

2017年11月28日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

藍色の染料が潰瘍性大腸炎の治療に有効であることを実証 —今後の安全性検証と新規治療法の開発に期待—

慶應義塾大学医学部内科学（消化器）教室の金井隆典教授、長沼誠准教授らを中心とした全国 33 施設の多施設共同研究グループは、植物由来の染料が活動性の潰瘍性大腸炎の治療に有効であることをプラセボ（偽薬）対照臨床試験において科学的に実証しました。

この藍色の染料は青黛（せいたい）と呼ばれる生薬で、これまでに金井教授らは青黛の経口投与が活動期の潰瘍性大腸炎患者において、従来の治療薬と異なる仕組みで高い有効性を示す可能性を、少数例の単施設研究で示唆してきました。本研究では青黛の用量を段階的に設定した、プラセボ（偽薬）を含む臨床試験で、青黛は 70～81%という高い有効性を示しました。

本研究で青黛の高い有効性が示されたため、今後さらなる動物実験を含む研究を行い、安全に使用できるよう治療開発を推進していきます。

この成果は、今後の潰瘍性大腸炎の完治を目指した病態の解明と、新規治療法開発への確かな道筋になることが期待されます。今回の研究成果は、2017年11月22日（米国東部時間）米科学誌である『Gastroenterology』のオンライン速報版に掲載されました。

なお、本研究とは異なりますが、インターネットなどの不確かな情報をもとに青黛を個人入手し、民間療法として使用する潰瘍性大腸炎患者の存在が問題視され、本研究と関連なく青黛を内服した患者が肺動脈性肺高血圧症を発症した事例を受けて、厚生労働省は、自己判断で青黛を摂取せず必ず医師に相談するよう患者を指導すること等について平成 28 年 12 月 27 日に各関係学会等へ注意喚起しました。

本研究グループが行ったものは、安全性、有効性を評価することを目的とした試験であり、患者が自己判断で青黛を使用すべきではないと考えていますが、この注意喚起後、安全性を最優先し、本臨床試験を中断の上、結果を公表したものです。

1. 研究の背景と概要

1) 背景

潰瘍性大腸炎は大腸に慢性の炎症が起こる、血便や下痢、腹痛を主症状とする原因不明の炎症性腸疾患です。日本には現在 16 万人以上の患者がおり、近年増加の一途をたどっています（厚生労働省「衛生行政報告例」）。5-アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド薬、免疫調節薬といった基本治療薬に加え、近年、抗 TNF α 抗体製剤（注 1）などの登場によりその治療成績は大きく改善しました。しかし、これらの治療で改善しない患者は大腸全摘術を

余儀なくされており、新たな治療法の開発が望まれています。

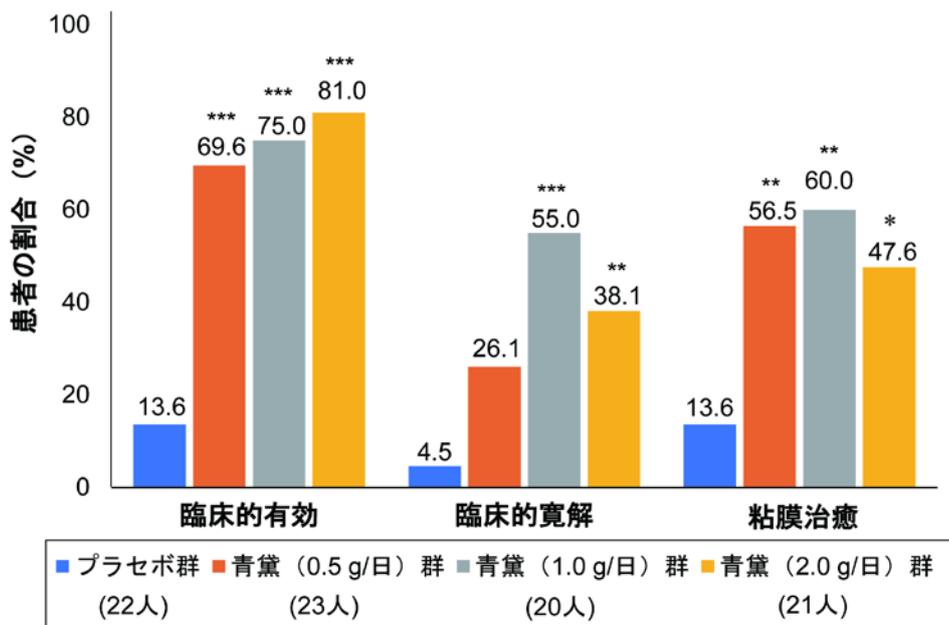
青黛（せいいたい）はリュウキュウアイ、アイなどの植物から抽出した粉末の生薬で、日本でも染料（藍）や健康食品などとして用いられてきました。中国では、古くから潰瘍性大腸炎に対して青黛を含む漢方薬が用いられていましたが、その有効性や安全性に関して十分な科学的検証はなされていませんでした。近年、日本でもインターネット情報や噂、口コミなどの不確かな情報をもとに難治例を中心とした一部の潰瘍性大腸炎患者が個人の判断で青黛を自己購入したり、民間療法として使用されたりしているという現状が問題視されています。

金井隆典教授らを中心とする研究グループは、青黛に含まれるインジゴ、インジルピンといった成分が粘膜治癒を促進する物質として最近の基礎研究で世界的にも注目を集めているインドール化合物（注 2）であるという点に着目しました。これまでに潰瘍性大腸炎患者さんに対する青黛の有効性・安全性を検証する単施設での予備臨床試験を行ってきました。青黛は、従来の治療薬に反応しなかった難治例を含めて約 7 割に有効で、内視鏡において劇的な改善を認めた例もあり、有望な代替治療薬の候補になりうると考えられました。一方で、肝機能障害などの副作用もみられ、安全な投与用量の設定を含むさらなる検証のため、次の段階として潰瘍性大腸炎患者さんに対する青黛の有効性・安全性を検証したプラセボ（偽薬）との比較を含む臨床試験を行いました。

2) 研究の概要

金井隆典教授、長沼誠准教授らを中心とした全国 33 施設の多施設共同研究グループは、中等症以上の活動期潰瘍性大腸炎患者 86 名を、治療薬（0.5 g/日、1.0 g/日、2.0 g/日）もしくはプラセボ（偽薬）の 4 群に無作為に割り付け、カプセル化した青黛を 8 週間経口投与しました。その結果、有効率はプラセボ（偽薬）群で 13.6%であったのに対して、治療薬群では 69.6%（0.5 g/日）、75.0%（1.0 g/日）、81.0%（2.0 g/日）と有意に高率でした。また、症状消失を示す臨床的寛解率、粘膜治癒率（内視鏡的寛解率）も、治療薬群でプラセボ（偽薬）群よりも高率でした（図 1）。

【図 1】



青黛の 8 週間の治療は、潰瘍性大腸炎患者で高い有効性を示した

*はプラセボに比べて差が統計学的に有意であることを示す。

今回の臨床試験期間中に重篤な有害事象は認めませんでした。治療関連有害事象として、軽度の一過性肝障害、頭痛、胃痛・腹痛、嘔気が5%以上の患者さんに観察されました。

なお、本研究とは異なり、インターネットなどで自己購入した青黛を長期に多量に服用した潰瘍性大腸炎患者において、青黛の服用と因果関係の否定できない肺動脈性肺高血圧症の発現症例が複数存在すること等が判明したことを受けて、厚生労働省は、平成28年12月27日に関係学会等に対して、潰瘍性大腸炎患者が自己判断で青黛を服用することないよう注意喚起を行いました。肺動脈性肺高血圧症とは、心臓から肺に血液を送るための血管（肺動脈）の圧力（血圧）が異常に上昇する病気で、心臓に多大な負担がかかった結果、全身への酸素供給がうまくいかなくなる難病の1つです。

この注意喚起後、本研究は、患者の安全性を最優先し、当初120例の予定を、試験責任者（医学部 金井隆典教授）の判断で86例の登録で中断しましたが、プラセボ（偽薬）群に比べて、統計学的に有意に高い有効性が示されました。また青黛の治療により、腸内細菌叢が変化することも示唆されました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

既存の薬剤と効果の仕組みが異なる青黛が、潰瘍性大腸炎患者さんに高い有効性を示したことから、今後の新規治療薬の開発が期待されます。一方で、安全性の面での懸念があり、現段階では患者の自己判断で一般的に使用する治療として青黛は推奨できません。現在、厚生労働省研究班（班長：金井隆典教授）でのさらなる安全性の検証をすすめています。今後、動物実験を含む研究をさらに行い、安全に使用できるよう治療開発を推進していきます。

今回の成果によって、今後、潰瘍性大腸炎の病態解明や、青黛の有効成分を用いた新しい潰瘍性大腸炎の治療法の開発が期待されます。

3. 特記事項

本研究は、福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル：Efficacy of Indigo naturalis in a Multicenter Randomized Controlled Trial of Patients with Ulcerative Colitis

タイトル和訳：潰瘍性大腸炎患者に対する多施設ランダム化対照試験での青黛の有効性

著者名：長沼誠、杉本真也、光山慶一、小林拓、吉村直樹、大井秀久、田中信治、安藤朗、大宮直木、三枝慶一郎、山本隆行、諸星雄一、市川仁志、松岡克善、久松理一、渡辺憲治、水野慎大、須田互、服部正平、福田真嗣、平山明由、阿部貴行、渡辺守、日比紀文、鈴木康夫、金井隆典（INDIGO 研究グループ）

掲載誌：Gastroenterology オンライン版

【用語解説】

（注1）抗TNF α 抗体製剤：炎症に深く関与しているTNF α の働きを抑えるために開発された抗体製剤を指す。日本では、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブが潰瘍性大腸炎患者に対する治療薬として承認されている。高い有効性を示すが、薬剤アレルギー、二次無効（当初は有効だが効果が減弱していく）、高額な医療費などが問題となり、新規治療薬の開発が望まれている。

る。

(注 2) インドール化合物：インドール環を構造式に含む化合物を指す。キャベツやブロッコリーなどの緑黄色野菜にも多く含まれる。必須アミノ酸であるトリプトファンは腸内細菌により分解されてインドール化合物を産生する。インドール化合物は、腸管内に存在する 3 型自然リンパ球の芳香族炭化水素受容体を活性化し、インターロイキン 22 (IL-22) というサイトカインの産生を促すことが知られている。IL-22 は上皮粘膜の再生を促すことが知られ、潰瘍性大腸炎患者の上皮粘膜の再生という異なる機序での治療が期待されている一方、これまで IL-22 を介した治療薬は開発されていなかった。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部内科学（消化器）教室
教授 金井 隆典（かない たかのり）
TEL：03-5843-7090 FAX：03-3353-6247
E-mail: takagast@keio.jp

慶應義塾大学医学部内科学（消化器）教室
准教授 長沼 誠（ながぬま まこと）
TEL：03-5363-3790 FAX：03-3353-6247
E-mail: nagamakoto@keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学
信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612
E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>
※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。