

## 潰瘍性大腸炎患者に対する青黛治療の有害事象実態調査

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 准教授  
研究協力者 杉本 真也 慶應義塾大学医学部消化器内科 特任助教

研究要旨：近年、一部の潰瘍性大腸炎患者が自己使用している生薬の青黛は、有効性が実証され注目されている一方、肺動脈性肺高血圧症などの有害事象が報告されている。本研究では全国 1164 施設へ調査票を送付し、これまで実態が明らかでなかった青黛に関する有害事象の全国実態調査、解析を行った。肝障害、腸重積、肺動脈性肺高血圧症などの実態が明らかとなり、医療者および患者は、青黛によりこれらの有害事象が生じる可能性を十分に認識し、適切な知識を得る必要があるといえる。

### 共同研究者

鈴木康夫（東邦大学佐倉医療センター）  
日比紀文（北里大学北里研究所病院）  
中村志郎（兵庫医科大学）  
飯島英樹（大阪大学）

### B. 研究方法

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班  
分担研究者・研究協力者施設、日本消化器病  
学会指導施設、計 1164 施設へ実態調査票を  
送付した。一次調査にて、以下の症例の有無  
を調査し、その後二次調査で詳細な臨床情報  
の収集を行った。

1. 青黛の現在および過去の使用歴がある UC 患者（青黛を含有する漢方薬も含める）
2. PAH、腸重積および青黛による因果関係が否定できない肝機能障害を認めたことのある患者。もしくは研究責任者が青黛による因果関係が否定できない臨床的に意義があると判断した事象。

なお、一次調査で報告された PAH の症例は肺高血圧症研究班のデータとの重複を確認の上でデータを統合した。

（倫理面への配慮）

一次調査においては、個人情報配慮不要情報のみ収集し、二次調査においては代表施設のみならず各施設の倫理委員会承認の上で患者同意のもと、代表施設で個人を特定できな

### A. 研究目的

近年、生薬である青黛の潰瘍性大腸炎（UC）に対する有効性が注目され、一部の UC 患者が自己購入・使用している。最近、多施設共同ランダム化比較試験においてその有効性が実証されたが（Naganuma et al. Gastroenterology 2018）自己購入した青黛摂取による肺動脈性肺高血圧症（PAH）、腸重積などの重篤な有害事象が複数報告されており、まだ安全性の検証が十分とは言えない。青黛は薬品ではないため、医薬品医療機器総合機構への副作用報告もなされず、有害事象発現の実態は明らかでなかった。

本研究では、オールジャパン体制で青黛の有害事象発現症例に関する実態調査票を作成、全国の医療機関への送付、回収、データ解析を行い、その情報を医師・患者へ啓蒙することを目的とした。

い形式での情報収集を行った。

### C. 研究結果

平成 29 年 6 月から平成 30 年 9 月にわたり、337 施設の UC 患者に関する実態調査を行った。49320 例の UC 患者のうち、877 例に青黛もしくは青黛を含有する漢方薬の使用歴があった。有害事象は 91 例の患者に 107 件報告され、肝障害（40 例）、消化器症状（21 例）、頭痛（13 例）、腸重積（10 例）などであった。PAH は 4 例報告され、肺高血圧症班との合算で 11 例となった。青黛の使用容量と有害事象との関連は明らかでなかった。肝障害は軽度で、可逆性であったが、腸重積は 40%の症例で手術療法を要していた。PAH は、投与期間が比較的長期間の場合に発症したが発症後に青黛の使用を中止した 7 例では症状が改善していた。青黛関連の有害事象による死亡例の報告はなかった。これらの解析結果は学会などで報告するとともに、令和元年中に英文誌上での報告を予定している。

### D. 考察

青黛の有効性は有望なものであるが、有害事象の実態が報告された。医療者は青黛を使用する患者に対して、安全面に関する適切な情報を提供し、啓蒙する必要がある。肝障害、PAH、腸重積を代表とする副作用の存在を認識し、その初期の徴候に留意することで有害事象の発生率を低減し、国民の福祉に資することに期待する。現在のところ、従来の治療薬が有効な患者は一般に使用すべきではなく、難治例に対しての、有害事象を含む十分な管理が可能な状況に限定されるべきである。今後、動物実験による機序解明、安全な投与量・期間・投与法の設定、副作用リスクマネジメントなど、さらなる研究の進展が望まれる。

### E. 結論

これまで明らかでなかった青黛の有害事象に関する本邦における実態が明らかとなった。医療者および患者は、青黛の使用により有害事象が生じる可能性を十分に認識し、適切な知識を得る必要がある。

### F. 健康危険情報

青黛を自己購入して摂取した UC 患者において、青黛の摂取と因果関係の否定できない PAH が発現した症例が複数例存在することが判明し、平成 28 年 12 月に厚生労働省より注意喚起がなされている。全国実態調査においても PAH、腸重積、肝障害などの副作用が報告され、因果関係が認められると考えられるため、その摂取時には注意を要する。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Fukuda T, Naganuma M, Kanai T. Current new challenges in the management of ulcerative colitis. Intest Res. 2019; 17(1): 36-44.

#### 2. 学会発表

1. 福田知広, 長沼 誠, 杉本真也, 南木康作, 水野慎大, 木村佳代子, 高林 馨, 井上 詠, 緒方晴彦, 岩男 泰, 金井隆典: 潰瘍性大腸炎における青黛の副作用に関する検討. 第 104 回日本消化器病学会総会, 平成 30 年 4 月 20 日
2. 長沼 誠: 炎症性腸疾患に対する青黛の有用性と今後の課題: 第 9 回日本炎症性腸疾患学会学術集会, 平成 30 年 11 月 22 日
3. 杉本真也, 長沼 誠, 福田知広, 南木康作, 水野慎大, 木村佳代子, 高林 馨, 井上 詠, 緒方晴彦, 岩男 泰, 金井隆典: 潰瘍性大腸炎患者に対する青黛の現状の位置付け. 第 15 回日本消化管学会総会, 平成 31 年 2 月 1 日

### 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