

膠原病の末梢循環障害に対する当帰四逆加呉茱萸生姜湯の効果

小野 孝彦,*^{a)} 松本 克彦,^{a)} 西本 隆,^{a)} 田川 和光,^{b)} 藤岡 晨宏^{b)}^{a)}兵庫県立尼崎病院東洋医学科, ^{b)}兵庫県立東洋医学研究所

Effect of Tōki-sigyaku-ka-gosyuyu-syōkyō-tō on peripheral circulation disturbance in patients with collagen disease

Takahiko ONO,*^{a)} Katsuhiko MATSUMOTO,^{a)} Takashi NISHIMOTO,^{a)}
Kazumitsu TAGAWA^{b)} and Akihiro FUJIOKA^{b)}^{a)}Department of Oriental Medicine, Amagasaki Hospital, ^{b)}Institute for Oriental Medicine, Hyogo

(Received March 12, 1986. Accepted May 7, 1986.)

Abstract

Laser-Doppler velocimetry (LDV) was used to evaluate the effects of oriental medicinal herbs on peripheral circulation disturbance in patients with collagen disease, progressive systemic sclerosis (PSS) and systemic lupus erythematosus (SLE). Using a commercially available LDV flowmeter (Periflux, Perimed KB, Sweden), the response to administration of Tōki-sigyaku-ka-gosyuyu-syōkyō-tō (Dang-Gui-Si-Ni-Jia-Wu-Zhu-Yu-Sheng-Jiang-Tang) was recorded in 8 patients with PSS and in 6 patients with SLE. The digital pitting scars and Raynaud's phenomenon were observed in all the patients.

The mean of laser-Doppler flow values in fingertips at room temperature 23°C was 4.83 (V) in normals (n=11), 2.82 (V) in patients (n=14). The patient group showed significantly lower values than the normals ($p<0.01$). Thirty minutes after administration of the Tōki-sigyaku-ka-gosyuyu-syōkyō-tō, the flow values increased in 6 and decreased in none of 9 patients ($p<0.05$). And in the case of the administration of Angelicae Radix (*Angelica acutiloba* KITAGAWA), one of the crude drugs of the prescription, the flow values increased in 5, and decreased in none of 7 patients ($p<0.05$). But the effect of Angelicae Radix showed a tendency to be weaker than that of the whole prescription.

Present data suggest that the administration of Tōki-sigyaku-ka-gosyuyu-syōkyō-tō to patients with PSS or SLE who suffered from peripheral circulation disturbance is effective.

Key words Tōki-sigyaku-ka-gosyuyu-syōkyō-tō, collagen disease, peripheral circulation disturbance, Raynaud's phenomenon, laser-Doppler velocimetry

Abbreviations LDV, laser-Doppler velocimetry; PSS, progressive systemic sclerosis; SLE, systemic lupus erythematosus; Tōki-sigyaku-ka-gosyuyu-syōkyō-tō (Dang-Gui-Si-Ni-Jia-Wu-Zhu-Yu-Sheng-Jiang-Tang), 当帰四逆加呉茱萸生姜湯

*〒660 尼崎市北城内 27
27, Kitajonai, Amagasaki-shi, Hyogo 660, Japan

この論文の要旨は、第2回和漢医薬学会(1985年、京都)において発表した。

緒 言

当帰四逆加呉茱萸生姜湯は、古典の傷寒論厥陰病篇において、「手足厥寒，脈細にして絶せんと欲する者は、当帰四逆湯これをつかさどる。若し其人、内に久寒ある者は、当帰四逆加呉茱萸生姜湯によろし。」と記載されている¹⁾。一方、膠原病の進行性全身性強皮症 (PSS) や全身性ループスエリテマトーデス (SLE) 患者は、自覚的に四肢末梢の強い冷感を訴えるものが多く、さらに末梢循環障害のため、指尖に潰瘍や陥凹性の瘢痕を認め、また Raynaud 現象を呈することがある。そこで我々は、古典における当帰四逆加呉茱萸生姜湯の記載の病態モデルとして、「寒証」を呈する膠原病の PSS・SLE 患者群を選び、当帰四逆加呉茱萸生姜湯を投与して、その末梢循環障害に対する改善効果を、レーザードップラー血流計測法 (LDV)^{2,3)} を用いて検討した。この LDV は laser 光を利用し、毛細血管中の赤血球に対する Doppler 効果を測定する原理としたものである。血流量は電圧としてボルト単位で出力されるが、齊田ら⁴⁾ により水素ガスクリアランス法を用いた従来の方法との比較で、強い相関が得られている。そして直接的かつ連続的な皮膚毛細血管血流量を非侵襲的に測定することが可能なため、薬物投与の前後の変動を臨床的に観察するのに適している。

対象と方法

- (1) 対象：冷えの自覚症状ならびに Raynaud 現



Fig. 1 Skin changes in the patient with PSS. Sclerodactyly, digital pitting scars, and telangiectasia are seen.

象と手指の潰瘍または陥凹性瘢痕を有する PSS 患者 8 例 (皮膚症状を Fig. 1 に示す、また組織所見を Fig. 2 に示す)、SLE 患者 6 例 (以上すべて女性)、および健常被験者 11 例 (男性 8 例、女性 3 例) について検討した。なお対象者はすべて PSS (ARA 1980 年) あるいは SLE (ARA 1982 年) の診断基準をみたしていた。

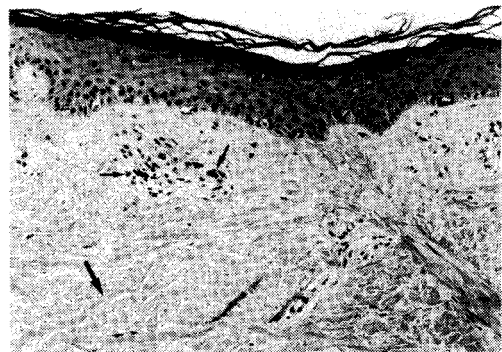


Fig. 2 Skin biopsy specimen from the forearm in the patient with PSS.

Increasing and swelling of the collagen bundles are observed (large arrow). Small arrows point melanin granules which dropped into the dermis (Hematoxylin-eosin $\times 200$).

(2) 煎薬の調整法：当帰四逆加呉茱萸生姜湯として、Table I の内容を用い、水 200 ml で 20 分間加熱して得た煎液を 40℃ 程度に冷却し、1 回分として投与した。また当帰 5.0 g ならびに白虎湯を同様に煎じて投与し、当帰四逆加呉茱萸生姜湯の結果と比較した。白虎湯の内容として、知母 2.5 g、石膏 7.5 g、甘草 1.0 g、粳米 4.0 g を 1 回分として用いた。これらの生薬は、すべて栃本天海堂より購入した。また、対照として、微温湯 (40℃) を用いた。

(3) 測定方法：LDV として Periflux (Perimed KB 社：Sweden) を用い、室温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ のもとに、条件を 12 KHz, Gain $\times 3$, time constant 3 sec に固定した。そして第 2 指末節掌側にプローブを装着し、安静臥床にて血流の安定を確認したのち、煎薬または微温湯を投与し、30 分間の応答を連続的に観察した。なお、患者群における室温順応の低下⁵⁾ を考慮し、室温と外気温の差が大きい夏と冬を避け、春期または秋期に測定を行なった。統計学的検討は、Welch の t-test および Nonparametric, The Sign Test を用いた。

Table I Composition of Tōki-sigyaku-ka-gosyuyu-syōkyō-tō.

Crude drugs	Japanese name	Species	Location produced	Quantity
Angelicae Radix	Tōki (当 帰)	<i>Angelica acutiloba</i> KITAGAWA	Japan	1.5 g
Cinnamomi Cortex	Keihi (桂 皮)	<i>Cinnamomum obtusifolium</i> NEES	Vietnam	1.5 g
Paeoniae Radix	Syakuyaku (芍 薬)	<i>Paeonia albiflora</i> PALLAS var. <i>trichocarpa</i> BUNGE	Japan	1.5 g
Akebiae Caulis	Mokutū (木 通)	<i>Akebia quinata</i> DECAISNE	Japan	1.5 g
Asiasari Radix	Saisin (細 辛)	<i>Asiasarum heterotropoides</i> F. MAEKAWA var. <i>seoulense</i> F. MAEKAWA	N. Korea	1.0 g
Glycyrrhizae Radix	Kanzō (甘 草)	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISHER	China	1.0 g
Zizyphi Fructus	Taisō (大 棗)	<i>Zizyphus jujuba</i> MILL. var. <i>inermis</i> (BUNGE) REHD.	China	2.5 g
Evoidiae Fructus	Gosyuyu (呉茱萸)	<i>Evodia rutaecarpa</i> HOOK. fil. et THOMSON	China	1.0 g
Zingiberis Rhizoma	Syōkyō (生 姜)	<i>Zingiber officinale</i> ROSCOE	China	0.5 g

結 果

1. 安静時の血流

第2指末節掌側のLDV値は、健常者群11例では 4.83 ± 0.96 (V) (Mean $\pm$ SD), 患者群14例では 2.82 ± 1.95 (V) (Mean $\pm$ SD)となり、患者群に有意の末梢血流の低下を認めた ($p < 0.01$, Fig. 3)。

2. 微温湯投与後の血流の変動範囲

微温湯 (40℃) を患者群7例に投与し、30分間安静を保った際の血流の変動範囲は、 0.01 ± 0.25 (V) (Mean $\pm$ 2 SD) であった。このことから、漢方薬を投与した際に0.26 (V) を越える上昇を血流増加ありとし、 -0.24 (V) を越える下降を血流減少ありとした。

3. 漢方薬投与後の血流の変動

患者群9例に当帰四逆加呉茱萸生姜湯を投与したところ、6例で血流が増加し、減少したものは認められなかった ($p < 0.05$)。増加した1例の変動をFig. 4に示す。これに対し、健常者5例では、1例において増加したものの、一定の傾向は見られなかった。

また、患者群7例に当帰5.0 gの煎薬を同様に投与したところ、5例で増加し、減少したものはなかった ($p < 0.05$)。ただし、血流増加の程度は、当帰四逆加呉茱萸生姜湯の方が、当帰単味より強い傾

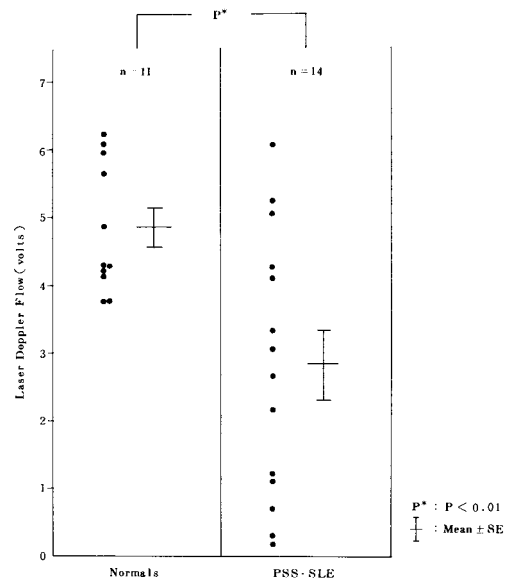


Fig. 3 Fingertip blood flow at rest.

Patient group showed significantly lower values than normals ($p < 0.01$). The blood flow was measured in spring or fall at room temperature 23℃.

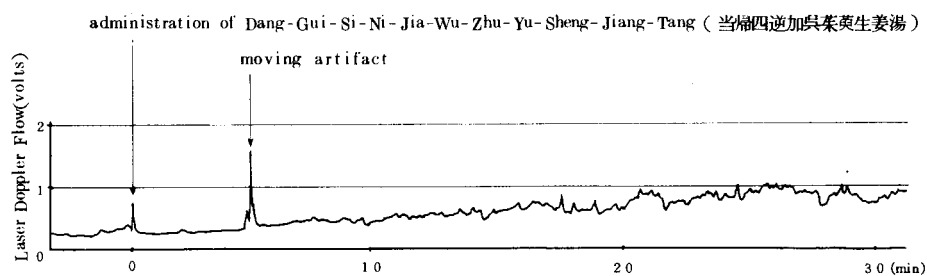


Fig. 4 Change of the laser Doppler flow (Case N. M.).

After administration of the Tôki-sigyaku-ka-gosyuyu-syôkyô-tô (Dang-Gui-Si-Ni-Jia-Wu-Zhu-Yu-Sheng-Jiang-Tang), the flow value gradually increased.

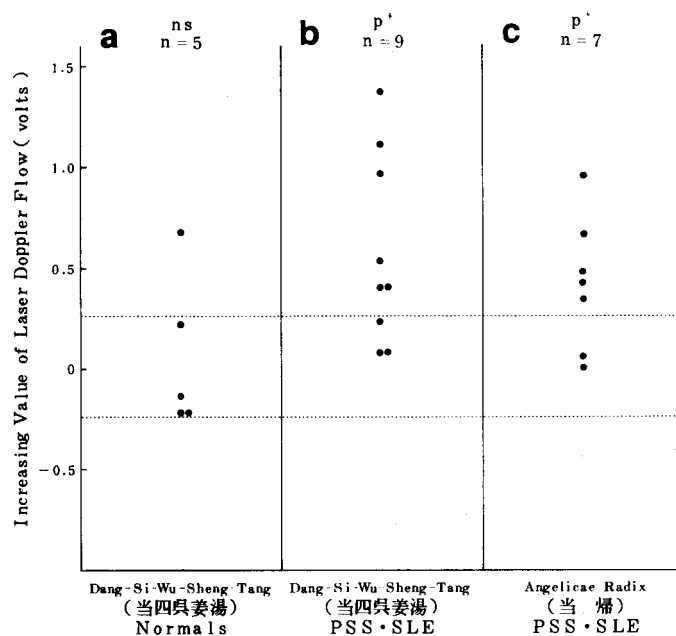


Fig. 5 Response to oriental medicinal herbs.

Tôki-sigyaku-ka-gosyuyu-syôkyô-tô (Dang-Si-Wu-Sheng-Tang) was administered to the normals (a) and to the patient group (b). And Angelicae Radix was administered to the patient group (c). p^* : $p < 0.05$ and ns: not significant.

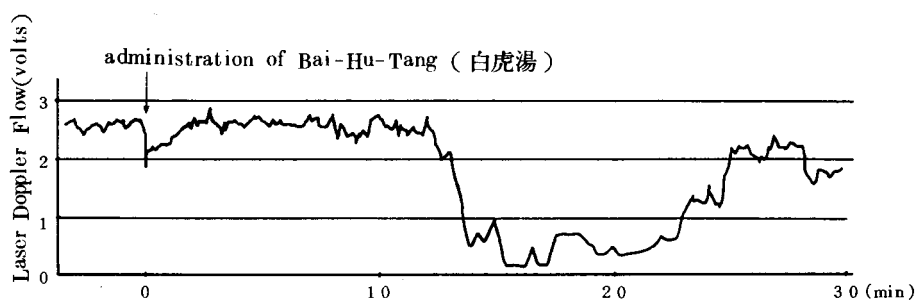


Fig. 6 Change of the laser Doppler flow (Case H. O.).

After administration of the Byakko-tô (Bai-Hu-Tang), the flow value decreased transiently.

向があった (Fig. 5)。

さらに、患者群3例に対照薬として、白虎湯を投与したところ、2例において一過性の強い減少を認めた。その1例の血流の変動を Fig. 6 に示す。

考 察

PSS 患者や SLE 患者、なかでも PSS 患者は、しばしば自覚的な四肢末梢の強い冷感を訴え、他覚的にも指尖の潰瘍や陥凹性の癬痕、そして Raynaud 現象などを認めることが多い。これらの自他覚的症状は、末梢循環障害のためであると、一般に考えられている。Kristensen, J. K. ら⁶⁾や木花光ら⁷⁾は、LDV により PSS 患者の末梢血流が健常者に比べて低下していると報告しているが、今回の我々の結果もこれに一致し、客観的に末梢循環障害の存在が確認された。

なお木花光ら⁷⁾は、LDV により血流を計測しつつ nifedipine を投与し、血流の増加を呈した例をみている。また当帰のみならず深部体温の温度低下抑制の効果については、寺沢捷年ら^{8,9)}の報告があり、その他末梢循環に対する漢方薬の効果をサーモグラフィーで検討した報告もなされている。しかし末梢循環障害モデル患者を用い、血流量そのものを直接的に測定し、統計学的に漢方薬の効果を検討した報告は少ない。

LDV は、laser 光の Doppler 効果を測定の原理としており、毛細血管内を通過する赤血球の数と平均速度の積を電気信号に変換して、電圧として出力するしくみになっている。その値は、本質的には相対量であるが、従来の水素ガスクリアランス法とも良く相関することが認められており⁴⁾、皮膚毛細血管血流量を直接的、連続的、非観血的に測定できる新しいタイプの測定法であり、漢方薬の末梢血流に対する急性効果を評価するのに、有用な方法と思われる。

今回我々は、冷えの自覚症状ならびに Raynaud 現象と手指の潰瘍あるいは陥凹性癬痕を有する PSS・SLE 患者群に対して、当帰四逆加呉茱萸生姜湯ならびに当帰単味を投与してその末梢循環障害の改善の効果を、LDV により血流を計測しつつ、検討した。なお、当帰は Terasawa, K. ら¹⁰⁾によれば、その起原植物の *Angelica acutiloba* と *A. sinensis* には若干の薬効の相違があるというが、我々は *A. acutiloba* 起原のものをを用いた。

その結果患者群では、当帰四逆加呉茱萸生姜湯および当帰単味の煎薬の投与により、有意な末梢血流

の増加をみた。したがって当帰四逆加呉茱萸生姜湯の末梢循環改善作用の一部は、処方構成する生薬の一つである当帰により、もたらされたものと思われる。

当帰は中医学においては、「補血・行血」の作用を持ち、血虚や瘀血の病態に応用されているが¹¹⁾ 今回の検討で得られた当帰の末梢循環障害に対する改善作用も、ほぼそれに一致するものと言える。しかし実験に用いた当帰単味 5.0 g 量は、処方としての当帰四逆加呉茱萸生姜湯中の当帰の使用量の 3.3 倍に相当するにもかかわらず、血流の増加作用は、whole の処方ほど強くはなかった。したがって当帰四逆加呉茱萸生姜湯の血流増加作用は、当帰だけではなく、その他の構成生薬による協同作用であると考えられる。

我々は当帰四逆加呉茱萸生姜湯や当帰の効果が明瞭に発現し始める時間として、投与 30 分後において、末梢血流を比較検討した。寺沢らは⁸⁾これらの煎剤の効果に関して、Charcot-Marie-Tooth 病の症例で、約 70 分後に深部温上昇のピークを認めているが、示されたチャートによれば、深部温度低下の抑制は、約 30 分後から発現しており、効果の発現時間という点で、我々の結果とはほぼ一致している。末梢循環の指標としては我々の場合は LDV による末梢血流量、寺沢ら⁸⁾の場合は末梢深部体温であるが、これらの時間的経過は、まず血流が増加し、それに引き続いて組織温度の上昇が引き起こされるものと考えられる。

漢方医学では、寒証には熱剤を用い、熱証には寒剤を用いるのが、一般的な治療原則である¹²⁾。そして当帰四逆加呉茱萸生姜湯は、古典の傷寒論の記載¹⁾からみても、その適応は寒症であり、この処方自体は熱剤に分類されるものと考えられる。

これに対して、対照薬として、寒剤と言われている白虎湯を投与したところ、観察した例数は少ないが、当帰四逆加呉茱萸生姜湯のような血流増加作用は認められず、むしろ、一過性に血流は低下する傾向にあった。これらのことから、寒証を呈する PSS や SLE 患者の末梢循環障害に対して、当帰四逆加呉茱萸生姜湯の投与は有用であると考えられる。

今回の検討では、健常者に比して、患者群では当帰四逆加呉茱萸生姜湯の投与により、明瞭な血流の増加作用を認めたが、このことは、障害が強いほど、その作用が発現しやすいことを示している。一般的に、漢方薬の作用を *in vivo* で検討するうえで、疾患および適当な病態モデルを設定することが

大切である。今回の患者群は末梢循環障害の病態モデルとしてふさわしいものであったと思われる。なお、当帰四逆加呉茱萸生薑湯の作用機序につき、さらに検討を重ねていきたい。

結 論

① 古典における当帰四逆加呉茱萸生薑湯証の病態モデルとして、冷えの自覚症状と他覚的な末梢循環障害を有する膠原病の PSS・SLE 患者群を選んだ。

② 患者群に対して当帰四逆加呉茱萸生薑湯および当帰単味の煎薬を投与したところ、有意な末梢血流の増加を認めた。

③ 以上により、寒証を呈する PSS や SLE 患者の末梢循環障害に対して、当帰四逆加呉茱萸生薑湯の投与は有用であると考えられる。

謝 辞

本研究に際し、患者の皮膚生検所見についてご教示を頂いた、兵庫県立尼崎病院皮膚科尾崎元昭医長に深謝致します。また、兵庫県立尼崎病院研究検査部笹部厚子氏、兵庫県立東洋医学研究所検査室甲斐千恵氏の御協力に深謝致します。

文 献

- 1) 奥田謙蔵：“傷寒論講義,” 医道の日本社, 神奈川, pp. 406-409, 1965
- 2) Nilsson, G. E., Tenland, T. and Öberg, P. A.: A new instrument for continuous measurement of tissue blood

flow by light beating spectroscopy. *I.E.E.E. Trans. Biomed. Eng.* **27**, 12-19, 1980

- 3) Nilsson, G. E., Tenland, T. and Öberg, P. A.: Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *I.E.E.E. Trans. Biomed. Eng.* **27**, 597-604, 1980
- 4) 齊田 宏, 村上元庸, 関 真理, 三宅健夫: レーザードップラー法によるラット胃粘膜血流測定の見直し, 一接触式水素ガスクリアランス法との比較一, 日消誌 **81**, 16-21, 1984
- 5) 藤生善一: サーモグラフィーによる強皮症患者皮膚温の測定, 臨床医 **8**, 107-110, 1982
- 6) Kristensen, J. K., Engelhart, M. and Nielsen, T.: Laser-Doppler measurement of digital blood flow regulation in normals and in patients with Raynaud's phenomenon. *Acta Dermatovenereol.* **63**, 43-47, 1983
- 7) 木花 光, 栗原誠一, 西川武二: Laser Doppler flowmeter を用いた全身性強皮症患者病変皮膚の血流測定, 日皮会誌 **93**, 1095-1097, 1983
- 8) 寺沢捷年, 今田屋章, 土佐寛順, 伊藤 隆, 堀越 勇, 鳥居塚和生, 本間精一: 中枢および末梢神経疾患に伴う四肢寒冷症候に対する和漢薬治療, *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **15**, 69-76, 1982
- 9) 寺沢捷年, 今田屋章, 土佐寛順, 三瀧忠道, 鳥居塚和生, 武田 健, 布目慎勇, 御影雅幸, 服部征雄, 難波恒雄: 当帰の品質に関する臨床的ならびに薬学的研究, *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **16**, 225-229, 1983
- 10) Terasawa, K., Imadaya, A., Tosa, H., Mitsuma, T., Toriizuka, K., Takeda, K., Mikage, M., Hattori, M., and Namba, T.: Chemical and clinical evaluation of crude drugs derived from *Angelica acutilobae* and *A. sinensis*. *FITOTERAPIA* **LVI**, 201-208, 1985
- 11) 神戸中医学研究会訳・編: “漢薬の臨床応用,” 医歯薬出版, 東京, pp. 348-350, 1979
- 12) 広東中医学院主編, 松本克彦訳: “中医診断学,” 療原書店, 東京, pp. 134-139, 1976