

分担研究報告書

桂枝茯苓丸臨床試験の結果報告 第一報

研究分担者	三苦 千景	九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター	准教授
	今福 信一	福岡大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	貝沼 茂三郎	九州大学大学院医学研究院地域医療教育ユニット	准教授
	宮崎 昭行	医療法人 山内診療所	診療所長

研究要旨 ダイオキシン類の毒性は主に芳香族炭化水素受容体 (arylhydrocarbon receptor、以下 AHR) を介して発揮される。基礎的研究にて強い AHR シグナル活性阻害を有すると解明されたケイヒを含む漢方方剤、桂枝茯苓丸は患者の症状を緩和する治療薬の一つに成り得ると期待される。そこで油症患者さん 52 名を対象に桂枝茯苓丸を内服する 3 ヶ月間の臨床試験を実施した。その結果、全身倦怠感、皮膚症状、呼吸器症状 VAS で改善がみられた。また身体的 QOL、精神的 QOL、役割/社会的 QOL の改善がみられ、ある一定の臨床効果はあると考えられた。

A . 研究目的

ダイオキシン類の毒性は主に芳香族炭化水素受容体 (arylhydrocarbon receptor、以下 AHR) を介して発揮される。患者を対象にしたこれまでの臨床試験にて、数種の漢方方剤の中で麦門冬湯が呼吸器症状を改善した (Uchi H, et al., 2011)。基礎的研究では、治頭瘡一方 (じずそういっぽう) の生薬の主成分である Z-Ligustilide が抗酸化作用を有することが明らかになった (Wu Z, et al., 2014)。さらに桂枝茯苓丸 (けいしぶくりょうがん) の生薬の一つのケイヒ、およびその主成分が AHR シグナル活性を阻害するとともに、抗酸化機構にもクロストークして抗酸化ストレス作用を発揮する知見を得た (Uchi H, et al., 2016)。以上の背景をもとに、油症患者さんを対象に桂枝茯苓丸の臨床試験を実施するに至った。

B . 研究方法

油症の各症状に対する効果及び QOL 改善に対する桂枝茯苓丸の効果、酸化ストレスに及ぼす影響についての検討を目的とした、探索的なオープンラベル単群介入試験を実施した。適格基準は、1) 全国油症治療研究

班・油症診断基準により油症と診断されている症例、2) 漢方方剤を内服可能な症例、3) 20 歳以上 (性別は問わない)、4) 文書にて試験参加の同意が得られている、いずれも満たす症例である。実施医療機関は九州大学病院、および長崎県立五島中央病院で、被験者は登録後 3 ヶ月間、桂枝茯苓丸 (ツムラ) 一日量 7.5g を 2.5g ずつ食前に内服した。開始時、開始後 1 ヶ月ごとに来院いただき、評価を行った。Primary endpoint は、末梢神経、皮膚、呼吸器症状、全身倦怠感に関する VAS 評価値、secondary endpoints は、SF-36 により定量的に評価された QOL、血液中酸化ストレスおよび抗酸化ストレスマーカー値、治療期間中の安全性である。なお、

(倫理面への配慮)

この臨床試験は九州大学病院倫理審査委員会、長崎県立五島中央病院倫理審査委員会の承認を得て実施した。登録、データマネージメント、モニタリング、監査は一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州) に委託した。

C . 研究結果

登録症例は 52 例 (九州大学病院 26 例、長崎県立五島病院 26 例)、完遂例は 42 例、中止例 10 例だった。被験者年齢の中央値 (範囲) は 66.0 歳 (45 - 86)、男性 23 例、女性 29 例だった。2016 年 10 月現在、secondary endpoints を解析中であり、これまでに得られた結果を表 1 - 4 に示す。

D . 考察・結論

患者の特質より対照群を設けない非盲検介入試験を実施したため、解釈に留意を要するが、桂枝茯苓丸内服により、全身倦怠感、皮膚症状、呼吸器症状 VAS で改善がみられた。また身体的 QOL、精神的 QOL、役割/社会的 QOL の改善がみられ、ある一定の臨床効果はあると考えられた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Mitoma C, Furue M. Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes. J Dermatol Sci. 2016 Oct4. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.10.003.
2. Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Imamura T. Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. Environ Health. 2016 Sep 7; 15(1): 95.
3. Todaka T, Honda A, Imaji M, Takao Y, Mitoma C, Furue M. Effect of colestimide on the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dioxofurans, and polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. Environ Health. 2016 Jun 4;15(1):63.
4. Fukushi J, Tokunaga S, Nakashima Y, Motomura G, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Iwamoto Y. Effects of dioxin-related

compounds on bone mineral density in patients affected by the Yusho incident. Chemosphere. 2016 Feb; 145: 25-33.

2 . 学会発表

該当なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1 . 特許取得

該当なし

2 . 実用新案登録

該当なし

3 . その他

該当なし