

## 微小循環と血液レオロジーからみた慢性関節リウマチにおける柴苓湯の効果

花田 昌一,\*<sup>a)</sup>坂倉 宗樹,<sup>a)</sup>久保 雅敬,<sup>a)</sup>城戸 剛,<sup>a)</sup>小西 正人,<sup>a)</sup>  
林 孝秀,<sup>a)</sup>玉井 敏弘,<sup>a)</sup>藤吉 庸雅,<sup>a)</sup>前田 真,<sup>a)</sup>安永幸二郎<sup>b)</sup>

<sup>a)</sup>大阪府済生会泉尾病院, <sup>b)</sup>関西医科大学内科学第一講座

Effects of Sairei-to on rheumatoid arthritis  
—studies in microcirculation and hemorheology—

Masakazu HANADA,\*<sup>a)</sup> Muneki SAKAKURA,<sup>a)</sup> Masanori KUBO,<sup>a)</sup> Takeshi KIDO,<sup>a)</sup>  
Masato KONISHI,<sup>a)</sup> Takahide HAYASHI,<sup>a)</sup> Toshihiro TAMAI,<sup>a)</sup> Nobumasa FUJIYOSHI,<sup>a)</sup>  
Makoto MAEDA,<sup>a)</sup> and Koujirou YASUNAGA<sup>b)</sup>

<sup>a)</sup>Osakafu Saiseikai Izuo Hospital, <sup>b)</sup>First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

(Received November 16, 1992. Accepted February 1, 1993.)

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the diseases with the hyperviscosity syndrome. We have reported that the hemodynamic state of microcirculation on the bulbar conjunctival venules in RA patients is further aggravated than that of healthy volunteers, and improved by initial administration of Sairei-to in RA patients.

This study revealed that the Lansbury activity index showed a significant decrease and hemodynamic state of microcirculation on bulbar conjunctival venules was significantly improved in RA patients treated with Sairei-to. Plasma viscosity at high shear rate showed a tendency to decrease after continuous administration of Sairei-to for 3 months. Additionally, there was a significant correlation between the changing rates of plasma viscosity at high shear rate.

The decrease of plasma viscosity at high shear rate after the continuous administration of Sairei-to resulted in the improvement of clinical and physiological conditions of RA patients.

**Key words** Lansbury activity index, microcirculation, plasma viscosity, rheumatoid arthritis, Sairei-to.

**Abbreviations** RA, rheumatoid arthritis ; Sairei-to (Chai-Ling-Tang), 柴苓湯.

## 緒 言

慢性関節リウマチ(以下 RA)は、多発性骨髄腫や、マクログロブリン血症のように、Hyperviscosity syndrome としての臨床症状の出現は強くない。しかし、血液レオロジーの分野において、Hyperviscosity をきたす疾患の1つとして位置づけられている<sup>1)</sup>。Hyperviscosity の微小循環への悪影響は容易に推測されるが、RA の微小循環動態からの報告はあまりなされていなかった。そこで我々は先に、健

常者に較べて RA 患者の微小循環動態は悪化していることを報告した<sup>2)</sup>。また、寛快導入剤の効果の面より研究が進められている柴苓湯を、健常者ならびに RA 患者が初めて服用したところ、その効果として、RA 患者においてのみ有意に微小循環動態を改善したことを報告した<sup>2)</sup>。今回、我々は、RA 患者における柴苓湯継続投与後の微小循環動態と血液レオロジー因子の変化を検討すると同時に、ランスバリー活動性指数の変化とも比較検討したので報告する。

\*〒551 大阪市大正区北村 3-4-5  
3-4-5 Kitamura, Taisho-ku, Osaka 551, Japan

## 対象と方法

柴苓湯初回投与にて、微小循環動態と血液レオロジ因子の変化を測定したアメリカリウマチ学会改訂 RA 診断基準を満足する本院通院中ならびに入院中の RA 患者のうち、引き続き併用薬剤の変更なく、柴苓湯エキス剤（ツムラ社製）1日9gを3カ月間継続服用しえた17名を対象とした。そのうちわけは、男性2名、女性15名。平均年齢は、 $61.4 \pm 3.4$  才（mean  $\pm$  S.E.）。また、柴苓湯初回投与前に評価した臨床背景としては、平均罹患歴  $7.5 \pm 1.4$  年（mean  $\pm$  S.E.）。class 1 4名、class 2 8名、class 3 5名、class 4 0名。stage は、stage I 1名、stage II 3名、stage III 10名、stage IV 3名。田中の実証スコア<sup>3)</sup>にて判定した証は、実証が3名、非実証が14名。併用薬剤としては、非ステロイド抗炎症剤は全例、疾患修飾性抗リウマチ剤は7名、ステロイド剤は5名併用していた。朝食摂取約2時間後、検査当日のみ全薬剤を中止した状態で、柴苓湯エキス剤6gを約20mlの水で服用し、その服用前と服用後60分において、3カ月前初回投与時において観察したのと同じの眼球結膜細静脈を、対馬の開発した生体ビデオ顕微鏡システム<sup>4)</sup>で観察テレビモニター上に記録し、その記録モニター画面上より、細静脈の内径と血流速度を測定した。血管内径としては、血管鞘を除外した赤血球柱の径で代用し、同じ血管の異なる5部位を測定し、その平均値を平均血管内径とした。血流速度の測定には、対馬の開発したDistance Meter法<sup>5)</sup>を用い、各細静脈の赤血球速度を5回測定し、その平均値を平均血流速度とした。微小循環系においては、血流は定常流であるため、ニュートン流体とみなしPoiseuilleの法則に<sup>6-8)</sup>従い、測定した。血管の断面を正円と仮定して血管断面積を求め、これと平均血流速度との積より血流量を算出した。

採血も同様に、柴苓湯エキス剤服用前と服用後60分に肘静脈より行ない、全血と血漿の粘度、全血と血漿と40%赤血球生理食塩水浮遊液の通過時間、その他各種血液生化学因子を測定した。

全血粘度と血漿粘度の測定には、37°C恒温下でContraves社製回転粘度計Low Shear-30®を用いた。血液の流れをPoiseuille流と仮定すると、Whitmore<sup>9)</sup>が示したように、体循環におけるずり速度は、各血管によって様々である。また、血液粘度の主な因子である赤血球の量、血漿成分の組成と量、赤血球の集合体形成程度や赤血球変形能によって影響を受け、これら個々の因子は、それぞれ異なった

ずり速度で問題となる。このように血液粘度を解析する上で難しい点があるが、我々は、今回測定に用いた細静脈の流域におけるずり速度に最も近い高ずり速度 ( $94.5 \text{ sec}^{-1}$ ) とずり速度による違いをみるため、全血において低ずり速度 ( $0.376 \text{ sec}^{-1}$ ) で測定した。

通過時間は、菊地ら<sup>10)</sup>の方法に順じて行ないNucleopore Filter membrane®を使用し、100 mm H<sub>2</sub>Oの陰圧下で0.5 mlの全血、血漿、40%赤血球生理食塩水浮遊液の通過時間で表した。なお、40%赤血球生理食塩水浮遊液通過時間は、赤血球変形能の指標とした。

また、服用前後において、血圧、脈拍を測定すると同時に、握力、赤沈1時間値、関節点数、朝のこわばり時間より算出した簡易ランスバリー活動性指数<sup>11)</sup>を柴苓湯エキス剤初回服用以前と服用3カ月後に評価した。

以上の全ての結果は、平均値 $\pm$ 標準誤差(mean  $\pm$  S.E.)で表し、有意差の判定は、対応あるt検定(paired t-test)を用いた。

## 結 果

### 1. 血行動態

(1)血管内径は、初回投与時(Initial Administration; 以下I-A群)、3カ月間継続服用後の最終投与時(Final Administration; 以下F-A群)とも有意差を認めなかった。また、初回投与前(以下before I-A)と最終投与前(以下before F-A)、初回投与後(以下after I-A)と最終投与後(以下after F-A)、before I-Aとafter F-Aとも有意差を認めなかった。

(2)血流速度は、I-A群にて、 $0.82 \pm 0.14$  ( $\times 10^3 \mu\text{m}/\text{sec}$ ) から  $1.15 \pm 0.25$  ( $\times 10^3 \mu\text{m}/\text{sec}$ ) へと有意 ( $p < 0.05$ ) に速くなったが、F-A群にては、反応性に乏しく有意差を認めなかった。しかし、before I-Aとafter F-Aを比較すると、 $0.82 \pm 0.14$  ( $\times 10^3 \mu\text{m}/\text{sec}$ ) から  $1.18 \pm 0.20$  ( $\times 10^3 \mu\text{m}/\text{sec}$ ) へと有意 ( $p < 0.01$ ) に血流速度は速くなっていた。

(3)血流量は、I-A群にて、 $750.5 \pm 175.4$  ( $\times 10^3 \mu\text{m}^3/\text{sec}$ ) から  $1276.9 \pm 445.2$  ( $\times 10^3 \mu\text{m}^3/\text{sec}$ ) へと増大傾向 ( $p < 0.10$ ) を示したが、F-A群にては、有意差を認めなかった。しかし、before I-Aとafter F-Aを比較すると、 $750.5 \pm 175.4$  ( $\times 10^3 \mu\text{m}^3/\text{sec}$ ) から  $1080.9 \pm 231.9$  ( $\times 10^3 \mu\text{m}^3/\text{sec}$ ) へと有意 ( $p < 0.01$ ) に血流量は増大していた。(Fig. 1)

実際の症例を呈示すると、これは、RA罹患歴10

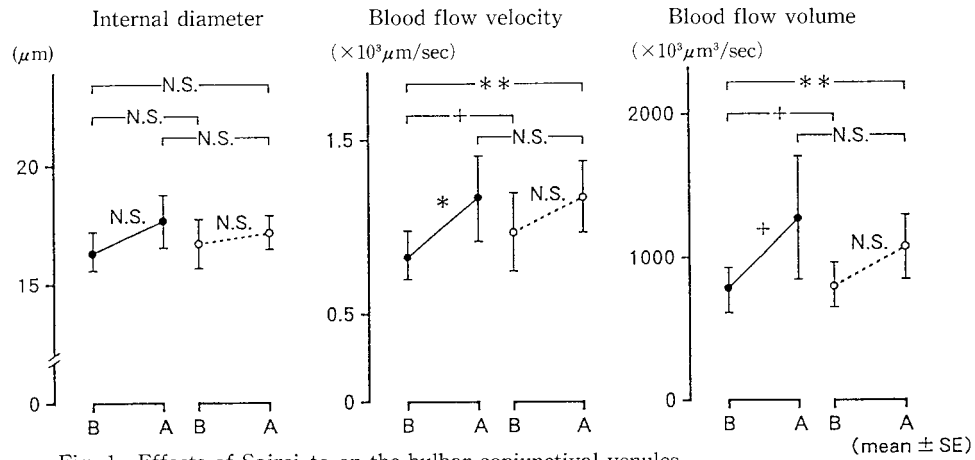


Fig. 1 Effects of Sairei-to on the bulbar conjunctival venules.

●—● : changes at the initial administration.

○---○ : changes at the final administration after continuous administration for 3 months.

B : Before administration.

A : 1 hour after administration.

+ :  $p < 0.10$ , \* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  N.S. : not significant changes.

(a)



(b)



(c)

Fig. 2 Photographs of the bulbar conjunctival venules.

(a) before the initial administration.

(b) before the final administration after continuous administration for 3 months.

(c) 1 hour after the final administration after continuous administration for 3 months.

年, class 3 stage II, 実証スコア 7 点虚実中間証, 67 才女性の左眼球細静脈のテレビモニター記録より撮影したものである。(Fig. 2)

(a)血管縁は不整で, 赤血球集合やスラッジが見られる。

(b)血管縁の不整ならびスラッジの減少が確認され, 血管内径の拡大がみられる。

(c)血流量の増大にて血管内径は更に拡大し, 赤血球集合やスラッジも消失している。

## 2. 血液レオロジー因子

### (1)全血粘度

全血粘度は, 高ずり速度 ( $94.5 \text{ sec}^{-1}$ ), 低ずり速度 ( $0.376 \text{ sec}^{-1}$ ) とともに, I-A 群, F-A 群, また before I-A と before F-A, after I-A と after F-A, before I-A と after F-A の比較においても有意差を認めなかった。(Fig. 3)

### (2)通過時間

全血通過時間は, I-A 群, F-A 群とも有意差を認めなかったが, before I-A と after F-A を比較すると,  $7.59 \pm 0.54 \text{ (sec)}$  から  $8.59 \pm 0.38 \text{ (sec)}$  へと延長傾向 ( $p < 0.10$ ) がみられた。赤血球変形能の指標としての 40% 赤血球生理食塩水浮遊液通過時間は, I-A 群は有意差を認めなかったが, F-A 群にて,  $4.73$

$\pm 0.2 \text{ (sec)}$  から  $5.53 \pm 0.38 \text{ (sec)}$  と有意 ( $p < 0.05$ ) に延長した。また, 血漿通過時間は, いずれの比較においても有意差を認めなかった。(Fig. 4)

### (3)血漿粘度

細小血管レベルにおける血漿流動性を示すとされる高ずり速度 ( $94.5 \text{ sec}^{-1}$ ) 血漿粘度は, I-A 群において,  $1.79 \pm 0.05 \text{ (mPa} \cdot \text{sec)}$  から  $1.83 \pm 0.05 \text{ (mPa} \cdot \text{sec)}$  へと有意 ( $p < 0.05$ ) に増加した。しかし, after I-A と after F-A を比較すると,  $1.83 \pm 0.05 \text{ (mPa} \cdot \text{sec)}$  から  $1.74 \pm 0.04 \text{ (mPa} \cdot \text{sec)}$  へと減少傾向 ( $p < 0.10$ ) がみられた。また, F-A 群は, 有意差を認めなかった。

ところで, 血漿粘度に大きな影響を与えると考えられる水分, その出納バランスの指標としてのヘマトクリットや, 血漿蛋白成分の代表因子であるフィブリノーゲン, いずれの比較においても有意差を認めなかった。(Fig. 5)

## 3. 臨床効果

今回, 柴苓湯エキス剤 1 日 9 g, 3 カ月間継続服用しえた 17 名の RA 患者のランスバリー活動性指数は,  $54.4 \pm 8.4 \text{ (%)}$  から  $43.3 \pm 7.6 \text{ (%)}$  へと有意 ( $p < 0.05$ ) に減少した。(Fig. 6)

after F-A の高ずり速度 ( $94.5 \text{ sec}^{-1}$ ) 血漿粘度を

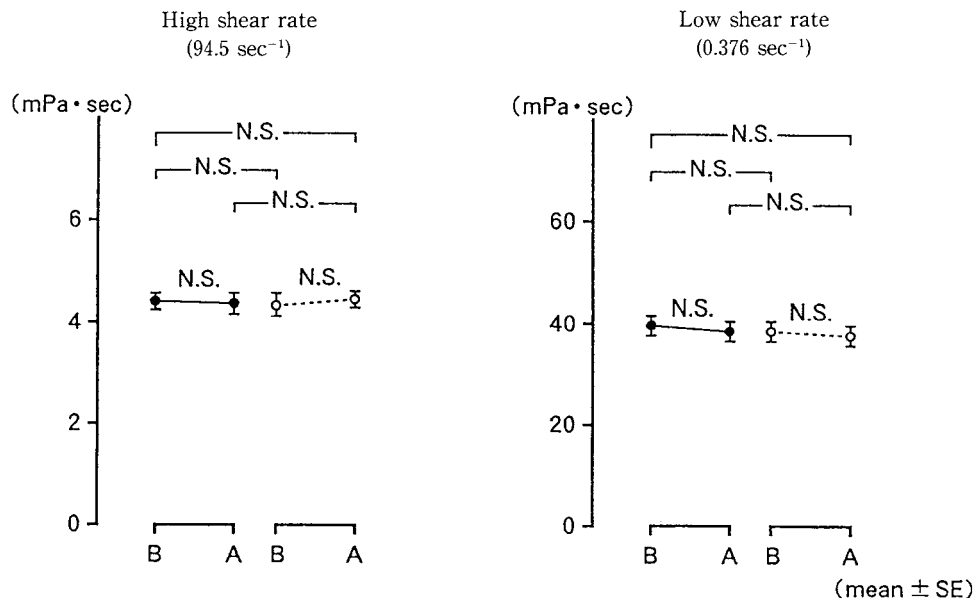


Fig. 3 Effects of Sairei-to on whole blood viscosity.

●—●: changes at the initial administration.

○---○: changes at the final administration after continuous administration for 3 months.

B: Before administration.

A: 1 hour after administration.

N.S.: not significant changes.

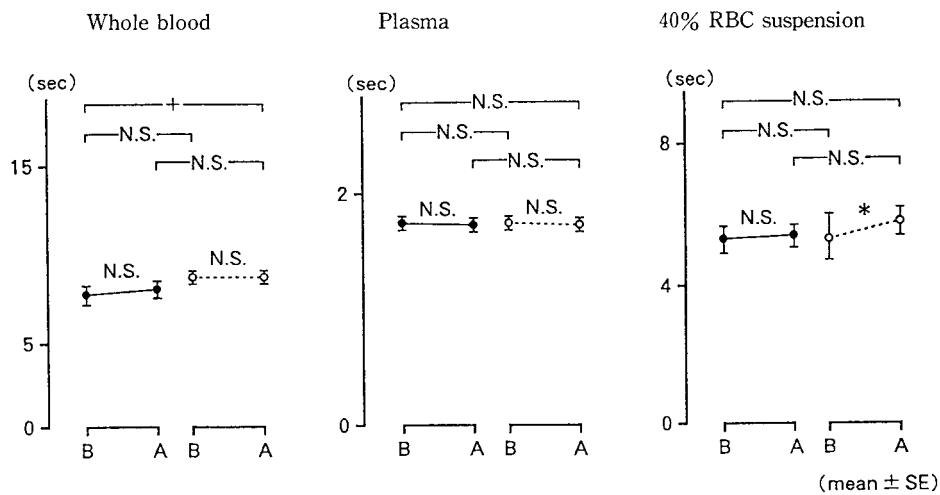


Fig. 4 Effects of Sairei-to on passage time.

●—●: changes at the initial administration.

○---○: changes at the final administration after continuous administration for 3 months.

B: Before administration.

A: 1 hour after administration.

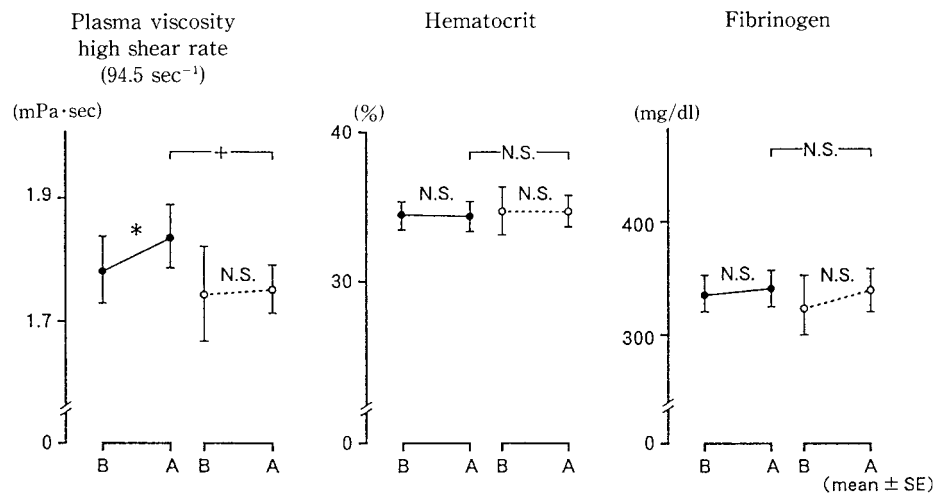
+:  $p < 0.10$ , \*:  $p < 0.05$ , N.S.: not significant changes.

Fig. 5 Effects of Sairei-to on plasma viscosity and other hemorheological parameters.

●—●: changes at the initial administration.

○---○: changes at the final administration after continuous administration for 3 months.

B: Before administration.

A: 1 hour after administration.

+:  $p < 0.10$ , \*:  $p < 0.05$ , N.S.: not significant changes.

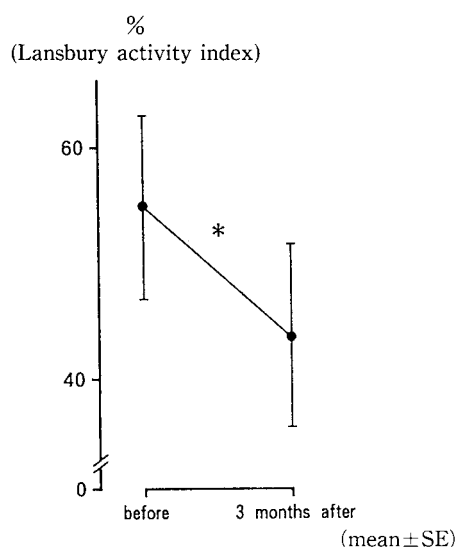


Fig. 6 Changes of Lansbury activity index.  
before : before the initial administration.  
3 months after : after continuous administration  
for 3 months.

\*:  $p < 0.05$

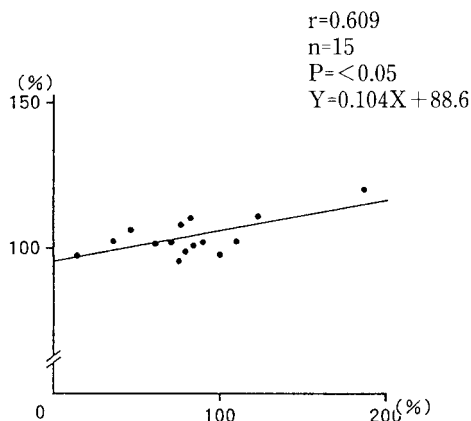


Fig. 7 Correlation between the changing rates of  
Lansbury activity index and the changing rates  
of plasma viscosity at  $94.5 \text{ sec}^{-1}$ .

the X-axis: the changing rates of Lansbury activity index. (L.A.I) (L.A.I. value after continuous administration for 3 months divided by L.A.I value before the initial administration.)  
the Y-axis: the changing rates of plasma viscosity at  $94.5 \text{ sec}^{-1}$ . (plasma viscosity value after continuous administration for 3 months divided by plasma viscosity value before the initial administration.)

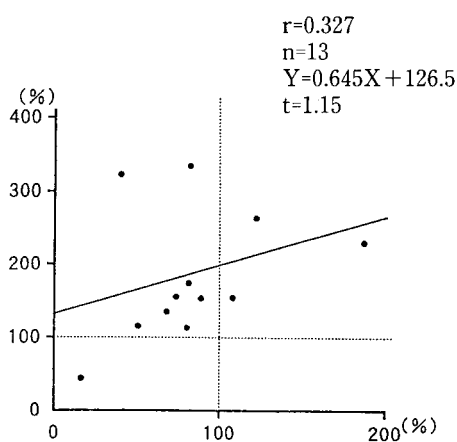


Fig. 8 Correlation between the changing rates of  
Lansbury activity index and the changing rates  
of blood flow volume in the bulbar conjunctival  
venules.

the X-axis: the changing rates of Lansbury activity index. (L.A.I) (L.A.I value after continuous administration for 3 months divided by L.A.I value before the initial administration.)

the Y-axis: the changing rates of blood flow volume. (blood flow volume value after continuous administration for 3 months divided by blood flow volume value before the initial administration.)

before I-A の高ずり速度 ( $94.5 \text{ sec}^{-1}$ ) 血漿粘度で割り (%) 表示して変化率として、同様にして算出したランスバリー活動性指数の変化率 (%) との相関をみると、有意 ( $p < 0.05$ ) な正の相関関係を認めた。(Fig. 7)

しかし、同様にして算出表示した血流量の変化率とランスバリー活動性指数の変化率の相関をみると、有意な相関関係を認めなかった。(Fig. 8)

## 考 察

柴苓湯は、小柴胡湯と五苓散の合剤である。元来は下痢に使用されていたが、近年では腎炎、そして最近では、疾患修飾性抗リウマチ剤として用いられはじめている。

今回、我々は、RA 患者に随証診断に基いた投与をせず西洋医学的に柴苓湯を処方してきて、ランスバリー活動性指数の有意な改善という臨床効果を得た。このことは、柴苓湯が疾患修飾性抗リウマチ剤として評価しえる薬剤であると考えられる。

柴苓湯は、初回投与にて血漿粘度を有意に増加させた。しかし、最終投与時には、血漿粘度増加作用を有していなかった。むしろ、継続服用にて血漿粘

度を下げる傾向を示していた。そして、その血漿粘度の変化率は、ランスバリー活動性指数の変化率と有意な正の相関関係を示していた。

柴苓湯の継続服用にて血漿粘度が下がる傾向を示したことの理由の1つとして、 $\alpha_1$ グロブリン、 $\gamma$ グロブリン、リウマトイド因子、 $\alpha_1$ アンチトリプシン、 $\alpha_2$ マイクログロブリン、 $\beta_2$ マイクログロブリン、フィブリノーゲンといった血漿蛋白成分の産生抑制あるいは排出促進による量的減少傾向の総じた結果によるものであるかもしれない。また、別の理由として柴苓湯のもつ利尿作用による結果の二次的反応としておこる組織間液の血管内への移動のため Hemodilution がおこったことによるものであるかもしれない。今回、統計学的有意差をもってその理由を証明しえなかったが、いずれにしても柴苓湯のこの血漿粘度を下げる作用は、RA の病態改善に有利に働いていると考えられる。

血行動態については、初回投与にて有意な改善がみられたにもかかわらず、最終投与では認められなかった。この血行動態の反応性低下は、その機序は不明であるが、柴苓湯の薬理学的効果の一部に耐性が生じてきたことも考えられる。しかしながら、柴苓湯継続服用にて、初回服用前より有意に血流速度も血流量も増大したことは、柴苓湯はその長期的効果としても血行動態改善作用を有していると言うことができる。RA 患者の血行動態が健常者に較べて悪化していることを考えれば、柴苓湯の血行動態改善作用も RA の病態改善に有利に働いていると推測されたが、今回、血流量が増加したにもかかわらずランスバリー活動性指数も増加した症例もあり、統計学的有意差をもって証明しえなかった。

その血流量が増加したにもかかわらずランスバリー活動性指数も増加した症例は、いずれも朝のこわばり時間が短縮し関節点数が減少し握力も増加しており臨床症状は改善していたととれるのであるが、赤沈1時間値が増加しており算じてランスバリー活動性指数の増加という結果となっていた。血流量の変化率とランスバリー活動性指数の変化率が有意な正の相関関係を示さなかったのは、ランスバリー活動性指数を算出するうえで赤沈1時間値の占める割合が大きいことがその理由の1つと考えられる。また、証の違いによると思われる個々の症例における柴苓湯の血行動態におよぼす反応性のばらつきが大きかったことも別の理由として考えられる。

柴苓湯の漢方医学的「証」は、少陽・虚実中間証であり腹診にて胸脇苦満が認められる場合に用いる。今回、西洋医学的に柴苓湯の投与を行ない臨床

効果を得られたことは評価できるが、「証」に従った投与を行なえば更に明確な結果が得られたと推測される。今後、「証」という項目を分析に加え研究を行なう必要があると考える。

## 結 論

- (1) 柴苓湯3カ月間継続服用にて、ランスバリー活動性指数は有意に減少した。
- (2) 柴苓湯3カ月間継続服用にて、高ずり速度血漿粘度は低下傾向を示した。
- (3) ランスバリー活動性指数の変化率と高ずり速度血漿粘度の変化率は、正の相関関係を示した。
- (4) 柴苓湯3カ月間継続服用にて、血流量は有意に増加した。
- (5) ランスバリー活動性指数の変化率と血漿と血流量の変化率は、有意な相関関係を示さなかった。

以上より、柴苓湯はRAに対し、血行動態改善作用、血漿粘度減少作用を有し、その血漿粘度減少作用は、RAの病態改善に有利に働いている。

## 文 献

- 1) 磯貝行秀: Hyperviscosity, 慈恵医大シンポジウム論文集, 7-12, 1988.
- 2) 花田昌一, 坂倉宗樹, 久保雅敏, 小西正人, 林孝秀, 玉井敏弘, 藤吉庸雅, 村馬信子, 安永幸二郎: 慢性関節リウマチ(RA)における柴苓湯負荷時の微小循環動態と血液レオロジー変化. 和漢医薬学会誌 8, 380-381, 1991.
- 3) 田中大也, 中山裕一郎, 増田和人, 伊藤鐵夫: 慢性関節リウマチ(RA)に対する「柴苓湯」の寛快導入・免疫調節的効果. 和漢医薬学会誌 5, 478-479, 1988.
- 4) Tsushima, N. et al.: Human micro circulation (MC), by intravital microscopic system (IVVMS). *Biblthca Anat.* 20, 716-719, 1981.
- 5) Tsushima, N. et al.: Microcirculation of bulbar conjunctiva. *Excepta Medica I.C.S.* 625, 15-28, 1983.
- 6) 岡 小天: バイオレオロジー. 裳華房, 東京, 1984.
- 7) Wayland, H.: Photosensor methods of flow measurement in the microcirculation. *Microvasc. Res.* 5, 336-350, 1973.
- 8) Starr, M.C. and Frasher, W.G.: In vivo cellular and plasma velocities in micro vessels of the cat mesentery. *Microvasc. Res.* 10, 102-106, 1975.
- 9) Whitmore, R.L.: Rheology of the Circulation. *Pergamon Press, Oxford.* 1968.
- 10) Kikuchi, Y. et al.: Improved filtration method for red cell deformability measurement. *Med & Biol. Eng & Comput.* 21, 270-276, 1983.
- 11) Lansbury, J.: Report of a Three-Year Study on the Systemic and Articular Index in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism.* 1, 505-522, 1958.