原著

内臓肥満型糖尿病患者に対する
防已黄耆湯の効果吉田 麻美¹⁾²⁾ 高松 順太¹⁾ 吉田 滋¹⁾
北岡 治子¹⁾ 増井 義一¹⁾ 大澤 伸昭¹⁾Effects of Boui-Ougi-To Treatment on Visceral Fat
Obesity in Patients with Diabetes MellitusMami YOSHIDA¹⁾²⁾ Junta TAKAMATSU¹⁾ Shigeru YOSHIDA¹⁾
Haruko KITAOKA¹⁾ Yoshikazu MASUI¹⁾ Nakaaki OHSAWA¹⁾

- 1) M.D.s, First Department of Internal Medicine, Osaka Medical College, Daigaku-cho 2-7 Takatsuki-city, Osaka 569, Japan
- 2) M.D., Internal Medicine Aino Hospital, Takada-cho 11-18 Ibaraki-city, Osaka 567, Japan

Abstract Nineteen non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients with obesity were divided into two groups, and a group of eight patients who could try exercise was treated with walking over 160 Calories per day, and a group of eleven patients who could not try exercise was treated with Boui-ougi-to, for six months. Although exercise is known as the treatment of visceral fat obesity, no significant improvement was observed in body mass index, visceral fat / somatic fat (V/S) ratio, blood sugar, serum cholesterol level in the patient group with exercise, whereas in the patient group treated with Boui-ougi-to, serum cholesterol significantly decreased from $197 \pm 31 \text{ mg/dl}$ to $180 \pm 19 \text{ mg/dl}$ ($p < 0.01$), and V/S ratio improved significantly from 0.84 ± 0.56 to 0.64 ± 0.30 ($p < 0.05$). These observations suggest that treatment with Boui-ougi-to is effective for visceral fat obesity and has potential for the prevention of atherosclerosis.

Key words : Boui-ougi-to, diabetes mellitus, visceral fat obesity, atherosclerosis, exercise

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), **49**(2), 249-256, 1998

(Accepted ; 24 Mar, 1998)

緒言

防已黄耆湯の出典は、「金匱要略」であって、

その瘧湿喝病門に「風湿，脈浮，身重く，汗出で悪風する者は，防已黄耆湯之を主る」，また，水気病門には，「風水，脈浮，身重く，汗出で悪風す

1) 医，大阪医科大学第一内科，大阪，〒569-8686 高槻市大学町2-7

2) 医，藍野病院内科，大阪，〒567-8511 茨木市高田町11-18

[1998年3月24日受理]

表1 防已黄耆湯投与群および運動療法群における治療前後の比較

	患者数	性 (男/女)	年齢	HbA1c (%)	T-Cho (mg/dl)	HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	BMI (kg/m ²)	V/S ratio
防已黄耆湯 投与群	前 11 後	5 / 6	53.3±13.7	7.5±2.4 6.8±1.6	197±31 180±19**	45±14 44±13	138±62 119±58	29± 3 28± 4	0.84±0.30 0.64±0.30*
運動療法群	前 8 後	3 / 5	50.5±13.8	6.8±1.9 6.5±2.4	208±43 188±47	53±20 49±15	147±23 140±76	27± 3 26± 3	0.77±0.26 0.65±0.30

治療前後の差の検定：* p < 0.05 ** p < 0.01

腹部 CT 所見

1995. 1.

1995. 7.

前

後

BMI	26.2	25.2
HbA1c	8.1	7.8
T-Cho	192	180
HDL	30	30
V/S ratio	2.18	1.42

図1 症例の治療経過

る者は、防已黄耆湯之を主る」とある¹⁾。本方は、表が虚して体表に水毒の多いものを治す方剤で、色が白く、肉が軟らかく、俗に水ぶとりの体質で、疲れやすく、汗の多い傾向の人、また、下肢に浮腫が多く、あるいは膝関節が腫脹するものにも用いる²⁾。臨床的には、次のような症例に用いる³⁾。
①感冒後皮膚のしまりが悪く、熱が去らず、悪風があつて自汗が止まらず、頭痛、身体疼痛し、小便不利のもの、②腎炎・ネフローゼ・妊娠腎・陰囊水腫、③癱・節・筋炎・下肢骨カリエス・膝や趾の関節炎・潰瘍・浮腫、④肥満症で筋肉軟らかく、水ぶとりのもの、⑤皮膚炎・蕁麻疹・多汗症、⑥冷え症・気鬱・月経不順、⑦変形性膝関節

症という症例などである。
実際の肥満に対する臨床報告としては、肥満症例に、証に従って、本剤や、防風通聖散などを投与した報告がみられる。成田ら⁴⁾は、肥満女性68例中30例に本剤を投与し、12週の投与で、30%以上の肥満度減少を8.8%、20%以上30%未満を8.8%、10%以上20%未満を14.7%にみ、脂質系には有意な変化はみられなかった。千村ら⁵⁾は閉経期前後の肥満症及び肥満症で高血圧症を伴う患者33名に、本剤、大柴胡湯、防風通聖散を投与し、本剤投与群の66.7%に体重減少をみたとしている。肥満についての研究では、喜多嶋らの食餌性単純肥満ラットの報告⁶⁾があり、水投与群を対照とし

図2 HbA1c の変化

て本剤群と防風通聖散群を検討したところ、2 剤群ともに体重減少傾向がみられたが、本剤群では、主に尿量の増加によるものと考えられた。

いずれの報告でも、内臓脂肪型肥満に対する本剤の使用経験の報告は、調べ得た範囲ではみあたらない。一方、内臓脂肪型肥満の治療法としては、運動療法が有効とされているが、まだ薬物治療は確立されていない⁷⁾。また実際には、運動療法は合併症等によって実施困難例も少なくない。我々は第46回日本東洋医学会学術総会において、10例の高度肥満糖尿病患者に対し防已黄耆湯を投与し、内臓脂肪が減少し、V/S 比が 0.55 ± 0.06 から 0.42 ± 0.05 と低下したことを報告した。そこで運動療法の実施困難な身体状況にある肥満糖尿病患者に対し、防已黄耆湯を投与し、運動療法施行可能な肥満症例を対照として、内臓脂肪の変化を

中心に比較検討したので報告する。

対象及び方法

対象は、糖尿病外来通院中の肥満を伴う非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM) 患者19例である。網膜症や腎症、その他の疾患のため十分な運動療法の実施困難な身体状況にある症例11例 (男性5例・女性6例、年齢 53.3 ± 13.7 (mean $\pm$ SD) 歳、スルフォニルウレア (SU) 剤投与5例・インスリン治療4例) と、運動可能な症例8例 (男性3例・女性5例、年齢 50.5 ± 13.8 歳、SU 剤投与2例・インスリン投与3例) に分けた (表1)。治療開始前の諸検査値には、両群間に有意の差を認めなかった。全例食事療法施行の上、運動療法困難群に、ツムラ防已黄耆湯エキス剤7.5g/日を6カ月間投与し、運動可能群に160Cal/日の有酸素運動

図3 Total cholesterol の変化

療法(速歩)を6カ月間施行,治療前後で,CTスキャンにて,臍レベルでの断面像での内臓脂肪面積(V)と皮下脂肪面積(S)を測定し,内臓脂肪面積(V)と皮下脂肪面積(S)の比(V/S比)を測定,肥満度・血糖・脂質の変化を観察した。全例治療前後で食餌療法は継続して行った。有意差の検定には,StudentのT検定あるいはWilcoxonの検定で検討し, $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1. 症例の呈示

まず防已黄耆湯投与群のうちの代表的な症例を呈示する。

67歳,男性

主 訴:めまい感

現病歴:平成2年頃,健診で糖尿病を指摘され,

他院通院し,SU剤を処方されていた。しかし同時期より,めまい・浮遊感出現。運動療法の徹底による減量指導も,ウォーキング中のめまいを恐れて,運動療法は不可能な状態であった。平成6年より当院糖尿病外来へ通院。

身体所見:身長170cm,体重78kg,Body mass index (BMI) 26.2kg/m²,脈拍85/min,血圧120/67 mmHg,胸腹部打聴診所見異常なし。

検査成績:検尿;尿糖(+),血液一般異常なし,血液生化学;FBS 123mg/dl,T-Cho 192mg/dl,HDL 30mg/dl,TG106mg/dl,HbA_{1c} 8.1g/dl。胸部X-p;異常なし,ECG;異常なし,腹部エコー;脂肪,肝腹部CT;内臓脂肪型肥満,V/S比:2.18。

漢方医学的所見:疲れやすい,汗をかきやすい。顔面は紅潮,四肢の冷えはない。小便の量と回数は正常。便通も異常なし。舌は正常紅舌で湿潤し

図4 BMIの変化

たごく薄い白苔を認める。脈はやや浮でわずかに虚証。腹診では腹力やや軟弱で軽度膨隆認める。

経過：高度の内臓脂肪蓄積に対し、ツムラ防己黄耆湯 7.5g/day を投与。6 カ月にて BMI は 25.2 kg/m^2 と軽度低下、V/S 比は 2.18 から 1.42 と低下した。(図 1)

2. 2 群間の比較

治療前後の諸検査値の変化を表 1 及び図 2 から図 5 に示した。

血糖コントロール状態 (HbA1c) は、防己黄耆湯投与群 (以下 A 群)・運動療法群 (以下 B 群) とともに改善傾向を示すも有意差はみられなかった (図 2)。血清コレステロール値は A 群で $197 \pm 31 \text{ mg/dl}$ から $180 \pm 19 \text{ mg/dl}$ ($p < 0.01$) と有意に改善、B 群では改善傾向を示すも有意差はみられなかった (図 3)。HDL, TG は、両群とも改善傾向

を示すも有意な変化はみられなかった。肥満度 (Body Mass Index : BMI) は、両群とも治療前後で有意な改善は認めなかった (図 4)。V/S 比は、A 群で 0.84 ± 0.56 から 0.64 ± 0.30 ($p < 0.05$) と有意に改善 (図 5)。証に関しては、1 例をのぞいてすべて中間証から虚証であったが、この漢方医学的診察上は実証で防己黄耆湯証ではないと思われた症例でも V/S 比低下をみた。一方 B 群では、治療前後で V/S 比は 0.77 ± 0.26 から 0.65 ± 0.30 と低下傾向を示したが、有意差はみられなかった。また、副作用は一例も認めなかった。

考 察

内臓脂肪型肥満⁸⁾ (Visceral fat obesity) は、体内の脂肪蓄積の分布が皮下ではなく、腹腔内 (腸

図5 V/S 比の変化

間膜や大網)に著明なタイプであり、インスリン抵抗性が強く、動脈硬化のリスクファクターとして注目されている。内臓脂肪は、脂肪合成および分解活性がともに高い組織で、このため過剰に生じた遊離脂肪酸(FFA)が、門脈より直接肝臓へ流入するため、肝でのインスリン感受性を低下させたり、クリアランスを抑制するなど、インスリン抵抗性を増悪させ、糖代謝異常につながる。また肝臓でのFFA過剰は、肝での脂肪合成の基質増加をきたし、高脂血症増悪につながる⁹⁾。そこで、内臓脂肪の蓄積を基盤に、耐糖能異常・高脂血症・高血圧を併せ持つ、multiple risk clustering syndromeを、「内臓脂肪症候群」と称し、本邦における動脈硬化性疾患の発症に重要であると提唱されている⁹⁾。脂肪の分析は、CTスキャンにて、臍レベルでの断面像での内臓脂肪面積(V)と

皮下脂肪面積(S)の測定を行い、肥満者ではV/S比が動脈硬化性疾患の合併と最も強く関連することが明らかになっており、V/S比 ≥ 0.4 を内臓脂肪型肥満と判定されている⁹⁾。一方非肥満者では、動脈硬化はV/S比より、内臓脂肪面積とより強い関連があるとされている。

防已黄耆湯は、防已・黄耆・蒼朮・大棗・甘草・生姜の6種類の生薬から構成されており、防已・黄耆が主薬である。防已の主要成分としては、sinomenine¹⁰⁾、tetrandrine¹¹⁾などのアルカロイドが知られており、抗アレルギー作用¹⁰⁾や抗炎症作用¹¹⁾、鎮痛作用¹²⁾等が認められている。また黄耆は、血圧降下作用¹³⁾・末梢血管拡張作用¹⁴⁾・抗アレルギー作用¹⁵⁾・利尿作用¹⁶⁾などが知られている。いずれの生薬にも、抗肥満作用は、明らかにはされていない。しかし、黄耆には、in vivoにて血中

cAMP 増加作用¹⁷⁾や再生肝中の DNA 合成促進作用¹⁷⁾, また血清と肝臓の蛋白合成促進作用¹⁸⁾などの細胞の代謝賦活作用が報告されており, 内臓脂肪肥満の改善に関与しているかもしれない。一方運動療法では, ラットを用いた実験から, 内臓脂肪が特異的に減少することが証明されている¹⁹⁾。

今回の我々の検討の結果, 防已黄耆湯は, 内臓脂肪型肥満, さらに脂質代謝に対し, 運動療法以上の効果を発揮することが示された。今回の結果では, 運動療法群で, 有意な内臓脂肪減少が得られなかったが, 症例数の不足で明確なことはいえない。また, 防已黄耆湯投与群は, 11例中10例が本証であったと考えられるが, 本剤の適応する病態は運動不足で多いともいわれており²⁰⁾, さらに糖尿病で運動困難を引き起こす合併症を持つ病態は虚証が多いと考えられ, 運動療法施行困難な内臓肥満型糖尿病は防已黄耆湯証に合致することが多いと思われる。このように防已黄耆湯によって, 内臓脂肪のみならず, 脂質・糖質改善をみることは, 動脈硬化進展を予防する可能性を示唆しており, 今後長期にわたって経過観察する必要がある。

結 論

1. 運動療法施行困難な内臓肥満型糖尿病患者に, 防已黄耆湯を6ヵ月投与し, 有意な内臓脂肪減少, コレステロール低下, また血糖改善傾向をみた。この結果は, 内臓脂肪型肥満に有効とされている運動療法施行群と比べても明らかであった。

2. 内臓肥満型糖尿病患者で, 運動療法困難な患者には, 防已黄耆湯を試みるとよいと思われる。

3. 防已黄耆湯は, 内臓脂肪型肥満さらに動脈硬化予防に対し有用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) 大塚敬節：金匱要略講話, 59-60, 356, 創元社, 大阪 (1992)
- 2) 大塚敬節, 他：漢方診療医典, 418, 南山堂, 東京 (1990)
- 3) 矢数道明：臨床応用 漢方処方解説, 548-554, 創元社, 大阪 (1992)
- 4) 成田収, 他：肥満症に対する漢方療法の効果, 産科と婦人科, **2**, 123-129 (1983)
- 5) 千村哲郎：肥満・高脂血症に対する漢方製剤の臨床的検討, 産婦人科の世界, **45**, 339-346 (1993)
- 6) 喜多嶋修也, 他：肥満症に対する防風通聖散, 防已黄耆湯の影響, 日本東洋医学雑誌, **43**(5), 63 (1993)
- 7) Fujioka S, et al: Treatment of visceral fat obesity. *Int. J. Obesity*, **15**, 59-65 (1991)
- 8) Matszawa Y, et al: A novel classification of obesities-visceral fat obesity and subcutaneous fat obesity. *Recent Advances in Obesity Research*, 92-96 V. John Libbey, London (1987)
- 9) 中村正, 他：新しい動脈硬化リスクファクター：内臓脂肪症候群, *Pharma Medica*, **12**(5), 57-61 (1994)
- 10) Mayeda H: The release of histamine by sinomenine. *Jap. J. Pharmacol.*, **3**, 62-72, (1953)
- 11) 山原條二, 他：防已科植物アルカロイドの薬理作用 (その1) tetrandrine の薬理作用, 生薬学雑誌, **28**(2), 83-95 (1974)
- 12) 大野博之：Histamine 及び Histamine 遊離物質を反復投与したマウスにおける鎮痛性薬物の作用, 日薬理誌, **55**, 109-125 (1959)
- 13) 有澤宗久, 他：天然物のアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害活性の研究, 生薬学雑誌, **39**(3), 246-249 (1985)
- 14) 寺田文次郎, 他：漢薬黄耆の薬理作用について, 日薬物誌, **18**, 40 (1934)
- 15) 泰克洎, 他：生薬の抗アレルギー作用について, 日本薬学会102年会講演要旨集, 587 (1982)
- 16) 黄厚聘, 他：黄耆の利尿と降圧作用, 薬学学報, **12**(5), 319-324 (1965)
- 17) 張銀嫌, 他：黄耆の血漿 cAMP 及び再生肝 DNA 合成に対する作用, 薬学学報, **19**(8), 619-621 (1984)
- 18) Shen M. The contribution of traditional chinese medicine to modern pharmacology, *TIPS*, **4**, 496 (1983)
- 19) 下村伊一郎, 他：内臓脂肪 (内臓脂肪症候群) に対する運動療法の意義—分子生物学的観点

から一, 臨床スポーツ医学, **11**(3), 265-270
(1994)

20) 寺澤捷年: 症例から学ぶ和漢診療学, 261, 医学書院, 東京 (1990)

要旨 肥満を伴うインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) 患者19例に対し, 運動療法が可能な9例では, 160 Calorie/日の有酸素運動 (速歩) 療法を6カ月間施行, 実施困難な身体状況にある11例には, 防已黄耆湯を6カ月間投与した。運動療法は内臓脂肪型肥満に有効とされているが, 運動療法群では, 治療前後で, CT スキャンを用い測定した内臓脂肪面積と皮下脂肪面積の比 (V/S 比) が 0.77 ± 0.26 から 0.65 ± 0.30 へ低下したが, 肥満度及び血糖, 脂質についても有意な改善をみなかった。一方, 防已黄耆湯投与群では, 血清コレステロール値が $197 \pm 31 \text{mg/dl}$ から $180 \pm 19 \text{mg/dl}$ ($p < 0.01$) へ, また V/S 比が 0.84 ± 0.56 から 0.64 ± 0.30 ($p < 0.05$) へと有意に改善, 血糖値も改善傾向であった。今回の結果から, 防已黄耆湯は内臓脂肪型肥満さらに動脈硬化予防に対し有用である可能性が示唆された。

キーワード: 防已黄耆湯・糖尿病・内臓脂肪型肥満・動脈硬化・運動療法