第61回日本東洋医学会学術総会
会頭講演

21世紀の漢方医学

——生活習慣病予防治療の新しい可能性を求めて——

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

Kampo Medicine in the 21st Century —Searching for the Possibility of the Prevention and the Treatment of Lifestyle-related Diseases—

Yuzo SATO

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

Abstract

As the 21st century advances, evidence-based medicine (EBM) has come to be regarded as essential in all field of medical sciences and practical medicine. Creating medicines have been searching for based on EBM and development of new medicine has been carried out.

In Japan the number of diabetic patients has increased to 129% during recent 10 years. The number of diabetic complications has also increased and hemodialysis has been introduced in approximately 16,000 patients/year with diabetic nephropathy in Japan in 2008.

Additionally many diabetic patients are suffering from numbness, cold sensation and pains in extremities derived from diabetic neuropathy. Therefore reduction of diabetic complications is one of the most important considerations in the field of diabetic patient care.

Diabetes mellitus is equivalent to wasting-thirst in Jomgiyaolue.

We have reported the effectiveness of Goshajinkigan (GJG) for the treatment of numbness associated with diabetic neuropathy for the first time in Japan in 1984.

In controlled comparative study, GJG showed significantly higher rates of improvement of this symptom versus mecbolamin.

Insulin resistance has an important role on the occurrence of type 2 diabetes and metabolic syndrome.

We have studies the effects of Kampo medicine on the insulin resistance using the euglycemic clamp and molecular biological techniques.

1) Animal experimental studies : The improvement of insulin resistance in STZ rats by the administration of GJG might be via NO pathway and due, at least in part, to correct in the abnormal early steps of insulin signaling pathway in skeletal muscle.

2) Clinical Studies : Effects of GJG on insulin resistance in patients with type 2 diabetes were investigated. HOMA-R was significantly decreased after GJG treatment ($P=0.019$). On the other hand, HOMA-R in the control group did not show significant difference. HOMA-R returned to the pre GJG treatment level 1 month after GJG discontinuation ($P=0.018$). The high-dose clamp resulted in a significantly increased insulin action (MCR levels) after GJG treatment.

These animal experimental and clinical studies suggest that GJG might be effective for improving insulin resistance in the patients with type 2 diabetes.

Kampo formulations might be useful not only for the prevention and the treatment of diabetic complications but also effective for the prevention and treatment of type 2 diabetes.

In conclusion GJG has been used for the treatment of numbness and dysnuria since the statement in Yanshi-jishengfang. We have found the effectiveness of GJG on the treatment of diabetic neuropathy and on the prevention and the treatment of type 2 diabetes. We would like to continue these scientific activities.

Key words : Goshajinkigan, type 2 diabetes, diabetic neuropathy, insulin resistance, euglycemic clamp

要旨

21世紀の今日、医学、医療の現場においては、根拠に基づく医療（EBM）が求められている。また、EBMに基づく創薬の必要性が求められており、医療の各領域において新薬の開発が行われている。

糖尿病と漢方：糖尿病は近年急激に増加しつつあり、2007年の厚生労働省の統計によれば、直近の10年間で29%増とされている。また、糖尿病合併症も増加しており、腎症に起因する人工透析導入は約16,000人、その他、糖尿病神経障害によるしびれ、冷感、疼痛を訴える症例も多く、糖尿病発症、合併症への対策は糖尿病臨床上最も重要なポイントとなっている。

糖尿病は「金匱要略」での“消渴”に相当し、八味地黄丸が有効処方とされている。

1984年私共は「牛車腎気丸」が糖尿病神経障害に由来するしびれに有効であるとする臨床成績を本邦で初めて報告した。また、牛車腎気丸（G群）とメコバラミン（M群）とのランダム化比較試験を実施し、しびれに対する自覚症状改善度がM群よりG群で有意に大である事実を明らかにした。

インスリン抵抗性と漢方：インスリン抵抗性は2型糖尿病やメタボリックシンドロームの成因として重要な役割を果たしている。インスリン抵抗性に及ぼす漢方薬の効果を正常血糖クランプ法と分子生物学的手法を用いて解析を行った。

1) 動物実験成績：牛車腎気丸（800 mg/kg）はSTZ糖尿病ラットのインスリン抵抗性を改善させるが、その発現にはNOが関与している。また、STZ糖尿病腓腹筋のインスリン受容体（IR-β）のチロシンリン酸化、インスリン受容体サブストレイト1（IRS-1）の蛋白量、チロシンリン酸化が関与している可能性も示唆された。

2) 臨床的検討成績：2型糖尿病患者に牛車腎気丸（7.5 g/日）を1カ月経口投与したところ、HOMA-R（インスリン抵抗性）は有意に低下した。投与中止1カ月後には投与前と同一レベルとなった。正常血糖クランプ法（インスリン注入量400 mU/m²/分）でもグルコース注入率（GIR）は有意に増大した。

すなわち、中国の古典「済生方」に記載された老人のしびれ、排尿困難等に使用されてきた牛車腎気丸について、私共は糖尿病神経障害に有効である事実を、また、2型糖尿病予防・治療に有用であるとの新たな適応を見出した。今後もこのような漢方薬の領域における「創薬」を行いたいと考えている。

キーワード：牛車腎気丸、2型糖尿病、糖尿病神経障害、インスリン抵抗性、正常血糖クランプ法

大塚 それでは、会頭講演を開始させていただきます。佐藤祐造先生は昭和40年、名古屋大学医学部医学科をご卒業され、その後、同大医学研究科を修了されて医学博士を取得されております。その後、第三内科と総合保健体育科学センターで研究・臨床・教育指導をなされ、昭和62年に総合保健体育科学センターの教授に就任されました。その間、文部省在外研究員としてカロリンスカ研究所臨床生理学教室へ留学され、運動時の代謝等についての研究に従事されました。平成7年からは、名古屋大学評議員、総合保健体育科学センター長になりました。平成16年に名古屋大学を退職されてからは、愛知学院大学心身科学部健康科学科の教授、さらに平成19年からは、現職である同大心身科学部長を務められております。先生はこれまで、日本体質医学会、日本肥満学会など、多くの大会長を務め、また、8年前の名古屋で開催された東洋医学会の準備委員長も務められております。学会の理事、評議員職も数多く歴任されておりますが、ここでは割愛させていただきます。専門分野は内科、糖尿病、東洋医学で、『入門漢方医学』をはじめとする著書も多数あり、平成

22年には日本糖尿病学会功労賞、坂口賞を受賞されております。

本日は「21世紀の漢方医学：生活習慣病予防治療の新しい可能性を求めて」というタイトルでご講演いただきますが、先生のこれまでのご研究の成果をお聞かせいただけるものと思います。それでは佐藤先生、よろしくお願いいたします。

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。ただ今、大塚先生に大変ご丁寧なご紹介をいただきまして、誠にありがとうございます。また、この第61回という大変伝統のある学会の会頭の機会をお与えいただきました、寺澤捷年会長、石野尚吾前会長をはじめ、日本東洋医学会会員の皆さまに心より御礼申し上げます。

今日はこの順番でお話しさせていただきます。(1)はじめに、日本東洋医学会の置かれている現状、(2)糖尿病と漢方、(3)糖尿病神経障害と漢方薬、(4)インスリン抵抗性と漢方、①動物実験的研究、②臨床的研究、(5)結語という順です。

高久学長のお話を拝聴させていただきましたが、あのようにレベルの高いものではなく、私どもが自分で行った研究・臨床成績を中心にお話しさせていただきたいと思います。

はじめに

漢方医学と日本東洋医学会の現状についてお話しさせていただきます。

図1は日経メディカル online という限られた調査成績ですが、漢方を処方している医師は、86%となっています。

図2は大学医学部における漢方医学教育の現況ということで、2004年以来、全国の80大学医学部、医科大学すべてで漢方医学教育が行われています。漢方外来開設数や8コマ以上の講義・実習が行われ、必修も多くなっています。それから、FD活動も盛んになっているということです。

そういうことから、漢方、日本東洋医学会は全くの追い風かということ、必ずしもそうとは言えないと思います。医師の8割以上が確かに漢方薬を処方していて、先ほどの高久学長のお話にもありましたようにいろいろな疾患に対する漢方薬の効果に関するインターナショナルのペーパーも発表されています。しかし、先生方のご記憶にも新しいことと思いますが、昨年の行政刷新会議の事業仕分けでは漢方薬の保険適用除外が企図されたわけです。これについては、寺澤捷年会長のお供をして、私も厚労省の外口保険局長のところまで行かせていただいて、記者会見でもテレビでは一番隅の方に映っていましたが、日本東洋医学会会員が総力を結集した結果、何とか適用除外をストップできました。

一方、漢方医学教育は80医科大学で行われていま

日経メディカル ON LINE「漢方薬使用実態・意識調査 2010」より

図1 日常診療の中で漢方を処方していますか

図2 大学医学部における漢方医学教育の状況

表1 日本東洋医学会の現状と課題(1)

1. 医師の8割以上が漢方薬を処方している
2. 平成21年度行政刷新会議「事業仕分け」で漢方薬の保険適用除外が企図
3. 漢方医学教育は80医学部・医科大学実施されているが、国家試験に未出題
4. 専門医制度でも研修施設、専門医更新に関して課題
5. 国際的にも用語および病名分類「ICDII」で「苦戦」

表2 日本東洋医学会の現状と課題(2): 解決策

1. 日本東洋医学会会員が従来にも増して、基礎的、臨床的evidenceを積み重ね、国内外に発信
2. 課題の解決策を国内外へアピール(外交、行政等)
3. 若手会員の育成

すが、現在のところ、残念ながら国家試験には出題されていません。国家試験に出題されないと、やはり学生さんは勉強しないというところもあるのではないかと思います。専門医制度でも、研修施設・専門施設に関して課題が残されています。明日の朝、

寺澤先生は北京に行かれるということですが、ICD-11等、国際的にも苦戦しておられると漏れ伺っております（表1）。

これらの現象に対するソリューションとしましては、私が考えますに、やはり日本東洋医学会会員が従来にも増して基礎的、臨床的なエビデンスを積み重ね、それを国内外に発信し、アピールすることであると思います。これは、学問、学会レベルだけではなく、外交や会議、厚労省、文科省など行政にも積極的に訴えることが必要だと思えます。それから、若手会員でサイエンスマインドを持ち、どんどん研究ができるという方を養成することも大切であると思っております（表2）。

私は現在の愛知学院大学に移って6年余りですが、前任校の名古屋大学では大学院医学系研究科・総合保健体育科学センターで50人以上に研究指導を行い、漢方の基礎で2人、臨床で1人名古屋大学から学位（医学）を取得していただきました。少しは若手の研究者養成を行うことができたと考えています。また、現在の愛知学院大学でも大学院生と漢方の研究を続けています。

図3は、先日亡くなられました日本東洋医学会名誉会員の青山廉平先生でございます。私は日本東洋医学会に、当時支部長でした青山廉平先生のお勧めで89年に入会し、95年から評議員を、2001年から8年間、理事・東海支部長と20年余りの会員歴で15年間評議員や理事をさせていただいています。これには、大学に勤めているというアドバンテージがあると思います。それから、2002年には、荻原幸夫会頭の下で第53回の準備委員長を務めました。

ご紹介がありましたように、『入門漢方医学』を学術教育委員長として編集させていただきました（図4）。英語版“Introduction to Kampo”の編集小委員長も務めて、エルゼビアから2005年に刊行させていただいております（図5）。

「日本東洋医学会雑誌」でも、1期2年編集委員長を務めさせていただきました。

ということで、少しは個人的にも日本東洋医学会のために頑張っているつもりですけれども、今回は図らずも会頭ということで、特別講演のほか、会長講演、教育講演を9題、特別シンポジウムが2トピック、シンポジウムが13トピック、国際シンポジウム、日韓国際シンポジウムなど、多数の特別演題を

図3 日本東洋医学会名誉会員 故青山廉平先生

図4

図5

図 6

図 7

図 8 糖尿病患者，予備群患者の動向

設けたのは，サイエンティフィック・アクティビティを高めるための一つの起爆剤になるのではないかと考えたからです(図6)。

1. 糖尿病と漢方

ここからは名古屋大学および現在の愛知学院大学

で大学院生や研究生の方と積み上げた，動物実験的・臨床的なエビデンスを紹介させていただきます。

外国雑誌等で研究成績を発表するというのが，漢方薬の国際化および患者さんの治療に対して少しでも役に立つのではないかと考えている次第です。まず，糖尿病全般のことについて説明し，次いで私どもの研究成績をご紹介します。

糖尿病は非常に増えています。特にアジアで増加しておりまして，2010年が2億8500万，それが2030年には4億3500万と，20年間で1.5倍，54%増ということで，糖尿病はどんどん増えています。国際連合は2006年12月に糖尿病をエイズに続く2番目の撲滅すべき疾患として，11月14日を World Diabetes Day としました。インスリンの発見者であるバンチングの誕生日が11月14日です。図7は2007年，第1回の東京タワーのブルーライトアップです。私もこのときは日本糖尿病学会理事をさせていただいており，このイベントにも参加致しました。私の胸にマークを着けておりますが，糖尿病をみんなで手をつないで撲滅しようということです。名古屋城も去年はブルーライトアップされております。

糖尿病を撲滅しようという運動をしているのですが，日本でも，厚生労働省の調査によると，10年間で患者さんが690万人から890万人(29%増)，それから予備群も合わせた合計が1370万人から2210万人(61%増)，非常に増えています(図8)。

先生方をご承知のように，糖尿病は1型糖尿病と2型糖尿病に分類されますが，1型糖尿病は膵臓のランゲルハンス島がやられてしまうということなので，インスリンの注射をします。2型糖尿病の場合には，インスリンの分泌不全とインスリン抵抗性が加わってインスリン作用不足が起き，ブドウ糖が利用できないから高血糖になるということです。高血糖になると，それがまた glucose toxicity (糖毒性) といまして，また悪い影響を及ぼすということになります(図9)。

インスリン分泌不全は遺伝的な要素が大きく，インスリン抵抗性ももちろん遺伝的な要素が大きいのですが，食習慣や運動習慣のような生活習慣が関係しています。従いまして生活習慣病ということで，食習慣や運動習慣を指導すればインスリン抵抗性が改善するので，糖尿病の予防，治療に食事療法や運動療法が役に立つわけです。

また、糖尿病予防プログラム（DPP）という有名な研究成績がありまして、ビッグアナイドですけれども、糖尿病の経口血糖降下薬では31%，境界型からの糖尿病の発症を確かに予防できますが、生活習慣改善ですと58%予防ができるという素晴らしい成績があります。ですから、食事療法と運動療法をきっちりと実行すればいいのですが、それがなかなかできない、薬物療法の場合、72%の患者さんが終わりでまで継続できたのに、食事療法と運動療法に関しては50%しか継続できなかったという結果です。ですから、私は愛知学院大学に変わってから、健康運動指導士を養成するという心身科学部健康科学科を立ち上げました。そのほか、保健体育教員、養護教諭の養成や言語聴覚士養成も行っていますが、この学科では運動療法の指導者養成をメインターゲットにして一生懸命頑張っています。

生活習慣の改善は、ご本人さまの自覚を待つと言ってもできない。ですから、優秀な指導者が必要であると思いますが、いずれにしても、なかなか生活習慣の改善を継続することは難しいわけです。ですから、薬を飲むということで、実際にトログリタゾンという薬が開発されました。これはだいぶ前ですが、その後、肝障害で発売が取りやめになり、今はピオグリタゾン（商品名アクトス）というものが売り出されています。非常によく使われてはいますが、やはり副作用がないわけではありません。私も漢方薬がインスリン抵抗性を改善させるという、動物実験的、また臨床的な研究成績を得ております。

ということで、2型糖尿病は生活習慣病である、生活習慣を改善することが病態の改善・予防に役立ちますが、なかなかそれは難しい、薬物だともう少し簡単ということです。

糖尿病の場合、糖尿病本体よりも合併症が問題です。先生方もご承知のように、網膜症、腎症、神経障害という三大合併症がありますし、心筋梗塞、脳卒中のような動脈硬化性の血管障害もあります（表3）。

図10は日本透析医学会の統計調査成績ですが、98年から慢性腎炎より糖尿病腎症に基づく透析導入が原因疾患の1位になり、次第に増加しています。08年には、パーセンテージは43.4から43.2に少し減ったように見えますが、患者さんの絶対値はむしろ増えておりまして、実に毎年1万6000名以上の方が新

図9 2型糖尿病の成因と病態

表3 糖尿病にみられる慢性の合併症

((社)日本透析医学会統計調査委員会:図説「わが国の慢性透析療法の現況(2008年12月31日現在)」)

図10 人工透析導入患者の推移

たな透析導入になっています。

私が以前編集委員長をさせていただいた「糖尿病」(日本糖尿病学会雑誌)に掲載された論文によれば、透析導入になると、大体1人あたり500万円以上の医療費が掛かります。現在日本では保険制度が完備しておりまして、保険でカバーされるのですが、1万6000人以上に500万円という新たな負担があるということで、医療費を非常に圧迫している一因となっています。当然のことながら、国家の予算編成上、研究費等は重視していただきたい、変な仕分けはやってほしくないと個人的には考えておりますが、とにかく糖尿病合併症の増加は医療費の面で、

図11

図12 高血糖により惹起される細胞内代謝異常

表4 糖尿病神経障害の成因

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. 糖尿病細小血管障害による神経組織の虚血

図13 早期からの良好な血糖コントロール達成の legacy effect: UKPDS80 (強化療法群におけるリスク軽減 vs 従来療法群)

非常に大変な事態になっています。

図11は末梢神経の光顕所見ですが、右側が正常で、左側が糖尿病神経障害です。名大神経内科におられ

た杉村教授から頂いたのですが、糖尿病では明らかに大口径線維が減っています。ですから、しびれや痛覚鈍麻があるということです。それから、血管障害で血管壁が厚くなっているの、通路が狭くなって、神経への血流が減ります。ですから、高血糖のために神経線維に変化が来ている、および、血管障害のために神経が虚血に陥っているということでもあります。

ならば、血糖値が高いとどうしていけないのか、ブドウ糖がたくさん利用できるからいいのではないかと思います。高血糖では、ブドウ糖が解糖系、TCA サイクルだけでは処理できなくなります。そうすると、ポリオール経路やヘキソサミン経路、PKC 経路、最終糖化産物経路で処理されることとなります。先生方はHbA_{1c}を糖尿病患者血糖値の平均値として測っておられる方が多いと思いますが、このヘモグロビンの glyated proteinがHbA_{1c}です。その他、ソルビトールなどができるということです。この代謝経路をブロックすれば、神経障害が起こらないという考え方があります(図12)。

ですから、糖尿病神経障害の成因としましては、高血糖による機能性蛋白の糖化の促進、glycated protein ということです。それから、高血糖に直接付随する代謝異常、それから糖尿病細小血管障害による神経組織の虚血が見られるわけです(表4)。

高血糖があるからそれを治さないといけないということで、幾つかの優れたランダム化研究が行われております。図13はイギリスで行われたUKPDSですが、糖尿病を従来治療群、つまりあまり血糖を下げない群と下げた群とで、HbA_{1c}で1%ぐらいの差ができました。そういう強化治療群と従来治療群で比べてみると、強化治療群では、細小血管障害、すなわち、網膜症や腎症、神経障害の発症が低下するということが明らかになりました。しかしながら、心筋梗塞など動脈硬化性のものについては有意差が出ませんでした。

ここからが面白くて、97年に研究はストップしたのですが、その10年後にもう一度患者さんの調査をしました。初めの10年間は血糖値が少し良かった群と良くならない群で分けて、その後は、血糖の状態は両群でほぼ同じだったのですが、大変興味のあることに、10年後にも細小血管障害への効果があって、心筋梗塞も初めに血糖コントロールを良くした

方で有意に少なくなり、全死亡も少なくなったのです。

ですから、糖尿病の患者さんは初期に血糖コントロールを非常に良くすることが大切です。これをレガシー（遺産）効果といいます。初めにちゃんといひようにしておくと、後で少しぐらい戻っても良い効果が出る。初めにいいお医者さんにかからないと、後で治療をしっかり行ってもあまり良くないということになるかどうか分かりませんが、初期の徹底的な治療が必要だということです。

もう一つ、DCCT（糖尿病のコントロールと合併症に関する検討）という研究でもそれがはっきりしていまして、この研究ではメタボリックメモリー、代謝が記憶されていると命名されています。ですから、血糖値を正常にするということが非常に大事で、それがランダム化研究で証明されています。

一方、高血圧に関してはレガシー効果がないので、常にきっちり血圧のコントロールを行わなければならないということになっています。

以上をまとめますと、糖尿病神経障害の治療はどうするかというと、高血糖の是正、絶対的・相対的インスリン不足の解消、末梢組織のインスリン抵抗性の改善、ソルビトール代謝経路のブロック、神経線維内虚血の是正ということになります（表5）。

糖尿病の治療方法、血糖値を正常化するということは、食事療法と運動療法を基本に、1型糖尿病は初めからインスリン治療ですが、いろいろな薬剤がありまして、最近、インクレチンが使われるようになりました。現在のところはDPP-4とGLP-1が用いられていますが、糖尿病領域では、現在非常に注目されています。いずれにしても、血糖値を重視する、血糖コントロールが重要ということです（図14）。

表6は岡山の湯原先生が作成されたものを私が少し訂正し、さらに、本学宇野准教授がreviseしたものです。私としましては血糖を重視して徹底的に治療することに加えて、漢方薬を使います。それから漢方薬には、後ほど申し上げますが、インスリン抵抗性そのものを改善するという作用もありますので、プライマリーに使用するというのも一つの可能性としてあると思います。

図15は大澤仲昭名誉教授が4年前の2006年、第57回学術総会会頭講演の際に使用されたスライドです。

表5 糖尿病神経障害の治療

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. 自覚症状軽減のための対症療法

図14 糖尿病の治療方法

表6 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 2. 運動療法 3. 薬物療法 a. 血糖を下げる ①インスリン ②経口血糖降下薬 スルフォニル尿素（SU）薬 ビグアナイド（BG）薬 グリニド αG1薬 チアゾリジン誘導体 インクレチン b. その他（おもに合併症に対するもの） ビタミン（B1、B2、ニコチン酸、B6、B12、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	1. ? 2. ? 3. 薬物療法 証に従い、症状を重視して漢方薬を選ぶ。 なかでも駆逐血剤が好んで常用される。 口渴を除去するのに著効がある （e.g. 白虎加人参湯） また、合併症の予防、治療のために、 漢方薬を投与する。 （e.g. 牛車腎気丸、柴苓湯）

（湯原、1983一部改変）

図15 わが国の医療体制下での東洋医学の位置づけ

西洋医学的、東洋医学的に分けて診断を行い、治療するというのもいいのではないかと思います。

図16は北里大学東洋医学総合研究所の小曾戸先生

図16 張仲景像
(北里大学東洋医学総合研究所受託品)

図17 金匱要略
(北里大学東洋医学総合研究所受託品)

図18 名古屋大学名誉教授 故坂本信夫先生

のご厚意で頂いたスライドとして、今回の講演集の表紙にも使わせていただいておりますが、張仲景先生です。

同じ北里大学東洋医学総合研究所のものですが、図17は中国の明の万暦27年（1599年）の趙開美本の金匱要略を、日本で1652年に印刷した和刻本です。「男子消渴，小便反多，以飲一斗，小便一斗，腎氣丸主之」と記されています。腎氣丸はご承知のように、現在の八味地黄丸です。

2. 糖尿病神経障害と漢方

私は坂本信夫教授（図18）の先代の名古屋大学第三内科山田弘三教授から学位を頂いたのですが、坂本教授からは学問以外にもいろいろな多くのことを教えていただきました。坂本教授から1980年ごろから八味地黄丸に牛膝と車前子の入った牛車腎気丸で治験を行おうとお勧めいただいて、お手伝いさせていただきました。

図19は和漢医薬学会で84年に発表したものを、「臨牀と研究」にまとめた成績です。80例のうち65例のしびれを訴える患者に対してツムラ牛車腎気丸を使用したところ、66.2%の有効率でした。

約10年後に全国集計を行いました。症例が554になってもやはり同じようにしびれに対して有効であるということが分かりました（図20）。

坂本教授のご提案で、全国の九つの大学、北は東北大学から南は琉球大学の先生がお集まりになりまして、当時、糖尿病神経障害によく使われていたメコバラミンと牛車腎気丸とのランダム化比較試験を行いました。その結果、しびれに対しては牛車腎気丸がメコバラミンよりも有意に症状改善に有効でした。性欲減退に対してもそういう傾向があることが分かりまして、「糖尿病」に掲載されました（図21）。

そのときに、学会誌への投稿ですから有効性の作用機序を考えないといけないということで、一生懸命勉強させていただいたのですが、血糖降下作用があるのは地黄、山茱萸（サンシュユ）、茯苓（ブクリョウ）、血液凝固抑制作用があるのは地黄、沢瀉（タクシャ）、茯苓、牡丹皮（ボタンピ）、末梢血管拡張作用があるのは桂皮と附子（ブシ）、鎮痛作用があるのが牡丹皮、桂皮、附子です。こういう総合的なメカニズムで効くのではないかと有効性を推論しました。それについてのエビデンスが次第に分かってきました（表7）。

図19 糖尿病神経障害に対するツムラ牛車腎気丸の効果

図20 糖尿病神経障害に対するツムラ牛車腎気丸の効果

図21 自覚症状改善度（やや改善以上%）
（牛車腎気丸、メコバラミン、比較試験）

表7 牛車腎気丸の構成生薬の薬理作用

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)

図22

図23 カロリンスカ研究所 (John Wahren 教授と研究室で)

図12に示しましたポリオール経路ですが、アルドース還元酵素はミハエリス恒数が高いので、血糖値が非常に高いときだけソルビトールができます。ソルビトールは細胞膜を通らないものですから、これがたくさんできると析出するか、浸透圧が高くなって細胞が破壊されます。ですから、ここを抑える薬がありまして、エパレルスタット（キネダック）という西洋薬が市販されています。このARI（アルドース還元酵素阻害作用）を牛車腎気丸等が持っているということが山梨医大の女屋敏正教授や會田先生により明らかにされ、しかも、ドーズレス

ポンスがあることも判明しました。

また、図22は鹿野先生、大垣市民病院から藤田保健衛生大学教授になられて、もう退官されたのですが、サーモグラフィーで見ましても、牛車腎気丸を服用すると、明らかに皮膚温が上昇するということです。それで皮膚の血流量も増えるということですが、なぜ増えるかというのは、ツムラ研究所鈴木先生のデータによると、ラットではアトロピンよりも血流増加作用が強いのですけれども、それに対してNO（一酸化窒素）の合成阻害薬を使うと、その効果が消失することから考えてみて、明らかに末梢血

図24 ラット覚醒下グルコースクランプ法

図26 Hypothetical insulin signaling pathway with translocation of GLUT 4 and NO release

流を増やし、従ってしびれなどにも当然いい、冷感にもいいわけですが、その効果はNOを介したものであるということが、かなり明確に裏付けられました。

ということで、高血糖になると最終的に神経障害が起きるわけですが、ポリオール経路の亢進、AGE、血管弛緩作用の低下、こういうものが実はNOを介しており、そのNOが低下しているからそれを増やすということで改善する可能性が指摘されています。また、疼痛に対しても有効性のメカニズムが判明しています。

4. インスリン抵抗性と漢方

先ほど申し上げましたように、2型糖尿病の成因はインスリン抵抗性とインスリン分泌不全ということなので、インスリン抵抗性を改善させることが非常に大切です。

私は文部省在外研究員として1978年から1年間、スウェーデン、カロリンスカ研究所 Wahren 教授のところへ留学しました。図23は Wahren 教授の研究室です。ここでエール大学 DeFronzo 博士、今はテ

図25 Comparison of MCR between GJG and control during 3.0 mU/kg/min insulin infusion rate

図27 Effect of 7-day administration of GJG in the skeletal muscle

キサス大学サンアントニオ校教授です。グルコースクランプ法を1979年“American Journal of Physiology”に発表された方ですが、彼から直接にグルコースクランプ法のやり方等を教えていただきました。ヒトで肝静脈カテーテルを用いた研究も行い、“The Journal of Clinical Investigation (JCI)”に掲載されました。

1) 動物実験的研究

身体運動のトレーニング効果についてグルコースクランプ法を用いて、ヒューマンスタディーを行い、さらに運動の効果に関してラットで実験を行いました。ラットのグルコースクランプ、これはすごい方法で、私共の大学院生浅岡が今日、一般演題で発表しましたけれども、実験1週間前にペントバルビタール麻酔下で頸動脈・頸静脈にカテーテルを入れて、その後1週間カテーテルが凝固しないようにして、1週間後麻酔が覚めて、Opeのストレスも取れた段階で、生理的条件下、覚醒下でグルコースクランプを行うという方法です(図24)。

それから、ウェスタンブロット等、分子生物学的方法を用いてインスリンシグナル伝達系についても

検討を加えました。スポーツ医学研究の方法論をそのまま漢方薬の有効性の作用機序解明に応用したということです。そう簡単にはできないのですけれども。

予備的に調べますと、牛車腎気丸で確かにインスリン感受性は改善されますが、大柴胡湯や清心蓮子飲等ではどうも良くならないということが分かりました。図25は胡曉晨（ぎょうしん）先生の学位になったデータで、名古屋大学総合診療部佐藤寿一講師が直接指導しましたが、ストレプトゾトシンで糖尿病にします。そうするとインスリン感受性が低下し、インスリン抵抗性の状態、これは1型糖尿病のほうですが、STZの量が少ないのでケトosisにはならない状態です。そこで牛車腎気丸を投与すると、明らかに改善するというのです。要するに、STZ糖尿病でインスリン抵抗性があるところに牛車腎気丸を投与すると、それが改善するというのですが、そこにNO合成阻害薬LNMMAを投与しますと、この効果が消失します。

すなわち、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で末梢組織のインスリン作用を改善した、この改善効果はLNMMAの投与により抑制されたことで、このメカニズムは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。

インスリンのシグナル伝達系（図26）も関与しているという研究成績をご紹介します。インスリンで、なぜ血糖値が下がるかというメカニズムに関して、インスリンがレセプターに来る。これがIRS-1とか、もっと複雑になっているのですが、PI-3 kinaseとかAktとか、NOも関係します。最終的に糖輸送担体（GLUT4）が細胞の表面に移動して、グルコースが細胞内に入ります。だから血糖値が下がるということになるわけです。

こういうインスリンシグナル伝達系があるわけですが、従って、このどこに異常が起きてもインスリン抵抗性は発現します。われわれは身体運動のトレーニング効果に関して検討を加え、トレーニングするとGLUT4が増えるとか、IRS-1やPI-3も関与しているという成績を出していたのですが、この方法論で牛車腎気丸の効果を検証してみました。

レセプターの蛋白レベルでは、糖尿病で増えたのは牛車腎気丸を投与しても全然変わらないのですが、

図28

図29

図30 Cinnamon extract

チロシンリン酸化は亢進したのが、牛車腎気丸で明らかに回復するということが分かりました（図27）。

レセプターの次のIRS-1ですが、これに関しては少し関係する。ことに、チロシンリン酸化には牛車腎気丸が大きく関係しているという成績でした。

桂枝加朮附湯（ケイシカジュツブトウ）でも同様の検討を行っており、STZで低下したMCR（インスリン作用）が投与で明らかに改善するという成績でした（図28）。

このメカニズムを検討しましたが、桂枝加朮附湯

図31 高脂肪食ラットのインスリン抵抗性に及ぼす柴胡加竜骨牡蛎湯の影響 (GIR: High-dose)

図32 牛車腎気丸投与前後の空腹時血糖 (FBS)

図33 牛車腎気丸投与前後、中止1ヵ月後におけるHOMA 指数 (HOMA-R)

はレセプターの蛋白レベルでも、糖尿病で代償的に増えているのを正常化する、チロシンリン酸化も亢進しているのをある程度正常化する (図29)。ですから、牛車腎気丸と桂枝加朮附湯では少し作用機序が違うということが判明しました。

IRS-1 もレセプターと同様、ある程度関与しているということが分かりました。

GLUT 4 のレベルでは関与していないという結果でした。この研究は秦柏林先生という今アメリカにおられる方が中心になって行った成績です。“Life Sciences”に掲載されていますが、さらに“Hormone and Metabolic Research”に、桂枝加朮附湯の構成生薬の桂皮（シナモン）に関して検討を加えた成績が出ています。これはフラクトース、つまり高果糖食

でインスリン抵抗性を起こしているのですが、それが改善する。しかし、LNMMMA を使うとその効果は消失するという結果です (図30)。このメカニズムにはチロシンリン酸化が関与しています。IRS-1 レベルでもチロシンリン酸化に関与しています。

名古屋大学定年後、愛知学院大学に移ってからも少しずつ検討を加えており、図31は大学院生浅岡君が先ほど第9 会場で発表したものですが、高脂肪食でインスリン抵抗性を起こし、柴胡加竜骨牡蛎湯を投与しました。

高脂肪食 (HFD) で明らかに GIR (インスリン作用) が低下しているのが、柴胡加竜骨牡蛎湯を投与すると回復しましたので、この薬剤もある程度は関係していると思います。

われわれはもう少しほかのラットでも予備的な研究を加えて、もっと本格的な実験を行い、何とかこの会頭講演に間に合わせるようにと思っていたのですが、諸般の情勢から、今ちょうどラットにクランプ実施前、ブドウ糖負荷試験を行っているところでして、大学院生の小林君、それからモンゴルから来た OYun 先生という方も頑張ってくれているのですが、誠に残念なことに間に合いませんでした。

以上まとめますと、STZ 糖尿病ラットにおいて牛車腎気丸および桂枝加朮附湯は、生理的インスリンレベルにおいて、①末梢組織のインスリン作用を改善した。②この改善効果は LNMMMA の投与により抑制され、NO 合成酵素を介した効果である。③インスリン感受性改善には筋細胞のインスリンシグナル伝達経路も関与しているということが示唆されました。

2) 臨床的研究成績

牛車腎気丸をはじめとする漢方薬投与によりインスリン抵抗性が改善するという動物実験成績は数多く報告することができました。しかし、臨床的検討を行う機会がありませんでした。たまたま、坂本信夫先生からのご紹介で、宇野智子先生という方が私の指導で学位を取りたいと言ってくださりまして、前からやりたいと思っていたこの臨床的な研究をやっとなることができたのです。

昨日、サテライトシンポで、宇野先生が発表しておられますけれども、牛車腎気丸投与の2型糖尿病患者の末梢組織のインスリン作用に及ぼす影響の評価を、HOMA-R で行いました。2型糖尿病患者

図34 牛車腎気丸投与前後におけるグルコース代謝率 (MCR)

表8 漢方薬による糖尿病合併症予防・治療効果

1. 高血糖の是正 1) 血糖降下 DRCP 69:129, 2005 J.Trad.Med. 23:185, 2006 2) インスリン抵抗性改善 DRCP 59:103, 2003 eCAM 1:269, 2004 DRCP 69:129, 2005 J.Trad.Med. 23:185, 2006 Nagoya J. Med. Sci. 72:35, 2010 Life Sci. 73:2687, 2003 DRCP 62:139, 2003 Horm. Metab. Res. 36:119, 2004 DRCP 75:135, 2007 3) 食後高血糖改善 J. Trad. Med. 26:74, 2009	2. 高血糖に伴う代謝異常是正 J. Jpn. Diab. Soc. 30:729, 1987 Planta. Medica 55:22, 1989(Aida K et al) 3. 神経内虚血是正 1) 末梢血流改善 Methods Find Exp Clin Pharmacol 20:321, 1998(Suzuki Y et al) 2) 血小板凝集抑制 Jpn. J. Pharmacol. 78:87, 1998 (Suzuki Y et al) 4. 鎮痛作用 Jpn. J. Pharmacol. 79:169, 1999 (Suzuki Y et al) Jpn. J. Pharmacol. 79:387, 1999 (Suzuki Y et al)
---	--

さん、男性47名、女性24名、年齢64歳、BMI24.2に牛車腎気丸を毎日7.5g、1カ月投与して、投与前後でHOMA-Rを求める。HOMA-Rというのはインスリン抵抗性の指標で、計算方法は、「空腹時インスリン値×空腹時血糖値÷405」です。

糖代謝の方だけご説明しますと、空腹時血糖は180から167と、ほかの治療法は全然変えていないのですが、明らかに良くなりました(図32)。空腹時のインスリン値も明らかに改善しました。

要するに、HOMA 指数は空腹時血糖と空腹時インスリン量を掛けるので、明らかに良くなるわけですが、それで見ても、ご覧いただいても分かりますように、HOMA-Rが4.78から4.02に明らかに改善しました。幸い有意差が出たわけですが、投与を中止するとまた元のレベルに戻りました(図33)。コントロール群もありますが、コントロールの方では当然差がありません。この成績は“Diabetes Research and Clinical Practice”というインパクトファクター1.8ぐらいの雑誌に掲載されました。

グルコースクランプも実施しましたが、薬理学的効果を検証するハイドーズクランプという方で、有意差が出ました(図34)。

図35 漢方薬の糖尿病発症予防・治療効果

表9 21世紀の漢方医学：生活習慣病予防治療の新しい可能性を求めて

まとめ

1. 漢方薬のメカニズムに関する研究の推進
2. EBMに基づいた漢方薬の臨床応用
3. 漢方薬による疾病の発症予防
4. 漢方医学教育の充実 (国試への導入)

以上まとめますと、①牛車腎気丸はSTZ糖尿病ラットのインスリンシグナル抵抗性を改善させ、そのメカニズムとして、インスリンシグナル伝達系とNOの関与が示唆されます。②牛車腎気丸には糖尿病の末梢組織におけるインスリン抵抗性を改善させる可能性が示唆されました。

この他、糖尿病腎症に対して柴苓湯(サイレイトウ)が有効で、柴苓湯を投与すると透析導入を遅らせることができるという成績も報告しています。牛車腎気丸がARI作用を有し、糖尿病合併症の発症・進展を抑え、症状の改善も明らかに認められるのですが、インスリン抵抗性を改善させるということで、合併症だけでなく、糖尿病そのものの発症予防、さらには病態改善にも有用であるということを示していると思います。

結語ですが、牛車腎気丸、桂枝加朮附湯等の漢方薬は、糖尿病合併症の治療、発症・進展防止に有用なだけでなく、2型糖尿病の予防治療にも有用であるということです。

図35は『糖尿病治療ガイド2010』(南江堂)を参考にしています。

漢方薬の糖尿病発症予防、治療効果に関する私共の研究成績をまとめてみました。インスリン分泌能の低下とインスリン抵抗性の増大があって、それで

表10 共同研究者

・愛知学院大学	・名古屋大学
宇野智子准教授	押田芳治教授
長崎大准教授	佐藤寿一講師
ホーハラオユン教授	胡曉晨博士
グスタヴバジョット博士	福みずほ博士
大澤功教授	下村吉治教授
渡邊智之講師	・大阪大学
北村伊都子講師	中井直也准教授
浅岡哲平	・山之内糖尿病予防研究所
近藤健司	山之内国男博士
小林亮平	・白石病院(今治)
齊藤大蔵	白石三思郎博士
庄秋栄	・かえつクリニック
	岡田節朗博士
	・Beltsville Human Nutrition Research Center (U.S.A.)
	秦柏林博士

糖尿病が発症しますが、インスリン抵抗性の改善に関しては、私共の研究室では牛車腎気丸投与による胡先生のグルコースクランプのデータ、それから秦柏林先生の分子生物学的研究、それから宇野先生の臨床成績、これは私が総説でまとめたもの、それから、つい最近、胡曉晨先生の古い成績が「Nagoya Journal」にアクセプトされました。それから、桂枝加朮附湯とシナモンの実験成績が“Life Sciences”，

“Diabetes Research and Clinical Practice”と“Hormone and Metabolic Research”にも掲載されています。それから、モンゴル大学医学部薬理学教室 Oyun 教授という方が私の研究室にいらっしゃって、モンゴル産の植物の抽出物で、これも“Diabetes Research and Clinical Practice”に、グルコースクランプによってインスリン抵抗性が改善されるという実験成績が掲載されています。また、Oyun 先生の成績によりますと、モンゴルの植物抽出物が糖の吸収抑制に役に立つと。ですから、 α グルコシダーゼ阻害薬のような作用があるとのこと。いずれにしても、十分とは言えないのですが、幾つかのエビデンスを出しています。

表8は漢方薬投与による糖尿病合併症予防、治療効果についてまとめたものです。先ほどから申し上げています、血糖の是正、インスリン抵抗性の改善、食後高血糖の改善、高血糖に伴う代謝異常の是正がまずありまして、そのほか神経内の虚血を是正するという成績を山梨医大グループ、ツムラ研究所の鈴木先生が発表しておられます。

寺澤捷年会長は富山大学にいらっしゃるとき COE に採択されまして、「東洋の知に立脚した個の医療の創生」が重要であると言っておられます。

それから、大澤仲昭名誉教授は、西洋医学と漢方

表11 養生訓

養生の術は、つとむべきことをよく務め、

身を動かし、気をめぐらすをよしとす。

(貝原益軒、1713(正徳3)年)

医学の融合体系で行う医療の必要性を強調しております。

今後の課題としては(表9)、①漢方薬のメカニズムに関する研究の推進、②EBMに基づいた漢方薬の臨床応用、③漢方薬による疾病の発症予防、④漢方医学教育の充実(国試への導入)が挙げられます。当然ながら歯学教育や薬学教育においても漢方医学教育が必要であると思っております。

共同研究者の一覧です(表10)。私はスポーツ医学に関しては多数共同研究者がいますが、漢方の研究で直接関係するのはこれらの先生です。胡曉晨先生が遼寧省からみえまして、とにかく実験をしたいと言われて、漢方の実験を始め、佐藤寿一先生が直接指導しました。それから、秦柏林先生が何本もインターナショナルペーパーを出してくださいました。その後、宇野智子先生が臨床的な研究をされまして、あとはOyun先生やBajottoさんがいます。愛知学院大学の大学院生も実験を行っています。やはり研究は一人でやることはできません。今回の第61回学術総会でもたくさんの先生、金子準備委員長、金倉企画委員長、小野プログラム委員長、広瀬・伊藤両会頭補佐をはじめ、東海支部会員全員のご支援、ご協力があつて開催できたわけです。

養生訓(表11)を締めにして終わりたいと思います。「養生の術は務むべき事を能(よ)く勤めて身を動かし気を順(めぐ)らすを可(よし)とす」ということで、よく働いて、運動療法もやって、頭を使うといいということです。

長時間のご清聴、誠にありがとうございました。

大塚 佐藤先生、ありがとうございます。本日の会頭講演では、先生が携わってこられた漢方医学の教育をはじめとして、現在の東洋医学会が抱えている課題を挙げていただき、次いで、糖尿病、あるいは糖尿病合併症についてお話ししていただき、牛車腎気丸の効果についてご説明いただきました。先生のこのご業績は、東洋医学会のみならず、糖尿病学

会においてもとてもインパクトのある成果で、現在、運動療法の標準治療にもなっております。私自身も糖尿病をしておりますので、先生に感謝いたしますとともに、現在、柴胡加竜骨牡蛎湯のご研究に携わっておられるということですので、これからもご研究を継続して、また新しい成果を示していただけるかと思っております。本日はどうもありがとうございました。

佐藤 どうもありがとうございました。残りの実験成績は来年、大塚先生のときに発表させていただきます。

大塚 ありがとうございます。