

**漢方治療エビデンスレポート(EKAT)  
Appendix 2014**

**2015.6.6**

**日本東洋医学会 EBM 委員会  
エビデンスレポート・タスクフォース  
(ER-TF)**

**Evidence Reports of Kampo Treatment (EKAT)  
Appendix 2014**

**6 June 2015**

**Task Force for Evidence Report (ER -TF)  
Committee for EBM  
The Japan Society for Oriental Medicine (JSOM)**

ver.1.1 2015.10.5

## version の履歴

2015.6.6	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2014
2013.12.31	漢方治療エビデンスレポート 2013 -402 の RCT-
2012.12.31	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2012
2011.10.1	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2011
2010.6.1	漢方治療エビデンスレポート 2010 -345 の RCT-
2009.6.1	漢方治療エビデンスレポート 2009 -320 の RCT-
2008.4.1	漢方治療エビデンスレポート 第2版 -RCTを主にして- 中間報告 2007 ver1.1
2007.6.15	漢方治療エビデンスレポート 第2版 -RCTを主にして- 中間報告 2007
2005.7.20	漢方治療におけるエビデンスレポート (日本東洋医学雑誌 2005; 56 EBM 別冊号)
2002.9.20	漢方治療における EBM 2002 年中間報告 (日本東洋医学雑誌 2002; 53(5)別冊)

version/date	タイトル	対象論文範囲	論文数	構造化抄録 (SA) 数	除外論文数
2015.6.6	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2014 (EKAT Appendix 2014)	EKAT 2013以後 2013前半	513 <sup>2)</sup>	418 <sup>1),2)</sup>	167
2013.12.31	漢方治療エビデンスレポート 2013 -402のRCT- (EKAT 2013)	1986-2012前半	494 <sup>3)</sup>	403 <sup>1),3)</sup>	159
2012.12.31	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2012 (EKAT Appendix 2012)	EKAT 2011以後 2011前半	457	379 <sup>1),4)</sup>	150 <sup>4)</sup>
2011.10.1	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2011 (EKAT Appendix 2011)	EKAT 2010以後 2010前半	432	360 <sup>1),5)</sup>	-
2010.6.1	漢方治療エビデンスレポート 2010 -345のRCT- (EKAT 2010)	1986-2009前半	416	346 <sup>1)</sup>	132
2009.6.1	漢方治療エビデンスレポート 2009 -320のRCT- (EKAT 2009)	1986-2008前半	385	321 <sup>1)</sup>	111
2008.4.1	漢方治療エビデンスレポート 第2版 -RCTを主にして- 中間報告 2007 ver1.1	1999-2005	116	98	32
2007.6.15	漢方治療エビデンスレポート 第2版 -RCTを主にして- 中間報告 2007	1999-2005	104	102	42

<sup>1)</sup> メタアナリシスを含む

<sup>2)</sup> EKAT 2013とEKAT Appendix 2014で追加/削除されたものの合計

<sup>3)</sup> EKAT 2013において文献検索方法の改良を行ったため、EKAT Appendix 2012からの増加分は、2011年前半以後の論文とは限らない

<sup>4)</sup> EKAT 2010とEKAT Appendix 2011、EKAT Appendix 2012で追加/削除されたものの合計

<sup>5)</sup> EKAT 2010とEKAT Appendix 2011で追加されたものの合計

## 本 Appendix について

日本東洋医学会 EBM 委員会 エビデンスレポート・タスクフォースでは、わが国の漢方製剤のランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を網羅的に収集し、構造化抄録 (structured abstract: SA) を作成した上で、「漢方治療エビデンスレポート」(EKAT) として公開している。エビデンスレポート・タスクフォースは、2009年6月から診療ガイドライン・タスクフォースと合体して活動していた。診療ガイドライン作成に漢方製剤の RCT などが使われ、これら 2 つは関連が強いと考えられたためであった。だが、2014年6月から、プロジェクト管理上の理由で、再度、エビデンスレポート・タスクフォース単独として活動を行うこととなった。

前頁の「version の履歴」にあるように、2013年12月31日に「漢方治療エビデンスレポート 2013 -402 の RCT-」(EKAT 2013) が公開され、医療用漢方製剤が現在の品質規格になった 1986年から2012年前半までの RCT 402 件とメタアナリシス 1 件が掲載された。本 EKAT 2014 Appendix では、それ以後、約 1 年間に発表された RCT のうち 17 の SA (RCT 16 件とメタアナリシス 1 件) を追加し、既掲載の 3 つの SA について論文を追加し訂正した。また、平山千里らの 1990 年の論文と 1992 年の論文は、従来、別の RCT であるとして別々に SA を作成していたが、同一の研究であることが判明したため 1 つの SA に合体した。結果として SA 数は 1 つ減ることとなった。さらに、後述する理由により、別の 1 つの SA を削除している。以上のことから、本 EKAT Appendix における論文と SA の状況は前頁のようになった。

なお website 自体は EKAT 2013 から更新していないものの、website にある Google カスタム検索では、EKAT 2013、EKAT Appendix 2014 の全ての SA の検索が可能である。

EKAT においては、従来、網羅主義をとり、漏れなく RCT を掲載する目的で、文献の選択は広めに行ってきた。すなわち、学会取材記事のようなものでも、発表者の名前が記載されており、SA が書けるだけの内容が含まれていた場合は取り上げてきた。しかし 2010 年代となり、ノバルティス社のディオパン事件や、STAP 細胞捏造疑惑事件などを契機として医学論文におけるオーサーシップ (authorship) や利益相反 (conflict of interest: COI) に対する関心が高まった。漢方製剤の RCT においては、記者による記事と、最終的な論文との間に症例数や結果が異なっていたり、記事中の RCT と論文とのリンクが行えないなどの例が存在することが明らかとなった。本年 3 月には、日本医学会・日本医学雑誌編集者会議が「医学雑誌編集ガイドライン」を公表した(<http://jams.med.or.jp/guideline>)。

そこで、本 EKAT Appendix 2014 からは、著者が記者であるとわかる記事形体の報告は取り上げないこととした。また、過去に記事形体の報告を用いた SA は、最終的な論文が収集された時点で見直し、過去の SA に論文追加をするか、過去の SA を削除し、新たな SA を作成することとした。

次回の EKAT も Appendix としての公開を予定している。そこからは論文の検索時期を変更することとした。従来、論文の検索時期は 11 月としていたが、EKAT の名称や公開時期との間にずれが生じ、分かりにくくなっていた。例えば、この EKAT Appendix 2014 は、2013 年 11 月に論文検索を行ったため、2013 年後半に発行された雑誌に掲載された論文は含まれていない。しかるに、名称は「EKAT Appendix 2014」となっており、誤解を招きやすかった。このことを解決するため、次回の EKAT は、2015 年 4 月に論文検索を行うことで、2014 年発行の大部分の雑誌の論文の SA を作成し、2015 年中に日本語版を「EKAT Appendix 2015」という名称で発行することを予定している。

社団法人 日本東洋医学会

第4期 (2013.6-) EBM委員会

エビデンスレポート・タスクフォース (ER -TF)

班長 chair, EBM 委員会委員長

津谷喜一郎 東京有明医療大学保健医療学部  
東京大学大学院薬学系研究科

班員 member (12名, 50音順)

新井一郎 日本薬科大学 薬学部  
後山尚久 大阪医科大学 健康科学クリニック  
岡部哲郎 岡部漢方内科  
小暮敏明 独立行政法人地域医療機能推進機構 群馬中央総合病院 和漢診療科  
後藤博三 医療法人財団北聖会 北聖病院 漢方内科  
詫間浩樹 筑波大学 理療科教員養成施設  
鶴岡浩樹 日本社会事業大学大学院 福祉マネジメント研究科  
中田英之 公益財団法人 東京都医療保健協会 練馬総合病院・  
漢方医学センター・健康医学センター  
藤澤道夫 東京大学 保健・健康推進本部  
星野恵津夫 がん研有明病院 漢方サポート科  
三成美由紀 日本漢方生薬製剤協会 医療用漢方製剤委員会 有用性研究部会  
元雄良治 金沢医科大学 腫瘍内科学

EBM 委員会担当理事

村松慎一 自治医科大学 地域医療学センター 東洋医学部門 (担当理事)  
金子 幸夫 金子医院 (副担当理事)

# 構造化抄録・論文リスト (structured abstract and included references list)

※検索ソースのCはCochrane Library、Iは医学中央雑誌、Nは日漢協データベースを示す。

ICD-10	Research Question	漢方処方名	論文	研究デザイン	検索ソース	頁
C18.9	大腸癌の腹腔鏡下手術後患者に対する、大建中湯の抗炎症効果の評価	大建中湯	Yoshikawa K, Shimada M, Nishioka M, et al. The effects of the Kampo medicine (Japanese herbal medicine) "Daikenchuto" on the surgical inflammatory response following laparoscopic colorectal resection. <i>Surgery Today</i> 2012; 42: 646-51.	RCT	I	6
C22.0	肝切除術後患者に対する大建中湯の有効性の検討	大建中湯	Nishi M, Shimada M, Uchiyama H, et al. The beneficial effects of Kampo medicine dai-ken-chu-to after hepatic resection: a prospective randomized control study. <i>Hepato-Gastroenterology</i> 2012; 59: 2290-4.	RCT	N	7
C25.9	ペプチドワクチン療法を受ける進行膵癌患者の抗原特異的免疫能と全身状態に対する十全大補湯の効果の評価	十全大補湯	Yutani S, Komatsu N, Matsueda S, et al. Juzentaihoto failed to augment antigen-specific immunity but prevented deterioration of patients' conditions in advanced pancreatic cancer under personalized peptide vaccine. <i>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine</i> 2013; 1-10. doi: 10.1155/2013/981717	RCT	N	8
F03	認知機能に関する抑肝散加陳皮半夏の有効性と安全性の評価	抑肝散加陳皮半夏	藤田日奈, 吉田桃子, 与茂田敏. ランダム化比較オープン試験による抑肝散加陳皮半夏の認知機能に関する臨床的検討. <i>精神科</i> 2013; 23: 130-8.	quasi-RCT	N	9
G47.3	肥満及び高血圧合併閉塞性睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の降圧及び減脂効果の評価	防風通聖散 大柴胡湯	Murase K, Toyama Y, Harada Y, et al. Evaluation and comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive sleep apnea patients. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 2013; 187: A5694.	RCT	C	10
G62.9	オキサリプラチンによる末梢神経障害(OPN)の発症に対するツムラ牛車腎気丸エキス製剤(TJ-107)の抑制効果の検討	牛車腎気丸	Kono T, Hata T, Morita S, et al. Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE): a phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 2013; 72: 1283-90.	DB-RCT	N	11
H93.1	慢性耳鳴に対する半夏厚朴湯の効果の評価すること	半夏厚朴湯	Ino T, Odaguchi H, Wakasugi A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy of hangekobokuto in adult patients with chronic tinnitus. <i>和漢医薬学雑誌</i> 2013; 30: 72-81.	DB-RCT	I	12
K11.7	大建中湯の1回服用後におけるヒトの唾液量および唾液中神経ペプチド値に対する効果	大建中湯	Suzuki Y, Itoh H, Yamamura R, et al. Significant increase in salivary substance P level after a single oral dose of Japanese herbal medicine Dai-kenchu-to in humans. <i>Biomedicine &amp; Aging Pathology</i> 2012; 2: 81-4.	RCT cross-over	N	13
K59.0	機能的便秘に対する大建中湯の有効性と安全性	大建中湯	Iturrino J, Camilleri M, Wong BS, et al. Randomised clinical trial: the effects of daikenchuto, TJ-100, on gastrointestinal and colonic transit, anorectal and bowel function in female patients with functional constipation. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> 2013; 37: 776-85.	DB-RCT	C	14
K59.8	腹腔鏡下結腸癌手術の術後における腸管麻痺に対する大建中湯の有効性と安全性の評価	大建中湯	八重樫瑞典, 大塚幸喜, 板橋哲也, ほか. 消化器外科における漢方の応用 下部消化管外科における漢方の応用. <i>消化器外科</i> 2013; 36: 1315-24.	RCT	N	15
K91.0	全身麻酔による手術後の嘔気、嘔吐に対する五苓散の抑制効果の検証	五苓散	Kori K, Oikawa T, Odaguchi H, et al. Go-rei-San, a Kampo medicine, reduces postoperative nausea and vomiting: a prospective, single-blind, randomized trial. <i>The Journal of Alternative and Complementary Medicine</i> . 2013; 19: 946-50	RCT	N	16
K91.9	肝腫瘍のために肝切除術を受けた患者の腹部膨満感に対する大建中湯の効果の検証	大建中湯	Hanazaki K, Ichikawa K, Muneke M, et al. Effect of Daikenchuto (TJ-100) on abdominal bloating in hepatectomized patients. <i>World Journal of Gastrointestinal Surgery</i> 2013; 5: 115-22.	RCT	N	17
N95.1	更年期女性の肩こりに対する豚胎盤抽出物の臨床効果の検証	当帰芍薬散	Koike K, Yamamoto Y, Suzuki N, et al. Efficacy of porcine placental extract on shoulder stiffness in climacteric women. <i>Climacteric</i> 2013; 16: 447-52.	RCT	N	18
N95.1	ホルモン補充療法中の更年期女性の肩こりに対する豚胎盤抽出物の臨床効果の検証	当帰芍薬散	Koike K, Yamamoto Y, Suzuki N, et al. Efficacy of porcine placental extract on shoulder stiffness in climacteric women. <i>Climacteric</i> 2013; 16: 447-52.	RCT	N	19
Z01.8	大建中湯中の指標成分の血中動態解析	大建中湯	Munekage M, Ichikawa K, Kitagawa H, et al. Population pharmacokinetic analysis of daikenchuto, a traditional Japanese medicine (Kampo) in Japanese and US health volunteers. <i>Drug Metabolism and Disposition</i> 2013; 41: 1256-63.	RCT cross-over	N	20

## 【メタアナリシス】

ICD-10	Research Question	漢方処方名	論文	研究デザイン	検索ソース	頁
G30.1	認知症の行動心理症状(BPSD)に対する抑肝散の有効性と忍容性のシステムティックレビューを行うこと	抑肝散	Matsuda Y, Kishi T, Shibayama H, et al. Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Human Psychopharmacology</i> 2013; 28: 80-6.	meta-analysis	N	21

## 【既記載構造化抄録の訂正】

ICD-10	Research Question	漢方処方名	論文	研究デザイン	検索ソース	頁
F05.9	高齢者心臓大血管術後のせん妄に対する抑肝散の有効性評価	抑肝散	高瀬信弥. 高齢者の心臓大血管術後に起こるせん妄に対する抑肝散の効果. <i>漢方医学</i> 2010; 34: 132-4.	RCT-envelope	N	22
			高瀬信弥, 横山齊. 術後期における漢方薬の応用 高齢者心臓大血管手術後せん妄に対する抑肝散の予防効果. <i>漢方と最新治療</i> 2013; 22: 113-19.			
G62.9	進行再発大腸癌のoxaliplatin投与による末梢神経障害に対する、牛車腎気丸の有効性と副作用の確認	牛車腎気丸	Nishioka M, Shimada M, Kurita N, et al. The Kampo medicine, goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. <i>International Clinical Journal of Oncology</i> 2011; 16: 322-7.	RCT	N	23
			西岡得規, 島田生, 栗田信浩, ほか. 癌治療に求められる漢方の意義—臨床現場にどのように活かすか—“牛車腎気丸”によるFOLFOX関連末梢神経障害の軽減. <i>産婦人科漢方研究のあゆみ</i> 2012; (29): 22-7.			
K73.2	小柴胡湯の慢性活動性肝炎に対する有効性と安全性の評価	小柴胡湯	Hirayama C, Okumura M, Tanikawa K, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial of sho-saiko-to in chronic active hepatitis. <i>Gastroenterologia Japonica</i> 1989; 24: 715-9.	DB-RCT	C&I	24
			平山千里, 奥村尚, 谷川久一, ほか. 多施設二重盲検試験による慢性活動性肝炎に対する小柴胡湯の臨床効果. <i>肝臓学</i> 1990; 20: 751-9.			
			平山千里, 奥村尚, 谷川久一, ほか. 多施設二重盲検試験による慢性活動性肝炎に対する小柴胡湯の臨床効果 血清酵素活性の変動. <i>肝臓学</i> 1992; 25: 551-8.			
L20.9	アトピー性皮膚炎に伴う気虚患者に対する補中益気湯の有効性と安全性の評価	補中益気湯	古江増隆, 田中洋一, 小林裕美, ほか. 気虚を有するアトピー性皮膚炎患者に対するカネボウ補中益気湯の効果—多施設二重盲検法による検討—. <i>アレルギー</i> 2005; 54: 1020.	DB-RCT	N	25
			Kobayashi H, Ishii M, Takeuchi S, et al. Efficacy and safety of a traditional herbal medicine, hochu-ekki-to in the long-term management of kikyō (delicate constitution) patients with atopic dermatitis: A 6-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>Evidence-based Complementary and Alternative Medicine</i> 2008; 1-7. (2010; 7: 367-73.)			
			小林裕美, 石井正光, 古江増隆. 気虚を伴うアトピー性皮膚炎患者の皮膚症状に対する補中益気湯の効果 皮疹要素別の検討. <i>西日本皮膚科</i> 2012; 74: 642-7.			

## 2. 癌 (癌の術後、抗癌剤の不特定な副作用)

### 文献

Yoshikawa K, Shimada M, Nishioka M, et al. The effects of the Kampo medicine (Japanese herbal medicine) "Daikenchuto" on the surgical inflammatory response following laparoscopic colorectal resection. *Surgery Today* 2012; 42: 646-51. 医中誌 Web ID: 2013248005, Pubmed ID: 22202972

### 1. 目的

大腸癌の腹腔鏡下手術後患者に対する大建中湯の抗炎症効果の評価

### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

### 3. セッティング

徳島大学病院 1 施設

### 4. 参加者

大腸癌腹腔鏡下手術後患者 30 名

### 5. 介入

Arm 1: ツムラ大建中湯エキス顆粒 (7.5 g/日) を手術翌日から 7 日間投与群 15 名

Arm 2: 上記エキス顆粒の非投与群 15 名

### 6. 主なアウトカム評価項目

術後排ガスまでの日数と術後退院までの日数を記録し、体温、心拍数、白血球数、リンパ球数、CRP、 $\beta$ -D-グルカン、カンジダ抗原を術前と術後 1, 3, 5, 7 日目に測定した。

### 7. 主な結果

Arm1 の平均年齢が Arm2 より有意に低かった。術後排ガスまでの日数は、Arm 1 が (1.8  $\pm$  0.5 日) と Arm 2 (2.7  $\pm$  0.5 日) よりも有意に短かった。第 3 病日のみ、CRP は Arm 1 (4.6  $\pm$  0.6) が Arm 2 (8.3  $\pm$  1.1) よりも有意に低値であり、体温は Arm 1 (36.2  $\pm$  0.4) が Arm 2 (36.9  $\pm$  0.6) よりも有意に低かった。術後退院までの日数、心拍数、白血球数、 $\beta$ -D-グルカン、カンジダ抗原は、2 群間で有意差はなかった。

### 8. 結論

大腸癌の腹腔鏡下手術の翌日から 7 日間大建中湯を投与すると、排ガスの促進と炎症の抑制に有用である。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

記載なし

### 11. Abstractor のコメント

大腸癌の術後に何らかの介入により、腸管麻痺期間の短縮と炎症反応 (CRP) の抑制が可能になれば、合併症に対する治療の必要性が減り、入院期間が短縮するため、医療費抑制の観点からも有用であるが、今回の研究では、入院期間は短縮しなかった。今回著者らが腹腔鏡下手術後の患者を治験の対象とした理由は、侵襲の少ない手術後にも大建中湯により炎症抑制効果が得られることを示すためであった。大建中湯による術後早期の炎症抑制の作用機序として、著者らは(1)山椒によるコリン作動性神経からのアセチルコリンの放出増加による腸運動の亢進、(2)それによる腸管内細菌増殖の抑制、(3)乾姜による用量依存性の腸管血流の増加、(4)ラットを用いた、大建中湯による IFN- $\gamma$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインの産生抑制を介する、腸管上皮の恒常性の維持と bacterial translocation の抑制作用、などを挙げている。腹部手術後の炎症の抑制は、手術侵襲からの回復に有用かもしれないが、一方で、生体防御の観点からは不利益となるおそれがある。漢方薬の効果が多面的であることは、利点でもあるが欠点でもある。腹部手術の術後、無差別に大建中湯を長期投与するという現在の外科医の慣習が妥当か否かについては、今後慎重に検証する必要がある。なお、筆者らは以前学会発表の記録集で同時期に施行された同プロトコルの研究を発表 (第 5 回日本消化管学会総会学術集会 プロシーディング 2009: 9-10) しているが、その結果と本論文の結果は若干異なっている。エントリーした症例の一部が異なるためと考えられる (そのため、構造化抄録として既報していたが、EKAT Appendix 2014 より除外論文とした)。

### 12. Abstractor and date

星野惠津夫 2015.6.6

## 2. 癌 (癌の術後、抗癌剤の不特定な副作用)

### 文献

Nishi M, Shimada M, Uchiyama H, et al. The beneficial effects of Kampo medicine dai-ken-chu-to after hepatic resection: a prospective randomized control study. *Hepato-Gastroenterology* 2012; 59: 2290-4. CENTRAL ID: CN-00912891, Pubmed ID: 23435143

### 1. 目的

肝切除術後患者に対する大建中湯の有効性の評価

### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

### 3. セッティング

徳島大学附属病院 1施設

### 4. 参加者

原発性・転移性肝癌、その他の肝疾患に対して肝部分切除術を受けた 32 名。ただし、腹腔鏡手術、消化管切除術、脾臓摘除術等の症例は含まない。

### 5. 介入

Arm 1: ツムラ大建中湯エキス顆粒 (2.5g) を 1 日に 3 回食前に、手術翌日から経鼻胃管あるいは経口で投与した群 16 名

Arm 2: ツムラ大建中湯エキス顆粒を投与しないコントロール群 16 名

### 6. 主なアウトカム評価項目

手術当日、1, 3, 5, 7 日後に血液検査で WBC、総ビリルビン、ALT、総蛋白、プロトロンビン時間 (INR)、アンモニア、CRP、 $\beta$ -D-グルカンを測定し、術後初めての放屁・初めての排便・普通食摂取・退院までの日数、および合併症をチェックした。

### 7. 主な結果

WBC、総ビリルビン、ALT、総蛋白、プロトロンビン時間 (INR)、アンモニアは、両群間で有意差がなかった。CRP は、第 3 病日に Arm 1 が Arm 2 よりも有意に低値であった ( $P < 0.05$ )。 $\beta$ -D-グルカンの平均値は、第 3 病日に Arm 1 が Arm 2 よりも有意に低値であった ( $P < 0.05$ )。術後合併症は両群間で差がなかった。術後初めての放屁・排便・普通食摂取までの日数は Arm 1 が Arm 2 よりも短かった。一方、退院までの日数は両群間で有意差がなかった。

### 8. 結論

大建中湯は肝切除術後の炎症を抑制し、消化管運動を亢進させ、食事摂取を改善させるため、肝切除術後に安全に用いられる有用な薬剤である。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

大建中湯の副作用は認めなかった。

### 11. Abstractor のコメント

著者らは本研究により、肝部分切除術後の早期に少量 (常用量の 1/2) の大建中湯を投与すると、術後 3 日目の血中 CRP と  $\beta$ -D-グルカンを有意に低下し、術後の腸蠕動の回復が促進することを示した。大建中湯は従来、腹痛、腹部膨満、クローン病、過敏性腸症候群などの腹部症状の緩和を目的に用いられてきたが、近年では大腸癌術後の消化管運動や便通の改善、在院期間の短縮をもたらすこと、腹部術後の腸閉塞に有用なこと、胃全摘術後に腸運動を改善させて術後合併症を減らすことなどを示す研究があることを紹介し、肝切除術後については過去に 1 つの研究しかなかったため、本研究を行ったと説明している。著者らは、大建中湯の作用機序として、5HT<sub>3</sub>受容体への刺激、VIP やモチリンの分泌増加による胃腸運動の亢進、カルシトニン遺伝子関連ペプチドによる消化管と門脈の血流増加、COX-2 活性の抑制による抗炎症作用、炎症性サイトカインの抑制による bacterial translocation の抑制などを想定している。著者らは本研究で大建中湯の投与量を半量に減じた理由は記していないが、常用量を用いれば結果 (効果や副作用) が異なった可能性があり、至適用量を考慮する必要がある。

### 12. Abstractor and date

星野恵津夫 2015.6.6

## 2. 癌 (癌の後、抗癌剤の不特定な副作用)

### 文献

Yutani S, Komatsu N, Matsueda S, et al. Juzentaihoto failed to augment antigen-specific immunity, but prevented deterioration of patients' conditions in advanced pancreatic cancer under personalized peptide vaccine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; 1-10. doi: 10.1155/2013/981717. CENTRAL ID: CN-00919989, Pubmed ID: 23840274

#### 1. 目的

ペプチドワクチン療法を受ける進行膵癌患者の抗原特異的免疫能と全身状態に対する十全大補湯の効果の評価

#### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

#### 3. セッティング

久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座、同先端癌治療センター、同附属病院外科

#### 4. 参加者

標準的治療に抵抗性となった進行膵癌患者 57 名

#### 5. 介入

Arm 1: ペプチドワクチンは 1 サイクル 6 週で、毎週 4 種類以下のペプチドワクチンを皮下注射。ツムラ十全大補湯エキス顆粒 1 回 2.5 g、1 日 3 回、7.5 g/日を第 1 サイクルの第 1 日目より 35 日間投与 28 名

Arm 2: 上記のペプチドワクチン療法のみ 29 名

#### 6. 主なアウトカム評価項目

細胞性免疫の指標としてインターフェロン- $\gamma$  などのサイトカイン、および液性免疫の指標としてのペプチド特異的 IgG、全身状態 (performance status: PS) および臨床検査値

#### 7. 主な結果

十全大補湯併用群で 5 名、ワクチン療法単独群で 2 名がワクチン療法の第 1 サイクルを完遂できず、ワクチン投与後のデータが得られなかった。解析症例数は上記の脱落者を除いた 50 名であった。ワクチン療法前後における抗原特異的 T 細胞反応 (細胞性免疫)、抗原特異的 IgG (液性免疫)、および全生存期間については、両群間に有意差はなかった。しかし、ワクチン療法前後における PS は、十全大補湯併用群では有意差がなかったのに対して、ワクチン療法単独群では有意に低下した ( $P=0.0156$ )。ワクチン療法単独群では、治療後にヘモグロビン濃度 ( $P=0.0203$ )・リンパ球数 ( $P=0.0351$ )・血清アルブミン値 ( $P=0.0214$ ) が有意に減少したが、十全大補湯併用群では有意な減少はみられなかった。

#### 8. 結論

十全大補湯はペプチドワクチン療法を受ける膵癌患者の抗原特異的免疫能は増強させないが、全身状態の悪化やヘモグロビン濃度・リンパ球数・血清アルブミン値の低下を防ぐ。

#### 9. 漢方的考察

なし

#### 10. 論文中の安全性評価

有害事象の頻度や程度が両群間で有意差がないこと、独立した安全性評価委員会がすべての有害事象は膵癌の進行または併用した抗がん剤によるものであり、ペプチドワクチンや十全大補湯によるものではないと判定したこと、が記載されている。

#### 11. Abstractor のコメント

本研究は進行膵癌患者のペプチドワクチン療法に十全大補湯を併用することによる臨床効果を初めて検証したものである。対象が化学療法に抵抗性になった急速進行性の膵癌患者であったため、免疫能増強効果を確認するには短期間過ぎたかもしれない。しかし、十全大補湯の特徴である全身状態の改善や血液関連検査値の悪化軽減などがランダム化比較試験で証明されたことは評価される。著者らには、今後がんの術後補助化学療法や、より進行の遅いがん患者で同様の臨床研究を期待したい。読者にとっては、ペプチドワクチンと十全大補湯の併用療法の安全性はほぼ問題ないようだが、有効性についてははまだ結論が出ていないと解釈してよいであろう。

#### 12. Abstractor and date

元雄 良治 2015.6.6

## 5. 精神・行動障害

### 文献

藤田日奈, 吉田桃子, 与茂田敏. ランダム化比較オープン試験による抑肝散加陳皮半夏の認知機能に関する臨床的検討. *精神科* 2013; 23: 130-8.

#### 1. 目的

認知機能に関する抑肝散加陳皮半夏の有効性と安全性の評価

#### 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

富山県内の施設の入居者または通院者および職員 3施設

#### 4. 参加者

55才以上の成人男女で、体力は中等度で、やや消化器が弱く、疲れやすい、怒りやすい、イライラなどがあり、不眠症や軽い精神症状が認められる者 41名

#### 5. 介入

Arm 1: クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒 7.5 g/日 分2 4週間投与 20名

Arm 2: 非投与群 21名

#### 6. 主なアウトカム評価項目

試験前および4週間後に、認知機能検査 (MMSE)、認知機能下位検査日本版 (ADAS-J cog.)、BPSD および日常生活動作 (NPI および DAD)、脳血流測定のために課題 (標準注意検査、視覚性スパン、記憶更新検査、数唱、複合数字抹消検査) 遂行時の酸素化ヘモグロビン変化量 ( $\Delta O_2Hb$ ) を赤外線酸素モニタ装置を用いて測定した。

#### 7. 主な結果

抑肝散加陳皮半夏投与群で3名が脱落した。MMSE は両群間で差を認めなかった。ADAS-J cog. の変化量は Arm 1 が  $-2.9 \pm 3.5$ 、Arm 2 が  $0.22 \pm 2.6$  と Arm 1 は Arm 2 に比較して有意な改善を認めた ( $P < 0.01$ )。NPI スコアと DAD スコアでは両群間に差を認めなかった。課題遂行時の  $\Delta O_2Hb$  は、左脳において Arm 1 は Arm 2 に比較して有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。脳血流測定時の課題の中で、標準注意検査に関して Arm 1 は Arm 2 に比較して、試験前および4週間後の総回答数の差が有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。

#### 8. 結論

抑肝散加陳皮半夏は中核症状の ADAS-J cog. と課題遂行時の脳酸素代謝を改善する。

#### 9. 漢方的考察

参加者の条件が抑肝散加陳皮半夏の証である。

#### 10. 論文中の安全性評価

抑肝散加陳皮半夏投与群で血圧上昇と嘔吐により2名が投与中止となった。血中成分の検討では、両群とも基準値以内の変動であった。

#### 11. Abstractor のコメント

抑肝散加陳皮半夏の認知機能に及ぼす影響を、中核症状、BPSD および日常生活動作などの臨床症状と前頭葉の脳血流変化により明らかにした画期的な臨床研究である。一方、対象者が施設入所者やその職員と記載があるのみでその詳細が記載されていない。認知症患者と健常者に対する効果が結果に混在されている。また、割り付けに関して性別、年齢、MMSE スコアをもとに層別化しランダムに割り付けと記載されているが、少数例であり他の測定項目で偏りを生じる可能性がある。実際 ADAS-J cog. では、開始時に両群間の平均値で差はないものの、ADAS-J cog. の経過図から抑肝散加陳皮半夏投与群に高値の者が多く含まれていることがわかる。そのため、抑肝散加陳皮半夏投与群で得点変化量が大きくなった可能性がある。さらに、課題遂行時の脳代謝の測定において著者らも考察で記載があるように、コントロール群で4週間経過後、 $\Delta O_2Hb$  の変化量が小さくなり、抑肝散加陳皮半夏投与群と有意差が生じた一因になっている。しかし、大変労力を要する調査と脳血流の評価は、今後の漢方薬の認知機能に及ぼす検討において重要な資料となると思われ、引き続き認知症患者を対象とした臨床研究の継続が期待される。

#### 12. Abstractor and date

後藤博三 2015.6.6

## 4. 代謝・内分泌疾患

### 文献

Murase K, Toyama Y, Harada Y, et al. Evaluation and comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive sleep apnea patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 187: A5694. CENTRAL ID: CN-00870751

### 1. 目的

肥満及び高血圧合併閉塞性睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の降圧及び減脂効果の評価

### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

### 3. セッティング

実施施設に関する記載なし (筆頭者は京都大学医学部)

### 4. 参加者

CPAP にて 6 ヶ月以上治療後に高血圧及び肥満が残存した閉塞性睡眠時無呼吸患者 128 名

### 5. 介入

Arm 1: 防風通聖散 (メーカー不明) 6 ヶ月 65 名

Arm 2: 大柴胡湯 (メーカー不明) 6 ヶ月 63 名

### 6. 主なアウト評価項目

body mass index (BMI)、血圧

### 7. 主な結果

試験を完遂した症例は、Arm 1 で 44 名、Arm 2 で 41 名であった。BMI は Arm 1 では 6 ヶ月間の治療で治療前の  $34.6 \pm 6.3$  から  $33.7 \pm 6.6 \text{ kg/m}^2$  に有意に減少した ( $P=0.01$ )。一方、Arm 2 では投与前の  $34.9 \pm 7.9$  から 6 ヶ月後は  $34.9 \pm 8.1 \text{ kg/m}^2$  であった。また両群間に統計学的有意差のある降圧効果は認められなかったが、Arm 1 では家庭血圧測定にて朝の収縮期血圧の低下 ( $143.3 \pm 13.4$  から  $138.7 \pm 13.9$ ,  $P=0.03$ ) が、Arm 2 では拡張期血圧の低下 ( $84.3 \pm 10.4$  から  $80.2 \pm 11.1$ ,  $P<0.01$ ) が認められた。入眠潜時の減少が認められた。

### 8. 結論

防風通聖散及び大柴胡湯の肥満及び高血圧合併閉塞性睡眠時無呼吸患者に対する降圧及び減脂効果が示唆される。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

記載なし

### 11. Abstractor のコメント

肥満及び高血圧合併閉塞性睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の降圧及び減脂効果の評価が行われ、臨床試験の中間報告として防風通聖散の BMI 低下作用が示された。両群間で有意な降圧効果は認められなかったが、家庭血圧計による朝の血圧測定で防風通聖散群の収縮期血圧低下が、大柴胡湯群では拡張期血圧の低下が示唆された。本論文は中間報告であり結論は試験完了時の最終結果を待つ必要がある。

### 12. Abstractor and date

岡部哲郎 2015.6.6

## 6. 神経系の疾患 (アルツハイマー病を含む)

### 文献

Kono T, Hata T, Morita S, et al. Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE) : a phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2013; 72: 1283-90. CENTRAL ID: CN-00961704, Pubmed ID: 24121454

### 1. 目的

オキサリプラチンによる末梢神経障害 (OPN) の発症に対する牛車腎気丸の抑制効果の評価

### 2. 研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験 (DB-RCT)

### 3. セッティング

大学病院など 20 施設

### 4. 参加者

大腸癌と病理診断され、オキサリプラチンを含むレジメンの化学療法 (FOLFOX4 または mFOLFOX6 により 2 週間毎にオキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup>) を受ける患者 93 名

### 5. 介入

Arm 1: ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒 (2.5 g) を 1 日 3 回毎食前、化学療法開始後 26 週間まで投与した群 47 名

Arm 2: 同じ投与スケジュールでプラセボを投与したコントロール群 46 名

### 6. 主なアウトカム評価項目

化学療法開始前、および 2 週間毎に 8 回、およびその後 4 週毎に 26 週まで、担当医が末梢神経障害およびその他の副作用を「NCI-CTCAE ver.3」に準じて 0-4 のグレード(Gr.)で評価した。また、患者自身は、治療前および毎回化学療法の前にしびれの程度を「FACT/GOG-Ntx-12」に準じて 0-4 の Gr. で自己評価した。

### 7. 主な結果

Arm 1 で 3 名、Arm 2 で 1 名が脱落した。抗癌剤の 8 回投与までに発現した OPN は、Gr. 2 以上が Arm 1 39%、プラセボ群 51% であり、そのうち Gr. 3 は Arm 1 が 7%、Arm 2 が 13% と、いずれも Arm 1 の方が少なかった。また、Gr. 2 以上となるまでの中央値は、Arm 1 が 5.5 ヶ月、Arm 2 が 3.9 ヶ月であり、TJ-107 は OPN の重篤化を抑制した。26 週目までに OPN を呈した患者は Arm 1 が 54.1%、Arm 2 が 62.5% であった。患者の自己評価による OPN の程度は、開始 8 週目および 26 週目に両群間で有意差はなかった。FOLFOX4 と mFOLFOX6 で、TJ-107 の効果に差はなかった。その他の副作用の発現では、Arm 1 の方が嘔吐する症例が少なかったが、それ以外は差がなかった。抗腫瘍効果 (CR+PR および CR+PR+SD の割合) に両群間で差はなく、TJ-107 の悪影響はなかった。

### 8. 結論

牛車腎気丸は、オキサリプラチンによる Gr.2 以上の末梢神経障害の発現を遅らせる。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

Arm 1 と Arm 2 で副作用の発現率に差はなく、牛車腎気丸の安全性に問題はない。

### 11. Abstractor のコメント

近年オキサリプラチンの導入で大腸癌の化学療法の成績は劇的に向上した。しかし OPN が用量制限毒性となるため、その克服が課題であった。著者らは従来糖尿病性末梢神経障害に有用であった牛車腎気丸を本症に用い、後ろ向き試験から始め、多施設 RCT、さらに今回の多施設 DB-RCT で、OPN に対する牛車腎気丸の予防効果を示した。筆者らは牛車腎気丸の作用機序の主体はブシの鎮痛作用であり、他の生薬は神経保護、神経伝達物質の修飾、NO 産生による血流改善作用などがあると考察している。しかし牛車腎気丸中のブシの量は 1 日 1 g に過ぎず、ブシを増量すれば OPN に対する効果が増強する可能性がある。今後は、牛車腎気丸に「ブシ末 (調剤用)」を適量加える、というプロトコールで OPN に対する漢方治療効果の検討を行うことが望まれる。

### 12. Abstractor and date

星野恵津夫 2015.6.6

## 8. 耳の疾患

### 文献

Ino T, Odaguchi H, Wakasugi A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy of hangekobokuto in adult patients with chronic tinnitus. *和漢医薬学雑誌* 2013; 30: 72-81. 医中誌 Web ID: 2013310385 [J-STAGE](#)

### 1. 目的

慢性耳鳴に対する半夏厚朴湯の効果を評価すること

### 2. 研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験 (DB-RCT)

### 3. セッティング

北里大学附属病院 耳鼻咽喉科

### 4. 参加者

20歳以上の成人で、3ヶ月以上続く耳鳴があり、耳鳴苦痛度 (Tinnitus Handicap Inventory score: THI スコア) が 18 点以上の軽度から重度の障害を持つ患者 76 名。除外基準は次の 5 項目: 1) 他覚的耳鳴、間歇的耳鳴、拍動性耳鳴、2) 伝導性聴覚障害、3) MRI で聴神経腫瘍、もしくは臨床的に関連のある神経障害・精神障害・全身疾患 (例えば、心疾患、悪性腫瘍、腎不全、肝不全)、4) 試験前 4 週間に漢方薬の投与、5) 妊娠中、授乳中。

### 5. 介入

Arm 1: 38 名にクラシエ半夏厚朴湯エキス錠を 1 日 12 錠 分 2 で、12 週間投与。

Arm 2: 38 名にプラセボ錠を 1 日 12 錠 分 2 で 12 週間投与。プラセボ錠はコーンスターチと乳糖から成り、色・形・重さ・匂い・味を半夏厚朴湯エキス錠と似せて作った。

### 6. 主なアウトカム評価項目

主なアウトカムは、ベースラインから最終時の THI スコアの変化とした。副次的なアウトカムとして VAS (visual analogue scale)、不安・抑うつ尺度 (Hospital Anxiety and Depression Scale: HADS)、SF36 (Short-Form 36-Items Health Survey scores) の変化

### 7. 主な結果

THI スコアは両群間に有意差を認めなかった (total:  $P=0.73$ , functional:  $P=0.99$ , emotional:  $P=0.78$ , catastrophic:  $P=0.59$ )。その他の副次的アウトカムについても有意差を認めなかった。不安やうつのない患者において、両群間の THI スコアに差はなかった。めまいを伴う患者においては、プラセボ群と比較して半夏厚朴湯群で THI スコアが改善傾向にあった (total:  $P=0.006$ )。半夏厚朴湯の証におけるサブグループ解析 (半夏厚朴湯群 16 名、プラセボ群 26 名) も実施したが両群間に有意差は認めなかった。

### 8. 結論

両群間に有意差は認めなかったが、めまいを伴う患者においては半夏厚朴湯がプラセボ群よりも THI スコアを改善させる傾向にある。

### 9. 漢方的考察

結果に記述したように半夏厚朴湯の証によるサブグループ解析を実施している。

### 10. 論文中的安全性評価

プラセボ群で耳鳴悪化、痒みが観察された。いずれも試験が中止されるほど重篤なものではなかった。

### 11. Abstractor のコメント

良くデザインされた RCT。ランダム化の方法、組入基準と除外基準の線引き、患者のリクルート法、フロー図、アウトカムなど明確でわかりやすい。EBM の初学者にとっては模範的で学びの多い論文である。得られた結果は残念ながら有意差を認めなかったが、著者らが考察するように、漢方薬の処方行動に至る決定的な因子を見つけ、漢方の特徴を十分反映するような研究デザインを組み立てることで、次のステップに進むことができるであろう。さらなる研究の発展を期待する。

### 12. Abstractor and date

鶴岡浩樹 2015.6.6

## 11. 消化管、肝胆膵の疾患

### 文献

Suzuki Y, Itoh H, Yamamura R, et al. Significant increase in salivary substance P level after a single oral dose of Japanese herbal medicine Dai-kenchu-to in humans. *Biomedicine & Aging Pathology* 2012; 2: 81-4. Pubmed ID: 23589717

#### 1. 目的

大建中湯の 1 回服用後におけるヒトの唾液量および唾液中神経ペプチド値に対する効果

#### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (cross over) (RCT- cross over)

#### 3. セッティング

大分大学病院薬剤部

#### 4. 参加者

25-31 歳の非喫煙健常男性ボランティア 5 名

#### 5. 介入

投与パターンでの群分けが分からないため、薬剤群での Arm の記載とした。

Arm 1: ツムラ大建中湯エキス顆粒 15 g 1 回服用 (200 mL の水とともに服用)

Arm 2: プラセボ (乳糖) 用量の記載なし 1 回服用 (200 mL の水とともに服用)

クロスオーバーの 2 回の実験間隔は 1 ヶ月

#### 6. 主なアウトカム評価項目

服薬後、安静、リラックスした状態で 20, 40, 60, 90, 120, 180, 240 分後に採取した唾液量、唾液中の substance P-like immunoreactive substances (SP-IS), calcitonin gene-related peptide (CGRP) -IS, vasoactive intestinal polypeptide (VIP) -IS

#### 7. 主な結果

神経ペプチドの測定はエンザイムイムノアッセイで行った。唾液量は Arm 1 が Arm 2 に比べて有意差はなかったが、20-120 分後 1.2-1.5 倍ほど多かった。SP-IS は Arm 1 が Arm 2 に比し、20, 40, 60 分後、有意に上昇していた ( $P < 0.05$ )。また唾液量と SP-IS の量は有意に正の相関を示した ( $r = 0.42, P = 0.0062$ )。CGRP-IS と VIP-IS は Arm 1 と Arm 2 の間に有意差はなかった。

#### 8. 結論

大建中湯は substance P の増加を介して唾液分泌を増加させると考えられ、口腔内乾燥症を伴う患者には有益である。

#### 9. 漢方的考察

なし

#### 10. 論文中の安全性評価

記載なし

#### 11. Abstractor のコメント

参考文献を見ると、筆者の属するグループは 2000 年頃より、大建中湯投与によるヒト血漿中神経ペプチドへの効果、ピロカルピンのヒト唾液中の神経ペプチドへの効果、あるいは半夏厚朴湯のヒト血漿中・唾液中の神経ペプチドへの効果等を発表している。したがって本 RCT はこれまでの一連の研究の流れの中で臨床的エビデンスを RCT で検証したものと考えられる。今回の対象は健常者であり、口腔内乾燥症の患者における有効性を結論に述べることは慎重になるべきであろう。しかし、大建中湯の新たな薬効を検証する出発点となる研究であり、今後の発展を期待したい。

#### 12. Abstractor and date

藤澤道夫 2015.6.6

## 11. 消化管、肝胆膵の疾患

### 文献

Iturrino J, Camilleri M, Wong BS, et al. Randomized clinical trial: the effects of daikenchuto, TU-100, on gastrointestinal and colonic transit, anorectal and bowel function in female patients with functional constipation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2013; 37: 776-85. CENTRAL ID: CN-00853558, Pubmed ID: 23451764

### 1. 目的

機能性便秘に対する大建中湯の有効性と安全性

### 2. 研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験 (DB-RCT)

### 3. セッティング

Mayo Clinic, U.S.A. 1 施設

### 4. 参加者

機能性便秘で 2010 年 10 月から 2012 年 11 月に募集された 45 名

### 5. 介入

Arm 1: ツムラ大建中湯エキス顆粒 (7.5 g/日) の 1 日 3 回 4 週間経口投与 15 名

Arm 2: ツムラ大建中湯エキス顆粒 (15.0 g/日) の 1 日 3 回 4 週間経口投与 15 名

Arm 3: プラセボ群 15 名

### 6. 主なアウトカム評価項目

腸管通過性、直腸コンプライアンス、直腸感覚閾値、肛門挙筋圧による消化管運動性および排便状況、便秘による精神感的症状の変化、日常生活における quality of life

### 7. 主な結果

大建中湯は上記評価項目においてプラセボ群に対し、有意に消化管運動性を亢進することはなかった。また、1 回 2.5 g 投与群と 5 g 投与群の間にも差がなかった。1 回 5 g の内服群では、初めの排便感覚と排ガス感覚への直腸閾値を低下させることが判明した (それぞれ  $P=0.045, 0.024$ )。

### 8. 結論

機能性便秘女性に対する大建中湯の投与は、直腸の排便感覚の一部を増す可能性はあるが、消化管運動性や便の軟度、排便回数、精神感的な症状および quality of life への治療効果はない。大建中湯の臨床における作用機序の解明には至らない。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

頭痛、腹痛などの副作用が認められたが、各群間に差はなく、大建中湯は安全で忍容性が高い。

### 11. Abstractor のコメント

機能性便秘症の女性に対して腸管の運動性や排便行動に関連する直腸の排便促進感覚をさまざまな客観的な生理学的検査方法により測定し、大建中湯の臨床効果の機序を見出そうとした秀逸の研究である。そのような手法により大建中湯には、1 回 5 g (15 g/日) の投与による直腸の排便、排ガス感覚への閾値低下が認められた以外には消化管運動性および直腸感覚の調整作用を認めないという結果に至ったことは、今後の大建中湯の臨床研究を進めるに当たって大いに参考になる。大建中湯は必ずしも機能性便秘症に広く用いられるわけではないが、*in vitro* 実験では消化管運動促進作用があることが知られている。本研究は大建中湯にみられるサブイレウス抑止効果の作用機序の研究をさらに進める原動力となる可能性がある。今後視点を変えた、あるいは大建中湯の証を加味した研究プロトコールでの検証を希望する。

### 12. Abstractor and date

後山尚久 2015.6.6

## 11. 消化管、肝胆膵の疾患

### 文献

八重樫瑞典, 大塚幸喜, 板橋哲也, ほか. 下部消化管外科における漢方の応用. *消化器外科* 2013; 36: 1315-24.

### 1. 目的

腹腔鏡下結腸癌手術の周術期における腸管麻痺に対する大建中湯の有効性と安全性の評価

### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

### 3. セッティング

岩手医科大学外科学講座 1 施設

### 4. 参加者

腹腔鏡下結腸癌手術症例 54 名 年齢 43-89 歳

### 5. 介入

Arm 1: 大建中湯 (メーカー不明) 7.5 g/日 術前 2 日前、及び術後 1 日-退院日 27 名  
51-83 才

Arm 2: 整腸剤 術前 2 日前、及び術後 1 日-退院日 27 名 43-89 才

### 6. 主なアウトカム評価項目

排ガス、排便までの時間

### 7. 主な結果

有効性解析対象例数は、Arm 1 で 1 名、Arm 2 で 2 名の脱落があり、26 名と 25 名となった。Arm 1 では Arm 2 に比べて術後抜管から排ガス、排便までの時間の短縮が認められ ( $P < 0.05$ )、白血球数、CRP は両群間で有意差は認められなかった。

### 8. 結論

大建中湯は、腹腔鏡下手術後の腸管麻痺の早期改善に有効である。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

有害事象は認められなかった。

### 11. Abstractor のコメント

本論文は、胃腹腔鏡下手術後の腸管麻痺の改善に対する大建中湯の有効性を検討したランダム化比較試験である。従来の報告では大建中湯の術後早期投与による消化管機能障害の改善効果が報告されているが、本報告は術前より投与した方がより有効性が高いことを示唆する。周術期における大建中湯の投与時期とその有効性に関する今後の臨床試験に期待する。

### 12. Abstractor and date

岡部哲郎 2015.6.6

## 11. 消化管、肝胆膵の疾患

### 文献

Kori K, Oikawa T, Odaguchi H, et al. Go-rei-san, a Kampo medicine, reduces postoperative nausea and vomiting: A prospective, single-blind, randomized trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2013; 19: 946-50. CENTRAL ID: CN-00961902, Pubmed ID: 23837690

### 1. 目的

全身麻酔による手術後の嘔気、嘔吐に対する五苓散の抑制効果の検証

### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

### 3. セッティング

大阪医科大学附属病院麻酔科 1 施設

### 4. 参加者

全身麻酔により腹腔鏡下手術を受けた婦人科疾患患者 99 名

### 5. 介入

Arm 1: ツムラ五苓散エキス顆粒 (2.5 g)、1 日に 3 回、食前内服を手術前日投与群 (GRS 群) 49 名

Arm 2: 上記エキス顆粒の非投与群 (コントロール群) 50 名

### 6. 主なアウトカム評価項目

術後 3 時間目と 24 時間目に、患者がどちらの群に属するかわからないようにした評価者が、術後 3 時間までと 24 時間までの嘔気の強さを verbal rating scale (VRS) により 0~10 の点数で評価し、またそれぞれの時間帯で嘔吐の回数を記録する。

### 7. 主な結果

術後 24 時間までの嘔気の強さ (VRS 評価) は、Arm 1 ( $2.16 \pm 2.70$ ) が Arm 2 ( $4.08 \pm 3.17$ ) に比較して有意に低く、また術後 24 時間までの嘔吐した患者の割合は、Arm 1 (15 人、30.6%) が Arm 2 (26 人、52.0%) に比較して有意に少なく、嘔吐回数も、Arm 1 ( $0.51 \pm 0.89$ ) が Arm 2 ( $1.06 \pm 1.16$ ) に比較して有意に少なかった。

### 8. 結論

全身麻酔による婦人科疾患の腹腔鏡下手術前日の五苓散投与は、手術後の嘔気と嘔吐の軽減に有用である。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

五苓散の投与に関連した有害事象は認められなかった。

### 11. Abstractor のコメント

本研究は、五苓散の臨床効果に関し、全身麻酔による手術後の嘔気と嘔吐の抑制への有効性を検証する目的で行った single blind randomized study であり、従前知られていた嘔気、嘔吐症への五苓散の有効性をランダム化した比較試験で証明したものである。本研究対象が婦人科の腹腔鏡下手術に限られたことから、男性への効果は不明であるとしても、一定の評価ができる研究である。将来の研究課題として上述のように男性症例での効果の有無や、術前 5-7 日間投与での検討、婦人科疾患以外の手術後の嘔気と嘔吐の抑制効果等を期待する。また、著者らはプラセボを使用した二重盲検試験が行えなかった理由として、エキス製剤製造会社がプラセボの提供を拒絶したためとしているが、今後はエキス製剤をカプセルに充填したものをを用いる等の工夫が望まれる。

### 12. Abstractor and date

後山尚久 2015.6.6

## 11. 消化管、肝胆膵の疾患

### 文献

Hanazaki K, Ichikawa K, Munekage M, et al. Effect of Daikenchuto (TJ-100) on abdominal bloating in hepatectomized patients. *World Journal of Gastrointestinal Surgery* 2013; 5: 115-22. Pubmed ID: 23671738

### 1. 目的

肝腫瘍のために肝切除術を受けた患者の腹部膨満感に対する大建中湯の効果の検証

### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

### 3. セッティング

高知大学医学部附属病院外科

### 4. 参加者

肝腫瘍のため肝切除術を受けた患者 18 名

### 5. 介入

Arm 1: ツムラ大建中湯エキス顆粒 15.0 g/日 (1 回 5.0 g、1 日 3 回) 術前 3 日間と術後 10 日間投与 9 名

Arm 2: ツムラ大建中湯エキス顆粒 15.0 g/日 (1 回 5.0 g、1 日 3 回) + ラクツロース 48 g/日以上 上記と同じ期間投与 9 名

### 6. 主なアウトカム評価項目

投与前、術後 2・4・6・8・10 日目の腹部膨満感の VAS スコア、手術前日、大建中湯投与前、術後 10 日目の消化管症状関連スコア (GSRs)、サブ解析にて腹部膨満感に特化した GSRs スコア

### 7. 主な結果

解析症例数は 18 名であった。腹部膨満感の VAS スコアは術後 2 日目でピークに達し、その後漸減し、術後 10 日目までに術前値と有意差がないレベルにまで復した。全般的な GSRs スコアでは有意差はなかったが、サブ解析で腹部膨満感の GSRs スコアは術後 10 日目で術前より有意に高かった ( $P<0.05$ )。大建中湯投与群 (以下 D 群) では腹部膨満感の VAS スコアは術後 6 日目までに術前値に戻ったが、大建中湯+ラクツロース投与群 (以下 DL 群) では術後 10 日目でも術前値に復さなかった。術後 2 日目と 10 日目では D 群は DL 群に比し腹部膨満感の VAS スコアが有意に低かった ( $P<0.05$ )。術後 10 日目で全般的 GSRs スコアは D 群が DL 群より有意に低かった ( $P<0.05$ )。術前と術後 10 日目の腹部膨満感の GSRs スコアでは、D 群は有意差はなかったが、DL 群では術後 10 日目が術前に比し有意に上昇した ( $P<0.05$ )。D 群は DL 群に比し術後合併症 (胆道感染、胆汁漏出など) が少なく、在院日数が少ない傾向を示した。

### 8. 結論

大建中湯単独投与は、ラクツロースとの併用投与に比し、肝切除術後の腹部膨満感を軽減し、早期に消失させる。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

大建中湯の投与に関連した有害事象は認められなかったとの記載がある。

### 11. Abstractor のコメント

肝切除後の腹部膨満感の軽減に大建中湯が有効であることを RCT で証明した初めての報告である。これまでラクツロースがアンモニア産生を抑制することから使われてきたが、大建中湯との併用は腹部膨満感の軽減にはならないことが判明した。大建中湯が炎症性サイトカイン産生を抑制する機序を考察で述べているが、今回の研究では両群とも大建中湯が投与されているので、機序の解明には繋がらない。やはり大建中湯非投与群が必要と思われる。筆者も述べているが、術後回復促進に対する大建中湯の有効性と安全性を検証する多数例の RCT が望まれる。今回の研究では漢方的診断を取り入れていないが、術後はほとんどの患者が虚証となり、しかも肝腫瘍の患者のほとんどは慢性肝疾患 (とくに肝硬変) を基盤に持っており、かつ大建中湯の証として「腹が冷えて痛み、腹部膨満感のもの」とあるので、まさに今回の主要評価項目であることを明記するとよいであろう。

### 12. Abstractor and date

元雄良治 2015.6.6

## 14. 泌尿器、生殖器の疾患 (更年期障害を含む)

### 文献

Koike K, Yamamoto Y, Suzuki N, et al. Efficacy of porcine placental extract on shoulder stiffness in climacteric women. *Climacteric* 2013; 16: 447-52. CENTRAL ID: CN-00920084, Pubmed ID: 23113540

### 1. 目的

更年期女性の肩こりに対する豚胎盤抽出物の臨床効果の検証

### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

### 3. セッティング

金沢大学医学部附属病院、Sugita Clinic 2 施設

### 4. 参加者

肩こりを有する更年期女性 66 名

### 5. 介入

Arm 1: 豚胎盤抽出物 (350 mg/カプセル) 3 カプセル/日で 12 週間経口服用、その後 6 カプセル/日で 12 週間経口服用、33 名

Arm 2: ツムラ当帰芍薬散エキス顆粒を 24 週間経口服用、33 名

### 6. 主なアウトカム評価項目

visual analogue scale (VAS) による肩こりの強度

### 7. 主な結果

組み入れ患者 66 名中、7 名が試験を完了できなかった。豚胎盤抽出物服用群においては、当帰芍薬散服用群 (コントロール) に比べて有意に VAS の低下を認めた (研究終了時: 前値比較 76.4 % の低下、 $P < 0.01$ )。

### 8. 結論

更年期女性の長期に亘る肩こりに対して、豚胎盤抽出物の経口投与は改善効果を示す。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

豚胎盤抽出物の投与による本研究期間中での血清生化学値、BMI、心血管機能、エストラジオール濃度、甲状腺ホルモン濃度への影響はなかった。また、不正子宮出血を起こすことはなかった。

### 11. Abstractor のコメント

胎盤抽出物は現在サプリメント (プラセンタ) として使用されており、更年期障害症状の緩和に役立つとコマーシャルされている。本研究では、更年期女性の肩こりに焦点を当てて豚胎盤抽出物の臨床効果を検証したものであり、一定の評価に値する。胎盤抽出物には多くの生物活性物質が含まれており、そのうちの分子量の小さなペプチド等が消化管から体循環に入り、標的臓器での作用を発揮すると思われるが機序は不明である。当帰芍薬散の先行服用が結果に影響している可能性も否定できないが、このような生物製剤と漢方薬との関係性や相違に関しても今後研究していただきたい。

### 12. Abstractor and date

後山尚久 2015.6.6, 2015.10.5

## 14. 泌尿器、生殖器の疾患 (更年期障害を含む)

### 文献

Koike K, Yamamoto Y, Suzuki N, et al. Efficacy of porcine placental extract on shoulder stiffness in climacteric women. *Climacteric* 2013; 16: 447-52. CENTRAL ID: CN-00920084, Pubmed ID: 23113540

### 1. 目的

ホルモン補充療法中の閉経後女性の肩こりに対する豚胎盤抽出物の臨床効果の検証

### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

### 3. セッティング

金沢大学医学部附属病院、Sugita Clinic 2 施設

### 4. 参加者

肩こりを有するホルモン補充療法中の閉経後女性 54 名

### 5. 介入

Arm 1: ホルモン補充療法 3 ヶ月継続後 (薬剤不明)、ホルモン補充療法+豚胎盤抽出物 (350 mg/カプセル) 3 カプセル/日 12 週間経口服用、27 名

Arm 2: ホルモン補充療法 3 ヶ月継続後 (薬剤不明)、ホルモン補充療法+ツムラ当帰芍薬散エキス顆粒 12 週間経口服用、27 名

### 6. 主なアウトカム評価項目

visual analogue scale (VAS) による肩こりの強度

### 7. 主な結果

4 名が、試験を完了できなかった。豚胎盤抽出物服用群においては、当帰芍薬散服用群 (コントロール) に比べて有意に VAS の低下を認めた (研究終了時: 64.8 %の低下、 $P<0.01$ )。

### 8. 結論

ホルモン補充療法を行っている閉経後女性に対して、その治療に抵抗性を示す場合や、長期に亘る更年期女性の肩こりに対して、豚胎盤抽出物の経口投与は改善効果を示す。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

豚胎盤抽出物の投与による本研究期間中での血清生化学値、BMI、心血管機能、エストロジオール濃度、甲状腺ホルモン濃度への影響はなかった。また、不正子宮出血を起こすことはなかった。

### 11. Abstractor のコメント

胎盤抽出物は現在サプリメント (プラセンタ) として使用されており、更年期障害症状の緩和に役立つとコマーシャルされている。本研究では、ホルモン補充療法を行っている閉経後女性の治療抵抗性あるいは長期に亘る肩こりに焦点を当てて豚胎盤抽出物の臨床効果を検証したものであり、一定の評価に値する。胎盤抽出物には多くの生物活性物質が含まれており、そのうちの分子量の小さなペプチド等が消化管から体循環に入り、標的臓器での作用を発揮すると思われるが機序は不明である。ホルモン補充療法で改善しない肩こりにも効果が認められることから、エストロゲン受容体を介さない作用機序が想像される。当帰芍薬散の先行服用が結果に影響している可能性も否定できないが、このような生物製剤と漢方薬との関係性や相違についても今後研究していただきたい。

### 12. Abstractor and date

後山尚久 2015.6.6, 2015.10.5

## 21. その他

### 文献

Munekage M, Ichikawa K, Kitagawa H, et al. Population pharmacokinetic analysis of daikenchuto, a traditional Japanese medicine (Kampo) in Japanese and US health volunteers. *Drug Metabolism and Disposition* 2013; 41: 1256-63. CENTRAL ID: CN-0964576, Pubmed ID: 23545807

#### 1. 目的

大建中湯中の指標成分の血中動態解析

#### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (cross over) (RCT-cross over)

#### 3. セッティング

高知大学医学部附属病院と米国内施設

#### 4. 参加者

健康なボランティア 日本 19 名 米国 36 名

#### 5. 介入

投与パターンでの群分けが分からないため、薬剤群での Arm の記載とした。

Arm 1: ツムラ大建中湯エキス顆粒 2.5 g 群 日本 18 名 米国 33 名

Arm 2: ツムラ大建中湯エキス顆粒 5 g 群 日本 19 名 米国 34 名

Arm 3: ツムラ大建中湯エキス顆粒 10 g 群 日本 19 名 米国 33 名

#### 6. 主なアウトカム評価項目

hydroxyl- $\alpha$ -sanshool, hydroxyl- $\beta$ -sanshool, 6-shogaol, 10-shogaol, ginsenoside Rb1, の血中動態

#### 7. 主な結果

指標成分である、hydroxyl- $\alpha$ -sanshool, hydroxyl- $\beta$ -sanshool, 6-shogaol, 10-shogaol は one or two-compartment model with bolus input に従った血中動態を示すが、ginsenoside Rb1 のみ、one-compartment model with nonlinear extravascular input に従った血中動態を示す。血漿中の hydroxyl- $\alpha$ -sanshool, hydroxyl- $\beta$ -sanshool 濃度は日本人と米国人の間で有意差を認めた。

#### 8. 結論

大建中湯中の指標成分のうち、サンショウ・カンキョウ由来成分とニンジン由来成分の血中動態は異なった動きをする。hydroxyl- $\alpha$ -sanshool, hydroxyl- $\beta$ -sanshool は、日本人と米国人で血漿中の濃度が異なるが、BMI や年齢、人種間の差が影響する可能性がある。

#### 9. 漢方的考察

なし

#### 10. 論文中の安全性評価

記載なし

#### 11. Abstractor のコメント

本研究においては、大建中湯エキスにおける 5 種類の指標成分について血中動態が測定された。hydroxyl- $\alpha$ -sanshool, hydroxyl- $\beta$ -sanshool, 6-shogaol, 10-shogaol のような低分子化合物と ginsenoside Rb1 のような高分子化合物の血中動態が全く異なり、多成分の漢方処方血中動態の複雑さが示されている。また、サンショウの成分について、日本人と米国人での血中濃度に差が認められた事から、投与量に関しては、人種や体格を考慮しつつも、成分間での動態が異なる事を考え、状況に応じて処方量を調整する事も重要であると考えられる。なお本論文の Japanese study については、Munekage M, Kitagawa H, Ichikawa K, et al. Pharmacokinetics of daikenchuto, a traditional Japanese medicine (Kampo) after single oral administration to healthy Japanese volunteers. *Drug Metabolism and Disposition* 2011; 39: 1874-8.と同じ研究であると思われる。

#### 12. Abstractor and date

中田英之 2015.6.6

## メタアナリシス

### 文献

Matsuda Y, Kishi T, Shibayama H, et al. Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Human Psychopharmacology* 2013; 28: 80-6. Pubmed ID: 23359469

### 1. 目的

認知症の行動心理症状 (behavior and psychological symptoms of dementia: BPSD) に対する抑肝散の有効性と忍容性のシステマティック・レビューを行うこと

### 2. データソース

PubMed (-2012)、The Cochrane Library (-2012)、PsyINFO (-2012)

### 3. 研究の選択

認知症患者の BPSD に対する抑肝散と通常治療を比較したランダム化比較試験 (RCT) を収集した。総説、RCT でない臨床試験、ヒトが対象でない実験研究は除外された。

### 4. データの抽出

“dementia”, “Yokukansan”をキーワードに上記データベースで検索。2名がそれぞれ独立して文献検索を行い、別の2名がそれぞれ組入基準と除外基準を確認した。未刊行のデータについても2名の研究者から提供を受けた。主要なアウトカムを BPSD の評価として知られている NPI (Neuropsychiatric Inventory) スコア、2次的アウトカムを NPI サブスコア (妄想、幻覚、激越/攻撃性、不快、不安、無関心、易刺激性/不安定性、多幸感、脱抑制、異常運動行動) とした。認知機能は MMSE (mini-mental state examination)、ADL は Barthel Index と DAD (Disability Assessment for Dementia) で評価した。メタ分析はコクラン共同計画による Review Manager (RevMan) ver5.0 を使用。

### 5. 主な結果

46 文献が収集され、42 文献が除外された。除外の内訳は 6 件が総説、19 件が RCT でなく、17 件が動物実験であった。最終的に 4 つの試験をメタ分析した。合計 236 名 (サンプルサイズは 15 名から 106 名)、平均年齢 78.6 歳、平均試験期間は 6 週間。2 試験はアルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体認知症を含めたが、他の 2 試験はアルツハイマー型認知症のみを対象とした。抑肝散は通常治療と比べ NPI の総スコアで症状緩和を示した ( $P=0.0009$ 、加重平均差  $WMD=-7.20$ ,  $I^2=0\%$ )。NPI サブスコアでは妄想、幻覚、激越/攻撃性において通常治療より抑肝散が有効であった ( $P<0.00001-0.0009$ )。抑肝散は通常治療に比べ ADL ( $P=0.04$ , 標準化偏差  $SMD=-0.32$ ,  $I^2=0\%$ ) を改善させたが、MMSE については有意差を認めなかった。中断については、抑肝散と通常治療の間に差を認めなかった。

### 6. 結論

抑肝散は BPSD の NPI スコアと ADL のスコアを改善させ、忍容性が良好な治療である。

### 7. 漢方的考察

なし

### 8. 論文中の安全性評価

抑肝散群の 1 名に錐体外路症状が出現したが、併用していたスルピリドを減量することで改善した。抑肝散群の 2 名に低カリウム血症を認めた。

### 9. Abstractor のコメント

このメタ分析は RevMan により解析されており、システマティック・レビュー (SR) として良い。だとすれば、本研究は EKAT では初めての SR であり、EBM 推進という意味では喜ばしい取組である。BPSD に対する抑肝散という、現場でホットなトピックであることも、タイムリーである。SR では網羅的に検索できたかどうかポイントとなるので、検索式を明示すれば、さらに質が高まった。組入基準と除外基準を示しながら、採用と不採用をフローチャートにするとわかりやすかった。また通常治療に関する情報をもう少し詳しく知りたかった。さらなる研究の発展を期待する。

### 10. Abstractor and date

鶴岡浩樹 2015.6.6

## 5. 精神・行動障害

### 文献

高瀬信弥. 高齢者の心臓大血管術後に起こるせん妄に対する抑肝散の効果. 漢方医学 2010; 34: 132-4.

高瀬信弥, 横山斉. 周術期における漢方薬の応用 高齢者心臓大血管手術術後せん妄に対する抑肝散の予防効果. 漢方と最新治療 2013; 22: 113-9.

### 1. 目的

高齢者心臓大血管手術術後のせん妄に対する抑肝散の有効性評価

### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (封筒法) (RCT-envelope)

### 3. セッティング

福島県立医科大学附属病院心臓外科

### 4. 参加者

2009年4月から心臓大血管手術を施行した30名

### 5. 介入

投薬は術前5-7日から手術日を除き退院までおこなった。

Arm 1: ツムラ抑肝散エキス顆粒 2.5 g×3回/日 15名

Arm 2: 非投与 15名

### 6. 主なアウトカム評価項目

Delirium rating scale-J (DRS-J) の各項目 (現実感覚, 幻覚, 妄想, 興奮, 活動性の低下, 認知障害, 身体疾患の有無, 睡眠-覚醒リズム, 気分の変動, 症状の変動)。医師評価 (手術3日前, 術後3, 10日にDRS-J10項目を評価) と看護師評価 (手術3日前, 術後1-5, 7, 10, 12, 14, 16日にDRS-Jのうち幻覚, 興奮, 活動性の低下, 認知障害, 睡眠-覚醒リズム, 気分の変動の6項目の評価) を実施した。

### 7. 主な結果

医師評価では Arm 1 は Arm 2 に比較し、現実感覚 ( $P=0.0033$ )、妄想 ( $P=0.021$ )、興奮 ( $P=0.0011$ )、気分の変動 ( $P=0.0044$ ) の4項目で有意差を認めた。看護師評価では Arm 1 は Arm 2 に比較し、幻覚 ( $P=0.0383$ )、興奮 ( $P=0.0049$ )、気分の変動 ( $P=0.0364$ ) の3項目で有意差を認めた。各項目の総加点である総合評価でも、医師評価、看護師評価とも Arm 1 は Arm 2 に比較し改善する傾向にあった。

### 8. 結論

抑肝散は高齢者の心臓大血管術後のせん妄の抑制効果を有する。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

心臓大血管術後は利尿剤を使用し低カリウム血症を生じやすいが、抑肝散投与による影響は認められなかった。

### 11. Abstractor のコメント

高齢者の心臓大血管術後のせん妄に対して抑肝散の有効性を評価した斬新な臨床研究である。また、術後のせん妄のような実臨床の問題点を解決するために抑肝散を使用し有効性を明らかにしたことは意義深い。一方、コントロール群に脳血管障害患者3名、術前認知症1名が含まれ、手術リスクスコアの平均値も有意に高値であり、せん妄を生じやすい状況が考えられた。封筒法による群分けであることを考慮すると、より無作為化された群分けが望まれた。しかし、高齢者外科手術後のせん妄抑制効果を評価する大規模研究などの実施において参考となる興味深い臨床研究である。

### 12. Abstractor and date

後藤博三 2010.12.25, 2013.12.31, 2015.6.6

## 6. 神経系の疾患 (アルツハイマー病を含む)

### 文献

Nishioka M, Shimada M, Kurita N, et al. The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *International Clinical Journal of Oncology* 2011; 16: 322-7. CENTRAL ID: CN-00812737, Pubmed ID: 21258836

西岡将規, 島田光生, 栗田信浩, ほか. 癌治療に求められる漢方の意義—臨床現場にどのように活かすか— "牛車腎気丸"による FOLFOX 関連末梢神経障害の軽減. *産婦人科漢方研究のあゆみ* 2012; (29): 22-7. 医中誌 Web ID: 2013030031

### 1. 目的

進行再発大腸癌の oxaliplatin 投与による末梢神経障害に対する牛車腎気丸の有効性と副作用の評価

### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

### 3. セッティング

徳島大学病院

### 4. 参加者

2007年1月から2009年12月の3年間に mFOLFOX6 (oxaliplatin + l-LV + 5FU) による治療を受けた45名の外来患者。患者はPSが0-2で、骨髄、肝、腎、心の各機能が正常で、神経障害、糖尿病、アルコール関連疾患、脳病変がない患者に限定

### 5. 介入

ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒 (7.5 g/日、2-3回に分服) の非併用群と併用群で比較

Arm 1: (介入群) 上記エキス顆粒の併用群 22名

Arm 2: (コントロール群) 上記エキス顆粒の非併用群 23名

### 6. 主なアウトカム評価項目

(1) グレード3の末梢神経障害の発症頻度、(2) 各コースにおけるグレード2+3の末梢神経障害の患者の割合 (%)、(3) 末梢神経障害以外のグレード3の副作用、(4) mFOLFOX6の治療効果への影響。なお、末梢神経障害の評価は Neurotoxicity Criteria of Debiopharm (DEB-NTC) に従った。

### 7. 主な結果

両群間で、背景因子 (年齢、性比、PS、直腸癌・結腸癌の比率、転移部位、前治療あり) の患者の割合、bevacizumab 併用者の割合、投与できたコース数、oxaliplatin の投与総量) に有意差はなかった。グレード3の末梢神経障害の発症頻度は、介入群がコントロール群より有意 ( $P < 0.01$ ) に少なかった。各コース開始時におけるグレード2あるいは3の末梢神経障害の患者の割合 (%) は、介入群がコントロール群より少なかった。治療の副作用 (グレード3) や治療の効果は、両群間で有意差なし。

### 8. 結論

牛車腎気丸は、mFOLFOX6療法 (oxaliplatin + l-LV + 5FU) による高度の末梢神経障害の発症頻度を抑制し、切除不能・再発大腸癌の患者の治療に有用。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

介入群において牛車腎気丸による副作用発現の記載なし。

### 11. Abstractor のコメント

大腸癌に対する化学療法が近年大きく進歩した理由として oxaliplatin の導入がある。しかしその副作用の末梢神経障害は用量制限毒性であり、その抑制は化学療法の効果を高めるために重要である。そのため従来様々な試みが行われてきたが、有効な方法はなかった。今回の試験は牛車腎気丸による末梢神経障害の抑制効果を示唆するが、牛車腎気丸の併用により mFOLFOX6 の投与コース数を増やすことはできず、癌自体に対する治療効果の向上は示せなかった。今後はその理由の解明と、mFOLFOX6 の投与コース数を増やし、大腸癌患者の延命を可能とする更なる治療法の開発が待たれる。

### 12. Abstractor and date

星野恵津夫 2012.12.31, 2015.6.6.

## 11. 消化管、肝胆膵の疾患

### 文献

Hirayama C, Okumura M, Tanikawa K, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial of Sho-Saiko-To in chronic active hepatitis. *Gastroenterologia Japonica* 1989; 24: 715-9. CENTRAL ID: CN-00064736, Pubmed ID: 2691317, 医中誌 Web ID: 1991224424

平山千里, 奥村恂, 谷川久一, ほか. 多施設二重盲検試験による慢性活動性肝炎に対する小柴胡湯の臨床効果. *肝胆膵* 1990; 20: 751-9. 医中誌 Web ID: 1991006763

平山千里, 奥村恂, 谷川久一, ほか. 多施設二重盲検試験による慢性活動性肝炎に対する小柴胡湯の臨床効果 血清酵素活性の変動. *肝胆膵* 1992; 25: 551-8. 医中誌 Web ID: 1993125235

### 1. 目的

小柴胡湯の慢性活動性肝炎に対する有効性と安全性の評価

### 2. 研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験 (DB-RCT)

### 3. セッティング

7 大学病院、31 総合病院

### 4. 参加者

1 年以内に肝生検で慢性活動性肝炎を診断された 222 名

### 5. 介入

Arm 1: 小柴胡湯群: カネボウ小柴胡湯エキス細粒 (1 g 当たり小柴胡湯エキス 0.9 g を含有) 3 包分 3 投与、116 名。12 週以上投与。

Arm 2: プラセボ群: プラセボ細粒 (1 g 当たり小柴胡湯エキス 0.09 g を含有) 3 包分 3 投与、106 名。12 週投与。

### 6. 主なアウトカム評価項目

肝機能検査 (絶対値、%)、HBe 抗原・HBe 抗体系

### 7. 主な結果

2 群間に有意差があったのは AST, ALT で、12 週後に小柴胡湯群で低下した。ただ、24 週後では、ほぼ同様の値を呈した。γ-GT は群間で有意差はなかった。前値からの百分率では、AST, ALT で 12 週後に小柴胡湯群で有意に低下した ( $P < 0.05$ ) が、γ-GT は群間に差はなかった。HBe 抗原は小柴胡湯群で 4 名/27 名、プラセボ群で 5 名/32 名が陰性化した。HBe 抗体は小柴胡湯群で 3 名/26 名、プラセボ群で 2 名/33 名が陽性となった。2 群間で統計学的な有意差はなかった。

### 8. 結論

小柴胡湯はプラセボに比して有意に肝機能異常を改善させる。

### 9. 漢方的考察

なし

### 10. 論文中の安全性評価

副作用は小柴胡湯 10 名、プラセボ 3 名。中止を必要とする副作用は小柴胡湯 4 名 (全身倦怠感 1 名、嘔気 1 名、下痢 1 名、舌のしびれ 1 名) であった。しかし試験中、尿検査や血圧に変動はなかった。

### 11. Abstractor のコメント

多施設で DB-RCT を施行しえたことは賞賛に価する。小柴胡湯の有効性 (経過 24 ヶ月) を客観的に評価できたと考えられる。層別解析では、肝機能異常改善効果は B 型で特に顕著であり、また組織学的には軽症群で奏効していたことは臨床的に意義がある。

### 12. Abstractor and date

小暮敏明 2008.8.8, 2013.12.31, 2015.6.6

## 12. 皮膚の疾患

### 文献

古江増隆, 田中洋一, 小林裕美, ほか. 気虚を有するアトピー性皮膚炎患者に対するカネボウ補中益気湯の効果—多施設二重盲検法による検討—. *アレルギー* 2005; 54: 1020. [MOL](#), [MOL-Lib](#)

**Kobayashi H, Ishii M, Takeuchi S, et al. Efficacy and safety of a traditional herbal medicine, hochu-ekki-to in the long-term management of kikyō (delicate constitution) patients with atopic dermatitis: A 6-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2008; 1-7. (2010; 7: 367-73.) CENTRAL ID: CN-793369, Pubmed ID: 18955318**

小林裕美, 石井正光, 古江増隆. 気虚を伴うアトピー性皮膚炎患者の皮膚症状に対する補中益気湯の効果—皮疹要素別の検討—. *西日本皮膚科* 2012; 74: 642-7. 医中誌 Web ID: 2013117615

#### 1. 目的

アトピー性皮膚炎 (AD) に伴う気虚患者に対する補中益気湯の有効性と安全性の評価

#### 2. 研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験 (DB-RCT)

#### 3. セッティング

5 大学病院 4 総合病院 6 診療所

#### 4. 参加者

アトピー性皮膚炎に伴い気虚を呈した患者 84 名

#### 5. 介入

Arm 1: クラシエ補中益気湯エキス細粒投与 (7.5 g/日 分 2) 24 週間投与 40 名

Arm 2: プラセボ顆粒 24 週間投与 44 名

各グループとも外用剤等は症状に応じて継続

#### 6. 主なアウトカム評価項目

皮疹評価点数 (日本皮膚科学会重症度分類)、外用剤 (ステロイド/タクロリムス) の量

#### 7. 主な結果

補中益気湯群は 37 名、プラセボ群は 40 名での解析となった。7 名 (2 名は皮膚症状の増悪と頭痛の出現のため中止、5 名は内服継続不十分) がドロップアウトした。皮疹評価点数について、補中益気湯投与群はプラセボ群に比較して 24 週後に有意差はないが改善傾向にあった。外用剤の量は 24 週後に有意に ( $P < 0.05$ ) 補中益気湯投与群で減少していた。著効率 (prominent efficacy rate) は補中益気湯群でプラセボ群に比較して高く ( $P = 0.06$ )、悪化率は低かった ( $P < 0.05$ )。皮疹性状からみた再解析では、補中益気湯は慢性期の丘疹・結節・苔癬化の比率が高く、湿潤・痂痂が低い皮疹の患者に奏効した。

#### 8. 結論

補中益気湯は気虚を伴うアトピー性皮膚炎患者の皮膚症状の改善に有効であり、局所外用剤の使用量を減量させる。

#### 9. 漢方的考察

気虚の存在する症例において AD に対する補中益気湯の効果を評価している。気虚スコアの推移に各群間では有意差は見られなかった。

#### 10. 論文中の安全性評価

補中益気湯投与群、プラセボ投与群でそれぞれ 32.5%、27.3% (有意差なし) の有害事象を認めた。補中益気湯群で GPT, IgE, BUN, K、プラセボ群で LDH, GOT,  $\gamma$ -GTP, Hb の異常値が観察された。症状はいずれも吐気などの軽微なものであった。

#### 11. Abstractor のコメント

多施設でプラセボを用いた 24 週間の RCT を施行されており、またエンドポイントについても客観的な指標を用いていることから、エビデンスの高い臨床研究論文と考えられる。著者らは、12 週での効果より 24 週で顕著な効果が補中益気湯で見られていることから、補中益気湯は遅効性の薬剤と位置付けており、臨床応用する際の参考になると考えられる。また皮疹性状の再解析結果は、補中益気湯を投与するべき患者群の皮疹の特徴を示唆しており、臨床的に有意義である。

#### 12. Abstractor and date

小暮敏明 2010.6.1, 2013.12.31, 2015.6.6

## Appendix 2014 除外論文リスト (excluded references list)

※検索ソースのCはCochrane Library、Iは医学中央雑誌、Nは日漢協データベースを示す。

※除外理由については、以下の通り分類分けした。

- 1) 臨床論文ではあるが、RCT、メタアナリシスではない
- 2) 日本で漢方製剤として製造販売承認を受けていないもの(漢方の湯剤、中国の製剤など)を使用している
- 3) 1985年以前の漢方製剤(現在のものとは品質が異なる)を使用している
- 4) 既存のRCT論文の引用
- 5) 記載内容が不明確で構造化抄録が作成できない
- 6) その他(理由はリストに記載した)

ICD-10	Research Question	漢方処方名	論文	除外理由	検索ソース
C18.9	大腸癌の開腹術後患者に対する、大建中湯の排ガスまでの日数短縮と抗炎症効果の評価	大建中湯	吉川幸造. 大建中湯の抗炎症効果の検討 絶食ラットモデルと大腸癌術後RCT study. 第5回日本消化管学会総会学術集会 2009; 9-10.	6) 記事形体の報告 EKAT2013までは構造化抄録・論文に掲載していたが、対象外の論文とした	N
E88.9	防風通聖散のメタボリック症候群に対する効果	防風通聖散	若杉安希乃. メタボリック症候群に対する漢方臨床研究. 上原記念生命科学財団研究報告集 2012; 26: 105.	5)	I
G47.8	レム睡眠行動障害(RBD)に対する抑肝散の有効性と安全性の評価	抑肝散	篠邊龍二郎. よりよい睡眠を目指して 解説レム睡眠行動障害(RBD)に対する抑肝散の有効性 一クロナゼパムとの比較-. 漢方医学 2013; 37: 22-5.	6) 記事形体の報告	N
G47.9	抑肝散加陳皮半夏の健康成人男性の睡眠への影響	抑肝散加陳皮半夏	神林崇, 相澤里香, 林由理子, ほか. よりよい睡眠を目指して 解説 抑肝散加陳皮半夏が健康成人の睡眠に与える影響. 漢方医学 2013; 37: 34-37.	6) 記事形体の報告	N
I25.9	漢方薬の脳出血における機能回復効果	桂枝茯苓丸 桃核承気湯 通導散	Yokoyama N, Hagiwara N, Yokoyama Y, et al. Use of kampo medicine to facilitate absorption of brain hemorrhage and functional recovery of patients. <i>Cerebrovascular diseases</i> . 2012; 34 Suppl 1: 36.	1)	C
J20.0	EPs 7630の急性気管支炎に対する効果と忍容性	EPs 7630	Kamin W, Ilyenko LI, Malek FA, et al. Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: Randomized, controlled trial in children and adolescents. <i>Pediatrics International</i> 2012; 54: 219-26	2)	I
K51.2	生薬製剤の潰瘍性直腸炎に対する寛解効果	シレイサン Xilei San坐薬	Fukunaga K, Ohda Y, Hida N, et al. Placebo controlled evaluation of Xilei San, a herbal preparation in patients with intractable ulcerative proctitis. <i>Journal of gastroenterology and hepatology</i> . 2012; 27: 1808-15.	2)	C
K91.3	膵頭十二指腸切除術後の腸管運動および麻痺性イレウス予防に対す大建中湯の有効性	大建中湯	Okada K, Kawai M, Uesaka K, et al. Effect of daikenchuto (TJ-100) on postoperative bowel motility and on prevention of paralytic ileus after pancreaticoduodenectomy: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase II trial (The JAPAN-PD Study). <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> 2013; 43: 436-8	5)	N