3. 全身の血行動態（図 11-15）

3 群とも服用直後に CI の有意な増加と SVRI が有意な減少が認められた。CI はそれ以降、3 群とも服用前よりも小さな値を示す傾向があった。SVRI は、温湯服用群では 30 分ごと 60 分後以降、五苓散群では 90 分後に有意に服用前より大きな値を示したが、四物湯群では、有意な変化を示さなかった。

拡張期血圧と心拍数は、3 群ともほぼ変化がみとめられなかった。収縮期血圧は四物湯服用群の服用 30 から 60 分後に有意な減少がみられ、温湯服用群では 90 分後に有意な増加が認められた。

D. 考察

漢方薬を含まない温湯の服用によって時間の経過に従い次第に葉間動脈でも腎動脈でも PI, RI が減少することが示された。五苓散服用、四物服用によっても同様の傾向がみられた。3 群とも同様の変化を示したことが、仰臥位で安静にしたことによるのか、温かな液体を服用したためかそれ以外の要因があるのかは、当試験のデータのみでは判別できない。当試験と並行して行われた鍼刺激による腎臓の血行動態の評価（報告を参照）では、無刺激で仰臥しているだけで同様の PI, RI の変化が認められた

ため、この変化は安静仰臥位によるものであることが推察される。しかし、PSV, EDV, MnV は、それぞれの群で異なる反応を示した。

漢方薬内服後効果を発揮する時間も不明である。五苓散の利尿作用は投与3-4時間後に最大になるとの報告(2)があり、今研究では効果が十分出る前の状態を見ている可能性がある。

服用直後のCIの有意な増加とSVRIの有意な減少が認められた。並行して行われた鍼刺激による試験では、このような変化は認められなかった(報告を参照)。そのため、このSVRIの現象は、温湯または漢方薬を服用するために臥位から座位、座位から臥位へと体位を変換した影響であると推察される。

血圧は、観察時間中に減少傾向にあり最後の90分後の測定時に服用前以上に回復した。これは長い測定時間中に被験者が居眠りをしている、最後の測定時に目を覚ました被験者がいた影響が考えられる。

我々はこれまで、上腸間膜動脈では漢方薬の種類によって血流量が増加する場合としない場合とがあることを示した(1)。また、脳や冠血流、腎臓には自己調節能が備わっており、特に健常者においては血行動態の変化の幅が少ない可能性がある。しかしながら、3群においてPSV, EDV, MnVへの影響はそれぞれ異なるため、被検者数を増やすことで有意な群間の差が認められる可能性があると考えられる。

四物湯は世界で最初の薬局方である『太平惠民和剂局方』に収載された「補血剤」の一種で、臨床的には、貧血、筋肉の痙攣、知覚麻痺、視力減退、耳鳴り、頭痛など主

に「血虚(けつきょ)」という貧血に近い病態(証)に用いられる(3)。四物湯を猪苓湯などと共に投与し尿路不定愁訴(4)やネフローゼ症候群(5)に奏功したとする報告がある。

五苓散は、漢方の最も重要な古典の一つである『傷寒論』に収載されている「利水滲湿剤」の一種で、浮腫、頭痛、排尿困難、下痢など「湿(しつ)」という体液の循環・排泄が悪い病態に用いられる(3)。五苓散を慢性腎不全(6)やネフローゼ症候群(7)などに効果があるという報告がある。五苓散に含まれる蒼朮と猪苓がアクアポリンによる異常な水の移動を抑制し、同時に桂皮が過剰な炎症反応を抑制し効果を発揮すると考えられている(8)。しかしながら、腎臓各部位の血行動態に対する漢方薬の影響を直接検討した研究は、われわれの知る限りない。

漢方薬の適応範囲は広範な疾患に渡っており、今後、各臓器、組織の血行動態を測定することにより、多くの漢方薬や民間薬など補完代替療法の作用機序や臨床効果の定量化が可能になることが示唆されるばかりか、一般の医薬品についてもこの研究手法を活かすことができる可能性がある。腎保護作用は、各種疾患の治療において重要である。五苓散において腎保護作用が示唆されている(9)。このような漢方薬の作用機序の研究により、腎保護作用の高い治療薬剤の開発につながることも期待できる。

当研究においては温湯と五苓散、四物湯を服用し、血行動態を比較したが、今後、冷水あるいはその他の漢方薬を服用したときの血行動態、健常者ではなく腎疾患、高血圧、糖尿病などの患者が服用したとき

の血行動態を検討して行く予定である。

E. 結論

排尿障害や腎臓疾患の治療に用いられる二つの漢方薬を内服したときの、腎臓の血行動態を検討した。臨床上、異なる使い方のされる漢方薬が、腎臓の血行動態に与える影響も異なることとそれを定量的に測定できることが示された。

研究協力者

- 楠山寛子 東北大学医学系研究科先進漢方治療医学講座
小林浩子 東北大学医学系研究科高齢者高次脳医学講座
高山 真 東北大学医学系研究科先進漢方治療医学講座
千葉浩子 宮城県予防医学協会
安達真美子 宮城県予防医学協会
中塚晶博 東北大学医学系研究科高齢者高次脳医学講座
中村 馨 東北大学医学系研究科高齢者高次脳医学講座
目黒謙一 東北大学医学系研究科高齢者高次脳医学講座

参考文献

1. Takayama S, Seki T, Watanabe M, Monma Y, Sugita N, Konno S, et al. The herbal medicine Daikenchuto increases blood flow in the superior mesenteric artery. The Tohoku journal of experimental medicine. 2009;219(4):319-30. Epub 2009/12/08.
2. Tanaka S, Akira T, Tabata M.

Pharmaceutical Analysis of the Traditional Chinese Prescription "Goreisan-ryo". YAKUGAKU ZASSHI. 1984;104:601-16.

3. 神戸中医学研究会. 中医臨床のための方剤学: 医歯薬出版社; 1992.
4. 堀井明範, 前川正信. 尿路不定愁訴に対する猪苓湯, 猪苓湯合四物湯の効果. 泌尿器科紀要. 1988;34(12):2237-41.
5. 野崎豊. 柴胡四物湯合猪苓湯去滑石加烏頭が著効したネフローゼ症候群の一例. 日本東洋医学雑誌. 1994;45(1):129-35.
6. 春山武, 半沢幸一. 慢性腎不全の各症状に対する五苓散の効果. 漢方医学. 2008;32(4):229-32.
7. 湯原淳良. 五苓散が著効を示したネフローゼ症候群の1例. 現代東洋医学. 1985;6(suppl.):144-7.
8. 赤瀬朋秀, 真崎義彦, 加賀谷肇, 遠藤忠雄, 田代眞一, 島田慈彦. 単離灌流腎を用いたラット腎に対する五苓散の薬理効果に関する実験的検討. 和漢医薬学雑誌. 2000;17(5):215-20.
9. 磯濱洋一郎. アクアポリンを介した五苓散の水分代謝調節作用と炎症反応抑制作用. 漢方医学. 2013;37(2):40-3.

F. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

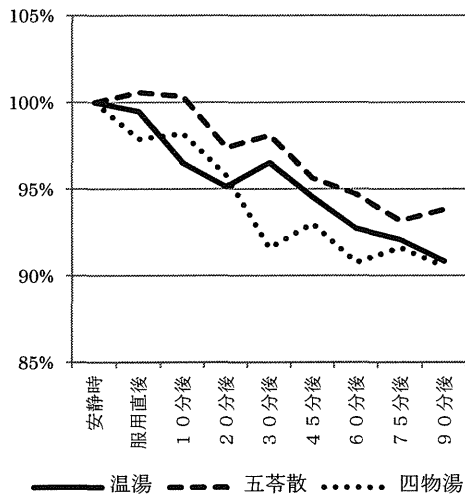
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし

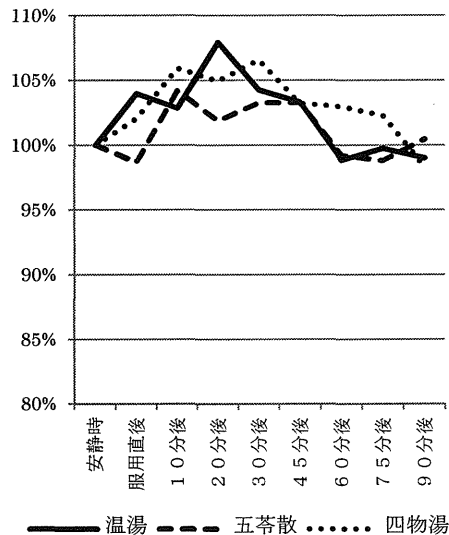
2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし



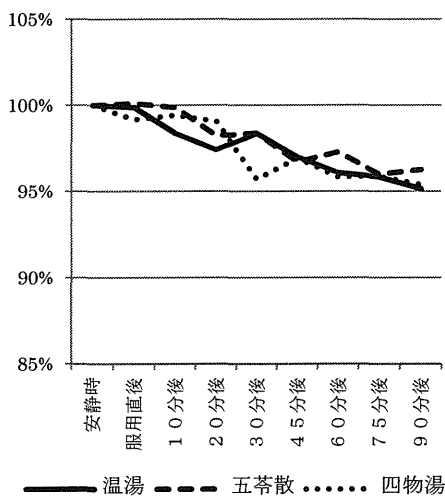
葉間PI	服用直後	10分後	20分後	30分後	45分後	60分後	75分後	90分後
温湯	-0.01	-0.04	-0.05	-0.04	-0.06*	-0.07*	-0.08*	-0.09*
五苓散	0.01	0.00	-0.03	-0.02	-0.04	-0.05*	-0.07*	-0.06*
四物湯	-0.02	-0.02	-0.04	-0.08*	-0.07*	-0.09*	-0.08*	-0.10*

図1. 葉間動脈のPIの変化率と平均値の差 (* = 平均値の差が 0.05 水準で有意)



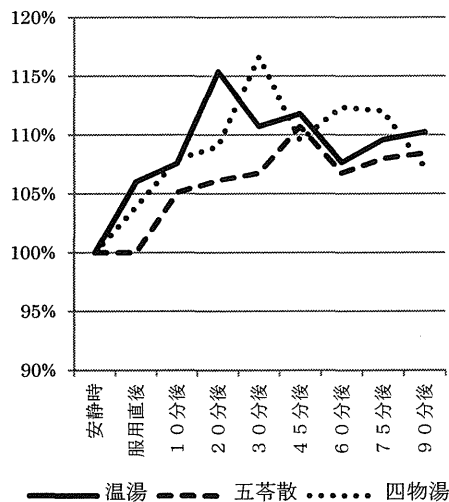
葉間PSV	服用直後	10分後	20分後	30分後	45分後	60分後	75分後	90分後
温湯	0.04	0.03	0.08*	0.04	0.03	-0.01	-0.00	-0.01
五苓散	-0.01	0.04	0.02	0.03	0.03	-0.01	-0.01	0.01
四物湯	0.06	0.07*	0.08*	0.07*	0.07*	0.04	0.09*	0.08*

図3. 葉間動脈のPSVの変化率と平均値の差 (* = 平均値の差が 0.05 水準で有意)



葉間RI	服用直後	10分後	20分後	30分後	45分後	60分後	75分後	90分後
温湯	-0.00	-0.02	-0.03*	-0.02	-0.03*	-0.04*	-0.04*	-0.05*
五苓散	0.00	-0.00	-0.02	-0.02	-0.03*	-0.03	-0.04*	-0.04*
四物湯	-0.01	-0.01	-0.01	-0.04*	-0.03*	-0.04*	-0.04*	-0.05*

図2. 葉間動脈のRIの変化率と平均値の差 (* = 平均値の差が 0.05 水準で有意)



葉間EDV	服用直後	10分後	20分後	30分後	45分後	60分後	75分後	90分後
温湯	0.06	0.09	0.15*	0.11*	0.12*	0.08*	0.10*	0.10*
五苓散	-0.00	0.05	0.06	0.07	0.11*	0.07	0.08*	0.09*
四物湯	0.04	0.08	0.09*	0.17*	0.10*	0.12*	0.12*	0.07

図4. 葉間動脈のEDVの変化率と平均値の差 (* = 平均値の差が 0.05 水準で有意)