

## 日本における伝統医学の現状： 日本老年医学会ガイドライン 作成から見えてきたもの

岩崎 鋼

あゆみ野クリニック

### ■ この総論について

日本において高齢者に使われる伝統医薬品を modified Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムを使ってレビューし、ガイドラインを作成した経験、及びその作業から見えてきたものについて述べる。

### ■ 臨床ガイドラインとは

臨床ガイドラインとは、エビデンスのシステマティック・レビューに基づき、他の治療法と比較した場合の患者の利益と有害性を考慮した治療の推奨を含む文章である。つまり、エビデンスが無いとガイドラインはできない。きちんとしたシステマティック・レビューが行われていないとガイドラインはできない。ガイドラインには他の治療法と比較した患者の受ける利益と有害性が述べられていなければならない (Minds 2014)。

### ■ Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

近年、ガイドライン作成には Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムが多く採用されるようになってきている。GRADE では、Evidence の質 (Quality of evidence : QoE) と推奨の強度 (Recommendations strength : RS) を定める。これは現在 WHO を始めとして世界中 90 以上の機関で採用されている。近年中国でも、GRARDE を採用した中医学のガイドラインが提案されるようになった。そこでわれわれは、GRADE を利用し高齢者医療における適切な伝統医薬品の使用ガイドラインを作成した。これは日本老年医学会の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」改定の一環として行われた。

## ■ QoE と RS

### ■ 1. QoE の決め方

QoE は high, moderate, low, very low の 4 段階からなる。RCT は high とされるが、次のいくつかの点を考慮しなければならない。

QoE を下げるファクターには、Limitations (Risk of bias), inconsistency, indirectness, imprecision, publication bias がある。また上げるファクターには Large effect, dose-response gradient, plausible confounders が挙げられる。

Limitations (Risk of bias) とは、効果のばらつきの大きさをいう。種々の研究で、結果にあまりにもばらつきが大きい、盲検化されていない、患者や結果の選択が不適切、などが挙げられる。

Inconsistency とは、種々のデータに存在するばらつきが説明できないことである。

Indirectness。Direct evidence がより重要視されなければならない。Direct evidence とは、研究者が関心のある事柄について直接評価した研究を直接関係する人々に対して行い、患者にとって最も重要なアウトカムを測定したものである。例えば血圧をどれほど下げるかという研究より、その治療法がどれだけ動脈硬化性病変を減らすかという研究のほうがよりダイレクトなのである。

Imprecision。例えばサンプルサイズが不足している研究、CI (信頼区間) がガイドラインパネルの定めた範囲を逸脱する研究、有害事象やコストなどが非常に大きい場合など。

Publication bias とは、出版する際に有効性、有害性について偏った評価が為されていること。

### ■ 2. Recommendation Strength (RS)

RS は強く推奨する、弱く推奨する、弱く推奨しない、強く推奨しない (つまりなるべく避けよということ) の 4 種になる。ここでは、上記の QoE, リスクとベネフィットのバランス、患者の好み、必要な資源などが考慮される。

## ■ 実際のガイドライン作成作業

2013 年 11 月 22 日の時点で、MEDLINE, Cochrane, 医中誌において本ガイドライン共通の高齢者に関するキーワードに加え、東アジア伝統学医学 east Asian Traditional Medicine 漢方医学 Kampo Medicine 中国伝統医学 Traditional Chinese Medicine 中国生薬 Chinese herbal drugs 生薬-薬物相互作用 Herb-drug interaction 生薬治療 Herbal medicine 薬用植物 medicinal plant 植物成分 plant components 植物抽出物 plant extracts 生薬治療 phytotherapy 生薬医学 phytomedicine 漢方 Kampo 東洋医学 Oriental medicine 日本伝統医学 Japanese Traditional Medicine 韓医学 Korean medicine 鍼 acupuncture 灸 moxibustion 以上すべての OR をキーワードとして検索したところ、503 件 (Cochrane 60, MEDLINE 241, 医中誌 202) の文献が得られた。これらの抄録から内容を検討し、対象をメタ解析もしくはランダム化比較試験 (盲検化の有無は問わない) に限定、さらに薬物治療以外のもの (鍼灸など)、銀杏の葉、タイハーブなど漢方・中国伝統医学以外の生薬、日本において文献が入手困難であるもの、生薬抽出液静注など国際的に応用困難と考えられる

治療法，明らかな出版バイアスがあるものを除いたところ，57件（Cochrane 12，MEDLINE 45，医中誌0）が抽出された。これに直近の論文など7本のハンドサーチ文献を加え，最終的に64件の論文についてその全文を読み，構造化抄録を作成した。

その結果，漢方，伝統中医薬品など伝統東アジア医薬品は，多様な高齢者の病態のうち，少なくとも認知症（軽度認知障害を含む）における認知機能，認知症の行動・心理症状，脳卒中後遺症，うつ，誤嚥性肺炎，慢性便秘，肝硬変の腹水，糖尿病における下肢の潰瘍，骨粗鬆症，腹部外科手術後の合併症，インフルエンザの予防と治療，狭心症，高脂血症，高血圧に対し有効性が報告されていた。しかしそれらの報告のほとんどが，中国からのもので，日本からの論文はごく僅かしか得られなかった。あくまでエビデンスの質の高い文献に沿ってガイドラインを作れば，それは中医学のガイドラインになってしまう。日本で使われている漢方薬で，上で示したQoEがhighないしmoderateであるものはほとんどなかった。だが日本老年医学会が，日本で医薬品として認定されていない中医学の薬について，日本国内向けにガイドラインを出しても仕方がない。

どうしたらよいか迷った挙げ句，「高齢者に有用性が示唆されるわが国の医療用漢方製剤」（表1）と「高齢者に有用性が示唆されるが，わが国での一般的使用が困難な生薬・東アジア伝統医薬品のリスト」（表2）を別立てに作製することにした。後者は，要するに中医学の医薬品のリストである。ここに，その両リストを転載するが，ご覧の通り，後者の方がずっと品目が多い。またエビデンスの質（Quality of Evidence）もhighかmoderateであった。だがこれらの医薬品を日本で医療用医薬品として使用することはできない。ただ「世界にはこれだけ高いエビデンスを有する伝統医薬品があるのだ」という事実を国内に知らせるために，この表を併記したのである。いわばガラパゴス化している日本の伝統医学界に対して，本ガイドラインの作成者なりに警鐘を鳴らしたのである。

## ■ ガイドライン作成から見えてきたもの

さて，ここでちょっと待て，という声が掛かるだろう。高齢者に推奨できる漢方薬がたった5個しか無いのか？ 例えば八味地黄丸はどうなるのだ？ そういう疑問を持たれた方は，冒頭の「臨床ガイドラインとは」を再読していただきたい。

臨床ガイドラインとは，エビデンスのシステムティック・レビューに基づき，他の治療法と比較した場合の患者の利益と有害性を考慮した治療の推奨を含む文章である。つまり，エビデンスが無いとガイドラインはできない。きちんとしたシステムティック・レビューが行われていないとガイドラインはできない。ガイドラインには他の治療法と比較した患者の受ける利益と有害性が述べられていなければならない（Minds 2014）。

つまり，ガイドラインは「エビデンスのシステムティック・レビューに」基づくのである。八味地黄丸にシステムティック・レビューができるだけの質・量ともに備えたエビデンスは存在しなかった。だから八味地黄丸はこのガイドラインで推奨できないのである。エビデンスが無いところにガイドラインは無い。日本で使われている漢方薬のうち，高齢者についてシステムティック・レビューができるだけのエビデンスが蓄積されていたのは，この表にある5種類だけだったの

である。

いまでは中医学のほうが医学として日本より進んでいることを認識している人はある程度いると思うが、この作業を始めた時点でそのことについて日本では私も含め、ほとんど認識されていなかった。出てくるエビデンスがどれもこれも中国のものだというのは、愕然とした。試しにいま（この原稿作成時点）、中国、日本、韓国の伝統医学の英論文の数をPubMedで検索してみよう。

Traditional Chinese medicine : 102,720 本

Traditional Korean medicine : 2,885 本

Kampo : 2,050 本

つまり日本は伝統医学の英論文数において、中医学には遠く及ばないどころか、韓医学にも負けているのである。それにしても愕然たる負けっぷりだ。これではわれわれがエビデンスを探しても出てくるのが中国のものばかりなのも当然である。

この原因は2つある。1つは中国や韓国が自国の伝統医学に価値を見だし、大学や研究所を備え、高度な科学技術を身に付けた人材を育成しエビデンスを量産しているのに対し、日本は伝統医学を事実上放置していること。昭和36年（私が生まれる前）に漢方薬を保険収載して以来、何もしてこなかった。

もう一つは、はっきりと断言するが、日本を代表する伝統医学の学会である日本東洋医学会が、「漢方は学ではない、術である」と言い張り続け（2014年、第65回日本東洋医学会総会のテーマは「アートの復権」であった!）、漢方を学問するのを怠ったというよりむしろ排斥したからである。その結果が、この数字には如実に表れている。

ではどうしたらよいか。いまから中国に追いつけ、追い越せができるのか？ 私はさすがに「追い越せ」は無理だと思う。中国は人口14億人、GDPは16兆ドルで日本の3倍以上ある。しかしそれを言い訳にするなら、「ではなぜ韓国にも負けているのか？」ということになってしまう。

ともかく伝統医学に価値を置くこと。そこからスタートしなければならない。若い有為な人材を見つけ、中国や欧米の先進的な研究施設に派遣して技術を学ばせ、国内にも大学や研究所を設立して最先端の設備を備え、そこで若い研究者らに思い切り研究してもらおうことだ。そんなこと無理だとお考えだろうか？ しかし中国は改革開放でそれをやったわけだ。当時は日本にも大勢の中国人研究者が留学してきた。いまは誰も来ない。今度は日本がそれをやる番である。金、人、物をつぎ込まなければ物事は進まない。

最後に、改革開放を成し遂げた鄧小平の言葉を引用して結びとする。

- ・ 科学技術是第一生産力
- ・ 尊重知識， 尊重人材
- ・ 韜光養晦

表 1 高齢者に有用性が示唆されるわが国の医療用漢方製剤（日本老年医学会編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 日本老年医学会，東京，2015，p.139-151）

薬剤（クラスまたは一般名）	推奨される使用法（対象となる病態・疾患名）	注意事項	参考にしたガイドラインまたは文献
抑肝散	認知症（アルツハイマー型，レビー小体型，脳血管性）に伴う行動・心理症状のうち陽性症状（興奮，妄想，幻覚など）を有し，非薬物療法および認知症治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬，メマンチン；適応のある病態のみ）による効果が不十分な場合に使用を考慮する。本方剤が無効な場合あるいは緊急な対応を要する例では，リスクと必要性を勘案のうえ，抗精神病薬の使用を考慮する	甘草含有製剤であり低K血症に注意する。肝機能障害を起こすことがある。まれに認知症に伴う行動・心理症状を悪化させることがある。主に陽性症状を緩和する薬物であり，陰性症状や認知機能には無効。高齢者では1日投与量の2/3程度から開始すること，レビー小体型で幻視が夜間に集中する場合は1日投与量の1/3を眠前投与でも有効性が期待できること，開始後1カ月ほどで必ず血中K濃度を測定すること	[5] [6] [7] [8] [9]
半夏厚朴湯	脳卒中患者，パーキンソン病患者において嚥下反射，咳反射が低下し，誤嚥性肺炎の既往があるか，そのおそれのある場合	過敏症（発疹）	[14] [15] [16]
大建中湯	1. 腹部術後早期の腸管蠕動不良がある場合 2. 脳卒中患者で慢性便秘を呈する場合	間質性肺炎と肝障害の報告がある（症例数はいずれもまれ）	[18] [24]
補中益気湯	慢性閉塞性肺疾患など，慢性あるいは再発性炎症性疾患患者における炎症指標および栄養状態が改善しない場合	甘草含有製剤であり低K血症に注意する	[25] [26]
麻子仁丸	慢性便秘，排便困難全般	麻子仁丸は穏やかに作用し，通常高齢者でも下痢などの恐れは低い	[17]

- [5] Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. The Journal of clinical psychiatry, 2005; 66(2): 248-52.
- [6] Matsuda Y, Kishi T, Shibayama H, Iwata N: 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(1): 80-6.
- [7] Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, et al: A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP), 2009; 12(2): 191-9.
- [8] Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, et al: Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry, 2010; 34(3): 532-6.
- [9] Monji A, Takita M, Samejima T, et al: Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry, 2009; 33(2): 308-11.
- [14] Iwasaki K, Wang Q, Nakagawa T, et al: The traditional Chinese medicine banxia houpo tang improves swallowing reflex. Phytomedicine, 1999 May; 6(2): 103-6.
- [15] Iwasaki K, Cyong JC, Kitada S, et al: A traditional Chinese herbal medicine, banxia houpo tang, improves

- cough reflex of patients with aspiration pneumonia. J Am Geriatr Soc, 2002; Oct; 50(10): 1751-2.
- [16] Iwasaki K, Kato S, Monma Y, et al: A pilot study of banxia houpu tang, a traditional Chinese medicine, for reducing pneumonia risk in older adults with dementia. Journal of the American Geriatrics Society, 2007; 55(12): 2035-40.
- [17] Cheng C, Bian Z, Zhu L, et al: Efficacy of a Chinese herbal proprietary medicine (Hemp Seed Pill) for functional constipation. The American journal of gastroenterology, 2011; 106(1): 120-9.
- [18] Numata T, Takayama S, Tobita M, et al: Traditional Japanese Medicine Daikenchuto Improves Functional Constipation in Poststroke Patients. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2014; 231258.
- [24] Yoshikawa K, Shimada M, Wakabayashi G, et al: Effect of Daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, after total gastrectomy for gastric cancer: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. J Am Coll Surg 2015; 221: 571-8.
- [25] Shinozuka N, Tatsumi K, Nakamura A, et al: The traditional herbal medicine Hochuekkito improves systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Journal of the American Geriatrics Society, 2007; 55(2): 313-4.
- [26] Tatsumi K, Shinozuka N, Nakayama K, et al: Hochuekkito improves systemic inflammation and nutritional status in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. Journal of the American Geriatrics Society, 2009; 57(1): 169-70.

表2 高齢者に有用性が示唆されるが、わが国での一般的使用が困難な生薬・東アジア伝統医薬品のリスト（日本老年医学会編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 日本老年医学会，東京，2015，p.139-151）

薬剤（クラスまたは一般名）	有効性のデータ	注意事項	参考にしたガイドラインまたは文献
丹芪偏癱膠囊	脳卒中後遺症における自主機能回復や日常生活動作の改善が見込まれる	脳卒中発症後 72 時間以内に投与しても有効性は確認されていない。重篤な副作用は報告されていない	[10] [11] [12]
加味温胆湯	単体でドネペジルにほぼ匹敵しうる認知機能改善作用を有し、またドネペジルとの併用で認知機能や脳血流の改善を認めた	甘草含有製剤であり低 K 血症に注意する。煎じ薬のみ	[2]
復智散	軽度認知障害患者において服用 12 週後に ADAS-cog, NPI および regional cerebral glucose 取り込みを有意に改善させた	黄芩含有製剤であることに注意する	[1]
脂必泰	中等度から高度の心血管系疾患リスクを有する患者で血中コレステロール濃度を有意に減少させた	重篤な副作用は報告されていない	[38]
CCH1 (人參, 乾姜, 甘草, 附子, 大黃)	長期要介護高齢者の便秘に有効であった	甘草, 附子, 大黃を含むためそれぞれの有害事象に注意が必要	[19]
降濁清肝	イルベサルタンと同程度に収縮期ならびに拡張期血圧を低下させる。さらに 5 週間の服用で腹囲を有意に低下させた	特になし	[39]

安体威	インフルエンザ症状を呈する患者ならびに確定診断のついたインフルエンザ患者において、プラセボと比較して有意に回復を早め、症状重症度を50%改善させた	特になし	[28]
连花清瘟胶囊	オセルタミビルと比較して median duration of illness ならびに median duration of viral shedding が同程度であった。さらに连花清瘟胶囊は発熱、咳、咽頭痛、倦怠感をオセルタミビルより有意に早く改善させた	特になし	[29]
复方丹参滴丸	ニトロ化合物と比較して狭心症症状を有意に改善させ、心電図所見も有意に改善させた	有害事象の発現率は2.4%（内訳不詳）でニトロ化合物（29.7%）より有意に低かった	[32]
Free and Easy Wanderer Plus	脳卒中後のうつ症状をフルオキセチンと同等に改善した	甘草含有製剤であり低K血症に注意する	[13]
消張貼膏	肝硬変の腹水を改善させた。貼付剤である	有害事象の報告はない。ただし沈香、麝香を含むので高価であろうと考えられる	[20]
糖足癒膏	糖足癒膏は糖尿病患者の下肢の潰瘍を有意に改善させた	特になし	[21]
仙灵骨葆胶囊	閉経後の女性において使用6カ月後の腰椎骨密度を有意に改善させた	1年間の使用で有害事象を認めなかった。	[22]
加味逍遥散	functional dyspepsia (FD) を改善する	中国からのRCT（文献30）によればFDに有効であったとされるが、日本では一般にすべてのFDに有効とは考えられていない。通常対象となるのは精神的ストレス要因の強いFDである。甘草含有製剤であり低K血症に注意する。山梔子を含有しており、長期投与により静脈硬化性大腸炎を生じる報告があり注意が必要	[30]

- [1] Bi M, Tong S, Zhang Z, et al: Changes in cerebral glucose metabolism in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a pilot study with the Chinese herbal medicine fuzhisian. *Neuroscience letters*, 2011; 501(1): 35-40.
- [2] Maruyama M, Tomita N, Iwasaki K, et al: Benefits of combining donepezil plus traditional Japanese herbal medicine on cognition and brain perfusion in Alzheimer's disease: a 12-week observer-blind, donepezil monotherapy controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2006; 54(5): 869-71.
- [10] Siddiqui FJ, Venketasubramanian N, Chan ES, Chen C: Efficacy and safety of MLC601 (NeuroAiD), a traditional Chinese medicine, in poststroke recovery: a systematic review. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 2013; 35 Suppl 1: 8-17.
- [11] Chen CL, Young SH, Gan HH, et al: Chinese medicine neuroaid efficacy on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2013; 44(8): 2093-100.
- [12] Chen C, Venketasubramanian N, Gan R, et al: Danqi Piantang Jiaonang (DJ), a traditional Chinese medicine, in poststroke recovery. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2009; 40(3): 859-63.
- [13] Li LT, Wang SH, Ge HY, et al: The beneficial effects of the herbal medicine Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) and fluoxetine on post-stroke depression. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*. 2008; 14(7): 841-6.

- [19] Huang CH, Su YC, Li TC, et al: Treatment of constipation in long-term care with Chinese herbal formula: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Journal of alternative and complementary medicine* (New York, N.Y.), 2011; 17(7): 639-46.
- [20] Xing F, Tan Y, Yan GJ, et al: Effects of Chinese herbal cataplasm Xiaozhang Tie on cirrhotic ascites. *Journal of ethnopharmacology*, 2012; 139(2): 343-9.
- [21] Li S, Zhao J, Liu J, et al: Prospective randomized controlled study of a Chinese herbal medicine compound Tangzu Yuyang Ointment for chronic diabetic foot ulcers: a preliminary report. *Journal of ethnopharmacology*, 2011; 133(2): 543-50.
- [22] Zhu HM, Qin L, Gamero P, et al: The first multicenter and randomized clinical trial of herbal Fufang for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2012; 23(4): 1317-27.
- [28] Wang L, Zhang RM, Liu GY, et al: Chinese herbs in treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiratory medicine*, 2010; 104(9):1362-9 (2010)
- [29] Duan ZP, Jia ZH, Zhang J, et al: Natural herbal medicine Lianhuaqingwen capsule anti-influenza A (H1N1) trial: a randomized, double blind, positive controlled clinical trial. *Chinese medical journal*, 2011; 124(18): 2925-33.
- [30] Qin F, Huang X, Ren P: Chinese herbal medicine modified xiaoyao san for functional dyspepsia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2009; 24(8): 1320-5.
- [32] Wang G, Wang L, Xiong ZY, et al: Compound salvia pellet, a traditional Chinese medicine, for the treatment of chronic stable angina pectoris compared with nitrates: a meta-analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2006; 12(1): SR1-7.
- [38] Xu DY, Shu J, Huang QY, et al: Evaluation of the lipid lowering ability, anti-inflammatory effects and clinical safety of intensive therapy with Zhibitai, a Chinese traditional medicine. *Atherosclerosis*, 2010; 211(1): 237-41.
- [39] Tong XL, Lian FM, Zhou Q, et al: Prospective multicenter clinical trial of Chinese herbal formula JZQG (Jiangzhuoqinggan) for hypertension. *American journal of Chinese medicine*, 2013; 41(1): 33-42.

【受付：2022年1月29日，受理：2022年4月22日】