

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23510349

研究課題名(和文)女性に特有な微小血管性狭心症および冷え症の病態解明と漢方的アプローチ

研究課題名(英文) Pathophysiological Mechanisms of Microvascular Angina and Feeling of Cold and Effect of Kampo Medicine in Women

研究代表者

中川 幹子 (Nakagawa, Mikiko)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：50244182

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：若年健康女性を対象に、冷え症と血管生理機能および自律神経機能の関連を検討し、さらに漢方薬の効果を検討した。

冷え症群では血管内皮機能の指標(RHI)はコントロール群と有意差を認めなかったが、血管弾性の指標(AI)と副交感神経活動の指標は低下傾向にあった。冷え症群では漢方薬投与後、有意な皮膚温の上昇を認めたが、RHI、AIおよび心拍変動指数は投与前後で有意な変化を認めなかった。健康若年女性の冷え症に、血管機能(特に弾性)の低下と自律神経機能異常が関与している可能性が示唆された。また、漢方薬(は冷え症を改善する効果があったが、血管内皮機能や自律神経機能に対する影響は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between feeling of cold, vascular endothelial function and autonomic nervous function in young healthy women. Reactive hyperemia index (RHI), parameter of vascular endothelial function, was not significantly different between women with and without coldness, but augmentation index (AI) which is the parameter of aortic stiffness, and parasympathetic tone calculated by heart rate variability tended to attenuate in women with coldness. After oral administration of Japanese traditional Kampo medicine for 14 days, the peripheral skin temperature significantly increased in women with coldness. However, RHI, AI and autonomic tone did not significantly changed after Kampo treatment in women with coldness.

研究分野：循環器内科学

キーワード：冷え症 血管内皮機能 自律神経機能 血管弾性 心拍変動 漢方薬

1. 研究開始当初の背景

- (1) 冷え症は女性に多くみられ、西洋医学的には自律神経失調による血管運動機能障害から生じる末梢循環不全が原因と考えられている。
- (2) しかし、冷え症と血管生理機能や自律神経機能との関係を生理的検査法を用いて客観的に評価している研究は少ない。
- (3) 冷え症に対する漢方薬の有用性は知られているが、その機序は未だ不明な点が多い。

2. 研究の目的

若年健常女性を対象に、血管生理機能検査および心拍変動を用いた自律神経機能検査を行い、冷え症の有無により比較検討する。さらに、冷え症女性における漢方薬の効果を検討する。

3. 研究の方法

- (1) 対象：冷えの自覚のある女性 11 名(平均年齢：23.4±4.2 歳)および冷えの自覚のない女性 10 名(平均年齢：20.9±1.2 歳)である。

(2) プロトコール：

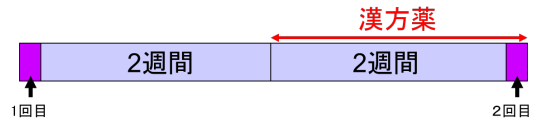
被験者は、午前中(8-10am)の空腹時に 10 分間の安静臥床後、赤外線体温計で皮膚温測定(手背、手掌、手指、足背、足指)および血圧測定。

Endo-PAT2000 を用いて血管機能検査を行い、Reactive Hyperemia Index (RHI) (反応性充血指数) および Augmentation Index (AI) を自動計測する。

ホルター心電図を装着し、24 時間記録より心拍変動を解析する。

冷え症女性は 1 回目の検査日の 2 週間後から漢方薬(桂枝茯苓丸もしくは当帰芍薬散)を内服開始し、2 週間内服後に同様のプロトコールで 2

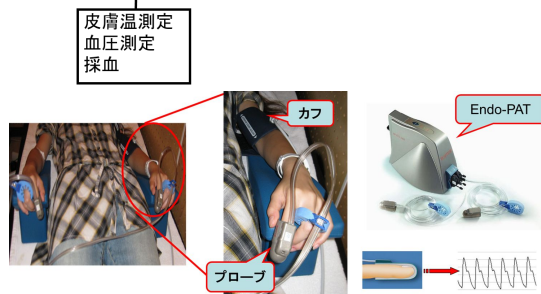
回目の検査を行う。すなわち性ホルモンの影響を除外するために 1 回目と 2 回目の性周期を一致させる(血清ホルモン値でも確認)。冷え症のない女性も約 1 ヶ月後の 1 回目検査と同じ性周期に 2 回目の検査を漢方薬服用なく行う(漢方薬服用なし)。



(3) 各検査の具体的な方法と指標の解説

【Endo-PAT2000】

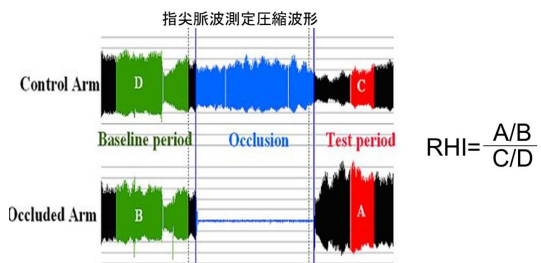
- 両手の人差し指をプローブの中に入れ、プローブ内のゴムを加圧し軽く指先を圧迫する。
- 利き腕でない方の上腕に血圧計カフを巻く。
- 安静時指尖脈波測定(5分)
- 血圧計カフを用いた前腕駆血下での指尖脈波測定(200mmHg, 5分)
- 駆血解除後の指尖脈波測定(5分)



【PATとは】

Peripheral Arterial Tonometryの略で、末梢動脈の拡張能をトーンとして捉えることを意味する。
 駆血解除後に血管内皮から産生される一酸化窒素(NO)反応性の動脈拡張(動脈血容積増加)を非侵襲的に測定する方法である。
 PATプローブに送られる適度な空気圧によって静脈血のうっ滞を防ぎ動脈情報だけを取り出し、また両手指を使って交感神経の影響を除き、動脈の反射性拡張能だけを取り出す技術である。

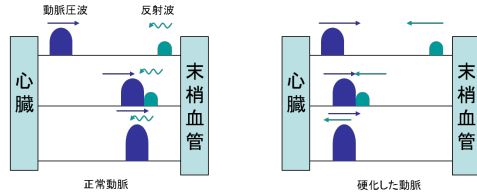
【Reactive Hyperemia Index (RHI)】



- A: 圧をかけた方の腕のカフ解放後の90-150sの間の振幅
- B: 圧をかけた方の腕の基準値となる振幅
- C: コントロールとなる腕のカフ解放後の90-150sの間の振幅
- D: コントロールとなる腕の基準値となる振幅

【Augmentation Index(AI)】

心臓から血液拍出に伴う脈動は動脈を中枢より末梢へと伝播するが、この脈動は血管分岐部など抵抗の上昇する部位で反射する。こうして生じた反射波は大動脈を中枢へと逆伝播する。
動脈の弾性が保たれている場合、脈波および反射波の伝播は遅く、反射波は拡張期に中枢側に到達する。しかし血管弾性が低下すると両波動波の伝播が速くなり、収縮期に中心動脈に戻り両圧波の増幅が生じる。
収縮期脈圧波に対する反射波の割合を示すのがAIである。

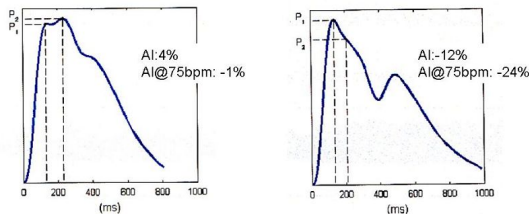


AIは機能的・器質的な動脈の硬さだけでなく、末梢血管抵抗、心臓因子(左室収縮能、心拍数)、血管長が影響する。

計算式は

$$AI=(P2-P1)/P1 \times 100[\%]$$

通常は心拍数75/mlに補正した値(AI@75bpm)を使用する。



【ホルター心電図を用いた心拍変動の解析】

- 自由行動下にホルター心電図を24時間記録する。
- 心拍変動は時間領域解析とスペクトル解析を行う。
- 時間領域解析として5種類の指標(24時間の平均値)を用いるが、これらは全て副交感神経活動の指標である。
- スペクトル解析は低周波数成分(LF:0.04-0.15Hz)と高周波数成分(HF: 0.15-0.40Hz)を1時間毎に算出し、日中活動時と夜間睡眠中の平均値を各人で求める(自然対数変換)。
- HFは副交感神経活動の指標、LF/HF比は交感神経活動の指標である。

4. 研究成果

- (1) 冷え症女性の皮膚温(足背と足指)は有意に低下していた。(表1)

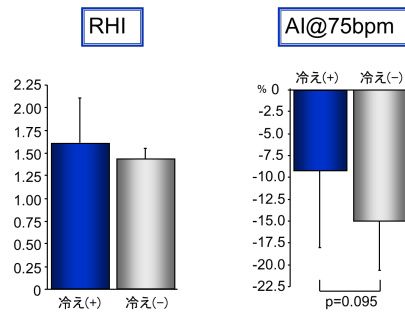
表1. 皮膚音の比較

	冷え(+)	冷え(-)	P値
手背(°C)	32.6±1.20	32.9±2.01	0.69
手掌(°C)	33.6±0.10	34.2±1.54	0.26
手指(°C)	32.6±1.44	33.4±1.53	0.23
足背(°C)	31.6±1.83	32.9±0.80	0.049
足指(°C)	29.3±2.73	31.5±2.70	0.088

- (2) 冷え症女性では血管内皮機能の指標である RHI は有意な差を認めなかったが、血管弾性の指標である AI は低下傾向に

あった。(図1)

図1. 冷え症の有無による RHI、AI の比較



RHIは両群間で有意差はないが、AIは冷え(+)では冷え(-)に比し高い傾向を示した。

- (3) 心拍変動解析において、冷え症女性では副交感神経活性の指標が低下傾向にあった。(図2、表2)

図2. 冷え症の有無における心拍変動の比較

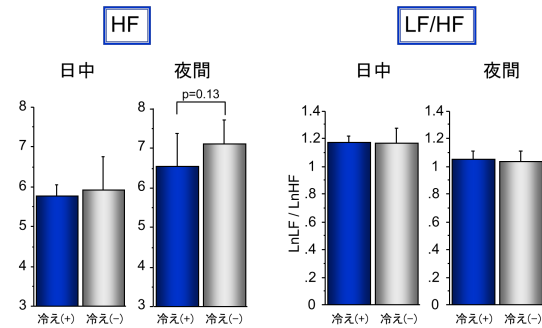


表2. 冷え症の有無における心拍変動の比較

	冷え(+)	冷え(-)	P値
SDNN(ms)	169.9±27.1	187.5±38.0	0.30
SDANN(ms)	156.1±32.7	179.1±49.6	0.29
ASDNN(ms)	73.0±10.6	78.3±15.5	0.44
rMSSD(ms)	44.0±10.2	50.6±13.2	0.28
pNN50(%)	19.3±8.5	23.3±10.2	0.41

- (4) 冷え症女性漢方薬投与後、有意な皮膚温の上昇を認めた(図3)が、RHI、AI(図4)および心拍変動指数(図5)は投与前後で有意な変化を認めなかった。

図3. 漢方服薬前後の皮膚温の変化

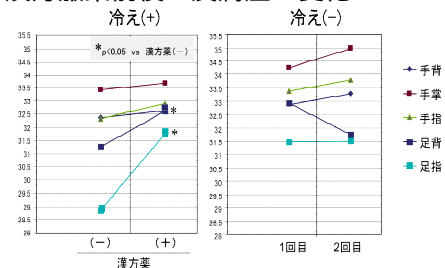


図4 . 冷え症における漢方薬のRHI、AI への影響

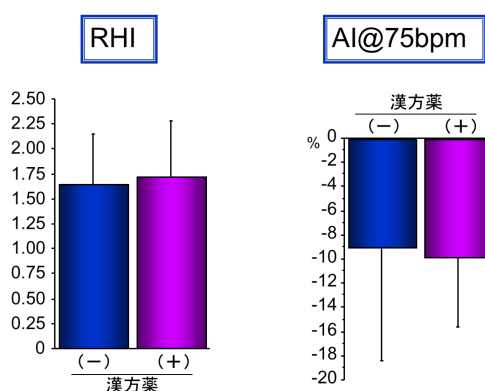
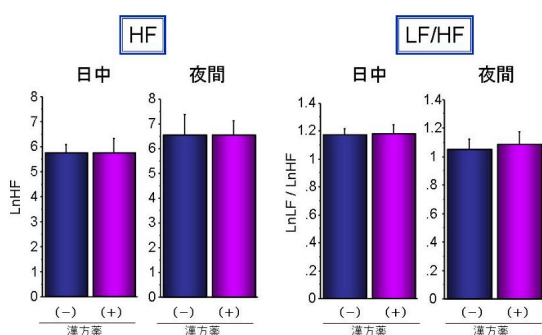


図5 . 冷え症における漢方薬の心拍変動への影響



(5) 考察：健康若年女性の冷え症に、血管機能(特に弾性)の低下と自律神経機能異常が関与している可能性が示唆された。また、漢方薬は冷えを改善する効果があるが、血管機能や自律神経機能に対する影響は認められなかった。今回は若年女性に対する漢方薬の短期効果(14日間)の検討であったため、長期服用時の影響は不明である。また、漢方薬の冷え性改善効果の機序は、漢方薬の種類により異なる可能性があり、分子生物学的手法等を用いたさらなる研究が必要である。

<引用文献>

Matsuzawa Y et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. JACC 2010, 55:1688-1696.

Yasui T, et al. Effects of Japanese traditional medicine on circulating cytokine in women with hot flashes. Menopause 2011, 18:85-92.

Yoshihisa Y, et al. The traditional Japanese formula Keishibukuryogan inhibits the production of inflammatory cytokines by dermal endothelial cells. Mediators of Inflammation 2010, 2010:804298.

5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計1件)

轟木麻子、中川幹子、犀川哲典 . 冷え症の生理学的機序の解明と漢方薬の効果—指尖脈波と心拍変動解析を用いて— .

第29回日本心電学会学術集会 .2012年10月13日、幕張メッセ(千葉県千葉市) .

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中川 幹子 (NAKAGAWA, Mikiko)
大分大学医学部・助教
研究者番号：50244182

(2)研究分担者

宮崎 寛子 (MIYAZAKI Hiroko)
大分大学医学部・医員
研究者番号：20555205