

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

カプセル化された漢方薬青黛の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

研究分担者 金井隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授
研究協力者 長沼 誠 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師

研究要旨：活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛 1 日 2 回（1 回 1g、1 日 2g）を 8 週間投与経口投与した際の安全性、臨床的有用性について検討した。40%の症例が慢性持続型であったにもかかわらず、臨床的寛解率 33%、有効率 72%、内視鏡的有效率は 61%と高い効果が確認された。副作用はすべて可逆性のものであった。今後多施設共同による無作為二重盲検試験を施行する予定である。

共同研究者

杉本真也、清原裕貴、新井万里、大野恵子、牟田口真、水野慎大（慶應義塾大学）、小林拓、日比紀文（北里大学北里研究所病院）、松岡克善、渡辺守（東京医科歯科大学）、竹内健（東邦大学佐倉医療センター）、鈴木康夫（東邦大学佐倉医療センター）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎は 10-20 才代に発症し再燃と緩解を繰り返し慢性に経過する腸疾患である。基本的な治療薬は 5-アミノサリチル酸製剤と栄養療法であるが、治療効果がない場合には副腎皮質ホルモン、免疫調節剤が使用されている。さらに新規免疫調節剤であるタクロリムス、抗 TNF α 抗体製剤であるインフリキシマブ、アダリムマブの使用が可能となっているが、治療抵抗例、効果減弱例、免疫抑制による感染症などの副作用もある点が問題である。近年漢方薬である青黛の成分が潰瘍性大腸炎に有効であることが報告されているが（World J Gastroenterol 2013）、その安全性、臨床的、内視鏡的有用性を前向きに評価した検討はない。本研究は活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛を 1 回 1g、1 日 2 回、8 週間投与した際の安全性、臨床的有用性について明らかにするこ

とを目的とする。

B. 研究方法

活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛 1 日 2 回（1 回 1g、1 日 2g）を 8 週間投与経口投与した際の安全性、臨床的有用性について明らかにする。安全性評価として、試験期間中に発現した青黛との関連性が否定出来ない有害事象を発現した患者数および割合を検討する。主有効性評価項目として臨床的改善率について検討する。

【試験デザイン】 非無作為化非対照介入研究

【評価項目】

安全性評価

試験期間中に発現した、青黛との関連性が否定出来ない有害事象を発現した患者数、および割合。

有効性評価

主有効性評価項目

臨床的改善率（すべての Mayo スコアが 1 以上減少した症例）

副有効性評価項目

- 1) 臨床的寛解率
- 2) 内視鏡的寛解率
- 3) Mayo スコアの推移
- 4) Partial Mayo スコア(内視鏡スコアを除いた 3 項目の総和) の差
- 5) 便潜血定量・便中カルプロテクチンの推移

(倫理面への配慮)

症例報告書等における被験者の記載は、被験者識別コードで特定するなど第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮し連結可能匿名化の上実施する。すなわち、被験者の氏名やイニシャルは使用せず、登録症例の特定や照会は、登録時に発行される被験者識別コードを用いて行う。研究協力者には被験者識別コードをつけることで匿名化を行う(連結可能匿名化)。符号化されたIDと個人名の対応表は、個人情報管理者が施錠できる部屋にて管理する。本研究に関するすべての情報は、盗難、紛失等が起らないよう、慶應義塾大学医学部消化器内科教室内の鍵のかかる場所に保管し、研究終了後に焼却処分する。また対象者から同意撤回に関する申し出があった場合には、調査票をシュレッターにかけて処分し、入力データも削除する。研究の結果を学会等で公表する場合には被験者を特定できないよう行う。

C. 研究結果

本研究は2つの前向きコホート研究により行われた。まず平成27年3月から7月までに第1コホートの10例について有効性、安全性を評価した。有効性については77%において臨床的な効果が確認された。安全性については1例の感染性腸炎が発症したが、治療薬とは関連ないものと考えられた。2例で肝機能障害を生じたが、治療薬中止2-4週間後に回復が確認された。

肝障害が認められたことより第2コホートは試験開始2週間後に来院、安全性を確認するプロトコルへ変更し、さらに10例を対象に試験を継続した。平成27年12月に試験が終了した。第2コホートでは新たな有害事象は認められなかった。第2コホートでは有効例のうち治療開始2週間目では症状の改善が認められず、4週以降で改善した症例が半数認められた。

第1コホートと第2コホートを合わせた症例の40%は慢性持続型であった。また有効性は臨

床的寛解率33%、有効率72%、内視鏡の有効率は61%であった。

D. 考察

本研究はカプセル化した青黛の有効性、安全性を前向きに検証した初めての臨床試験であり、高い有効率が確認された。また速やかに症状が改善する症例も存在する一方で4-8週後に寛解・有効となった症例も存在した。一方可逆性とはいえ2例の肝機能障害が認められたことより、慎重に投与する必要があると考えられた。

本治療法は民間療法として一部の患者により使用されているが、安全性については確立されていないことが懸念される。本研究は従来の報告と比べ、カプセル化することによって定められた量を患者へ投与することが可能となり、科学的に有効性、安全性を検証することが可能となった。本試験の1日2gの投与量では副作用の懸念がある一方で、短期間では治療効果が得られないことも明らかになった。以上より異なる容量による安全性と有効性を検証する必要があると考えられ、現在多施設共同による無作為二重盲検試験を計画し、平成27年度中には開始予定である。

E. 結論

活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛を1回1g、1日2回、8週間投与した際の臨床的有用性および重篤な副作用がなかったことが確認された。今後多施設共同による無作為二重盲検試験を施行する予定である。

F. 健康危険情報

1例の感染性腸炎が発症したが、治療薬とは関連ないものと考えられた。2例で肝機能障害を生じたが、治療薬中止2-4週間後に回復が確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Naganuma M, Hosoe N, Kanai T, Ogata H.

Recent trends in diagnostic techniques for inflammatory bowel disease. Korean J Intern Med. 30(3):271-8. 2015.

2. Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 9(1):37-45. 2015.
3. Wada Y, Hisamatsu T* Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, Kanai T. Risk Factors for Decreased Bone Mineral Density in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study. Clin Nutr. 34(6):1202-9. 2015.

2.学会発表

1. Makoto Naganuma, Yasushi Iwao, Nagamu Inoue, Katsuyoshi Matsuoka, Tadakazu Hisamatsu, Haruhiko Ogata, Takanori Kanai.
Diagnosis of ulcerative colitis-associated intraepithelial neoplasia using magnifying endoscopy. DDW2015、米国 2015 年 5 月.
2. Keiichiro Saigusa, Tadakazu Hisamatsu, Mari Arai, Hiroki Kiyohara, Shinya Sugimoto, Kiyoto Mori, Kozue Takeshita, Kosaku Nanki, Makoto Naganuma, Tatsuya Takeshita, Yoshihiro Nakazato, Tomoharu Yajima, Nagamu Inoue, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao, Takanori Kanai.
Usefulness of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity for evaluating endoscopic activity of ulcerative colitis patients treated with infliximab. DDW2015、米国 2015 年 5 月.
3. 新井万里, 長沼誠, 金井隆典.

臨床的寛解潰瘍性大腸炎患者における Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) による中長期予後の検討. 第 89 回日本消化器内視鏡学会、2015 年 5 月.

4. 長沼誠、岩男泰、金井隆典.
潰瘍性大腸炎合併大腸癌初期病変の内視鏡像の検討. 第 89 回日本消化器内視鏡学会、愛知、2015 年 5 月.
5. Tadakazu Hisamatsu, Nobukazu Ono, Akira Imaizumi, Maiko Mori, Hiroaki Suzuki, Michihide Uo, Masaki Hashimoto, Makoto Naganuma, Katsuyoshi Matsuoka, Shinta Mizuno, Mina T. Kitazume, Tomoharu Yajima, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao, Toshifumi Hibi, Takanori Kanai.
Decreased Plasma Histidine Level Predicts Risk of Relapse in Ulcerative Colitis. ACG 2015、米国、2015 年 10 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他
特になし