様式第２）　　受付番号 2025057

実施計画書

審査課題	桂枝茯苓丸の慢性皮膚炎症を伴う慢性静脈不全に対する静脈作動作用の検討：前向きコホート研究 Clinical Evaluation of the Kampo Formula Keishibukuryogan as a Venoactive Agent in Patients with Chronic Venous Insufficiency and Inflammatory Skin Changes: 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	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。

慢性静脈不全の病態は、静脈弁不全による血液うっ滞、毛細血管圧上昇による血漿成分漏出（浮腫）、炎症性サイトカイン産生、皮膚変化（色素沈着、硬化）や潰瘍形成と考えられている。

漢方薬「桂枝茯苓丸」は、漢方で「瘀血（おけつ）」改善薬として位置づけられている。瘀血は現代医学的にいうと慢性的な血流うっ滞・微小循環障害・血管内皮機能低下に近い病態である。抗炎症（IL-6/TNF-α 低下）、抗血小板・血流促進（瘀血改善）、利水による浮腫軽減、微小循環改善といった作用から、VAD の作用機序とかなりの部分が重なる可能性がある。特に「炎症＋うっ滞＋浮腫」の三要素を同時にターゲットにできる点が特徴であ

る。主な臨床適応イメージとして、桂枝茯苓丸は、慢性的なうっ滞（瘀血）による痛み・しこり・色素沈着・硬化の改善が期待される。

既存のエビデンスとして、婦人科領域（子宮筋腫、月経困難症など）で末梢循環改善や抗炎症作用が示唆されている。末梢動脈疾患や脳血流障害モデルで血流改善効果が報告されている。抗血小板作用・血小板凝集抑制の実験データも存在する。ただし、静脈疾患（CVI、下肢静脈瘤）での RCT や大規模臨床試験は未実施であり、研究計画次第では新規 VAD 候補としての臨床的価値が見込める領域である。

本研究では、慢性皮膚炎症を伴う慢性静脈不全を有する患者に対し、桂枝茯苓丸を中長期的投与（２か月間）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桂枝茯苓丸が VAD 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

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：２か月間

対象者数

- 合計約 20 名（桂枝茯苓丸投与群）

対象者の選定基準

選択基準：

- 手術後の場合、慢性期（術後最低 3 ヶ月以上の期間をあける）を対象とする。
- 機能的静脈不全
- 慢性皮膚炎症：発疹、発赤、色素沈着・皮膚硬化など
- CEAP 分類：C3～C6
- 自覚症状：疼痛、かゆみ、熱感、重だるさ、冷えなど
- 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 以下
- 年齢：20～80 歳

併用注意

- 抗凝固薬（ワルファリン、DOAC〔アピキサバン、リバーロキサバン等〕
- 抗血小板薬抗血小板薬（アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール等
- NSAIDs

- 利尿剤

除外基準：

- 妊娠中・授乳中
- 桂枝茯苓丸に含まれる成分に対する過敏歴がある者

介入

- 桂枝茯苓丸（ツムラ 25 番）7.5g/日を 2 か月間内服。

副作用が出た場合、中止。

- 消化器症状（下痢、腹痛、吐き気など）
- 皮膚症状（じんましん）
- 肝機能障害
- 皮下出血、歯肉出血

評価項目（内服前・2 ヶ月後）

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（視診、触診）
- 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

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
    4） 筋肉の評価（足指力、InBody770 での筋肉の質：位相角）
    5） 出血傾向（PT-INR、Aptt、血小板）

■ データ収集スケジュール

時点	評価内容
内服前（Day 0）	VAS, rVCSS, CIVIQ14, 周囲長, InBody, 採血
1ヶ月	副作用、症状の評価
2か月後	VAS, rVCSS, CIVIQ14, 周囲長, InBody, 採血, 副作用の有無

1ヶ月時点で、副作用の有無、継続可能か確認する。

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：

- 桂枝茯苓丸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。

リスク・副作用：

- 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