



日本東洋医学会EBM委員会の活動の経緯

つたにきいちろう

津谷喜一郎 (東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学)

日本東洋医学会EBM特別委員会(2012年度から常置委員会となりEBM委員会に名称変更)は2001年に秋葉哲生を委員長として設立された。1期4年とすると2005年の第2期から津谷喜一郎が引き継いでいる。この特別委員会設立の背景には、漢方製剤の保険外しの動きや副作用の問題があった。これに対し漢方製剤の有効性のエビデンスをまとめて社会に提示するという意味が存在した。日本でのEBMの動きは1990年代中頃からNGO主導で始まる。厚生省での「医療技術評価の在り方に関する検討会」(1996-97年度)につづく「医療技術評価推進検討会」(1998年度)で初めてEBMの用語が登場し、「保健医療技術情報普及支援検討会」(2001年度)で日本の診療ガイドラインのクリアリングハウスであるMindsの設置が決められた年に、特別委員会が設置された。

第2期からはランダム化比較試験(RCT)に研究デザインを絞り、作成プロセスを明示し、第三者のコメント付きのエビデンスレポート(EKAT)を約15人のチームで作成し日本東洋医学会のwebsiteで提供している。利益相反はEKAT2010から開示し、EKAT2013は402件のRCTを含む。エビデンスレポートはエビデンスを医療従事者や患者に「つたえ」、漢方製剤を「つかう」際意思決定を支援するものである。推奨度(strength of recommendation)をもつ診療ガイドラインとは異なる。

本報告では、このプロジェクトを主とし、「漢方製剤を含む診療ガイドライン」(KCPG)、漢方RCT論文の質向上を目指した「KCONSORT」、漢方ベストケースなどのプロジェクトを紹介する。また2013年度厚労科研費で実施された、複数の属性・水準の組み合わせによる各種相補代替医療に対するRCTの必要性についての医師アンケート、さらに消費者庁により本2014年3月に実施された「食品の機能性表示に関する消費者意向等調査」での、「いわゆる健康食品に機能性を表示する際に最低限必要な試験」の結果を含めて論ずる。

略歴

1972年 東京工業大学工学部・経営工学科卒業
 1979年 東京医科歯科大学・医学部卒業
 1979より 北里研究所附属東洋医学総合研究所にて内科・漢方医学研修
 1983年 東京医科歯科大学大学院(臨床薬理学)修了、医学博士
 1984年 WHO西太平洋地域事務局(マニラ)初代伝統医学
 1990年 ハーバード大学・武見国際保健講座 研究員
 1992年 東京医科歯科大学難治疾患研究所情報医学研究部門
 (臨床薬理学)助教授

2001年 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学 客員教授
 2008年4月より 同研究科医薬政策学 特任教授

日本東洋医学会EBM委員会委員長、Member of WHO Expert Advisory Panel for Drug Evaluation、国際東洋医学会(ISOM)理事、全日本鍼灸学会顧問、WFAS名誉副会長、日本薬史学会会長

日本東洋医学会EBM委員会の活動の経緯

第65回日本東洋医学会学術総会 シンポジウム9
「ポストEBMの時代は来たのか—エビデンスとアート—」
2014.6.29 (日)

東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学
津谷喜一郎

COI disclosure: 演者は東和薬品株式会社の寄附講座に所属する

2001年開始の背景

- 医療用漢方製剤の保険ははずしの動き
1983に始まる
- 医療用漢方製剤による副作用
1996 小柴胡湯 88例の間質性肺炎
10例死亡
- 「漢方治療なるものに臨床的・エビデンスが確立しているのか」という問題に帰着する
- 「個人的な一種の信念を、集団に及ぼして普遍化しているのか」という非常に難しい私たちに突きつけられた命題を、ずっと克服することができないできた。

秋葉哲生 序言 漢方のEBMはなぜ必要か—東洋医学会としての活動の背景— 第57回日本東洋医学会学術総会 学会シンポジウム「漢方のEBMはどうあるべきか」 日本東洋医学雑誌 2007; 58(3): 433-73

日本東洋医学会 EBM委員会

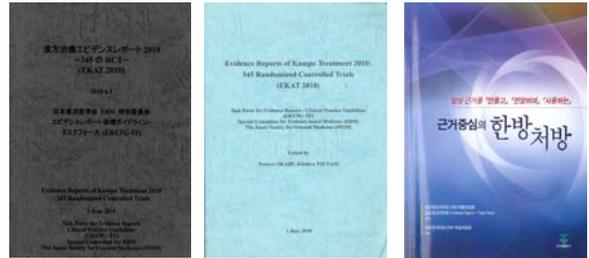
2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014

委員長: 秋葉 哲生 ↓1) 津谷 喜一郎 ↓2) ↓3)

「漢方治療におけるEBM」作成	エビデンスレポート タスクフォース (ER-TE) (Chair: 秋葉哲生) EKA作成	エビデンスレポート 診療ガイドライン タスクフォース (ER-CPG-TE) (Chair: 秋葉哲生) EKAAT, KCPG作成	エビデンスレポート タスクフォース (ER-CPG-TE) (Chair: 秋葉哲生) EKAAT, KCPG作成
	診療ガイドライン タスクフォース (CPG-TE) (Chair: 津谷喜一郎) AWJQWPRによる 伝統薬ガイドラインプロジェクトへの対応 KCPG作成		
EKAAT: 漢方治療エビデンスレポート KCPG: 漢方製剤の記載を含む診療ガイドライン		KCONSORT タスクフォース (Chair: 津谷喜一郎) KCONSORT 作成	
1) シンポジウム「漢方のEBMはどうあるべきか」(2006.6.25) 2) フォーラム「漢方のエビデンスをつたえる」(2009.6.21) 3) シンポジウム「ポストEBMの時代は来たのか」(2014.6.29)			
	ベストケース タスクフォース (Chair: 秋葉哲生) 漢方製剤の記載 (高橋謙吾等の執筆)	ベストケース タスクフォース (Chair: 秋葉哲生) 漢方製剤の記載	

担当理事: 秋葉 哲生 杉山 貴 津谷 喜一郎 岡部 哲郎 村松 慎一
会長: 石橋 晃 石野 尚吾 寺澤 鏡年 石川 友章 3

Evidence Report of Kampo Treatment (EKAT)



In Japanese In English In Korean

<http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/>

13. 筋骨格・結合組織の疾患

大野修嗣, 免疫疾患の漢方薬 RCT シューグレン症候群の唾液分泌障害に対する漢方薬治療の効果. 漢方と最新治療 2006; 15:134-40. 医中誌 Web ID: 2006203175

1. 目的
シューグレン症候群の唾液分泌量に対する有効性

2. 研究デザイン
準ランダム化比較試験 (quasi-RCT)

3. セッティング
埼玉医科大学リウマチ・膠原病外来

4. 参加者
シューグレン患者 64名

5. 介入
Arm 1: 滋潤作用のある漢方薬エキス製剤 (ツムラ麦門冬湯エキス顆粒単独 9g 23名, ツムラ麦門冬湯エキス顆粒 9g 合ツムラ六味丸エキス顆粒 7.5g 3名, ツムラ麦門冬湯エキス顆粒 9g 合ツムラ八味地黄丸エキス顆粒 7.5g 4名) 3x 随証投与 32名 脱落2名 解析30名 4週間
Arm 2: ツムラ補中益気湯エキス顆粒 7.5g 3x 投与群 32名 脱落4名 解析28名

6. 主なアウトカム評価項目
フォームでの唾液分泌量の投与前後変化

7. 主な結果
Arm 1で唾液分泌量は30名中27名が増加し平均値も投与前 8.2±1.2ml に比較し、投与後には 12.0±1.4ml と有意に増加した (P<0.005)。Arm 2では投与前と比較し投与後の唾液量を差を認めなかった。投与前後の唾液量増加量は Arm 1が Arm 2に対して有意に大きかった (P<0.005)。

8. 結論
滋潤作用のある漢方治療はそうでない漢方薬に比較し、唾液分泌量に有効性が高い。

13. 筋骨格・結合組織の疾患

大野修嗣, 免疫疾患の漢方薬 RCT シューグレン症候群の唾液分泌障害に対する漢方薬治療の効果. 漢方と最新治療 2006; 15:134-40. 医中誌 Web ID: 2006203175

1. 目的
シューグレン症候群の唾液分泌量に対する有効性

2. 研究デザイン
準ランダム化比較試験 (quasi-RCT)

3. セッティング
埼玉医科大学リウマチ・膠原病外来

4. 参加者
シューグレン患者 64名

5. 介入
Arm 1: 滋潤作用のある漢方薬エキス製剤 (ツムラ麦門冬湯エキス顆粒単独 9g 23名, ツムラ麦門冬湯エキス顆粒 9g 合ツムラ六味丸エキス顆粒 7.5g 3名, ツムラ麦門冬湯エキス顆粒 9g 合ツムラ八味地黄丸エキス顆粒 7.5g 4名) 3x 随証投与 32名 脱落2名 解析30名 4週間
Arm 2: ツムラ補中益気湯エキス顆粒 7.5g 3x 投与群 32名 脱落4名 解析28名

6. 主なアウトカム評価項目
フォームでの唾液分泌量の投与前後変化

7. 主な結果
Arm 1で唾液分泌量は30名中27名が増加し平均値も投与前 8.2±1.2ml に比較し、投与後には 12.0±1.4ml と有意に増加した (P<0.005)。Arm 2では投与前と比較し投与後の唾液量を差を認めなかった。投与前後の唾液量増加量は Arm 1が Arm 2に対して有意に大きかった (P<0.005)。

8. 結論
滋潤作用のある漢方治療はそうでない漢方薬に比較し、唾液分泌量に有効性が高い。

9. 漢方的考察
 Arm 1は漢方医学的判断を加味した投与方法である。弁証基準として「腎虚」を定義した。すなわち1) 背中が怠る、2) 下腿がだるく腫、下腿外側が痛む、3) 耳鳴、聴力減退、4) 脱毛し毛髪に艶がない、5) 歯の動揺、脱落、6) 性功能異常(インポテンツ、夢精)、の6項目のうち3項目以上を陽性とした。漢方方剤の投与方法は、腎虚なしは麦門冬湯単独、腎虚があって冷えない場合麦門冬湯合六味丸、腎虚があって冷えがある場合は麦門冬湯合八味地黄丸であった。

10. 論文中の安全性評価
 記載なし

11. Abstractor のコメント
 本論文は随証的視点を取り入れた興味深い準ランダム化比較臨床試験であり、高く評価したい。シェーグレン症候群の唾液分泌量において、滋潤作用のある漢方薬が、コントロールとした補剤の補中益気湯に比して増加することを、腎虚の概念も選択基準にとり入れ、合方を含めて3通りの漢方製剤を使いわけるArmを設定している。このArmの30名中23名(77%)が麦門冬湯単独投与であった。今後、より明確なRCTや、プラセボや西洋薬をコントロールとしたデザインなどが期待される。

12. Abstractor and date
 並木陸雄 2009.3.17, 2009.8.1, 2010.6.1, 2013.12.31

7

Kampo concept in inclusion criteria

Reference
 Furue M, Tanaka Y, Kobayashi H, et al. Efficacy of Kanebo Hochuekkito in patients with atopic dermatitis with “qikyo” – a multicenter, double-blind trial”. *Arerugi (Japanese Journal of Allergology)*. 2005; 54: 1020 (in Japanese).

Objectives
 To assess the efficacy of hochuekkito (補中益気湯) for the treatment of atopic dermatitis.

Participants = Inclusion criteria
 Patients with atopic dermatitis and “qikyo” (気虚, qi deficiency) n=77

Intervention
 Arm 1: hochuekkito (補中益気湯) n=37
 Arm 2: placebo n=40

Results:
 Reduction of skin lesion scores : not significantly different between two arms
 Changes in “qikyo” scores : not significantly different between two arms

8

Kampo concepts in exclusion criteria

Reference
 Nakajima O, Sone M, Kurokawa K, et al. The Complementary treatment for chronic hepatitis C. *Kagaku Ryoho Kenkyusho Kiyo (Bulletin of the Institute of Chemotherapy)* 2003; 34: 40-51

Objectives
 To assess the efficacy of shosaikoto (小柴胡湯) for interferon-resistant chronic hepatitis C.

Participants
 One hundred patients with chronic active hepatitis C who completed interferon therapy. Patients with “in-sho” (陰証, yin pattern) and “kyo-sho” (虚証, deficiency pattern) was excluded.

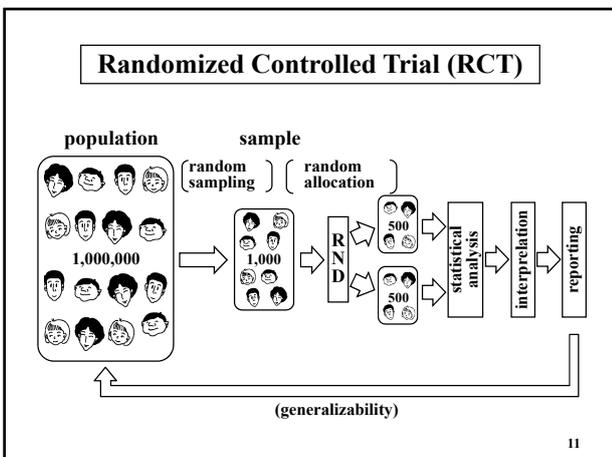
Intervention
 Arm 1: squalene 1500 mg/day n=33
 Arm 2: cepharanthine (1 mg/kg body weight per day) n=33
 Arm 3: shosaikoto (小柴胡湯) 6.0 g/day n=34

Results:
 Equivalent efficacy
 Only one patient was excluded. But neither analysis nor discussion of safety. 9

漢方製剤のRCTでの漢方的診断

- 378 RCTs as of 31 Dec 2012
- Randomization 前に漢方的診断: 27 (7.1%)
 entry criteria : 10
 exclusion criteria: 9
 both entry and exclusion criteria: 2
 随証による漢方製剤の使い分け: 7
- Randomization後に漢方的診断: 31 (8.2%)

Motoo Y, Arai I, Tsutani K. 2014 (PLoS One 投稿中) 10



伝統薬と鍼灸のRCTは日本が世界初

- 1962 鍼灸¹⁾
 木下晴都 腰痛 深刺 vs. 浅刺
- 1969 漢方薬²⁾
 原桃介 ベーチェット病 温清飲 vs. プラセボ

12

1) 津谷喜一郎. 高橋暁正の時代とEBMの時代のちがい. 全日本鍼灸学会雑誌 2000; 50(3): 403-4
 2) 津谷喜一郎. 伝統薬の比較試験の歴史と現状. 医学のあゆみ 1985; 132(2): 103-6

ランダム化比較試験

Randomized controlled trial (RCT)

1.randomization の訳は？

日本語訳	中国語訳
無作為化	隨機化
確率化	
くじびき	
乱塊法	
射幸	

2. Controlの訳は？

比較, 対照, 制御(誤訳), 管理(誤訳)¹³

Introduction of randomization to Japan

佐藤良一郎(1891-1992)

増山元三郎(1912-)

(1925 Fisher RA. "Statistical methods for research workers")

東京大学理学部数学科卒業

1935.7 University of London留学

Karl Pearson, Egon Pearson

(1935 "The design of experiments")

1936 Fisherの「統計的推定論」,
「帰納的推論」受講

1937 帰国

1941.2 統計科学研究会設立

(北川敏男, 河田竜夫, 増山元三郎らと)

1943.5 『数理統計学』発行

その後、統計数理研究所

1937.3 東京大学理学部物理学科卒業,
中央気象台衛生気象掛

1939.3 東京大学医学部物療内科教室嘱託

1942.10 陸軍軍医学校衛生学教室研究嘱託

1943.7.30 『少数例の纏め方』発行

1943.12 陸軍軍医学校研究部

1944.2.1 第1回碧素研究会

1970-80 東京理科大学

random : 射倖

Random : 無作為
randomized block : 乱塊法

14

増山元三郎 (1912.10.3 - 2005.7.3)



デミング博士から「デミング賞」を受ける増山元三郎氏 (1951. 9. 22)

15



第72回伝統医学臨床評価研究会後、フィオーレお茶の水、1996.9.12

清水直容, 津谷喜一郎(編), 一般用医薬品と伝統薬の臨床評価. デジタルプレス, 2001 16

「雨乞い三た論法」の発祥

佐藤倚男・・・雨乞いとの関係

高橋暁正・・・シーザーの言葉

使った、治った、効いた。--- *veni vidi vici.*

佐久間昭・・・「雨乞い三た論法」

砂原茂一の呼びかけで、東京・豊島園・池畔亭 (1969.1.29)とそれを引き継ぐ会議

津谷喜一郎. 薬効評価の三「た」論法再訪 -EBMとbest case projectの時代を背景に-日本薬史学会2007年会. 長崎, 2007.11.11(日). 日本薬史学雑誌 2001; 36 (2): 190. <http://dprice.umin.jp/refkefavver.pdf>

17

「3た論法」はその後広くつかわれる

ネガティブな批判のことば

- ・コントロールがない
- ・二重盲検法を使っていない
- ・(ランダム化していない)

18

Rain dance ポジティブな意味

“A rain dance does not bring rain but it does relieve anxiety during the wait.... A witch doctor’s role, therefore, is not cure disease but to minimize anxiety in times of uncertainty” .

「雨乞いのダンスが雨をもたらすわけではないが、雨を待つ間の不安を和らげることはできる。・・・祈祷師の役割とは、病気を治すことではなく、先行きの不安を最小限に和らげることである。」

Muir Gray JA. Evidence-based Healthcare: How to make health policy and management decisions, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001. p.364-5
 | 津谷喜一郎, 高原亮治 (監訳). エビデンスに基づくヘルスケア - ヘルスポリシーとマネジメントの意思決定をどう行うか -. エルセビア・ジャパン, 2005. p.368
 Epilogue: Evidence-based healthcare in the post modern era. p. 371-9
 | ditto. エビローグ:ポストモダン時代におけるエビデンスに基づくヘルスケア. p.373-81

19

“Double blinding”

- 91 physicians in 3 Canadian universities
- 17 different interpretations
- 6 group 1) participant
 - 2) health care provider
 - 3) data collector
 - 4) data analyst
 - 5) judicial assessors of the outcome
 - 6) personnel writing the paper

- Devereaux P.J. et al. *JAMA*. 2001; 285(15): 2000-3

20

“Principles” of ethics

Benefits : Maximize good
 (Beneficence 善行)

Risks : Avoid doing harm
 (Non-maleficence 無危害)

Subject : Respect for persons
 (Autonomy 自律)

Society : Fairness to all
 (Justice 正義)

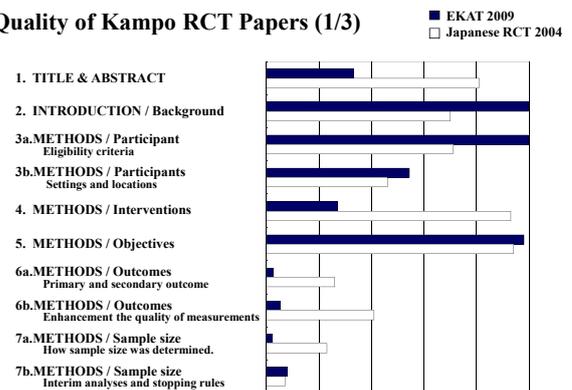
[Belmont Report 1979]

Benefits Risks

Subject		
Society		

21

Quality of Kampo RCT Papers (1/3)



22

Quality of Reports on Randomized Controlled Trials Conducted in Japan: Evaluation of Adherence to the CONSORT Statement

Kae Uetani¹, Takeo Nakayama¹, Hiroshi Imai¹, Naohito Yonemoto¹ and David Moher²

Abstract

Objective: The Consolidated Standards for Reporting of Trials (CONSORT) statement was developed to improve the quality of randomized controlled trial (RCT) reports. We assessed the quality of current Japanese RCT reports by conducting a cross-sectional study to examine the extent to which they adhere to the CONSORT statement.

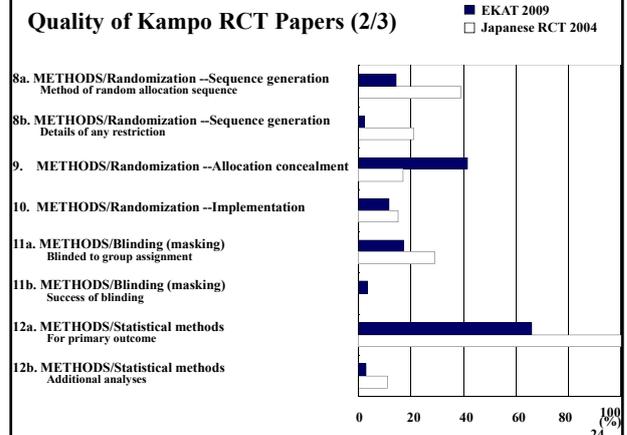
Methods: Reports of RCTs conducted in Japan that were published in medical journals between January and March 2004 were sampled from MEDLINE. The proportion of adherence to each item in the CONSORT checklist was evaluated for each report. Additionally, information on ethics reporting and funding sources was collected.

Results: A total of 98 RCT reports from Japan were evaluated, and adherence to the CONSORT statement was found to be suboptimal. Only 8 of 29 items in the checklist were described in more than 80% of reports. Adherence to key methodological items of the CONSORT statement was as follows: 23% for sample size determination, 39% for random sequence generation, 17% for allocation concealment, 29% for blinding, 53% for numbers analyzed, and 0% for inclusion of a flow diagram. Adherence to additional items was 82% for ethics committee approval, 92% for receiving informed consent, and 20% for disclosing funding sources.

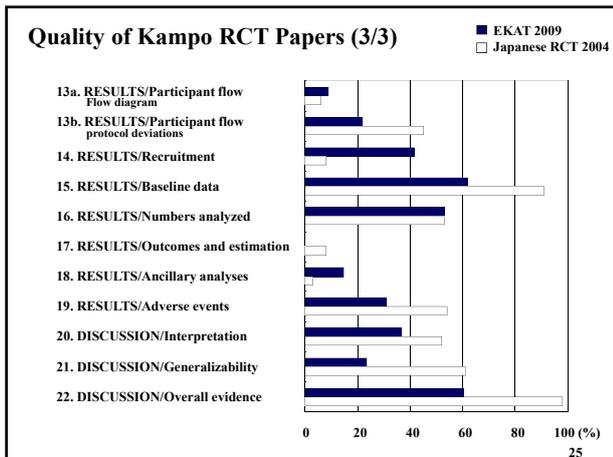
Conclusion: Our study on adherence of recent RCT reports from Japan to the CONSORT statement reveals that there is a significant need for improvement. Further investigation on the quality of RCT reports and ways to improve reporting quality is required.

Uetani K, Moher D. et al. Quality of reports on randomized controlled trials conducted in Japan: evaluation of adherence to the CONSORT statement. *Intern Med*. 2009;48(5):307-13

Quality of Kampo RCT Papers (2/3)



24



Why KCONSORT?

- Growing awareness of CONSORT statement in Japan
- Software of Kampo medicine - diagnosis
- Hardware of Kampo medicine - product

26

Three survey conducted

1. Quality assessment of Kampo RCT articles
2. Use of Sho (証) in Kampo RCT articles
3. Description of substance aspect of Kampo drugs in journals in the world

27

Needs for characterization of Kampo medicines

- Domestic users
- International users

28

KCONSORT website

<http://kconsort.umin.jp/>

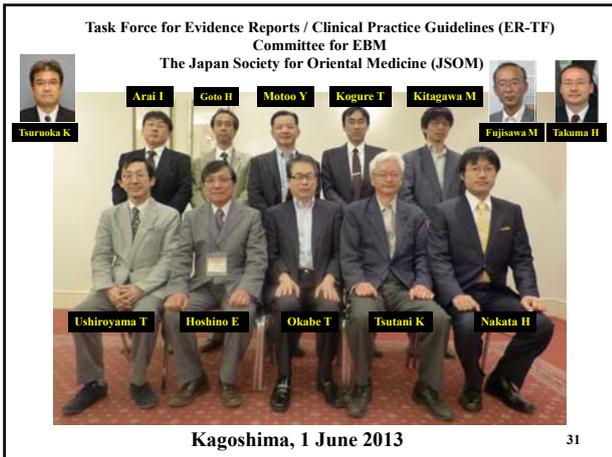
29

日本東洋医学会EBM特別委員会(20012年よりEBM委員会)ベストケース・タスクフォースの経緯に関する報告

- 日本東洋医学会EBM特別委員会(20012年よりEBM委員会)ベストケース・タスクフォースは、2006年から、漢方薬のエビデンスのひとつとしての著効例の収集に努めてきました。
- 当初は、葛根湯の著効例を集めるべく、葛根湯プロジェクト¹⁾を立ち上げ、学会のwebsiteを通じて、葛根湯の著効例を収集する試みを行いました。しかし登録件数は5例と低調であったことから、本プロジェクトは中断としました²⁾。ただしベストケース・タスクフォースは、漢方薬の症例報告文獻の収集とデータベース化を新たなミッションとして、メンバーを一部交代して活動を継続しました³⁾。しかし文獻の構造化・抄録のフォーム設計と実際の作業の困難さ、メンバーの勤務先移動、さらに予算の制約などが重なり活動が十分にできず、不調でした。
- そこで2011(平成23)年度日本東洋医学会EBM特別委員会第2回BCTF会議(2011.3.2)をもって、タスクフォースとしては終了しています⁴⁾。なお、ベストケース・タスクフォースで実施していた葛根湯プロジェクトは、葛根湯を用いて検査が行われた既存の症例をretrospectivelyに集積するものであり、前向きに介入を行うものではありません。本プロジェクトの実施にあたっては、2007年3月6日に日本東洋医学会倫理委員会にプロジェクト実施の申請を提出し、2007年3月30日付で、倫理的に問題がない試験であるとの承認を得ています。
- 参考文献と注

<http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/bc/index.html>

30



ご清聴ありがとうございました

32