原著

当帰四逆加呉茱萸生姜湯の血管性間歇性跛行に対する臨床効果

城島久美子

帝京大学医学部外科学講座, 東京, 〒173-8605 板橋区加賀2-11-1

The Clinical Effectiveness of Traditional Japanese Harbal-medicine, Tokishigyakukagoshuyushyokyo for Vascular Intermittent Claudication

Kumiko JYOJIMA

Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

Abstract

The clinical effects of tokishigyakukagoshuyushyokyo for vascular intermittent claudication were investigated by treadmill test with 2.4 km/hour and 12 degree. Thirty three patients with Arteriosclerosis Obliterans (ASO) chose either administration of cilostazol (Group I) or tokishigyakukagoshuyushyokyo (Group II). After limitation of improvement by cilostazol in Group I, tokishigyakukagoshuyushyokyo was administered (Group III). The distance where patients were able to walk to the limit was assumed to be the maximum walking distance. Change rate of absolute claudication distance (ACD) was calculated as ratio of maximum walking distance after and before treatment.

The median of change rate of ACD in Group I one and three month after treatment were 130.5% and 145.5%, respectively. The median of change rate of ACD in Group II one and three month after treatment were 111.6% and 122.7%, respectively. Finally, the median of change rate of ACD in Group III one and three month after treatment were 112.0% and 112.3%, respectively.

Either cilostazol or tokishigyakukagoshuyushyokyo was effective for vascular intermittent claudication. Moreover, tokishigyakukagoshuyushyokyo showed additional effect after limitation of improvement by cilostazol.

Key words: tokishigyakukagoshuyushyokyo, vascular intermittent claudication, treadmill test, ASO, cilostazol

要旨

当帰四逆加呉茱萸生姜湯の血管性間歇性跛行に対する臨床効果を時速2.4 km, 傾斜12%のトレッドミル検査にて検討した。血管性間歇性跛行を有する閉塞性動脈硬化症の患者33例を対象にし、投与薬は患者自身が選択した。I群: シロスタゾール投与, II群: 当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス顆粒投与, III群: I群で歩行距離延長の限界となった患者に当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス顆粒投与した群とした。歩行限界まで歩いた距離を最大歩行距離とした。その距離を最大歩行距離変化率(投与後距離/投与前距離×100)として算出した。

最大歩行距離変化率の中央値は, I群で1ヵ月後130.5%, 3ヵ月後145.5%, II群で1ヵ月後111.6%, 3ヵ月後122.7%, III群で3ヵ月後112.3%といずれも有意に改善した。当帰四逆加呉茱萸生姜湯は歩行距離の延長効果を認め, 単独治療およびシロスタゾールとの併用治療が有用であった。

キーワード: 当帰四逆加呉茱萸生姜湯, 血管性間歇性跛行, トレッドミル検査, 閉塞性動脈硬化症, シロスタゾール

緒言

わが国の閉塞性動脈硬化症 (Arteriosclerosis Obliterans: ASO) の発生頻度を正確に調査した報告はないが, 潜在的な患者を含めると日本国民のうち約400万人が ASO に罹患していると推定されている¹⁾。

ASO を疑った場合は, 上肢の血圧で高い方の血圧を用いて, 下肢血圧/上腕血圧比 (Ankle Brachial Pressure Index: ABI) を測定する。ABI が0.9以下で ASO と診断される²⁾。ASO の症状の評価には, Fontain 分類が頻用されており³⁾, 約70%が Fontain II 度

の間歇性跛行を訴える患者である⁴⁾。間歇性跛行とは一定距離を歩行するとそれ以上歩行ができなくなることである。ASO などによる血管性間歇性跛行の他に、脊柱管狭窄症のような整形外科的疾患によっても生じる。また間歇性跛行の評価をするには、トレッドミル検査で歩行距離を測定する事が最も信頼性がある。しかし、施行場所の確保や時間的制約などから臨床ではなかなか普及しておらず、多くの場合は患者の主訴を頼りに処方しているのが現状である。ASO 患者の薬物治療は、わが国では臨床的に、シロスタゾール、サルボグレラート塩酸塩などのいわゆる抗血小板剤が使用されている。わが国の薬剤治験段階での評価は、いずれの薬剤も足趾潰瘍の改善度に対して行われている。実際に血管性間歇性跛行の歩行距離延長に有効な報告は、シロスタゾール以外に我々が調べた限りなかった⁵⁾⁶⁾。

また漢方薬のひとつである当帰四逆加呉茱萸生姜湯は手足の冷えを伴う下腹部痛や腰痛症の患者に投与され⁷⁾、下肢疼痛⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾にも有効であると報告がある。日常診療でも、血管性間歇性跛行患者に当帰四逆加呉茱萸生姜湯が有効であった例をしばしば経験する。しかし、当帰四逆加呉茱萸生姜湯の間歇性跛行に対する有効性を示す研究報告はない。

そこで本研究では ASO 患者に当帰四逆加呉茱萸生姜湯の血管性間歇性跛行に対する臨床効果を、トレッドミル検査にて調べた。また Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II (TASC II)³⁾において、ASO の血管性間歇性跛行の第 1 選択薬とされているシロスタゾールとの臨床効果を比較検討した。さらにシロスタゾールを投与されている患者に当帰四逆加呉茱萸生姜湯を追加投与した場合の臨床効果も検討した。

対象と方法

2009年4月1日～2010年4月31日の間に、帝京大学医学部附属病院血管外科外来を受診した患者の中で、間歇性跛行を訴え、ABI が0.9以下を示す血管性間歇性跛行を有する ASO 患者33例を対象とした。年齢性別に特別な基準を設けなかった。あわせて脳血管障害により歩行障害のある患者、内分泌代謝異常による下肢神経障害がある患者、腰部脊柱管狭窄症・腰椎椎間板ヘルニアなどの整形外科的疾患がある患者、心肺機能に重篤な障害がある患者を対象から除外した。すべての対象患者においてサルボグレラート塩酸塩、エイコサペント酸エチル、チクロピ

図1 各投与群のフローチャート

ジン塩酸塩、アスピリン、ワルファリンカリウムなどの抗血小板剤や抗凝固剤のうち少なくとも一剤が投与されていた。本研究で使用するシロスタゾールおよび当帰四逆加呉茱萸生姜湯の投与歴がないものを対象とした。

シロスタゾールはプレタール®50 mg および100 mg (大塚製薬、東京)を使用した。投与方法は、内服開始1週間は1回50 mg を1日2回内服とし、それ以降は1回100 mg を1日2回内服とした。この投与方法は副作用を軽減するために、1回の内服を50 mg から開始し、期間をおいて100 mg に増量することを製造元が推奨している方法である。当帰四逆加呉茱萸生姜湯は当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス顆粒(ツムラ、東京、7.5 g/日)を使用し、投与方法は1回2.5 g を1日3回食前に内服とした。

トレッドミル検査は電動トレッドミル DK-100 (DAIKOU, 東京)を使用し、帝京大学医学部附属病院血管外科外来に設置して行った。時速2.4 kmで行い、傾斜12%として、8分(320 m)を上限として歩行距離を測定した。最初に違和感を訴えた無症候歩行距離 (Initial claudication distance : ICD) と、トレッドミルの速さについて行けず歩行困難になる最大歩行距離 (Absolute claudication distance : ACD) を測定した。測定は15分以上の休憩をはさんで2回以上行い、平均値を算出した。片手のみ手すりの把持を可とし、室内温度を22～26℃に保った。検査期間中に投与した薬剤以外の内服薬に変更がないことを確認した。

投与薬剤は対象患者の希望により選択させ、対象患者をI群：シロスタゾール投与群、II群：当帰四逆加呉茱萸生姜湯投与群に分類した。少なくとも投

表1 患者背景

	全症例 n=23	I 群 n=16	II 群 n=7	III 群 n=15	P値
年齢±SD (min~max)	71.3±8.01 (56~83)	71.1±8.14 (57~83)	71.9±8.3 (56~79)	72.0±7.57 (57~83)	NS**
性別(男:女)	18:5	12:4	6:1	11:4	NS*
喫煙	22(95.7%)	15(93.8%)	7(100%)	15(100%)	NS*
Brinkman index (一日本数×年数) ±SD	1191.7 ±573.1	1160.9 ±642.7	1257.9 ±422.0	1160.9 ±642.7	NS**
糖尿病	12(52.2%)	7(43.8%)	5(71.4%)	7(46.7%)	NS*
高血圧症	19(82.6%)	12(75.0%)	7(100%)	12(80.0%)	NS*
高脂血症	13(56.5%)	9(56.3%)	4(57.1%)	8(53.3%)	NS*
治療前 ICD(m)±SD	52.4±21.5	53.3±23.9	50.4±16.0	63.2±27.9	NS**
治療前 ACD(m)±SD	90.3±38.7	92.1±43.0	86.4±28.7	101.0±34.8	NS**

I 群:シロスタゾール投与

SD: Standard Deviation

*Fisherの直接確率計算法

**ANOVA検定

II 群:当帰四逆加呉茱萸生薑湯投与

III 群: I 群終了後当帰四逆加呉茱萸生薑湯投与

表2 内服薬と併用薬剤数

内服薬

	全症例 n=23	I 群 n=16	II 群 n=7	III 群 n=15	P値*
サルボグレラート塩酸塩	19	12	7	11	NS
アスピリン	7	5	2	4	NS
エイコサペント酸エチル	5	4	1	4	NS
テクロビジン塩酸塩	1	1	0	1	NS
ワーファリン	2	2	0	2	NS
シロスタゾール	-	-	-	15	-

*Fisherの直接確率計算法

併用薬剤数

	全症例 n=23	I 群 n=16	II 群 n=7	III 群 n=15	P値*
1剤	13	9	4	0	<0.05
2剤	9	6	3	9	NS
3剤	1	1	0	5	<0.05
4剤	0	0	0	1	NS

III 群はシロスタゾールを内服しているため有意差ありとなっている。

*Fisherの直接確率計算法

I 群:シロスタゾール投与

II 群:当帰四逆加呉茱萸生薑湯投与

III 群: I 群終了後当帰四逆加呉茱萸生薑湯投与

与前と投与1ヵ月後と投与3ヵ月後に、ICDとACDをトレッドミルにて測定した。さらにI群において3ヵ月後以降も毎月トレッドミル検査を行い、8ヵ月後の時点でACDの延長が限界になっている患者を対象に当帰四逆加呉茱萸生薑湯をさらに追加投与した。これをIII群とした(図1)。

本研究は帝京大学医学部倫理委員会(帝医倫08-106号)の承認を得て行い、検査施行前にすべての対象患者に規定の説明書を用いて説明し、書面で同意を得た。

解析方法

各群の投与前の歩行距離ICD(m)またはACD(m)を100%とし、投与後の各歩行距離変化率(投与後の歩行距離(m)/投与前の歩行距離(m)×100%)を算出した。解析はStat Mate III(アトムス, 東京)を用いて、投与前後の各歩行距離変化率はWilcoxonの符号付順位検定で行った。またI群およびII群の群間比較はMann-Whitney U検定で行った。ともにP<0.05をもって有意差ありと判断した。

結果

ASO患者33例のうち副作用が認められた脱落例10例を除外し、検討対象は23例(男性18例, 女性5

図2 各投与群での薬剤副作用とその出現率

例)であった。年齢は56～83歳、喫煙歴は22例(95.7%)にあった。非喫煙者の1例は糖尿病と高脂血症を合併していた。また高血圧症合併患者は19例(82.6%)であった(表1)。

抗血小板剤および抗凝固剤服用歴は、I群、II群ともにサルボグレラート塩酸塩、次にアスピリンの服用が多かった。単剤ではなく2剤以上併用している患者が10例で全体の43.5%であった(表2)。

ASO患者33例のうちシロスタゾールを投与した患者は26例で、10例(38%)で副作用が出現した。動悸7例(26.9%)、頭痛2例(7.7%)、発疹1例(3.8%)であった。また当帰四逆加呉茱萸生姜湯を投与した患者は、ASO患者33例のうちI群終了の16例とII群7例で、全23例中1例(4.3%)で下痢が出現した(図2)。I群では16例が、II群では7例が、III群では15例がトレッドミル検査を完遂できた(図1)。

I群のICD変化率の中央値(25パーセンタイル, 75パーセンタイル)は、1ヵ月後135.0%(116.9, 187.1), 3ヵ月後165.3%(133.6, 187.7)となり、投与前と1ヵ月後、投与前と3ヵ月後で有意に改善した。またII群では1ヵ月後110.3%(105.0, 122.4), 3ヵ月後113.0%(111.2, 139.5)となり、投与前と1ヵ月後、投与前と3ヵ月後で有意に改善した。I群およびII群のICD変化率の群間比較では1ヵ月後、3ヵ月後ともに有意差を認めなかった。III群のICD変化率は1ヵ月後105.2%(84.4, 123.3), 3ヵ月後121.3%(101.1, 148.0)となり、投与前と3ヵ月後で有意に改善した(図3)。

I群のACD変化率の中央値は、1ヵ月後130.5%(109.4, 154.8)と3ヵ月後145.6%(111.6, 171.8)となり、投与前と1ヵ月後、投与前と3ヵ月後で有

意に改善した。II群では1ヵ月後111.6%(104.8, 124.1), 3ヵ月後122.7%(111.5, 127.3)となり、投与前と1ヵ月後、投与前と3ヵ月後で有意に改善した。I群およびII群のACD変化率の群間比較では1ヵ月後、3ヵ月後ともに有意差はなかった。III群のACD変化率は1ヵ月後112.0%(90.5, 116.9), 3ヵ月後112.3%(101.3, 131.6)となり、投与前と3ヵ月後で有意に改善した(図4)。

考察

わが国でASOと呼ばれる疾患は、世界的には末梢動脈閉塞性疾患(Peripheral arterial disease: PAD)と呼ばれている。欧米のPADの発生頻度の報告では、38～82歳で2.2%とするものから55～70歳で17%とするものまで幅がある¹¹⁾。わが国も含め世界的に人口構成の高齢化に伴って増加傾向を示している¹¹⁾¹²⁾。

ASOの症状の評価には、Fontain分類が頻用されている³⁾。Fontain I度は冷感または無症状、II度は間歇性跛行、III度は安静時痛、IV度は切迫壊死である。間歇性跛行には、ASOなどの血管疾患による血管性間歇性跛行は11.1%、整形外科的疾患による間歇性跛行は72.7%、そして14.5%は両者が併存していると報告されている¹³⁾。整形外科的疾患による間歇性跛行は腰椎の屈曲などにより軽減するのに対して、血管性間歇性跛行の特徴は立位の休憩のみで再び歩行が可能になることである。しかし血管性と整形外科的間歇性跛行が合併している例もあるため、必ず足部の動脈拍動を調べる必要がある。

ASO患者の薬物治療は、TASC II³⁾において、第一選択薬はシロスタゾールとされている。さらに米国心臓病学会/米国心臓協会ガイドライン¹⁴⁾でも、シロスタゾールがPADおよび間歇性跛行の症状改善と歩行距離改善に対して有効であるとされている。しかし心不全合併例は禁忌であり、その副作用も懸念されている。

本研究では投与薬を除いて、全症例において研究観察期間中に内服薬の変更はなかった。またASO患者では禁煙¹⁵⁾および運動療法¹⁶⁾で間歇性跛行の距離が改善することが報告されている。そのため禁煙を強く勧めたが、当院では禁煙外来がなかったため1例も禁煙を達成できなかった。また運動療法も当院では積極的に施行していないため、この研究観察期間中に血管性間歇性跛行の歩行距離が延長する可

図3 シロスタゾール，当帰四逆加呉茱萸生姜湯，当帰四逆加呉茱萸生姜湯追加投与による無症候歩行距離（ICD）変化率の推移
ICD変化率を箱ひげ図で示す。ひげの上端は最大値，下端は最小値を示す。箱の上端は75パーセンタイル，箱の下端は25パーセンタイルを示し，箱内のドットは中央値を示す。I群II群において群間比較したが有意差はなかった。

図4 シロスタゾール，当帰四逆加呉茱萸生姜湯，当帰四逆加呉茱萸生姜湯追加投与による最大歩行距離（ACD）変化率の推移
ACD変化率を箱ひげ図で示す。ひげの上端は最大値，下端は最小値を示す。箱の上端は75パーセンタイル，箱の下端は25パーセンタイルを示し，箱内のドットは中央値を示す。I群II群において群間比較したが有意差はなかった。

能性はほとんどないと考えられる。

間歇性跛行の評価はトレッドミル検査で行うのが一般的だが，多くの場合はトレッドミル検査を行わず，薬剤の効果を患者への問診で判定している。問診では実際の効果をどれだけ反映しているか推測す

ることは困難である。その理由として，今回の研究中にも患者は投与された薬剤の効果があると述べていながら，実際はトレッドミル検査で歩行距離が短縮している例や，また反対にあまり効果がないとの訴えでありながら歩行距離が延長している例を認め

たことが挙げられる。一方で、トレッドミル検査の問題点としては、速度と傾斜が固定されていることである。患者が実は日常生活で全く問題ないと言っている、実際にトレッドミル検査を施行すると、ICDやACDが問診での歩行距離と比べ、短くなる患者も散見された。実際に時速2.4 kmで歩行することはASO患者の日常生活と比べ速い速度であると思われる。患者のQOLとトレッドミル検査の歩行距離が実際と比例していないことを示唆している。患者自身は日常生活を送るうえで、ゆっくり歩行したり、立ち止まって休憩したり、歩行途中で速度を落すなどして下肢虚血による症状が出現しないように無意識に自己調節しているのではないだろうか。トレッドミル検査では速度および傾斜が一定で自己調節できないために、実際の歩行距離と比例していないのではないかと考えられる。しかし今回は敢えて患者個人による歩行速度の変更を認めずに、全対象患者一律で時速2.4 km、傾斜12%でトレッドミル検査を行い、薬剤の臨床効果を調査した。

TASC II³⁾の報告と同様に、本研究でもシロスタゾールの有効性は示された。しかし、シロスタゾールは38%の患者に投与を中止するほどの副作用が出現している(図2)。特に循環器系の副作用が頻発するため、十分な副作用を説明した上で使用する必要がある。製品添付文書からも、禁忌としてうっ血性心不全、慎重投与として糖尿病、警告として狭心症発作の副作用があげられている。また、実はシロスタゾールが、なぜ血管性間歇性跛行の歩行距離が改善するかは明らかになっていない。もしも側副路が増加し、抗血小板剤の血管拡張作用にて血流が増すのであれば、ABIは投与後に増加すると考えられる。しかし、多くの文献は間歇性跛行の改善後にもABIは無変化であるか、増加してもわずか0.1程度である¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。実際に多くの臨床経験を有する医師は、なぜ抗血小板剤が血管性間歇性跛行に有効かを知りたいと考えているのが実情ではないと思われる。

一方で当帰四逆加呉茱萸生姜湯が、シロスタゾールとともにトレッドミル検査で有意差を持ってACD延長効果を認めたことは発見であった。さらにシロスタゾールの投与でACD延長が見られなくなった状態でも当帰四逆加呉茱萸生姜湯投与によりさらにACD延長を認めたことも新たな発見であっ

た。副作用も下痢1例のみであった。下痢は当帰四逆加呉茱萸生姜湯に含まれる当帰によるものと考えられ、患者に副作用の可能性は説明済みであった。当帰四逆加呉茱萸生姜湯は呉茱萸、生姜、桂皮、細辛、当帰、芍薬、甘草、大棗、木通により9種類の生薬で構成されている。抗血小板作用は当帰、桂皮、生姜、甘草にあると言われている。末梢血管拡張作用は桂皮、呉茱萸、大棗、芍薬にあり、鎮痛・鎮痙作用は芍薬、木通が有していると言われている¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。また同薬を用いた皮膚温の改善効果²²⁾や、ASOによる下肢慢性疼痛の改善¹⁰⁾も報告されている。有効成分としては、桂皮のcinnamaldehyde²³⁾²⁴⁾や芍薬paeoniflorin²⁵⁾などがある。漢方は複数生薬の調合として発展し、一方で副作用を減らし、新しい効果を作り上げてきたものである。今回の血管性間歇性跛行の歩行距離に改善効果を示した原因もその相乗、相加作用と推測される。

臨床医が重視するのは、患者の主訴の改善である。血管性間歇性跛行の歩行距離の改善に対して抗血小板剤および漢方薬も西洋医学的に機序は解明されていない。しかし患者の主訴の改善という目的に対して、本研究の結果から抗血小板剤および漢方薬を単剤ではなく併用で使用することも意味があると思われる。また抗血小板剤同志の併用よりも、抗血小板剤と漢方薬を併用することで薬剤費は数分の1程度に抑えることができ、経済的負担の軽減も可能であると考えられる。今までの報告では、血管性間歇性跛行と思われる症状に当帰四逆加呉茱萸生姜湯が有効であるという報告は調べる限りでは認めなかった。そのため、歩行距離延長効果は当初は考えていなかった。現代の西洋医学的視点で漢方薬の効果を一方的に否定することなく、当帰四逆加呉茱萸生姜湯を血管性間歇性跛行の治療薬として選択することは新しい1つの方法であると認識した。

本研究はランダム化試験ではなく、またコントロール群があれば望ましいと思われた。トレッドミル検査施行者は投与薬を知らないため、その点においては片側のブラインドは保たれていたと思われた。今後の研究のさらなる改善課題としてあげられた。

結語

当帰四逆加呉茱萸生姜湯は血管性間歇性跛行に対し、歩行距離の延長効果を認め、単独治療だけでなくシロスタゾールとの併用治療が有用であった。

謝辞 稿を終えるにあたり、帝京大学医学部外科宮澤幸久教授に感謝の意を表します。そしてご指導ご校閲いただきました帝京大学医学部外科新見正則准教授に深甚なる感謝の意を表します。さらに帝京大学病院外科白土裕之先生、財団法人愛世会愛誠病院小池洋介先生に厚く御礼申し上げます。

なお本論文の内容の一部は、第50回日本脈管学会にて発表した。

引用文献

- 1) 重松 宏, 新しい診断と治療のABC60/循環器10 閉塞性動脈硬化症 最新医学別冊, 最新医学社, 東京, 2009
- 2) Orchard TJ, Strandness DE Jr: AHA Medical/Scientific Statement, Workshop Proceedings, Assessment of Peripheral Vascular Disease in Diabetes, Report and Recommendations of an International Workshop Sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18-20, 1992 New Orleans, Louisiana, Circulation, 88, 819-828, 1993
- 3) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Rutherford RB; TASC II Working Group.: Inter society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J Vasc Surg 2007; 45 (Suppl)
- 4) 重松 宏, 安田慶彦, 田辺達三: 重症虚血肢をめぐる諸問題 日本の現状と診断基準, Therapeutic Research. 13(10). 4099-4109, ライフサイエンス出版, 東京都, 1992
- 5) Regensteiner JG, Ware JE Jr, McCarthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckman J, Hiatt WR: Effect of Cilostazol on Treadmill Walking, Community-based Walking Ability, and Health-Related Quality of Life in Patients with Intermittent Claudication Due to Peripheral Arterial Disease: Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. Journal of American Geriatrics Society, 50(12), 1939-1946, 2002
- 6) Cosmi B, Conti E, Coccheri S: Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev 2001(3): CD001999
- 7) 大塚敬節: 傷寒論解説, 460-463, 創元社, 大阪, 1966
- 8) 黒川胤臣, 玉熊正悦: 各種疼痛に対する漢方併用の治療経験, 痛みと漢方, 6, 72-78, 1996
- 9) 山上裕章, 住田剛, 橋爪圭司, 奥田孝雄: 腰部椎管狭窄症に対する当帰四逆加呉茱萸生姜湯の効果, 日本東洋医学雑誌, 42(3), 331-335, 1992
- 10) 及川 欧, 藤木直人, 松本昭久, 田代邦雄, 五十嵐美加, 筒井末春: 閉塞性動脈硬化症 (ASO) による下肢慢性疼痛に対する複合的治療の試み—自律訓練法, 筋電図バイオフィードバック法と漢方—, 日本東洋心身医学研究, 14: 68-75, 1999
- 11) Taylor LM Jr, Moneta GL, Porter JM: Natural history and Nonoperative treatment of chronic lower extremity ischemia. in Vascular Surgery (5th ed) (Rutherford RB edition), 928-943, 2000
- 12) 三島好雄: 特集によせて (特集 閉塞性動脈硬化症), 日本外科学会誌, 97, 467-470, 1996
- 13) 鳥嶋康充, 沢村英一郎, 鹿野尚英, 北川清秀, 斎藤裕: 整形外科を受診した間歇性跛行患者における慢性動脈閉塞症の割合および診断法, 整形・災害外科学会誌, 45, 665-674, 2002
- 14) American College of Cardiology: ACC/American Heart Association: AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Circulation, 113(11), 1, e463-654, 2006
- 15) Keo H, Grob E, Guggisberg F, Widmer J, Baumgartner I, Schmid JP, Kalka C, Saner H.: Long-term effects of supervised exercise training on walking capacity and quality of life in patients with intermittent claudication. VASV, 37 (3), 250-256, 2008
- 16) 林富貴雄, 竹下 聡, 坪 宏一, 野々木宏: 間歇性跛行肢に対する運動療法の有用性, 脈管学, 46, 539-542, 2006
- 17) Mark E, O'Donnell, DSEM, MD, MFSEM MRCS, The Vascular and Biochemical Effects of Cilostazol in Diabetic Patients With Peripheral Arterial Disease, Vascular and EndoVascular, Vol. 43, No 2, 2009
- 18) 鳥嶋康充, 谷内直人, 西田政史: Arterial Stiffness 動脈壁の老化と硬化, 4, 41-45, 2003
- 19) Kanai S, Okano H, Abe H: Efficacy of Tokishigyakukagoshuyu-syokyo-to (Danggui-Sini-Jia-Wuzhuyu-Shengjiang-Tang) on peripheral circulation in autonomic disorders. Am J Chin Med, 25: 69-78, 1997
- 20) 鳥居塚和生, 当帰四逆加呉茱萸生姜湯 漢方医学 vol27, 236243, 2003
- 21) 武田大輔, 金井成行, 谷口典正, 榎田高士: 実験的冷

- え症モデルラットに対する漢方薬の検討，漢方と最新治療 9，259-262，2000
- 22) 金内日出男：レイノー病と慢性動脈閉塞症，膠原病におけるレイノー現象の臨床症状とサーモグラフィーを用いた皮膚温との比較—当帰四逆加呉茱萸生姜湯の薬効評価— 公立豊岡病院紀要，11，69-76，1999
- 23) Harada M, Yano S: Pharmacological Studies on Chinese Cinnamon II. Effects of Cinnamaldehyde on the Cardiovascular and Digestive Systems. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 23(5), 941-947, 1975
- 24) Harada M, Saito A: Pharmacological Studies On Chinese Cinnamon IV. Effects of Cinnamaldehyde on the Isolated Heart of Guinea Pigs its Catecholamine releasing effect from the Adrenal Gland of Dogs: Journal of Pharmacobiodynamics, 1, 89-97, 1978
- 25) 高木敬次郎，原田正敏：芍薬の薬理学的研究（第3報）ペオニフロリンの循環呼吸器系および摘出臓器におよぼす作用，薬理学雑誌，89(7)，893-898，1969