

第55回日本東洋医学会学術総会
教育講演

糖尿病の治療戦略と漢方

佐藤 祐造

愛知学院大学心身科学部健康科学科，愛知，〒470-0195 日進市岩崎町阿良池12

The Treatment Strategy for Diabetes Mellitus by Kampo Medicine

Yuzo SATO

Department of Health Science, Faculty of Psychological and Physical Sciences, Aichi Gakuin University 12 Araiike, Iwasaki-cho,
Nisshin-shi, Aichi 470-0195, Japan

糖尿病の治療戦略と漢方

佐藤 祐造

愛知学院大学心身科学部健康科学科, 愛知, 〒470-0195 日進市岩崎町阿良池12

The Treatment Strategy for Diabetes Mellitus by Kampo Medicine

Yuzo SATO

Department of Health Science, Faculty of Psychological and Physical Sciences, Aichi Gakuin University 12 Araiike, Iwasaki-cho, Nisshin-shi, Aichi 470-0195, Japan

Abstract

Recently in Japan, the numbers of diabetic patients have been increased to 7.4 million and to 16.2 millions if the subjects of impaired glucose tolerance are added. Most Japanese diabetic patients are type 2 (non-insulin dependent). Decreased secretion of insulin and insulin resistance play important roles on the occurrence and progression of type 2 diabetes.

Long-established systems of traditional medicine have evolved from systematic recordings of human evidence for more than 3 thousands years. In addition the traditional Chinese medicinal philosophy is one of the oldest medical sciences in the world and has a long-standing history in the usage of herbal medicinals. Nowadays the use of complementary/alternative medicine and especially the consumption of botanicals has been increasing rapidly worldwide.

1. Clinical Studies

The management of diabetic neuropathy is one of the most difficult clinical problems. Among 65 patients with diabetic neuropathy who suffered from numbness of lower extremities 43 (66.2%) experienced some degree of improvement after oral administration of Goshajinkigan (GJG). Following our first report, more than 10 papers were published in Japan and almost same results were obtained. In a well-controlled comparative study, the efficacy of GJG and mecobalamin in diabetic neuropathy was estimated. After oral administration of GJG, the general improvement rate was 80.0%, while it was 48.1% in mecobalamin. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.01$). These results suggested that GJG is a useful medicine for amelioration of numbness due to diabetic neuropathy.

2. Animal experimental studies

Regular physical training has been known to be beneficial in the prevention and the treatment of life-style related diseases such as type 2 diabetes. However, it is very difficult for diabetic patients to continue physical exercise training for a long time. Troglitazone has insulin-sensitizing actions but it withdrew because of severe fatal hepato-toxic actions. Therefore development of insulin-sensitizing medicine without significant side-effects have been expected.

Chinese herbal medicine has less frequent side effects when compared to modern western medicine.

In the present study, the effect of GJG on insulin resistance in streptozotocin (STZ, 50mg kg⁻¹ BW, ivy.)-induced diabetic rats was examined by means of the euglycemic clamp procedure.

The improvement of impaired insulin action in STZ-diabetic rats by single and repeated administration of GJG may be due, at least in part, to enhance insulin signaling, and subsequent ameliorated production of NO.

In conclusion,

(1) Diagnosis and primary treatment to reduce blood glucose including diet, exercise, oral hypoglycemic agents and insulin should be practiced by western style medical sciences. (2) Kampo medication is useful for the prevention and treatment of diabetic complications. (3) Kampo medicine has the possibility of prevention of type 2 diabetes.

Key words : diabetes, diabetic neuropathy, numbness, euglycemic clamp, insulin action

要旨

糖尿病の漢方治療について

1) 糖尿病と合併症, 2) 糖尿病診療における漢方薬の果たす役割, 3) 糖尿病神経障害の治療と漢方薬の役割: 臨床的研究, 4) インスリン抵抗性と漢方薬: 動物実験的研究, 5) 結語: 糖尿病における漢方薬の適応, の項目で, 20年間にわたる私共の臨床的研究成績の一部および最近, 名古屋大学大学院医学系研究科健康・スポーツ医学分野の大学院生と実施した動物実験成績を紹介した。

1. 臨床的研究

1) 牛車腎気丸は糖尿病神経障害に由来するしびれを中心とした愁訴の改善に有用である。

2) 牛車腎気丸の有用性のメカニズムに関して①アルドース還元酵素阻害作用, ②皮膚血管拡張に由来する皮膚温上昇, ③末梢血管拡張作用にはNOが関与している, 等の客観的evidenceが報告されている。

2. 動物実験成績

1) 覚醒下正常血糖クランプ法を用いた私共の検討成績によれば, 牛車腎気丸は単回投与でも, 長期間投与(7日間)によってもストレプトゾトシン(STZ)糖尿病ラットのインスリン抵抗性を改善させる。しかし, NO合成阻害薬であるL-NMMA同時投与により, その効果が消失することから, NOの関与が想定されている。また, インスリンシグナル伝達系の関与も明らかとなっている。

2) 桂枝加朮附湯についても同様の検討を行ったが, インスリンシグナル伝達経路(牛車腎気丸と一部異なる)を介したインスリン抵抗性改善を認めている。

結語

糖尿病における漢方医学的診療は次のように行うべきと考える。1) 西洋医学的診断・治療を活用する。2) 漢方薬は合併症の早期治療と進展防止に有用である。3) 漢方薬は糖尿病(2型)発症予防に有用である可能性がある。

キーワード: 糖尿病, 糖尿病神経障害, しびれ, 正常血糖クランプ法, インスリン作用

渡辺 教育講演1ですが, 「糖尿病の治療戦略と漢方」ということで, 佐藤祐造先生にお話しいただきます。1998年に「朝日新聞」の第1面で日本の糖尿病患者の数が690万人という数を見たときには大変驚いたのですが, 最近の調査では, さらに50万人増えて740万人, 予備軍を含めれば1620万人という驚異的な数字になっております。まさにこの国民病ともいえる糖尿病に対して漢方は何ができるかということが問われているのですが, 今日, 佐藤先生からそうしたエビデンスを含めてお話しただけだと楽しみにしております。

佐藤先生のご略歴ですが, ここに書いてありますので簡単に, といっても非常に長いのですが, 昭和40年名古屋大学医学部をご卒業。1年間のインターン終了後第三内科の大学院に入学。昭和56年名古屋大学総合保健体育科学センター助教授, 昭和62年には同センターの教授。平成16年の4月に名古屋大学名誉教授とともに愛知学院大学に籍を移されまして, 心身科学部健康科学科の教授となられております。ご専門は内科, 糖尿病学, 殊に運動療法, 血管障害について。学会活動ですが, 日本東洋医学会, 日本糖尿病学会, 日本体力医学会理事のほか, 糖尿病学会の編集委員長, また日本東洋医学会の編集委員長として, 昨年, 『入門漢方医学』の出版にご尽力されたことは皆様よくご存じだと思います。

私も実は内分泌の教室におりまして, 佐藤祐造先生といいますと, 運動療法の大家というイメージだったのですが, 恐らく牛車腎気丸の研究から漢方に傾倒されたと理解しております。本日は, 最近のエビデンスとともに先生のご研究の一部をご披露いただけるということですので, 楽しみにしております。よろしく申し上げます。

佐藤 ご紹介いただきました愛知学院大学の佐藤でございます。東洋医学会の若手のホープというか, 第一人者の渡辺先生にご司会をたまわりまして, 大変光栄に存じます。また, こういう教育講演の機会をお与えいただきました石橋会長, 杉山準備委員長に厚く御礼申し上げます。

私は, たまたま1984年に牛車腎気丸が糖尿病神経障害に由来するしびれに効くということ, たしか和漢医薬学会で発表させていただいて, それを「臨床と研究」に載せたわけですが, 日本東洋医学会はそのあとに入会させていただいたわけですが, 入会後ちょうど20年ということで, そのときに教育講演をさせていただき, 大変光栄に存ずる次第です。

「糖尿病治療戦略と漢方」という題名ですが, 先生方すべてが糖尿病のご専門というわけではないと思いますので, 簡単に糖尿病とその合併症についてご紹介申し上げ, それから糖尿病診療における漢方薬の果たす役割を, 私のわかる範囲内ですけれども

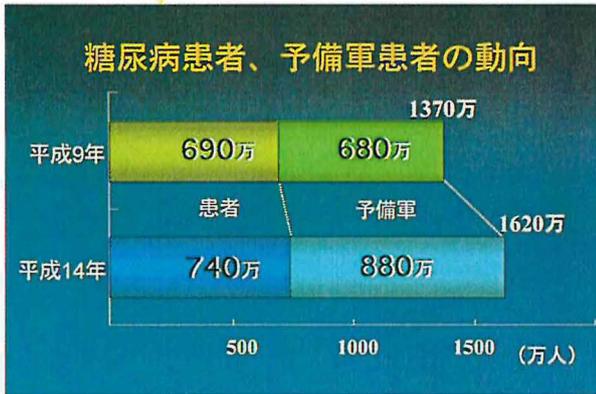


図 1

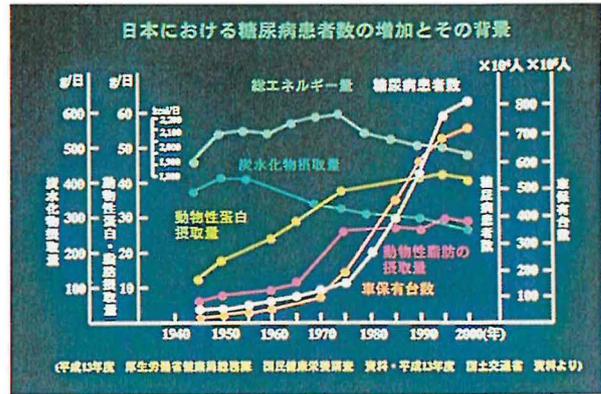


図 2

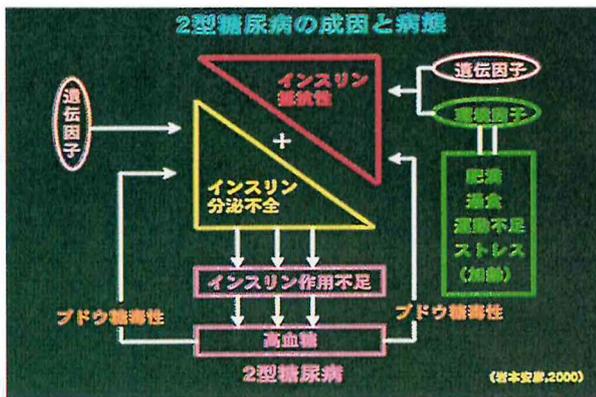


図 3

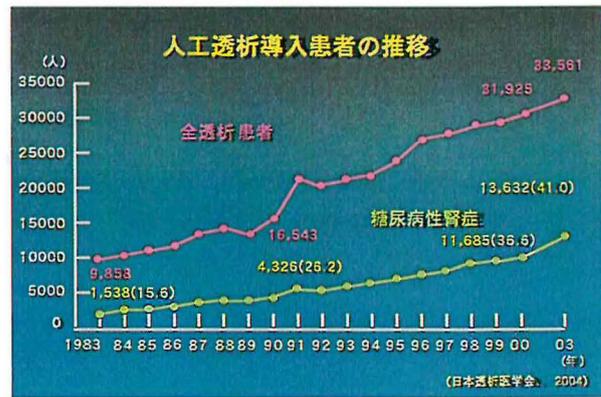


図 4

考えまして、それから、先ほどご紹介いただきました糖尿病神経障害の治療と漢方薬の役割ということで、私どもの臨床的な研究成績、それから、名古屋大学大学院健康スポーツ医学分野において40人ほど学位を取得するよう指導したわけですが、その一部、大学院生等がやってくれたインスリン抵抗性と漢方薬に対する動物実験成績、それから最終的に結語ということで、糖尿病における漢方薬の適用という順序でお話をさせていただきます。

1. 糖尿病と合併症

まず初めに、糖尿病の概要ですが、今ご紹介がありましたように、糖尿病の患者さんは5年間で50万人、予備軍が200万人、両方合わせると250万人が5年間で増えているということです(図1)。なぜ増えているかということについては、食事性の要因としては動物性のたんぱく、動物性の脂肪が多いということと、それから、車の保有台数に象徴される運動不足が関係しているわけです(図2)。

糖尿病は、ご承知のようにインスリンが出なくなってしまう1型の糖尿病と、2型の糖尿病に分類されます。我が国で多いのは2型の糖尿病ですが、

2型糖尿病の場合には、インスリン分泌の低下とインスリン抵抗性がいろいろな割合で起きてきます。インスリン分泌低下というのは遺伝的な要因が大きいのですが、インスリン抵抗性に対してはいろいろな生活習慣要因が関係しています(図3)。

私は、糖尿病の分野では糖尿病の運動療法ということで運動によるインスリン抵抗性改善を中心に研究させていただいているのですが、私どもの動物実験成績で幾つかの漢方薬でこのインスリン抵抗性を改善させることができるというエビデンスを見だしています。そうしますと、後ほど申し上げますが、漢方薬を投与することによって糖尿病の治療ができる、さらには予防ができるということになるわけです。

糖尿病は大変恐ろしい病気で、網膜症では、年間3500人ぐらい糖尿病で失明します。

先週日本透析学会がありました。透析に関する集計結果を名古屋大学の腎臓研究室の湯沢講師から教えていただきましたが、新規の導入患者さんがどんどん増えています。その中で、糖尿病性腎症に基づくものが実に41%。3年前に比べて、比率、絶対値

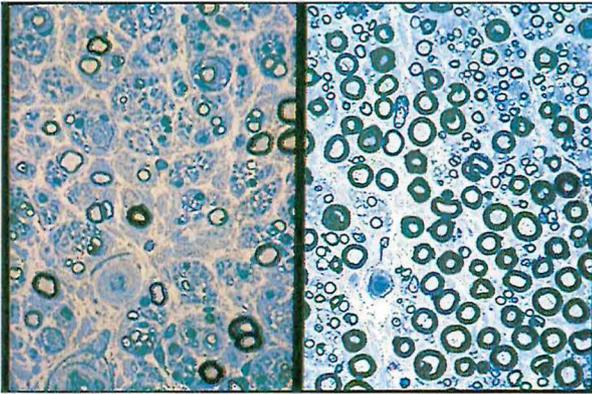


図 5



図 6

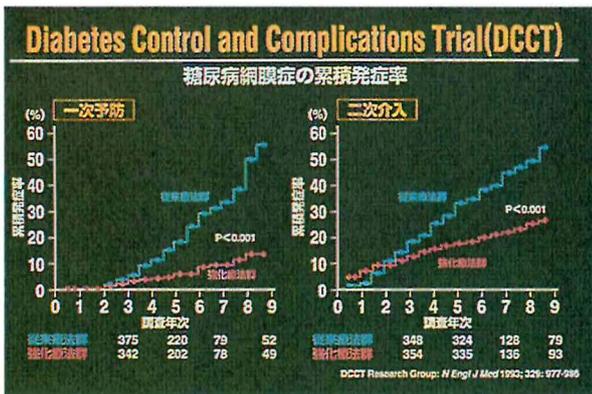


図 7

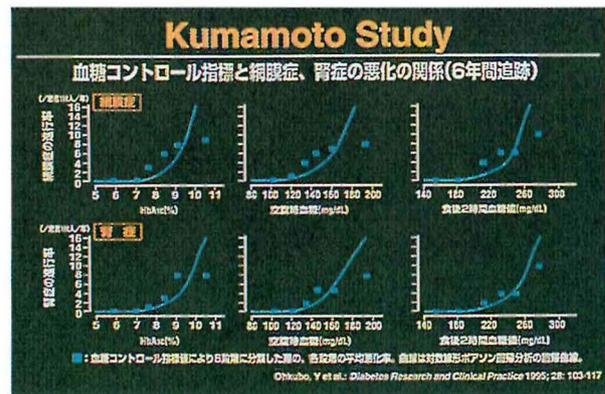


図 8

も非常に増えています(図4)。透析医療というのは、一人550万円とも600万円とも医療費がかかるということが言われていますので、やはり少しでも透析導入を減らすようにするということが大切だと思っています。

このスライドは糖尿病神経障害の神経生検所見です(図5)。コントロールに比べて糖尿病の患者さんでは明らかに大口径線維が減っているということがお分かりいただけると思います。

もう1つは、神経の血管(vasa nervorum)ですが、非常に壁が厚くなって、内腔が狭くなっているという所見です。すなわち、高血糖に基づく代謝異常によって神経線維そのものがやられる、もう一つは神経の血管がやられる。したがって、糖尿病性神経障害の治療には、高血糖の是正と、血管を広げる、神経の虚血を是正することが必要になるわけです。

糖尿病では脳動脈硬化(脳卒中)や糖尿病性壊疽もおこります(図6)。このように、糖尿病は頭から足の先までどこに合併症が起きるか分からない、大変恐ろしい病気だということがお分かりいただけると思います。

糖尿病に対してはいろいろな大規模研究が行われており、これは1型糖尿病に対してのアメリカの研究で、従来型のインスリン治療よりは血糖コントロールを非常に厳密に行う、強化インスリン療法では明らかに糖尿病の合併症の起こり方が少ないということが明らかになっています(DCCT研究)(図7)。

Kumamoto Studyは七里名誉教授が熊本大学で行われた研究です。2型糖尿病に対して1日4回インスリンを射つということですが、やはり血糖値が高い、それからヘモグロビンA1cが高い症例に網膜症、腎症が多いということが分かっています(Kumamoto研究)。したがって、高血糖が原因である、高血糖の是正が大切であるということがお分かりいただけると思います(図8)。

まとめますと、糖尿病神経障害の場合には、高血糖が問題である。高血糖でなぜ問題があるかといいますと、たんぱく質が糖化する、Glycated proteinができます。また、ソルビトール代謝経路の亢進や、ミオイノシトールの細胞内取り込みが減少します。さらに、先ほどの神経組織のバイオプシーの標本でも見ていただいたと思いますけれども、虚血が関係

表1

糖尿病性神経障害の成因	
1.	高血糖による機能性蛋白の糖化促進
2.	高血糖に直接付随する代謝異常
a)	ソルビトール代謝経路の亢進
b)	ミオイノシトールの細胞内取り込みの減少
3.	糖尿病性細小血管障害による神経組織の虚血

表2

代表的な糖化蛋白	
1)	ヘモグロビン (RAHBAR, 1968)
2)	コラーゲン (関節・胎盤・皮膚・腎・腱・大動脈・冠動脈・神経・肺) (ROBINS, et al., 1976)
3)	赤血球細胞膜蛋白 (BAILEY, et al., 1978)
4)	水晶体蛋白 (STEVENS, et al., 1978)
5)	血漿蛋白 (McFARLAND, 1984)
6)	LDL-アポ蛋白 (WITZUM, et al., 1984)
7)	酵素蛋白 (?)

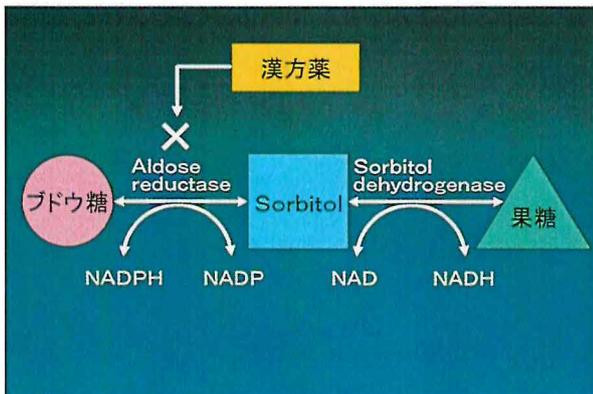


図9

表3

糖尿病性神経障害の治療	
1.	高血糖の是正
a)	絶対的あるいは相対的インスリン不足の解消
b)	末梢組織におけるインスリン抵抗性の改善
2.	高血糖に伴う代謝異常の是正
a)	ソルビトール代謝経路のブロック
3.	神経内虚血の是正
4.	ビタミン製剤の投与
5.	自覚症状軽減の為の対症療法

します (表1)。

糖化たんぱくの代表例です (表2)。ヘモグロビン A1c は現在血糖のコントロールの指標に使われています。このようにいろいろたんぱく質が変性します。そして、糖尿病で妊娠異常が起きることはよく知られていますが、胎盤のコラーゲンが変化します。したがって、胎盤の機能が低下していろいろなことが起きてくると考えられています。

これはポリオール経路の説明ですが (図9)、血糖値が非常に高くなる。ですから、空腹時血糖が180以上というような高い状態ですと、アルドース還元酵素というものが働き、ソルビトールができます。ソルビトールというのは細胞膜を通しません。ソルビトールがどんどんできると、浸透圧が非常に高くなり、細胞膜を破壊する。さらには析出してきて、それで細胞を破壊するということになるわけです。ですから、この経路をシャットアウトするというのが一つの治療法になります。

したがって、糖尿病の治療ですが、とにかく高血糖を治すということが大切です。しかしながら、私の患者さんでもなかなかよくなりません。そのよ

うなときには、ソルビトール代謝経路をブロックするというのも一つの対処方法です。また、虚血を是正するというのも大切です。ですから、高血糖を是正する、それからソルビトール代謝経路、虚血の是正ということです (表3)。

血糖値の是正、すなわち糖尿病の治療方法ですが、食事療法、運動療法というのは非常に大切です。運動することによってインスリン抵抗性を改善させ、それからもちろん食後の血糖値が急に上昇するということを防ぐこともできます。食事も、適度に制限するということが大切です。

しかしながら、インスリン分泌能が低下している場合には、患者さんはそういうときには、「もう一週頑張ります」とか「もう一月頑張ります」というようなことをおっしゃられますけれども、幾らまじめに食事療法をやる、運動療法をやっても、血糖コントロールが良好にならない場合には、お薬を用いて、血糖値の改善を図るということです。

我々が医師になったころには、SU薬とビグアナイド薬だけでしたが、最近はインスリン抵抗性改善薬やαグルコシダーゼ阻害薬、さらには、グリニ

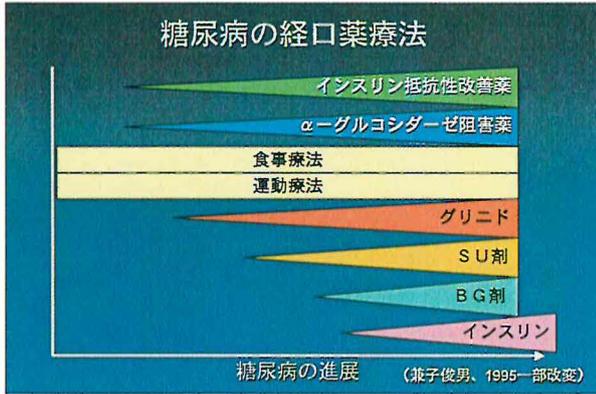


図10

消渴小便利淋病脈證并治第十三
 脈證九條 方六首
 脈證之為病消渴氣上衝心中疼熱飢而不欲食食即吐下之不肯止○寸脈浮而遲法即為產虛即為勞虛則衛氣不足然則氣竭喘急脈浮而數浮即為氣數即為消渴而太監一作氣虛則波數波數即為脈數相搏即為消渴
 男子消渴小便反多以飲一斗小便一斗腎氣丸主之方見前
 脈浮小便不利微熱消渴者宜利小便發汗五苓散主之方見
 湯飲散水入則吐者名白水瀉五苓散主之方見

図11

表4
 糖尿病の治療方針(東西の対比)

西洋医学(血糖の重視)	漢方(血糖は重視しない)
1 食事療法	1. ?
2 運動療法	2. ?
3 薬物療法	3 薬物療法
a 血糖を下げる	証に従い、症状を重視して漢方を選ぶ
① インスリン	なかでも駆瘀血剤が好んで採用される
② 経口血糖降下薬	口渴を除去するのに有効がある
スルフォニル尿素(SU)系	(e.g. 白虎加人参湯)
ビグアナイド(BG)系	また、合併症の予防、治療のために、
グリニド	漢方薬を投与する。
αG剤	(e.g. 牛車腎気丸、柴苓湯)
チアゾリジン誘導体	
b その他(おもに合併症に対するもの)	
ビタミン剤(B, B ₁₂ , ニコチン酸)	
B ₆ , B ₁₂ パントテン酸, E)	
血管拡張剤	
微小循環改善剤	
脂質代謝改善剤	

(編原、1983 一部改変)

腎気丸方
 乾地黄 八兩 薯蕷 四兩 山茱萸 四兩
 澤瀉 三兩 茯苓 三兩 牡丹皮 三兩
 桂枝 一兩 附子 炮 一兩
 右八味末之煉蜜和丸梧子七酒下十五丸再服至二十五丸再服

図12

ドというのは、まだ一月前ぐらいにも新しい「ミチグリニド」というものが従来の「ナテグリニド」に加えて発売されましたけれども、いろいろな薬剤が市販に供されています(図10)。

ということで、血糖値の是正を図るということが必要ですが、経口血糖降下薬でよくならないときにはインスリンを使うこととなります。もちろん1型糖尿病のときには始めからインスリンを使います。いずれにしても、このような原則は現在のところ必ず守らなければならないと思います。

2. 糖尿病診療における漢方薬の果たす役割

そこで、糖尿病診療における漢方薬の果たす役割ということで、私の考え方を申し上げたいと思います。

これは、湯原先生が以前に提示されたものを少しバイズしたのですが、やはり診断の段階、それから治療の段階でも基本的に血糖を重視することは必要です。今申し上げましたように、血糖値を下げるには、いろいろなお薬のほかにインスリンがある。さらには、このようないろいろな対症療法がある。さらには、アルドーズ還元酵素の阻害薬

(ARI) というものもあるわけです。

しかしながら、それではなかなかうまくいかないという事例も多いわけで、そういう場合には、ここに書いてありますように、証に従い、症状等も重視して、いろいろな薬方を選ぶ。駆瘀血剤なども使われますし、白虎加人参湯などは口渴を除去するのにも効果があります。それから、合併症の予防治療のために漢方薬を投与する。例えば牛車腎気丸のようなものを投与するということが大切です(表4)。

張仲景先生がもともと報告された本がありましたのでスライドにしましたが、漢方の古典によりますと、糖尿病につきましては、「男子消渴、小便反多、以飲一斗、小便一斗、腎気丸主之」ということが書いてあります(図11)。証は当然のことながら重視しなければなりません。これは腎気丸という薬方ですが現在八味地黄丸として使われているものです。ということで、古典に記載されています(図12)。

エキス剤を使って実施しました私どもの治療成績をご紹介させていただきたいと思います。

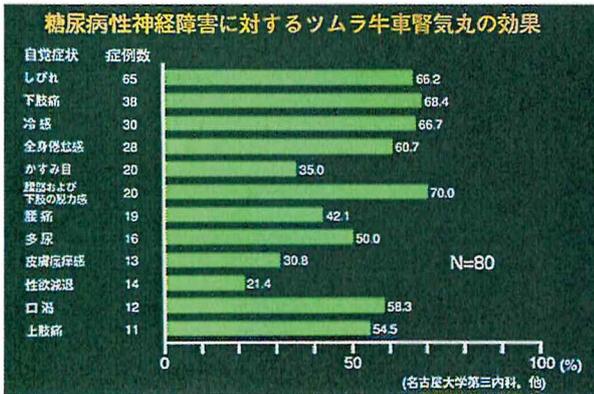


図13

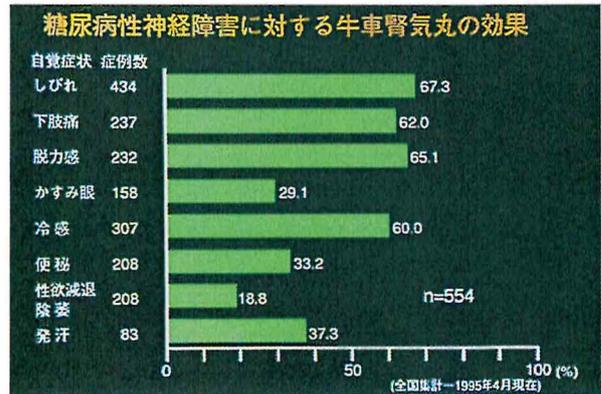


図14

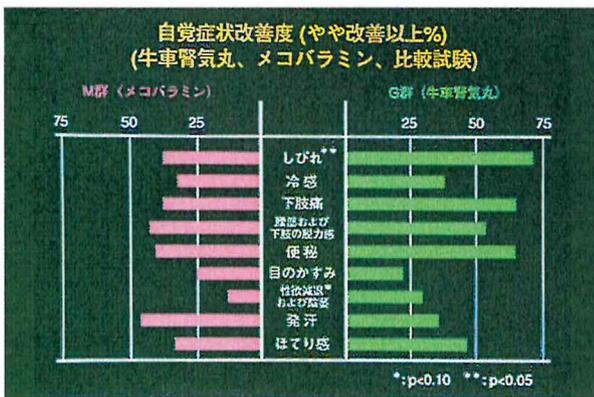


図15

表5

地黄	血糖降下作用 / 血液凝固抑制作用 / 利尿作用 / 緩下作用
山茱萸	抗糖尿病作用 / 抗アレルギー作用 / 免疫賦活作用
山薬	男性ホルモン増強作用
沢瀉	利尿作用 / 抗脂肪肝作用 / コレステロール血症の改善作用 / 血液凝固抑制作用
茯苓	利尿作用 / 抗胃潰瘍作用 / 血糖降下作用 / 血液凝固抑制作用 / 免疫賦活作用
牡丹皮	鎮痛・鎮静作用 / 抗炎症作用 / 抗アレルギー作用 / 免疫賦活作用 / 脂肪分解抑制作用 / 血小板凝集抑制作用 / 月経困難症改善作用 / 抗菌作用・抗ウイルス作用
桂皮	解熱作用 / 鎮痛・鎮痙作用 / 末梢血管拡張作用 / 抗血栓作用 / 抗炎症・抗アレルギー作用 / 抗菌作用 / 脂肪分解阻害作用 / 利尿作用
附子	鎮痛作用 / 強心作用 / 血管拡張作用 / 肝臓での蛋白質合成促進作用 / 抗炎症作用 / 抗ストレス潰瘍作用
車前子	インターフェロン誘起作用 / 利尿作用
牛膝	抗アレルギー作用 / 利尿作用

(TSUMURA Medical Today 2003)

3. 糖尿病神経障害の治療と漢方薬の役割

先ほどの腎気丸（八味地黄丸）に牛膝と車前子を加えた10種類の生薬が入っております牛車腎気丸を糖尿病神経障害を有する症例に投与しました。この結果は1984年に「臨床と研究」、それから「和漢薬学会雑誌」にも掲載されています。糖尿病神経障害の患者さん80例に牛車腎気丸のエキス剤を12週間以上投与して、自覚症状、臨床検査成績を比較しました。

80例の自覚症状の集計ですが（図13）、80例の中でしびれを訴えられた方が65例いらっしゃいました。それらの方に対する有効率が66.2%ということでした。その後、たまたま神経治療学会のシンポジウムで大澤仲昭先生が司会をされ、私がシンポジストをつとめさせていただいたことをきっかけに、私どもがいちばん初めに報告させていただいてから10年後の1995年までの国内の成績をまとめてみました。

そうしますと、554例報告例がありました。その中でしびれについての有効率を見ると、67.3%ということでした。ですから、我々がいちばん最初に報告させていただいたものが66.2%、そして全国集

計、症例がおよそ7倍ぐらいに増えたわけですが、ほぼ同様の67.3%ということですので、我々の報告はそれなりの信頼性があるというか、デフィニットなものであろうと思っています（図14）。

話は前後しますが、先ほどの84年の成績を得て、少し西洋薬との比較試験を行おうということ、メコバラミンとの比較を行いました。これは、北は東北大学からずっと南は琉球大学まで、何人かの糖尿病専門の先生に加えて、さらには神経内科専門の先生、それからコントローラーとして統計学者も入っていただきまして、封筒法というのは今の時点ではあまり信頼できない方法だそうですが、今日の午前中のチェン先生のお話でも、生薬の場合にはダブルは難しいというような、本当のプラセボは難しいというようなお話もありましたが、その時点ではとりあえず封筒法で行いました。そうしますと、しびれに対しまして、牛車腎気丸はメコバラミンよりも5%未満の危険率で有意に有効性が高いということが判明しました（図15）。

それを、「糖尿病」（日本糖尿病学会雑誌）、最近私はこの雑誌の編集委員長をさせていただいており

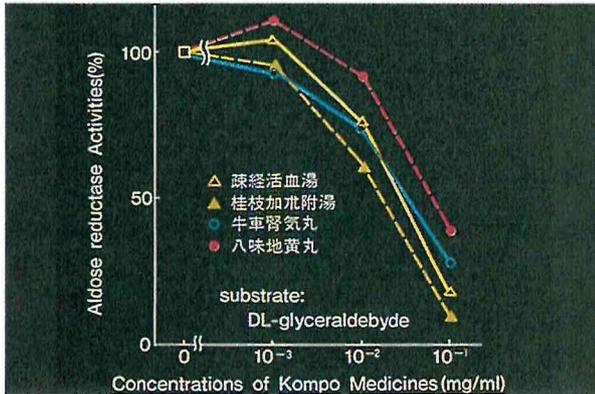


図16

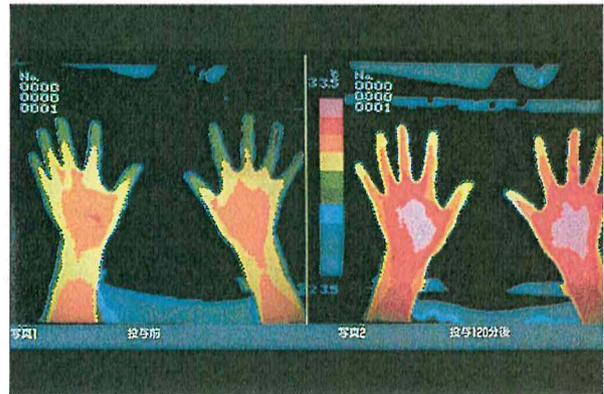


図17

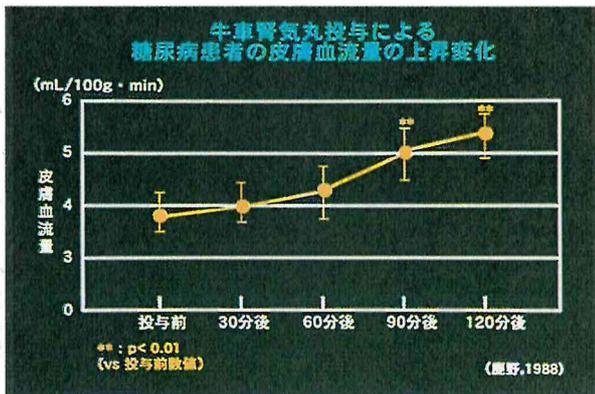


図18

まして、最近はかなりやさしくなったというか、70%ぐらいのアクセプト率なのですが、以前は50%ぐらいのところだったのですけれども、一応「糖尿病学会雑誌」に掲載されました。

87年ですが、その時点で有効性のメカニズムに関して、構成生薬から考えてみて、やはり作用機序を書かないと雑誌にアクセプトされないということで、考えてみました(表5)。構成生薬には血糖降下作用があるものが幾つかあるわけですし、それから、脂質代謝が改善するという薬物も含まれており、我々としてはとにかく神経組織に代謝異常があり、この薬物は何らかの意味で代謝異常を是正する力があるだろうと推測しました。

それから、血糖降下作用について、我々の印象ではあまりないと思っていましたが、最後に紹介させていただきますけれども、70例ばかり患者さんに投与して、従来の治療法、2型の糖尿病に牛車腎気丸を投与しましたところ、空腹時血糖が有意に下がりましたので、血糖降下作用もあると考えています。

いずれにしても、代謝改善作用がある。それから血液凝固、血小板凝集抑制など、そういうもの

を改善する作用がある。さらには、血管の拡張作用があるというようなことも構成生薬の作用として書かれています。

そういうことから考えまして、考察のところに、神経の代謝を改善させる、それから血液凝固や血管拡張作用ということからいって、恐らく神経の血行も改善する作用があるだろうということを述べたわけです。

そうしますと、それに対するエビデンスが、山梨医大の女屋教授、もう退官されましたが、アルドース還元酵素を牛車腎気丸をはじめ4種の漢方薬が有意に抑制するというデータを発表されたわけです(図16)。したがって、先ほどのブドウ糖からソルビトールができるのが、アルドース還元酵素を使って抑えることができる。ですから、これはエパレルスタットというものが今市販に供されているわけですが、それと同じような作用があるということです(図9)。

また、現在藤田保健衛生大学にいらっしゃいます鹿野助教が大垣市民病院にいらっしゃったときの成績ですが、サーモグラフィで観察しますと、牛車腎気丸の投与により、明らかに皮膚温が上昇する(図17)。さらには皮膚の血流量が増えるということが分かりました(図18)。

次に、血管拡張のメカニズムに関して、最近の動物実験成績で、鈴木先生らは、牛車腎気丸を使うと明らかにラットの血流量が増える。アトロピンよりもむしろ明らかによく増えるということですが、NOの合成阻害薬であるL-NMMAというものを一緒に入れますと、牛車腎気丸による皮膚の血流の増加作用がほとんど完全に消失するという報告しておられます。したがって、やはりこの皮膚の血

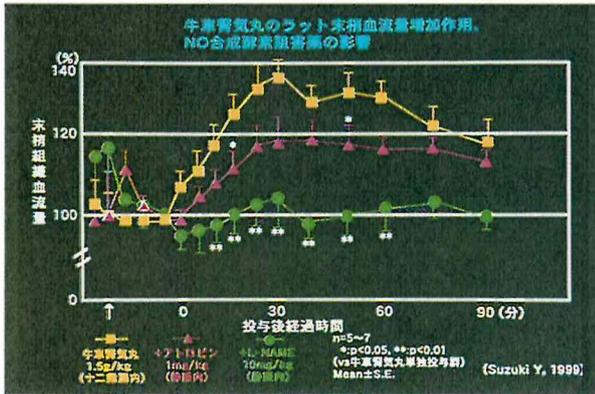


図19



図20



図21

管の拡張というのは、恐らくはNOが関与しているだろうということです(図19)。

さらに、鎮痛作用があるというのは、附子の作用ですが、そのことにつきましても幾つかの研究が行われており、星薬科大学の亀井先生や、鈴木先生らの成績によりますと、麻薬などよりもむしろ明らかに鎮痛作用があるというようなエビデンスも見い出されています。

したがって、牛車腎気丸に関しましては、1000年ぐらい続いている処方ですけれども、及ばずながら私どもは新しい適用、こういう患者さんによく効くということ、1984年、20年前に報告させていただいたわけです。それに対して、そのメカニズムは、その時点では単に推定したにすぎなかったわけですが、明らかな客観的なエビデンスが第三者から出てきて、メカニズムの解明も行われているということになるわけです。

4. インスリン抵抗性と漢方薬：動物実験的研究

糖尿病神経障害は非常に重要な課題です。それに対して牛車腎気丸が臨床的に有効ですけれども、インスリン作用に関しては報告がないということで、

STZ糖尿病でストレプトゾトシンというのは膵臓のベータ細胞を破壊して糖尿病を起こすわけですが、STZ糖尿病に起因するインスリン抵抗性が牛車腎気丸でよくなるかどうか、その作用についてNOが関与するかどうか、さらにはインスリンシグナルパスウェイはどのように関与しているかということについて検討を加えました。

NOについて考えましたのは、先ほどのような報告、血管との関連もありますし、我々はCペプチドの研究をスウェーデンのカロリンスカ研究所と共同研究をやっておりまして、それにもNOが関与しているということで、NOの関与を調べたわけです。

私はヒューマンについてはスウェーデンのカロリンスカ研究所でDeFronzo博士から直接教えていただいたのです。動物実験的な方法は、オーストラリアのGarvan研究所のKraegan博士らが行っている方法で、完全に覚醒下で、要するに普通に生活している状態でグルコースクランプを実施します。インスリンの注入量は2段階で、最終的にはmolecularメカニズムについて、Western blottingを用いて実施しています。

これがその投与方法等についてですが、実験を行う1週間前にペントバルビタール麻酔下で頸静脈、頸動脈にカテーテルを挿入し、静脈よりストレプトゾトシンを注入して糖尿病ラットを作成します(図20)。

牛車腎気丸を単回投与の場合と1週間投与した場合と、両方やっています(図21)。さらには、NOの合成阻害薬であるNMMAというものを入れるとどうかという検討も加えています。これはなかなかできない方法で、大学院生が入学してこられると、

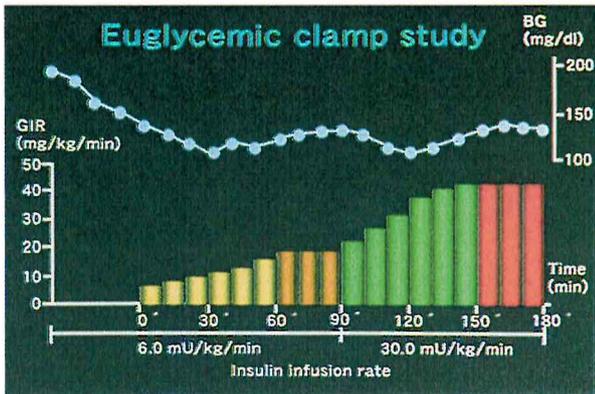


図22

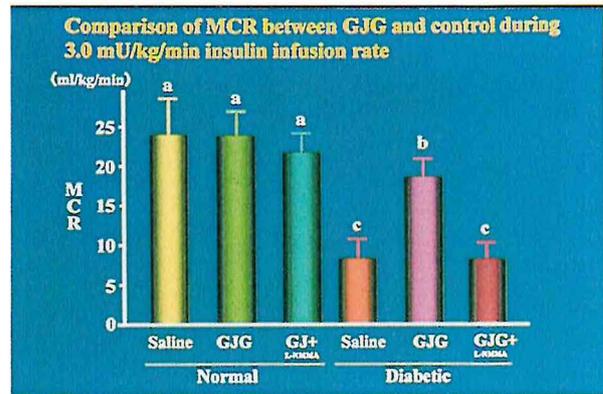


図23

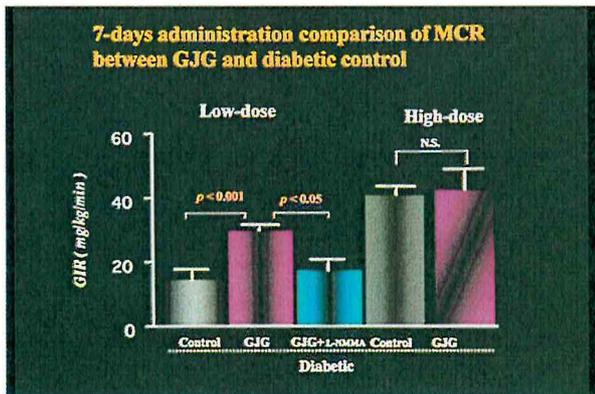


図24

次々と技術の伝承を図っています

方法は、インスリンを持続注入すると、当然血糖値が下がる。これはSTZ糖尿病ラットですので血糖値が少し高くなっています。それを140mg/dlぐらいに下げる。コントロール群のラットでしたら90mg/dl位のレベルに維持します。インスリンの注用量を一定にして、血糖値が低下するのに対してブドウ糖を注入し、血糖値を空腹時のレベルに維持します。ですから、インスリンに対する反応性がよければ、たくさん血糖値が低下する。したがって、ブドウ糖もたくさん注入されるということで、注入ブドウ糖量（GIR）が末梢組織のインスリン感受性を表します。この方法は末梢組織のインスリン感受性を評価する方法のゴールドスタンダードといわれている方法です（図22）。

1979年に、ちょうど私がスウェーデン・カロリンスカ研究所に留学していたころなのですが、「Am J Physiol」に報告された方法です。私は名古屋大学大学院で40の方に医学博士を取得していただきましたが、何人かは、この方法を用いており、つい最近4月にも一人この方法を用いた研究で取得していま

す。非常にいい方法ですが、これをラットに応用し、しかも無麻酔覚醒下の状態で行っています。ちなみに、麻酔下の条件ですとストレスが負荷され、かなりGIRが下がります。

4種類の漢方薬を用いて、グルコースクランプを行い、GIRの変動を観察しました。水を入れるだけでも少しはそれが刺激になってGIRは低下するのですが、しばらくすると回復します。大柴胡湯は、最終的にはGIRが少し増えるのですが、かなり低下します。牛車腎気丸も、始めはちょっと低下するのですが、かなり回復します。清心蓮子飲はあまり戻らないというところです。この方法で60～180分のGIRを平均しますと、牛車腎気丸は明らかに短期的にもインスリン抵抗性を改善させる。ほかのものについてはあまりよくないということです。

興味深いことに、コントロール群ラットに牛車腎気丸を投与してもGIRは変動しません。コントロール群でL-NMMAを一緒に入れてもあまり変わりがありません。STZラットではGIRが明らかに低下します。低下したGIRに対して牛車腎気丸を投与すると明らかに回復します。しかし、L-NMMAを入れると、その効果がなくなるという結果になりました（図23）。

長期投与というわけでもありませんが、牛車腎気丸を1週間投与した結果です。この研究での正常血糖クランプ法のインスリンの注用量は少量と大量にしていますが、low-dose clampの場合に、明らかに牛車腎気丸、これはコントロールといってもSTZのコントロールですけれども、生食だけを入れたものに比べると、明らかに牛車腎気丸を入れたものでは回復する。回復するわけですが、L-NMMAを入れると低下するという事です。high-doseのほう

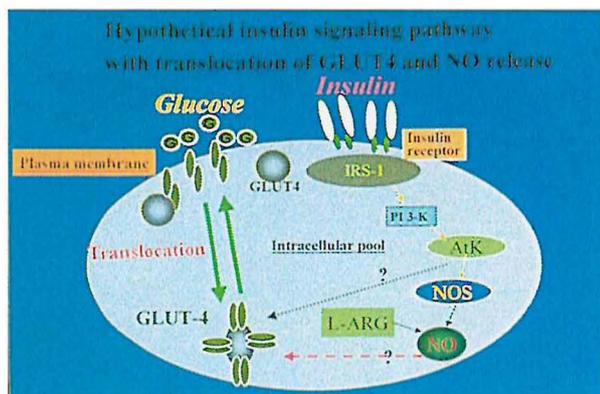


図25

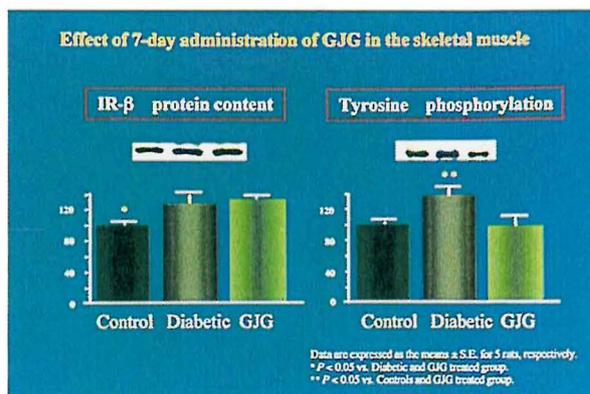


図26

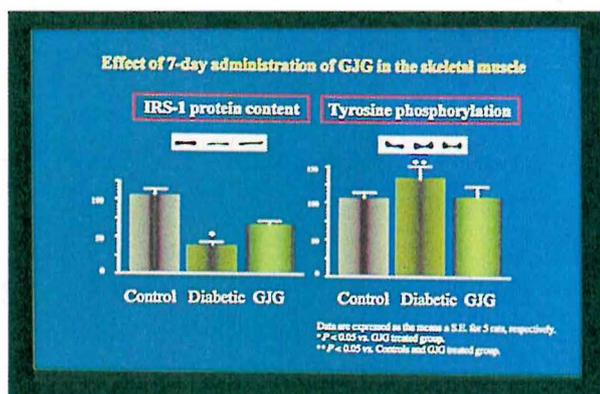


図27

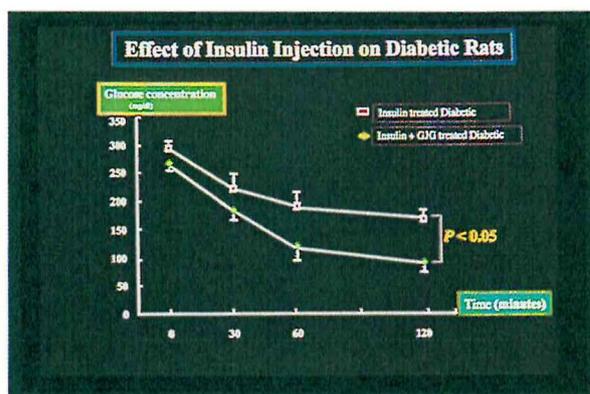


図28

ではどうもその効果が出ないということになっています (図24)。

ということから考えてみますと、STZ糖尿病ラットにおいて、牛車腎気丸は生理的なインスリンレベルにおける末梢組織のインスリン抵抗性を改善する。この改善効果は、L-NMMAの投与により抑制されたことから、そのメカニズムとしてNO合成酵素を介した効果であることが示唆されたということです。

先ほどの研究は名大病院総合診療部佐藤寿一講師が指導して、胡曉晨先生が実施されました。その後秦柏林先生が来られてから、インスリンシグナル伝達経路にも検討を加えました。

インスリンは、レセプターについてIRS1やPI3カイネースなどを介して、最終的に糖輸送担体GLUT4が細胞表面にトランスロケーションをする、それから長期になるとたんぱく量に変化するというメカニズムで、ブドウ糖の取り込みが促進されるというメカニズムになっています (図25)。

牛車腎気丸を投与した場合の骨格筋の変化を見ますと、インスリンのレセプターのベータ部分、

要するに細胞内に入っているところのたんぱく量が、STZ糖尿病にすると増えるのですが、それに対してはどうも牛車腎気丸は効果はない。ただ、チロシンのリン酸化に対しては、糖尿病で亢進しているのが牛車腎気丸を投与すると正常化するというか、異常を是正するという効果があります (図26)。

IRS1に関しては、今度は糖尿病で明らかにたんぱく量が低下しますが、牛車腎気丸を投与すると、少し回復してくるということが判明しました。それから、チロシンのリン酸化に関しても、糖尿病で増えるのですが、正常化するという現象が観察されました。ということで、インスリンシグナル伝達経路もある程度は関与しているということが分かりました (図27)。

インスリン抵抗性が改善されるのなら、インスリンを同時に注入したら当然血糖値が下がらなければいけないわけです。これも秦柏林さんがやりましたが、インスリンを少し入れますと (インスリン感受性試験：インスリントランステスト) 牛車腎気丸群の血糖降下度が大きかった (図28)。つまり、牛車腎気丸がインスリンの作用をポテンシエートする

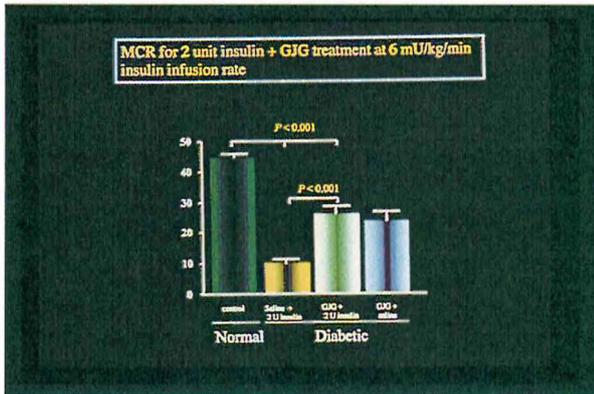


図29

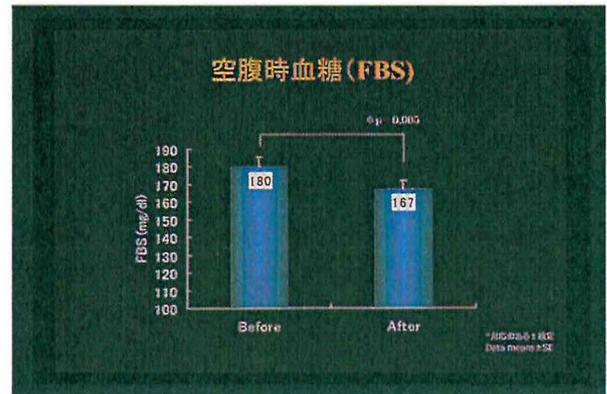


図30

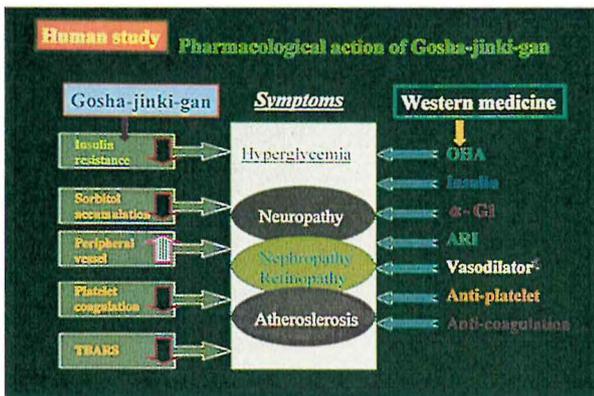


図31

ということが分かりました。

また、インスリン感受性 (MCR) も明らかに回復するわけですが、インスリン単独ではあまり増えないわけですから、やはり牛車腎気丸がインスリン抵抗性を改善させるのに大きな要素になっていると思います (図29)。この点に関しましては、明日の午後、内分泌のところ、モレキュラー・メカニズムについて秦柏林先生が口頭発表いたします。

ということで、牛車腎気丸は明らかにインスリン抵抗性を改善させる、そのメカニズムとしてNOが関与しているということです。

ヒューマンスタディもやりたいと思っていたのですが、なかなか実現しなかったのです。宇野智子先生という中部労災病院の女医さんに行っていました。現在は愛知学院大学保健センター講師になっておられます。2型糖尿病の患者さんに対して、牛車腎気丸7.5gを毎食前に1カ月間投与して、投与前後でHOMA指数、これもインスリン抵抗性を表すわけですが、この指数を用いて検討を加えました。HOMA-Rの計算方法は空腹時血糖 (mg/dl) × 空腹時血中インスリン (μU/ml) / 405です。正

常は1とか2なのですが、インスリン抵抗性があるとその数字が多くなる。ですから、数字が下がるといことは、インスリン抵抗性が改善したということになるのです。空腹時血糖値が、そのほかの治療、例えば経口血糖降下薬や食事療法、それは変えていないわけですので、牛車腎気丸を投与することによって、明らかに空腹時血糖が改善しています (図30)。

それから、HOMA-Rも改善します。牛車腎気丸を中止しますと、また元に戻るということも確認しています。先ほどの動物実験的研究はすでに「Diabetes Res Clin Pract」とか幾つかの雑誌に通っているのですが、このヒューマンスタディーはまだ現在リバイズ中です。

8名の糖尿病患者さんには、グルコースクランプを行いました。ラットの成績と必ずしも合わないのですけれども、薬理的インスリン濃度下でインスリン抵抗性を改善させるということが分かっています。

以上、牛車腎気丸投与でHOMA-Rが改善し、総コレステロール、中性脂肪は、投与前後で有意に低下しました。それから、このGIRというのはインスリン抵抗性のグルコースクランプ法によるブドウ糖の注入量ですが、牛車腎気丸投与後上昇傾向を示し、特にhigh-dose clampでは有意に増加したという成績が得られています。

まとめますと、牛車腎気丸はラットを用いた動物実験で明らかにインスリン抵抗性を改善させます。それには、インスリンのシグナル伝達経路やNOが関与しているということです。それから、牛車腎気丸が2型糖尿病の成因であるインスリン抵抗性を改善させるということは、糖尿病の合併症の予防、治

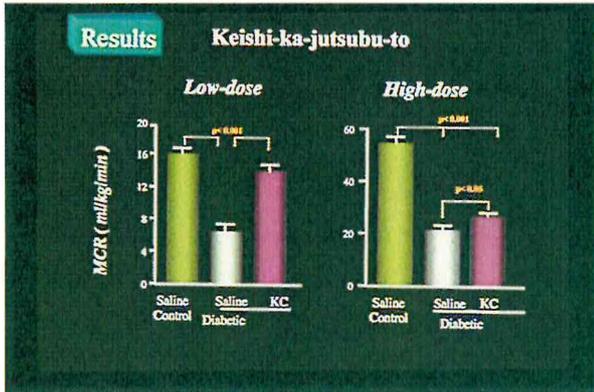


図32

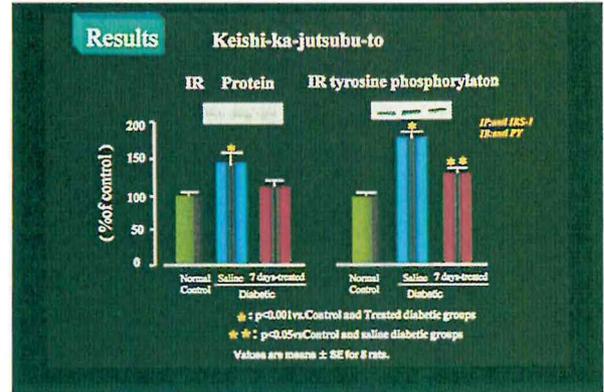


図33

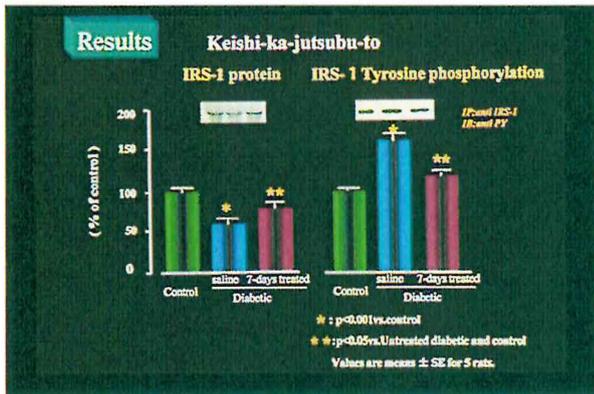


図34

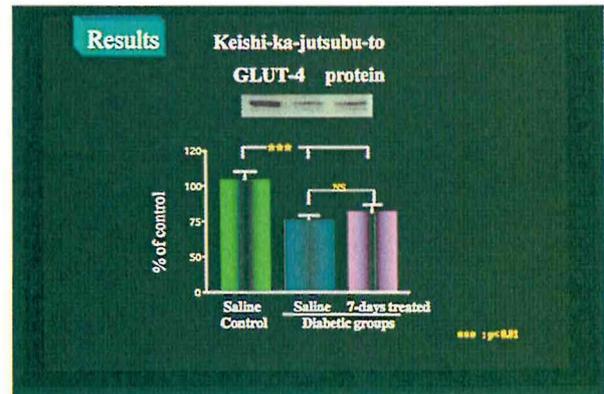


図35

療だけでなく、糖尿病そのものも予防する効果があるのではないかと考えています。

午前中の石橋会長のご講演にもありましたが、いわゆる西洋薬ですとたくさんの種類の薬を使わなければいけないのが、証をきっちり使ってうまくいけば単剤でいろいろな多くの症状を治すことができるということです。医療経済的に見ても非常に大きい効果があるのではないかと考えています(図31)。

さらに、桂枝加朮附湯でも幾つか、もうすでに3本か4本論文を出していますので、簡単に紹介いたしますと(図32)、桂枝加朮附湯の場合も、STZ糖尿病で低下したGIR(インスリン感受性)が明らかに改善します。これも low-dose clamp で改善します。STZ糖尿病ラットだけでなく高果糖食、ですから、果物をたくさん食べるということなのですから、高果糖食インスリン抵抗性に対して、桂枝加朮附湯および構成生薬の桂皮が有効であるということを秦柏林先生は報告しています。

レセプターのたんぱく量に関して、STZ糖尿病で増えます。先ほどの牛車腎気丸投与ではたんぱく量は変わらなかったのですが、桂枝加朮附湯では、

たんぱく量も是正する力があります。それから、チロシンリン酸化も是正する作用があります(図33)。

それから、STZ糖尿病ではIRS-1たんぱく量が低下します。桂枝加朮附湯投与はある程度は回復させます。それからIRS-1のチロシンリン酸化もある程度は是正します(図34)。

GLUT4も調べているのですが、GLUT4に関しては、どうも関係がないということが判明しています(図35)。やはりインスリンシグナル伝達系が関係があるのではないかと考えています。

5. 結語：糖尿病における漢方薬の適応

時間も迫りましたのでまとめさせていただきますが、糖尿病における漢方薬の適応は次のように考えています(表6)。すなわち、糖尿病における漢方薬の適応としては、西洋医学的な診断を行い、高血圧も悪いのですが、高血糖が悪いということははっきりしていることですので、高血糖をとにかく見つける、見つけて治療します。

やはり西洋医学的に高血糖を重視して診断・治療を行います。

漢方薬にはARIの作用や血管拡張作用などがあ

表 6

糖尿病における漢方薬の適応

- 1.西洋医学的診断・治療を併用
- 2.合併症の早期治療と進展防止
- 3.糖尿病(2型)の発症予防

りますので、合併症の早期発見・早期治療と進展防止に用います。

さらには、牛車腎気丸や桂枝加朮附湯はインスリン抵抗性を改善させる作用を持っており、2型糖尿病の発症予防にも役に立つのではないかと考えています。先程石橋会長も漢方薬には予防効果があるということをおっしゃっておられました。私は、牛車腎気丸に関しましては、日本で最初に糖尿病性神経障害に有効であることを見つけましたが、当時は、構成生薬のそれぞれの作用からその有効性のメカニズムを推定しただけですが、その後多くの先生方から客観的 evidence を発見していただき、メカニズムの多くの解明ができました。本当に私は大変貴重な経験をさせていただきました。さらに糖尿病の発症、インスリン抵抗性の改善作用があるという事実も見い出すことができました。我々の分野では、糖尿病予防研究 (DPP: Diabetes Prevention Program) という有名な研究があり、生活習慣を改善するのが、経口血糖降下薬ピグアナイドよりも糖尿病の予防効果が大きいという報告があります。

しかし、食事療法、運動療法の実施がより効果的といっても、達成率は50%ぐらいです。トレーナーや栄養士さんなどがマンツーマンで指導してもやっとその程度です。一方薬物療法達成率は72%です。したがって、薬価の問題もありますが、境界型の人、さらには軽い患者さんに、例えば牛車腎気丸や桂枝加朮附湯などを投与すると、糖尿病の発症予防も可能ではないかと思っている次第です。

ということで、今日は石橋会頭に大変良い機会をお与えいただきまして、私が20年間に行って参りました、初めは臨床的な研究成績、それに基づいた幾つかの動物実験成績、若い大学院生などに行いまし

た研究成績をご紹介させていただきました。どうもご静聴まことにありがとうございました。

渡辺 佐藤先生、どうもありがとうございました。座長兼討論者ということになっているのですが、本当にぴったりお時間に終わっていただきました。今のお話を聞いて非常に感銘を受けましたが、一つだけお願いしたいことがございます。今、糖尿病の世界ではピグアナイドとSU剤や、それにさらにピオグリタゾンを加えるなど、コンビネーション・セラピーというものが行われています。血糖のコントロールは、恐らく10年前に比べるとかなりよくなっていると思うのですが、こうした中に、ぜひ漢方のコンビネーション・セラピーを、これは糖尿病学会あたりでガイドラインを作っていただければ、非常に勇気づけられるかなと思います。どうもありがとうございました。