

エビデンスによる漢方の再構築： メタボリックシンドロームに対する防風通聖散の有効性の検討

日置智津子*, 荒井勝彦, 高士将典, 新井 信

東海大学医学部東洋医学科東洋医学講座

Evidence-based Reevaluation of Bofutsushosan (Kampo Medicine) to Maximize Effectiveness when Used for Management of Metabolic Syndrome in Obesity

Chizuko Hioki*, Katsuhiko Arai, Masanori Takashi and Makoto Arai

Department of Oriental Medicine, Tokai University School of Medicine

〔Received December 28, 2007〕
〔Accepted March 7, 2008〕

Obesity is one of the most common metabolic diseases, and obesity-associated disorders have reached epidemic proportions. Abdominal obesity in particular has been linked with elevations in total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triacylglycerol (TG), as well as with decreased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and is also associated with elevated blood pressure. It has been noted that excessive fat tissue in and around the abdomen leads to the very common disorder of metabolic syndrome but effective prophylactic agents and methods for treating it have not yet been discovered.

Amid these circumstances, Bofutsushosan (BF), a Kampo (Chinese herbal medicine) remedy, has been studied as an anti-obesity drug for the treatment of metabolic disorders. Specialists in Kampo medicine have prescribed BF for “Himan-Shou” (obesity with large waist and potbelly) through Kampo diagnosis based on “Shou” (constitution), which cannot be said to be the same condition as the obesity that is prevalent worldwide since it is diagnosed by the procedures of western medicine. Thus in order for BF to be accepted as an anti obesity treatment in modern medicine, much data must be collected on the mechanism by which it reduces fat as well as its safety. There also need to be ethical guidelines for its use for this purpose.

With this in mind, we first conducted basic experiments on obese mice and then double-blind, randomized controlled trials on outpatients in an obesity clinic. The aim of this study was to test the effectiveness of Bofutsushosan in clinical practice, in particular for obesity with impaired glucose tolerance (IGT) which is reported to increase the risk of cardiovascular events, using western medical procedures and scientific evaluation methods.

Key words — Bofutsushosan, evidence-based Kampo medicine, impaired glucose tolerance, insulin resistance, abdominal obesity, metabolic syndrome

緒 言

食生活の欧米化，生活の中での運動量の低下に伴い，わが国の生活習慣病患者は急増し，その基盤となる肥満対策が急務とされている．2000 年，日本肥満学会は薬物治療の対象となる日本人肥満症患者の基準を明らかにした．この基準では bodymassindex(BMI)が 25 kg/m^2 以上で，糖尿病，高血圧，高脂血症などの合併症を二つ以

上持ち，腹部 CT で内臓脂肪面積が 100 cm^2 以上ある内臓脂肪型肥満を治療が必要な肥満症とした．なかでも内臓脂肪症候群¹⁾，インスリン抵抗性症候群など粥状硬化の危険因子が集積しやすい群として，メタボリックシンドロームが定義された．この症候には内臓脂肪という表現が物語るように，脂肪細胞の異常と過剰分布が認められる．そして肥満症はメタボリックシンドロームにみるとおり放置すれば死に至る病といっても過言ではない．

肥満症治療とは，この過剰な脂肪蓄積を除き，代謝の

* 神奈川県伊勢原市下糟屋 143 ; 143, Shimokasuya, Isehara-shi, Kanagawa, 259-1193 Japan

動態を修正することにはほかならない。その結果、脂質代謝が是正され糖尿病など多くの合併症が改善される。そして、脂肪減量後の日常生活における摂取と消費エネルギーの収支を修復させることが課題となる。具体的には食事や食行動改善と運動励行が治療手段であるが、治療遂行は決して容易ではなく、習慣となった食行動特性を覆すことが困難な例もまれではない。そこで、薬物による治療が求められるのであるが、日本で医療上使用可能な西洋医学での治療薬は、現在のところ、マジンドールだけである。

防風通聖散は、肥満症の治療に保険適用が認められた漢方薬であるが、元来は漢方診断による「証」からみた肥満に有効な薬剤である。体脂肪が増加したときに随伴する諸症状に対して効果効能は掲げられているが、西洋医学的診断による抗肥満症薬として有効であるという科学的根拠はない。そこで、肥満動物を用いて体重および脂肪減量効果について研究を行った結果、体重や体脂肪を減量させることが明らかとなった。臨床における検討では、防風通聖散のメタボリックシンドローム改善効果について二重盲検比較試験を試みた。同一疾患であっても、個々の証に従って薬を処方するという漢方特有の「個の治療体系」が普遍化できれば、現代医療の治療法の一つとして提供できると考えられたからである。そこで、類型の証が集積する肥満症治療で、無作為化試験をデザインした。西洋薬同様、作用機序解明からはじめて臨床へとエビデンス作りを展開したのである。漢方の思考体系での治療法を西洋医学体系で解明し治療を進める、漢方の再構築という取り組みへの着手である。結果、防風通聖散服用群はプラセボ群に比べて内臓脂肪、胴囲が減少し、インスリン抵抗性が改善されることが明らかとなった。本稿では、肥満症臨床の現状を踏まえ、防風通聖散のメタボリックシンドローム改善効果について概説する。内臓脂肪型肥満の早期対策のため、特定健診と保健指導が開始される。病院や市井における薬剤師職能の拡充について考える。

日本人の肥満症と治療の現状

日本人の肥満症の診断に使われる bodymassindex (BMI)の基準値は 25 kg/m² 以上で、この値は、World Health Organization(WHO)の 30 kg/m² に比べると厳しい基準といえる。これは日本人が欧米人に比べ、肥満が疾病につながりやすい民族であることに起因している。例えば、日本人では、肥満時にみられる高インスリン血漿の状態が欧米人に比べ短く、その後はインスリン分泌が低下し糖尿病を発症する。また、減量困難な俊約遺伝子を持つ頻度も欧米人の 2 倍以上である²⁾。つまり、日本人は欧米人よりも早期に治療が必要といえる。肥満症治

療の原則は、あくまでも食事や食行動改善と運動療法であり、体重減量は標準値まで下げなくとも、治療開始時の肥満体重を 5-10% 減量し維持できれば、肥満症に合併した生活習慣病は改善できる³⁾。しかし、減量治療を開始して 5, 6 カ月後からは、減量効果が小さくなりやがて平衡を維持するようになる^{4,5)}。治療開始して数カ月、減量効果が加速的にみられない場合、患者の肥満症治療に対する意欲は欠落しやすく、治療期間中に生活環境が変化する場合なども、患者の努力は減量効果に反映されにくい。このようなとき、治療の一助として抗肥満薬が求められる。さらに高度肥満者や骨肺疾患のため、運動療法の困難な者などには、薬物による治療は必要かつ重要である。現在のところ、日本で医療上使用可能な治療薬は、食欲抑制剤マジンドールと防風通聖散などの漢方に限られている。マジンドールは β -アドレナリン受容体を刺激することで、ニューロンを介して満腹中枢には促進的、摂食中枢には抑制的に作用し食欲抑制効果を示す。食事療法単独よりも効果は期待できるが、体格指数(BMI)が 35 以上の患者に限って、投与 3 カ月間の服用が認められおり、一定の体重減少効果を得るためには、臨床に継続使用が必要な場合が多く、現状ではこの点で使用しにくい。また、焦燥感や不眠、便秘などが観察されることがあり、ストレスの多い肥満症患者には、さらに負荷をかけると考えられる。

日本人肥満症患者の漢方的所見と防風通聖散

漢方方剤を処方する際には、証に注意すべきである。しかし、およそ BMI が 30 以上の患者では、特別にリウマチや精神症状などの合併症がない限り、実証と判断できる。なぜならば、胃腸が丈夫で便秘傾向であり、多少の暴飲暴食にも十分に耐えうる。多量の冷たい飲み物を飲んでも冷えや体調不良を訴えない。薄着を好む者が多いのである。従来、日本人は農耕民族、菜食で、体型は胴長である。欧米人に比べ BMI が低くても腹部内臓脂肪型が多く⁶⁾、俊約遺伝子、太りやすく痩せ難い遺伝子を持つ者が多い。その腹部は硬く突き出た形をしている。女性の場合、皮下脂肪がさらに定着すると横や下に流れた形態になるが、季肋部から張り出た太鼓腹である。また、過食する肥満者は、いずれも食積が常時滞っており、気血に関しても停滞している。鬱熱の蓄積が継続したこの状況は、精神的不安定、不眠、イライラ感を訴える者が多い。防風通聖散は、肥満症の治療に保険適用が認められる治療薬であり、元来の漢方的「証」に上記のような患者は適合していると判断された。

防風通聖散は 18 種類の生薬から構成されているが、大黃、芒硝、甘草からなる調胃承気湯(瀉下剤)を基本とした方剤である(表 1)。麻黄、防風、荊芥、生姜は発表

表 1. 防風通聖散の構成生薬

Crude drugs	生薬名	必要量 ^a (g)
Scutellariae Radix	黄芩	44.4
Glycyrrhizae Radix	甘草	44.4
Platycodi Radix	桔梗	44.4
Gypsum Fibrosum	石膏	44.4
Atractylodis Rhizoma	白朮	44.4
Rhei Rhizoma	大黄	33.3
Schizonepetae Spica	荊芥	26.7
Gardeniae Fructus	山梔子	26.7
Paeoniae Radix	芍薬	26.7
Cnidium Rhizoma	川芎	26.7
Angelicae Radix	当帰	26.7
Menthae Herba	薄荷	26.7
Ledebouriellae Radix	防風	26.7
Ephedrae Herba	麻黄	26.7
Forsythiae Fructus	連翹	26.7
Zingiberis Rhizoma	生姜	6.7
Talcum	滑石	66.7
Natrium Sulfuricum	芒硝	15.6

^a T社の防風通聖散エキス製剤 100 g を調製するために要する生薬の量を示す。

剤であり、黄芩、山梔子、石膏、滑石は体内に鬱滞している熱をさます(清熱瀉火)。その構成生薬から、清熱解毒薬による代謝活性を促し、補薬である川芎、当帰、芍薬(活血化瘀)、甘草、朮、生姜(健脾)で補い、微小循環を改善することで代謝改善効果を高める。さらに鎮静、

向精神作用(瀉火)で心身調整し免疫力を増強しているものと考えられる。利水および利胆作用を持つ(黄芩：baicalcin, 山梔子：geniposide など)生薬、さらに芍薬(paeoniflorin), 川芎(主に精油成分, ligustilide など), 大黄や白朮などに鎮静や抗ストレス作用が実験により示されている。しかし、西洋医学的な薬理薬効に関する事実乏しく、科学的根拠を探索するために基礎的研究が行われた。

視床下部領域を monosodium-L-glutamate(MSG)投与により破壊され、体脂肪が蓄積し肥満を呈したマウスを用いて既存成分系投与群との薬効比較研究を試みた。防風通聖散投与群と甘草、荊芥、連翹とエフェドリン併用群、エフェドリン単独投与群と熱産生効果を比較した結果、防風通聖散投与群は甘草、荊芥、連翹とエフェドリン併用群と同様に、白色脂肪組織の脂肪分解を促進し、熱産生組織である褐色脂肪組織を活性化することが明らかとなった⁷⁾。麻黄に含まれるエフェドリンにより、交感神経が活性化され、さらに甘草、荊芥、連翹の持つホスホディエステラーゼ阻害作用(カフェインの效果に類似)が相加的に働くことが示された。つまり、熱産生組織である褐色脂肪細胞を活性化(脱共役タンパク質：uncoupling protein(UCP 1)の活性化)し、白色脂肪組織の脂肪分解を促進して体重を減少させることが示された⁸⁾(図 1, 2)。

以上の実験から、防風通聖散は臨床においても脂肪を

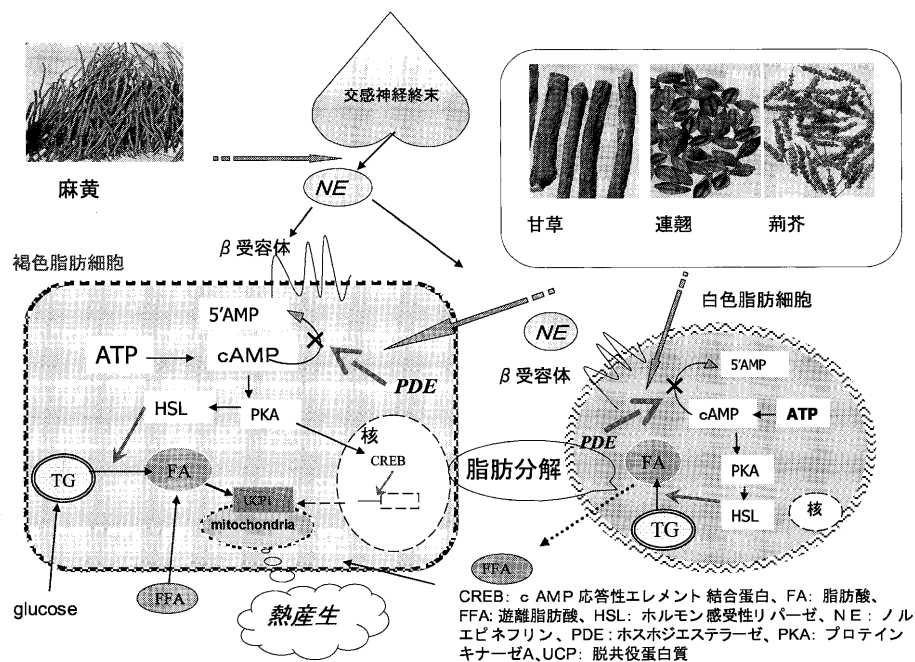


図 1. 防風通聖散の抗肥満機序

麻黄中のエフェドリンは交感神経終末からの NE 分泌を促進する。NE が白色脂肪細胞、褐色脂肪細胞のアドレナリン受容体に結合すると、脂肪分解や cAMP の活性化を介した熱産生が生じる。甘草、連翹、荊芥含有成分による PDE 阻害作用によりこの効果は持続される。

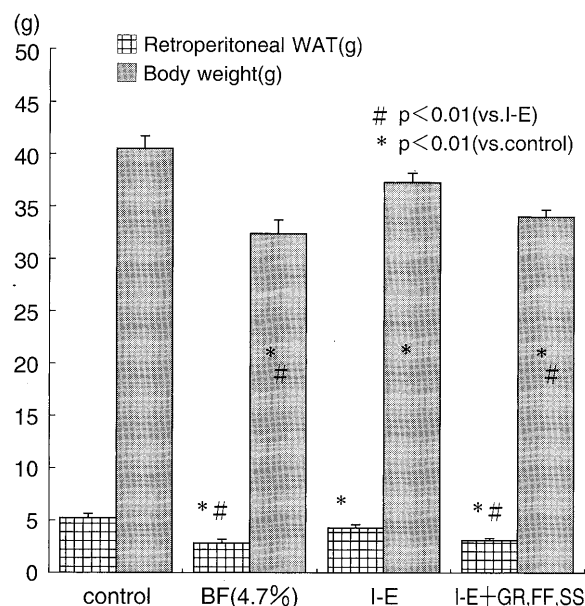


図2. 防風通聖散の肥満マウスの体重および後腹膜下白色脂肪細胞減量効果

エフェドリン(麻黄1g中に1-エフェドリン; 3.33 mg, *d*-シュウドエフェドリン; 0.73 mg 含有として防風通聖散投与量から等量換算), 防風通聖散, エフェドリン(I-Eと表示する)および甘草(GR), 荊芥(SS), 連翹(FF)を混合した飼料をそれぞれ肥満マウスに8週間投与後, 体重, 白色脂肪重量, 褐色脂肪重量を測定した. 通常飼料投与群をコントロール群として比較すると, 薬剤投与群はすべて褐色脂肪細胞が活性化され, 図2に示すとおり防風通聖散投与群は甘草等をエフェドリンに加えた群と同様に, 体重(Body weight)と白色脂肪組織(Retroperitoneal WAT)を減量した. 褐色脂肪組織の重量はいずれの群も変わらなかった.

減量させると類推された. 多くの肥満患者に使用した結果, 内臓脂肪型肥満症に有効であり, 調査を重ねた結果防風通聖散服用患者では腹部内臓脂肪が減少することが認められた. マウスを用いた基礎研究をもとに, 同様の機序により臨床においても脂肪減量効果が認められると推察できた.

西洋医学的診断基準で用いられた防風通聖散

耐糖能異常(impaired glucose tolerance)を伴う女性肥満症患者に対する防風通聖散の効果

対象患者および方法

防風通聖散の内臓脂肪減量効果およびインスリン抵抗性改善効果を, 二重盲検法を用い無作為化割り付けして検討した⁹⁾. 肥満症治療を目的に京都府立医科大学附属病院肥満症外来を受診した女性患者のうち, 内分泌疾患, 肝臓や心疾患, 腎機能不全, 精神障害のある者は除

き, 便秘傾向の患者を抽出した. そのなかで, 空腹時血糖値が126 mg/dLより低く, 糖負荷後120分血糖値が140 mg/dL以上で200 mg/dLより低い症例^{10,11)}を対象とした. 防風通聖散エキス製剤は1回2.5 g, 1日3回総量7.5 gを投与した. プラセボには酸化マグネシウム1.5 gを用い, 被験者がどの治療を受けるかに関しては, 治療にかかわらない者による選択法を用いた. 両者は, 便秘改善薬として説明されており, 脂肪減量効果については試験終了時まで説明されていなかった. 本試験は院内規定に基づき説明と同意のうえ, 患者本人の自由意志による参加とし, 途中棄権も自由とした.

図3に示したように, 食事(1200 Kcal/日), 運動指導(5000歩/日以上, 食後30分の散歩など), ストレスマネジメントを含めた生活改善を目指した2カ月間の指導後, これらの生活行動療法を継続しながら服薬を開始した. 肥満症の原因を作らない生活習慣を, 患者が個々の環境において見つけることが大切であることを試験中も説明し, 自主的に治療に望ませるようにした. 万歩計による歩数記録, 毎日の食事表, 体重変化などを日記のように記載してもらった.

81例(BMI値 36.5 ± 4.8 kg/m²(平均値 $\pm$ 標準偏差))で, 防風通聖散投与群が41例(年齢 52.6 ± 14.0 歳, 身長 157.4 ± 12.5 cm)であり, プラセボ群は40例(年齢 54.8 ± 12.5 歳, 身長 158.8 ± 7.2 cm)であった. 薬は1日3回服用してもらった. 体脂肪量の測定は生体インピーダンス法を用いた上腕型測定器(HBF-300, オムロンヘルスケア(株))による. また, 内臓脂肪量と皮下脂肪量の脂肪分布の評価は, 第4腰椎を中心とした位置で呼気位相終末において撮影されたCT(computed tomography)像により算出された脂肪面積値を用いた^{12,13)}.

また, 胴囲測定においては, WHO基準の肋骨弓下縁と上前腸骨棘における中間点ではなく, 日本の基準にあわせ, 立位呼気状態における臍の位置での測定(臍周囲径)とし, ヒップは臀筋が最大に突出する部分の横断面を計測した. 75 g 経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)血糖応答およびインスリン反応検査は, 測定前夜絶食の後, 負荷前, 30分, 60分, 90分, 120分と採血し測定した. 生化学, 血液検査, 尿検査のため, 検査当日は朝食を抜き, 早朝(来院時)に採血, 採尿をした.

統計解析法

得られた数値はすべて平均 $\pm$ 標準偏差(S.D.)で表示した. また, 基本的な2群間の比較には, Student's *t*-testを用いた. 治療経過日による効果の比較は3群比較となり, 分散分析(one-way, two-way ANOVA)を行った後, 群間に有意差が認められた場合 Scheffé's post hoc testを適用した.

試験方法

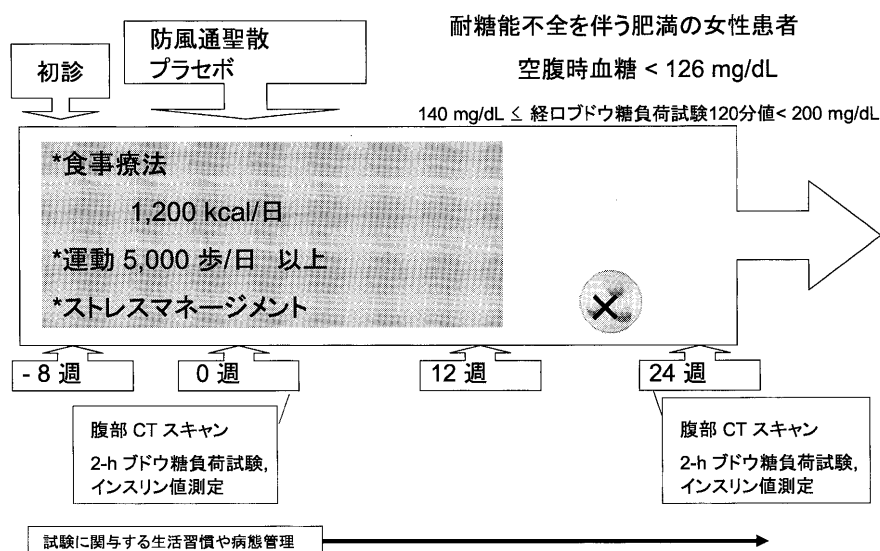


図 3. 治療計画および観察網目

不眠, 便秘, 精神安定度(初診時には SRQD; うつ病のスクリーニングテストなど)をチェックし, 食事や運動量, 体重変化など記録してもらい, 生活自己管理全般について毎回, 報告をしてもらった。

結 果

1. 登録者

当初はスクリーニングの段階で, 85 名の登録者があったが, このうち 4 名が早期脱落をした。3 名は防風通聖散群で, 便が普段よりもやわらかくなるなど排便に違和感を訴え, 服薬を中断または中止した。1 名はプラセボ群で服用を忘れたことから, 自主的に中止した。これらの脱落者を除き合計 81 名の対象者で解析をした。

2. 体重および体脂肪減量効果

投薬 12 週間後, 体重は防風通聖散群(BF)において開始時より有意に減少したが, 両群間では有意な差はみられていない。24 週間後, 防風通聖散投与群で, 体重と体脂肪が投与開始から 10.8 kg(11.8%; $P < 0.01$ vs. week 0)および 9.4 kg($P < 0.01$ vs. week 0), プラセボ群では 6.9 kg (7.6; $P < 0.05$ vs. week 0), 6.3 kg($P < 0.05$ vs. week 0) 減少した。

皮下脂肪量は防風通聖散群で $122.4 \pm 18.5 \text{ cm}^2$ ($P < 0.01$ vs. 0 week)減少し, プラセボ群で $80.3 \pm 13.2 \text{ cm}^2$ ($P < 0.01$ vs. 0 week)減少と, 開始時よりも両群で有意に減量した。特に 24 週間後では, 内臓脂肪量が防風通聖散投与群だけが, 開始時より $93.2 \pm 13.0 \text{ cm}^2$, 有意($P < 0.01$)に減少した。内臓脂肪量と皮下脂肪量の比(V/S 比)について調べた結果, プラセボ群では治療前後で $V/S = 0.42$ から 0.41 と変わらず, これに対し防風通聖散では 0.46

から 0.34 と減少($P < 0.05$)した。この値から判断すると防風通聖散投与は, 特に内臓脂肪を減量させることが明らかになった(表 2)。

3. 胴囲およびヒップ周囲の減少

12 週間後, 胴囲もヒップ周囲も両群において減少した($P < 0.05$ vs. 0 week)。24 週目には胴囲, ヒップ周囲の両部位において, 防風通聖散群では投与開始時に比べ, プラセボ群よりも減少した($P < 0.01$, $P < 0.05$)。特に防風通聖散投与により, 胴囲は両群間で有意な差をもって 17.3 cm 細くなった($P < 0.05$ vs. プラセボ群)。これと比較すると, プラセボ群では 9.3 cm の減少となり投与前後において, 後者では患者の平均胴囲は 102.8 cm, 前者では 97.2 cm になった。この減少量の差は, 主に内臓脂肪の減量を反映していると考えられた(図 4, 5)。

4. 安静時代謝量の変化

表 2 に示した補正後安静時代謝量の値は, 安静時代謝量の実測値と各患者の性および年齢別の基礎代謝基準値から出した期待値との差で求めた^{14, 15)}。補正安静時代謝量は, プラセボ群では減少傾向がみられたことに対し, 防風通聖散群ではわずかに増加傾向を示した。

5. 脂質および糖代謝の変化

図 6 に示すとおり, 両群ともに 12 週目から総コレステロールや中性脂肪値は有意に減少し始めた。24 週間

表 2. 対象患者の臨床データの推移

項目	群	0 週	12 週	24 週
体重 (kg)	防風通聖散	90.8±17.9	84.9±19.0 #	80.0±10.3 *
	プラセボ	90.3±12.2	85.7±10.6	83.4±13.4 #
BMI (kg/m ²)	防風通聖散	36.7±6.8	34.1±5.7	32.4±5.5 #
	プラセボ	36.1±3.3	34.3±3.8	33.3±3.5
体脂肪 (% weight)	防風通聖散	42.0±6.8	40.0±5.6	35.8±5.7 *
	プラセボ	42.1±7.4	40.2±5.2	38.0±4.5 #
内臓脂肪 (cm ²)	防風通聖散	197.6±69.7	—	104.4±28.0 *
	プラセボ	177.2±73.3	—	140.9±60.4
皮下脂肪 (cm ²)	防風通聖散	426.4±135.3	—	304.0±132.5 *
	プラセボ	422.3±106.8	—	342.0±89.0 #
収縮期血圧 (mmHg)	防風通聖散	143.3±19.9	128.5±19.3 #	121.1±17.6 #
	プラセボ	142.2±19.5	129.3±18.3 #	121.2±15.1 #
拡張期血圧 (mmHg)	防風通聖散	86.9±16.6	78.4±10.3 #	75.4±12.0 #
	プラセボ	85.8±17.6	75.2±11.9 #	76.0±9.8 #
心拍数 (beat/min)	防風通聖散	83.0±12.0	81.0±14.0	79.0±15.0
	プラセボ	84.0±13.0	81.0±15.0	79.0±16.0
補正安静時代謝量 (Kcal/day)	防風通聖散	54.2±267.7	—	99.2±199.1
	プラセボ	43.1±195.6	—	22.2±185.7

* : p<0.01, # : p<0.05 vs. 0 週

対象者の平均年齢は、防風通聖散群 52.6 歳、プラセボ群 54.8 歳である。

基礎代謝量は、年齢や体重により異なるので、補正安静時代謝量＝安静時代謝測定値－期待値の式から補正した値により検討をした。

後では尿酸値の低下も観察されたが、両群間での有意な差はみられなかった。防風通聖散群において HDL-C 値は有意さを認めることはできなかったが増加を示した。

来院患者の BMI 平均値が 33.5 を示す肥満症外来においては、インスリン分泌亢進の患者が大半を占める。過食や運動不足、ストレスの蓄積により抹消組織でのインスリン作用に障害が生じると、膵臓は代償してインスリン分泌を亢進させる。

OGTT におけるインスリン反応を、耐糖能正常型の肥満症患者(n=40; BMI 33.5)により調べた結果、60 分値を最高値(75.1μU)として、120 分後には 46.5μU まで減

少した。ところが、IGT を伴う肥満症患者では、治療前には 60 分値は防風通聖散群 131.0μU(プラセボ群 115.0 μU)を示し、その後も大きく変化することなく 120 分まで 103.0μU(プラセボ群 99.2μU)と高値を持続した。IGT にみられる遅延過剰型インスリン分泌動態を示した。

治療後は両群において 60 分をピークとする曲線を示した。さらに防風通聖散群では 60 分値も低下(101.0μU vs. 治療前値; P<0.05, プラセボ群 110.0μU)し、120 分値では、防風通聖散群はプラセボ群と比べ低下(防風通聖散群 48.3μU vs. プラセボ群 73.2μU; P<0.05)を示した。このように遅延型インスリン過剰分泌の改善が認め

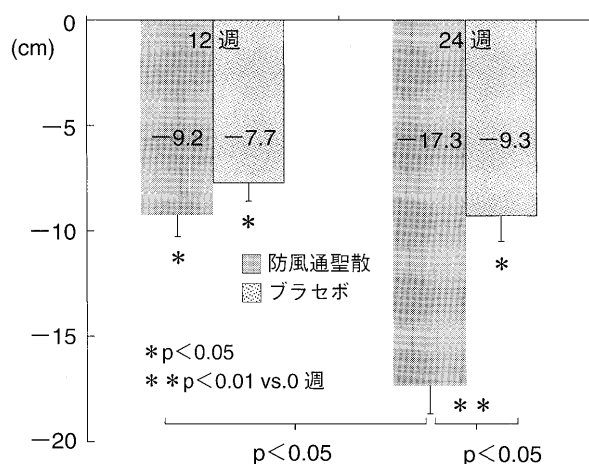


図4. 胴囲(ウェスト周囲)の減少効果

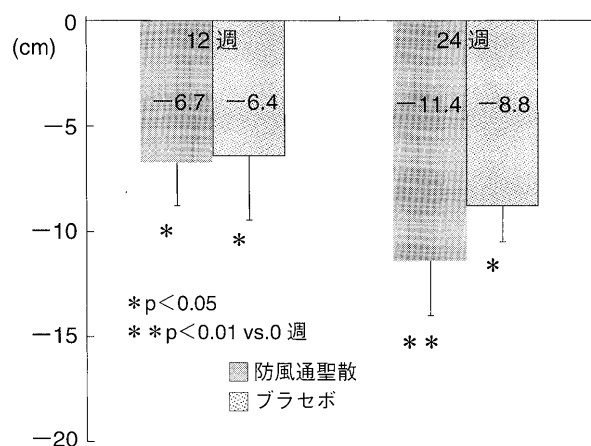


図5. ヒップ周囲の減少効果

治療開始時、防風通聖散投与群の平均胴囲とヒップ周囲値はそれぞれ、 114.5 ± 12.9 と 113.0 ± 10.0 (cm)、プラセボ群で 112.1 ± 9.3 と 111.9 ± 12.1 (cm)であった。

られ、空腹時インスリン値の減少とともにインスリン変動曲線下面積^{16,17)}も防風通聖散群において有意に減少した。インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR の値^{18,19)} ($\text{HOMA-IR} = \text{空腹時血糖値}(\text{mg/dL}) \times \text{空腹時インスリン値}(\mu\text{U/mL}) / 405$)は、プラセボでは投与前後に有意な減少はなく、防風通聖散投与群で HOMA-IR 値が 3.8 から 2.1 と有意に低下した(図7)。

6. 血圧

収縮期および拡張期血圧は、両群において12週目から有意に減少した。防風通聖散はエフェドリンを含有するが、血圧や心拍数に対するこの影響はみられなかった(表2)。

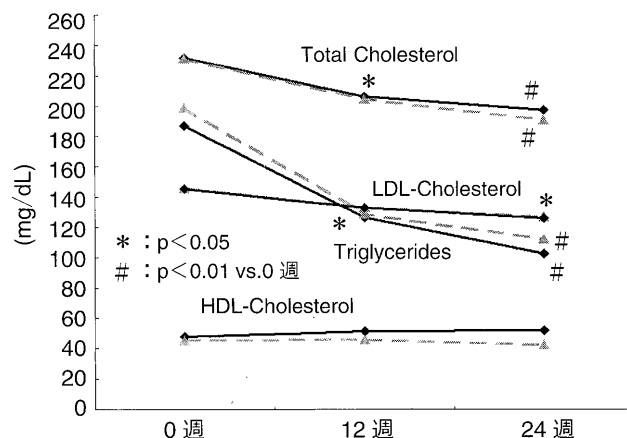


図6. 脂質代謝の変化

血清脂質の変化においては両群間での有意な差はみられなかったが、防風通聖散投与群ではHDL-C値の減少なく中性脂肪値が減少した。実線は防風通聖散群を示し、破線はプラセボ群を示している。

7. 副作用および自覚症状

肝機能障害やアレルギー反応など、試行中における副作用は特にみられなかった。防風通聖散は大黄と芒硝を構成生薬に持ち、前者は刺激性下剤(アントラキノン誘導体 sennoside 類)、後者は塩類下剤(Na_2SO_4)であるため便通改善が認められる。早期脱落者に便がやわらかくなるということで中止した患者があったが、特に軟便やオロリスタット²⁰⁾服用時にみられる脂様便ではなかった。

結 論

漢方方剤を処方する際には、「証」に注意すべきである。しかし西洋医が施療する場合、漢方専門家が形成した理論に基づく診断基準を効率よく、的確に使うには漢方薬学を含め、漢方医学を習熟していなければ困難であろう。本試験の対象患者の平均BMIは36.5(体重90.5 kg 体脂肪42.0%)である。このような患者では重篤な合併症状(リウマチや精神疾患)を伴わない限り、漢方医学という「実証」の所見を一様に呈しており、防風通聖散の投与が適切と判断され、西洋医学的な診断基準と客観的薬効評価法により試験を進めた。結果、IGTを伴う日本人肥満症女性患者の治療において、食事や運動療法などの生活改善に加え、防風通聖散を24週間投与することは、IGTと中性脂肪値の改善だけでなく、安静時代謝量を下げることなく特に内臓脂肪量の減量、胴囲の減少、インスリン抵抗性改善に有効であると推察できた。

IGTや糖尿病が、虚血性脳疾患および脳卒中のリスクであることが指摘され²¹⁾、IGTは糖尿病に移行しやすく、循環器疾患のリスクが高いことが確認されている²²⁾。本研究において、IGTの患者はすべて内臓脂肪蓄

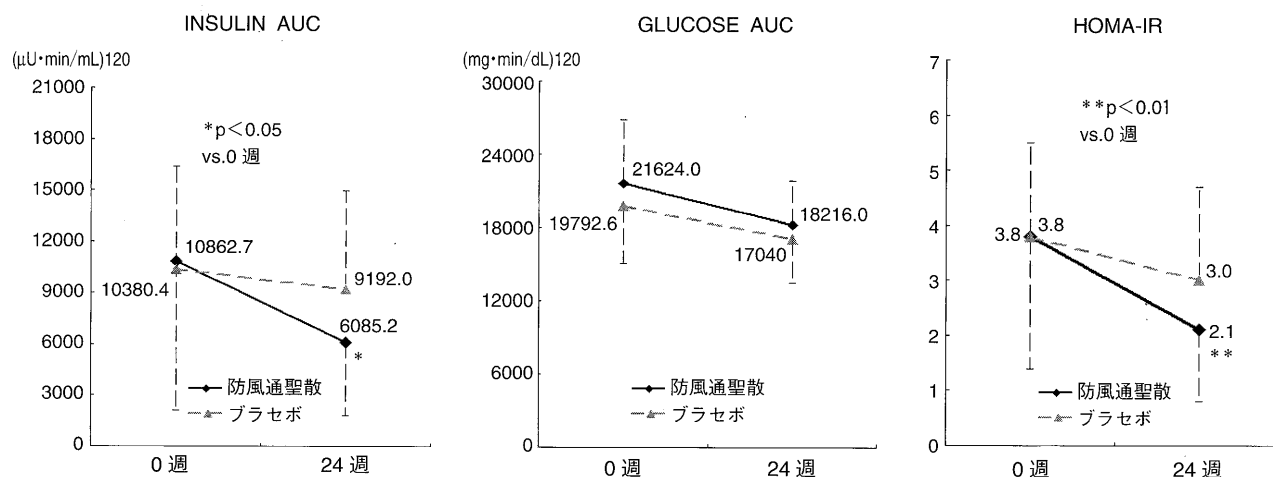


図7. 糖代謝の変化とインスリン抵抗性の改善

OGTT における血糖応答とインスリン反応を調べた結果では、糖負荷後 120 分値の血糖値は両群で減少し、平均値は 140 mg/dL よりも低くなった。インスリン反応においては、治療前では、60 分値は最高値を示し $100 \mu\text{U}$ を超過しており、その後も大きく変化することなく 120 分まで高値が持続している。これは IGT にみられる糖負荷後 120 分高インスリン値、いわゆる遅延過剰型インスリン分泌動態である。治療後は 120 分後のインスリン値は防風通聖散群で有意に低下がみられ、空腹時インスリン値も減少するとともに、遅延型過剰インスリン分泌動態の改善が観察された。血糖曲線下面積(AUC)の結果から検討すると有意な減少はみられなかったが、インスリン変動曲線下面積は防風通聖散群において有意に減少した。

HOMA-IR の値は、プラセボでは投与前後に有意な減少はなく、防風通聖散投与群で HOMA-IR 値が 3.8 から 2.1 と有意に小さくなった。この値からも、防風通聖散の投薬により、肥満症患者のインスリン抵抗性の改善がみられたと判断できた。

積型肥満者であったが、内臓脂肪蓄積が IGT の発症自体に関与するかどうかについて、日経アメリカ人を対象とした前向き調査の結果が報告されている。インスリン感受性やインスリン分泌、皮下脂肪量とは独立して内臓脂肪増加が IGT の発症因子となることが報告されている²³⁾。防風通聖散が内臓脂肪減量効果を示したことは、IGT の発症を予防することも期待でき、メタボリックシンドロームの治療や予防に有効であると推察された。

展 望

2006 年、薬学 6 年制が導入されるとともに医療法が改正された。調剤を実施する薬局は医療提供施設として位置づけられ、OTC 薬(市販の一般用医薬品)に移行する保険適用薬の数が増やされた。漢方薬においても、防風通聖散だけでなく一般用漢方製剤全般が汎用される兆しがみられる。病院において、また、市井においても薬剤師は医薬の専門家として、科学的視点と温かい人間性、社会通念、機敏な判断力を持って患者や医師、看護師と向き合う時代であると判断できる。

2008 年には 40 歳から 74 歳を対象に内臓脂肪型肥満で糖・脂質代謝・血圧等リスクをもつ者を早期発見し、生活行動変容に向け指導を実施する。特定健診・特定保

健指導(メタボ健診)である。メタボリックシンドロームの治療は患者の健康意識に対する改革をはじめとして、食事や運動、ストレス対策の指導が第一である。このとき、減量後のことを考えて、患者自身が自己健康管理できるようなプログラムを組み入れる必要があるが、BMI が大きくなるに従い運動が困難となり、過剰な摂食行動が観察される。このような患者の治療には抗肥満薬が必要である。しかし、本論に記したとおり、国内では適用薬は少なく、防風通聖散以外の既存の漢方薬にも期待がかかる。多くの現代人が抱える疾病に活用できれば、開発にかかる時間や費用も節約できると考えられる。例えば、漢方治療では肥満(体質として捉えており、現代医学の肥満症とは異なる)を、固(脂肪)太りと水太りに大きく 2 タイプに分類しており、前者には防風通聖散、後者には防己黄耆湯を用いる。便秘がなく冷えを訴える肥満者(BMI が 30 以下の皮下脂肪型に多く、虚証と判断される)において体重減少効果の改善が認められる。メタボリックシンドロームの治療目標は内臓脂肪減量であるが、防己黄耆湯では、内臓脂肪減量の作用機序報告をみない。

薬剤師も他の医療者とともに生活指導や治療にあたるのが望まれる。医学を基盤にした医療薬学の特質を生かすことができれば、薬剤師がチーム医療の質を向上さ

せることも可能である。漢方薬は、歴史的医書に記された効果効能が継がれてきた。科学技術の進展の目覚ましい昨今において、薬剤師が医療現場に立てば医師とは異なった視点で患者や薬をみるであろう。臨床に有効な漢方薬を探索し、科学的手法でEBMを求め、現代医療に適した使用法や効能を調査する研究は西洋医学と東洋医学をつなげる作業であり、漢方の再構築といえる。

薬剤師も医師と同様、6年の年限が費やされて育成される。近代に適合した予防医学、健康管理法を研究、開拓をして社会に供出すること、市井の医療機関として十分機能する薬局を作ることは、これからの薬剤師の職務になると期待される。

謝辞 なお、この研究が展開された肥満症外来は、現京都市立病院糖尿病代謝内科部長である吉田俊秀博士が長年にわたり治療に携わってこられたものであり、適切な指導および協力に深謝する次第である。

引用文献

- 1) A.M. Sharma, Adipose tissue ; a mediator of cardiovascular risk, *Int. Obes.*, **26**, S5-S7 (2002).
- 2) 荻原建英, 児島そのえ, 河口栄子, 窪浩一, 粕谷まり子, 菊池方利日本人と日系米人のインスリン抵抗性関連因子の比較調査, *内科*, **87**, 841-849 (2002).
- 3) D.J. Goldstein, Beneficial effects of modest weight loss, *Int. j. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **16**, 397-415 (1992).
- 4) F.X. Pi-Sunyer, Medical hazards of obesity, *Ann. Int. Med.*, **119**, 655-660 (1993).
- 5) H.J. Dowling, S.K. Fried, F.X. Pi-Sunyer, Insulin resistance in adipocytes of obese women, *Metabolism*, **44**, 987-95 (1995).
- 6) 松澤佑次, 内臓脂肪症候群の概念確立とその分子機構の解明, *日医雑誌*, **125**, 46 (2001).
- 7) T. Yoshida, N. Sakane, T. Wakabayashi, M. Kondo, Thermogenic anti-obesity effects of Bofu-tsusho-san in MSG obese mice, *Int.J.Obesity. Relat. Metab. Disord.*, **19**, 717-722 (1995).
- 8) 吉田俊秀, 日置智津子, 肥満治療としての漢方薬の作用機序, *医学のあゆみ*, **12**, 1005-1009 (2002).
- 9) C. Hioki, K. Yoshimoto, T. Yoshida, Efficacy of Bofu-tsusho-san, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **31**, 614-619 (2004).
- 10) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus : Reports of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, **20**, 1183-1197 (1997).
- 11) DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group, Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data, *BMJ.*, **317**, 371-375 (1998).
- 12) K.D. Miller, J. Elizabeth, J.A. Yanovski, R. Shankar, I. Feuerstein, J. Falloon, Visceral abdominal- fat accumulation associated with use of indinavir, *Lancet*, **35**, 871-875 (1998).
- 13) K. Tokunaga, Y. Matsuzawa, K. Ishikawa, A novel technique for the determination of body fat by computed tomography, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **7**, 437-445 (1983).
- 14) T. Yoshida, N. Sakane, T. Umekawa, M. Kondo, Relationship between basal metabolic rate, thermogenic response to caffeine, and body weight loss following combined low calorie and exercise treatment in obese women, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **18**, 345-350 (1994).
- 15) T. Sasaki, Basal metabolism. "Handbook of physiological sciences, Physiology of energy exchange and thermoregulation", in T. Nakayama. Igakushoin Ltd, Tokyo, 1987, pp 22. 56-22. 57.
- 16) P. Myllynen, V. Koivisto, E. Nikkila, Glucose intolerance and insulin resistance accompany immobilization, *Acta, Med. Scand.*, **222**, 75-81 (1987).
- 17) M. Matsuda, A. Ralph, DeFranzo, Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing, *Diabetes Care*, **22**, 1462-1470 (1999).
- 18) D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski, B.A. Naylor, D.F. Treacher, R.C. Turner, Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia*, **28**, 412-419 (1985).
- 19) A. Kuroe, M. Fukushima, M. Usami, M. Ikeda, Y. Nakai, A. Taniguchi, T. Matsuura, H. Suzuki, T. Kurose, K. Yasuda, Y. Yamada, Y. Seino, Impaired β -cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **59**, 71-77(2003).
- 20) R.S. Padwal, S.R. Majumdar, Drug treatment for obesity : Orlistat, sibutramine, and rimonabant, *Lancet*, **369**, 71-77 (2007).
- 21) M. Tominaga, H. Eguchi, H. Manaka, K. Igarashi, T. Kato, A. Sekikawa, Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study, *Diabetes Care*, **22**, 920-924 (1999).
- 22) DECODA Study Group, International Diabetes Epidemiology Group, Cardiovascular risk profile assessment in glucose-intolerance Asian individuals - an evaluation of the World Health Organization two-step strategy : the DECODA Study (Diabetes Epidemiology : Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia), *Diabet Med.*, **19**, 549-557 (2002).
- 23) T. Hayashi, Visceral adiposity and risk of impaired glucose tolerance : a prospective study among Japanese Americans, *Diabetes Care*, **26**, 650-655 (2003).