

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20510248

研究課題名(和文) 更年期女性の微小血管性狭心症の病態解明と漢方治療の確立

研究課題名(英文) Microvascular Angina in Postmenopausal Women and Effect of Kampo Medicine

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

研究成果の概要(和文)：心臓の冠動脈の太い血管には狭窄がなく、微小な血管の循環障害により起こると考えられている微小血管性狭心症は、中年女性の胸痛の原因として注目されているが、確立された診断法や治療法はない。若年健常男女を対象に、心エコー法を用いた冠血流予備能の測定を行い、漢方薬の桂枝茯苓丸の効果を検討した。桂枝茯苓丸の内服後に冠血流および冠血流予備能は有意に増加した。桂枝茯苓丸は冠血流予備能を増加する可能性があることより、微小血管性狭心症の治療薬としての有用性が期待される。

研究成果の概要(英文)：Microvascular angina is a condition characterized by angina-like chest pain with normal coronary angiography and mostly observed in the postmenopausal women. Keishibukuryougan (KBG) is a traditional Kampo medicine and improves microcirculation in peripheral vessel. However, its effect on the coronary microcirculation has not been evaluated. We measured the coronary flow velocity by echo-cardiography and determined the coronary flow velocity reserve before and after oral administration of KBG in young healthy volunteers. KBG significantly improved CFVR, suggested the potential therapeutic usefulness of KBG for coronary microvascular angina.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ジェンダー・ジェンダー

キーワード：漢方薬、更年期、微小血管性狭心症、女性、性差医療、血管内皮機能

1. 研究開始当初の背景

(1) 冠動脈の太い血管には狭窄がなく、冠動脈の微小循環障害により起こると考えられている微小血管性狭心症は中年女性の胸痛の原因として注目されているが、確立された診断法や治療法はない。その診断には経胸壁心エコー法を用いた冠血流予備能の測定が有用であると考えられる。

(2) 漢方薬の桂枝茯苓丸は微小循環障害に起因する各種の病態（東洋医学的には瘀血という）に有効であるが、冠動脈血流に対する影響を検討した報告はない。

2. 研究の目的

(1) 若年健常男女および閉経後女性を対象に、経胸壁心エコー法を用いた冠血流予備能の測定および血流依存性血管拡張反応を用いた血管内皮機能の測定を行い、その性差・加齢および性周期の影響を検討する。

(2) 微小血管性狭心症が疑われる患者の血管内皮機能および冠血流予備能の測定および自律神経機能の評価を行い、それらに対する漢方薬の効果を検討する。

3. 研究の方法

若年健常男女各 19 例(男性 11 例、女性 8 例、平均年齢 24.5±3 歳)を対象に、図 1 に示すプロトコールで以下の検討を行った。

(1) 経胸壁心エコーを用いて、安静時と ATP 持続投与 (ATP 注射液 0.15mg/分/kg) による冠充血反応中の拡張期冠血流速度を測定し、冠血流予備能 (CFVR: 最大充血時平均血流速度/安静時平均冠血流速度) を評価する。

(2) 桂枝茯苓丸 (TJ-25, 2.5g) 内服 2 時間後に同様の検査を行い、桂枝茯苓丸の冠血流予備能に対する急性効果を検討する (図 2)。

(3) 桂枝茯苓丸投与前後で血中 NO 濃度を測定する。



図 1. 研究プロトコール

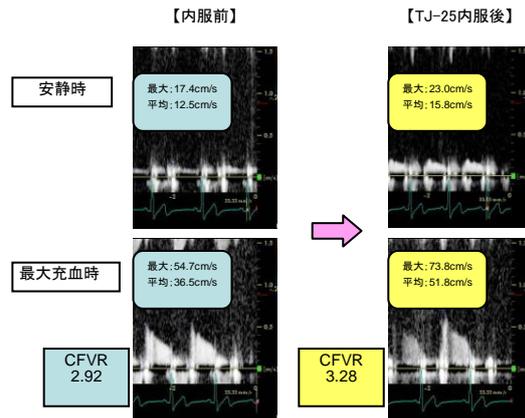


図 2. 冠血流予備能 (CFVR) 算出の 1 例

4. 研究の成果

(1) 拡張期最大および平均冠血流速度は、TJ-25 投与前、投与後ともに安静時に比し最大充血時に有意に増加した (図 3、図 4)。

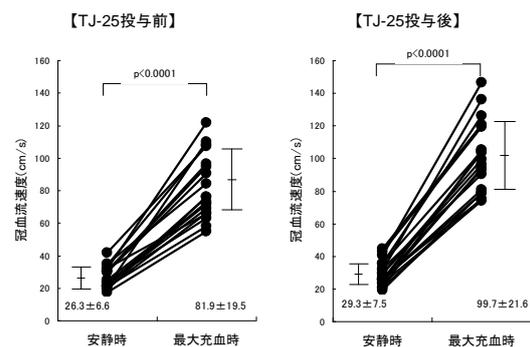


図 3. 最大充血時の拡張期最大冠血流速度の変化

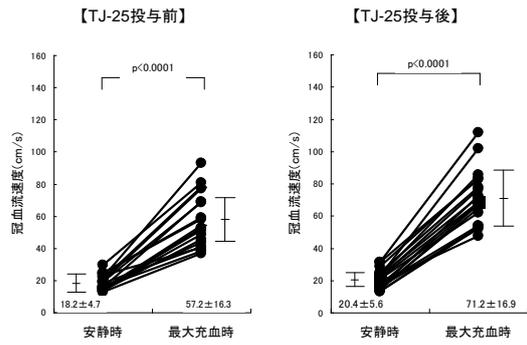


図4. 最大充血時の拡張期平均冠血流速度の変化

(2) 安静時冠血流速度 (最大および平均血流速度) は TJ-25 投与後には投与前に比し有意に増加した ($p < 0.005$, $p < 0.05$) (図5)。

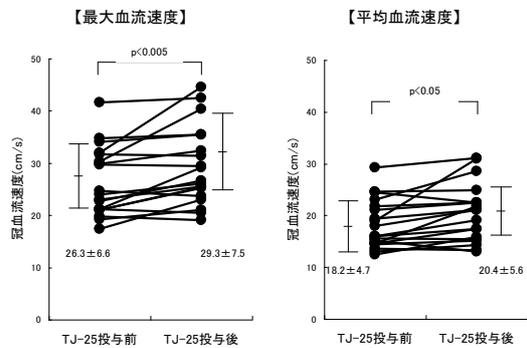


図5. TJ-25 投与後の安静時冠血流速度 (最大および平均) の変化

(3) 最大充血時冠血流速度 (最大および平均血流速度) は TJ-25 投与後には投与前に比し有意に増加した ($p < 0.005$) (図6)。

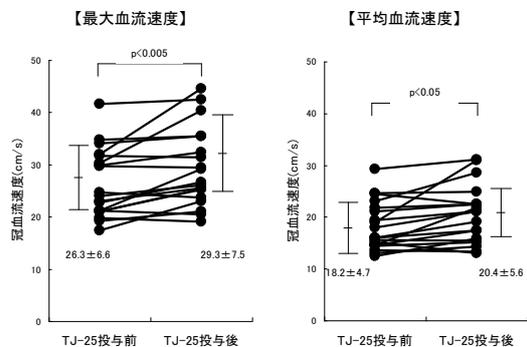


図6. TJ-25 投与後の最大充血時冠血流速度 (最大および平均) の変化

(4) TJ-25 内服後に冠血流予備能は有意に増加した (3.21 ± 0.76 vs 3.58 ± 0.68 , $p < 0.005$) (図7)。

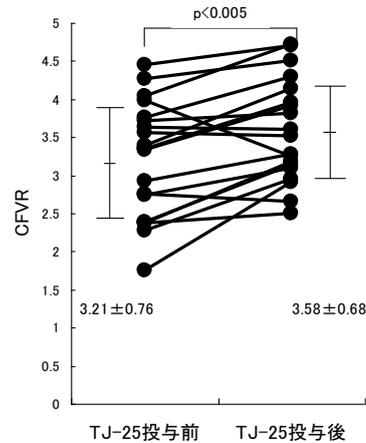


図7. TJ-25 投与後の冠血流予備能 (CFVR) の変化

(5) TJ-25 投与前後で血中 NO 濃度は有意な変化を認めなかった (図8)。

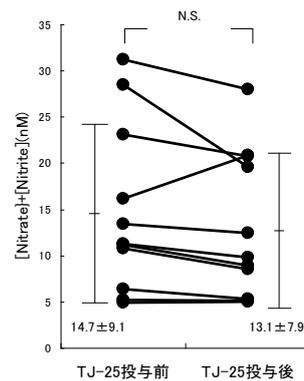
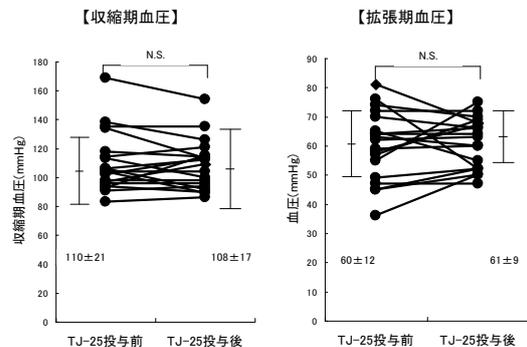


図8. TJ-25 投与後の血中 NO 濃度の変化

(6) TJ-25 は安静時血圧 (収縮期・拡張期) および安静時と最大充血時の心拍数に影響を与えなかった (図9)。



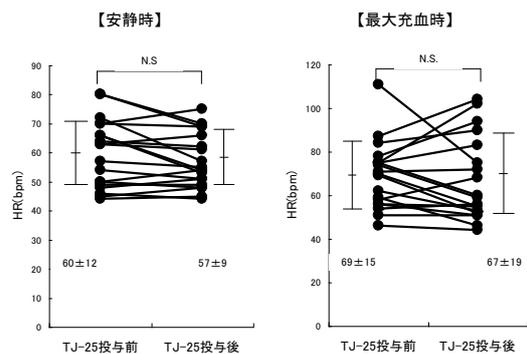


図9. TJ-25 投与前後での血圧および心拍数の変化

(7) 冠血流予備能には性差を認めなかった。また、女性6例において、各性周期(卵胞期、排卵期、黄体期、月経中)では、冠血流予備能に有意差を認めなかったが、症例数を増やして検討する予定である。また、閉経後女性と若年女性との比較および微小血管性狭心症が疑われる患者における検討も現在進行中である。血流依存性血管拡張反応を用いた血管内皮機能の測定は、方法論上、再現性に問題があることが判明したため、他の方法(End-PAT)を用いて今後、再検討する予定である。

まとめ：

漢方薬の桂枝茯苓丸は、若年健常者において、心拍数や血圧など血行動態には影響を与えず、冠血流および冠血流予備能を増加する可能性があることが示された。中年女性に特有な胸痛の原因となる微小血管性狭心症の治療薬としての有用性が期待される。今後、慢性投与の効果や、他の漢方薬の効果を同様な方法を用いて検討していきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計1件)

Kaori Ezaki, Mikiko Nakagawa, et al. Acute Effect of Keishibukuryougan, a Kampo Medicine, on Coronary Flow Velocity Reserve in Normal Human Volunteer.

第74回日本循環器学会学術集会, 平成22年3月6日, 京都国際会議場(京都)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 幹子 (NAKAGAWA MIKIKO)