

糖尿病患者の血清脂質および凝固系検査に対する大柴胡湯の効果

三木 俊治*, 八十嶋 晶, 和田 雅己, 出口 均, 上宮 正直,
中間 慧, 植村 泰三, 山本 昌弘

日本生命済生会附属日生病院第三内科

Effect of Dai-saiko-to (Da-Chai-Hu-Tang) on the plasma lipids and coagulation factors in diabetics

Shunji MIKI*, Aki YASOSHIMA, Masami WADA, Hitoshi DEGUCHI, Masanao UEMIYA,
Satoshi NAKAMA, Taizo UEMURA and Masahiro YAMAMOTO

^{a)}The Third Department of Internal Medicine, Nissei Hospital

(Received April 4, 1990. Accepted August 22, 1990.)

Abstract

We performed a trial to investigate the effect of Dai-saiko-to (Da-Chai-Hu-Tang) on serum lipid level and coagulation factors. Dai-saiko-to was orally administered to 31 diabetic patients (17 males and 14 females) at a daily dose of 7.5 g/day. After 12 weeks of administration, although Dai-saiko-to did not affect body weight, HbA_{1c}, triglyceride, HDL-cholesterol, PTT and PT, it significantly inhibited the increase in T-cholesterol, atherogenic index and fibrinogen. In 10 patients of hypercholesterolemia (T-cholesterol > 250 mg/dl), T-cholesterol was significantly reduced from 281 ± 19 mg/dl to 245 ± 28 mg/dl and atherogenic index was from 5.2 ± 1.8 to 3.2 ± 1.7. In 14 patients of high level of fibrinogen (Fbg > 350 mg/dl), fibrinogen was significantly reduced from 440 ± 73 mg/dl to 352 ± 64 mg/dl. Further, few of the subjects in this study manifested any adverse reactions including any of clinical significance. In patients with microangiopathy or macroangiopathy, the level of fibrinogen was higher than in patients without angiopathy. It is concluded that there is a possibility suppressing the development of atherogenesis in diabetics with administration of Dai-saiko-to.

Key words Dai-saiko-to (Dai-saiko-tô), fibrinogen, hypercholesterolemia.

Abbreviation Dai-saiko-to (Da-Chai-Hu-Tang), 大柴胡湯.

緒 言

糖尿病の予後を左右するのは、血管障害の合併症であり、冠動脈、脳動脈、下肢動脈の粥状硬化などの大血管障害と、失明を招きうる網膜症や腎動脈硬化などの細小血管障害に二分される。その原因として、高脂血症、血漿インスリン濃度の低下、赤血球変形能の減少に主因する血液レオロジーの変化、血管壁の変化、凝固線溶系の異常、血小板機能の異常などが、あげられている。

一方、大柴胡湯は、脂質代謝改善作用や^{1,2)} 著者

ら³⁾ による、血小板凝集促進や血管収縮作用を有するトロンボキサン代謝物の低下、その逆の作用を有するプロスタサイクリン代謝物の増加作用、フィブリノゲン低下作用など、抗動脈硬化作用を有することが、近年臨床的にも明らかにされ、糖尿病の血管障害合併症の予防および治療に、期待されている。

今回、糖尿病患者に対し、大柴胡湯を投与し、その血清脂質および凝固系検査に対する影響を調べ、有意な改善効果を認めたため、ここに報告する。

*〒550 大阪市西区立売堀6-3-8
6-3-8 Itachibori, Nishi-ku, Osaka, 550, Japan

Table I Clinical features of the 31 diabetic patients.

Sex	Male	Famale
No. of subjects	17	14
Age (years)	41~81 ($\bar{M}$ 60.5)	44~78 ($\bar{M}$ 61.9)
Height (cm)	$\bar{M}$ 160.5	$\bar{M}$ 149.6
Body weight (kg)	$\bar{M}$ 63.5	$\bar{M}$ 52.4
Treatment (n)		
Diet only	5	
Oral agents	14	
Insulin	12	
Complication (n)		
Hypertension	17	
Retinopathy	14	
Ischemic heart disease	11	
Albuminuria	10	
Cerebrovascular disease	3	

対象と方法

本院外来通院中の糖尿病患者で、糖尿病の治療を開始して少なくとも3カ月以上経過し、糖尿病コントロールが比較的良好な者31名を対象とした。その背景因子を Table I に示した。高血圧を合併した者は、17例と最も多く、眼底検査にて糖尿病性網膜症を認めた者も、半数近く存在した。心電図にて明らかな虚血性変化が認められた者、検尿にて蛋白質が常に検出された者も、約1/3存在した。また、脳血栓症の既往のある患者も3名含まれていた。肝機能障害による影響を避けるため、肝機能障害を合併している者は除外した。検査開始時、27名の患者に対して降圧剤、冠拡張剤など何らかの併用薬を投与していたが、血清脂質並びに凝固系機能検査値に影響を与える可能性もあり、検査期間中は、用法、用量を変えずに継続投与した。糖尿病に対する治療法（食事療法、経口血糖降下剤、インスリン）も、検査期間中一定とした。ツムラ大柴胡湯は、1日7.5gを食前もしくは、食後に毎日経口的に投与し、投与前並びに投与後2週、4週、8週、12週間目に採血し、以下の項目を測定した。

- 1) 血糖コントロールの指標：HbA_{1c}。
- 2) 脂質検査：血清総コレステロール（TC）、トリグリセライド（TG）、HDL-コレステロール（HDL-c）、動脈硬化指数（AI）（計算値）。
- 3) 凝固系検査：部分トロンプラスチン時間（PTT）、プロトロビン時間（PT）、血漿フィブリノゲン（Fbg）。

結 果

大柴胡湯投与前並びに投与2週、4週、8週、12週間後の結果を Table II に示す。体重およびHbA_{1c}は、投与前後では有意差を認めなかった。TC、TG、HDL-c、動脈硬化指数（AI=TC-HDL-c/HDL-c）は、全症例については、有意な変動は認めなかったが、TCの投与前値が250 mg/dl以上の10症例に限ると、TCは投与前値281±19 mg/dlに比して、投与2週、8週、12週間後において、それぞれ253±18 mg/dl、248±35 mg/dl、245±28 mg/dlと低下し、危険率5%で有意差を示した。また、動脈硬化指数は、投与前値5.2±1.8に比して、投与8週、12週間後において、それぞれ3.1±1.9、3.2±1.7と低下し、危険率5%で有意差を示した。凝固系検査所見では、全症例のPTT、PT、Fbgは、大柴胡湯投与前後では有意な変動を認めなかったが、Fbgの投与前値が350 mg/dl以上の14症例に限ると、投与前値440±73 mg/dlに比して、投与4週、8週、12週間後において、それぞれ349±96 mg/dl、369±53 mg/dl、352±64 mg/dlと低下し、危険率1%、5%、1%で有意差を示した。他方、副作用としては、68歳の女性に胃のもたれ、51歳の女性に口唇の腫れが、投与1～2日目から出現し、内服を中止した程度で、重篤な副作用は、認められなかった。

Table II Effect of Dai-saiko-to on the plasma lipids and coagulation factors in diabetics.

	Before	2 W	4 W	8 W	12 W	Normal range
Body weight (kg)	57.9±10.6 (31)		56.8±11.0 (30)	57.8±10.8 (30)	57.1±10.1 (28)	
HbA _{1c} (%)	8.8±1.5 (28)		8.7±1.4 (22)	8.6±1.2 (25)	8.6±1.5 (20)	4.9~7.4
TC (mg/dl) (a)	228±14 (30)	224±38 (12)	223±43 (18)	211±37 (23)	219±28 (20)	116~241
	281±19 (10)	253±18* (5)	266±23 (6)	248±35* (8)	245±28* (7)	
TG (mg/dl) (b)	200±88 (30)	212±97 (11)	187±90 (18)	190±92 (23)	198±89 (18)	43~173
	265±84 (16)	258±62 (7)	238±78 (13)	220±93 (13)	241±80 (12)	
HDL-c (mg/dl) (a)	46±12 (30)	49±11 (12)	50±13 (17)	51±12 (23)	49±14 (18)	30~74
	49±13 (10)	50±15 (5)	53±12 (6)	55±16 (8)	53±14 (7)	
A.I. (a)	4.5±1.7 (30)	4.6±1.5 (12)	3.6±1.6 (17)	3.4±1.4 (23)	3.8±1.6 (18)	
	5.2±1.8 (10)	4.4±1.5 (5)	4.5±2.0 (6)	3.1±1.9* (8)	3.2±1.7* (7)	
Fbg (mg/dl) (c)	344±94 (31)	334±85 (14)	297±86 (21)	317±77 (23)	305±81 (22)	150~350
	440±73 (14)	381±102 (9)	349±96** (10)	369±53* (11)	352±64** (10)	
PTT (sec)	29.3±2.3 (28)	28.9±1.9 (8)	30.3±2.4 (18)	29.2±2.6 (18)	28.4±2.2 (17)	31.0
PT (sec)	9.5±0.5 (28)	9.3±0.6 (8)	9.6±0.5 (18)	9.5±0.7 (18)	9.4±0.8 (17)	10.0

Each value represents the mean±S.D.

() : No. of cases.

** : Significantly different from before treatment, $p < 0.001$.* : Significantly different from before treatment, $p < 0.005$.

(a) : cases with TC higher than 250 mg/dl before treatment.

(b) : cases with TG higher than 180 mg/dl before treatment.

(c) : cases with Fbg higher than 350 mg/dl before treatment.

Table III Plasma fibrinogen levels in patients with or without angiopathy.

Complication	Fibrinogen before treatment (mg/dl)	No. of cases
Angiopathy (-)	300±65	12
Retinopathy	386±109**	14
Ischemic heart disease	385±113*	11
Albuminuria	394±92*	10
Cerebrovascular disease	451±52**	3

Each value represents the mean±S.D.

** : Significantly different from patients without angiopathy, $p < 0.01$.* : Significantly different from patients without angiopathy, $p < 0.05$.

考 察

糖尿病には高頻度に高脂血症が合併し、これは糖尿病患者における動脈硬化発症の主要な危険因子の1つと考えられている⁴⁾。高脂血症に対するツムラ大柴胡湯の臨床的有効性は多施設において検討され、石垣らは²⁾、大柴胡湯投与により、TC、TG、AIの有意な減少があったことを報告している。今回の我々の成績では、TGの有意な減少は示さなかったが、TC、AIの有意な減少を示した。大柴胡湯が高脂血症を改善することにより糖尿病患者の動脈硬化発症に対し、抑制的に働きうることを、推察され

た。また、糖尿病では、一般に凝固亢進、すなわち血栓を作りやすい状態にあるとされており、多くの凝固因子活性の上昇が指摘されているが⁵⁾、特にフィブリノゲンの増加は、血管障害を合併している例や、インスリン抵抗例に著しい^{6,7)}。今回の我々の症例においても、Table IIIに示したように脳血管障害や虚血性心疾患を合併する者や、網膜症やタンパク尿を認める者では、血管障害を認めない者に比べ、有意なフィブリノゲンの増加が認められた。我々は既に、高脂血症患者（9名）に対し、大柴胡湯を長期投与し、フィブリノゲンが有意に低下したことを報告したが、今回、糖尿病患者（31名）に対し、大柴胡湯を投与し、大柴胡湯投与前フィブリノゲンが高値の患者において、フィブリノゲンが有意に低下したことを示した。フィブリノゲンは血漿タンパクの一種で、赤血球や血小板を凝集しやすくし、また低ずり速度における粘度の促進因子でもあることより⁸⁾、糖尿病において、高フィブリノゲン血症は、高脂血症と共に、動脈硬化を含む血管障害発症に、重要な役割を果たすと考えられる。一方、動脈硬化巣で見られる血管平滑筋細胞の増殖が、高血糖の状態、より促進されること⁹⁾、そして、その平滑筋細胞が、血管内皮細胞やマクロファージと共にサイトカインを産生し^{10,11)}、特に、そのうちのインターロイキン6（IL-6）が、急性期蛋白としてのフィブリノゲン産生を肝細胞に促す重要な物質であることより¹²⁾、高血糖、高脂血症、高血圧、感染症などにより憎悪される血管障害の進行にともない、高フィブリノゲン血症が引き起こされる可能性も考えられる。高フィブリノゲン血症に対する大柴胡湯のフィブリノゲン低下作用は、大柴胡湯投与により、赤血球や血小板の凝集が抑制され、血液粘度が低下する可能性と共に、細菌やウイルスの持続感染にともない、マクロファージやリンパ球系細胞、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞などで産生されるIL-6の産生を、大柴胡湯が抑制することにより、動脈硬化を予防する可能性をも、示唆している。ツムラ大柴胡湯を構成する各生薬の効能を見ると、柴胡¹³⁾と黄芩の脂質代謝改善作用、芍薬の血流促進作用、生姜のプロスタグランジン生合成阻害作用¹⁴⁾、大黃および大棗の抗凝固、抗体線溶作用¹⁵⁾などを持ち、動脈硬化症を含む血管障害に対して有効性のあることは、十分推察され、今回の検討で明らかになった高脂血症および高フィブリノゲン血症を伴う糖尿病患者に対する大柴胡湯の効果は、糖尿病患者の血管障害の予防および治療に対し、大柴胡湯の投与が有意義なものであることを示している。今後は更に、血小板機

能異常や、凝固線溶系異常に対する大柴胡湯の効果の詳細に調べていく必要があると考える。

結 論

糖尿病患者31名に対し、ツムラ大柴胡湯を投与し、投与前TC値が250 mg/dl以上の高値の患者において、有意なTCとAIの減少を認めた。凝固系検査については、投与前Fbg値が350 mg/dl以上の高値の患者において、有意なFbgの減少を認めた。また、投与による重篤な副作用は認めなかった。以上より糖尿病患者に対する大柴胡湯の血清脂質および凝固系検査に対する効果は、特に、TCおよびFbgが高値である患者に対して、より良く認められ、大柴胡湯の投与により、血管障害の増悪を予防する可能性のあることが示されたので、ここに報告した。

文 献

- 1) 石山太郎, 下村じゅん, 朝山修造, 長谷川博司: 高脂血症に対する大柴胡湯の効果. 医学と薬学 **16**, 177-183, 1986.
- 2) 石垣健一, 清水 武, 三竹啓敏, 永井賢司, 井村満男, 近藤謙二: 糖尿病をともなった高脂血症の漢方治療. 新薬と臨床 **38**, 61-68, 1989.
- 3) 山本昌弘, 三木俊治, 出口 均, 上宮正直, 中間 慧, 植村泰三, 小川弘之, 和田雅巳: 高脂血症患者の血中プロスタノイド値に対する大柴胡湯投与の効果. 和漢医薬学会誌 **6**, 424-425, 1989.
- 4) 後藤由夫: 糖尿病合併症の成因. 臨床と研究 **66**, 18-24, 1989.
- 5) 寺田秀夫: 凝固系, 線溶系異常. 日本臨床 **44** (夏季臨時増刊号), 363-366, 1986.
- 6) 久住静代, 石田幸子, 前浜修爾, 武富嘉亮, 藤村欣吾, 原 均, 蔵本 淳: 糖尿病における血栓関連因子の検討. 血液と脈管 **15**, 190-193, 1984.
- 7) 内村 功, 前沢秀憲: 血液レオロジーの異常. 日本臨床 **44** (夏季臨時増刊号), 367-373, 1986.
- 8) 対馬信子, 加藤 忠, 内田景博, 船越 弘, 阪田敏幸, 片山善章: 健常若年群と動脈硬化性閉塞症における血液レオロジー, 血液・凝固線溶因子の検討. 血液と脈管 **18**, 175-177, 1987.
- 9) 神崎哲人, 河野幹彦, 森崎信尋, 斎藤 康, 吉田 尚: インスリン依存性糖尿病における大動脈平滑筋細胞の増殖能の検討. 糖尿病 **33**, 313-318, 1990.
- 10) Jirik, F.R., Podor, T.J., Hirano, T., Kishimoto, T., Loskutoff, D.J., Carson, D.A. and Lotz, M.: Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J. Immunol.* **142**, 144-147, 1989.
- 11) Loppnow, H. and Libby, P.: Proliferating or interleu-

- kin-1 activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin-6. *J. Clin. Invest.* **85**, 731-738, 1990.
- 12) Gauldie, J., Richards, C., Harnish, D., Landorp, P. and Baumann, H. : Interferon β_2 /B cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**, 7251-7255, 1987.
- 13) Yamamoto, M., Kumagai, A. and Yamamura, Y. : Structure and action of saikosaponons II. A plasma cholesterol-lowering action. *Arzneim. Forsch.* **25**, 1240-1243, 1975.
- 14) “生薬ハンドブック” (山田光胤, 丁 宗鉄監修), 津村順天堂, 1985.
- 15) 桜川信男 : 和漢薬の血液凝固学的検討, 漢方医学 **7**, 18-23, 1983.