

## 就任講演

# 和漢診療学の新たなエビデンスの構築に向けて

嶋田 豊

富山医科薬科大学医学部和漢診療学講座

### はじめに

平成15年12月1日付けをもち、富山医科薬科大学医学部和漢診療学講座ならびに附属病院和漢診療科を担当させて頂くことになりました。今後とも、御指導、御鞭撻を賜りますよう、何卒宜しくお願ひ申し上げます。

私の出身は、生まれも育ちも地元富山です。1976年に本学に一期生として入学し、卒業後は直ちに本学附属病院の和漢診療室（その後の和漢診療部、現在の和漢診療科）に入局し、現在に至っています。学会における主な資格としては、現在、東洋医学会の指導医及び専門医、神経学会の専門医、消化器病学会の指導医及び専門医、消化器内視鏡学会の認定医の資格を有しています。

本学は1975年（昭和50年）の10月に開学しましたが、翌年の1976年に最初の入学試験が行われ、私を含め一期生が入学しました。当時は大学の正式な校舎は無く、一期生は私の母校でもある富山中部高校の旧校舎を医薬大の仮校舎として使用していました。大学に入学したとはいうものの、キャンパスライフとは程遠い環境でしたが、富山市の中心にあったため、それなりに楽しかった思い出があります。大学2年生の時から校舎が杉谷に移りましたが、当時は工事現場のなかに大学があるといったような状態で、講義棟と体育館、学生食堂の建物しかありませんでした。山の中にありますので「マムシが出るので注意せよ」とよく言われましたが、最近ではそのようなこともあまり聞かなくなったようです。その後、図書館や研究棟、附属病院などが整備され、大学らしくなりましたが、今ではそれも少し古くなりつつあるという状況ではないかと思えます。

### I. これまでの主な研究成果

紙面の関係もあるので、ここでは「釣藤散の脳血管障害に関する研究」に絞って述べることにする。

釣藤散は、釣藤鈎、菊花、防風、麦門冬、石膏、人參、茯苓、生姜、甘草、陳皮、半夏の11種類の生薬か

ら構成されている漢方方剤である。出典は12世紀の中国の南宋の時代に書かれた「本事方」であるが、江戸時代末期の漢方医学の名医・浅田宗伯の勿誤薬室方函口訣には「此方は俗に所謂癩症の人、気逆甚だしく、頭痛、眩暈し、或は肩背強急、眼目赤く、心気鬱塞する者を治す」と記載されている。これらの症状を今日的に考えてみると、高血圧症や脳血管障害の随伴症状と重なる部分が多い。実際、それらに対する有効性を示した報告が認められる。

そこで、釣藤散が今日問題となっている痴呆症、そのなかでも脳血管性痴呆に有効ではないかという仮説を立て、これを臨床試験によって検討した。また、その成績を受け、釣藤散の薬理作用について臨床的ならびに基礎的に検討を重ねてきた。

### A. 脳血管性痴呆に対する釣藤散の臨床効果

釣藤散の脳血管性痴呆に対する臨床効果を、プラセボを対照とした多施設二重盲検試験にて検討した<sup>1)</sup>。

#### 1. 対象と方法

DSM-III-Rの痴呆の診断基準に合致し、かつCarlo Loeb修正虚血点数が5点以上で、脳血管障害の発症急性期をすでに経過し全身状態が安定している軽症から中等症の脳血管性痴呆患者を対象とした。二重盲検法により釣藤散エキス顆粒（TJ-47）またはプラセボ7.5g/日を1日3回、12週間投与し、4週毎に各評価項目を調査した。プラセボは、実薬である釣藤散と剤型、色調、味等において識別困難性が確認されたものを使用した。対象症例数は139例（男性50例、女性89例、平均年齢76.6歳）であった。

#### 2. 結果

釣藤散群（69例）とプラセボ群（70例）との間に、年齢、性、痴呆の罹病期間、原疾患、合併症、重症度等の背景因子に差はみられなかった。

自覚症状全般改善度は、8週及び12週で釣藤散群がプラセボ群に比べて有意に優れていた。神経症候全般改善度は、各評価時点で両群間に差はみられなかった。精神症候全般改善度は、4週、8週、12週のすべての評価時点で釣藤散群が有意に優れていた。また、精神

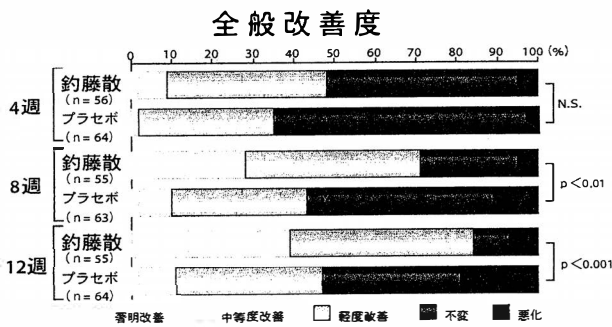


図1 釣藤散の脳血管性痴呆に対する臨床効果<sup>1)</sup>

症候の各項目のうち、会話の自発性、表情の乏しさ、計算力低下、夜間せん妄、睡眠障害、幻覚妄想の改善において釣藤散群が有意に優れている評価時点がみられた。日常生活動作障害全般改善度は、12週の時点で釣藤散群が有意に優れていた。改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) は、各評価時点で両群間に有意な差はみられなかったが、12週においては釣藤散群がプラセボ群に比べて高い傾向がみられた。

以上を総合して判定された全般改善度は、8週及び12週の時点で釣藤散群がプラセボに比べて有意に優れていた (図1)。

全般安全度は、両群間に有意な差はみられなかった。釣藤散群のうち5例 (蕁麻疹、下痢、食欲不振、胸やけ、高血圧) とプラセボ群2例 (口苦、肝機能障害) が副作用の可能性があると報告された。これらすべての症例は、投薬中あるいは投薬中止後にその症状等は消失した。

以上を総合して判定された有用度も、釣藤散群はプラセボ群に比べて有意に優れていた。

## B. 釣藤散の薬理作用

### 1. 微小循環・血液レオロジー・血管作動性に関する研究

#### a. 無症候性脳梗塞症例を対象とした臨床研究

無症候性脳梗塞症例を対象として、釣藤散の眼球結膜微小循環や赤血球集合能、赤血球変形能等の血液レオロジーに及ぼす影響を検討した<sup>2)</sup>。

ビデオ顕微鏡システムを用いて眼球結膜の微小血管を撮影記録した。そして、釣藤散を4週間服用前後の眼球結膜微小血管の血管内径、血流速度、血流量、DEA (赤血球集合能の指標となる赤血球集合柱の最大径) を測定した。また、赤血球濾過法により赤血球変形能を測定した。その結果、釣藤散の4週間の服用により、血管内径、血流速度、血流量の有意な増加がみられた (図2)。同時に、DEAの有意な低下、赤血

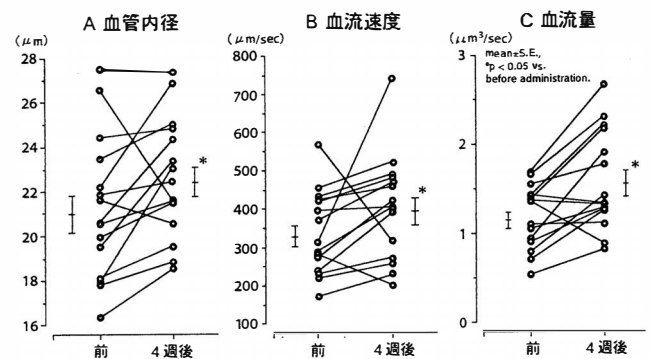


図2 釣藤散の眼球結膜微小循環改善作用<sup>2)</sup>

球濾過法による濾過時間の有意な短縮、即ち、赤血球集合能、赤血球変形能の改善が認められた。

#### b. 脳卒中易発症自然発症高血圧ラットを用いた *in vivo* の基礎研究

次に、釣藤散の微小循環、血液レオロジー、血管作動性に及ぼす影響をより詳細に解明する目的で、高血圧と脳卒中を自然に発症する脳卒中易発症自然発症高血圧ラット (SHR-SP) を用いた *in vivo* の基礎研究を行った<sup>3)</sup>。

SHR-SPを0.3%の釣藤散エキスを含んだ水を自由飲水させた釣藤散群と、対照群の2群に分けて8週間飼育し、血圧や血液レオロジー因子、血管弛緩反応、血漿中の一酸化窒素 (NO) 代謝物や過酸化脂質等について検討した。その結果、釣藤散の投与によってSHR-SPの血圧上昇が有意に抑制された。また、赤血球変形能は、赤血球濾過法による濾過時間において釣藤散群は対照群に比べて有意に短かった。さらに、SHR-SPの摘出胸部大動脈を用いたオーガンバス法による検討で、sodium nitroprusside (SNP) 添加によって生ずる内皮非依存性血管弛緩反応は両群間で差がないのに対し、acetylcholine (Ach) 添加によって生ずる内皮依存性弛緩反応は釣藤散群で有意に弛緩率が高かった (図3)。また、釣藤散群は対照群に比べて、血漿過酸化脂質が有意に低値であった。以上より、釣藤散は血圧上昇抑制作用、血管内皮機能保護作用を有することが明らかとなり、それらの機序の一つとして釣藤散の抗酸化作用が関与している可能性が示唆された。

この成績を受けて、次にSHR-SPに対する釣藤散経口投与の脳卒中症状の発症や生存期間に及ぼす影響を検討した<sup>4)</sup>。その結果、対照群に比べて0.3%釣藤散群は、麻痺、痙攣、攻撃性等の脳卒中症状の発症が有意に抑制された。また、0.1%及び0.3%釣藤散群は対照群に比べて生存期間が有意に延長していた (図4)。

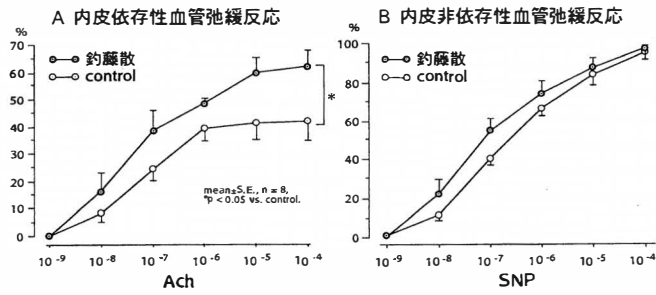


図3 釣藤散の血管内皮機能保護作用<sup>3)</sup>

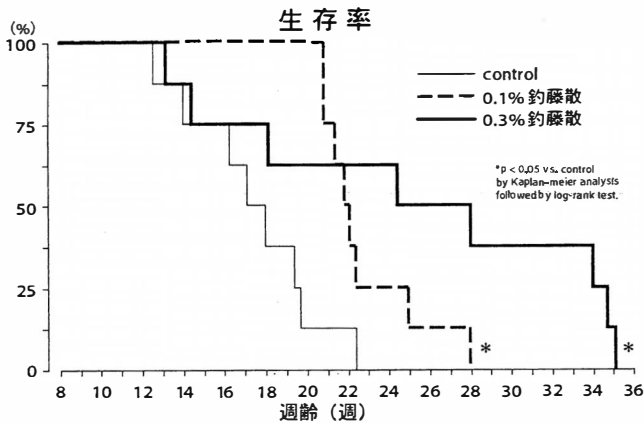


図4 釣藤散の延命効果<sup>4)</sup>

c. 釣藤鈎の血管弛緩作用に関するin vitroの基礎研究

次に、釣藤散の主要構成生薬である釣藤鈎 (Uncaria sinensis, シナカギカズラ) について、オーガンバス法によるin vitroの実験でラットの摘出胸部大動脈の血管作動性に及ぼす影響を検討した<sup>5)</sup>。釣藤鈎エキスからフェノール含有画分とアルカロイド含有画分を分離抽出して実験を行った。

その結果、釣藤鈎自身は内皮依存性の血管弛緩作用が主で、一部内皮非依存性の血管弛緩作用を有していた。画分ごとの検討では、釣藤鈎のフェノール画分は内皮依存性血管弛緩作用、アルカロイド画分は内皮非依存性血管弛緩作用を有することが明らかとなった(図5)。また、スーパーオキシドによって生ずる血管収縮に対して、釣藤鈎及びそのフェノール画分、アルカロイド画分がともに抑制することが明らかとなった。さらに、カルシウムによって誘発される血管収縮に対しても、釣藤鈎のアルカロイド画分が抑制作用を有することが明らかとなった。

2. 神経保護作用に関する研究

次に、釣藤散の神経保護作用についてin vitroならびにin vivoの基礎研究を行った。

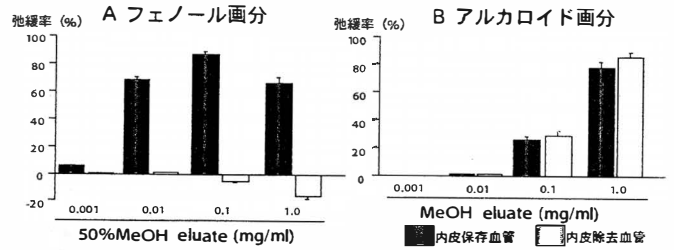


図5 釣藤鈎のフェノール画分とアルカロイド画分の血管弛緩作用<sup>5)</sup>

a. 培養神経細胞を用いたin vitroの基礎研究

脳虚血による神経細胞死の過程におけるグルタミン酸やNOの関与が知られている。そこで、培養小脳顆粒細胞を用いたin vitroの実験によって、釣藤散の主要構成生薬である釣藤鈎のグルタミン酸やNO donorによって誘導される神経細胞死に対する保護作用を検討した。細胞生存率の評価はMTT法を用いた。

その結果、釣藤鈎エキスはグルタミン酸 (100 μM, 1時間) 添加によって生ずる神経細胞を用量依存的に有意に抑制した(図6)<sup>6)</sup>。次に、釣藤鈎のグルタミン酸誘導神経細胞死抑制作用の活性成分を検索する目的で、釣藤鈎をフェノール画分とアルカロイド画分に分けて実験を行ったところ、フェノール画分ならびにアルカロイド画分がともにグルタミン酸誘導神経細胞死を有意に抑制した。そこで、次の段階として、釣藤鈎のフェノール画分からepicatechin等のフェノール成分を抽出して同様の実験を試みたところ、epicatechin, catechin, procyanidin B-1, procyanidin B-2にグルタミン酸誘導神経細胞死に対する保護作用の活性が認められた<sup>7)</sup>。同様に、釣藤鈎のアルカロイド画分から、corynoxine等のアルカロイド成分を抽出して実験を行ったところ、rhynchophylline, isoc-

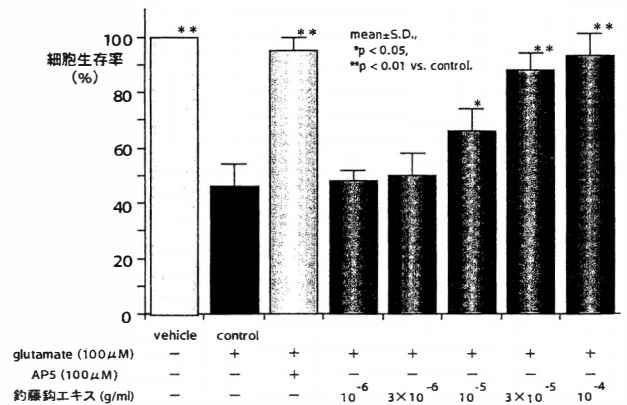


図6 釣藤鈎のグルタミン酸誘導神経細胞死抑制作用<sup>6)</sup>

orynoxeine, isorhynchophylline, hirsuteine, hirsutine)にグルタミン酸誘導神経細胞死に対する保護作用の活性が認められた<sup>8)</sup>。

次に、NO donor誘導神経細胞に対する釣藤鈎の保護作用について検討したところ、SNP (30  $\mu$ M, 24時間) またはSIN-1 (300  $\mu$ M, 24時間) 添加によって生ずる神経細胞死を、釣藤鈎エキス及びそのフェノール画分、アルカロイド画分はともに用量依存的に有意に抑制した<sup>9)</sup>。

#### b. スナネズミー過性脳虚血モデルを用いたin vivoの基礎研究

以上のようなin vitroの実験系における神経保護作用の成績を受けて、現在、スナネズミー過性脳虚血モデルを用いたin vivoの実験系により、釣藤散あるいは釣藤鈎の神経細胞保護作用について検討している。

4分間の一過性脳虚血手術の7日前から最長で7日後まで飲料水の中に釣藤散エキスあるいは釣藤鈎エキスを混ぜて自由飲水させた釣藤散群ならびに釣藤鈎群、さらには対照群、偽手術のみを行ったシャム群に分けて、海馬体CA1領域における錐体細胞の遅発性神経細胞死、海馬体ホモジュネート液の脂質過酸化物質、NO代謝物、ESR (electro spin resonance) 法によるスーパーオキシドとヒドロキシルラジカルの消去活性を測定した。その結果、1%及び3%釣藤散群ならびに3%釣藤鈎群は、対照群に比べて一過性脳虚血7日後の海馬体CA1領域の錐体細胞の残存率が有意に高かった(図7)。また、1%釣藤散群及び3%釣藤鈎群は、対照群に比べて一過性脳虚血手術2日後の海馬体ホモジュネート液の脂質過酸化物質ならびにNO代謝物が有意に低かった。さらに、一過性脳虚血手術7日後の海馬体のホモジュネート液のスーパーオキシドならびにヒドロキシルラジカルの消去活性は、1%釣藤散群及び3%釣藤鈎群がともに対照群に比べて有意に高かった<sup>10)</sup>。

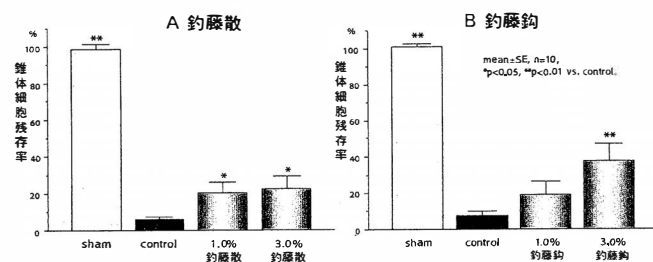


図7 釣藤散・釣藤鈎の遅発性神経細胞死抑制作用<sup>10)</sup>

以上より、釣藤散あるいは釣藤鈎の経口投与はスナネズミー過性脳虚血モデルにおいて海馬体CA1領域の錐体細胞死を抑制する効果があり、その機序の一つとして、それらの抗酸化作用が関与している可能性が示唆された。現在、他のメカニズムの関与についても検討を行っている。

## II. 今後の展望

### A. 研究に対する今後の展望

#### 1. 和漢薬の臨床効果の客観的評価

漢方医学には、個々の症例を漢方医学的病態に基づいて診断し治療方剤を決定するという特性がある。即ち、漢方医学本来のあり方として、特定の漢方方剤が特定の西洋医学的疾患に対して画一的に投与されてきたわけではない。この漢方医学の特性を十分に考慮したうえで、今後も和漢薬の効果に関する臨床研究に取り組みたいと考える。

具体的には、現在、N-of-oneデザインによるランダム化比較試験という手法を用いて、虚弱高齢者に対する補剤を中心とした漢方方剤の有効性に関する臨床試験を行っている。

#### 2. 和漢薬の薬理作用のより詳細な解明

今後も、各種漢方方剤や生薬の種々の病態における微小循環改善作用、細胞・臓器保護作用、生体防御・免疫調整作用等のメカニズムについて、より詳細な研究を重ねたいと考える。

具体的には、現在、和漢薬の脳血管障害における神経保護作用、糖尿病性合併症発症・進展抑制作用、肥満等の生活習慣病に対する効果、自然免疫系に及ぼす影響、病原体感染防御機構等についての研究に取り組んでいる。

#### 3. 漢方医学的病態(証)の現代医学的解明

これまでは、瘀血等の漢方医学的病態に関する血液レオロジー学的視点からの研究、舌診等の漢方医学的診察所見の意義に関する現代医学的視点からの研究を行ってきたが、今後は、プロテオーム解析を用いて、漢方医学的病態や和漢薬のレスポナー・ノンレスポナーの解析に関する研究にも取り組みたいと考えている。

平成15年度に本学から申請した21世紀COEプログラム『東洋の知に立脚した個の医療の創生』が、文部科学省より採択された。私はこのCOEプログラムにおいて、事業推進担当者の1人として参画している。このCOEプログラムは、プロテオーム解析を用いた個人差解析を目的とする“臨床研究”，和漢薬の作用機序に関する基礎研究を主とする“病態解析研究”，

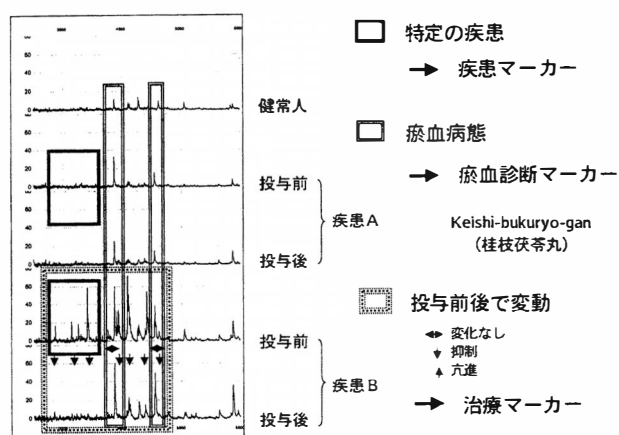


図8 東西医学の融和によるプロテインチップを用いた個人差解析の展望

それに、漢方薬の品質管理と薬用資源の開発を主な目的とする“基盤研究”の3つの大きな骨子から成り立っている。

このうち、私は主に“臨床研究”を担当しているが、例えば、ある特定の疾患に発現するタンパクが存在すれば、それは疾患マーカーとなり得ると考えられ、同様に、ある漢方医学的病態に発現するタンパクが存在すると仮定すれば、それは瘀血診断マーカーになり得ると考えられる。さらに、治療によって変動するタンパクが存在すれば、それは治療マーカーとなり得ると考えられる(図8)。これを学内の他の教室と連携のうえ、関節リウマチ、更年期障害等の疾患を対象として研究し、個人差解析による東西医学を融和した形での個の医療の新展開を計りたいと考えている。

また、このCOEプログラムを通して、漢方薬による新たな治療学の提言の他に、学内外及び国際共同研究の推進と人材育成による和漢医薬学の国際研究拠点の形成に貢献したいと考える。これらの目標を達成すべく前進することが、和漢診療学の新たなエビデンスの構築、ひいては本学のさらなる発展の一助となると考えている。

### B. 診療に対する今後の展望

今後も、「東西両医学の長所を活かし相互補完的な現時点でのベストの医療を患者さまに提供する」ことをモットーとして診療にあたりたい。和漢診療科には、様々な背景と疾患を有する患者さまが受診される。本学附属病院が開設以来、和漢診療科は外来及び病棟診療において一定程度の実績を上げてきたが、それはとりもなおさず現代西洋医学だけではカバーしきれない患者さまのニーズと期待が和漢診療に向けられたことの現れであると解釈している。それらの患者さまの診療にあたっては、今後も、西洋医学的な検査と診断をしっかりと行っただうえで、和漢薬治療と西洋医学的治

療の適切な選択と併用を行い、他の専門診療科ならびに地域医療機関とも密接に連携をとりつつ運営にあたりたいと考えている。

### C. 医学教育に対する今後の展望

現在、卒前・卒後医学教育改革が進められているが、これが本学においても有効に機能するように内科系診療科の一つとして協力したいと考えている。また、本学の特色を生かして和漢診療教育という点でも貢献したい。さらに、和漢診療学講座の教室員教育に関しては、東西両医学に精通し研究能力のある医師の育成をモットーとして、有能な人材の輩出に尽力したいと考えている。

### おわりに

今後、本学が独立法人化、再編・統合等の荒波を乗り越え、さらなる発展を遂げますよう、和漢診療学という領域を通じて最大限の努力をさせて頂く所存でありますので、今後とも御高配のほど、何卒宜しくお願い申し上げます。

### 文献

- 1) Terasawa K., Shimada Y., Kita T., et al.: Choto-san in the treatment of vascular dementia. a double-blind, placebo controlled study. *Phytomedicine* 4: 15-22, 1997.
- 2) Yang Q., Kita T., Hikiami H., et al.: Effects of Choto-san (Diao-Teng-San) on microcirculation of bulbar conjunctiva and hemorheological factors in patients with asymptomatic cerebral infarction. *J Trad Med* 16: 135-140, 1999.
- 3) Yang Q., Goto H., Shimada Y., et al.: Effects of Choto-san on hemorheological factors and vascular function in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Phytomedicine* 9: 93-98, 2002.
- 4) Shimada Y., Yang Q., Yokoyama K., et al.: Choto-san prevents occurrence of stroke and prolongs life span in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Chinese Med* 31: 79-85, 2003.
- 5) Goto H., Sakakibara I., Shimada Y., et al.: Vasodilator effect of extract prepared from *Uncariae Ramulus* on isolated rat aorta. *Am J Chinese Med* 28: 197-203, 2000.
- 6) Shimada Y., Goto H., Kogure T., et al.:

- Extract prepared from the hooks and stems of *Uncaria sinensis* prevents glutamate-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells. *J Trad Med* 15: 141-146, 1998.
- 7) Shimada Y., Goto H., Kogure T., et al.: Protective effect of phenolic compounds isolated from the hooks and stems of *Uncaria sinensis* on glutamate-induced neuronal death. *Am J Chinese Med* 29: 173-180, 2001.
- 8) Shimada Y., Goto H., Itoh T., et al.: Evaluation of the protective effects of alkaloids isolated from the hooks and stems of *Uncaria sinensis* on glutamate-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells from rats. *J Pharm Pharmacol* 51: 715-722, 1999.
- 9) Shimada Y, Yokoyama K, Goto H, et al.: Protective effect of the hooks and stems of *Uncaria sinensis* against nitric oxide donor-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells. *J Trad Med*, 19: 15-20, 2002.
- 10) Yokoyama K., Shimada Y., Hori E., et al.: Protective effects of Choto-san and hooks and stems of *Uncaria sinensis* against delayed neuronal death after transient forebrain ischemia in gerbil. *Phytomedicine* (in press)