

## 分担研究報告書

### 油症認定患者の各種症状に対する桂枝茯苓丸の有効性に関する検討

研究分担者 貝沼 茂三郎 富山大学附属病院和漢診療科 特命教授

**研究要旨** カネミ油症患者に対する桂枝茯苓丸の臨床研究を後方視的に有効群（27例）、無効群（15例）の2群に分けて比較検討を行った。その結果、有効群では全身倦怠感、皮膚症状ならびに呼吸器症状に関して3ヶ月後に無効群と比較して有意な改善が認められた。QOLに関して有効群において心の健康に関する項目が有意に上昇していた。また実態調査においても桂枝茯苓丸が倦怠感に有効だったと答えた回答が単独投与群で5/11（45.5%）であったことから、カネミ油症患者の倦怠感に桂枝茯苓丸は検討すべき方剤になるのではないかと考えられた。

#### A. 研究目的

1968年にダイオキシン類が混入した食用油を摂取した住民に様々な症状が出現した（油症事件、以下油症）。患者は塩素瘡瘡や色素沈着などの皮膚症状、痰や咳などの呼吸器症状、しびれや頭重などの神経症状、全身倦怠感など多彩な症状を発症した。油症の様々な症状には、これまでに多くの対症療法が行われてきたが、明確な有効性が証明されたものはない。また油症発生以来すでに50年以上経過したが、いまだに患者のダイオキシン類血中濃度は一般住民より高値で、患者は様々な症状に苦しんでいる。患者に残存する症状の多くがダイオキシン類、とくに2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (2,3,4,7,8-PeCDF)の血液中濃度と相関を示すが、ダイオキシン類の排泄を促進させるために、高脂血症剤であるコレステミドや食物繊維などが投与されてきた。しかし症状の改善にはいたらず、現在まで治療薬として確立したものはない。ダイオキシン類の毒性は主にアрил炭化水素受容体 (AhR) を介して発揮され、慢性の曝露で患者体内は酸化ストレス状態にあると考えられる。それに対して桂枝茯苓丸の構成生薬の一つである桂皮、およびその主成分がAhR活性を阻害し、抗酸化ストレス作用を有する知見が報告されている (Uchi H,

et al., 2017)。そのデータを背景に三苦らは桂枝茯苓丸の油症患者に対する治療効果の研究を行い、桂枝茯苓丸が症状軽減の治療薬の一つになり得ると報告した (Mitoma C, et al., 2018)。そこで今回我々はその先行研究で2015年7月22日から2015年12月11日までに登録された患者の中で桂枝茯苓丸の効果判定ができた認定油症患者を対象に桂枝茯苓丸の更なる有効性を検討することを目的に後方視的な研究を行うこととする。また平成25年度と令和2年度のカネミ油症患者健康実態調査結果を比較すると、漢方薬内服中の患者が129/1443(8.94%)から180/1362(13.2%)まで増加し、先述の三苦らの報告もあり、特に桂枝茯苓丸内服患者が増加していた。そこで令和4年度は実態調査のアンケート項目に桂枝茯苓丸を含めて漢方薬内服に関する項目を追加し、その有用性に関してさらに検証することとする。

#### B. 研究方法

油症認定患者の各種症状に対する桂枝茯苓丸の治療効果に関する検討で、2015年7月22日から2015年12月11日までに登録された全症例（52例）のうち、桂枝茯苓丸の効果判定をできた42例を対象として検討を行う。

桂枝茯苓丸の効果判定は油症認定患者のし、それ以外を無効とした。有効群、無効群の2群に分けて背景因子、主要評価項目および副次的評価項目について比較検討を行う。

(主要評価項目)：末梢神経、皮膚、呼吸器症状、全身倦怠感に関するVAS値

(副次的評価項目)：SF-36により定量的に評価されたQOL (Quality Of Life)、血液中酸化ストレスおよび抗酸化ストレスマーカー値

統計解析方法：2群間の比較には統計解析ソフトJMP ver16を用いて共分散分析を行う。

また令和4年度は実態調査のアンケート項目に漢方薬内服に関する項目を追加し

(表1)、その結果からカネミ油症患者に対する漢方治療の有用性に関して検証する。

(倫理面への配慮)

この臨床研究は富山大学附属病院倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1). 桂枝茯苓丸の有効性に関する後ろ向き研究

油症認定患者の各種症状に対する桂枝茯苓丸の治療効果に関する検討で2015年7月22日から2015年12月11日までに登録された全症例(52例)のうち、桂枝茯苓丸の効果判定ができた42例の中で問診から有効群(27例)、無効群(15例)とした。また有効群では全例が3ヶ月の観察期間終了後も桂枝茯苓丸の内服を継続していた。また、有効群、無効群の2群間では背景因子(年齢、性別、BMIおよび直近の2,3,4,7,8-PeCDF値)に関して差は認められなかった(表2)。主要評価項目におけるVASの変化量は全身倦怠感、皮膚症状ならびに呼吸器症状に関して3ヶ月後に無効群と比較して有効群で有意な改善が認められた(表3)。また副次的評価項目で

あるSF36によるQOL評価では8つの下位尺度の中で活力に関する項目で1ヶ月後に有効群で無効群と比較して有意な上昇が認められた。また心の健康に関する項目では1ヶ月、3ヶ月ともに有効群で無効群と比較して有意な改善が認められた(表4)。

一方で、血液中酸化ストレスおよび抗酸化ストレスマーカー値に関しては両群間に差は認められなかった。

### 2) 漢方薬の有用性に関する実態調査

令和4年度実態調査の結果、全回答1314名中220名がなんらかの形で漢方薬を服用していた(16.7%)。服用していた漢方薬は多い順に芍薬甘草湯、大建中湯、桂枝茯苓丸、葛根湯、八味地黄丸/牛車腎気丸の順であった。芍薬甘草湯は60人が服用し、単独服用は40名だった。単独服用40名中31名がこむら返り、9名が手足のしびれに有効とのことだった。大建中湯は21名が服用し、単独服用は13名だった。13名中10名が便秘、5名が腹痛に有効とのことだった。また桂枝茯苓丸は20名が服用し、単独服用は11名だった。11名中5名が倦怠感に有効とのことだった。

漢方薬の服用により改善した症状としてはこむら返り(64名)、便秘(42名)、倦怠感(37名)、手足のしびれ(33名)、痛み(31名)、冷え(23名)、咳(18名)などであった。しかし前述した芍薬甘草湯、大建中湯、桂枝茯苓丸以外にそれぞれの症状改善に特に有用な処方では認められなかった。

## D. 考察

今回の後方視的検討でアンケート結果から何らかの症状が改善した症例が27例(64.3%)と高い結果であり、QOL評価の下位尺度において、特に心の健康に関する項目が1か月後から有効群で無効群と比較して有意に改善していた。また我々はこれまでにカネミ油症患者を対象として行

った舌診の研究で全員に舌裏静脈の怒張が認められたことを報告している (Kainuma M, et al., 2021)。舌裏静脈怒張は漢方医学的には瘀血を示唆する重要な所見の一つである。本研究で桂枝茯苓丸の有効例が多かったことと併せてカネミ油症患者の漢方医学的病態としては瘀血の病態が中心ではないかと考えられた。桂枝茯苓丸投与で改善がみられた心の健康や全身倦怠感(漢方医学的にはまず気の異常(気とは目に見えないが生命活動を営む根源的なエネルギーと定義)を考えるが、本年度行った実態調査の結果でも桂枝茯苓丸単独内服中の患者で約 46% (5/11) の患者で倦怠感が軽減していることから油症患者が訴える全身倦怠感に対しては瘀血の病態と考えて桂枝茯苓丸を第一選択薬としてよいのではないかと考えられた。

また桂枝茯苓丸はカネミ油症患者の手足のしびれ、痛みには効果が低いこともわかった。一方で、今回の実態調査結果から、こむら返りに最も使用されている芍薬甘草湯が単独投与されていた 40 名のうち 9 名 (22.5%) で手足のしびれ、痛みには効果があったと回答していたことから油症患者の手足のしびれ、痛みには芍薬甘草湯が有用である可能性が考えられた。芍薬甘草湯はこれまでしびれ・痛みには有用であることが報告されている (山本, 2001; 山口, 他, 2003)。そこで桂枝茯苓丸がしびれ・痛みには効果がなかった場合、芍薬甘草湯を試してみる価値はあると考える。

また今回の実態調査の結果からこれまでの実態調査よりも漢方薬を服用している患者がさらに増加していることがわかった。しかし漢方薬を服用していない油症患者の中にも漢方治療が有用な患者がいると推測される。そこで今後漢方治療に対するより詳細な意識調査を行い、カネミ油症患者に対して漢方治療をより有効に活用するための検討課題を抽出し、分析して

いくことでより高いレベルで漢方薬を油症患者に役立てるための方略を検討していきたい。

我々の研究にはいくつかの limitation がある。研究対象の症例はいずれも研究観察期間中、桂枝茯苓丸以外の漢方薬の服薬もなく、全例でコンプライアンスも良好であった。また桂枝茯苓丸の効果判定として VAS や SF36 による QOL 評価といった客観的な指標を用いていたが、今回の研究が後方視的な研究であること、またレスポナーの判定を自覚症状の改善で行ったことから客観性にかける部分がある。

## E. 結論

後方視的研究ならびに実態調査の結果からカネミ油症患者に対する桂枝茯苓丸の有用性を再確認できた。またカネミ油症患者に対して桂枝茯苓丸も含めて漢方治療の有用性についてさらなる研究を推進していきたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 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

## 参考文献

1. Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, et al. Inhibition of aryl hydrocarbon

receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes.

J Dermatol Sci. 2017;85:36-43.

2. Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, et al. Current state of yusho and prospects for therapeutic strategies. Environ Sci Pollut Res Int. 25. 16472-80.

3. Kainuma M, Mitoma C, Tsuji G, et al. The Association between Objective Tongue Color and the Static Blood Findings of Yusho Patients. Asian J. Complementary Altern. Med. 2021;9:89-97.

4. 山本嘉一郎：しびれ・痛みに対する漢方薬の有用性. Medical ASAHI. 2001, 30:73-74.

5. 山口正明, 増田周司, 塚本久子, 他. 脳血管障害後遺症における疼痛, しびれ感に対する芍薬甘草湯の治療効果. 痛みと漢方. 2003, 13:103-107.

表1：令和4年度カネミ油症実態調  
(漢方薬に関する追加質問)

質問11	漢方薬をのんでいますか?	0. 記載なし(症候不明) 1. 定期的に内服 2. 症状があるとき 3. 飲んでいない 4. その他		
質問12	内服中の漢方薬	1. 芍薬甘草湯 2. 桂枝茯苓丸 3. 大建中湯 4. その他		
	効果があった症状	1. こむら返り 2. 手足の痺れ 3. 喉 4. 倦怠感 5. 腰痛 6. 腰痛以外の痛み 7. 便秘・下痢 8. 不眠 9. 冷え 10. 皮膚症状 11. その他	効果がなかった症状	1. こむら返り 2. 手足の痺れ 3. 喉 4. 倦怠感 5. 腰痛 6. 腰痛以外の痛み 7. 便秘・下痢 8. 不眠 9. 冷え 10. 皮膚症状 11. その他 空欄(記載なし)

表2：患者背景

患者背景		
	有効群 (27例)	無効群 (15例)
性別 (男/女)	10/17	10/5
年齢 (歳)	66.9 ± 10.4	68.3 ± 11.1
BMI (kg/mm <sup>2</sup> )	22.9 ± 3.2	24.2 ± 2.2
血中PeCDF濃度 (pg/g lipid)	197.1 ± 262.0	134.4 ± 239.6

表3：VASのベースラインからの変化量  
(有効群と無効群の比較)

項目	時期	CFB	S.E.	p-value	95% CI	
					Lower	Upper
全身倦怠感/疲れやすさ	1ヶ月	-0.18	0.34	0.6	-0.86	0.5
	3ヶ月	-0.67	0.3	0.03	-1.27	-0.06
末梢神経/痛み・しびれ	1ヶ月	-0.07	0.32	0.84	0.71	0.58
	3ヶ月	-0.56	0.34	0.11	-1.25	0.14
皮膚/にきび・できもの	1ヶ月	-0.11	0.27	0.7	0.66	0.45
	3ヶ月	-0.44	0.18	0.02	-0.8	-0.08
呼吸器症状/せき・たん	1ヶ月	-0.5	0.29	0.09	-1.09	0.08
	3ヶ月	-0.98	0.27	<0.001	0.73	-0.33

CFB: Change From Baseline, S.E.: Standard Errorを表す

表4：SF36の下位尺度におけるベースラインからの変化量 (有効群と無効群の比較)

項目	時期	CFB	S.E.	p-value	95%CI	
					Lower	Upper
身体機能	1ヶ月	0.58	1.97	0.771	-3.41	4.57
	3ヶ月	2.37	1.75	0.184	-1.17	5.92
日常役割機能 (身体)	1ヶ月	0.82	2.57	0.751	-4.44	6.01
	3ヶ月	1.67	3.4	0.626	-5.22	8.56
体の痛み	1ヶ月	-0.57	3.11	0.857	-6.86	5.73
	3ヶ月	-2.09	3.14	0.509	-8.45	4.26
活力	1ヶ月	5.3	2.34	0.029	0.56	10.04
	3ヶ月	1.39	3.08	0.654	-4.84	7.63
日常役割機能 (精神)	1ヶ月	3.42	3.06	0.27	-2.77	9.61
	3ヶ月	1.04	2.69	0.7	-4.39	6.48
心の健康	1ヶ月	4.33	1.87	0.026	0.55	8.11
	3ヶ月	5	1.9	0.012	1.15	8.86

CFB: Change From Baseline, S.E.: Standard Errorを表す