

冷え性の病態と原因に関する研究 —舌下温, 体表温, 静脈血ガス分圧と PDE-5 阻害薬 タダラフィル内服の効果—

皆川 翼^{1)*}, 大久保 健作¹⁾, 田中 信行^{1),2)}

抄 録

【背景と目的】冷え性は女性に多く, 寒冷時に手指, 下腿等に強い冷感を自覚するものである. その病態から末梢静脈の過収縮による血液うっ滞を疑い, 寒冷時の舌下及び手足末梢の体表温, 静脈血ガス分圧の変化 (pO_2 , pCO_2) と, 温熱で増加する一酸化窒素 (NO) が血管で生成する環状グアノシンーリン酸 (cGMP) 分解酵素 PDE-5 の阻害薬タダラフィル (TDF) の効果を検討した.

【対象と方法】対象は特別な疾病の既往や服薬がなく, 閉経に至っていない 50 歳以下の女性 17 名である. 問診で日中や夜間の冷え性状の有無・部位について確認し, 冷え性のある女性 (以下, 冷え性群) 10 名 (20 ~ 42 歳, 平均 31.0 ± 8.8 歳) とない女性 (以下, 冷え性なし群) 7 名 (22 ~ 33 歳, 平均 26.4 ± 3.7 歳) に分けて検討した. 測定項目は BMI, 血圧, 心拍, 舌下温, 体表温, 静脈血ガス分圧, 指尖動脈血酸素飽和度である. 研究は 11 月から 3 月初旬の外気温 12°C 以下の時に行い, 測定は室内 (約 23°C) と室外の寒い風除室 (約 12°C) で行い, その後, TDF 錠 10mg を内服させ, 翌日の同刻に再度測定を行った.

【結果】両群の指尖動脈血酸素飽和度は, 室内, 室外, TDF 内服後とも差はなかった. 室内では舌下温, 静脈血ガス分圧の差もなかったが, 室外では冷え性群の体表温の低下, 静脈血 pO_2 低下, pCO_2 上昇が大きい者が多かった. TDF 内服後は, 寒い室外での舌下温と体表温低下度は両群ともに改善するが, 冷え性群での改善が大きかった.

【考察】指尖動脈血酸素飽和度の正常から, 冷え性は心肺・動脈系の障害ではなく, 寒い室外での著明な体表温低下や末梢静脈血 pO_2 の低下, pCO_2 の上昇から, 寒冷による末梢静脈, または動静脈吻合 (AVA) の過収縮による血液うっ滞が原因と思われる. また冷え性者における TDF 内服の効果から, 血液うっ滞における NO, あるいは cGMP の関与が示唆された.

キーワード: 冷え性, 静脈血ガス, 一酸化窒素, 環状グアノシンーリン酸, タダラフィル

はじめに

「冷え性」は成人女性に多く, 特に冬季に手指や下腿に強い冷感を自覚するもので, それに伴う体の不調等がある場合は「冷え症」と言われるが, いずれもその本態は不明である. 冷え性の定義は報告により異なり, 田中ら¹⁾は冷え性とは身体の一部, 特に末梢部位である四

肢や腰部などが他の体部に比して, 異常に冷たく感じる症状としている.

冷え性者の悩みは大きい, 重篤な身体的異常を伴わないため, 本症の病態生理や血管機能の生理, 生化学的研究は少なく, 自覚症や体表温の変化, 冷水負荷への反応という現象論的検討が多い^{1),2)}. また, 内分泌系や自律神経系の異常や種々の漢方薬の効果の報告もあるが,

(投稿受付日: 2019 年 10 月 31 日, 掲載決定日: 2020 年 4 月 2 日, J-STAGE 早期公開日: 2020 年 5 月 15 日)
doi: 10.11390/onki.2329

1) 社会医療法人社団 大久保病院

〒 878-0204 大分県竹田市久住町大字栢木 6026-2

*連絡先 (皆川 翼): TEL/FAX: 0974-77-2247

2) 鹿児島大学名誉教授

十分な科学的根拠のある報告は少ない^{3),4)}.

Ignarroら⁵⁾により、温熱性血管拡張が血管の一酸化窒素 (NO) の増加によることが解明され、更に近年その血管拡張作用を増強するタダラフィル (C-GMP 分解酵素 PDE-5 阻害薬) も合成され、既に ED や肺高血圧症の治療に用いられている^{6)~9)}.

田中ら^{10),11)}は、温泉・入浴・サウナによる静脈血の鮮紅色化と酸素分圧の上昇を報告しており、筆者らは冷え性者の主訴 (四肢遠位の強い冷感) とチアノーゼ様の皮膚色調から、本症には末梢静脈の過収縮による血液うっ滞があると考え、冷え性のある女性とない女性について、寒冷による舌下、および体表温の変化と静脈血ガス分圧について検討した。

また鄭ら¹²⁾は、サウナ浴で NOx (NO 代謝産物) の増加を報告しており、この静脈収縮の原因として NO の関与を想定し、前述の PDE-5 阻害薬であるタダラフィル (TDF) の効果についても検討した。

II 倫理規定, 研究助成金

本研究は当院倫理委員会の承認を得て実施した。被験者には文書で内容を説明し、研究参加の同意を得た。また本研究は、日本健康開発財団の平成 29 年度研究助成金を得て実施した。

III UMIN 臨床試験登録

受付番号: R000044482

科学的試験名: 冷え性の病態と原因に関する研究—舌下温, 体表温, 静脈血ガス分圧と PDE-5 阻害薬タダラフィル内服の効果—

一般公開日: 2019 年 12 月 26 日

IV 対象と測定項目

対象は特別な疾病の既往や服薬がなく、閉経に至っていない 50 歳以下の女性 17 名である。問診で日中や夜間の冷え性状の有無・部位について確認し、冷え性のある女性 (以下、冷え性群) 10 名 (20 ~ 42 歳, 平均 31 ± 8.8 歳) とない女性 (以下、冷え性なし群) 7 名 (22 ~ 33 歳, 平均 26 ± 3.7 歳) に分けて検討し、生理期間中の者は除いた。

測定項目は BMI, 血圧, 心拍, 深部体温の指標としての舌下温, 体表温, 静脈血ガス分圧 (pO_2 , pCO_2), 指動脈血酸素飽和度である。舌下温はデジタルサーミスタ (CUSTOM 社製, CT-130T) を舌下に含ませ経時的に測定し、体表温は赤外線デジタル体温計 (ちゃいなび社製, TEM-200) を用いて、手背部・下腿前面で測定した。静脈血ガス分圧は Gastat603 (SIEMENS 社製, RAPIDLab'348EX) を用いて、採血後に可及的速やかに測定した。指動脈血酸素飽和度は示指で、パルスオキシメーター (ドリテック社製, OX-101) を用いて測定した。

V 研究方法

研究は気温の低い 11 月から 3 月初旬の、外気温 12℃ 以下の晴天の午後とし、冬季の通常衣服を着用して行った。静脈血の採血は正中静脈に 23G テフロン留置針を入れ、ヘパリン加生食でロックし、鬱血を避けて動脈血ガス採血用の 1 mL 注射器で行った。

測定は以下の 3 条件下、①空調のあるリハビリ室内 (約 23℃) で 30 分の安静座位後、②寒い室外の風除室 (約 12℃) で 30 分の安静座位後、③終了後に PDE-5 阻害薬タダラフィル (TDF) 10 mg を内服させ、翌日同様に①と②の測定を再度行った。

統計処理は、冷え性のある群とない群の比較は、Wilcoxon の順位和検定で検定し、室内外の比較と TDF 内服前後の比較は、Wilcoxon の符号付順位和検定により検定した。統計ソフトはエクセル統計を用い、有意水準は 5% とした。

VI 結果

1. BMI と血圧・心拍・指動脈血酸素飽和度の変化

対象の基本情報とバイタルサインを Table 1 に示すが、BMI (体重 / 身長 (m)²) は冷え性群 22.8 ± 3.0, 冷え性なし群 21.0 ± 2.8 と大きな差はなかった。室温下での血圧は両群とも正常であったが、寒冷下では冷え性群の血圧はわずかに上昇し、冷え性なし群はわずかに下降した。心拍・指動脈血酸素飽和度は、室内、寒い室外、TDF 内服後のいずれの条件下でも両群正常範囲で終始し、特に両群の心肺機能や動脈系の障害はないと思われた。

2. 舌下温の変化

舌下温の変化は Fig. 1 に示すが、左に無投薬下での冷え性群と冷え性なし群の室内・室外での温度を、右に TDF 内服後の室内外での変化を示した。両群の室内での舌下温は同等 (平均 36.4 ~ 5℃) だが、寒い室外では冷え性群で平均 - 1.9℃, 冷え性なし群で平均 - 1.1℃低下し、冷え性群の低下が大きかったが、両群間の低下度に有意差はなかった。TDF 内服後、室内での舌下温は冷え性なし群で有意に改善を認めた。室外での低下度は、冷え性群で平均 - 1.2℃, 冷え性なし群で平均 - 0.9℃と両群ともに改善を示した。冷え性群の改善度が大きかったが、両群間および TDF 内服前後で有意差はなかった。

3. 手背温の変化

手背温の変化は Fig. 2 に示すが、室内では両群同等 (平均 32.8℃) であった。寒い室外では冷え性群で平均 - 9.2℃, 冷え性なし群でも平均 - 7.9℃と、両群著明に低下した。冷え性群の低下度が大きかったが、両群間で有意差はなかった。TDF 内服後の室外での低下度は、冷え性群で平均 - 9.0℃, 冷え性なし群で平均 - 8.0℃であった。冷え性群で改善度が大きい傾向にあったが、両

Table 1 Basic informations and vital signs of the patients with Hie-symptom and without Hie-symptom. The numbers in the table indicate the mean ± S.D.

Basic informations	Hie-symptom	No Hie-symptom	Significant difference
Age	31.0±8.8	26.4±3.7	ns
BMI	22.8±3.0	21.0±2.8	ns
Blood pressure (mmHg)	In door 124.5±13.2/75.6±9.1	In door 121.8±11.5/77.2±8.8	ns
	Out door 133.1±22.4/84.1±11.5	Out door 115.7±14.9/73.8±12.7	ns
Heart rate	68.4±7.5	71.5±6.6	ns
SpO2(%)	94.8±1.8	93.5±3.3	ns

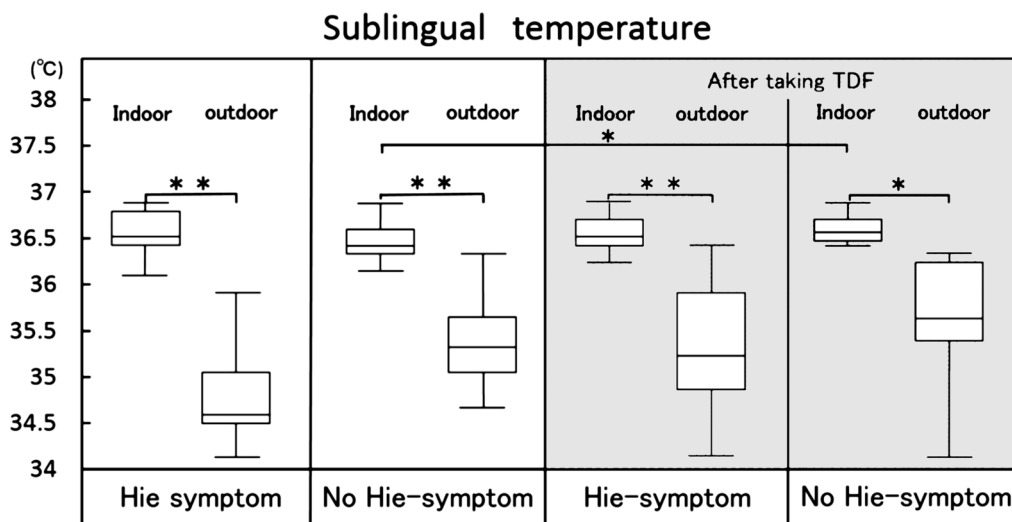


Fig. 1 Indoor and outdoor changes of sublingual temperature of the patients with Hie-symptom and without Hie-symptom before and after taking TDF. The lines at the top and bottom of the Box-whisker plot show the maximum and minimum values. The middle line shows the median value (**: P < 0.01, *: P < 0.05).

群間で有意差はなかった。

4. 下腿温の変化

下腿温の変化は Fig. 3 に示すが、室内では冷え性群で平均 33.3℃、冷え性なし群で平均 34.7℃と差は小さかった。寒い室外では冷え性群で平均 - 8.9℃、冷え性なし群で平均 - 8.2℃と両群著明に低下した。冷え症群の低下度が大きかったが、両群間で有意差はなかった。TDF 内服後の室外での低下度は、冷え性群で平均 - 7.8℃、冷え性なし群で平均 - 6.5℃と両群ともに改善を示し、冷え性群では室内・室外ともに有意に改善を示した。

5. 静脈血 pO₂、pCO₂ の変化と寒冷による色調の変化

静脈血 pO₂ の変化を Fig. 4 に示すが、室内では両群同等 (29 ~ 30 Torr) で、寒い室外では両群とも有意に

低下した (- 4 ~ 5 Torr)。TDF 内服後、冷え性なし群では室内・室外ともに有意に増加した。

静脈血 pCO₂ の変化を Fig. 5 に示すが、室内では冷え性群で平均 52 Torr、冷え性なし群で平均 48 Torr と差は小さかった。寒い室外では冷え性なし群で有意に増加した (+ 3 ~ 5 Torr)。TDF 内服後、室内での pCO₂ は、冷え性群で平均 50.5 Torr に低下したが、冷え性なし群では平均 48 Torr と変化はなかった。室外では冷え性なし群で有意に増加し (+ 3 ~ 4 Torr) た。両群の静脈血 pO₂ の低下と pCO₂ の増加を反映して、寒冷下の血液色調は著明に暗赤色となった。

VII 考 察

指尖動脈血酸素飽和度は、23℃の暖かい室内、12℃程

Back of the hand temperature

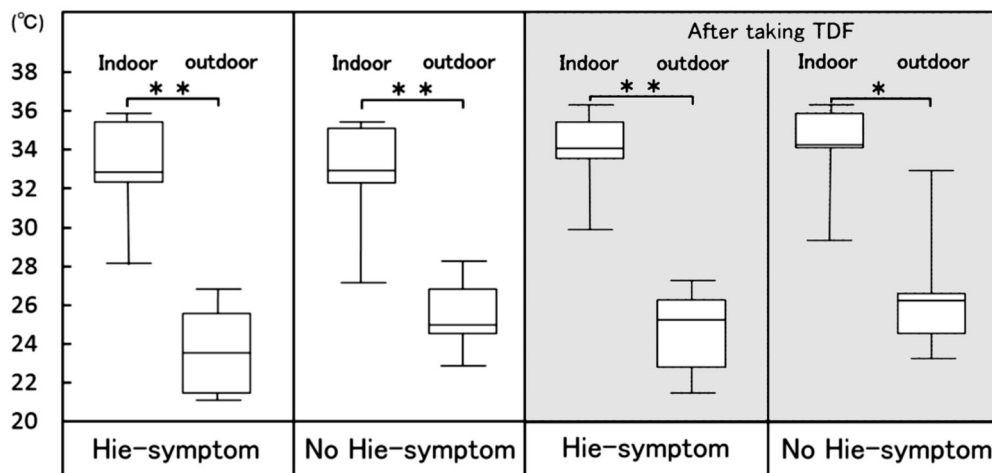


Fig. 2 Indoor and outdoor changes of back of the hand temperature of the patients with Hie-symptom and without Hie-symptom before and after taking TDF. The meanings of BOX-whisker plot is same as indicated in Fig. 1 (**: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$).

Lower thigh temperature

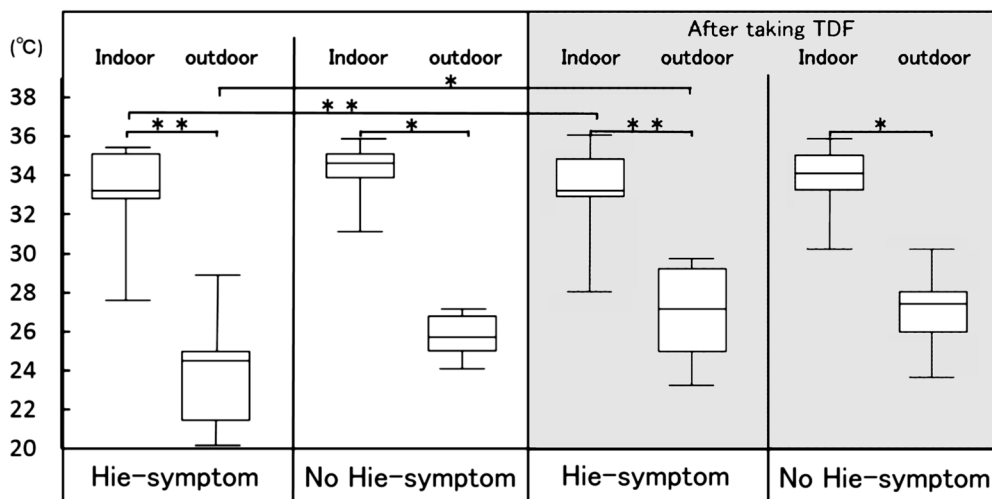


Fig. 3 Indoor and outdoor changes of Lower thigh temperature of the patients with Hie-symptom and without Hie-symptom before and after taking TDF. The meanings of BOX-whisker plot is same as indicated in Fig. 1 (**: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$).

度の寒い室外とも両群で93～99%の正常範囲にあり、冷え性者にも基本的な心肺、動脈系の異常はないと思われる。

冬季の研究であったが、暖かい室内では深部体温を示す舌下温は、冷え性あり、なし群とも36.5℃前後、手背温、下腿温も34℃前後と正常だった。しかし寒い室外では、両群とも手背、下腿温は24～26℃と著明に低下し、冷え性群では約-9℃、冷え性なし群でも約-8℃と著明に低下した (Fig. 1, 2)。また舌下温も冷え性なし群でも平均-1.1℃、冷え性群では更に大きく平均-1.9℃も低下したが (Fig. 2)、これは冷えた四肢末梢や体幹部を流れた低温の静脈血の還流が大きな原因と思

われる。

また、表在静脈血のガス分圧も、室内に比べ寒い室外では pO_2 は30 Torrから25 Torrに低下し、 pCO_2 は50 Torrから55 Torrに上昇し、色調は明らかな暗赤色となった。田中ら^{10)~13)}は入浴や温泉による静脈血 pO_2 の上昇、 pCO_2 の低下 (静脈血の鮮紅色化) を報告し、それは温熱による静脈拡張、循環促進によるとしており、今回の寒冷による静脈血 pO_2 の低下、 pCO_2 上昇、更に色調の変化は、寒冷による静脈の過収縮による血液うっ滞を示唆する。静脈の収縮は皮膚への動脈血の流入も減らし、それが皮膚温の低下、冷え性を招くことになる。

Venous blood pO₂

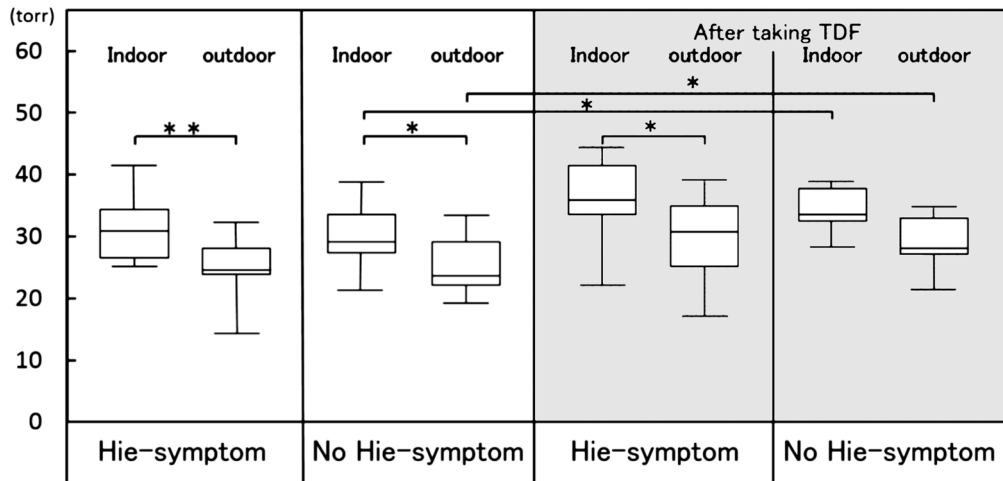


Fig. 4 Indoor and outdoor changes of venous blood pO₂ of the patients with Hie-symptom and without Hie-symptom before and after taking TDF. The meanings of Box-whisker plot is same as indicated in Fig. 1 (**: P < 0.01, *: P < 0.05).

Venous blood pCO₂

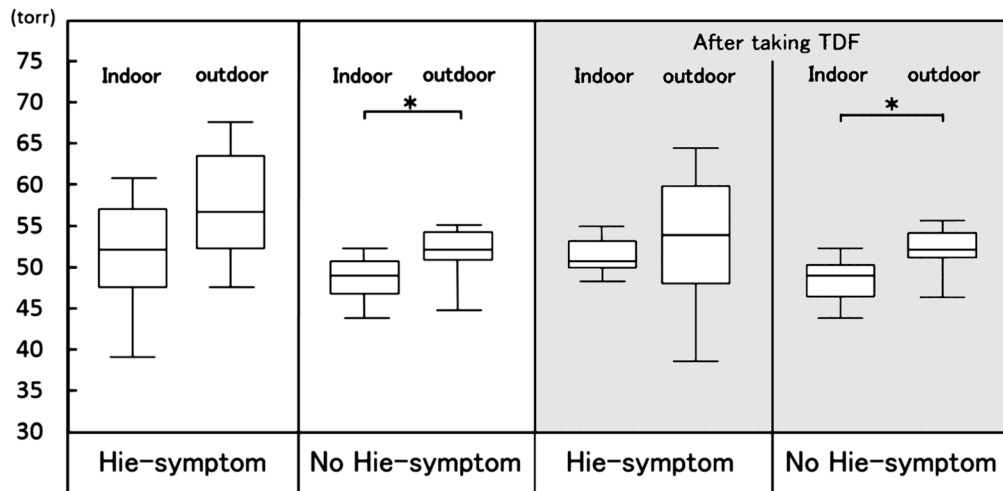


Fig. 5 Indoor and outdoor changes of venous blood pCO₂ of the patients with Hie-symptom and without Hie-symptom before and after taking TDF. The meanings of Box-whisker plot is same as indicated in Fig. 1 (**: P < 0.01, *: P < 0.05).

一方、平田ら^{14)~18)}は体温維持における、四肢末梢や顔面に多い動静脈吻合 (AVA) の血流調節力の大きさから、その重要性を強調している。AVAは、暑いときは拡張して表在静脈への動脈血流入を増やして熱放散を高め、寒冷時には収縮して熱放散を防ぐ。そのため寒冷時には皮膚血流や皮膚温は著明に低下し、今回の室外での静脈血 pO₂ 低下、pCO₂ 上昇は、AVA の収縮でも起こりうるが、静脈と AVA のどちらの因子が大きいかは不明である。結局冷え性は、末梢静脈や AVA の過収縮が原因と思われるが、体への寒冷刺激がその引き金となるため、平田らは首のマフラー装着による体熱保持が有効と述べている。

冷え性者の寒冷による静脈や AVA の過収縮の原因が重要になるが、人の血管の収縮や拡張には、交感、副交感神経やアンギオテンシン、エンドセリン、プロスタグランジン、サブスタンス P、一酸化窒素 (NO) 等の血管作動性物質が複雑に関与している。

Ignarro ら⁵⁾は、温熱性血管拡張が血管内皮細胞の NO 産生によることを発見し、更に NO が血管平滑筋の Guanylcyclase を活性化して Cyclic GMP を産生し、血管平滑筋を弛緩させることも示した⁹⁾。Cyclic GMP はその分解酵素 Phosphodiesterase 5 (PDE-5) で分解されるが、その阻害薬タダラフィル (TDF) も合成され、その強い血管拡張作用から男性の ED や肺高血圧症の治

療に用いられている^{6)~8)}。

TDF内服の効果は少なくとも36時間はあるとされ、今回の約24時間後の検討はその効果時間内にあると思われるが、今後1週間程度の継続内服の効果も検討したい。

TDF内服後、室外での舌下温、手背、下腿温の低下が軽減され、その変化は冷え性群で大きい傾向があった。これは冷え性者に静脈、あるいはAVAのPDE-5活性の過剰、あるいはNOやCyclic GMPの低下があり、それが寒冷下で静脈の過収縮を生む可能性を示唆しており、今後の冷え性の原因や治療の研究に重要な所見である。

冷え性にはやせ型が多く、薄い皮下脂肪による寒冷時の皮膚温低下が熱放散を防ぐためAVAを収縮させ、冷え性を惹起するとの考えもある。しかし太った女性にも冷え性はある、男性より皮下脂肪の多い女性に冷え性が多い理由も不明である。

田中ら¹⁹⁾は本態性高血圧(EH)の交感神経機能(動脈系)を、「交感神経緊張低下—血管 α -感受性亢進群」(Type I)と「交感神経緊張亢進—血管 α -感受性低下群」(Type II)の2群に分類し、日本人に多いType Iの α -感受性亢進が利尿剤や塩分(Na)制限で著明に低下することも報告した。静脈やAVAも交感神経の支配を受け、血管受容体は α -作動性であり、寒冷刺激は交感神経を介して静脈やAVAの収縮を惹起する。したがって冷え症が日本人に多く、日本のNa摂取量の多さを考慮すると、冷え性と交感神経や α -作動系、Naとの関係にも興味を持たれる。

また、近年では生体内の化学物質刺激や物理刺激のセンサーとして働くTRP(Transient Receptor Potential)チャネルについて、10種のTRPチャネルにそれぞれ異なる温度感受性があることが報告されており^{20)~22)}、唐辛子辛味成分カプサイシンのTRPV1への作用の発見以来、漢方薬由来のカンフルやメントール、ジンゲロール等がこれらTRPチャネルに作用することも明らかになっている²³⁾。種々の漢方生薬が冷え性への効能も記載しており、温熱と共にこれら生薬のTRPチャネルを介した複雑な血管代謝への関与やNO、更には冷え性治療との関連も興味ある課題である。

利益相反に関わる事項

本研究は、日本健康開発財団から研究助成金20万円を得て実施した。

引用文献

- 1) 田中宏美, 食見忠弘: 青年期女子の冷え性自覚群における冷水, 温水刺激による体温変化. 日赤医学 2005; 56: 507-511.
- 2) 山田典子, 別宮直子, 吉村裕之: 判別分析における若年女性の冷え症を識別する指標の選択. 日神精薬理誌

2007; 27: 191-199.

- 3) 藤川治, 坂口俊二, 谷万喜子, 他: サーモグラムによる冷え性の治療効果判定について. Biomedical THERMOLOGY 1994; 14: 37-47.
- 4) 森川和宥, 豊田住江, 平井清, 他: 冷え性の検討. 日良導絡自律神経会誌 1990; 35: 107-110.
- 5) Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1987; 84: 9265-9269.
- 6) 山口高史, 植仲和典, 今岡丈士: 勃起不全治療薬タダラフィル(シアリス[®]錠5mg, 10mg, 20mg)の薬理的, 薬物動態学的特性と臨床試験成績. 日薬理誌 2008; 131: 469-477.
- 7) 松本成史, 柿崎秀宏: 前立腺肥大症/下部尿路症状に対するPDE5阻害薬の効果. 日薬理誌 2016; 147: 40-44.
- 8) 木村弘, 濱田薫: PDE5阻害薬. 日内会誌 2010; 99: 1557-1562.
- 9) 松本明朗: 一酸化窒素(NO)による生理調節機能とその破綻. 基礎老化研究 2014; 38: 11-18.
- 10) 田中信行: 私の温泉・入浴・サウナ・運動・リハ医学に関する研究の歴史. 日温気物医誌 2016; 79: 97-184.
- 11) 田中信行, 日吉俊紀, 川平和美, 他: 人工炭酸泉浴(花王バブ浴)による本態性高血圧症の血圧, 循環機能の変化. 日温気物医誌 1987; 50: 87-93.
- 12) 鄭忠和, 宮田昌明, 田中信行: 和温療法: 心不全に対する革新的治療. 日心臓病会誌 2011; 6: 6-18.
- 13) 田中信行, 皆川翼, 大久保健作: 冷え性の病態と原因に関する研究—舌下温, 体表温, 静脈血ガスとタダラフィル内服の効果—. 日本健康開発雑誌 2018; 39: 62-67.
- 14) 平田耕造: 動静脈吻合(AVA)血流と四肢からの熱放散調節. 日本生気誌 2016; 53: 3-12.
- 15) 永坂鉄夫, 平田耕造, 平井敦夫: 動静脈吻合の体力医学的意義. デサントスポーツ科 1997; 18: 3-13.
- 16) 竹森利和, 庄司祐子, 平田耕造, 他: 動静脈血管吻合反応を考慮した人体熱モデルによる皮膚温予測結果. 人間と生活環境 1994; 1: 58-63.
- 17) 工藤奨, 坂口雄貴, 岩永光一, 他: 寒冷血管拡張反応時の皮膚血流応答に及ぼす環境温の影響. 日生理人類会誌 2012; 17: 15-21.
- 18) 永坂鉄夫: 動静脈吻合による皮膚での熱移動の調整. 日生誌 1990; 52: 197-205.
- 19) 田中信行, 川平和美: 本態性高血圧症の自律神経機能. 自律神経 1983; 20: 317-323.
- 20) 富永真琴: 温度感受性TRPチャネルと疾患. ファルマシア 2015; 51: 1047-1052.
- 21) Minke B, Cook B: TRP channel proteins and signal transduction. Physiol Rev 2002; 82: 429-472.
- 22) Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al: The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron 1994; 21: 531-543.
- 23) 富永真琴: 温度感受性TRPチャネル. 漢方医 2013; 37: 164-175.

Studies on Pathophysiology and Possible Cause of Hie-Symptom
— Findings on Sublingual and Body Surface Temperature, Venous Gas Partial
Pressure and the Effects of Oral Administration of PDE-5 Inhibitor Tadalafil —

Tsubasa MINAGAWA^{1)*}, Kensaku OKUBO¹⁾, Nobuyuki TANAKA^{1),2)}

Abstract

Background and Purpose: Hie-symptom is more common in women, with complains of strong cold sensation of fingers and lower limbs during cold weather. From the cyanotic findings of hands and thighs and dark venous blood, blood stasis due to excessive peripheral vein contraction was suspected. Then we studied the changes of sublingual and body surface temperature, venous gas partial pressure in the warm and cold conditions. To examine the role of thermo-dilating effects of nitric oxide (NO), the effects oral administration PDE 5 inhibitor Tadalafil (TDF) were also studied.

Subjects and Methods: The subjects were 10 women (31 ± 8.8 yrs) with Hie-symptom and 7 women (26±3.7 yrs) without Hie-symptom, BMI, blood pressure, heart rate, sublingual and peripheral body surface temperature (hand and lower limb), venous and arterial blood gas partial pressure, and fingertip arterial oxygen saturation were measured. The measurement was carried out at warm indoors (about 23°C) and cold outdoors (about 12°C). Then 10 mg TDF tablet was taken and all measurements were repeated again at the same time on the next day.

Results: There was no difference in fingertip arterial blood oxygen saturation in both groups either at indoor or outdoor conditions, and even after taking TDF. In the cold outdoor, the subjects with Hie-symptom, compared to without Hie-symptom, showed significantly lower body surface temperature and venous blood pO₂, and increased pCO₂. After taking TDF, although sublingual temperature and the decrease in body surface temperature outside the room improved in both groups, the improvement was greater in Hie-symptom.

Consideration and Conclusion: Because of normal fingertip arterial blood oxygen saturation, Hie-symptom is not considered to be a disorder of the cardiopulmonary/arterial system. From a significant decrease in peripheral body surface temperature, and peripheral venous blood pO₂, and an increase in pCO₂ of Hie-symptom in cold outdoors, it is considered that blood stasis by excessive constriction of peripheral veins or arteriovenous anastomosis (AVA) by the cold. The better effects of oral TDF, in Hie-symptom seems to predict the involvement of NO or cGMP in blood stasis.

Key words: Hie-symptom, venous blood gas partial pressure, nitric oxide, cyclic guanosine monophosphate (cGMP), tadalafil (TDF)

1) Okubo Hospital
6026-2, Kujumachi Kayagi, Taketa, Oita 878-0204, Japan

* Corresponding author (T. MINAGAWA); TEL & FAX: +81-974-77-2247

2) Professor Emeritus, Kagoshima University