

別紙1

研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金  
地域医療基盤開発推進研究事業  
メタボリック症候群に対する漢方薬防風通聖散の臨床的有用性を検討する臨床研究に関する研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 小田口 浩

平成23(2011)年 4月

作成上の留意事項

分担研究報告書がある場合は、「総括・分担研究報告書」と表記すること。

別紙2

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
メタボリック症候群に対する漢方薬防風通聖散の臨床的有用性を検討する 臨床研究に関する研究	----- 1
小田口 浩	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 36

(具体的かつ詳細に記入すること)

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）  
（総括）研究報告書

メタボリック症候群に対する漢方薬防風通聖散の臨床的有用性を検討する  
臨床研究に関する研究

研究代表者 小田口 浩 北里大学東洋医学総合研究所 副部長

研究要旨：メタボリック症候群に対する代表的漢方薬である防風通聖散の有用性を漢方医学的観点も取り入れながら検証することを目的としたランダム化比較試験を実施し、漢方医学的観点が必要か否かを検討する。

研究分担者

若杉安希乃・北里大学東洋医学総合研究所 上級研究員  
花輪 壽彦・北里大学東洋医学総合研究所 所長

A. 研究目的

メタボリック症候群に対する代表的漢方薬である防風通聖散の有用性を漢方医学的観点も取り入れながら検証する。

B. 研究方法

十分な説明の下、書面による同意を取得した後、実薬（防風通聖散エキス錠）服用群とプラセボ服用群にランダム割り付けを行う。服用前に漢方医学的診察の他、身体検査、血圧測定、血液検査などを行う。試験薬服用期間は6ヶ月とし服用前と同様（漢方医学的所見は除く）のデータを採取する。一次評価項目は体重（BMI）とする。二次評価項目は腹囲、血圧（家庭血圧）、脂質関連項目（HDL、LDL、TG）、糖尿病関連項目（血中HbA1c濃度、空腹時血糖値、HOMA-IR）、動脈硬化指標（高感度CRP、CAVI）、生活全般QOL指標（SF-36）、有害事象の発生とする。評価項目の群間比較に際してはANNOVA法を中心にして必要な統計学的検討を行う。漢方医学的所見の有無と効果、安全性の関連をCox比例ハザードモデル等を用いて検討する。

（倫理面への配慮）

臨床試験に関わる以下の法制度及び倫理指針を遵守して研究を行う。

1. 臨床研究に関する倫理指針

我が国で明示されている臨床研究における倫理指針と、我が大学独自の規準の

「北里大学研究倫理規準」内の倫理規定に定められた基準に則り、施設内倫理委員会の審査を受け、必要なinformed consentを得る。

2. 個人情報の保護に関する法律

対象者の個人情報管理に関しても本法律、および「北里大学研究倫理規準」の個人情報保護規定を遵守する。

C. 研究結果

平成22年3月より試験を開始した。これまでに約400件の応募があったが、本試験の参加基準に適合する応募者は少ない。現在の参加者数は45例であり、今後も募集を継続し目標症例数180例を目指す。試験終了は当初の予定通り、平成23年度を予定。

D. 考察

当初の予定通り、平成23年度に予定

E. 結論

当初の予定通り、平成23年度に予定

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

当初の予定通り、平成23年度以降に発表予定。

2. 学会発表

若杉安希乃、小田口浩、花輪壽彦：「注目度の高い疾患の臨床試験における被験者募集の問題点－メタボリック症候群に対する漢方薬の臨床試験をとおして－」第10回CRCと臨床試験のあり方を考える会議・145p・2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

●はじめに

本研究はメタボリック症候群に対する漢方薬防風通聖散の臨床的有用性を検討する二重盲検プラセボ対照比較試験である。平成21年度に準備を開始し、試験を開始したが、症例の登録が予定通り進まず、平成23年4月末の時点で、目標症例数180例に対して登録は45例にとどまっている。現在着実に増加はしているが、試験終了まではなおしばらくの期間が必要である。

二重盲検比較試験の性質上、目標症例数の試験が終了するまで結果の解析を行うことは不可能である。このため本報告書では、まず、症例登録が伸び悩んでいる理由について解析した結果を報告した学会発表内容を紹介する。次いで、登録された45例の背景を分析し、それに対する考察を述べるに留める。

# 症例登録についての学会発表

- 学会名
  - 第 10 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議
- 演題名
  - 「注目度の高い疾患の臨床試験における被験者募集の問題点ーメタボリック症候群に対する漢方薬の臨床試験をとおしてー」
- 著者
  - 若杉安希乃、小田口浩、花輪壽彦
- 内容
  - 背景
    - ◇ メタボリック症候群に対する代表的漢方薬、防風通聖散の有用性を検証するランダム化比較試験を 2010 年 3 月より開始した。なお、本試験は平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金(H21-医療-一般-017)の交付を受けて実施するものである。
    - ◇ 試験概要
      - 対象：日本内科学会などが作成した基準によりメタボリック症候群と診断された男女 180 例
      - 試験薬服用期間：6 ヶ月
      - 試験デザイン：プラセボ対照二重盲検比較試験
  - 目的
    - ◇ 本試験への関心は高く、被験者募集に際し、種々の問題が生じている。被験者の問い合わせ状況から今後の課題について検討する。
  - 方法
    - ◇ 被験者の募集は、港区コミュニティ情報誌・地下鉄情報誌・ポスター・ホームページを活用した。メール・電話・面会・ハガキによる問い合わせを受け、適格条件を確認後、本試験に関する簡易説明書をメールまたは郵送しスクリーニング試験の予約を行った。
    - ◇ 本試験開始までの流れ



- 情報媒体にて被験者募集

- 適格条件を確認し、簡易説明書を送付

- 予約日時の決定

- スクリーニング試験を実施

- 本試験の開始

➤ 結果

◇ 2010年3月～9月



◇ 問い合わせ時点における不適合の理由

- 肥満をメタボリック症候群と同視している。
- 他施設にてメタボリック症候群と診断されているが、本試験の診断基準に適合していない。
- 降圧剤・脂質改善薬・糖尿病治療薬を服用中。
- 漢方薬を服用中。
- メタボリック症候群と診断されていない。
- 健康診断の検査結果を持っていない。
- 健康診断を受けていない。

➤ 考察

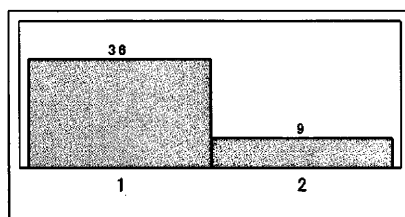
- ◇ 問い合わせが多い理由として「メタボリック症候群」が対象であること、「漢方薬」に関する臨床試験であることが考えられる。
- ◇ 問い合わせの件数が多いのにも関わらず、エントリー基準に適合し、かつ同意が得られ本試験に登録される割合は14%(20/141)と低い状況である。
- ◇ 「メタボ＝太っている」「防風通聖散＝単なるやせ薬」というイメージが強いこと、各医療施設におけるメタボリック症候群の診断基準が様々であること等が、問い合わせ時点でのスクリーニングを煩雑化している。
- ◇ 情報媒体の内容の再検討および簡易なスクリーニング方法を検討する必要性があると思われた。

# 登録症例の背景分析



● 性別

➤ 男/女=36/9



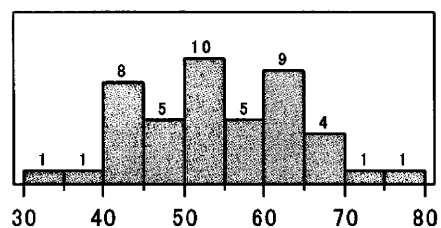
➤ 一般的に男性は女性の2~7倍の罹患率とされていることからすれば、妥当な比率。

● 年齢

➤ 全体：53.9±10.1 (33-78) 【平均±標準偏差 (最小-最大)、以下同じ】 歳

◇ 男性：53.8±9.0 (36-71) 歳

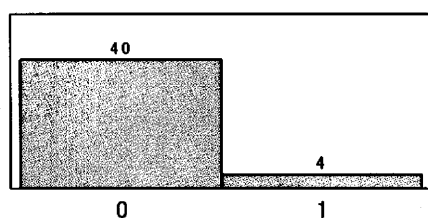
◇ 女性：54.1±14.3 (33-78) 歳



➤ 年齢は男女ほぼ同じ。

● 漢方服用歴

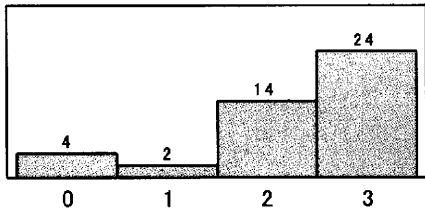
➤ なし：40名，あり：4名



➤ ほとんど漢方薬服用歴がない。

● 飲酒歴

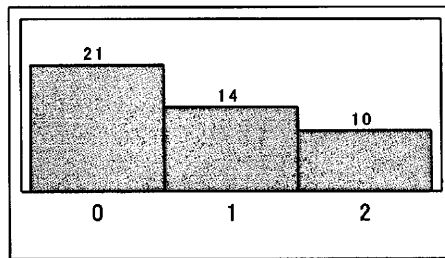
➤ なし：4名，以前飲酒していた：2名，つきあい程度に飲酒する：14名，習慣的に飲酒する：24名



➤ 一般的な習慣的飲酒者割合（男性 49%、女性 8.5%）に比較して多い印象。

● 喫煙歴

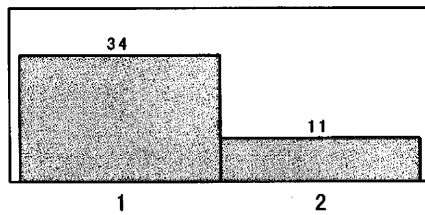
➤ なし：21名，以前喫煙していた：14名，喫煙している：10名



➤ 一般的な喫煙者割合（男性 37%、女性 12%）に比較して少ない印象。

● 食生活

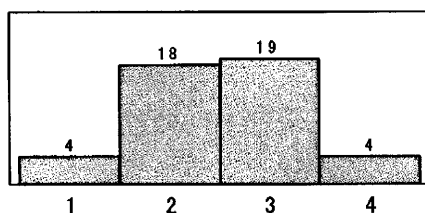
➤ 規則的：34名，不規則：11名



➤ 規則的な食生活をしている患者が比較的多い印象。

● 運動

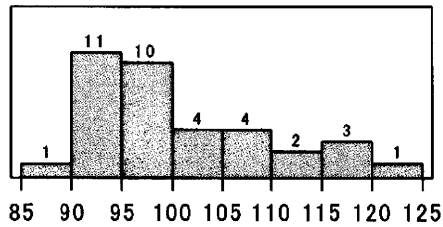
➤ ほぼ毎日：4名，ときどき：18名，ほとんどしない：19名，全くしない4名



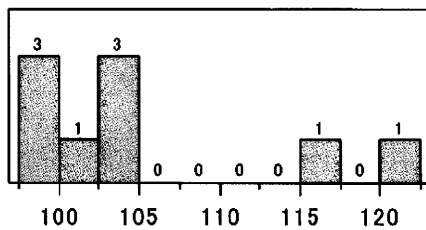
➤ 運動する者としいない者との二分された。

● ウエスト周囲径

➤ 男性：100.1±8.6 (89.6-123.0) cm



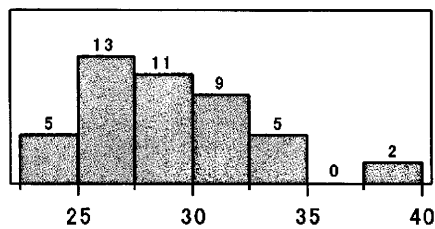
➤ 女性：104.8±8.1 (97.9-121.6) cm



➤ 組み入れ基準の腹囲項目 (男性：85cm 以上，女性：90cm 以上) を反映していると考えられる。

● BMI

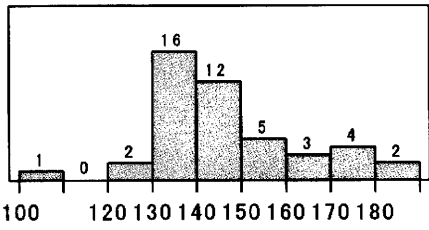
➤ 28.9±3.6 (23.8-38.3)



➤ 標準をわずかに上回る程度の肥満が一番多い。

● 診察室収縮期血圧

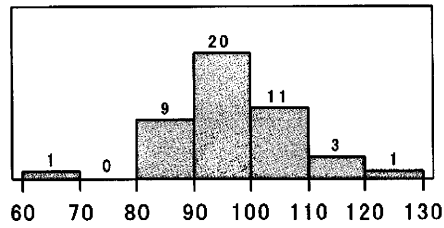
➤ 145.9±16.3 (106-186) mmHg



➤ 130mmHg 台が多かったが、極度に高い被験者も散見される。

● 診察室拡張期血圧

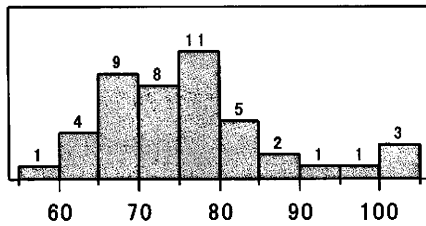
➤  $95.9 \pm 10.4$  (69-120) mmHg



➤ 90mmHg 台が多かった。

● 診察室脈拍数

➤  $76.0 \pm 10.6$  (56-104) beats/min

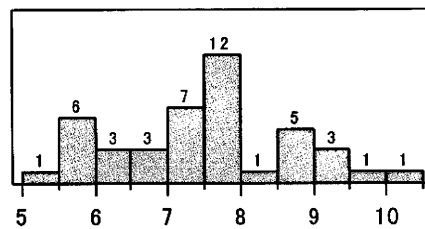
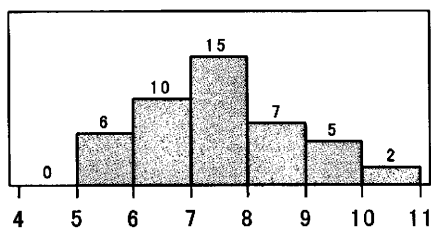


➤ 緊張のためか、脈拍数を多い被験者も散見された。

● CAVI

➤ 右:  $7.5 \pm 1.3$  (5.0-10.4),

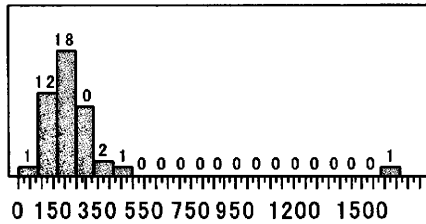
左:  $7.5 \pm 1.2$  (5.4-10.3)



➤ 正常範囲（8未満）が多い。

● 中性脂肪

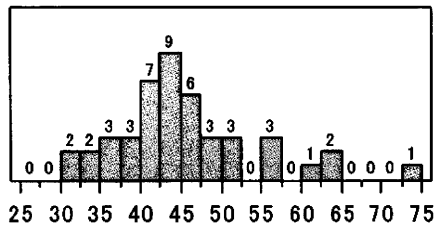
➤  $247.7 \pm 225.2$  (73-1633)



➤ 約8割の被験者は基準（150mg/dl以上）をクリアした。

● HDL

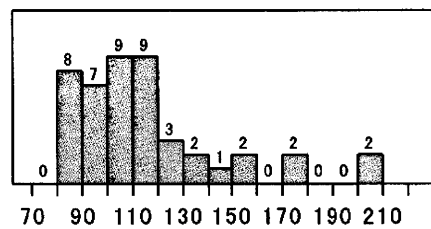
➤  $45.2 \pm 9.0$  (30-74) mg/dl



➤ 基準（40 mg/dl未満）をクリアした被験者は全体の4分の1以下である。

● グルコース

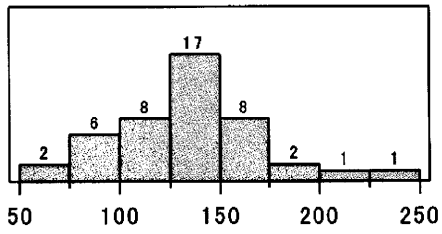
➤  $114.0 \pm 29.5$  (80-202) mg/dl



➤ 基準（110mg/dl以上）をクリアした被験者は約半数である。

● LDL コレステロール

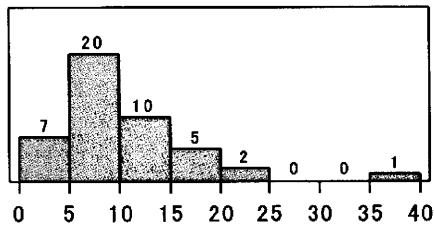
➤  $132.6 \pm 36.0$  mg/dl



➤ LDL コレステロールはさほど高値でない。

● インスリン

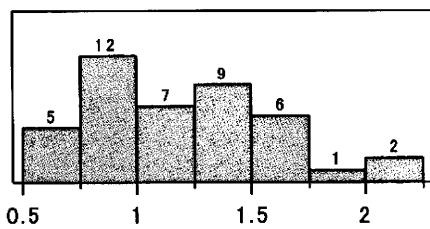
➤  $10.3 \pm 6.1 \mu\text{IU/ml}$



➤ 基準値：1.84-12.2  $\mu\text{IU/ml}$

● TNF- $\alpha$

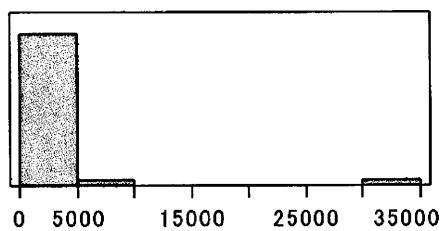
➤  $1.16 \pm 0.39 \text{ pg/ml}$



➤ 基準値：0.6 - 2.8  $\text{pg/ml}$

● 高感度 CRP

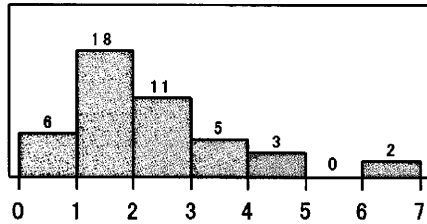
➤  $2007 \pm 5206 \text{ ng/ml}$



➤ 基準値：2000 ng/ml 未満

● アディポネクチン

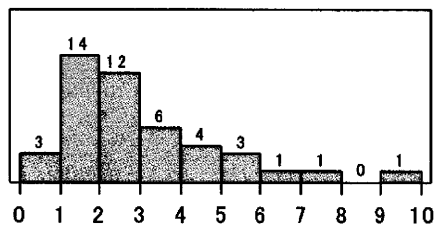
➤  $2.29 \pm 1.36 \mu\text{g/ml}$



➤ 基準値：4.0  $\mu\text{g/ml}$  以上

● HOMA-IR

➤  $2.94 \pm 1.91$

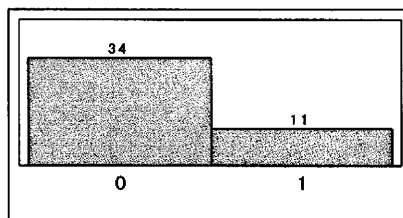


➤ インスリン抵抗性の指標，基準値：1.6 未満（2.5 以上は抵抗性疑う）

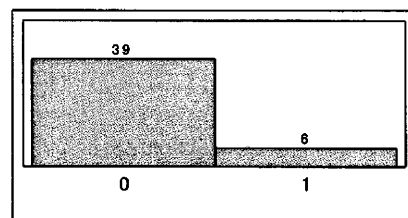
● 漢方医学的自覚所見

➤ 0：なし、1：ありで以下表示

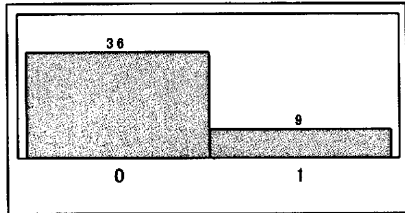
眠れない



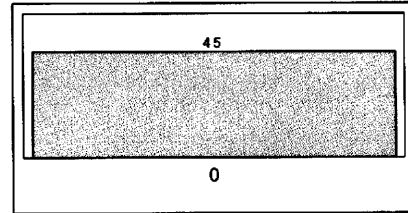
夢をよく見る



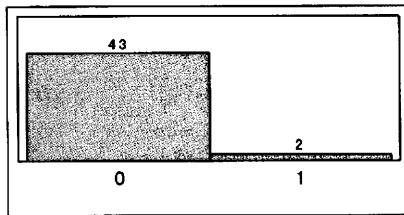
日中すぐ眠くなる



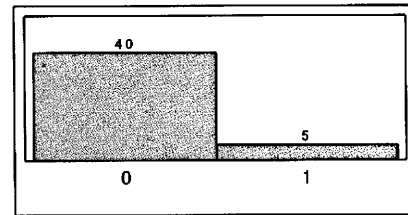
食べられない



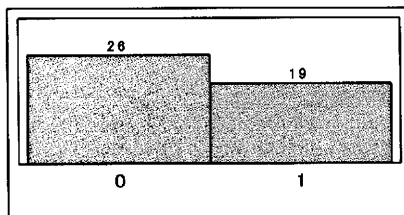
生あくびが出る



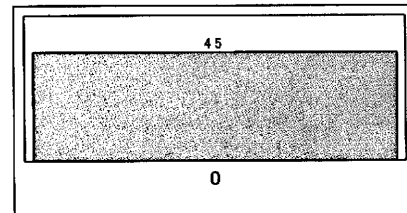
排尿回数が多い



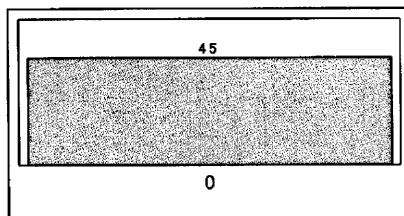
食べ過ぎることが多い



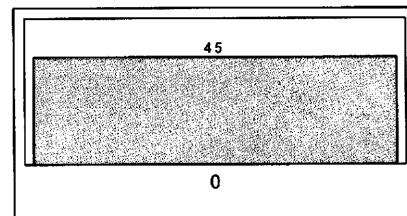
排尿回数が少ない



食欲がない

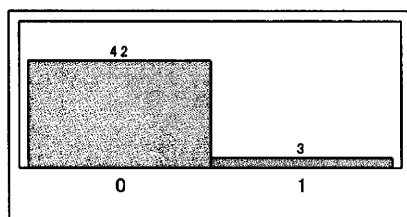


1回の尿量が多い

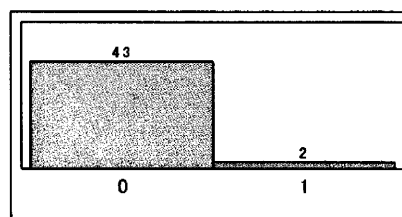




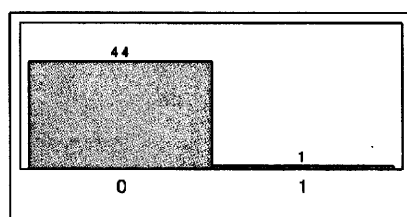
1回の尿量が少ない



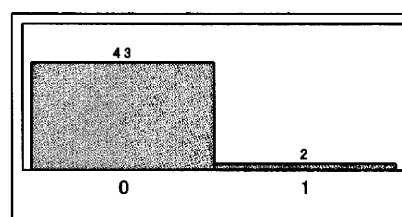
残尿感



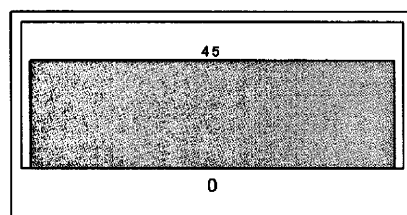
排尿困難



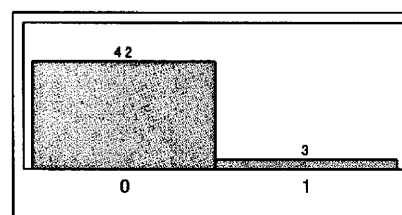
排便回数が多い



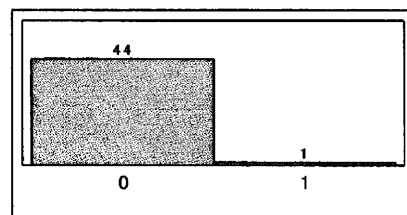
排尿痛



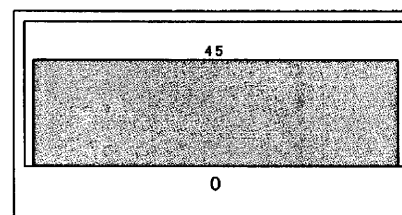
排便回数が少ない



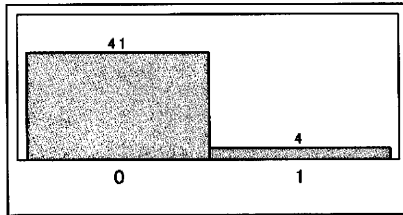
尿もれ



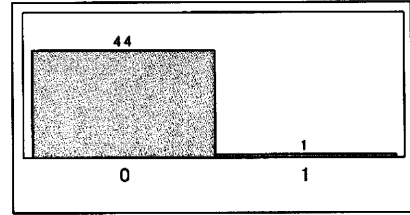
残便感



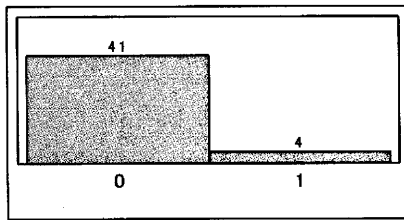
よく便秘になる



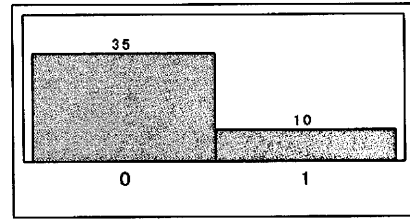
下剤を服用している



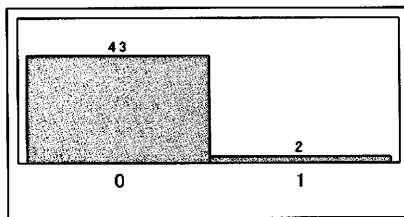
よく下痢になる



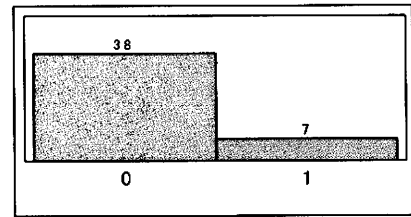
疲れやすい



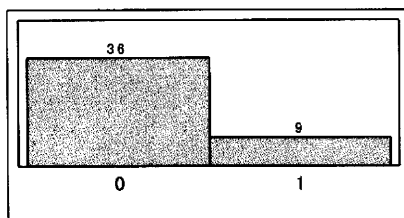
痔がある



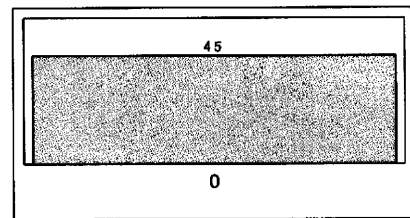
体がだるい



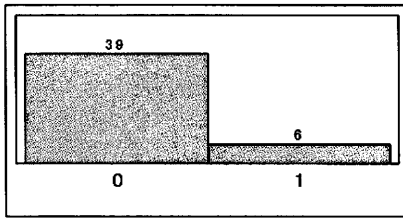
便の硬さの異常



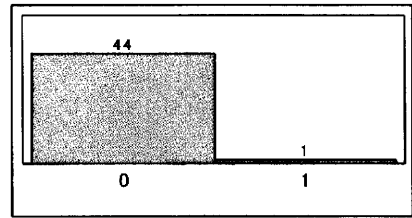
身のおきどころがない



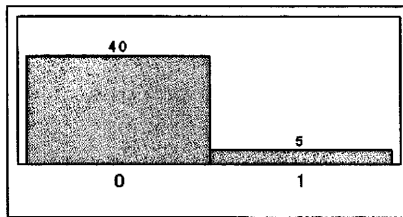
性欲減退



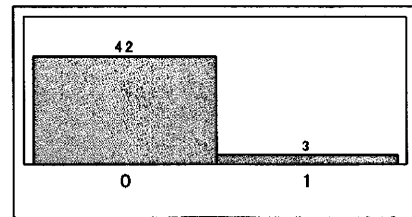
憂うつ



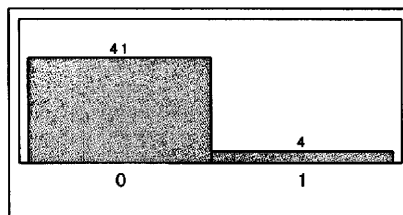
寝汗をかく



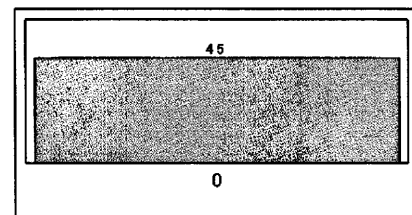
不安感



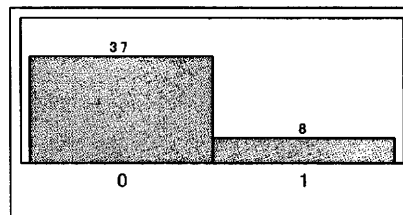
汗をかきにくい



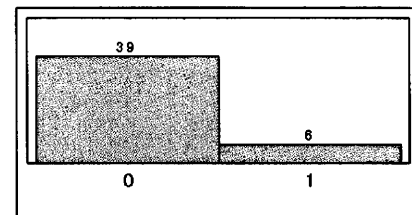
パニック



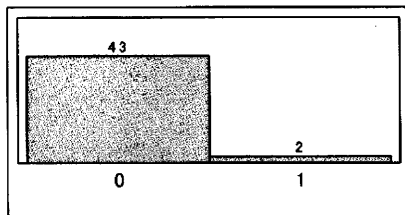
汗をかきやすい



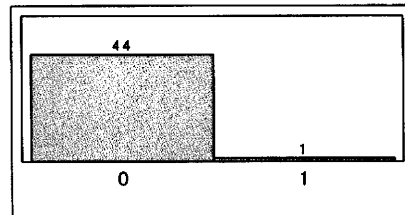
もの忘れ



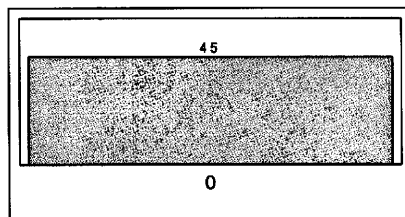
やる気が出ない



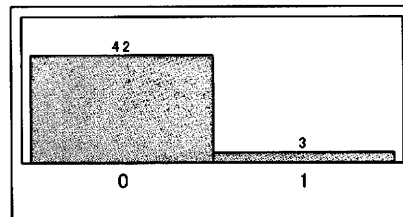
感情の起伏が激しい



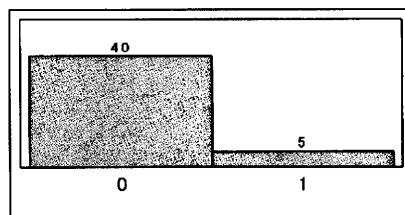
すぐ怒る



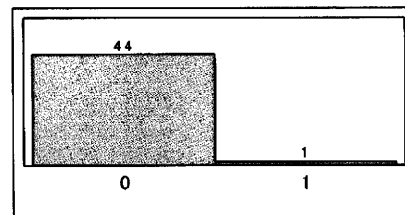
頭痛



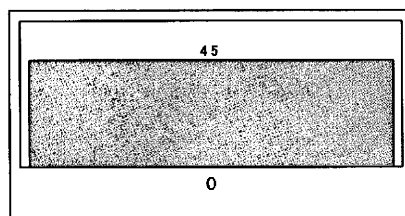
イライラ



頭重



驚きやすい



頭鳴

