

分担研究報告書 桂枝茯苓丸臨床試験の報告

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
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
研究協力者 宮崎 昭行 医療法人 山内診療所 診療所長

研究要旨 桂枝茯苓丸臨床試験の解析を行った。3カ月内服後に、血清一酸化窒素濃度が上昇していた。桂枝茯苓丸は血管拡張により末梢循環改善を来し、油症の様々な症状を改善する可能性が示唆された。

A . 研究目的

ダイオキシン類の毒性の大半は、芳香族炭化水素受容体 (arylhydrocarbon receptor、以下 AHR) を介して発揮される。様々な植物成分や生薬がこの AHR 活性を抑制する。漢方薬は複数の生薬から構成されており、油症の症状の緩和が期待される。桂枝茯苓丸は末梢循環を改善する効能を有する、駆“お血”剤として日常診療で使用されている。基礎的研究により、桂枝茯苓丸の生薬の一つ、ケイヒ、その主成分であるシナムアルデヒドは AHR 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ことが明らかになった¹。これを受けて、平成 27 年度に桂枝茯苓丸臨床試験を施行した。投与前後に採取した血液検体を用いて、酸化ストレス、抗酸化ストレス機構のマーカー、および一酸化窒素 (NO) 濃度の変動を検証した。

B . 研究方法

桂枝茯苓丸臨床試験は、オープンラベル単群介入試験として実施した。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、52 名の被験者に対して登録後 3 カ月間、桂枝茯苓丸 (ツムラ) 一日量 7.5 g を 2.5 g ずつ毎食前に内服した。開始時、開始 3 カ月後の血

液を採取し、血清 NO 代謝産物 (NO)、Cu/Zn-SOD、および HEL 濃度を ELISA にて、血液中 *NRF2*、*NQO1* 発現は定量化 RT-PCR にて検討した。

< 統計学的方法 >

最大の解析対象集団 (FAS) (N=52) を対象に、各々の血清濃度値、mRNA 発現について、各時点の平均値と標準偏差を求めた。また、線形混合効果モデルを用いてベースラインからの変化量について解析を行った。さらに FAS を対象に、欠測値を last-observation-carried forward (LOCF) による補完後、同様の解析を行った

(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、統計学解析、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

桂枝茯苓丸投与前 (ベースライン) と比較して、3 カ月投与後の血清 NO 濃度は上昇していた (表 1)。ベースラインの NO は中央値 (S.E.) 8.91 ppb (1.15) (range 2.24-37.43)、3 カ月後は 11.67 ppb (1.85) (range 2.24-67.20) だった。他の項目においては、投与前後に統計学的に有意な差はなかった。

D . 考察

古くから桂枝茯苓丸は末梢循環改善作用を有することが知られている。それを科学的に裏付ける知見、血小板凝集抑制作用²、血管拡張因子である NO 産生増加作用³も報告されている。さらに、近年、ヒト表皮細胞を用いた検証により桂枝茯苓丸は AHR 活性を抑制し、抗酸化機構を促進する作用も有した¹。昨年の報告で示したように、桂枝茯苓丸臨床試験において、自覚症状 VAS、生活の質(QOL)の向上がみられた。そこで、桂枝茯苓丸の作用機序を解明すべく、血清 NO 濃度、酸化ストレスを反映した項目として HEL、酸化ストレスを反映した項目として Cu/Zn-SOD、抗酸化機構の主たる転写因子 *NRF2*、および *NRF2* の標的遺伝子 *NQO1* の発現の変動を検証した。

その結果、投与前後の血清 NO 濃度の上昇が確認された。

E . 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、桂枝茯苓丸が血管拡張を誘導し、様々な油症の症状を改善するのに寄与している可能性が示唆された。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. Fuyuno Y, Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Tanaka Y, Mitoma C, Furue M. Perillaldehyde Inhibits AHR Signaling and Activates NRF2 Antioxidant Pathway in Human Keratinocytes. *Oxid Med Cell Longev* (in press).
2. Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Todaka T, Kajiwara J, Shimose T, Akahane M, Imamura T, Furue M. Current state of yusho and prospects for therapeutic strategies. *Environ Sci Pollut Res Int*

2017 Dec 1. doi:

10.1007/s11356-017-0833-1.

3. Murai M, Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kawakami Y, Furue M, Mitoma C. An endogenous tryptophan photo-product, FICZ, is potentially involved in photo-aging by reducing TGF- β -regulated collagen homeostasis. *J Dermatol Sci*. 2017 Oct 16. doi: 10.1016/j.jdermsci. 2017.10.002.

2 . 学会発表

該当なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

1. Uchi H, et al. Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2017; 85(1): 36-43.
2. Terawaki K, et al. Keishibukuryogan, a traditional Japanese medicine, inhibits platelet aggregation in Guinea pig whole blood. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 295706. doi: 10.1155/2015/295706.
3. Tomita T, et al. Effect of Keishibukuryogan, a Japanese traditional kampo prescription, on improvement of microcirculation and Oketsu and induction of endothelial nitric oxide: a live imaging study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017; 2017: 3620130. doi: 10.1155/2017/3620130