

**漢方治療エビデンスレポート (EKAT)
Appendix 2021**

2022.5.31

**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 2021**

31 May 2022

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

version の履歴

2022.5.31	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2021
2022.1.31	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2020
2021.9.1	漢方治療エビデンスレポート 2019 -512 の RCT-
2020.6.1	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2018
2020.5.18	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2017
2018.11.1	漢方治療エビデンスレポート 2016
2017.3.31	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2015
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
2022.5.31	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2021 (EKAT Appendix 2021)	EKAT 2020以後 2020	651 ²⁾	544 ^{1),2)}	234 ²⁾
2022.1.31	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2020 (EKAT Appendix 2020)	EKAT 2019以後 2019	639 ³⁾	533 ^{1),3)}	225 ³⁾
2021.9.1	漢方治療エビデンスレポート 2019 -512のRCT- (EKAT 2019)	1986-2018	616	512 ¹⁾	216
2020.6.1	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2018 (EKAT Appendix 2018)	EKAT 2017以後 2017	594 ⁴⁾	493 ^{1),4)}	203 ⁴⁾
2020.5.18	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2017 (EKAT Appendix 2017)	EKAT 2016以後 2016	578 ⁵⁾	478 ^{1),5)}	188 ⁵⁾
2018.11.1	漢方治療エビデンスレポート 2016 -467のRCT- (EKAT 2016)	1986-2015	567	467 ¹⁾	181
2017.3.31	漢方治療エビデンスレポート Appendix 2015 (EKAT Appendix 2015)	EKAT 2014以後 2014	545 ⁶⁾	447 ^{1),6)}	177 ⁶⁾
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 ⁷⁾	418 ^{1),7)}	167 ⁷⁾
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	403 ¹⁾	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 ⁸⁾	379 ^{1),8)}	150 ⁸⁾
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 ⁹⁾	360 ^{1),9)}	-
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 ¹⁾	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 ¹⁾	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

¹⁾メタアナリシスを含む

²⁾EKAT 2019 と EKAT Appendix 2020、EKAT Appendix 2021で追加/削除されたものの合計

³⁾EKAT 2019 と EKAT Appendix 2020で追加/削除されたものの合計

⁴⁾EKAT 2016 と EKAT Appendix 2017、EKAT Appendix 2018で追加/削除されたものの合計

⁵⁾EKAT 2016 と EKAT Appendix 2017で追加/削除されたものの合計

⁶⁾EKAT 2013 と EKAT Appendix 2014、EKAT Appendix 2015で追加/削除されたものの合計

⁷⁾EKAT 2013 と EKAT Appendix 2014で追加/削除されたものの合計

⁸⁾EKAT 2010 と EKAT Appendix 2011、EKAT Appendix 2012で追加/削除されたものの合計

⁹⁾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 (ER-TF) 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 2007 年以後、日本東洋医学会の website で公開している。

前頁の「version の履歴」にあるように、2021 年 9 月 1 日に「漢方治療エビデンスレポート 2019-512 の RCT-」(EKAT 2019) 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 2018 年までの RCT 502 件とメタアナリシス 10 件が収録された。2022 年 1 月 31 日には、EKAT Appendix 2020 として、その後約 1 年間に発表された RCT 論文の SA のみを追加公開した。

本 EKAT Appendix 2021 では、それ以後、約 1 年間に発表された RCT のうち 11 の SA (RCT11 件) を追加した。Website 自体は EKAT 2019 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 2019、EKAT Appendix 2020、EKAT Appendix 2021 の全ての SA の検索が可能である。

今回の EKAT は、2021 年 4 月に論文検索を行い、2020 年発行の大部分の雑誌の論文の SA を作成している。2021 年中に発行する予定であったが、EKAT 2019、EKAT Appendix 2020 の公開の遅れ等に伴い、結果的に 2022 年の発行となってしまった。今後も検索のタイミングは毎年 4 月に行い、その年度内の公開を目指していく。

なお、次回の EKAT は、全面改訂を行う予定である。

一般社団法人 日本東洋医学会

第7期 EBM 委員会 (2021.6-) 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

小暮敏明 独立行政法人地域医療機能推進機構 群馬中央病院 和漢診療科

班員 member (10 名, 50 音順)

新井一郎 日本薬科大学大学院 薬学研究科

加藤育民 旭川医科大学 産婦人科学

北川正路 東京慈恵会医科大学 学術情報センター

小池 宙 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
全人的医療開発学講座総合診療医学分野

後藤博三 医療法人財団北聖会 北聖病院 漢方内科

近藤奈美 埼玉医科大学国際医療センター 乳腺腫瘍科・支持医療科

末田竜一 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 (2022.5～)

詫間浩樹 筑波大学 理療科教員養成施設

三輪浩靖 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 (～2022.5)

若杉安希乃 北里大学東洋医学総合研究所 EBM センター

アドバイザー advisor

津谷喜一郎 公益財団法人 生存科学研究所

EBM 委員会担当理事

元雄良治 医療法人社団愛康会 小松ソフィア病院 腫瘍内科・漢方内科
(日本東洋医学会 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は日漢協ハンドサーチを示す。

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	術後イレウスのリスクがある大腸癌患者に対する大建中湯の有効性と安全性の評価	大建中湯	Wakasugi M, Suzuki Y, Tei M, et al. Effects of Daikenchuto on postoperative gastrointestinal motility in colorectal carcinoma patients with abdominal pain and distension: a prospective, randomized trial. <i>Surgery Today</i> 2020; 50(11): 1524-9.	RCT	C	5
C18.9 L27.1	大腸癌術後補助化学療法(カペシタビン療法)による手足症候群(HFS)に対する越婢加朮湯の予防効果の検討	越婢加朮湯	Watanabe K, Ishibe A, Watanabe J, et al. The effect of TJ-28 (Eppikajutsuto) on the prevention of hand-foot syndrome using Capecitabine for colorectal cancer : The Yokohama Clinical Oncology Group Study (YCOG1102). <i>Indian Journal of Gastroenterology</i> 2020; 39(2): 204-10.	RCT	C	6
C25.9 K31.9	膵頭十二指腸切除術(PD)後の胃排遅延(DGE)に対する六君子湯の有効性を評価	六君子湯	Yamaguchi H, Kimura Y, Imamura M, et al. Effect of Rikkunshito, a Traditional Japanese Herbal Medicine, on Delayed Gastric Emptying and Oral Dietary Intake After Pancreaticoduodenectomy: A Prospective, Randomized, Single-Center, Open-Label Study. <i>Clinical and Experimental Gastroenterology</i> 2020; 13: 577-87.	RCT	C	7
C76.0 K12.1	化学療法による口腔粘膜炎(OM)に対する半夏瀉心湯含嗽の予防/治療効果の評価	半夏瀉心湯	Taira K, Fujiwara K, Fukuhara T, et al. The effect of Hangehashinto on Oral Mucositis Caused by Induction Chemotherapy in Patients with Head and Neck Cancer. <i>Yonago Acta Medica</i> 2020; 63(3): 183-7.	DB-RCT	C	8
I62.0	五苓散の慢性硬膜下血腫(CSDH)の術後再発率に関する有効性と安全性の評価	五苓散	Fujisawa N, Oya S, Yoshida S, et al. A Prospective Randomized Study on the Preventive Effect of Japanese Herbal Kampo Medicine Goreisan for Recurrence of Chronic Subdural Hematoma. <i>Neurologia Medico-Chirurgica</i> 2021; 61(1): 12-20.	RCT	C	9
J44.9	COPDを有するフレイルまたはプレフレイル患者に対する人參養榮湯の有効性と安全性の評価	人參養榮湯	Hirai K, Homma T, Matsunaga T, et al. Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. <i>Journal of Alternative and Complementary Medicine</i> 2020; 26(8): 750-7.	RCT	N	10
M17.9	変形性膝関節症に対する桂枝加朮附湯の有効性と安全性の評価	桂枝加朮附湯	Myung Kwan Kim, Jungtae Leem, Young Il Kim, et al. Gyejigachulbutang (Gui-Zhi-Jia-Shu-Fu-Tang, Keishikajutsuto, TJ-18) in Degenerative Knee Osteoarthritis Patients : Lessons and Responders from a Multicenter Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial. <i>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine</i> 2020; Article ID 2376581.	DB-RCT	N	11
N51	経尿道的前立腺切除術(TUR-P)を受ける患者の血清ナトリウム(Na)濃度とTUR症候群の発生に対する五苓散の効果の評価	五苓散	Fujiwara A, Nakahira J, Nakano S, et al. Efficacy of Goreisan in Preventing Transurethral Resection Syndrome in Transurethral Resection of the Prostate: A Randomized-Controlled Study. <i>Journal of Alternative and Complementary Medicine</i> 2020; 26(8): 738-42.	RCT	N	12
N95.1	更年期症状に対する加味逍遙散の有効性及び安全性の評価	加味逍遙散	Takamatsu K, Ogawa M, Higuchi H, et al. Effects of Kamishoyosan, a Traditional Japanese Medicine, on Menopausal Symptoms: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. <i>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine</i> 2020; Article ID 9285317.	DB-RCT	C	13
Z04.8	葛根湯エキス顆粒および葛根湯エキス錠剤の生物学的同等性をエフェドリンおよびブノイドエフェドリンを指標成分として判定できる可能性の評価	葛根湯	袴塚 高志, 鎌倉 浩之, 渡辺 淳子, 他. 葛根湯エキス顆粒および葛根湯エキス錠剤の生物学的同等性試験. <i>生薬学雑誌</i> 2020; 74(2): 89-97.	RCT-cross over	I	14
Z04.8	八味地黄丸湯剤と医療用八味地黄丸エキス製剤をヒトに投与したときの血漿中への推移と両者の同等性の評価	八味地黄丸	堀井 周文, 小此木 明, 高橋 隆二, 他. 八味地黄丸エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究. <i>生薬学雑誌</i> 2020; 74(1): 46-57.	RCT-cross over	I	15

【既記載構造化抄録の修正】

ICD-10	Research Question	漢方処方名	論文	研究デザイン	検索ソース	頁
			Okada K, Kawai M, Hirono S, et al. Evaluation of the efficacy of daikenchuto (TJ-100) for the prevention of paralytic ileus after pancreaticoduodenectomy: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Surgery</i> 2016; 159: 1333-41.	DB-RCT	C	16
C25.9	膵頭十二指腸切除術後の麻痺性イレウスに対する大建中湯の予防効果の評価	大建中湯	Maeda H, Okada K, Fujii T, et al. Transition of serum cytokines following pancreaticoduodenectomy : A subsidiary study of JAPAN-PD. <i>Oncology Letters</i> 2018;16: 6847-53.	DB-RCT	C	
			Maeda H, Okada K, Fujii T, et al. No significant effect of daikenchuto (TJ-100) on peritoneal IL-9 and IFN- γ levels after pancreaticoduodenectomy. <i>Clin Exp Gastroenterol</i> 2020; 13: 461-6.	DB-RCT	C	

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

2. 癌 (癌の術後、抗癌剤の不特定な副作用)

文献

Wakasugi M, Suzuki Y, Tei M, et al. Effects of Daikenchuto on postoperative gastrointestinal motility in colorectal carcinoma patients with abdominal pain and distension: a prospective, randomized trial. *Surgery Today* 2020; 50(11): 1524-9. CENTRAL ID: CN-02144161, Pubmed ID: 32588153, 臨床試験登録: UMIN000008348

1. 目的

術後イレウスのリスクがある大腸癌患者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

病院 1 施設

4. 参加者

根治的大腸切除術の適用が検討された大腸癌患者。術前に CTCAE ver.4 グレード 1 以上の便秘が認められ、Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) の腹痛および腹部膨満感スコアの少なくとも一方が 3 以上である患者を対象とした。低位前方切除術および人工肛門造設術を受けた患者は本研究から除外した。32 名

5. 介入

Arm 1: ツムラ大建中湯エキス顆粒 1 回 5 g を 1 日 3 回、手術の 2 週間前から手術前日までと術後 2 日目から 28 日目まで内服。16 名

Arm 2: 投与なし。16 名

6. 主なアウトカム評価項目

主要評価項目は、視覚的アナログスケール(VAS)により測定した消化管症状(腹痛および腹部膨満感)、残便感(有/無)、術後初回排便までの日数、術後初回放屁までの時間、および 1 日あたり排便回数とした。副次的評価項目は、酸逆流、腹痛、消化不良、下痢、便秘(GSRS のアンケートを用いて評価)に基づいて評価した生活の質とした。

7. 主な結果

Arm1 の一例が腹腔鏡手術から開腹手術に変更となった。腹痛および腹部膨満感の VAS スコアは両群で差を認めなかった。術後 3 日目($P=0.04$)および 28 日目($P=0.05$)における残便感の発生率は、Arm 2 に比較して Arm 1 は有意に低かった。術後 1 日目($P=0.01$)、2 日目($P=0.01$)、および 6 日目($P=0.01$)における 1 日あたり排便回数も、Arm 2 に比較して Arm 1 は有意に低かった。術後初回排便までの日数および術後初回放屁までの時間は、両群で差を認めなかった。酸逆流、腹痛、消化不良、下痢、便秘に関する GSRS スコア、および GSRS 総スコアも両群で差を認めなかった。

8. 結論

大建中湯は、大腸癌術後における 1 日あたりの排便回数および残便感を抑制する可能性がある。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

大建中湯の投与に関連する有害事象はなかった。

11. Abstractor のコメント

大建中湯の大腸癌術後患者の消化管症状等を検討した臨床研究である。ランダム化比較試験による検討で、排便回数ならびに残便感の改善が一時的に認められたことは意義のあることである。しかし、症例数が十分集まらず、一時的で限定的な結果となったと思われる。今後、多施設での共同研究などさらに症例数を集積し、大腸癌術後における大建中湯の効果を明らかとされることが期待される。

12. Abstractor and date

後藤 博三 2022.2.18

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

2. 癌 (癌の術後、抗癌剤の不特定な副作用)

12. 皮膚の疾患

文献

Watanabe K, Ishibe A, Watanabe J, et al. The effect of TJ-28 (Eppikajutsuto) on the prevention of hand-foot syndrome using Capecitabine for colorectal cancer : The Yokohama Clinical Oncology Group Study (YCOG1102). *Indian Journal of Gastroenterology* 2020; 39(2): 204-10. CENTRAL ID: CN-02123518, Pubmed ID: 32406009, 臨床試験登録: UMIN000005899

1. 目的

大腸癌術後補助化学療法(カペシタビン療法)による手足症候群(HFS)に対する越婢加朮湯の予防効果の検討

2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

3. セッティング

大学病院 2 施設

4. 参加者

ステージⅢで術前治療なく根治切除が可能であった大腸癌患者。術後 8 週以内にカペシタビンによる術後補助化学療法導入が可能であり、過去 6 か月以内に心筋梗塞/不安定狭心症の既往のないもの。22 名

5. 介入

Arm 1: ツムラ越婢加朮湯エキス顆粒(TJ-28) 2500 mg を 1 日 3 回、カペシタビン内服中 (3 週/コース×8) 連日投与。12 名

Arm 2: ピリドキシン 20 mg を 1 日 3 回、カペシタビン内服中 (3 週/コース×8) 連日投与。10 名

6. 主なアウトカム評価項目

主要評価項目: グレード 2 以上の HFS 発生率。

副次的評価項目: グレード 2 以上の HFS 発生までの時間、HFS 消失までの時間、有害事象の発生率。

7. 主な結果

22 名の患者を対象に有効性を解析した(Arm 1: 12 名、Arm 2: 10 名)。グレード 2 以上の HFS 発生率は、Arm 1 が 50.0% (6/12 名)、Arm 2 が 40.0% (4/10 名)であった(統計学的有意差なし)。グレード 2 以上の HFS 発生までの時間および HFS 消失までの時間に関しても、Arm 間に有意差は認められなかった。プロトコールに従って、休薬・減量・中止が行われ、相対用量強度(RDI)は Arm1 で 76.2%、Arm2 では 68.2%であった。HFS 以外の有害事象の発生は 2 群間に有意差はないが、治療中断例が Arm1 で患者希望の 1 名 (8.3%) のみであったのに対し、Arm2 では HFS2 名の他、肝機能障害、下痢、好中球減少症、患者希望の計 6 名(60%)であり、有意に Arm1 で脱落率が低かった($P=0.020$)。

8. 結論

カペシタビン投与に伴う HFS 発生に関して、越婢加朮湯にはピリドキシンよりも優れた予防効果は明らかではない。しかし治療継続に資する可能性がみられる。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

有害事象の記載がカペシタビンによるものか、越婢加朮湯によるものかの判別は困難。(2 群間に差がないので、カペシタビンによるものと考えられる)

11. Abstractor のコメント

カペシタビンによる HFS に対する漢方薬の効果を RCT で評価した最初の研究として画期的である。ただ他に補中益気湯などの症例報告もある中で、越婢加朮湯を選択した理由が述べられていない。術後 8 週以内の患者に、経口抗がん剤とともに比較的体力のある人に処方される越婢加朮湯を投与するリスクや、経口抗がん剤の副作用に越婢加朮湯の副作用がマスクされる懸念についても言及が欲しかった。過去 6 か月以内の心筋梗塞/不安定狭心症の既往を除外基準にしていることから構成生薬の麻黄を考慮していると思われるが、論文内に説明がないのも残念である。サンプルサイズを 50 名と設定しながら、22 名での解析となったため、統計的有意性についての言及が困難である。筆者の指摘のとおり、今後の症例集積が待たれる。

12. Abstractor and date

近藤 奈美 2022.3.30

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

2. 癌 (癌の術後、抗癌剤の不特定な副作用)

11. 消化管、肝胆膵の疾患

文献

Yamaguchi H, Kimura Y, Imamura M, et al. Effect of rikkunshito, a traditional Japanese herbal medicine, on delayed gastric emptying and oral dietary intake after pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized, single-center, open-labeled study. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2020; 13: 577-87. CENTRAL ID: CN-02213554, Pubmed ID: 33328753, 臨床試験登録: UMIN000012052

1. 目的

膵頭十二指腸切除術(PD)後の胃排出遅延(DGE)に対する六君子湯の有効性を評価

2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

3. セッティング

大学病院 1 施設

4. 参加者

年齢が 20 歳から 79 歳までで、Eastern Cooperative Oncology Group パフォーマンスステータス(ECOG-PS) が 0 または 1 の PD 実施予定患者。60 名

5. 介入

Arm 1: ツムラ六君子湯エキス顆粒(TJ-43) 2.5 mg を 1 日 3 回、術後 1 日目(POD 1)から POD 21 まで投与。30 名

Arm 2: 追加治療なし。30 名

6. 主なアウトカム評価項目

主要評価項目は、DGE の発生率とした(International Study Group of Pancreatic Surgery [ISGPS]の基準に基づいて診断)。副次的評価項目は、経口食事摂取量(総食事摂取量 [TDI]として評価)、術後合併症の発生(Clavien-Dindo 分類)、周術期における血清ホルモン濃度の変化(グレリン、レプチンなど)といった、術後の短期的アウトカムとした。

7. 主な結果

試験プロトコルに沿った治療を完了した各 Arm 26 名の患者を解析対象とした(各 Arm 4 名が試験プロトコルを完了しなかった)。全 DGE 発生率には、Arm 1 および Arm 2 の間で統計学的有意差が認められなかった(30.8% vs 30.8%)。POD 14 および POD 21 までの TDI、合併症の発生、および入院期間に関しても、統計学的有意差は認められなかった。総グレリン濃度は、Arm 1 において POD14 および 21 で有意に上昇したが ($P<0.05$)、Arm 2 では上昇がみられなかった。アシルグレリン濃度に関しても、Arm 1 では POD 14 および 21 で有意に上昇したが ($P<0.01$)、Arm 2 では POD 21 ($P<0.05$) にしか有意な上昇がみられなかった。Arm 1 のレプチン濃度は、POD 7 ($P<0.05$)、14 ($P<0.05$)、および 21 ($P<0.01$) において術前よりも有意に低かったが、Arm 2 では POD 21 ($P<0.05$) にしか有意な低下がみられなかった。

8. 結論

POD 1 から 21 までの六君子湯投与は、グレリンとアシルグレリンを増加させレプチンを低下させるが、DGE の発生率を低下させない。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

本試験に関連する有害事象は認められなかった。

11. Abstractor のコメント

膵頭十二指腸切除後の消化器の機能障害への六君子湯の有効性について検討した重要な報告である。今回の試験はその有効性を示すことはなかったが、六君子湯がグレリンとアシルグレリンを増加させレプチンを低下させる既知の効果は再確認している。筆者らが言及するように、対象をより明確化することなどで六君子湯の有効性を示せる可能性はあり、今後の研究に期待したい。

12. Abstractor and date

小池 宙 2022.2.21

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

2. 癌 (癌の術後、抗癌剤の不特定な副作用)

11. 消化管、肝胆膵の疾患

文献

Taira K, Fujiwara K, Fukuhara T, et al. The effect of Hangeshashinto on oral mucositis caused by induction chemotherapy in patients with head and neck cancer. *Yonago Acta Medica* 2020; 63(3): 183-7. CENTRAL ID: CN-02161127, Pubmed ID: 32884437

1. 目的

化学療法による口腔粘膜炎(OM)に対する半夏瀉心湯含嗽の予防/治療効果の評価

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 1 施設

4. 参加者

導入化学療法 (TPF 療法 1 コース目) を受ける頭頸部癌患者 (咽頭、喉頭、口腔、上顎洞の扁平上皮癌、T2-T4a) 16 名。

5. 介入

Arm 1: ツムラ半夏瀉心湯エキス顆粒 (TJ-14) 口腔洗浄液 (2.5 g の TJ-14 を 100 ml の水に溶解)にて含嗽を実施。8 名

Arm 2: プラセボ口腔洗浄液 (2.5 g の乳糖を 100 ml の水に溶解)にて含嗽を実施。8 名
いずれの群も化学療法実施初日から 14 日間、1 日 3 回食後 30 分以上経過してから含嗽 (30 秒含嗽後に吐き出す) し、その後 30 分飲食を控えた。

6. 主なアウトカム評価項目

主要評価項目は、Grade 2 以上の OM 持続期間とした。副次的評価項目は、OM 発生率、OM 発生までの日数、OM 総持続期間、およびその他の化学療法に起因する有害事象の発生率とした。

7. 主な結果

全 16 名が化学療法を完遂し解析対象となった。Arm 1 における Grade 2 以上の OM 持続期間は、Arm 2 よりも有意に短かった (1.3 日 vs 3.7 日、 $P=0.039$)。Grade 2 以上の OM 発生率は、Arm 1 が 37.5% (3 名)、Arm 2 が 50.0% (4 名)であった (有意差なし)。OM 発生までの平均日数は、Arm 1 が 9.7 日、Arm 2 が 6.7 日であった (有意差なし)。OM 総発生率、OM 総持続期間、および化学療法に関連した有害事象の発生率には、Arm 間で有意差が認められなかった。

8. 結論

半夏瀉心湯 (TJ-14) は、頭頸部癌患者において化学療法による口腔粘膜炎 (grade2 以上) の持続期間を短縮する可能性がある。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

半夏瀉心湯群において本薬剤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

他の癌種、頭頸部癌でも放射線療法・化学放射線療法で実績のある半夏瀉心湯が化学療法単独の場合でも口腔粘膜炎に有効かを検討した臨床研究である。化学療法初日から連日、しかも口腔粘膜炎の完全緩解まで観察するという方法は結果の信頼性を裏打ちするが、得られた結果は、予防効果はなく治療効果も限定的 (grade2 以上の OM 持続期間は短縮するが、全 OM 持続期間は短縮しない) となった。小数例の検討のため、今後さらに症例を累積した研究がなされることが望まれる。その際には、主観的な評価 (疼痛など)、乳糖を使用した洗口液のプラセボとしての妥当性を加えていただけるとありがたい。

12. Abstractor and date

近藤 奈美 2022.3.30

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

9. 循環器系の疾患

文献

Fujisawa N, Oya S, Yoshida S, et al. A prospective randomized study on the preventive effect of Japanese herbal Kampo medicine Goreisan for recurrence of chronic subdural hematoma. *Neurologia Medico-Chirurgica* 2021; 61(1): 12-20. CENTRAL ID: CN-02201206, Pubmed ID: 33208583, 臨床試験登録: UMIN000010006, [J-STAGE](#)

1. 目的

五苓散の慢性硬膜下血腫(CSDH)の術後再発率に関する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

記載なし(ただし著者は大学病院に所属)

4. 参加者

CSDH に対する初回穿頭術を実施した患者。(1)18 歳以下、(2)血種での開頭術、骨髄異形成症候群の既往、(3) CSDH と同側のくも膜嚢胞を有する患者、(4) 本試験の同意が得られない患者、を除外した。224 名

5. 介入

Arm 1: ツムラ五苓散エキス顆粒 7.5 g を 1 日 3 回に分けて内服、3 ヶ月間(術後数日以内に投与開始)。112 名

Arm 2: 薬物投与なし。112 名 (うち 1 人は術前に五苓散内服が発覚したため除外)

6. 主なアウトカム評価項目

主要評価項目: 術後 3 ヶ月以内における症状を伴った CSDH の再発。副次評価項目: 創傷感染、けいれん発作。CT 画像に基づいたリスク層別化解析も実施(中口の分類法)。

7. 主な結果

割り付けを行った患者のうち 208 名を対象として最終的な解析を実施した(Arm 1 および Arm 2 ともに 104 名、脱落 16 名)。Arm 1 の再発率は Arm 2 よりも低かったが、有意差は認められなかった(5.8% vs 12.5%、 $P=0.09$)。高リスクの CT 像(均質型および鏡面形成型)が認められた 145 名(Arm 1: 71 名、Arm 2: 74 名)の患者を対象とした層別解析では、五苓散に有意な再発予防効果が認められた(Arm1: 5.6% vs Arm 2: 17.6%、 $P=0.04$)。創傷感染、けいれん発作に二群間で有意差はなかった。

8. 結論

五苓散は、CT 画像上で血腫に高リスク所見(均質型および鏡面形成型)が認められる患者において、CSDH の再発を予防する可能性がある。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

五苓散投与群では、3 名に有害事象が認められた(重症の頭痛、下痢、腹部不快感)。頭痛を認めた 1 名は、五苓散による治療に不耐容であったため治療を中止した。

11. Abstractor のコメント

CSDH における術後再発率を低下させるか否かについて五苓散の有効性と安全性を RCT で評価した点で称賛に値する論文である。術後再発率は五苓散投与群で少ない傾向にあったが有意差は得られなかった。しかしながら CT 画像による層別解析では、均質型および鏡面形成型の患者群で、五苓散の有意な再発予防効果が観察された。術後再発率を低下させる薬剤が存在しない現状においては臨床的意義のある結果といえる。著者らも述べているが、症例数が少ないこと、一つの施設での実施であることから結果の取り扱いについては慎重になる必要がある。したがって今後のさらなる臨床データの蓄積を期待したい。

12. Abstractor and date

小暮 敏明 2022.2.22

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

10. 呼吸器系の疾患（インフルエンザ、鼻炎を含む）

文献

Hirai K, Homma T, Matsunaga T, et al. Usefulness of Ninjin'yoeito for chronic obstructive pulmonary disease patients with frailty. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2020; 26(8): 750-7. Pubmed ID: 32551796, 臨床試験登録: UMIN000034582

1. 目的

COPD を有するフレイルまたはプレフレイル患者に対する人參養榮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

大学病院 1 施設

4. 参加者

COPD を有するフレイルまたはプレフレイル患者。選択基準は、(1) 65 歳以上、(2) COPD と診断され、気管支拡張が開始されている、(3) 喫煙歴がありブリンクマン指数 ≥ 200 、(4) フレイルまたはプレフレイルの状態である。68 名

5. 介入

Arm 1: クラシエ人參養榮湯細粒 1 回 2.5 g を 1 日 3 回食前または食間に服用 24 週間。33 名

Arm 2: 従来の治療法を継続 (具体的な記載なし) 35 名

6. 主なアウトカム評価項目

以下に示すスコアの 24 週目までの変化量: 基本チェックリスト (KCL) スコア (フレイルの変化を反映)、Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ) スコア (食欲の変化を反映)、COPD Assessment Test (CAT) スコア (COPD 患者の QOL の変化を反映)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-Anxiety スコア (不安症状の変化を反映)、HADS-Depression スコア (抑うつ症状の変化を反映)

7. 主な結果

投与開始前に Arm 2 の 3 名が同意を撤回した。割り付け後に、Arm 1 では 1 名が肺癌を発症し、もう 1 名が追跡不能となり試験を中止し、Arm 2 では 1 名が追跡不能となり試験を中止した。最終的に 62 名を解析対象とした (各 Arm 31 名)。KCL スコアは Arm 2 に比較して Arm 1 で改善傾向を認めた ($P=0.09$)。他のスコアでは SNAQ ($P=0.03$)、CAT ($P=0.03$)、HADS-Anxiety ($P<0.01$)、HADS-Depression ($P=0.02$) スコアにおいて Arm 2 に比較して Arm 1 で変化量の差が有意に改善した。

8. 結論

人參養榮湯は COPD を有する高齢のフレイル患者の食欲、QOL、および気分障害を改善する。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

人參養榮湯投与群では、4 名に投与量の減量 (7.5 g から 2.5 g へ) が必要な下痢がみられたが、重篤な有害事象の発現は認められなかった。

11. Abstractor のコメント

COPD を有するフレイル患者に対する人參養榮湯の効果を 24 週間の長期間観察した貴重な臨床研究である。著者らも述べているように二重盲検試験でないため自覚症状の評価には影響が生じると思われる。また、治療内容の詳細が不明で人參養榮湯投与がそれまでの治療薬に上乘せされたのか不明である。しかし、高齢者における長期間の漢方薬投与では、しばしば投与群での内服中止による脱落が認められるが、本研究では脱落も最小限であり、著者らの研究遂行への努力が推察される。さらに多数例を対象とした DB-RCT の実施が望まれる。

12. Abstractor and date

後藤 博三 2022.2.18

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

13. 筋骨格・結合組織の疾患

文献

Myung Kwan Kim, Jungtae Leem, Young Il Kim, et al. Gyejigachulbutang (Gui-Zhi-Jia-Shu-Fu-Tang, Keishikajutsubuto, TJ-18) in degenerative knee osteoarthritis patients : Lessons and responders from a multicenter randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2020;Article ID 2376581. Pubmed ID: 33178309, 臨床試験登録: KCT0003024

1. 目的

変形性膝関節症に対する桂枝加朮附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

大学病院 1 施設および病院 1 施設、韓国

4. 参加者

変形性膝関節症患者。選択基準は、(1) 40 歳以上の者、(2) 日常生活における膝痛 visual analogue scale (VAS) スコア 30 mm 以上の者、(3) Kellgren-Lawrence 分類 Grade 2 以上の者、(4) 試験に参加する意思があり同意書にサインした者であった。80 名

5. 介入

Arm 1: ツムラ桂枝加朮附湯エキス顆粒 1 回 2.5 g を 1 日 3 回食後 30 分に内服、4 週間。40 名

Arm 2: プラセボを 1 日 3 回食後 30 分に内服、4 週間。40 名

痛みに耐えられない場合のみレスキュー薬としてアセトアミノフェン (1 日最大用量 3000 mg 以下、500 mg 錠を 1 日 6 錠まで) を投与した。

6. 主なアウトカム評価項目

ベースラインから 2 週目、4 週目および 8 週目までの膝痛 visual analogue scale (VAS) スコア、韓国語版 Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (K-WOMAC)、および European Quality of Life Five Dimensions questionnaire (EQ-5D) の変化量。BMI を基準とした探索的なサブグループ解析を実施。各来院時点において、レスキュー薬の総摂取量を記録。

7. 主な結果

72 名が試験を完了し、8 名 (Arm 1 の 3 名および Arm 2 の 5 名) が脱落した。VAS スコア、K-WOMAC、および EQ-5D に群間差はみられなかった。BMI 25 kg/m² 未満の患者集団を対象としたサブグループ解析では、4 週目における Arm 1 の VAS スコア低下が Arm 2 よりも有意に大きかった ($P=0.0239$)。4 週目におけるレスキュー薬の投与量は Arm 1 の方が有意に少なかった ($P=0.016$)。

8. 結論

変形性膝関節症患者に桂枝加朮附湯を 4 週間投与してもプラセボと比較した膝痛、機能および QOL の有意な改善はみられない。ただし、BMI が 25 未満の集団では、桂枝加朮附湯の 4 週間投与によって膝痛が改善される可能性がある。また、桂枝加朮附湯はレスキュー薬の摂取量を減少させる可能性がある。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

試験期間中に 41 件の有害事象 (桂枝加朮附湯投与群 24 件、プラセボ投与群 17 件) が発現した。桂枝加朮附湯投与群の 24 件のうち 6 件 (腹部膨満、下痢、口内乾燥、血圧上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、および腹部不快感) は試験薬との関連があるかもしれない、18 件は関連なしと考えられ、プラセボ投与群の 17 件のうち 3 件 (腹部不快感、高血圧、および動悸) は試験薬との関連があるかもしれない、14 件は関連なしと考えられた。プラセボ投与群では重篤な有害事象が 2 件 (高血圧および背部) 認められたが、いずれも解消した。桂枝加朮附湯投与群では重篤な有害事象は認められなかった。

11. Abstractor のコメント

変形性膝関節症は、体重や加齢などの影響から膝の軟骨がすり減り、膝に強い痛みを生じる。女性に多く、加齢、肥満、外傷などが発症に関与していると考えられている。この疾患に及ぼす桂枝加朮附湯の効果を解析した報告であり、桂枝加朮附湯投与群では、BMI が 25 未満の集団において効果がある可能性を認めている。今後症例数、評価日数を増やして、さらに確実な成果が得られることを期待したい。

12. Abstractor and date

加藤 育民 2022.2.10

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

14. 泌尿器、生殖器の疾患（更年期障害を含む）

文献

Fujiwara A, Nakahira J, Nakano S, et al. Efficacy of Goreisan in preventing transurethral resection syndrome in transurethral resection of the prostate: A randomized-controlled study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2020; 26(8): 738-42. Pubmed ID: 32609534, 臨床試験登録: UMIN000017135

1. 目的

経尿道的前立腺切除術（TUR-P）を受ける患者の血清ナトリウム(Na)濃度と TUR 症候群の発生に対する五苓散の効果の評価

2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

3. セッティング

大学病院 1 施設および病院 1 施設

4. 参加者

2015～2018 年の間にモノポーラ電極を用いた TUR-P を予定していた 20～90 歳の男性。54 名

5. 介入

Arm 1: ツムラ五苓散エキス顆粒 1 回 2.5 g を手術前夜と手術当日の朝に内服 27 名
Arm 2: 非投与 27 名

6. 主なアウトカム評価項目

主要評価項目：TUR 症候群の発生、副次評価項目：血清 Na 濃度

7. 主な結果

ランダム化後に五苓散投与群で 1 名が試験への参加を拒否し、3 名が手術をキャンセルした。最終的に 50 名が試験を完了し、これらの患者を解析対象とした (Arm 1: 23 名、Arm 2: 27 名)。

全例が血清 Na 濃度 125 mmol/L 以上を保ち、厳密な TUR 症候群の基準を満たす例はなかった。術中の血清 Na 濃度は、五苓散投与群の方が非投与群より有意に高かった ($P<0.001$)。両群それぞれ 3 名に TUR 症候群の症状がみられたが、その発生頻度に有意差はなく、術後の血清 Na 濃度では両群間に有意差はなかった。一方、術中 ($P=0.008$) および術後 ($P=0.02$) のヘモグロビン(Hb)値は五苓散投与群が非投与群に比し有意に高かった。

8. 結論

TUR-P を受ける患者への五苓散の術前投与により血清 Na 濃度が維持される可能性がある。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

五苓散の副作用は認められなかった。

11. Abstractor のコメント

TUR-P では水分の負荷による希釈性の低 Na 血症が問題となり、心血管系・精神神経系の症状を伴う TUR 症候群を発症することがあり、現代医学的に対応が難しい。このような病態の予防における五苓散の有効性を検証した画期的な RCT である。しかし、TUR 症候群の診断基準に重要な 125 mmol/L 以下の低 Na 血症が全例で認められず、また有症状の各群 3 例も発生頻度や症状に有意差がなく、主要評価項目は満たさなかったが、五苓散投与群では血清 Na 濃度が有意に高く、副次評価項目を満たした。また五苓散投与群では Hb に加え、ヘマトクリット(Ht)値も術中・術後で有意に高かったので、希釈性低 Na 血症の機序に対する五苓散の作用が期待される。五苓散は本文にもあるように、副作用の少ない処方であり、考察において五苓散の副作用がなかったことが述べられている。前立腺疾患は日本においても増加傾向にあり、今後、症例を重ね検証して頂きたい。

12. Abstractor and date

元雄 良治 2022.2.10

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

14. 泌尿器、生殖器の疾患（更年期障害を含む）

文献

Takamatsu K, Ogawa M, Higuchi H, et al. Effects of kamishoyosan, a traditional Japanese medicine, on menopausal symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2020; Article ID 9285317. CENTRAL ID: CN-02161686, Pubmed ID: 32733592, 臨床試験登録: UMIN000005079

1. 目的

更年期症状に対する加味逍遙散の有効性及び安全性を評価

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 4 施設および病院 9 施設

4. 参加者

更年期障害(ほてり、不眠症、頭痛、神経症状)を主訴とする 40~60 歳の患者。重篤な併存疾患(肝臓、腎臓、心臓、肺、血液学的疾患、および悪性腫瘍など)を有する患者、および本研究の治療開始前 4 週間以内にホルモン治療や漢方治療を受けた患者は除外した。すべての患者の抑うつ状態を Zung の自己評価式抑うつ尺度(SDS)を用いて評価し、スコアが 62 未満であった患者を最終的に本研究の参加者として適格であると判断した。205 名

5. 介入

Arm 1: ツムラ加味逍遙散エキス顆粒 2.5 g を 1 日 3 回、8 週間。101 名

Arm 2: 外見、匂い、および味を加味逍遙散に似せたプラセボ(株式会社ツムラより提供) 2.5 g を 1 日 3 回、8 週間。104 名

6. 主なアウトカム評価項目

投与開始前および 4/8 週間後における、ほてりの発生回数(自己報告式の日記で調査し、反復測定による混合効果モデルを用いて結果を提示)、抑うつスコア(SDS)、不安(State-Trait Anxiety Inventory [STAI])、生活の質(SF-36)、および更年期症状(日本産科婦人科学会[JSOG]更年期指数)の変化。

7. 主な結果

194 名を対象として有効性を評価した(Arm 1: 93 名、Arm 2: 101 名、投与中止 11 名)。8 週間後、ほてりの発生回数および SDS は両 Arm とともに低下したが、Arm 間に有意差は認められなかった。STAI、SF-36、および JSOG 更年期指数に関しても、Arm 間に有意差は認められなかった。

8. 結論

加味逍遙散は安全であり、更年期症状に対する効果を有している可能性があるが、プラセボと比較してその効果が優れているとは言えない。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

加味逍遙散投与群 15 名(18 件)およびプラセボ投与群 7 名(8 件)において有害事象が報告された。加味逍遙散投与群の 14 件(11 名)およびプラセボ投与群の 3 件(2 名)は、投与との因果関係を否定できなかった。加味逍遙散投与群では、1 名で重篤な有害事象(不安)が認められたものの、その他の有害事象(消化器症状 7 件、めまい 2 件、関節痛 2 件、動悸 1 件、および感冒 1 件)は重篤なものではなかった。プラセボ投与群に認められた有害事象(発疹、便秘、および胃部不快感)は、いずれも重篤なものではなかった。有害事象が原因で脱落した患者はいなかった。

11. Abstractor のコメント

更年期障害の治療薬として、ホルモン補充療法と共に、漢方薬は頻用されている。今回、女性三大漢方薬の一つである加味逍遙散は、血の道症を主体とした更年期障害の患者に処方することが多い。本論文は、194 名を対象にした大規模な検討であり、有効性が認められなかった結果に関しては客観的に認識すべき点かもしれない。しかし、証をもとにした検討がなされたわけではなく、証を含めて症例を細かに検討した解析が今後なされることを期待したい。

12. Abstractor and date

加藤 育民 2022.2.9

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

21. その他

文献

袴塚高志, 鎌倉浩之, 渡辺淳子, 他. 葛根湯エキス顆粒および葛根湯エキス錠剤の生物学的同等性試験. *生薬学雑誌* 2020; 74(2): 89-97. 医中誌 Web ID: 2021070100, 臨床試験登録: UMIN000030188, [MOL](#), [MOL-Lib](#)

1. 目的

葛根湯エキス顆粒および葛根湯エキス錠剤の生物学的同等性をエフェドリンおよびプソイドエフェドリンを指標成分として判定できる可能性の評価

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

治験専門医療機関 (診療所) 1 施設

4. 参加者

20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男性。薬物に対するアレルギー、薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のある志願者は除外した。20 名。

5. 介入

Arm 1: 葛根湯エキス錠剤(標準製剤であるツムラ葛根湯エキス顆粒(医療用)と同じエキスをロットを用いて製造)8 錠(葛根湯エキス 1.25 g を含有)を 1 回投与。投与後 14 日間あけてツムラ葛根湯エキス顆粒(医療用) 1 包を 1 回投与。10 名

Arm 2: ツムラ葛根湯エキス顆粒(医療用) 1 包(葛根湯エキス 1.25 g を含有)を 1 回投与。投与後 14 日間あけて葛根湯エキス錠剤 8 錠を 1 回投与。10 名

6. 主なアウトカム評価項目

投与後 24 時間までのエフェドリンおよびプソイドエフェドリンの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC)および最高血漿中濃度(Cmax)。各製剤における AUC および Cmax の対数値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、生物学的に同等であると評価した。

7. 主な結果

脱落はなく、20 例全例が解析対象となった。標準製剤投与時に対する試験製剤投与時の平均値の差とその 90%信頼区間では、血漿中エフェドリン濃度では、AUC が 0.98 (0.94~1.03)、Cmax が 0.84 (0.77~0.91)であった。プソイドエフェドリンに関する同値は、AUC が 0.99 (0.94~1.04)、Cmax が 0.83 (0.76~0.91)であり、二つの成分はほぼ同等の値を示した。両成分とも AUC は生物学的同等性の判定基準内であったが、Cmax は基準外にあり同等とはいえない結果であった。

8. 結論

葛根湯エキス錠剤はツムラ葛根湯エキス顆粒(医療用)と生物学的に同等とはいえない。一方、エフェドリンおよびプソイドエフェドリンを指標成分として製剤間の生物学的同等性を評価することは可能である。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

試験薬を投与した 1 名において筋肉痛を認めたが、試験薬との因果関係はないと判断された(どちらの介入処置時に生じた事例か記載なし)。臨床検査および生理学的検査において臨床的に問題となる変動は認められなかった。

11. Abstractor のコメント

同一の漢方薬(葛根湯)の異なる剤形において、その生物学的同等性を主たる有効成分のヒトでの血中濃度推移を観察することによって評価した製造管理ならびに品質管理の観点から有意義な論文である。著者らは健常人において RCT-cross over デザインを用いておりデータの信頼性は高く称賛に値する。漢方薬は規格ならびに有効性の評価においても複合薬物であることが問題となる。詳細な Bioavailability の評価が困難である現状では、天然薬物の特質を勘案した評価方法の端緒となることから今後の展開が待たれる。

12. Abstractor and date

小暮 敏明 2022.2.22

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

21. その他

文献

堀井 周文, 小此木 明, 高橋 隆二, 他. 八味地黄丸エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究. *生薬学雑誌* 2020; 74(1): 46-57. 医中誌 Web ID: 2020210640, [MOL](#), [MOL-Lib](#)

1. 目的

八味地黄丸湯剤と医療用八味地黄丸エキス製剤をヒトに投与したときの血漿中への推移と両者の同等性の評価

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

実施施設に関する記載なし

4. 参加者

試験参加の同意が得られた 20~65 歳の健常男性。6 名

5. 介入

Arm 1: クラシエ八味地黄丸料エキス細粒 6.0 g を 220 mL の水で 1 回服用、2 週間の washout 後、八味地黄丸湯剤 220 mL を 1 回服用 3 名

Arm 2: 八味地黄丸湯剤 220 mL を 1 回服用、2 週間の washout 後、クラシエ八味地黄丸料エキス細粒 6.0 g を 220 mL の水で 1 回服用 3 名

6. 主なアウトカム評価項目

薬物摂取後のベンゾイルメサコニン、ベンゾイルヒパコニン、14-アニソイルアコニン、アリソール A、アリソール A モノアセテート、アリソール B、アリソール B モノアセテート、ログニン、モロニシド、ペオニフロリンの血漿中濃度推移と薬物動態学的パラメータ

7. 主な結果

解析対象は 6 名。アリソール B、アリソール B モノアセテートについては、SN 比が不十分で定量できなかった。湯剤とエキス製剤との間で血漿中濃度に有意差が認められたのは、投与後 240 分の血漿中ベンゾイルヒパコニン濃度 ($P<0.01$)、投与後 60 分の血漿中アリソール A モノアセテート濃度 ($P<0.05$)、投与後 240 分の血漿中ログニン濃度 ($P<0.05$) であった。アリソール B、アリソール B モノアセテートを除く 8 成分の C_{max} 、 AUC_{0-8} の検出力は不十分であり、十分な検出力を得るための被験者数は、ベンゾイルメサコニンとアリソール A では 1 群 24 名以上、14-アニソイルアコニンでは 1 群 25 名以上と判明し、その他の成分では 1 群 61 名以上でも十分な検出力が得られないことが判明した。

8. 結論

ベンゾイルメサコニンと 14-アニソイルアコニンは、同等性確認のための指標成分と成り得る。アリソール類の代謝等による変換を考慮すると、アリソール A は同等性確認のための指標成分として利用することは難しい。

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

漢方エキス製剤と煎薬はほぼ同等との前提で多くの臨床は行われているが、これは実際には証明すべき命題である。本研究は日本薬局方に記載された、八味地黄丸エキスや、構成生薬のそれぞれの指標成分の、実際に人体に投与したときの血中濃度の推移を調べることで、人体に投与したあとの同等性確認の指標成分となりうる薬剤を検討している。臨床で直接有益な情報ではないが、こういった指標が存在することを知っておくことは意義があることだと考える。

12. Abstractor and date

小池 宙 2022.2.22

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

2. 癌 (癌の術後、抗癌剤の不特定な副作用)

文献

Okada K, Kawai M, Hirono S, et al. Evaluation of the efficacy of daikenchuto (TJ-100) for the prevention of paralytic ileus after pancreaticoduodenectomy: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Surgery* 2016; 159: 1333-41. CENTRAL ID: CN-01153778, Pubmed ID: 26747224, 臨床試験登録: UMIN000007975

Maeda H, Okada KI, Fujii T, et al. Transition of serum cytokines following pancreaticoduodenectomy: A subsidiary study of JAPAN-PD. *Oncol Lett* 2018; 16: 6847-53. CENTRAL ID: CN-01651625, Pubmed ID: 30333892, 臨床試験登録: UMIN000007975

Maeda H, Okada K, Fujii T, et al. No significant effect of daikenchuto (TJ-100) on peritoneal IL-9 and IFN- γ levels after pancreaticoduodenectomy. *Clin Exp Gastroenterol* 2020; 13: 461-6. CENTRAL ID: CN-02204519, Pubmed ID: 33116743, 臨床試験登録: UMIN000007975

1. 目的

膵頭十二指腸切除術後の麻痺性イレウスに対する大建中湯の予防効果の評価

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

病院 9 施設

4. 参加者

十二指腸乳頭部および膵頭部腫瘍のため膵頭十二指腸切除術を施行した 224 名

5. 介入

Arm 1: ツムラ大建中湯エキス顆粒投与群 (1 回 5 g を 1 日 3 回 17 日間内服) 112 名

Arm 2: プラセボ顆粒投与群 (1 回 5 g を 1 日 3 回 17 日間内服) 112 名

上記 17 日間のうち手術当日および術後 1 日目は十二指腸内に留置したチューブから大建中湯またはプラセボを注入した。

6. 主なアウトカム評価項目

主要評価項目: 術後 72 時間以上持続する麻痺性イレウスの発生頻度、術後麻痺性イレウス発生までの時間

副次的評価項目: GSRS スコアによる QOL 評価、VAS による腹痛と腹部膨満、術後 1 日目 (POD1) と 3 日目 (POD3) の 27 種類の血清サイトカイン値の評価など

7. 主な結果

主要評価項目および副次的評価項目のいずれにおいても両群間に有意差を認めなかった。27 種類のサイトカインのうち、大建中湯群がプラセボ群より IL-4, IL-9, IL-10, PFGF-BB, TNF- α の POD3/POD1 比が有意に高かった ($P < 0.05$)。

8. 結論

大建中湯は術後の麻痺性イレウスの発生頻度を低下させない。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

Grade 3 以上の有害事象は大建中湯群で 11.5%、プラセボ群で 7.8% 発生したが、その多くは下痢と臨床検査値異常であった (有意差検定なし)。

11. Abstractor のコメント

膵頭十二指腸切除術 (PD) という限られた患者群について、術後イレウスの予防における大建中湯の有効性を二重盲検 RCT で解析した貴重な研究である。バイアスリスクを極力考慮した厳密な RCT である。サブグループ解析の結果、症例数が少ないが、幽門輪温存 PD (PPPD) を受けた 23 名では、大建中湯群がプラセボ群より最初の排ガスまでの時間が有意に短かった ($P = 0.034$)。また追加論文では、大建中湯群はプラセボ群よりいくつかのサイトカインの POD3/POD1 比が有意に高かったが、その意義は不明としている。これまで基礎的・臨床的研究によって報告されてきた大建中湯の有効性がなぜ今回示されなかったのかについて、著者らは PD の術後経過に複雑な要因が関与するためと考察している。PD という術式の患者群に絞って厳密に評価した著者らの姿勢は、今後の日本における漢方の臨床研究の方向性に大きな示唆を与えるものである。

12. Abstractor and date

元雄良治 2020. 5.18、2021. 2.14、2022.2.8

Appendix 2021 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は日漢協によるハンドサーチを示す。

※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
B34.9	COVID-19患者の症状緩和と重症化予防に対する葛根湯と小柴胡湯加桔梗石膏の効果	葛根湯 小柴胡湯加桔梗石膏	Takayama S, Namiki N, Ito T, et al. A multi-center, randomized controlled trial by the Integrative Management in Japan for Epidemic Disease (IMJEDI study-RCT) on the use of Kampo medicine, kakkonto with shosaikotokakiyosekko, in mild-to-moderate COVID-19 patients for symptomatic relief and prevention of severe stage: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> 2020; 21(1): 827.	5)プロトコールのみの文献	C
B34.9	漢方薬を用いたCOVID-19予防効果	補中益気湯	Namiki T, Takayama S, Arita R, et al. A structured summary of a study protocol for a multi-center, randomized controlled trial (RCT) of COVID-19 prevention with Kampo medicines (Integrative Management in Japan for Epidemic Disease by prophylactic study: IMJEDI P1 study). <i>Trials</i> 2021; 22(1): 23.	5)プロトコールのみの文献	C
C15.9 R19.8	食道がんに伴う不安感および術後の溜飲に対する茯苓飲合半夏厚朴湯の有効性および安全性の評価	茯苓飲合半夏厚朴湯	Arita R, Takayama S, Okamoto H, et al. Exploratory study of clinical effectiveness and safety of TJ-116 bukuryuoginghangekobokuto for anxiety and postoperative water brash in esophageal cancer patients (TJ116E). <i>Medicine</i> 2020; 99(22): e20317.	5)プロトコールのみの文献	C
C80.0	アントラサイクリン誘発性心毒性に対する朝鮮人参含有漢方薬の有効性	朝鮮人参含有漢方薬	Li Jiali, Takagi C, Okamoto C, Efficacy of Ginseng-Content Chinese Medicine for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity(A Meta-Analysis Compatible with PRISMA). <i>応用薬理</i> 2019; 97(3/4): 67-73.	2)	I
G30.9	軽度アルツハイマー型認知症に対する八味地黄丸の有効性および安全性の評価	八味地黄丸	Kainuma M, Funakoshi K, Ouma S, et al. The efficacy and safety of hachimijogan for mild Alzheimer disease in an exploratory, open standard treatment controlled, randomized allocation, multicenter trial: A study protocol. <i>Medicine</i> 2020; 99(38): e22370.	5)プロトコールのみの文献	C
G47.0	高血圧を伴う不眠症障害に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の効果	柴胡加竜骨牡蛎湯	Boram Lee, Yeong-Eun Jeong, Hyo-Ju Park, et al. Effects of Sihogayonggolmoryeo-tang (Saikokaryukotsuboreito or Chai-Hu-Jia-Long-Gu-Mu-Li-Tang) for insomnia disorder with prehypertension or stage 1 hypertension: A study protocol for a randomized controlled trial. <i>Medicine</i> 2020; 99(29): e20980.	5)プロトコールのみの文献	C
J10.1	インフルエンザ患者に対する銀翹解毒散とオセルタミビルの効果の比較	銀翹解毒散	Iwata K, Nishimoto T, Higasa K, et al. Gingyogedokusan versus oseltamivir for the treatment of influenza: Bayesian inference using the Markov chain Monte Carlo method with prior pilot study data. <i>Traditional & Kampo Medicine</i> 2019; 6(3): 134-8.	2)	I
K14.6	舌痛症に対する五苓散の痛み軽減効果	五苓散	Ayuse T, Okayasu I, Tachi-Yoshida M, et al. Examination of pain relief effect of Goreisan for glossodynia. <i>Medicine</i> 2020; 99(33): e21536.	5)プロトコールのみの文献	C
R68.8	ハトムギ全粒熱水抽出エキスの女性における手足の冷えに与える影響	ハトムギ全粒熱水抽出エキス	鈴木 信孝, 許 鳳浩, 大桑 浩孝, 他. Coix-seed Reactive Derivatives(CRD)の女性における手足の冷えに与える影響 無作為化比較対照試験. <i>日本補完代替医療学会誌</i> 2020; 17(1): 33-6.	2)	I