様式第２）　　受付番号 2025056

実施計画書

審査課題	越婢加朮湯の術前短期投与による皮膚炎症を伴う下肢静脈瘤の炎症軽減効果：前向きコホート研究　Short-term Preoperative Administration of the Kampo Formula Eppikajutsuto as a Venoactive Drug for Reducing Inflammatory Skin Changes in Patients with Varicose Veins: A Prospective Cohort Study				
研究等組織	氏　名		所　　属	職名	担当の分担
	代表者	富田伸司	岐阜ハートセンターあしの診療・静脈センター	センター長	統括、計画、実施、解析
	分担者	水上拓也	昭和大学	准教授	計画、解析
		越野理和	岐阜ハートセンターあしの診療・静脈センター	看護師	実施
		宮村大佑	岐阜ハートセンターあしの診療・静脈センター	薬剤師	解析
研究実施期間	審査通過後―2027/12/30（論文作成終了まで）				
研究実施場所	岐阜ハートセンター				

１、研究等の実施目的：何をどこまで明らかにしようとしているのか
（具体的に記入すること）

慢性静脈不全には慢性炎症が基礎にあり、ＭＰＦＦ（Micronized Purified Flavonoid Fraction）などのＶＡＤ（venoactive drug：静脈機能改善薬）[1]はヨーロッパガイドラインでもエビデンス IIa（静脈性潰瘍にはクラス I）とされている。[2] しかし日本では薬事承認されていないため個人輸入などで使用するのみで公的に使用することができない。

下肢静脈瘤患者の一部では、赤み・疼痛・熱感などの皮膚の炎症性変化を呈することがあり、外科的治療を行う前にこれらの炎症症状をコントロールする必要がある。

漢方薬「越婢加朮湯」は、古典的に“湿熱”や“浮腫・発赤”などの病態に対する消炎・利水作用を有するとされ、静脈性潰瘍に対して越婢加朮湯の有効例が報告された。[3] しかし、越婢加朮湯がＶＡＤとして標準化されたエビデンス（RCT、メタ解析）は存在しない。

本研究では、下肢静脈瘤の炎症性症状を有する患者に対し、越婢加朮湯の短期的投与（14日間）による症状軽減効果を検討することで、慢性炎症を抑える薬物治療として越婢加朮

湯がＭＰＦＦの代替薬としての可能性を評価し、将来的な大規模試験（RCT）実施に向けた基礎データを得ることを目的とする。

参考文献）

1. 星野祐二　慢性静脈疾患に対する薬物療法(Venoactive drugs)- Micronized Purified Flavonoid. Fractionの効果　The J of Jpn Coll Angiol Vol.64 123-129 2024
2. ヨーロッパ血管外科学会・下肢慢性静脈疾患診療ガイドライン　p.220
3. 山本昇伯　難治性下腿潰瘍に越婢加朮湯と紫雲膏が有効であった一例　日東医誌 Vol.71 No3 193-197,2020

２、研究等の実施計画及び方法：目的を達成するための計画及び方法を具体的に記入すること

研究デザイン

- 前向きコホート研究
- 試験期間：14日間

対象者数

- 合計約20名（越婢加朮湯投与群）

対象者の選定基準

選択基準：

- CEAP分類：C3～C6
- 自覚症状：疼痛、熱感、重だるさのいずれか
- 視診的に局所発赤または触診的に熱感あり（炎症性所見）rVCSS 炎症1以上
- 年齢：20～80歳
- 文書同意を得られた者

併用注意

- テオフィリン
- 利尿剤
- ステロイド
- 降圧薬
- NSAIDs

除外

- 妊娠中・授乳中
- 越婢加朮湯に含まれる成分に対する過敏歴がある者

介入

- 初診時に選択基準に該当すると判断し、手術予定を決定した際
- 術前1ヶ月前から、越婢加朮湯エキス製剤（ツムラ28番）7.5g/日を内服。

評価項目：初診時・2週間後

主要評価項目

- VAS スコア（疼痛・熱感・かゆみなどの主観的症状）:
- rVCSS 炎症評価 （触診, 視診）
- CIVIQ14

評価点	基準
0 点（なし）	熱感なし
1 点（軽度）	内果、外果の周囲に限局
2 点（中等度）	下腿遠位１／３に広がる
3 点（重度）	下腿遠位１／３を越える

改変 Draize Erythema Score（紅斑スコア）0～4 点の目安

スコア	観察の目安（見た目）	触診の目安	判定ポイント
0 点	皮膚に赤みなし	触れても熱感や圧痛なし	正常皮膚。刺激なし。
1 点	軽度の赤みがあるが、明確でない	触るとわずかに温かい場合あり、圧痛なし	「わずかな紅斑」程度。皮膚の色調変化が軽く、局所的。
2 点	明確な赤み（紅斑）があり、局所的に広がっている	触ると温かい、軽い圧痛を感じることあり	「中等度の紅斑」。皮膚が赤く、触ると軽い炎症感あり。
3 点	赤みが鮮明で広範囲に及ぶ	触ると明らかな熱感、圧痛あり	「重度の紅斑」。明らかに炎症があり、周囲皮膚との差がはっきり。
4 点	非常に赤く、紫がかった赤や腫れを伴うこともある	触ると強い熱感・圧痛、腫脹あり	「非常に重度」。ほぼ強い炎症、組織障害を伴う可能性。出血やびらんがある場合も評価に含める。

4 : 入院が必要な蜂窩織炎レベル

・非接触性温度計による計測

非接触式赤外線温度測定器（JXB-178, センシンメデイカル株式会社）

測定精度 : ±0.1℃

測定誤差 32~34.9℃: ±0.3℃

35~42℃: ±0.2℃

測定距離：3～5cm

1. 測定環境の統一
    - 室温：21～24℃（多くの報告は 22±1℃）
    - 湿度：40～60%
    - 外部熱源・直射日光・エアコン風を避ける
    - 測定前に 15～30 分安静坐位（下肢血流を安定させる目的）
2. 測定部位の標準化
    - 左右差（患側 vs 健側）各所 3 カ所の平均値、最高値を比較。
3. 測定機器
    - ハンディ型赤外線体温計（infrared thermometer）
    - 精度：±0.1～0.2℃が望ましい
4. 評価指標
    - 患側と健側の温度差（ΔT）：炎症・うっ滞の指標とする。
    - 局所の最高温度（潰瘍・色素沈着部が最も高温を示すことが多い）

副次評価項目

- 下腿周囲長、InBody770（浮腫の評価）
- 皮膚の浮腫・硬化の所見評価（rVCSS 皮膚所見スコア）
- VAD 的薬理効果の血液検査項目
    1） 抗炎症作用（慢性静脈炎症、微小炎症）CRP, fibrinogen
    2） 浮腫・水分調整作用（リンパ還流・血漿浸透圧・毛細血管透過性）BNP, Alb, Na, Cl, BUN/Cr
    3） 血管内皮・血管トーン調整作用（微小循環改善、NO・内皮機能）D-dimer
- 手術可能性の評価（皮膚炎の改善度合）

■ データ収集スケジュール

時点	評価内容
初診日	VAS, rVCSS, CIVIQ14, 周囲長, InBody, 採血
2 週間後	VAS, rVCSS, CIVIQ14, 周囲長, InBody, 採血, 副作用の有無
手術日	

統計学的処理

各項目の前後比較。対応のある t-検定。$P<0.05$ 統計学的有意差あり。

予想されるリスクおよび利益

利益：

- 越婢加朮湯が皮膚の炎症や浮腫に効果を持つ可能性があり、症状改善が期待される。

主な副作用

1. 消化器系
   - 食欲不振、胃部不快感、腹部膨満感、下痢
2. アレルギー・過敏症
   - 発疹、かゆみ、蕁麻疹
   - 息切れやむくみの悪化（心悸亢進、不整脈や血圧上昇）
3. 水分・電解質異常
   - 体液貯留や浮腫の悪化（腎機能低下例）
4. その他
   - まれに肝機能障害や黄疸の報告あり（非常に稀）
   - 長期連用により体質的に冷えが出ることがある

上記をふまえ、投与中の副作用出現時は中止対応とし、緊急対応体制を整える。

3、研究等における生命倫理的配慮について、人権擁護、理解と同意、不利益及び危険性、医学的貢献の予測について

個人情報の保護

- 収集された情報は匿名化（症例番号で管理）し、外部に漏洩しないよう厳重に管理する。

同意取得の方法

説明書と同意書を使用して同意を得る。

結果の公表

- 得られたデータは、学会発表または学術雑誌等にて公表予定。ただし、個人が特定される情報は一切開示しない。

費用負担と報酬

- 受診・検査・評価のための通常の医療行為にかかる費用は被験者負担とする
- 謝礼金等の支給は行わない

利益相反（COI）

- 本研究は特定企業・団体からの資金援助・研究費支援を受けておらず、利益相反は

存在しない

倫理的配慮

- 本研究はヘルシンキ宣言に準拠し、倫理的配慮のもとに実施する
- 研究は岐阜ハートセンター倫理審査委員会の承認を得た後に開始する