

黄連解毒湯の慢性期脳血管障害の臨床症状と脳血流量に及ぼす効果

吉永 真也, 木村 雅人, 田中 彰,* 朝長 正道

福岡大学筑紫病院脳神経外科

The effects of Kampo medicine "Oren-gedoku-to" on clinical manifestations and cerebral blood flow in chronic stage of cerebrovascular diseases

Shinya YOSHINAGA, Masato KIMURA, Akira TANAKA* and Masamichi TOMONAGA

Department of Neurosurgery, Fukuoka University, Chikushi Hospital

(Received October 29, 1991. Accepted January 30, 1992.)

Abstract

Kampo medicine "Oren-gedoku-to" was given to 10 patients of chronic stage of cerebrovascular diseases (3 patients of cerebral hemorrhage and 7 patients of cerebral infarction) and the effects on clinical manifestations, mean arterial blood pressure (MABP) and cerebral blood flow (CBF) were investigated. The psychiatric disturbances and subjective complaints improved in all patients of cerebral hemorrhage and in 3 patients of cerebral infarction, although the focal neurological deficits did not improve at all. MABP was lowered significantly. The diffusely reduced CBF on both hemispheres did increase only in 3 patients of cerebral infarction, but the increase did not correlate to the clinical recovery in all patients.

It is suggested that "Oren-gedoku-to" works on the widespread disturbances of cerebral metabolism and in turn, improves the non-focal neurological deficits.

Key words Oren-gedoku-to, chronic stage of cerebrovascular disease, cerebral hemorrhage, cerebral metabolism, cerebral circulation.

緒 言

黄連解毒湯はオウレン, オウゴン, オウバク, サンシンの4生薬よりなる漢方方剤で, 古くより中国では中間証または実証を示す。のぼせ気味でいららする傾向のある患者で鼻出血, 吐血, 脳充血, 高血圧, 心悸亢進などの症状が出現した場合に使用されてきた。近年動物実験による研究から, 抗動脈硬化作用,¹⁾ 脂質代謝改善作用,¹⁾ 脳血流改善作用,^{3,4)} 血小板凝集抑制作用,⁵⁾ 降圧作用,⁶⁾ などが存在することが確かめられており, 臨床例でも脳血管障害後遺症に対し有効であったとの報告がみられる。今回著者らは脳血管障害慢性期症例に黄連解毒湯を用い, 臨床症状と平均動脈血圧及び脳血流量の変化を検討した。

対象と方法

対象は, 脳血管障害発症後4週間以上経過した10症例で, その内7例は脳梗塞(内1例は巨大脳動脈瘤でTrappingした症例), 3例は脳内出血であった。性別は男性8例, 女性2例で, 平均年齢65.7±9.7才であった。黄連解毒湯(ツムラー15)1日7.5gを分3で8週間連続投与した。投与開始時期は, 脳梗塞例では発症4-14週間後, 脳出血例では5-6週間後であった。臨床症状は自覚症状, 神経症状, 精神症状に分けて検討し, Xe-CTscanを用い両側半球血流量を測定した。また脳血流量に影響を及ぼす投与前後の平均動脈血圧, 血中炭酸ガス分圧を測定した。期間中は黄連解毒湯の単独投与であったが, 症例1, 2, 10ではそれ以前に他の脳循環代謝改善剤が用いられて投与4週間後も臨床症状の改善は認め

*〒818 福岡県筑紫野市大字俗明院 377-1
377-1 Zokumyoin, Chikushino, Fukuoka 818, Japan

Table I Summary of 10 patients with cerebrovascular disease.

Case	Age/Sex	Diagnosis	<Sho>	Neurological signs on onset	More than 4 weeks after, and before administration			After administration		
					Complaints	Neurol. signs	Psychiat. signs	Complaints	Neurol. signs	Psychiat. signs
1	80/M	infarction (fronto-parietal, lt)	kyo	dysarthria hemiparesis, rt	-	dysarthria hemiparesis, rt	-	-	unchanged unchanged	-
2	68/M	multiple infarctions	kyo	hemihyesthesia, lt	dizziness	-	-	improved	-	-
3	81/M	infarction (corona radiata, lt)	kyo	dysarthria hemiparesis, rt hemihyesthesia, rt	hemiparesis, rt	hemiparesis, rt hemihyesthesia, rt	-	improved	unchanged unchanged	-
4	67/F	multiple infarctions	kyo	hemihyesthesia, rt	dizziness	-	-	unchanged	-	-
5	62/M	infarction (frontal, rt)	zitsu	hemiparesis, lt hemihyesthesia, lt	hemiparesis, lt	hemihyesthesia, rt	-	unchanged	unchanged	-
6	72/M	multiple infarctions	kyo	dysarthria hemiparesis, lt hemihyesthesia, lt	hemiparesis, lt	dysarthria hemihyesthesia, lt	-	unchanged	unchanged unchanged	-
7	61/F	infarction (fronto-parietal, lt)	zitsu	consciousness dist. hemiparesis, rt	-	hemiparesis, rt	disturbance of will, spontaneity	-	unchanged	improved
8	58/M	hemorrhage (thalamus, lt)	zitsu	consciousness dist. hemiparesis, rt hemihyesthesia, rt	hemiparesis, rt	hemiparesis, rt hemihyesthesia, rt	disturbance of will, spontaneity	unchanged	unchanged unchanged	improved
9	54/M	hemorrhage (putamen, lt)	zitsu	consciousness dist. hemiparesis, lt hemihyesthesia, rt	-	hemiparesis, rt	disturbance of will, spontaneity	-	unchanged	improved
10	54/M	hemorrhage (putamen, lt)	zitsu	hemiparesis, rt hemihyesthesia, rt	hemiparesis, rt	hemihyesthesia, rt	-	improved	unchanged	-

られていなかった。

結 果

10例中6例で臨床症状の改善を認めた。脳出血3症例の内、2例では自覚症状(しびれ)、神経症状(片麻痺、知覚障害)は改善しなかったが、精神症状(意欲・自発性低下)は改善し、他の1例では神経症状(知覚障害)は改善しなかったが、自覚症状(しびれ)は改善した。脳梗塞7症例の内、2例では神経症状(片麻痺、知覚障害)は改善しなかったが、自覚症状(めまい、しびれ)は改善し、1例では神経症状(片麻痺)は改善しなかったが、精神症状(意欲・自発性低下)は改善した。他の4例では、何ら改善を認めなかった(Table I)。平均動脈血圧は投与後有意に低下していたが、血中炭酸ガス分圧は投与前後で統計学的な有意差はなかった(Table II, Fig. 1)。脳出血例の平均半球血流量は、患側 25.6 ± 6.3 ml/100 g/min, 健側 29.1 ± 6.5 ml/100 g/min と正常の50-60%に低下していたが、投与後も全例改善していなかった。脳梗塞例では、患側 35.8 ± 9.9 ml/100 g/min, 健側 32.2 ± 6.3 ml/100 g/min と

正常の70-80%に低下していたが、投与後3例で改善し、患側 37.6 ± 7.1 ml/100 g/min, 健側 33.6 ± 7.2 ml/100 g/min に増加していた。

(代表例)

症例2: 68才, 男性(虚証)。3カ月前に左半身の知覚障害で発症し、脳梗塞と診断された。その後知覚障害は消失したが、めまいが続くため来院した。CTscanで多発性脳梗塞像を認めた。投与前の半球血流量は左側 32.8 ml/100 g/min, 右側 32.3 ml/100 g/min と両側性に低下していた。投与後、めまいは改善し、半球血流量は 40.3 ml, 41.8 ml/100 g/min に増加していた(Fig. 2)。平均動脈圧は 111 mmHg から 98 mmHg に下がっていた。

症例7: 61才, 女性(実証)。動作緩慢があり、検査で左内頸動脈の巨大脳動脈瘤と水頭症が見つかった。動脈瘤のTrappingとV-P shunt後、意識障害と右片麻痺が出現した。意識障害はやがて改善したが、意欲、自発性低下は残り、寝たきりの状態であった。4週間後も症状の改善がないため投与を開始した。投与前の半球血流量は左側 14.6 ml/100 g/min, 右側 22.8 ml/100 g/min と低下していた。投与後2週間して意欲、自発性低下の改善が見

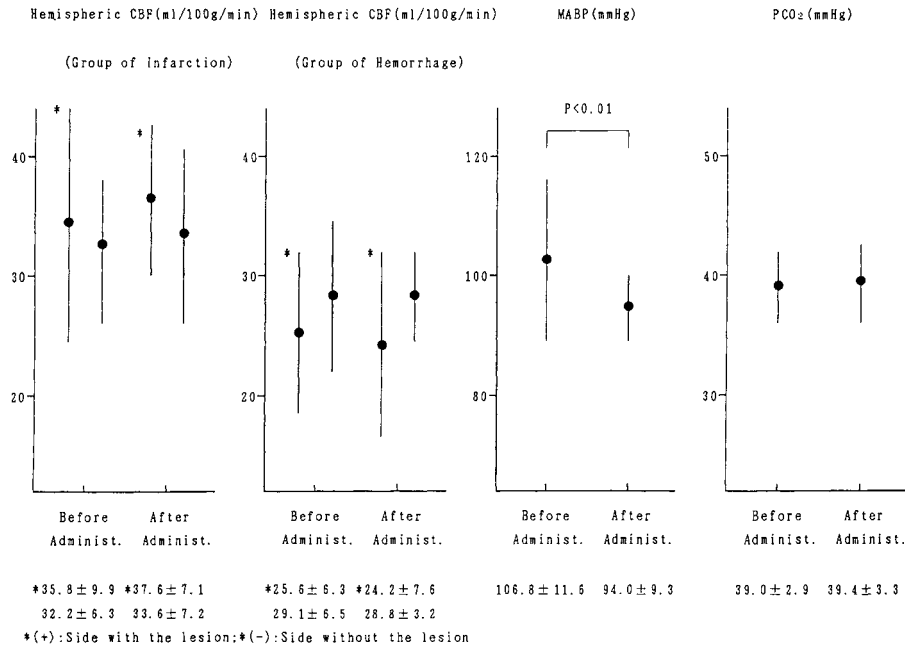


Fig. 1 Changes of hemispheric cerebral blood flow (CBF), mean arterial blood pressure (MABP) and arterial carbon dioxide pressure (PCO₂) before and after administration of Oren-gedoku-to.

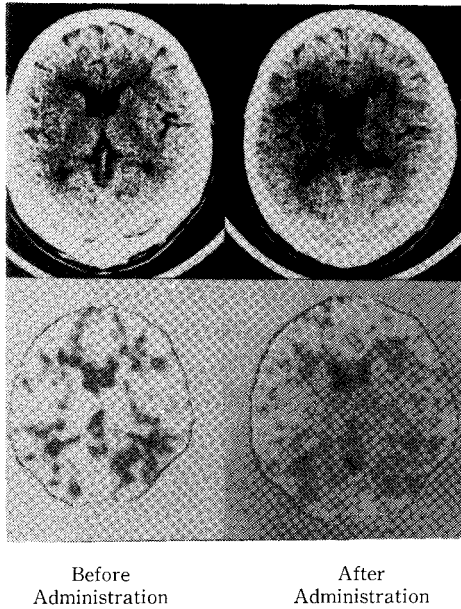


Fig. 2 Case 2. 68 year-old man with a complaint of dizziness. No neurological deficits. Multiple cerebral infarctions are noted on a CT scan (Upper). Cerebral blood flow, reduced on both sides, increased after administration of the drug (Lower). The dizziness disappeared.

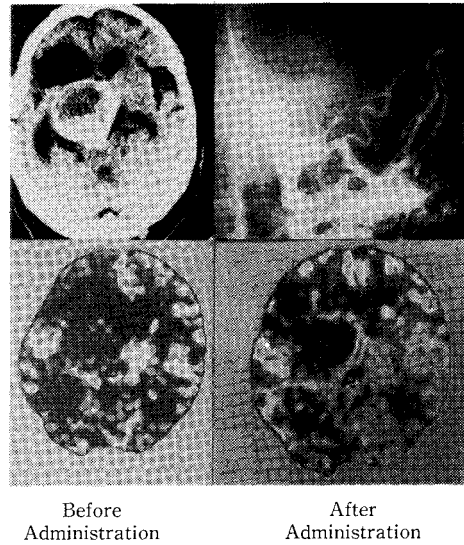


Fig. 3 Case 7. 61 year-old woman. A giant aneurysm of the left internal carotid artery and a hydrocephalus are noted (Upper). A disturbance of will and spontaneity, and a hemiparesis on the right side remained after a trapping of the aneurysm and a ventriculo-peritoneal shunting. Cerebral blood flow, reduced on both sides, increased after administration of the drug (Lower). The disturbance of will and spontaneity has improved, but the hemiparesis has not improved.

Table II Hemispheric cerebral blood flow, mean arterial blood pressure, arterial carbon dioxide pressure before and after administration of Oren-gedoku-to.

Case	Hemispheric CBF (ml/100 g/min)		MABP (mmHg)		PCO ₂ (mmHg)	
	Before Admini.	After Admini.	Before Admini.	After Admini.	Before Admini.	After Admini.
1	* 39.2 35.7	* 42.5 41.9	93	85	38	39
2	* 32.8 * 32.3	* 40.3 * 41.8	111	98	38	35
3	* 32.2 35.4	* 27.0 30.1	127	99	41	38
4	* 51.6 * 47.8	* 46.7 * 47.2	86	88	38	36
5	* 36.5 35.0	* 36.4 36.9	113	87	40	45
6	* 34.8 * 36.4	* 32.2 * 31.5	107	106	41	37
7	* 14.6 22.8	* 30.4 25.5	106	87	36	38
8	* 23.0 23.8	* 23.1 25.3	100	84	38	40
9	* 21.1 27.1	* 17.2 29.7	110	111	35	43
10	* 32.8 36.4	* 32.3 31.5	115	95	45	43
Ave. 1-7	* 35.8±9.9 32.2±6.3	* 37.6±7.1 33.6±7.2	106.8±11.6	94.0±9.3	39.0±2.9	39.4±3.3
8-10	* 25.6±6.3 29.1±6.5	* 24.2±7.6 28.8±3.2				

1. CBF, cerebral blood flow; MABP, mean arterial blood pressure; PCO₂, arterial carbon dioxide pressure; Admini., administration; Ave., average; * (+), side with the lesion; * (-), side without the lesion.
2. Hemispheric CBF: upper row, left side; lower row, right side.
3. (1-7), cases of cerebral infarction; (8-10), cases of cerebral hemorrhage.

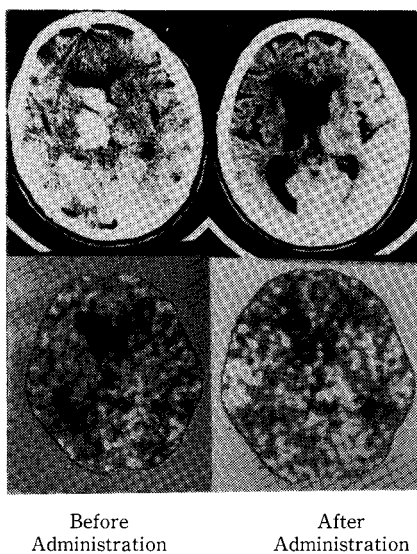


Fig. 4 Case 8, 58 year-old man. A hematoma is noted in the left thalamus on a CT scan (Upper). A disturbance of will and spontaneity, and a hemiparesis on the right side remained after a stereotactic aspiration of the hematoma. Cerebral blood flow, reduced on both sides, did not increase at all after administration of the drug (Lower). However, the disturbance of will and spontaneity has improved, although the hemiparesis has not improved.

られ、ひとりで食事ができるようになったが、片麻痺は改善しなかった。半球血流量は、30.4 ml, 25.5 ml/100 g/min に増加していた (Fig. 3)。平均動脈圧は 106 mmHg から 87 mmHg に下がっていた。

症例 8: 58 才, 男性 (実証)。意識障害, 右片麻痺・知覚障害で発症し, CTscan で左視床に出血を認めた。発症 10 日目に CT 誘導下の血腫吸引術を行った。意識障害は改善したが, 意欲・自発性低下

と動作緩慢が残り、寝たきりの状態であった。5週間後も症状の改善がないため投与を開始した。投与前の半球血流量は左側 23.0 ml/100 g/min, 右側 23.8 ml/100 g/minと低下していた。投与後2週間して意欲、自発性低下は著しく改善し、車いすでの生活が可能となった。しかし自覚、神経症状の改善はなく、半球血流量も 23.1 ml, 25.3 ml/100 g/min と変化なかった (Fig. 4)。平均動脈圧は 100 mmHg から 84 mmHg に下がっていた。

考 察

黄連解毒湯は、降圧作用⁵⁾ 血小板凝集抑制作用⁴⁾ 脂質代謝改善作用¹⁾ 等の薬理作用を有することが動物実験及び臨床例で報告されている。一方当薬剤は、最近慢性期脳血管障害症例にも用いられ、意欲・自発性低下、情緒障害、幻覚妄想等の精神症状及び頭重感、めまい、のぼせ等の自覚症状の改善に従来の脳循環代謝改善薬をしのぐ効果が認められている^{6,7)}。しかし、これら臨床経験による評価ばかりでなく基礎的研究による科学的かつ客観的評価も必要である。川島らは、正常ラットにおいて海馬領域の血流増加を、さらに脳梗塞モデルラットにおいても、脳虚血領域周辺部の血流改善を認めている^{3,4)}。一方、長澤らは脳梗塞2症例において positron emission tomography (PET) で脳代謝率の上昇を認めたことから黄連解毒湯は脳循環改善作用ばかりでなくニューロトランスミッターに関連した代謝賦活作用も有しているのではないかと述べている⁹⁾。今回の研究では、半球血流量の低下は、脳出血例が脳梗塞例より著明であったが、両側性であり、脳梗塞例では患側よりむしろ健側が著しかった。Heissらは、脳出血・脳梗塞例、発症 1, 3-5 週の脳糖代謝率を PET を用いて調べ、CT 上正常な脳組織の代謝率は、患側、健側共に低下し、脳出血例が脳梗塞例より著明であったと述べている²⁾。その低下は、3-5 週後、臨床症状の改善にもかかわらず進行しており、このような広汎な metabolic deactivation が、意識・知能障害といった非局所症状を生み出しているのかもしれないとも述べている。黄連解毒湯投与後、平均動脈圧は有意に下がったが、半球血流量は上昇か不変であった。このことは脳血管障害症例では高血圧コントロールにおける血圧下降が脳血流量を減少させ、症状の増悪を招く危険があることから¹⁰⁾ 理想的な降圧剤の一つである。一方臨床症状は、脳出血症例 3 例全例で、脳梗塞 7 例の内 3 例で、精神、自覚症状の改善をみたが、神経症状は改

善していなかった。しかし、脳出血例では、臨床症状の改善にもかかわらず、脳血流量低下は全く改善しておらず、脳梗塞例でも、症例 1 では脳血流量は増加しているにもかかわらず、神経症状の改善はなく、症例 3 では脳血流量は増加していないにもかかわらず、自覚症状は改善している。このような脳血流量と臨床症状の改善の不一致は、広範な脳循環代謝障害が神経症状といった局所症状よりも自覚症状や精神症状といった非局所症状の原因となっていることを示唆しているのかもしれない。我々は、先の研究で、脳出血例の脳血流量を急性期から慢性期にかけて測定した結果、脳血流量低下は慢性期まで遷延していた¹¹⁾ さらにこのような症例に脳循環改善剤 BV-26-723 を投与したところ、脳血流量は脳梗塞例程改善していなかった¹²⁾。このようなことから、脳出血にかぎらず脳梗塞でもその慢性期の病態像は、局所的な循環障害ばかりでなく、破壊された神経組織から波及していく diachisis による脳代謝障害も加味していると考えられる。この代謝障害は、脳循環障害が一時的である脳梗塞より脳出血でより強いのかも知れない。従来の脳循環代謝改善薬の臨床効果が脳出血よりも脳梗塞で強調されているのに反し、黄連解毒湯の脳出血における効果は特異的である。長谷川も黄連解毒湯の有用性は、頭蓋内出血が脳梗塞や一過性脳虚血発作よりも高いとしている⁸⁾。つまり長澤らが言うように脳循環改善作用よりもむしろ脳代謝賦活作用が強いのかも知れない。今後脳循環及び脳代謝両面からの研究が待たれる。

文 献

- 1) 原中留荷子, 長谷川律子, 小曾戸洋, 他: 八味地黄丸, 柴胡加竜骨牡蛎湯, 大柴胡湯, 黄連解毒湯エキス の動脈硬化に及ぼす影響に関する実験的研究. 和漢医薬学会誌 3 (1), 51-57, 1986.
- 2) W.-D. Heiss, C. Beil, G. Pawlik, et al.: Nontraumatic intracerebral hematoma versus ischemic stroke: regional pattern of glucose metabolism. *J. Cereb Blood Flow Metabol.* 5 (Suppl), 5-6, 1985.
- 3) 川島孝一郎, 小暮久也: 黄連解毒湯の脳血流増加作用. 現代医療学 5 (2), 250-253, 1989.
- 4) 川島孝一郎, 長澤治夫, 小暮久也: 黄連解毒湯長期投与における脳循環への影響. 和漢医薬学会誌 4, 481, 1987.
- 5) 丸山征郎: 漢方薬の抗凝固・抗血小板作用. 現代医療学 5 (1), 254-259, 1989.
- 6) 丁宗鉄: 黄連解毒湯の薬理作用—降圧作用とその活性成分. 現代医療学 5 (2), 290-296, 1989.
- 7) 大友英一: 黄連解毒湯の脳血管障害に対する効果, 荒木五郎(編): 高齢者の脳血管障害後遺症と漢方. 医薬ジャーナル社, 大阪, pp. 106-114, 1991.

- 8) 長谷川恒雄：黄連解毒湯の脳血管障害後遺症に対する効果。荒木五郎(編)：高齢者の脳血管障害後遺症と漢方。医薬ジャーナル社，大阪，pp.124-131, 1991.
- 9) 長澤治夫，小暮久也：脳血管障害と和漢薬。神経精神薬理 **12**, 201-208, 1990,
- 10) 吉永真也，木村雅人，田中達朗，他：高血圧患者における Nicardipine 内服投与の脳血流量に及ぼす影響。診断と治療 **79**, 2686-2690, 1991.
- 11) 吉永真也，木村雅人，田中達朗，他：高血圧性被殻出血症例の Xe-CTscan による経時的脳血流量測定—急性期から慢性期にかけて—。CT 研究 **12**, 299-304, 1990.
- 12) 吉永真也，田中彰，平川俊彦，他：脳卒中症例における BV26-723 の局所脳血流量に及ぼす影響。Prog. Med. **9**, 2862-2867, 1989.