

氏 名 (本籍)	藤 田 桂 史 (茨 城 県)		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	博 乙 第 2479 号		
学位授与年月日	平成 22 年 2 月 28 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	<b>The efficacy of keishibukuryogan, a traditional Japanese herbal medicine, in treating cold sensation and numbness after stroke: Clinical improvement and skin temperature normalization in 22 stroke patients</b> (脳卒中後の冷えとしびれに対する和漢薬「桂枝茯苓丸」の治療効果：脳卒中患者 22 名における臨床的改善と皮膚温正常化について)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	玉 岡 晃
副 査	筑波大学教授	博士 (医学)	前 野 哲 博
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	松 下 昌之助
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	三 島 初
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	磯 部 智 範

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

冷感としびれは脳卒中後の感覚性後遺症として知られている。原因として中枢自律神経線維網の障害が報告されており、脳卒中により中枢自律神経線維網が障害されると、血管運動神経系を介した慢性虚血のため患肢は冷え、末梢神経障害による冷感やしびれを生じ得る。

桂枝茯苓丸は末梢の冷えや虚血に処方する漢方製剤であるが、脳卒中による患肢の冷えや虚血に対する使用報告はない。本研究では、脳卒中後の冷感としびれに対する効果を皮膚温測定により検討した。

### (対象と方法)

患肢の冷感もしくはしびれを訴え、患肢皮膚温が健側より低く、足背もしくは骨動脈を左右差なく触知する脳卒中患者 22 名の 32 患肢 (冷感 21 肢、しびれ 31 肢) を対象とした。男性 13 名、女性 9 名、平均年齢 59 歳 (26-76 歳) であった。発症年月日が明らかな 19 名は発症から平均 17 ヶ月 (3 ~ 42 ヶ月) 経過していた。発症年月日が明らかなでない 3 名の内、2 名は 2 年以上経過しており、1 名は 15 年以上経過していた。病型は脳梗塞 10 名、脳出血 12 名であった。病変部位は大脳皮質 3 名、大脳基底核 7 名、内包 1 名、視床 9 名、橋 1 名、延髄 1 名であった。

桂枝茯苓丸を 2.0 ~ 6.0g/ 日で投与し、常用薬は継続した。常用薬の内訳は、降圧剤 15 名、抗血小板剤 9 名、抗てんかん剤 4 名、抗うつ剤 5 名であり、観察期間中の内服薬変更はなかった。

冷感としびれは、Visual Analogue Scale (VAS) で評価し、投与前と 4 週後および 8 週後を比較した。血圧、心拍数、腋窩温、手背もしくは足背の皮膚温を安静臥床 20 分後に測定した。皮膚温に影響し得るため室温を測定し、冷感としびれは寒暖により変動し得るため日本気象庁が発表した検査日の日平均気温を調べた。

統計解析は投与前と 4 週後および 8 週後を Wilcoxon signed-rank test で比較、両側 P 値 < 0.05 で有意差有

りとした。

#### (結果)

日平均気温、腋窩温、心拍数、拡張期血圧は、4 週後、8 週後ともに有意な変化はなく、8 週後の収縮期血圧は投与前に比して有意に低下した。4 週後の室温は投与前に比して有意に低かった。健側皮膚温は4 週後、8 週後ともに投与前に比して有意な変化を認めなかったが、患肢皮膚温は4 週後、8 週後ともに投与前に比して有意に上昇し、患側と健側の皮膚温差は有意に縮小した。冷感としびれは4 週後、8 週後とも有意に改善した。

#### (考察)

本研究結果は、桂枝茯苓丸により室温に関係なく患肢皮膚温が正常化し、冷感としびれが寒暖の影響なく改善したことを示している。

桂枝茯苓丸は、桂皮、桃仁、牡丹皮、芍薬、茯苓で構成され、薬理作用として血流速度上昇、赤血球変形能亢進、動脈拡張、血液粘度低下、血小板凝集抑制、赤血球凝集抑制、ヘマトクリット低下が報告されている。構成生薬では、桂皮、牡丹皮、芍薬に APTT 延長作用、桂皮、芍薬に動脈拡張作用、桂皮、桃仁、牡丹皮、芍薬に血小板凝集抑制作用が報告されている。線溶系に対して桃仁、茯苓は亢進作用、桂皮、牡丹皮、芍薬は抑制作用が報告されているが、桂枝茯苓丸の生体内での線溶系への作用は明らかではない。薬効成分では、牡丹皮と芍薬に含まれる paeonol と paeoniflorin は血小板凝集抑制作用と血液凝固抑制作用、桃仁の triolein は血液凝固抑制作用、桂皮の cinnamic acid は血管内皮依存性血管拡張作用、cinnamaldehyde は血管内皮依存性および非依存性血管拡張作用、芍薬の paeoniflorin、paeonidanin、galloylglucose は血管内皮依存性血管拡張作用が報告されている。神経血流低下が関与する糖尿病性ニューロパチーで血流改善による末梢神経伝導速度の改善が報告され、皮膚温と末梢神経伝導速度に正の相関が報告されている。本研究では桂枝茯苓丸による末梢血流増加とそれに伴う皮膚温上昇が末梢神経障害を改善し、冷感としびれが軽快したと推察される。一方、健側は恒常性機能により皮膚温が上昇しなかったと思われる。

抗てんかん剤で GABA 作動性活性を有するガバベンチンや抗グルタミン作動性活性を有するラモトリジン、抗うつ剤でノルエピネフリン再取り込み阻害活性を有するアミトリプチリンは脳卒中後の中枢性疼痛を軽減する作用が報告されている。しかし、桂枝茯苓丸もしくはその成分にこれらの薬理活性の報告はなく、末梢血流改善が桂枝茯苓丸の主作用と考えられる。

本研究で推察された桂枝茯苓丸の薬理作用を確認するためには、末梢血流測定や神経伝導速度測定、皮膚血管系自律神経機能評価を含めた検討を要する。しかし、本研究は、脳卒中後の冷感としびれに対して桂枝茯苓丸を投与した初めての報告である。

#### (結論)

桂枝茯苓丸は、脳卒中後の冷感としびれに対し、治療の一助となり得る薬剤である。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、脳卒中後の冷えとしびれに対する「桂枝茯苓丸」の治療的試みを課題としており、その知見が実際の臨床応用に結びつく可能性があり、価値ある論文内容であると評価された。しかしながら、臨床研究のデザインや結果の解釈等に関して問題点が指摘され、今後の課題とすることが要望された。具体的には、説明と同意の必要性、対象群の均質性の問題点、対照群設定の必要性、クロスオーバー法の考慮、客観的指標の意義、薬剤投与量の不均一性等に関するものであった。改訂された最終稿において有効数字等指摘された論文上の批評点は改善されている。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。