

糖尿病末梢神経障害と漢方薬の有効性

—牛車腎気丸の臨床的及び動物実験的 evidences を中心に—

Effectiveness of the traditional Chinese (Kampo) medicine in diabetic peripheral neuropathy
—Clinical and animal experimental evidences of the use of Gosha-jinki-gan—

秦 柏林*

佐藤 祐造**

Bolin QIN*

Yuzo SATO**

はじめに

日本では糖尿病は5大国民病に数えられるほど著しく増加し、2003年の厚生労働省の発表によれば患者数740万人、2010年までに1000万人を突破することが予測されている。また、糖尿病のために年間新規透析導入患者は約12,000人、失明者約4,000人とそれぞれ原因疾患の第1位となった。糖尿病合併症は社会的・経済的・個人のQOLにおいても深刻な問題となりつつある¹⁾。糖尿病合併症の種類を問わず、対応の基本は良好な血糖コントロールの維持にある。しかし、良好なコントロール状態でも糖尿病合併症の発症・進展を抑え難いのは、DCCT及びUKPDSの成績をはじめとして多くの成績から明らかである^{2,3)}。糖尿病性神経障害が3大合併症の中でも、発症頻度が最も高く、持続的な痛み、痺れなどは患者のQOLを著しく低下させるだけでなく、愁訴がストレスとなり、血糖コントロールを悪化させる可能性もあり、早急な対応が必要である。漢方医学では古来、多飲、多食、多尿を呈する消耗状態を消渴（しょうかつ）と呼んでいる。これは今日の概念では明らかに糖尿病のことであり、病期により、上消、中消、下消に分類されている。消渴には麦門冬湯、白虎加人参湯、防風通聖散、八味地黄丸など多くの方剤が応用されてきた。数千年の歴史を持つ漢方医学・漢方薬の効能は元来経験的なものであり、客観的に薬効が証明されている例はほとんどなかった、また、作用機序もほとんど不明であった⁴⁾。最近、日本では漢方医学・漢方薬はその効果が科学的に

次第に再評価されつつあるが、高一層のエビデンスの蓄積が強く求められている。1984年我々⁵⁾は糖尿病性神経障害に由来するしびれなどに漢方薬の牛車腎気丸が有効なことを初めて報告した。その後も多くのevidenceが集積されている。本稿では糖尿病性末梢神経障害に用いられる漢方薬について概説するとともに、牛車腎気丸を中心とした糖尿病性末梢神経障害に関する漢方治療の実際および動物実験成績を紹介したい。

1. 糖尿病性神経障害発現のメカニズム

細胞内に取り入れられたグルコースの大部分は解糖系によって代謝されるが、一部はポリオール代謝経路によっても代謝される。ポリオール代謝経路はグルコースがソルビトールを経てフルクトースへと代謝される経路である。糖尿病で高血糖が持続した場合、神経細胞でアルドース還元酵素が活性化され、ポリオール代謝の亢進により、代謝産物としてのソルビトールが蓄積する。その結果、細胞内外の浸透圧較差を生じ、神経機能の低下や疼痛やしびれ感を招く。また、赤血球や血管壁でポリオール代謝が亢進すると微小循環障害が起こり、神経の虚血・低酸素状態を招き、糖尿病性神経障害が発症するに至る⁴⁾。

2. 糖尿病性神経障害の症状

神経系は、脳と脊髄からなる中枢神経系と、末梢神経系に大きく分けられ、末梢神経は、知覚神経、運動

* 名古屋大学医学系研究科 健康・スポーツ医学

** 名古屋大学総合保健体育科学センター

* Department of Sports Medicine, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Japan

** Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University, Japan

神経、自律神経の3種類に分類される。糖尿病性神経障害で、末梢神経が障害されれば、通常左右対称性に起こるしびれ感、電撃痛、灼熱痛などと称される四肢の疼痛、知覚低下などが生ずる。また、自律神経障害では、神経因性膀胱、起立性低血圧、胃無力症、便秘、立ちくらみ、男性では勃起障害などが起こる。比較的早期に障害を受けるのは末梢神経であり、足先のしびれ感や痛み、冷感・ほてり感、皮膚を虫がはっているような感じなどの知覚異常が現れる。また、夜間に下肢にこむらがえりが起こることもある⁴⁾。

3. 糖尿病性末梢神経障害に用いられる漢方薬

1). 牛車腎気丸 (ごしゃじんきがん)

「牛車腎気丸」は「八味地黄丸 (地黄, 山茱萸, 山薬, 沢瀉, 茯苓, 牡丹皮, 桂皮, 附子)」に牛膝と車前子を加わった方剤であり、中国の古典「濟生方」に記載されている。使用目標としては、比較的体力の低下した人あるいは老人で腰部および下肢の脱力感、ひえ、しびれなどがあり、下半身から衰えてくるタイプに用いられる。つまり自覚的には疲労倦怠感、腰痛、性欲減退、排尿障害(多尿、頻尿、乏尿、排尿痛など)、足底の不快感ほてり感などである。胃腸虚弱で本処方服用後に食欲低下、下痢などが起こる場合は不適応である。他覚的には腹部の診察において臍の下の正中が力なく、圧迫すると指が抵抗なく皮下に入っていくような感覚を覚える。深いところで鉛筆の芯のようなものを触れることもある。また、下腹部全体の緊張が減弱していることも目標となる。末梢神経障害の他、網膜症、前立腺肥大、膀胱炎、尿閉、尿失禁、陰萎、腰痛、高血圧症、耳鳴りなどに応用され、さらに、八味地黄丸に牛膝と車前子が加わることで下肢の知覚障害が一層顕著な例や下腿浮腫を認めるような症例に用いられる。

2). 桂枝加朮附湯 (けいしかじゅつぷとう)

構成生薬は桂皮、芍薬、大棗、甘草、生姜、蒼朮、附子であり、「方機」に記載されている。冷え性で比較的体力のない患者の、四肢の痛み、しびれに用いる。症状は湿気、冷えにより増悪する。例えば雨や寒冷により痛み、しびれが悪化するような場合に適応となる。ことに疼痛が激しい症例に本剤を投与する。

3). 疎経活血湯 (そけいかっけつとう)

構成生薬は当帰、芍薬、川芎、地黄、桃仁、茯苓、蒼朮、牛膝、威靈仙、防己、羌活、防風、竜胆、陳皮、白朮、甘草、生姜であり、「万病回春」に記載されている。とくに腰より下部に発した痛み、しびれを目標に用いる。また、飲酒により症状の悪化をみる症例が

投与の目安となる。

4). 当帰四逆加呉茱萸生姜湯 (とうきしぎやくかごしゅゆしょうきょうとう)

構成生薬は桂皮、芍薬、大棗、甘草、生姜、当帰、木通、細辛、呉茱萸であり、漢方古典で教科書的に用いられている「傷寒論」に記載されている。自覚的に冷えを覚える症例で、冬季にしもやけができるような末梢循環不全を伴うしびれ、痛みに対して用いる。腰痛、月経痛などにも応用される。

4. 牛車腎気丸の臨床的効果に関する evidences

現代医学では同一病名の患者に、同一薬剤が投与されることは当然であるが、漢方医学の診療では「証」を重視している、即ち患者の症状や体質を含めた状態に合わせて投与するのが基本原則である。患者はそれぞれが固有の自分の歴史と個性を持った個人であり、生物学的に均一ではなく、環境も性格も価値観もそれぞれ多様である。漢方医学は患者の「証」が異なれば、異なる漢方薬を処方する。したがって、「証」を考慮することなく漢方薬を二重盲検法などで評価することは、漢方医学の立場からは漢方薬を公正に評価しているとは考えがたい。しかし、21世紀に漢方薬の有効性が大多数の医師、コメディカルスタッフに理解されたり、認められるためには、漢方薬を何らかの客観的、科学的な方法で評価することは今後の重要課題であると思われる。

牛車腎気丸の臨床的効果を検証するために、最近の約20年間で現代医学の評価方法で以下の成績を得られている。

我々^[5]は、糖尿病性神経障害75例に対し牛車腎気丸の効果に関する臨床試験を多施設の協力で実施した。牛車腎気丸7.5 g/day を12週以上投与したところ、全般改善率74.3%, 有効率71.6%の成績が得られた。また、投与前、かなり重症・重症の症例が47例 (63.5%) を占めていたのに対して、牛車腎気丸投与後、23%と有意に減少した。自覚症状に関する成績は、しびれ感を訴える59例で62.7%の有効率が得られ、冷感の30例で66.7%、下肢痛の36例で66.7%、全身倦怠感の28例で60.7%などにも改善が見られた。これ以外にも多尿、腰部及び下肢の脱力感、口渴、上肢などにも50%以上の改善率が得られ、腰痛(42.1%)、かすみ目(35.0%)、性欲減退(21.4%)などについても低いながらも改善傾向が認められた。他覚所見では、膝蓋腱反射、アキレス腱反射、振動覚、運動神経伝導速度については有意の変化はなかった。空腹時血糖値(65例)は投与前後で 163 ± 6 mg/dl から 151 ± 5 mg/dl ($p < 0.1$)へやや

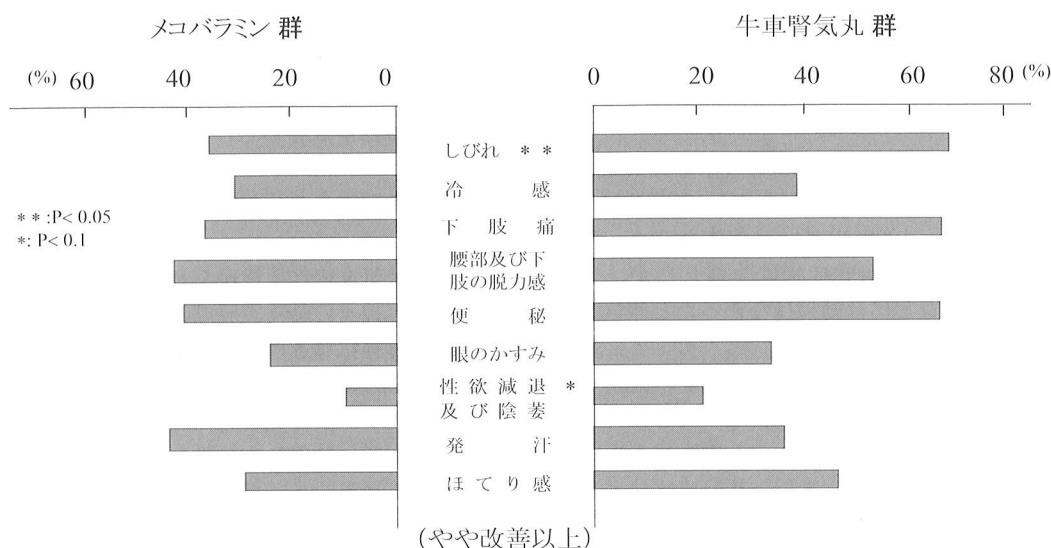


図1. 糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸とメコバラミンの効果の比較 (自覚症状改善度、坂本、佐藤、1987)

低下した。経口糖負荷1時間値と2時間値がいずれも牛車腎気丸投与12週後に低下し、ことにGTT1時間値は統計学的に有意に改善した。一方、血中脂質は投与前後で変化はなかった。1995年の累計成績⁶⁾でも、糖尿病神経障害554例に対し牛車腎気丸の効果、ことに、しびれをはじめとする自覚症状に関する成績ほぼ一致していた。

次に我々⁷⁾は、糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸とビタミンB₁₂製剤メコバラミンとの比較試験を実施した。糖尿病患者86名を封筒法により2群に分け、牛車腎気丸7.5g/日(48例)またはメコバラミン1.5mg/日(38例)の一方を投与し、12週間以上観察を行ったところ、牛車腎気丸投与群において自覚症状のいくつかに有意な改善を見た。特に、しびれ感に対しては69.8%という高い改善率を認めた(メコバラミン投与群では37.1%)。他にも性欲減退/陰萎に対しては29.6%(同13.3%)、下肢痛に対しては62.5%(同38.1%)など、牛車腎気丸の効果が認められており、脱力感や火照り感などに対しても、有意ではないが高い改善率を示す成績が得られた(図1)。しかしながら、膝蓋腱、アキレス腱反射、振動覚などの神経学的所見、運動神経ならびに知覚神経伝導速度には有意な変動はなかった、GTT2時間値やHbA1C、血清コレステロール値などの生化学的検査にも2群間で差がなく、他覚所見の改善は得られなかった。また、この研究では重症度や罹病期間の違いによる効果の検討もなされていたが、重症例、罹病期間の短いもの(5~10年)に有効例が多く、軽度もしくは極めて重症な例、

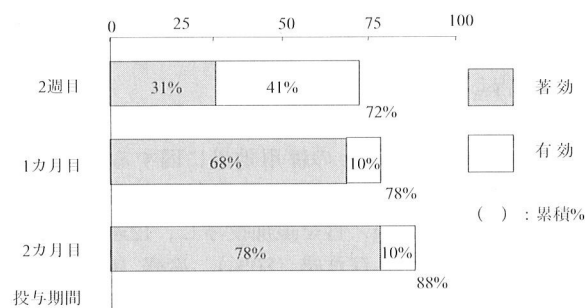


図2. 糖尿病性神経障害に起因する自觉症状(疼痛としびれ感)改善率の推移、石田俊彦:薬事新報 NO.1830:35,1995

10年以上の罹病期間の症例では改善傾向を認めなかった。

鹿野ら⁸⁾は、牛車腎気丸、桂枝加朮附湯を糖尿病患者に経口投与し、サーモグラフィを用いて、皮膚温を測定したところ、90、120分後に末梢皮膚温、皮膚血流量の明らかな上昇を認めた(図3)。このことは、牛車腎気丸が糖尿病患者の自覚症状改善に有効とする客観的なevidenceであり、特に、末梢神経障害因子、血管障害因子の改善につながると思われる。

伊東ら⁹⁾は、糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸の効果が多施設臨床試験で検討した。29例に牛車腎気丸7.5g/日を12週間投与し、下肢の冷感(62.5%)、下肢痛(56.3%)、しびれ感(56.0%)に牛車腎気丸が有効であるという結果が得られた。また、立ちくらみ、排尿障害(20.0%)、便秘(15.4%)等の自律神

経障害症状の改善をも報告している。他覚所見については我々の検討成績と同様に、HbA1C、心電図R-R間隔の変動などについて、変化がなかったと述べている。

佐藤ら¹⁰⁾も、糖尿病性神経障害に対し牛車腎気丸を12週間投与したところ、脱力、全身倦怠感、夜間頻尿、皮膚掻痒感などに60~100%の高い改善率を認め、四肢のしびれや痛みなどの自覚症状は改善したが、便秘、口渇、性欲減退などには効果はなかったと報告している。

Tawata ら¹¹⁾は、自覚症状及び振動覚異常の糖尿病性神経障害患者に対し、牛車腎気丸7.5g/日3カ月間投与の効果と二重盲検法で検討した。しびれ感や冷感などの自覚症状が改善された。また、神経障害により上肢、下肢ともに上昇した振動覚閾値は治療期に低下し、休薬期には悪化した。HbA1Cについては効果がなかったという。

石田¹²⁾は糖尿病性単発性神経障害患者32例に牛車腎気丸7.5g/日または5.0g/日1カ月以上経口投与したところ、投与開始2週間という早期から自覚症状の改善が認められ、その効果は長期にわたって安定していたと報告している(図2)。

羽柴ら¹³⁾は、牛車腎気丸とアルドース還元酵素阻害剤のひとつ eparlestat との併用効果に関する検討を行った。eparlestat を12週間以上投与中の糖尿病患者11例に牛車腎気丸7.5g/日を追加投与し、12週間経過を観察したところ、しびれ感(80%)、冷感(66.7%)、知覚低下(50%)などに改善が見られたが、夜間頻尿、ふらつき、目のかすみ、立ちくらみ、口渇については効果が低かったと述べている。

以上の臨床報告から、牛車腎気丸が糖尿病性神経障害患者の自覚症状、ことに、しびれ感、冷感の改善に有用であることは明確に証明されている。しかし、他

覚的症候の改善効果については一致した見解が得られていない。また、HbA1Cの改善については効果がみられないことから、牛車腎気丸が糖尿病本体の進行を抑制する作用は有していないものと思われる。

5. 牛車腎気丸の作用機序に関する動物実験的成績:

牛車腎気丸の作用機序を科学的に解明するのを目的として、種々の動物実験成績が報告されている。

座骨神経伝導速度に及ぼす牛車腎気丸の影響について、Nishizawa ら¹⁴⁾はSTZで誘発した糖尿病性神経障害モデルラットで低下した座骨神経伝導速度を牛車腎気丸は有意に改善した結果を得ている。しかし、血糖値、ソルビトール、果糖、myo-イノシトールなどの生化学的な変化は認めなかったという。

末梢組織血流量、血小板凝集能に及ぼす影響について、Suzuki ら^{15,16)}は、牛車腎気丸を投与したところ、STZで誘発した糖尿病ラットの低下した末梢組織血流量を用量依存的に増加させ、この血流量増加作用は抗コリン薬のアトロピンを投与すると減弱し、NOの合成酵素阻害剤であるL-NAME前処理により消失した。また、糖尿病ラットで亢進した血小板凝集能が牛車腎気丸投与により抑制され、この抑制作用はアトロピン投与により減弱し、アセチルコリン受容体拮抗剤であるHoe140あるいはL-NAMEで前処置すると消失した。作用機序については牛車腎気丸によるNO産生増加に基づいて末梢組織血流量、血小板凝集能を改善させると報告した。さらに、NO産生を増加させることが組織中cGMP含量の変化からも裏付けられた¹⁵⁾。

鎮痛効果について、Suzuki ら¹⁷⁾は、STZで誘発した糖尿病マウスを用い、牛車腎気丸を経口投与(0.1~1.0g/kg)し、検討を加えた。0.3g/kgで鎮痛効果が

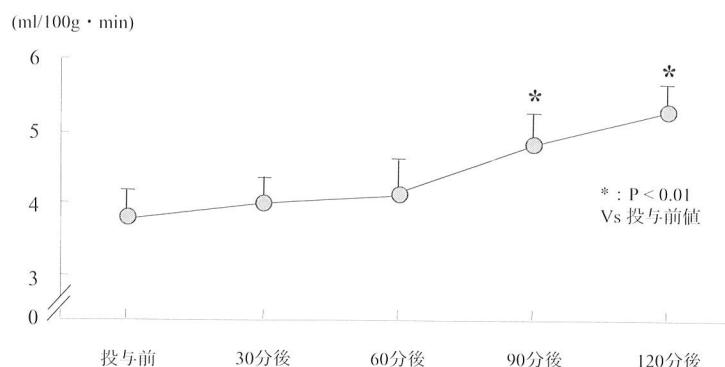


図3. 牛車腎気丸投与後、糖尿病患者の皮膚血流量の時間的推移、鹿野：和漢医薬学会誌5：378, 1998

見られ、この改善効果は L-NAME の前処理により減弱し、さらに、オピオイド受容体拮抗剤であるダイノルフィン A (1-13) に対する抗血清を併用すると消失した。このように牛車腎気丸の鎮痛作用機序はダイノルフィンと NO の両者が関与していることを明らかにした。

糖尿病性神経障害の成因に関係するアルドース還元酵素活性に対し牛車腎気丸が及ぼす影響について、会田ら¹⁸⁾はラットレンズアルドース還元酵素を牛車腎気丸エキスの存在下で基質と反応させた結果、glucose および DL-glyceraldehyde を基質とした場合、牛車腎気丸でそれぞれ38.7%、72.6%の阻害効果が得られたと報告している。

庄司ら¹⁹⁾も、耐糖能低下、アルドース還元酵素活性、座骨神経圧挫による末梢神経障害などに対する牛車腎気丸の in vivo 効果について、cyproheptadine 投与にて作成したラット糖尿病モデルを用いて検討した結果、いずれにも有意な改善効果が得られた事実を明らかにしている。

漢方薬のインスリン抵抗性に及ぼす影響について、我々も euglycemic clamp 法を用いて検討を加えている。牛車腎気丸800 mg/kg を STZ 糖尿病ラットに単回投与したところ、糖尿病で低下した末梢インスリン作用が有意に改善された。また、この効果は一酸化窒素 (NO) 阻害剤 L-NMMA を併用することにより有意に低下した。以上の事実は牛車腎気丸のインスリン抵抗性改善作用には NO が関与していることを示唆している²⁰⁾ (図4)。また、牛車腎気丸連続投与ラットに少量のインスリン投与した結果は少量インスリン投与群より、グルコース代謝除去率が有意に増大した。さらに、euglycemic clamp によるインスリン抵抗性改善作用はインスリン負荷実験成績と一致した²¹⁾。即ち、2 Units insulin + 牛車腎気丸投与群一週間はインスリン単独投与群より、2 時間後の血糖値は有意に低下した。

糖尿病によるインスリンシグナル情報伝達障害の過程ではキーポイントとなる機能蛋白-インスリン受容体、インスリン受容体基質 (IRS)、PI 3-キナーゼ、糖輸送担体 (GLUT-4) などに重大な機能低下を引起することが知られている。我々は牛車腎気丸有効性の分子機序について、Western blotting を用いて、インスリンシグナル情報伝達因子に及ぼす影響を検討した。牛車腎気丸投与後 IRS-1総蛋白量の低下や、インスリンシグナル伝達のチロシンリン酸化の異常是正を認めることを報告している²¹⁾。また、我々は桂枝加朮附湯が STZ 糖尿病ラットのインスリン抵抗性を改善させることも報告しており、そのメカニズムには、インス

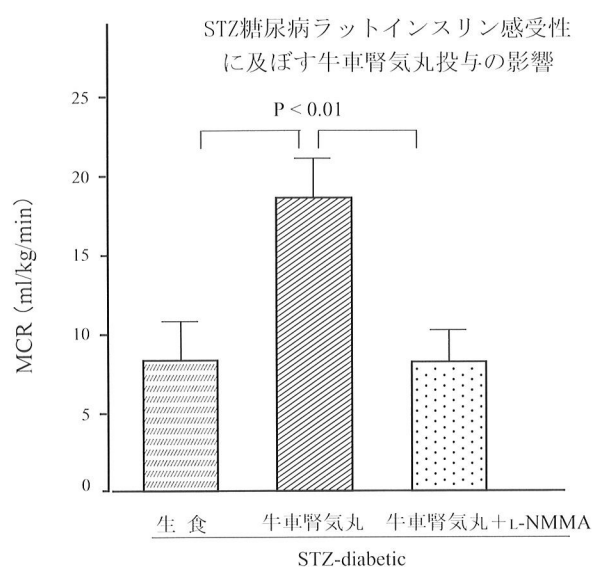


図4. Hu and Sato, et al., Diabetes Research and Clinical Practice 2003; 59(2): 103-11

リンシグナル伝達機構の蛋白量とその活性化の是正と、その調節に少なくとも NO が関与している可能性を指摘した²²⁾。さらに、我々は牛車腎気丸および桂枝加朮附湯にの構成生薬桂皮が in vivo で糖の取込みを促進することおよび高果糖食誘発インスリン抵抗性を改善させることを明らかにしており、その分子機序に関してはインスリンシグナル伝達の関与の可能性のあること報告している^{23,24)}。

以上の動物実験成績をまとめると、糖尿病ラットにおいて、牛車腎気丸投与による、NO の産生に基づく血流増加、血液凝固抑制、鎮痛、インスリン抵抗性改善作用を確認することができた。さらに、分子機序については、糖尿病で低下した NO の改善作用にはインスリンシグナル伝達機構の改善の関与が示唆された。したがって、ダイノルフィンの遊離に基づく脊髄内 k オピオイド神経の活性化と NO 産生促進作用を併せ持つ牛車腎気丸は糖尿病神経障害に伴う疼痛の緩和だけでなく、末梢血行障害に起因したしびれや冷感など多彩な臨床症状の改善に大いに貢献しうることが期待される。

糖尿病性神経障害に特徴的なしびれ感、冷感などの自覚症状に対する漢方薬の効果、動物実験的にで証明することは一般に困難であり、動物実験的研究で示す明らかになるのは主に他覚所見についてである。現時点では動物実験的研究成績ほど残念ながら牛車腎気丸の効果は臨床研究では得られていない、しかし、臨床研究での皮膚温上昇作用と動物実験による血行促進作用など一致点も多い、動物実験の明らかになった鎮

痛、血行促進、インスリン抵抗性改善などの成績は自覚症状の改善など臨床成績を裏付ける結果と考えられる。今回紹介した牛車腎気丸は、現代医学的な評価法においても一定の効果が認められ、糖尿病性神経障害の病名が付いた患者に投与すれば一定の効果が得られ、比較的容易に投与しうる処方である。それに加えて、漢方処方「証」を考慮して用いれば、さらに良好な効果可能性がある。糖尿病性神経障害患者の「証」にあわせて、牛車腎気丸を中心とした漢方薬を使い分けることができれば、診療の幅が一層広がることが期待できるものと思われる。

本稿では糖尿病神経障害について牛車腎気丸の臨床的エビデンスや動物実験の成績などを中心に概説した。糖尿病治療は、1型と2型糖尿病を問わず、食事・運動療法や経口血糖降下薬およびインスリン製剤などの薬物療法により血糖コントロールを良好に維持することが基本原則である。合併症については漢方薬を今後積極的に用いてもよいと考える。漢方薬は糖尿病に対し、臨床的に血糖降下作用は期待できないが、糖尿病神経障害など合併症の自覚症状改善に大きな効果があることが明確になっている。また、先述のように漢方薬は合併症の発症、進展抑制にも有用であるという研究成果も報告されるに至っており、合併症を有する症例に対し、今後より積極的な投与も考えべきだと思われる。尚、糖尿病、糖尿病神経障害の治療は簡単ではない、“氷凍三尺、非一日之寒”。すなわち、糖尿病の治療には、長い期間にわたって継続的な努力の積重ねが要求されるのである。具体的には医師は正しい治療方針を作成するだけでなく、患者側に病気の病因、予後、治療方法特に食事療法や運動療法について十分な説明を行わなければならない。また、患者側の実行という要因も重要である。さらに、家庭、社会からの支援、関心、理解も当然ながら軽視できない因子と考えられる。即ち、医師、患者、家庭、社会の総合力により、“滴水穿石”の毅力で、糖尿病・糖尿病合併症の改善が期待しうるものと思われる。

文 献

- Holzer S, et al: Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clinical Therapeutics*. 1998; 20:169-181
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329 (14): 977-86.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the diabetes control and complications trial. *Ann Neurol* 1995(38): 869-80
- 佐藤祐造：代謝・内分泌：糖尿病 In「入門漢方医学」日本東洋医学会編 p.190-193、南江堂、東京、2002.
- 佐藤祐造、他：糖尿病神経障害に対する東洋医学的治療—牛車腎気丸の臨床使用経験—、*和漢医薬学会誌*、1: 62-63,1984.
- 佐藤祐造：「しびれ」に対する牛車腎気丸の効果、*神経治療*、12:525-528, 1995.
- 坂本信夫、佐藤祐造、他：糖尿病性神経障害の東洋医学的治療—牛車腎気丸とメコバラミンの比較検討—、*糖尿病30*: 729-737, 1987.
- 鹿野昌彦、他：糖尿病患者に対する漢方薬の効果、*和漢医薬学会誌*、4:320-321, 1987.
- 伊東康子、他：糖尿病性神経障害に対するツムラ牛車腎気丸多施設臨床試験成績、*臨床と研究* 68: 2210-2214, 1991.
- 佐藤雄一、他：糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸の効果 *臨床と研究* 70:2630-2634, 1993
- Tawata M, et al: The effects of Gosha-jinki-gan, a herbal medicine, on subjective symptoms and vibratory threshold in patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 26:121-128, 1994.
- 石田俊彦：薬事新報 糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸の効果、NO. 1830:35, 1995.
- 羽柴哲白：糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸の使用効果—エバルレスタットとの併用効果— *Therapeutic Research*. 16: 4406-4412, 1995.
- Nishizawa M, et al: Gosha-jinki-gan (herbal medicine) in streptozocin-induced diabetic neuropathy. *J Neurol Sci* 132: 177-181, 1995.
- Suzuki Y, et al: Effects of Gosha-jinki-gan, a Kampo medicine, on peripheral tissue blood flow in streptozotocin-induced diabetic rats. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol* 1998; 20(4): 321-328.
- Suzuki Y, et al: Effect of Gosha-jinki-gan, a Kampo medicine, on enhanced platelet aggregation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Jpn J Pharmacol* 1998; 78(1): 87-91
- Suzuki Y et al: Antinociceptive mechanism of Gosha-jinki-gan in streptozotocin-induced diabetic animals: role of nitric oxide in the periphery. *Jpn. J. Pharmacol.* 1999; 79: 387-391.
- 会田 薫、他：漢方薬のラットレンズ aldose reductase およびヒト赤血球中 sorbitol 蓄積に対する影響 *ホルモンと臨床* 12: 1163-1167, 1985.
- 庄司政満、他：牛車腎気丸料乾燥エキスの薬理学的研究：実験的糖尿病に対する作用。*日薬理誌* 99: 143-152, 1992.
- Hu X and Sato Y, et al: Effect of Gosha-jinki-gan (Chinese herbal medicine: Niu-Che-Sen-Qi-Wan) on insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Res. Clin. Pract* 2003; 59(2): 103-111.
- Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y: Gosha-jinki-gan (a traditional herbal complex) ameliorates insulin sensitivity in streptozotocin-induced diabetic rats via correcting abnormal insulin signaling. *Evidence-based Com-*

- plementary and Alternative Medicine (submitting).
22. Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y: Effects of Keishi-ka-jutsu-to (traditional herbal medicine: Gui-zhi-jia-shu-fu-tang), on in vivo insulin action in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences* 2003; 73: 2687-2701.
23. Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y: Cinnamon extract (traditional herb) potentiates in vivo insulin-regulated glucose utilization via enhancing insulin signaling in rats. *Diabetes Res. Clin. Pract* 2003; 62 (2): 139-148.
24. Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y: Cinnamon extract prevents the insulin resistance induced by a high-fructose diet. *Horm. Metab. Res.* 2004; in press.

(2003年12月12日受付)

