

養生片仔癩の研究内容：

<実例報告> <二重盲検方式> <専門誌掲載>

「養生片仔癩（YHK）が非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の トランスアミナーゼを改善：無作為抽出パイロット研究」

第1回 カナダ肝臓研究学会 冬季年会議：肝臓学祭新情報

2005年03月19日～22日

Nilesh Chande, Maddie Laidlaw, Paul Adams, Pau Marotta

NASHは一般的な疾患で、発生が増加傾向にある。肝硬変へ進行する例もあり、死亡の可能性や肝臓移植が必要になる場合もある。現在のところ、NASHに対して広く認められた治療法はない。天然成分のYHKは抗炎症、抗線維化という二つの特性を有し、ウイルス性肝炎におけるトランスアミナーゼ値の改善につながる可能性がある。トランスアミナーゼ値の改善はNASHの肝組織の改善と関連があるとみられ、ひいては、疾患のナチュラルヒストリー（自然経過）に影響を与えることになる可能性がある。

我々はYHKのNASHに対する効果を検討することにした。

肝生検によってNASHであることが確認され、ALTないしAST値が慢性的に異常値を示している患者を対象に、無作為抽出二重盲検プラセボ対照試験によるパイロット研究を実施し、YHKが患者のトランスアミナーゼやクオリティ・オブ・ライフ（QoL）に与える影響を調べた。患者は計8名で、無作為抽出によりYHKもしくはプラセボを8週間投与した。基準値測定時ならびに第4週、第8週、第12週にALTとAST値について測定を行うとともに、連続してSF-36調査を実施した。YHK投与群の5名は全員、第4週、第8週にALT値が基準値に比べ著しく低下したが、プラセボ投与群では低下した者は皆無だった。YHKの投与を停止すると、第12週にALT値は基準値へと戻った。ALT中央値の基準値からの低下幅は、第4週（YHK投与群の -42.8 ± 23.2 に対しプラセボ投与群は -6.3 ± 6.7 U/L； $P=0.036$ ）、第8週（YHK投与群の -45.4 ± 23.4 に対しプラセボ投与群は 6.0 ± 24.6 U/L； $P=0.036$ ）ともに、YHK投与群のほうがプラセボ投与群よりも有意に大きかった。また、YHK投与群はプラセボ投与群と比べると、有意ではないが、AST値の低下も認められた。QoLへの影響は認められず、深刻な有害事象も報告されなかった。対照試験による本パイロット研究の結果、新規栄養補給剤YHKは、NASH患者のALT値低下に有効であることが判明した。YHKは十分耐容

養生片仔癩の研究内容：

性がある。YHKがNASHの自然経過に及ぼす影響を評価するために、更なる研究を行うことの根拠としたといえる。

キーワード：非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）；養生片仔癩（YHK）；治療。

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は一般的な疾患で、発生が増加傾向にあり、慢性肝疾患の主因の一つになっている（1）。通常、男性より女性に多く見られ、体躯の肥満、インスリン非依存性（II型）糖尿病、脂質代謝異常に伴って起こることが少なくない（2）。通常、患者はトランスアミナーゼもしくはアルカリフォスファターゼ値が上昇するが、症状には現れない。時に症状として進行した肝疾患の特徴を呈する場合もある（3、4）。

NASH患者に対しては、運動や食事療法によって危険因子を軽減するのが患者管理の第一の原則である。医学的治療としては、体重減量剤、細胞保護薬、抗酸化薬、抗高脂血症薬、抗糖尿病薬、抗炎症薬などの投与があるが、NASH治療試験で疾患活動性代のマーカーとして使用されているトランスアミナーゼ値や肝組織に対する効果はまちまちである（3,5）。しかしながら、現在までのところ、NASH患者に対しては決定的な医学療法はない。

伝統的な漢方療法は数千年もの昔から行われてきた。これらの調合薬は、通常数種類の薬草からなり、原材料の中には薬理的に有用な特性を持つものがあることは言うまでもない（6）。こうした漢方薬の多くは、様々なタイプの肝疾患に使用されていることがデータによって裏付けられており、こうしたことは世界で漢方療法が普及している地域では一般的である。（6-8）。その処方の一つが養生片仔癩（YHK；株協通事業、東京）である。これは三七人參、杜仲、黄精、甘草を原料としたもので、動物モデル実験により、抗線維化活性（9、10）や実験的に発症させた肝損傷に対する保護効果（11、12）が報告されており、ウイルス性肝炎患者のトランスアミナーゼ値が改善したという報告もある（13、14）。

本パイロット研究は、肝生検によってNASHと確認され、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）もしくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値の持続的な上昇が認められる患者を対象に、YHKがトランスアミナーゼ値にどのような影響を与えるかを確かめるために実施した。我々はさらに、YHK投与に伴う有害事象の有無を確認するとともに、YHKがNASH患者のクオリティ・オブ・ライフに与える影響についても調べることにした。

養生片仔癀の研究内容：

[方法]

プロトコール。この無作為抽出二重盲検プラセボ対照試験は、肝生検によりNASHであることが確認され、ASTもしくはALTの異常値が持続する患者を対象に、プラセボ対照群を用い、YHKがトランスアミナーゼ値に及ぼす影響を確かめることを目的として設計された。本研究の実施については2003年10月20日ウエスタンオンタリオ大学研究倫理委員会により倫理審査を受け、承認された。研究は2003年11月から2004年6月にかけて実施された。我々の研究機関内にある肝臓病クリニックから、肝生検によってNASHと確認され、ASTおよび/またはALT値が最低3ヶ月間、正常値を上回る患者を試験対象者として募集した。

初回（スクリーニングのための）来院時には、各患者に対して詳細な既往歴の調査や、体格指数（BMI）の測定を含む身体検査を実施した。血液検査では総血球数、電解質、血液尿素窒素、クレアチニン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、アルブミン、ビリルビン、（プロトロンビン時間の）国際標準化比、甲状腺刺激ホルモン、マグネシウム、カルシウム、B型肝炎血清およびC型肝炎血清を測定した。

さらに、各患者には「練習」としてクオリティ・オブ・ライフに関する標準的質問表（SF-36）(15)に回答してもらった。ASTもしくはALT値が3ヶ月以上にわたって上昇し、スクリーニング時にも上昇していれば、1週間以内に再び来院してもらい、登録手続きを行った。この時点でASTおよびALT値を再び測定、SF-36に回答してもらい、これを基準値とした。その後、患者を無作為抽出し、YHK（250mg錠剤2錠[500mg]を1日3回）あるいはプラセボを8週間にわたり投与した。各患者にはフォローアップのために第4週目と第8週目に再び来院してもらい、その後は本研究での投与を停止した。最後の来院は第12週目、治療終了から4週間後であった。来院ごとにASTおよびALT値を測定し、SF-36調査を実施し、有害事象の有無を記録した。

[登録基準]

試験参加者の受け入れ基準は以下の通りとした：

年齢は18歳から75歳まで、ASTおよび/またはALT値が最低3ヶ月間、正常の範囲を超えていること、アルコール摂取が週20g未満であること、説明を受けた上で同意する（インフォームド・コンセント）能力があること、公認基準に基づき肝生検によりNASHが確認されていること（3、16）。登録排除する場合の基準としては、アルコールの過剰摂取（週20g以上）が認められること、ウイルス性肝炎、ヘモクロマトーシス、ウイルソン病、自己免疫性肝炎、 α -1アンチトリプシン欠損症、原発性硬化性胆肝炎、あるいは原発性胆汁性肝硬変の徴候があること、他の肝、消化器系、

養生片仔癯の研究内容：

腎、心血管系、神経系もしくは血液系の疾患の既往歴があること、書面によるインフォームド・コンセント能力が損なわれるような精神疾患の既往歴があること、妊婦、授乳中、あるいは出産年齢にある女性の場合、効果的な避妊が行われていない場合などとなっている。さらに、漢方治療を受けたり、マルチビタミン剤/ミネラル剤以外の栄養補助食品を使用したりしている場合、試験参加に先立つ4週間以内に薬剤を変えた場合、あるいは本研究参加に先立つ6週間以内に臨床試験に参加したことがある場合は除外した。

[二重盲検方式]

完全な二重盲検方式とするために、YHKあるいはプラセボは、本研究の総括責任者、研究試験実施者、患者に分からないよう、事前に包装シコード番号を付したうえで、我々の研究施設へ送付された。いずれの患者によっても本研究が終了するまで、盲検コードが解読されることはなかった。

[結果の指標]

主要な結果の指標は、プラセボ投与との比較によるYHK投与NASH患者の肝ASTとALT値への影響であり、副次的な結果の指標は、YHKがNASH患者のクオリティ・オブ・ライフに与える影響であった。

[統計]

第4週、第8週、第12週のAST、ALT値、およびSF-36調査の身体的健康度/精神的健康度のサマリースコアの基準値からの変化(中央値)について、YHK投与群とプラセボ投与群とを比較するために、両側検定であるマン=ホイットニーのU検体を使用した。これらの差異に関しては、95%信頼区間も算出した。

[結果]

本研究に応募した患者は計13名だった。4名はASTおよびALT値が正常であったためスクリーニング後に排除、もう1名は基準値測定時の血液検査でASTおよびALT値の顕著な上昇が認められたことを受けて登録したが、その直後に（リウマチ性疾患のために使用していた）メトトレキサートの投薬を中止したため、その後排除した。この結果、対象患者は計8人名で、YHK投与群が5名、

養生片仔癀の研究内容：

プラセボ投与群が3名だった。これらの患者については、いずれも本研究ならびにフォローアップ来院をすべて終了した。本研究参加者の人口統計学的特性については表1に詳しくまとめている。

YHK投与群では全員のALT値が、第4週、第8週に基準値より低下し正常値に戻ったが、プラセボ投与群ではそうなった患者は皆無だった。YHK投与群のALT値は、本研究による薬剤治療が終了した後の第12週には、再び上昇し基準値に戻った（図1）。ALT中央値の基準値からの低下幅は、第4週、第8週ではYHK投与群がプラセボ投与群を有意に上回ったが、薬物投与終了後の第12週目には有意の差はなかった（表2）。YHK投与群ではAST中央値も低下したが、それはプラセボ投与群と比較し統計的に有意とまではいえなかった（表3）。

表1 YHK投与群とプラセボ投与群の患者の基準特性

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF PATIENTS IN THE YHK AND PLACEBO GROUPS

	YHK	Placebo
Number of patients	5	3
Sex (F/M)	4/1	1/2
Age (years; mean \pm SD)	56 \pm 7	47 \pm 12
BMI (kg/m ² ; mean \pm SD)	32.7 \pm 2.0	34.0 \pm 4.3
Metabolic disorders (<i>n</i>)		
Type 2 diabetes mellitus	3	1
Dyslipidemia*	2	0
Baseline laboratory data (mean \pm SD)		
ALT (U/L)	69.8 \pm 24.5	81.0 \pm 21.9
AST (U/L)	67.6 \pm 48.1	53.0 \pm 4.6
ALP (U/L)	78.4 \pm 23.5	100.7 \pm 62.7
Bilirubin (mg/dl)	0.89 \pm 0.51	0.84 \pm 0.45
Albumin (g/dl)	3.98 \pm 0.48	4.07 \pm 0.42
INR	1.04 \pm 0.06	1.00 \pm 0.10

*Both dyslipidemic patients were also diabetic.

クオリティ・オブ・ライフ。SF-36による調査に関しては、その都度、身体的健康度（PCS）と精神的健康度（MCS）のサマリースコアを算出した。いずれの時間間隔においても、YHKまたはプラセボがPCS尺度やMCS尺度に与える影響は患者間で開きがあった（図2、3）。PCS尺度、MCS尺度のどちらも、各時間間隔（第4週、第8週、第12週）の基準値からの変化は、YHK投与群とプラセボ投与群とでは統計的に有意の差はなかった。

有害事象。YHK投与群、プラセボ投与群ともに有害事象は軽微で、両群間で類似していた。

図1来院ごとに測定したYHK投与群（実線）およびプラセボ投与群（点線）各患者のALT値の変化

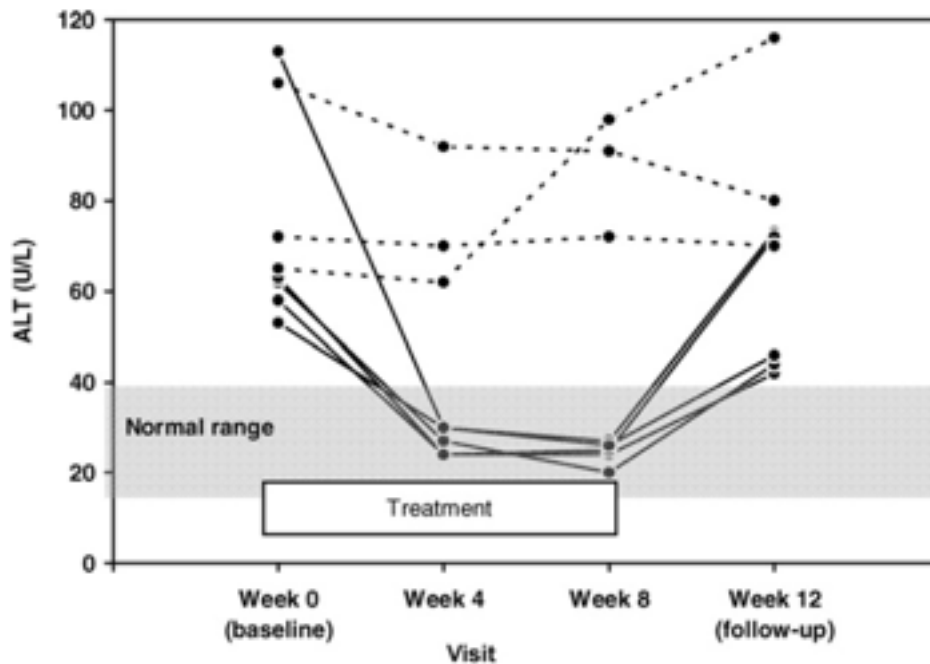


Fig 1. ALT in individual patients at each visit in YHK (solid lines) and placebo (dotted lines) groups.

[考察]

NASHの医学的治療は、これまでのところ、期待した成果を挙げてはいない。多くの治療法について研究がなされているが、進行した肝疾患の進展を食い止める効果が確かめられているものはいまだに一つもなく、食事療法や減量が唯一の治療法として推奨されている (3)。

栄養補給剤YHKは、動物実験により抗線維化作用があること (9、10) や実験的に発症させた肝損傷に対して保護効果のあること (11、12)、ウイルス性肝炎患者のトランスアミナーゼ値を改善させること (13、14) が報告されている。肝生検でNASHと確認され、トランスアミナーゼ値が継続的に上昇している患者の治療を目的とした本パイロット研究では、YHK投与群に振り分けられた患者のALT値が、プラセボ投与群と比べ統計的に有意に低下した。投与中にはAST値も低下したが、有意ではなかった。印象的なことには、YHK投与群では全員のALT値が治療中に正常に戻ったが、プラセボ投与群では戻った者は皆無だった。投与停止後、YHK投与群のALT値は再び上昇したが、これはYHKに抗炎症作用があることを間接的に物語っている。クオリティ・オブ・ライフに関してはYHK投与群とプラセボ投与群との間に違いはなかったが、YHK投与群のクオリティ・オブ・ライフは、プラセボ投与群ほど低下しなかった。さらに、YHK投与群には重篤な有害事象がなく、250mgの錠剤を1回2錠、1日3回という規定の投与量であれば、安全性や耐受性に

養生片仔癀の研究内容：

問題がないことを示している。この投与量は、日本（YHKが栄養補助食品として市販されている）で一般的に用いられ、肝疾患に対するYHK投与に関する従来の研究の中でも取り上げられてきた投与量とほぼ同一である（13、14）。

表2 第4週、第8週、第12週（フォローアップ）のALT中央値の基準値からの変化：YHK投与群とプラセボ投与群の比較

TABLE 2. COMPARISON OF MEAN CHANGE IN ALT IN THE YHK AND PLACEBO GROUPS AT WEEKS 4, 8, AND 12 (FOLLOW-UP) RELATED TO BASELINE MEAN ALT IN EACH GROUP

Time interval for comparison	Mean change in ALT (U/L)		Difference in ALT in YHK vs. placebo (95% confidence interval)	P value
	YHK	Placebo		
Week 4–baseline	–42.8	–6.3	–36.5 (–71.7 to –1.9)	0.036
Week 8–baseline	–45.4	6.0	–51.4 (–93.9 to –8.9)	0.036
Week 12–baseline	–14.4	7.7	–22.1 (–70.3 to 26.2)	0.571

漢方薬療法は数千年にわたり用いられ、それらに含まれる有効成分を分離・同定するために多くの研究がなされてきた。しかしながら、薬草の薬理学を巡ってはいまだに答えの出ていない問題が少なくない。とはいえ、そうした漢方薬の有効成分その作用機序については、次第に多くのことが分かるようになってきている（17）。

YHKは主として三七人參、杜仲、黄精、甘草の4つを原料としている。三七人參から分離したトリノレインは、循環器疾患の治療に使用した場合、抗酸化作用があることが確かめられている（18、19）。杜仲からは十数種に上る化合物が分離されており、それらには抗酸化作用や抗補体作用、そしてTリンパ球（T細胞）やナチュラルキラー（NK）細胞の数を増加させる能力がある（20）。黄精の水溶性抽出物は、糖尿病の動物モデルでは肝グルコース産生に対する抑制効果があり、空腹時血糖の低下、グルコシルヘモグロビンの低下、耐糖能の改善をもたらす。さらに、高トリグリセリド血症を併発している糖尿病ラットではトリグリセリド値の低下が観察されている（21）。こうした作用機能はNASH患者、特に糖尿病や脂質代謝異常を合併しているNASH患者においても、おそらく重要であろう。肝疾患治療として最も注目を集めているのは、甘草からの水抽出物のグリチルリチンである。グリチルリチンで治療した場合、ウイルス性肝炎患者のトランスアミナーゼ値の改善（22-24）やC型肝炎患者における肝硬変や肝細胞癌の発症の減少（25）を

養生片仔癀の研究内容：

裏付けた研究もある。グリチルリチンの肝抗炎症作用は、肝リンパ球の活性亢進（26）、補体の溶解経路の阻害（27）、肝樹状細胞によるインターロイキン-10の産生低下（28）と関係があるのかもしれない。

本研究の結果は幾つかの点において限定的である。患者の数が少なかったために、各群に振り分けることができたのは少数の患者にとどまった。分析のためにデータを集計した際、結果における個々の違いが多大な影響を及ぼしている可能性も否めない。しかしながら、ことにYHKがトランスアミナーゼ値に及ぼす影響について考察を行った際には、両群とも患者間で結果に一貫性が見られ、大いに勇気付けられている。さらに、サンプル数がこれほど少ない場合、YHKの安全性やYHKがクオリティ・オブ・ライフに与える影響に関して確証を得ることはほとんど不可能に近い。

本研究のために利用できた期間が相対的に短かったために、測定できたのは疾患活動性の代用マーカーとしてのトランスアミナーゼ値だけで、線維症の進行度/量、肝硬変への進展、肝臓移植の必要性を含めた合併症や死など、進行が緩やかなこの疾患にとってより重要なエンドポイントの分析は行えなかった。トランスアミナーゼ値の低下をNASHの疾患改善マーカーとして使用することの評価は未定である。治療後のトランスアミナーゼ値の低下と肝組織の改善との間に相関性があると多くの報告がある（29-32）が、全て同じではない（38）。さらに、未治療のNASH患者を対象にした長期研究ではトランスアミナーゼ値が長期的な組織変化を予知させるものではないことを示した。

表3 第4週、第8週、第12週（フォローアップ）のAST中央値の基準値からの変化：YHK投与群とプラセボ投与群の比較

TABLE 3. COMPARISON OF MEAN CHANGE IN AST IN THE YHK AND PLACEBO GROUPS AT WEEKS 4, 8, AND 12 (FOLLOW-UP) RELATED TO BASELINE MEAN AST IN EACH GROUP

Time interval for comparison	Mean change in AST (U/L)		Difference in AST in YHK vs. placebo (95% confidence interval)	P value
	YHK	Placebo		
Week 4–baseline	–23.2	2.3	–25.5 (–74.4 to 23.3)	0.143
Week 8–baseline	–18.2	18.7	–36.9 (–80.6 to 6.9)	0.071
Week 12–baseline	–13.0	20.3	–33.3 (–99.1 to 32.4)	0.571

養生片仔癀の研究内容：

図2 YHK投与群（実線）とプラセボ投与群（点線）の各患者に対し、来院ごとに実施したクオリティ・オブ・ライフに関するSF-36調査の身体的健康度（PCS）のサマリースコア。PCSのスコアが大きければ大きいほど、その時点のクオリティ・オブ・ライフは高い。

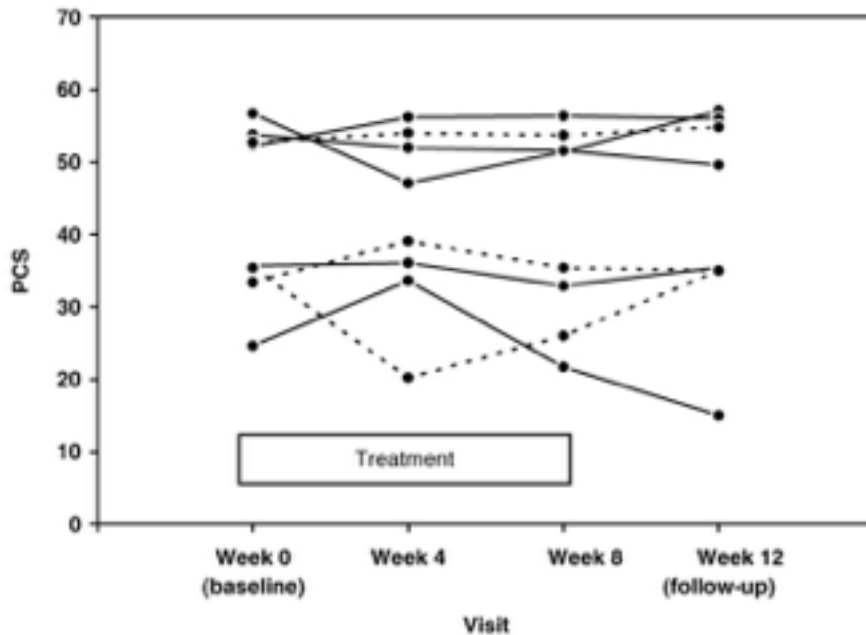


Fig 2. Physical component summary (PCS) measure on SF-36 quality of life surveys in individual patients at each visit in YHK (solid line) and placebo (dotted line) groups. A greater PCS measure indicates a higher quality of life at that point in time.

本研究には短所があるものの、YHK投与により、重篤な有害事象もなく、また患者クオリティ・オブ・ライフを悪化させることもなく、NASH患者のALT値を有意に改善することができたことは更なる研究への刺激となるものである。投与期間やフォローアップ期間が長く、臨床的に適切なエンドポイントを採用した大規模な研究がNASHに対するYHKの有用性、クオリティ・オブ・ライフへのYHKの影響および安全性の確立を保証する。NASHに対する従来の医学治療は、いまだにその有効性が立証されておらず、栄養補給剤は多くの患者にとってますます魅力あるものになっている（17）。NASH患者に対するYHK有効成分の特異的薬理効果についてのさらなるに研究が最終的に目的の本症の治療法へと我々を導くことになるであろう。

図3 YHK投与群（実線）とプラセボ投与群（点線）の各患者に対し、来院ごとに実施したクオリティ・オブ・ライフに関するSF-36調査の精神的健康度（MCS）のサマリースコア。MCSのスコアが大きければ大きいほど、その時点のクオリティ・オブ・ライフは高い。

養生片仔癀の研究内容：

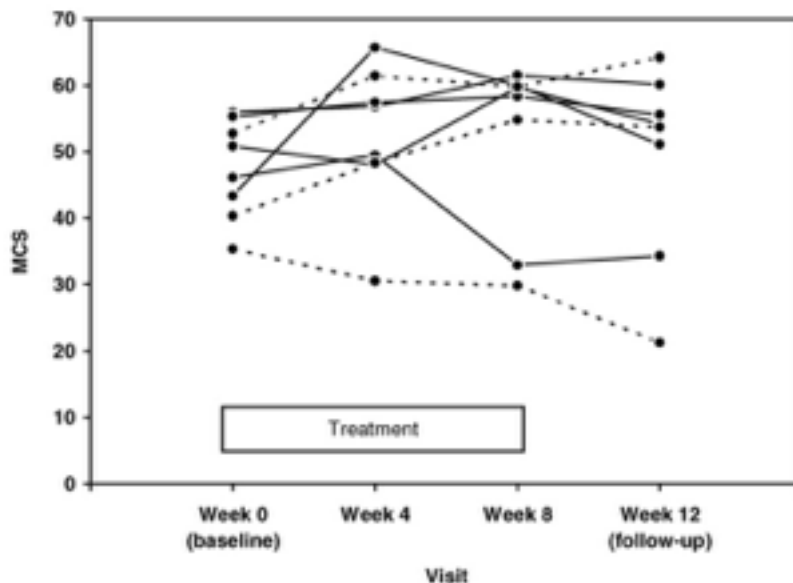


Fig 3. Mental component summary (MCS) measure on SF-36 quality of life surveys in individual patients at each visit in YHK (solid line) and placebo (dotted line) groups. A greater MCS measure indicates a higher quality of life at that point in time.

表4 YHK投与群とプラセボ投与群における有害事象

TABLE 4. ADVERSE EVENTS IN THE YHK AND PLACEBO GROUPS

	<i>YHK</i> (n = 5)	<i>Placebo</i> (n = 3)
Abdominal pain	1	2
Back pain	1	0
Chest pain	2	0
Diarrhea	1	0
Fatigue	1	0
Flatus	1	0
Headache	2	1
Heartburn	0	1
Nausea	1	0
Upper respiratory infection	1	1

[謝辞]

原稿の査読をしていただいた、フランシスコ・マロッタ博士と、統計分析への協力をいただいたケリー・フェレイラさんに謝意を表します。