

糖尿病患者の皮膚微小循環に及ぼす牛車腎気丸 ならびに大柴胡湯の影響

高橋 彰,*^{a)} 福田 元司,^{a)} 杉村 和彦,^{a)} 小川 晋,^{a)} 佐藤 千晴,^{a)}
長久保宇有,^{a)} 千葉 徹,^{a)} 大内 将雄,^{b)} 佐藤徳太郎^{b)}

^{a)}東北大学医学部第二内科, ^{b)}東北大学医学部附属リハビリテーション医学研究施設

The effect of Gosha-jinki-gan and Dai-saiko-to on the skin microcirculation in diabetics

Akira TAKAHASHI,*^{a)} Motoshi FUKUDA,^{a)} Kazuhiko SUGIMURA,^{a)} Susumu OGAWA,^{a)}
Chiharu SATO,^{a)} Hirotaka NAGAKUBO,^{a)} Toru CHIBA,^{a)} Nobuo OUCHI^{b)} and Tokutaro SATO^{b)}

^{a)} The Second Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

^{b)} The Institute of Rehabilitation Medicine, Tohoku University School of Medicine

(Received March 31, 1994. Accepted August 1, 1994.)

Abstract

To clarify the effect of Gosha-jinki-gan and Dai-saiko-to on the skin microcirculation in diabetics, we studied four diabetic neuropathy patients (46.5±18.0 year of age) and nine diabetic patients complicated with hyperlipidemia (63.1±9.2 year of age). The diabetic neuropathy patients and the hyperlipidemic patients were given 7.5 g per day of Gosha-jinki-gan or same dose of Dai-saiko-to, respectively. The skin microcirculation was evaluated by laser doppler flowmetry.

There were no significant changes in any parameters including resting flow and reflex hyperemia after sixteen week administrations of Gosha-jinki-gan or Dai-saiko-to. In a couple of cases of Gosha-jinki-gan administrations, cardiac waves or basic waves became clear, but there were no deteriorated cases. Although there were no significant changes, Dai-saiko-to had a tendency to reduce hyperemic response.

Our results suggest that Gosha-jinki-gan normalize the pattern of skin microcirculation but not flow volume, and that we should carefully administer Dai-saiko-to to hyperlipidemic patients complicated with diabetic neuropathy.

Key words Gosha-jinki-gan, Dai-saiko-to, diabetes mellitus, microcirculation, laser doppler flowmetry, diabetic neuropathy, hyperlipidemia.

Abbreviations Dai-saiko-to (Da-Chai-Hu-Tang), 大柴胡湯; Gosha-jinki-gan (Niu-Che-Shen-Qi-Wan), 牛車腎気丸; LDF, laser doppler flowmetry; RT, recovery time to resting flow.

緒 言

糖尿病性神経障害は糖尿病の慢性期合併症のひとつとして日常の臨床でしばしば経験される。本症に対する治

療として漢方製剤の牛車腎気丸がしばしば用いられ、その有効性を指摘する報告^{1,3)}も見受けられる。また、糖尿病患者では高脂血症を高率に合併し、漢方製剤の大柴胡湯が有効とされている。このように、牛車腎気丸および大柴胡湯は糖尿病患者に対して投与される機会の多い漢

*〒980 仙台市青葉区星陵町 2-1
2-1, Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

方製剤であるが、微小循環に及ぼす影響についての報告はほとんどない⁴⁾。著者らは、糖尿病性神経障害の患者および高脂血症を合併した糖尿病患者に対し各々牛車腎気丸、大柴胡湯を投与し、これらの漢方製剤が皮膚微小循環に及ぼす影響を検討した。

対象と方法

当科糖尿病外来に通院中の糖尿病患者で、糖尿病性神経障害を合併した4例および高脂血症を合併した9例を対象とした。全例インスリン非依存型糖尿病であり、末梢動脈疾患を合併した症例は除外した。糖尿病性神経障害を合併した4例は、四肢両側の腱反射の減弱ないしは消失と振動覚の低下を認め、いずれも四肢末端のしびれが主徴であった。壊疽、潰瘍を合併した症例はなかった。糖尿病性神経障害には牛車腎気丸7.5 g/dayを、高脂血症を合併した糖尿病患者には大柴胡湯7.5 g/dayを各々16週以上投与した。

皮膚微小循環の測定は投与前1カ月以内と投与開始16週後に、アドバンス社製レーザー・ドップラー・フローメーターALF2100を用いて行った。時定数は1とし、リアルタイムの血流と5秒間の血流の平均値をデジタル表示したものの両者を記録した。プローブは、被検者の右手第II指に両面テープを用いて貼付し以下の(1)、(2)、(3)の測定と(4)の評価をおこなった。

(1) 安静時血流

5分間の安静臥床の後、3分間安静時の血流を連続測定した。

(2) 反応性過充血（最小血圧）

血圧計のマニシュットを用い、最小血圧に30 mmHgを加えた圧で1分間右上腕動脈を駆血した後急速に駆血を解除し、その後3分間血流を連続測定した。

(3) 反応性過充血（最大血圧）

同様に最大血圧で1分間右上腕動脈を駆血した後急速に駆血を解除し、その後3分間血流を連続測定した。

(2)および(3)については、駆血解除後の血流量がピークに達するまでの時間（Time to peak）とピーク血流量（Peak flow）をリアルタイムの記録より読み取った。また、駆血解除後の血流量を30秒毎に平均し、解除後1分を越え1.5分以内に安静時血流量の10%減にまで回復したものをRecovery time to resting flow 1（RT1）、1.5分を越え2分以内に回復したものをRT2、以後30秒毎にRT3、RT4とし、3分を越えるものをRT5とした。

(4) Cardiac wave および Basic wave

リアルタイム記録において見られる、末梢血管の自律

的運動を反映するサインカーブ様の緩やかな基線のゆれ（Basic wave）および心拍に一致した細かな基線のゆれ（Cardiac wave）については、認められないものを0、一時的に認められるものを1、常に認められるものを2とスコア化し、評価した。なお、投与前後の比較において、何れか一方の振幅が明らかに大きい場合、これを3とした。

(5) 牛車腎気丸については、自覚症状改善度を、自己評価により著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階に分類した。自覚症状が消失したものを著明改善、50%以上消失したものを改善、50%未満の改善をやや改善とした。大柴胡湯については血清脂質の変化も検討した。

統計学的処理には、paired *t*-testを用いた。

結 果

治験を終了した症例の臨床的特徴を、Table Iに示した。次に、各薬剤につき結果を示す。

Table I Clinical characteristics of the diabetic patients at baseline.

	Gosha-jinki-gan	Dai-saiko-to
n	4	9
Sex (M/F)	1/3	6/3
Age (year)	46.5±18.0	63.1±9.2
Diabetes duration (year)	6.5±3.1	8.6±6.7
Body mass index (kg/m ²)	27.1±2.2	25.7±3.9
Retinopathy (n)	2	0
Nephropathy (n)	2	4
Neuropathy (n)	4	0

Data are means±S.D.

1. 牛車腎気丸投与群（Table II）

(1) 安静時血流

安静時血流が、牛車腎気丸投与により増加した症例は4例中1例、減少した症例は3例で、投与前後の血流量に統計学的有意差を認めなかった。

(2) 反応性過充血（最小血圧）

ピークに達するまでの時間が牛車腎気丸投与により増加した症例は4例中1例、減少した症例は3例であり、減少する傾向を認めたものの、統計学的有意差は認めなかった。

これに対し、ピーク血流量は、増加した症例、減少した症例がそれぞれ3例、1例と増加の傾向を認めたものの統計学的有意差は認めなかった。

Table II Comparison of each parameters before and after Gosha-jinki-gan administration.

		Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Resting flow (ml/min/100g)	Before	25.3	19.1	17.6	22.2
	After	11.7	20.7	6.9	19.4
Reflex hyperemia (diastolic)					
Time to peak (sec.)	Before	14.0	8.8	18.6	14.6
	After	12.4	20.6	6.4	9.0
Peak flow (ml/min/100g)	Before	25.0	16.0	10.0	20.0
	After	20.0	22.0	15.8	30.5
Recovery time to resting flow	Before	5	2	5	1
	After	1	3	2	1
Reflex hyperemia (systolic)					
Time to peak (sec.)	Before	5.2	5.2	5.0	7.2
	After	3.8	6.0	3.0	19.2
Peak flow (ml/min/100 g)	Before	25.0	28.0	17.0	24.0
	After	32.0	19.0	25.5	35.0
Recovery time to resting flow	Before	2	1	1	1
	After	1	2	1	1
Basic wave	Before	2	1	2	2
	After	3	2	2	2
Cardiac wave	Before	2	1	0	2
	After	2	2	2	2
Subjective symptom		3	2	3	4

The recovery time to resting flow 1 means that the blood flow recovers to 90 % of the resting flow within 1.5 minutes starting at 1 minute after the pneumatic cuff was deflated. The recovery times to resting flow 2, 3, and 4 means that the blood flow recovered to the same level within 2 minutes starting at 1.5 minutes, 2.5 minutes from 2 minutes, and 3 minutes starting at 2.5 minutes after the deflation, respectively. A 5 means that the blood flow did not recover within 3 minutes.

The scores of the basic wave and cardiac wave were expressed as follows : 0 for none, 1 for sometimes, 2 for always, and 3 for those cases where both the basic waves and the cardiac waves were seen before and after administration and the amplitude in either type of waves was apparently great. The scores of the subjective symptoms were expressed as 1 for marked improvement, 2 for improvement, 3 for slight improvement, and 4 for no change.

安静時血流量に回復までの時間は、増加が1例、減少が2例、不変が1例であった。

(3) 反応性過充血 (最大血圧)

ピークに達するまでの時間が牛車腎気丸投与により増加したもの、減少したものは2例ずつであった。ピーク血流量が増加したもの、減少したものは各々3例、1例であった。いずれも統計学的有意差は認めなかった。

安静時血流量に回復するまでの時間は増加が1例、減少が1例、不変が2例であった。

(4) Cardiac wave および Basic wave

両者とも、投与前後の比較においてスコアが上昇したものは、4例中2例であり、不変が2例、低下したものはなかった。

(5) 自覚症状改善度

改善が1例、軽度改善が2例、不変が1例であった。

2. 大柴胡湯投与群 (Table III)

(1) 安静時血流

安静時血流が投与前後で増加したものは9例中5例、減少したものは4例であった。

(2) 反応性過充血 (最小血圧)

ピークに達するまでの時間が投与前後で増加したもの、減少したものは各々7例中4例、3例であり、ピーク血流量は、増加した症例が7例中3例、減少した症例が2例、不変が2例であった。

安静時血流量に回復するまでの時間は、増加した症例が8例中5例、減少した症例が3例であった。

(3) 反応性過充血 (最大血圧)

ピークに達するまでの時間は、増加した症例が7例中5例、減少した症例は2例であった。ピーク血流量は増加した症例が7例中2例、減少した症例は5例であった。

安静時血流量に回復するまでの時間は増加した症例が8例中5例、減少した症例が3例であった。

(4) Cardiac wave および Basic wave

Cardiac wave については、7例中スコアが上昇した

Table III Comparison of each parameters before and after Dai-saiko-to administration.

		Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9
Resting flow (ml/min/100g)	Before	21.1	33.0	28.6	25.4	36.5	30.0	11.2	29.2	24.8
	After	18.2	35.0	38.2	19.4	13.8	38.2	33.7	19.0	33.9
Reflex hyperemia (diastolic)										
Time to peak (sec.)	Before	8.2	6.4	5.4	13.0	6.2	20.0	16.8	16.4	
	After		11.6	7.2	4.8	12.2	11.6	9.4	17.6	
Peak flow (ml/min/100 g)	Before	19.5	5.4	34.0	27.0	31.0	29.0	14.0	20.0	
	After		7.2	34.0	12.0	7.3	44.0	18.5	20.0	
Recovery time to resting flow	Before	1	1	1	1	3	2	1	5	3
	After	2	1	5	3	5	1	5	2	5
Reflex hyperemia (systolic)										
Time to peak (sec.)	Before	5.2	32.8	4.8	3.6	11.8	10.0	5.6	6.4	
	After		14.4	6.8	5.6	25.6	6.2	6.4	17.6	
Peak flow (ml/min/100 g)	Before	22.0	38.0	41.0	29.0	30.0	17.5	15.2	33.5	
	After		37.0	34.0	18.0	9.5	45.0	19.0	20.0	
Recovery time to resting flow	Before	1	2	1	2	5	5	1	1	3
	After	2	1	5	3	5	1	5	2	5
Plasma lipids										
Triglyceride (mg/dl)	Before	343	156	584	178	176	131	104	81	236
	After	384	133	296	169	163	115	81	87	251
Total cholesterol (mg/dl)	Before	223	230	184	249	258	228	237	281	300
	After	240	246	206	278	173	200	211	294	311
HDL-cholesterol (mg/dl)	Before	38	56	28	54	70	66	58	53	30
	After	28	45	38	55	42	47	59	50	25
Hemoglobin Alc (%)	Before	6.8	8.1	8.5	7.0	9.6	8.9	8.9	7.3	7.9
	After	6.7	7.5	6.4	8.3	9.4	8.5	8.8	6.1	7.5
Body weight (kg)	Before	50.2	68.8	76.0	57.0	68.0	80.5	52.0	68.3	72.0
	After	49.5	65.2	72.9	58.0	65.8	83.6	53.0	67.0	69.0

The recovery time to resting flow 1 means that the blood flow recovers to 90 % of the resting flow within 1.5 minutes starting at 1 minute after the pneumatic cuff was deflated. The recovery times to resting flow 2, 3, and 4 means that the blood flow recovered to the same level within 2 minutes starting at 1.5 minutes, 2.5 minutes from 2 minutes, and 3 minutes starting at 2.5 minutes after the deflation, respectively. A 5 means that the blood flow did not recover within 3 minutes.

もの、減少したものが2例ずつで残りの3例では不変であった。

Basic waveについては、上昇が1例、低下が2例で不変は4例であった。

(5) 血清脂質

統計学的有意差は認めないものの、中性脂肪を低下させる傾向を認めた。HDL コレステロールを低下させ、総コレステロールを上昇させる傾向も認めたが、その変化の割合は小さかった。

考 察

糖尿病性神経障害は知覚神経、運動神経、自律神経の障害により、きわめて多彩な臨床症状を呈する。これに対する治療として、従来よりビタミン製剤、消炎鎮痛剤、抗血小板製剤、抗凝固剤、プロスタグランジン製剤など

が用いられ、最近ではアルドース還元酵素阻害薬が臨床応用されている。いずれも一定の効果を挙げているものの、治療に抵抗する症例も少なくない。

糖尿病性神経障害の成因として、血管障害説と代謝障害説の二つが有力であるが、その成因、障害部位は単一ではないと考えられている。

牛車腎気丸による糖尿病性神経障害の治療成績の報告として、佐藤^{1,2)}、坂本³⁾らの報告がある。会田らは、牛車腎気丸にアルドース還元酵素活性の阻害作用があることを報告している⁵⁾。また、八味地黄丸（牛車腎気丸から牛膝と車前子を除いた漢方製剤）に糖質、脂質、水代謝の改善作用が認められるとする報告もある^{1,3,6)}。このように、牛車腎気丸による代謝改善作用に関する報告はいくつかなされているが、血流改善作用に関する報告はほとんどない。

大柴胡湯は脂質の腸管からの吸収を抑制し、血清脂質

を改善することが明らかにされている。^{7,9)} 今回の検討においては、9例中6例で中性脂肪の低下を認めたが、そのうち3例でヘモグロビン A1c と体重の両者が低下しておりこれらとの関連も否定できない。しかしながら、体重が増加した3例のうち、中性脂肪が増加した症例はなかった。何れの血清脂質の変化も小さかったが、今回の対象症例が比較的軽症の高脂血症であったことが一因と考えられる。また、大柴胡湯の抗炎症作用や、免疫系に及ぼす影響、抗動脈硬化作用なども検討されているが、牛車腎気丸同様、血流に関しての検討はなされていない。

著者らは今回、レーザー・ドップラー・フローメトリー (LDF) を用い牛車腎気丸および大柴胡湯の皮膚微小循環に及ぼす影響を検討した。LDF は、無侵襲に組織の血流量を測定することができ、糖尿病性神経障害の評価の他にも、末梢動脈疾患やレイノー病のスクリーニングに用いられている。LDF による糖尿病患者の皮膚微小循環に関する報告として、Rendell の報告¹⁰⁾ などがある。Rendell らは、糖尿病患者の皮膚血流量が、正常人に比較して有意に低いことを報告している。また、Houben,¹¹⁾ Tur¹²⁾ らは、糖尿病患者における反応性過充血に関する検討をおこない、いずれもピーク血流量の低下を認めている。また、Walmsley¹³⁾ らは、皮膚傷害に対する過充血が、合併症を有する糖尿病患者で低下していると報告している。

今回の検討では、追跡し得た症例数が少なかったため、一定の傾向を見いだすことはできなかった。しかしながら、牛車腎気丸投与群において、Cardiac wave および Basic wave に関するスコアが上昇した症例が4例中2例で、低下した症例が1例もなかったことは注目に値する。Cardiac wave および Basic wave は、いずれも糖尿病性神経障害においてその出現が不明瞭になるとされている。従って、血流量に関しては一定の傾向を認めないものの、血流のパターンを正常化する作用を有している可能性が示唆された。

大柴胡湯については、統計学的有意差は認めないものの、反応性過充血 (最大血圧) のピーク血流量を低下させ、細小動脈の最大拡張能を低下させる傾向が示唆された。従って、細小血管障害を有する症例に対しては慎重に投与すべきと考えられた。文献的には、200 mmHg¹¹⁾ あるいは 300 mmHg¹²⁾ といった高い圧で血流を遮断し反応性過充血を検討した報告が見受けられるが、この際生じる指先のしびれが被検者に与えるストレスも無視できない。そこで本研究ではより小さい遮断圧での検討を試み、最小血圧に 30 mmHg を加えた圧で駆血したが、この反応性過充血 (最小血圧) に関しては、前述のような傾向は認められなかった。このことが症例数が少ない

ことに起因するものか、あるいは血流の遮断が不十分のために最小動脈の最大拡張能の評価に不適切であることを示しているのかは今後の検討課題である。

今回の検討において、統計学的に有意な一定の傾向を認めることができなかった理由として、症例数が少なかったこと以外に測定条件が必ずしも一定ではなかったことが挙げられる。皮膚血流量は、体温、気温といった物理的な条件の他、精神的なストレスによっても変化し得る。このような条件をすべて一定にすることはきわめて困難であるが、今回の検討では、室温をエアコンディショナーにより 25°C に保ち、負荷直後の比較的短時間の反応を見ているので、条件の差による影響は最小限に抑えられたと考えられる。また、先に述べたように被検者に与えるストレスも最小限となるようにした。しかし症例の選択の際、漢方製剤投与時に重要な証が、全く考慮されていない点は無視できない。

牛車腎気丸や大柴胡湯の薬理作用に関しては未知の部分が多いが、著効を示す症例も少なくない。今後は漢方医学の原則を踏まえつつ更に症例数を積み重ね、糖尿病患者の皮膚微小循環に及ぼす影響を明らかにする必要があると考えられた。

結 論

(1) 牛車腎気丸は、血流量に有意な影響を及ぼさなかったが、微小循環のパターンを正常化する可能性が示唆された。

(2) 大柴胡湯は、反応性過充血を抑制する可能性があり、神経障害を合併した糖尿病患者に投与する際には注意を要する。

References

- 1) Sato, Y.: Treatment of diabetic neuropathy with oriental medicine - Comparison between Goshajinkigan and Mecobalamin -. *Pharma Medica*, 4 (Shinsyun zōkan gō 新春増刊号), 213-217, 1986.
- 2) Sato, Y., Sakamoto, N., Tomita, A., Shibata, M., Takeuchi, T., Harada, N., Koto, K., Takahashi, A. and Tsuchida, Y.: Tōnyōbyōsei shinkei shōgai ni taisuru Gosha-jinki-gan no rinshyō shiyō keiken (糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸の臨床使用経験). *The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 61, 2347-2356, 1984.
- 3) Sakamoto, N., Sato, Y., Goto, Y., Ikeda, Y., Takahashi, A., Yano, S., Takeda, R., Baba, S., Kaneko, T., Miura, G. and Tanaka, T.: Treatment of diabetic neuropathy with traditional oriental medicine - Comparison between Goshajinkigan and Mecobalamin treatment -. *J. Japan. Diab. Soc.* 30, 729-737, 1987.
- 4) Shikano, M.: Gosha-jinki-gan ni keturyūzōka sayō (牛車腎気丸に血流増加作用). *Nikkei Medical*, NO. 279, suppl, 30-31, 1992.
- 5) Aida, K., Shindo, H., Owada, M. and Meya, T.: Effect of kampo

- medicines on rat lens aldose reductase and sorbitol accumulation in human erythrocytes. *Clinical endocrinology* **33**, 1163-1167, 1985.
- 6) Shiroishi, H. and Yano, S.: Kampo-yaku (漢方薬), *Gendai-iryō* (現代医療), **17**, 1261-1265, 1985.
- 7) Haranaka, R.: Kampo-yaku no yakuri sayō (漢方薬の薬理作用), *Journal of Nihon University Medical Association* **47**, 123-127, 1988.
- 8) Ohminami, H., Matsuoka, E. and Okuda, T.: Effect of Daisaikoto on hyperlipidemia. *Japanese Pharmacology and Therapeutics* **13**, 5091-5095, 1988.
- 9) Ohminami, H., Matsuoka, E. and Okuda, T.: Effect of Daisaikoto on the intestinal absorption of lipid. *Japanese Pharmacology and Therapeutics* **13**, 5097-5099, 1988.
- 10) Rendell, M., Bergman, T., O'Donnell, G., Drobny, E., Borgos, J. and Bonner, R.: Microvascular blood flow, volume, and velocity measured by laser doppler techniques in IDDM. *Diabetes* **38**, 819-824, 1989.
- 11) Houben, A., Schaper, N., Slaaf, D., Tangelder, G. and Kruseman, A.: Skin blood cell flux in insulin-dependent diabetic subjects in relation to retinopathy or incipient nephropathy. *Europ. J. Clin. Invest* **22**, 67-72, 1992.
- 12) Tur, E., Yosipovitch, G. and Bar-On, Y.: Skin reactive hyperemia in diabetic patients. A study by laser doppler flowmetry. *Diabetes Care* **14**, 958-962, 1991.
- 13) Walmsley, D., Wales, J. and Wiles, P.: Reduced hyperaemia following skin trauma: evidence for an impaired microvascular response to injury in the diabetic foot. *Diabetologia* **32**, 736-739, 1989.