

# 高コレステロール血症患者における 桂枝茯苓丸による血管内皮機能の改善効果

医療法人拓晃会 よこかわクリニック (大阪府) 院長 横川 晃治  
ムカイクリニック (大阪府) 院長 向井 誠

瘀血病態と考えられる、HMG-CoA還元酵素阻害剤 (スタチン) 治療中の高コレステロール血症 (以下、脂質異常症) 患者10例に対して桂枝茯苓丸を12週間投与し、血管内皮機能をFlow mediated dilatation (以下、FMD) 検査を中心に検討した。結果、自覚症状や瘀血スコアの改善に加え、%FMD値の有意な改善を認めた。血管内皮機能が桂枝茯苓丸によって改善しうることが示唆された。

**Keywords** 高コレステロール血症、HMG-CoA還元酵素阻害剤 (スタチン)、血管内皮機能、FMD、桂枝茯苓丸

## はじめに

近年、桂枝茯苓丸の動脈硬化に対する影響については研究されてきている<sup>1)</sup>が、血管壁、特に血管内皮機能への影響についての報告はない。以前、われわれは瘀血病態を示す慢性下肢閉塞性動脈硬化症に桂枝茯苓丸が有効であることを報告した<sup>2)</sup>。血液流動性を改善すると同時に瘀血が改善され、患者の自覚症状が改善した。しかし、脈波伝播速度ならびにABI (足関節・上腕血圧比) を測定することで血管壁の状態を評価したが、有意な改善は認められなかった。現在、超早期の動脈硬化の指標となりえるFMD検査などの測定機器が導入され、比較的容易に血管壁の微妙な変化を把握できるようになってきた<sup>3)</sup>。そこで今回、動脈硬化が重症ではないと考えられ、HMG-CoA還元酵素阻害剤 (以下、スタチン) 治療中の10名の高コレステロール血症患者に桂枝茯苓丸を12週間投与し、検討した。

## 方法

当院外来にてスタチン治療中の高コレステロール血症患者 (10名) において、足の冷えを主訴に、下腹部痛、肩こり、頭重感、めまい、のぼせ、などの症状を訴える患者 (10名) に対し、クラシエ桂枝茯苓丸料エキス細粒 (KB-25) を1日6.0g分2 (朝夕食間/日) を併用投与した。投与前、投与後4、12週の以下の指標について検討した。測定は午前中に行い、測定当日も朝食と内服は通常通りとした。採血前の1時間は絶飲食とした。

**1. 自覚症状の程度**：下腹部痛、肩こり、頭重感、めまい、のぼせ、足の冷えの症状について、Visual Analogue

Scales (VAS) を用いて、患者自身が判定した。

- 2. 瘀血スコア**：寺澤らが提唱した診断基準を用いた<sup>4)</sup>。スコア点数が高い方が瘀血病態がより重症であることを示す。
- 3. CAVI (Cardio Ankle Vascular Index)**：血圧に依存しない個体固有の動脈壁の硬さを算出する動脈硬化指標。動脈硬化性疾患の診断が可能である<sup>5)</sup>。血管の詰まりの程度を示すABIとともに、血圧脈波検査装置「VaSeraVS-1500E/N」(フクダ電子株式会社) を用いて測定した。
- 4. FMD検査**：右上腕を5分間駆血し、駆血前後の同一細動脈血管の直径を超音波で計測する器械「UNEXEF 18G」(株式会社ユネクス) にて、血流依存性血管拡張反応、つまり、血管内皮の機能を評価できる。健常者では4~7%程度の拡張があり、この値が大きい方が血管の拡張が大きく、動脈硬化が少ないことを示す。
- 5. 血液粘稠度 (Sa) 測定**：「MC-FANモデルKH-6」(MCヘルスケア株式会社) を用いて既報<sup>2)</sup> に従って測定した。Saは数字が大きいほど血液粘稠度が高いことを示す。正常値は38~50秒である。
- 6. 統計学的解析**：paired t-test (一標本t検定) により検定、あるいは、ピアソンの積率相関係数を求め、両側危険率5%をもって有意とした。
- 本研究方法は当院倫理委員会にて承認を得られて、参加希望されたすべての患者より文書による同意を得た。

## 結果

- 1. 対象患者**：本研究の患者背景 (10例) は、男性2例、女性8例、平均年齢63.6±15歳、身長157±6.7cm、体重55±11.6kg、BMI22±3.6であった。全例過去3ヵ

月以上前から脂質異常症と診断され、スタチンによる内服加療中であった。高血圧、糖尿病の合併率はそれぞれ50%ならびに40%であり、コントロールは良好であった。心臓病、脳卒中の既往のある患者はいなかった。桂枝茯苓丸投与2週間前から観察終了の12週間までの間は、内服薬の種類、用法、用量は変更していない。

**2. 患者の訴え**：全例、足の冷えを主訴に、めまい、肩こり、頭重感、下肢のむくみ、下腹部痛なども訴えていた。間歇性跛行や安静時の下肢疼痛を訴えるものはいなかった。桂枝茯苓丸投与によって12週間後には、足の冷え、肩こり、頭重感、めまい、のぼせなどのほとんどの症状の有意な改善を認めた(図)。

**3. 瘀血スコアおよびSa**：桂枝茯苓丸の投与により、4週、12週ともに瘀血スコアとSaの有意な改善を認め、瘀血スコアとSaとの間に相関関係が認められた( $r=0.5559$ ,  $p=0.0014$ )。総コレステロール(以下、T-CHO)、LDL-CHO、中性脂肪、HDL-CHO、血糖値に有意な変化を認めなかった(data not shown)。

**4. FMD、CAVI、ABIの変化**：桂枝茯苓丸投与前後で%FMDならびに左ABIの有意な変化を認めた(表)。なお、%FMDと瘀血スコアやSaの間には相関関係は認められなかったが、%FMDと左ABIの間には有意な相関関係が認められた( $r=-0.695657$ ,  $p<0.01$ )。

**5. 安全性と忍容性**：本研究では、临床上問題となる副作用は認められず、概して安全性および忍容性は大変良好であると判断した。

## 考 察

スタチン投与中の脂質異常症患者において、瘀血病態と考えられる10例を対象に、桂枝茯苓丸を12週間投与した。その結果、投与後4、12週のいずれにおいても有意なFMDの改善が認められ、血管内皮機能が改善してきていることを示唆する。

過去には、ヒトの動脈壁性状の変化をとらえるために、上腕一足首間脈波伝播速度(baPWV)などで評価されていたが、硬化が完成された血管では、元通りに戻るまでの時間がかかるのか、baPWVが血圧などの影響を受けるために、微妙な変化を検出できなかった。今回の対象患者として、4例が投与前にすでにCAVIが9.0以上であったものの、ABIが0.9未満を認めるものは一例もなく、重度の血管閉塞を示唆するような患者はいないと考えられた。CAVIは心臓から足までの動脈の硬さを測定し、血圧の影響を受けにくいとされているが、PWVと原理的には似通っており、PWVに反映されない動脈硬化をCAVIが捉えることはできないと考えられる。今回のわれわれの結果からも、FMDでは著明な変化を認められたものの、CAVIでは変化を認

図 桂枝茯苓丸による自覚症状(VAS)の改善

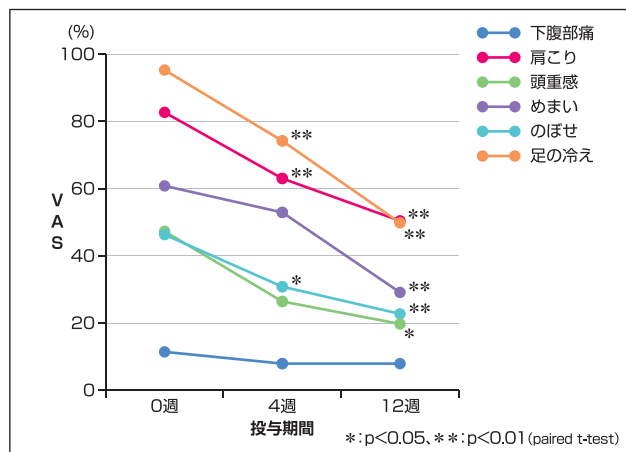


表 桂枝茯苓丸による動脈硬化関連検査値の推移

検査方法	投与後	0週	4週	12週
CAVI	右	9.33±1.54	9.17±1.51	9.17±1.51
	左	9.94±2.39	10.0±2.68	9.92±2.62
ABI	右	1.12±0.06	1.11±0.05	1.12±0.07
	左	1.14±0.08	1.11±0.07	1.10±0.09 ( $p=0.031$ )
%FMD		3.70±1.48	4.23±1.72 ( $p=0.005$ )	4.66±1.99 ( $p=0.0006$ )

( ) : paired t-testにより有意差( $p<0.05$ )があるものはp値を示した。

めず、血管壁の微妙な変化を検出するのに不向きであったと考えられる。近年開発されたFMDは、駆血によって上腕の血流を一時中断し、その後一気に駆血を開放して血液を流すことにより血管内皮がフローに鋭敏に反応して血管が拡張する現象を高性能超音波によって動脈を捉え、コンピューターによって駆血前後で同一の動脈を追跡し、拡大して観察できる。駆血前後での血管径を比較することで、拡張率を算出するため、血管の鋭敏な機能検査であり、超早期の動脈硬化の指標とも言われている。

本研究でも、血液粘稠度が桂枝茯苓丸の投与によって改善し、瘀血スコアの改善と相関を認めた。瘀血は血流の途絶や鬱滞などの病態であるが、その病因には、血液粘稠度の増加が大いに関与していると考えられる。桂枝茯苓丸は血液粘稠度を改善することで、瘀血病態を軽減して、さらに、%FMDの改善効果は、血液のみならず、血管内皮機能をも改善することで、動脈硬化を予防する可能性が示唆された。

## 【参考文献】

- 1) 柴原直利 ほか: 動脈硬化に対する桂枝茯苓丸の効果について, J Trad Med, 24 (suppl) : 108, 2007
- 2) 横川晃治 ほか: 下肢閉塞性動脈硬化症における桂枝茯苓丸の有効性, Prog. Med, 27 (11) : 2625-2637, 2007
- 3) Celermajer DS, et al.: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis, Lancet, 340: 1111-1115, 1992
- 4) 寺澤捷年 ほか: 症例から学ぶ和漢診療学 第3版, 医学書院: 51, 2012.
- 5) Shirai K, et al.: Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives, J Atheroscler Thromb, 18 (11) : 924-38, 2011