

## C-08

防風通聖散の証のバイオマーカー  
についての考察—120例のダブル  
マスクト RCT の結果から—

○上馬場和夫<sup>1</sup>、許 鳳浩<sup>1</sup>、小川弘子<sup>1</sup>、蓮沼智子<sup>2</sup>、折笠秀樹<sup>3</sup>、蒲原聖可<sup>4</sup>

<sup>1</sup>富山県国際伝統医学センター、<sup>2</sup>北里研究所臨床薬理研究所、<sup>3</sup>富山大学医学部情報統計学科、<sup>4</sup>東京医科大学臨床プロテオームセンター

【目的】肥満の中高齢者120名を対象にした防風通聖散(BTS)のダブルマスクト RCT の結果から、有効性に関わる因子を抽出し、防風通聖散の証の現代医学的指標を考察した。【方法】被験者：住民基本台帳から55-64歳の2000名を抽出し、郵送で無医療肥満者134名を選別し、TPや肝機能など諸検査値で異常がなく下痢傾向もない肥満者120名(60±2歳、BMI 26±2 kg/m<sup>2</sup>)を絞り込んだ。被験薬は、実薬(BTS 7.5 g/一日2分服：カネボウ製)とプラセボ薬(BTSを5%含有、臭いや色などを類似させ識別不能に調整)とした。120例を実薬群70名、プラセボ群50名に無作為割付し、二重盲検にて8週間のBTS投与を行い、体重、血圧、血清脂質、血糖、IRI、HOMA-R値などを観察した。生活習慣を変更しない旨を週1回電話で指示した。投与前と後4週、後8週の血漿は、-80℃で冷凍保存。投与前後での体重減少1.5kg以上例(レスポナー：R群)と、体重増加0.1kg以上例(ノンレスポナー：N群)の血漿プロテーム解析も含めた各種検査値を比較した。【結果】投薬を8週間完了した実薬群67名では(65.9±7.0→65.2±7.1 kg)、プラセボ群45名(66.7±6.0→66.6±5.9 kg)よりも有意な体重減少を認めた(p<0.05、two-way ANOVA)。実薬群のR群は15例(67例の22%)、N群は16例(24%)であった。投与前の各種検査値を比較した結果、R群とN群とでは、血圧(144±16 vs 133±16 mmHg)、血清TP(7.6±0.3 vs 7.4±0.2 g/dl)において有意差を認めた(p<0.05)。また投与前後の血漿プロテオーム解析では、投与前において、RとN両群のペプチドシグナルパターンに明らかな差を認めた。なおプラセボ群のR群、N群の間では、血圧、TP値の差はなかった。さらに、減少した体重と低下した血圧の相関性は、実薬群では有意な正相関を、プラセボ群では、有意でない負の相関性を認め、両者の回帰係数は有意に異なった。HOMA-Rが20%以上改善した実薬14例では、改善がない23例と比べ、減少体重が有意に大きいものであった。【考察】下痢傾向がなく、血圧が高く、血清TP値が高く栄養状態がよい肥満者において防風通聖散の効果が出現しやすいことが示された。さらに、体重の減少に関連して血圧の低下、インスリン抵抗性の改善が得られることが示唆された。以上より、血圧とTP及び血漿ペプチドパターンなどが、「実証」のバイオマーカーになると推定された。

## C-09 ★

cDNA マイクロアレイによる  
漢方医学診断「証」の解明  
—関節リウマチと桂枝加朮附湯—

○所 崇<sup>1</sup>、仁井見英樹<sup>1</sup>、引網宏彰<sup>2</sup>、北島 勲<sup>1</sup>

<sup>1</sup>富山大学 大学院医学薬学研究部 臨床分子病態検査学、

<sup>2</sup>富山大学 大学院医学薬学研究部 和漢診療学

【目的】高齢者は関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis: RA)を中心とした関節疾患の罹患率が高いことが知られている。西洋薬によるRA治療では、近年、ステロイド薬に加えメトトレキセートや抗体薬等の薬剤が組み合わされて選択され、高齢者に長期間投与は困難な事例が多い。そこで高齢者のRA治療において、これらの薬剤を補完し長期間使用できる漢方方剤に期待が寄せられている。しかし各患者に適した処方、すなわち「証」を見極めることは、西洋医学を中心とする医師には困難である場合も多い。そこでRA患者における「証」の診断を分子病態検査学的に解明することを本研究の課題とした。【方法】われわれは、RA患者に対して処方されている桂枝加朮附湯投与によるリンパ球の反応性を遺伝子発現レベルでの変化を解析した。RAに罹患している患者のうち、桂枝加朮附湯服用1か月後に症状が緩和した患者(有効群3名)と緩和しなかった患者(無効群3名)から、それぞれ服用前後に採血を行った。末梢血リンパ球由来のRNAを抽出し、cDNA マイクロアレイを実施した。【結果】桂枝加朮附湯の有効群で服用前と服用後に変動のあった遺伝子と無効群で服用前後に変動の無かった遺伝子を抽出し、この2つの条件を満たした11の遺伝子が候補に挙がり、とりわけ“HLA-DRB1”に注目した。【考察】桂枝加朮附湯は関節痛を訴える患者の中で、冷え性で比較的体力が低下した人が対象となる「寒」と「虚」の証の患者に適応される方剤である。一方で、マイクロアレイの結果から得られたHLA-DRB1はリウマトイド因子の産生に関与する遺伝子として広く知られている。リウマトイド因子はRA発症の一因とされており、桂枝加朮附湯の証に今回の研究結果に結びついたことは非常に興味深い。