

潰瘍性大腸炎治療における青黛、および青黛を含有する漢方薬に関するコンセンサスステートメント

公開日 2022 年 11 月 21 日

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（久松班）

作成者一覧

島田史恵¹、吉松裕介¹、筋野智久²、杉本真也¹、飯島英樹³、片岡雅晴⁴、長沼誠⁵、金井隆典¹、
久松理一⁶

¹慶應義塾大学 医学部内科学（消化器）

²慶應義塾大学 医学部内視鏡センター

³大阪警察病院 消化器内科

⁴産業医科大学 第2内科学講座

⁵関西医科大学 内科学第三講座

⁶杏林大学 医学部消化器内科学

潰瘍性大腸炎に対し青黛および青黛を含有する漢方薬を使用する際の消化器内科医としてのコンセンサスステートメントとして下記を提案する。

青黛および青黛を含有する漢方薬の投与および投与を希望する患者に対しては、起こりうる有害事象について十分に説明する。

有害事象が発生した際は基本的には中止が推奨される。ただし、軽度の肝障害や軽微な症状についてはその限りでなく、主治医の管理下での継続も選択となる。

肺動脈性肺高血圧症（PAH）については、消化器内科医が症状や所見から診断することは困難であり、8週を超えて青黛および青黛を含有する漢方薬を投与する際は、PAHに関わりが深い適切な科（循環器内科、呼吸器内科）と連携をとることが望まれる。

解説

① 潰瘍性大腸炎およびその治療について

潰瘍性大腸炎は持続性・反復性の下痢・粘血便・腹痛を主症状とし、再燃寛解を繰り返す大腸の慢性炎症性疾患で、直腸から連続性・びまん性に大腸粘膜の炎症をきたす。現在日本では20万人を超える患者がおり、その数は最近20年間で約3倍と、増加の一途を辿っている¹。海外においても欧米諸国のみならず近年は中国などの隣国においても同様に増加傾向にある²。20～40歳代の社会的活動性の高い時期をピークとして発症し、生涯を通じて再燃と寛解を繰り返すため、病状によって進学の断念や失業・休業などを余儀なくされることがある。このように、患者個人の生活の質を低下させるだけでなく、社会的にも働き手の喪失、医療費負担の増大など、大きな損失となる。潰瘍性大腸炎の病因として、遺伝的素因、環境因子、腸管免疫、腸内細菌のなどの因子が複合的に関与して発症する、と考えられているが、その発症についての病態解明はなされておらず、根治治療はないが、免疫統御療法が治療の中心になっている。

潰瘍性大腸炎に対する寛解導入療法は、重症度(軽症：①排便回数1日4回以下・②顕血便半分以下・③発熱なし(37.5℃未満)・④頻脈なし(90/分未満)・⑤貧血なし(ヘモグロビン10g/dl超)・⑥赤沈・CRP正常、重症：①排便回数1日6回以上・②顕血便大部分が血液・③発熱あり(37.5℃以上)・④頻脈あり(90/分以上)・⑤貧血あり(ヘモグロビン10g/dl以下)・⑥赤沈30mm/h以上、またはCRP3.0mg/dl以上

の基準のうち、①及び②の他に全身症状である③または④のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目以上満たすもの、中等症：軽症・重症以外)に応じて選択される。軽症から中等症の患者では5-アミノサリチル酸製剤、中等症から重症の症例に対してはステロイドが第1選択となる。潰瘍性大腸炎の活動期の患者のうち、約30%の症例は5-アミノサリチル酸製剤に反応せず、ステロイドを使用した約40%の症例は、ステロイドに反応しないステロイド抵抗例、もしくはステロイド減量に伴って再燃するステロイド依存例となる。ステロイド抵抗例・依存例は、いわゆる難治性潰瘍性大腸炎と呼ばれている。この難治性潰瘍性大腸炎に対して、2000年に血球成分除去療法、2009年にカルシニューリン阻害薬であるタクロリムス、抗TNF α 抗体としては2010年にインフリキシマブ、2013年にアダリムマブ、2017年にゴリムマブ、さらに、2018年にはJAK阻害剤のトファシチニブ、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤のベドリズマブ、2020年には抗IL-12/23p40抗体のウステキヌマブ、2022年にはJAK阻害剤のフィルゴチニブ、ウパダシチニブ及び $\alpha 4$ インテグリン阻害剤のカロテグラストが保険適応となった。

これらの難治性潰瘍性大腸炎に対するタクロリムス³・抗TNF α 抗体製剤（インフリキシマブ⁴、アダリムマブ^{5,6}、ゴリムマブ⁷）・JAK阻害剤（トファシチニブ⁸・フィルゴチニブ⁹・ウパダシチニブ¹⁰）・ベドリズマブ¹¹・ウステキヌマブ¹²・カロテグラスト¹³は、placeboとのrandomized clinical trialにて、難治性潰瘍性大腸炎に対する有効性が示されている。しかし、上記治療法においても有効性が見出せない患者が一定数存在する。

② 潰瘍性大腸炎への青黛の有用性について

青黛は古来中国から使用されてきた生薬であり、消化器症状に対しても使われるようになったことは、紀元900年頃の書物、『開宝本草』に記されており、以後、中国では民間療法としては普及していた。この青黛を含むシレイサンが本邦に初めて導入されたのが1980年代で、その後、青黛が潰瘍性大腸炎に対して有効であることがインターネットや口コミで広まり、自己購入などで使用されはじめた。生物学的製

剤や低分子化合物による免疫統御療法がその中心的役割を担う既存の高額な潰瘍性大腸炎治療薬と比較して、青黛は後述 (3) するように異なる機序が想定されている。また青黛は染料や健康食品などとして流通していることから非常に安価であり、医療経済上の優位性がある。

しかし、青黛はその有効性についてエビデンスが存在せず、2010年代から数々の臨床研究が行われた。

試験薬	剤形	投与量	試験デザイン	治療期間	報告年度	報告者
シレイサン	坐剤	0g,0.1g/日	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	2週間	2012	Fukunaga ら ¹⁴
シレイサン	注腸	1g/60mL/日(vs デキサメサゾン注腸)	実薬対照二重盲検ランダム化比較試験	8週間	2013	Zhang ら ¹⁵
青黛	粉末	2g/日	後ろ向き研究	4ヶ月	2013	Suzuki ら ¹⁶
青黛	ゼラチンカプセル	2g/日	非対照非盲検試験	8週間	2016	Sugimoto ら ¹⁷
青黛	ゼラチンカプセル	0g,0.5g,1g,2g/日	多施設プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	8週間	2018	Naganuma ら ^{18,19}
青黛	坐剤	0.05g/日	非対照非盲検試験	4週間	2020	Yoshimatsu ら ²⁰

Fukunaga らは青黛を含んだシレイサン坐剤の2週間投与により46%の症例で寛解導入され、プラセボ群(0%)に比べ高い有効率を示したことを報告した¹⁴。またZhang らはシレイサン注腸がデキサメサゾン注腸と同等の効果が得られたことを報告した¹⁵。Suzuki らは潰瘍性大腸炎患者9名に青黛を経口投与し、4ヶ月の投与でclinical activity indexの低下が認められたことを後ろ向きに解析して報告している¹⁶。この報告は潰瘍性大腸炎に対して青黛を経口で単独投与した際の有効性と安全性を報告した内容であるが、潰瘍性大腸炎に対する青黛の適正量についてはこれまで不明であった。そこで、青黛は粉末であり、正確に投与量を決めて摂取することが容易ではないことより、慶應義塾大学病院では粉末の青黛をカプセル化して潰瘍性大腸炎患者に対する有効性と安全性を前向きに探索的に検討する研究を行った¹⁷。本試験は1カプセル250mg含有のカプセルを作成し、活動性潰瘍性大腸炎20例を対象に1日2g(1回1g、1日2

回) の青黛を 8 週間投与し、安全性と有効性を検討した。うち 5 例は抗 TNF α 抗体製剤の 2 次無効例で試験直前まで使用していた症例であった。また 60% の症例は慢性持続型の症例であった。このような難治性潰瘍性大腸炎を中心とした症例に対して臨床試験を行い、寛解導入率が 30%、有効率が 65% と高い有効性を確認した。また 55% で投与後に粘膜治癒 (Mayo 内視鏡スコアで 1 以下) が確認された。

この結果を踏まえ、多施設二重盲検ランダム化比較試験(RCT)において科学的に青黛の有効性を検証した¹⁸。86 例を対象とし、主要評価項目の治療 8 週における臨床的奏効率 (ITT 解析) は、プラセボ 13.6%、青黛 (0.5 g/日) 69.6%、青黛 (1.0 g/日) 75.0%、青黛 (2.0 g/日) 81.0% で青黛が統計学的有意に有効であることが科学的に示された。臨床的寛解率は、プラセボ 4.5% に対し、青黛 (1.0 g/日) 55.0%、青黛 (2.0 g/日) 38.1%、粘膜治癒率はプラセボ 13.6% に対し、青黛 (0.5 g/日) 56.5%、青黛 (1.0 g/日) 60.0%、青黛 (2.0 g/日) 47.6% と、高い有効性を示した。また、さらなる解析で、ステロイド及び抗 TNF α 抗体製剤の奏功しない症例に対しても青黛が有効であることが明らかとなった¹⁹。

③ 青黛の作用機序について

芳香族炭化水素受容体(Aryl hydrocarbon receptor; (AhR))に対するリガンドをその主成分とする青黛は、既存の免疫統御療法と異なり、粘膜上皮細胞の再生を促す画期的な治療法に繋がる可能性がある²¹。実際に、マウス潰瘍性大腸炎モデル (dextran sulfate sodium (DSS)腸炎) において、AhR リガンド同様に腸管粘膜固有層で自然リンパ球 (IL-22⁺ILC3) を増加させて病状を軽減することが示されている²²。また、青黛は、上皮の AhR シグナルを介して特徴的な制御性 T 細胞 (Helios⁺Gzma⁺CD103⁺Tregs) を大腸特異的に増加させて、大腸粘膜の恒常性を維持する可能性についても報告している²³。

④ 青黛の安全性について

○有害事象に関する実態調査

青黛は前述の RCT において重篤な有害事象を認めなかったが、軽度の一過性肝障害、頭痛、胃痛・腹痛、嘔気が 5%以上の患者に観察された。また肝機能障害は実薬を投与された 64 例中 10 例で認められたが、6 例は試験期間中、4 例は試験終了後に自然に軽快しており、可逆的な有害事象であると考えられた。

2016 年 12 月末に、自己購入した青黛内服による肺動脈性肺高血圧症（PAH）の発生例が複数報告されたという注意喚起が厚生労働省からなされた。前述の RCT では青黛の投与期間 8 週間の中で PAH の発生は確認されなかったが、患者の安全性を優先して、試験は途中で中断となった。PAH 発症例の報告では比較的高用量とされる 2 g/日以上 of 青黛を 13 か月と長期間内服していた²⁴。また、2017 年度に行った有害事象実態調査においても PAH は長期服用例で生じることが明らかとなり、高用量・長期間の内服については十分に危険性を認識する必要があると考えられた²⁵。

2020 年より難治性炎症性腸疾患障害に関する調査研究（久松班）において、日本肺高血圧・肺循環学会研究班の協力体制のもと、2017 年度の青黛有害事象調査に参加した 337 施設を中心に、有害事象報告を受けたのちに青黛を使用している患者が新規もしくは継続的に存在したか 1 次調査を行った。青黛及び青黛含有の漢方を 79 施設、409 名の患者が使用しており、その大半が 8 週を超えて（長期投与）使用を継続している結果であった。次に、2 次調査として、実際の介入内容（各種検査）や介入頻度、有害事象出現時の対応法につき 75 施設にアンケートを送付し、42 施設、計 148 人より回答を得た。血液検査はほぼ全例（3 ヶ月以内 98%の施行率）で行われている一方で、胸部 X 線や心電図、心エコー検査は約 77%が未施行という結果であった。さらに有害事象は 29 人で、肝障害が 23 人と最も多く見られたが、肝障害例においては、青黛の使用は継続されていた。一方で PAH、腹痛、嘔気、頭痛、非特異的腸炎を認めた症例においては青黛は中止されていた。

○青黛と PAH の関連性について

ラット実験的 PAH モデルを用いた研究により、青黛による PAH 誘発機序は、肺動脈血管内皮細胞での AhR を介した CYP1A1 の活性化であることが明らかになった。一方で、ヒト潰瘍性大腸炎患者への青黛投与相当量をラットに 12 週投与しても PAH を引き起こさないことも判明した²⁶。さらに、国立循環器病研究センターからも、青黛が血管内皮細胞及び、骨髄由来の免疫細胞の双方を活性化することで PAH を誘発することが報告されている²⁷。

⑤ 消化器内科医として、青黛、および青黛を含有する漢方薬の投与および投与を希望する患者を診察する

際の注意点

○有害事象についての患者への説明の実態

2017 年度の青黛の有害事象報告後に、令和 2 年度に新規に実施した有害事象実態調査（全 191 施設 426 例）において、8 週を超える長期投与例が 418 例と 98%を占めていた。また、青黛、および青黛を含有する漢方薬投与開始前に説明されている有害事象として PAH については 7 割を超えていたものの、肝障害や腸重積については半分以下という実態であった。

以上の実態調査の結果を踏まえ、患者との対話において以下を推奨する。

○青黛内服による有害事象についての患者への説明の必要性

有害事象の実態としては、長期投与例に限定して報告のあった PAH(5 例)をはじめ、投与期間に関係なく発症する有害事象として、比較的頻度の高い肝障害(28 例)や治療を要する可能性のある腸重積 (2 例)については改めて注意喚起が必要であり患者に向けて説明の必要性がある。また、以前から知られている

非特異的腸炎、腹痛、嘔気、下痢、頭痛の他、膵炎や心原性脳梗塞の報告が1例ずつあった。いずれも因果関係は不明だが、青黛、および青黛を含有する漢方薬の投与を開始する前に説明が望ましく、担当医師は上記の副作用が起きうることを把握しておく必要がある。

○有害事象早期発見のための検査頻度及び使用期間についての推奨

検査頻度については、肝障害は、使用開始後早期に発生することがあり来院毎の血液検査が望ましい。PAH関連の検査（胸部X線・心電図・心エコー検査）による早期発見が困難であるため、診察時に呼吸器症状を聴取し、有症状の際には青黛使用の中止を勧め、肺高血圧症の専門医へのコンサルテーションをする。また、PAHは長期使用例に限定して報告があるため、使用期間の把握をした上で、原則2ヶ月程度で使用の中止を勧め、寛解維持を目的とした漫然とした長期使用は避けるべきである。やむを得ず長期使用となる症例については、肺高血圧症の専門医と綿密な連携が望ましい²⁸。

○患者および医療者による有害事象についての対応法

有害事象のうち、PAH、腸重積においては速やかに、減量および中止の対応が望ましい。肝障害は本実態調査において29例中、現行量継続20例、減量6例、中止3例の対応がとられていたが、長期的な安全性については不透明であるため、定期的な血液検査での慎重なフォローアップが必要である。そのほかの有害事象については、関連性が明らかでないものを含めて主治医による慎重な判断が必要となる。

○PAH専門医のステートメント

PAHについては、日本肺高血圧・肺循環学会から『青黛による薬物・毒物誘発性肺高血圧症に関するステートメント』²⁸が発出されている。同ステートメントによると、無症状のスクリーニング検査により肺

高血圧症が発見されることは極めて稀であり、検査に至る前段階として、PAH について患者に啓蒙し、呼吸困難等の自覚症状、右室負荷による下腿浮腫等の他覚所見の有無について受診時に確認を行い、患者が普段と異なる息苦しさのために受診した際、PAH 出現の可能性を念頭に置くことが必要である。実際、肺高血圧症の専門医ですら、薬物・毒物誘発性肺高血圧症を想起することは容易なことではないとされている。消化器内科医も、青黛の投与中は、循環器内科医、呼吸器内科医と連携をはかりながら、患者の呼吸困難等の訴えがないかを日常診療で留意する必要がある。

【参考文献】

1. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2019;54:1070-1077.
2. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1252-1260.
3. Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:803-8.
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
5. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65.e1-3.
6. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85-95; quiz e14-5.
8. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723-1736.
9. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397:2372-2384.
10. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;158:2139-2149.e14.
11. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
12. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1201-1214.
13. Matsuoka K, Watanabe M, Ohmori T, et al. AJM300 (carotegrast methyl), an oral antagonist of $\alpha 4$ -integrin, as

- induction therapy for patients with moderately active ulcerative colitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:648-657.
14. Fukunaga K, Ohda Y, Hida N, et al. Placebo controlled evaluation of Xilei San, a herbal preparation in patients with intractable ulcerative proctitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1808-15.
 15. Zhang F, Li Y, Xu F, et al. Comparison of Xilei-san, a Chinese herbal medicine, and dexamethasone in mild/moderate ulcerative proctitis: a double-blind randomized clinical trial. *J Altern Complement Med* 2013;19:838-42.
 16. Suzuki H, Kaneko T, Mizokami Y, et al. Therapeutic efficacy of the Qing Dai in patients with intractable ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:2718-22.
 17. Sugimoto S, Naganuma M, Kiyohara H, et al. Clinical Efficacy and Safety of Oral Qing-Dai in Patients with Ulcerative Colitis: A Single-Center Open-Label Prospective Study. *Digestion* 2016;93:193-201.
 18. Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, et al. Efficacy of Indigo Naturalis in a Multicenter Randomized Controlled Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2018;154:935-947.
 19. Naganuma M, Sugimoto S, Fukuda T, et al. Indigo naturalis is effective even in treatment-refractory patients with ulcerative colitis: a post hoc analysis from the INDIGO study. *J Gastroenterol* 2020;55:169-180.
 20. Yoshimatsu Y, Naganuma M, Sugimoto S, et al. Development of an Indigo Naturalis Suppository for Topical Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis. *Digestion* 2020;101:492-498.
 21. Metidji A, Omenetti S, Crotta S, et al. The Environmental Sensor AHR Protects from Inflammatory Damage by Maintaining Intestinal Stem Cell Homeostasis and Barrier Integrity. *Immunity* 2018;49:353-362.e5.
 22. Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, et al. Indigo Naturalis ameliorates murine dextran sodium sulfate-induced colitis via aryl hydrocarbon receptor activation. *J Gastroenterol* 2017;52:904-919.
 23. Yoshimatsu Y, Sujino T, Miyamoto K, et al. Aryl hydrocarbon receptor signals in epithelial cells govern the recruitment and location of Helios(+) Tregs in the gut. *Cell Rep* 2022;39:110773.
 24. Nishio M, Hirooka K, Doi Y. Pulmonary Arterial Hypertension Associated With the Chinese Herb Indigo Naturalis for Ulcerative Colitis: It May Be Reversible. *Gastroenterology* 2018;155:577-578.
 25. Naganuma M, Sugimoto S, Suzuki H, et al. Adverse events in patients with ulcerative colitis treated with indigo naturalis: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2019;54:891-896.
 26. Hiraide T, Teratani T, Uemura S, et al. Pulmonary Arterial Hypertension Caused by AhR Signal Activation Protecting against Colitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:385-388.
 27. Masaki T, Okazawa M, Asano R, et al. Aryl hydrocarbon receptor is essential for the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021;118.
 28. 日本肺高血圧・肺循環学会 難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」
千葉大学呼吸器内科 巽 浩一郎 国立循環器病研究センター 中岡 良和 産業医科大学循環器内科 片岡 雅晴
青黛による薬物・毒物誘発性肺高血圧症に関するステートメント
http://www.jpccphs.org/pdf/index/statement_20220114.pdf