

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の有用性に関する
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

平成21年度 総括研究報告書

主任研究者 吉崎 智一

平成22(2010)年3月

目 次

I. 総括研究報告

小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の有用性に関する多施設共同二重盲検
ランダム化比較試験 1

主任研究者 吉崎 智一

別紙 学会発表詳細

II. 分担研究報告

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

なし

IV. 研究成果の刊行物・別刷

なし

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

(総括)研究報告書

小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の有用性に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

主任研究者 吉崎 智一

研究要旨

急性中耳炎難治例に対する、漢方製剤併用療法のエビデンスを創出する。既に限界を呈している抗菌薬療法を補完する統合医療として、「十全大補湯」の臨床的有用性を確認し、我国発の難治性反復性中耳炎スタンダード治療として国内外に発信する。現在、急性中耳炎の従来型治療戦略である抗菌治療を見直す必要に迫られており、反復性中耳炎の重要なリスクファクターである患児の内因(免疫能など)に注目した。漢方製剤である「十全大補湯」は、西洋医学の薬剤では代替できない、食欲不振の改善、体力気力の回復等のQOL改善、免疫能の改善という独特の作用機序を有する製剤、我々の探索的研究でも反復性中耳炎に対する、有用性が強く示唆されている。(Acta Otolaryngol 2008, 耳鼻臨床2007)「小児急性中耳炎ガイドライン2009年版」付記においても、反復性中耳炎の治療の一つとして記載されている。

研究分担者氏名・所属研究期間名及び所属

- 喜多村 健 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科認知行動医学系専攻
システム神経医学講座耳鼻咽喉科学分野
- 小林 俊光 東北大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科
- 高橋 晴雄 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 耳鼻咽喉頭頸部外科学領域
- 山中 昇 和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
- 渡辺 行雄 富山大学大学院医学薬学研究部(医学)耳鼻咽喉科頭頸部外科学
- 原 保明 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
- 折笠 秀樹 富山大学大学院医学薬学研究部 バイオ統計学・臨床疫学
- 伊藤 真人 金沢大学金沢大学医薬保健研究域医学系 脳医科学専攻感覚運動病態学

A. 研究目的

急性中耳炎難治例に対する、漢方製剤併用療法のエビデンスを創出する。既に限界を呈している抗菌薬療法を補完する統合医療として、「十全大補湯」の臨床的有用性を確認し、我国発の難治性反復性中耳炎スタンダード治療として国内外に発信する。

現在、急性中耳炎の従来型治療戦略である抗菌薬治療を見直す必要に迫られており、反復性中耳炎の重要なリスクファクターである患児の内因（免疫能など）に注目した。漢方製剤である「十全大補湯」は、西洋医学の薬剤では代替できない、食欲不振の改善、体力気力の回復等のQOL改善、免疫能の改善という独特の作用機序を有する薬剤であり、我々の探索的研究でも反復性中耳炎に対する有用性が強く示唆されている（Acta Otolaryngol 2009、他）。「小児急性中耳炎ガイドライン 2009年版」においても、反復性中耳炎の治療の一つとして記載されている。

B. 研究方法

乳幼児の反復性中耳炎に対して、十全大補湯投与による多施設共同ランダム化比較試験を行う。

インターネット登録方式を用いた、全国規模の研究であり、同じプロトコル研究を分担研究者・研究協力者らと共に3年間施行し、最終年度に結論を導く。対象は0才6ヶ月以上4才未満の反復性中耳炎症例のうち標準的治療でのうち標準的治療での反復抑制が困難な症例で、試験に関する説明上、代諾者の同意を得られた症例。WEB登録の後、投与群・非投与群ランダム割り付けがなされ、投与群については十全大補湯(0.1-0.25g/kg/日、分2)を3ヶ月間投与し、各群間における急性中耳炎罹患回数、鼻風邪(coryza)罹患回数、全身状態(栄養状態、貧血改善など血液データの変化)、抗菌薬の使用状況、鼓膜チューブ挿入に至った症例数、細菌学的検索結果を集計し、解析を行う。

(倫理面への配慮)

1) ヘルシンキ宣言の遵守

本試験はヘルシンキ宣言(2000年 英国 エジンバラ改訂版)に基づく倫理的原則、本試験実施計画書を遵守して実施する。

2) 臨床試験審査委員会による審査・承認

本試験は予め医療機関の臨床試験審査委員会において本試験実施計画書の内容、試験責任医師および試験分担医師の適格性等について審査を受ける。

試験は臨床試験審査委員会が試験の実施を承認した後実施する。

実施時は同意説明文書を提示して十分なインフォームド・コンセントを文書で得た患者に対して研究を実施する。

C. 研究結果

平成21年度には、IRB申請・承認、プレリミナリー・データを基にした論文掲載、患者エントリー、試験開始を行い、平成22-23年度は結果収集とデータ解析を行う予定としていたが、既に診療所・病院を合わせて10施設以上において症例登録が始まり、症例登録開始後5か月間で42例(目標100例)の患者エントリーがなされた。班会議による中間協議を経て試験遂行上の問題点、特にランダム化のための症例登録時のインターネット利便性の問題が抽出されたので、改善策を検討している。当初の予定では、偽薬を用いた二重盲検であったが、IRB申請用プロトコルの作成段階になって当該漢方薬の偽薬作成を依頼していた株式会社ツムラから、十全大補湯の偽薬作成に時間がかかるとの説明があり、現在ツムラの研究所において偽薬を開発中である。そのためオープンランダム化試験として開始した。

D. 考察

反復性中耳炎罹患児における内因の改善を命題に、漢方薬を用いた我国発の統合医療のエビデンス確立を目指して、多施設共同ランダム化比較試験を行うことが本研究の目的である。既に診療所・病院合わせて10施設以上において症例登録が始まっている。統合医療分野においてもランダム化比較試験に、漢方薬を取り入れた独自の医療が進展しつつある。栄養状態や免疫能の改善効果は漢方薬に最も期待される作用であり、小児急性中耳炎治療に漢方薬を応用できれば、抗菌薬治療を強力に補完する日本発信の統合医療が確立される。この成果は①統合医療のエビデンス創出法の範となるばかりではなく、西洋医学の枠ともいえる抗菌薬治療の限界を呈する反復性中耳炎症例に対しての、漢方薬併用の統合医療が確立される。その結果、従来入院点滴加療や鼓膜チューブ挿入などの外科手術に頼らざるを得なかった、②中耳炎難治化に伴う医療資源・コストの節減につながるものである。さらに③頻回の通院などの保護者の育児負担が軽減され、保護者の労働資源の確保につながる。

E. 結論

プロトコル委員会を2回開催し、プロトコル決定した後、金沢大学IRBに申請し承認を得た。インターネット登録の整備を行うとともに、スタートアップミーティングを開催して、プロトコルを各試験参加者(分担者、協力者)に周知した。現在各自のIRB申請が終了して、すでに症例登録が始まっている。21年度の冬場は全国的に急性中耳炎発症率の減少が認められたが、登録症例数は多施設での試験開始が遅れたにも関わらず、5月17日現在(登録開始後5か月間)で42例(目標症例数の

2/5)に達している。5月20日には第2回目の班会議を開催し、進捗状況の報告を行うとともに症例登録時の割り付けのためのインターネットアクセスの問題など、改善すべき点を抽出した。現在、登録された42症例中11例の調査票が回収されたが、今のところ明らかなドロップアウト症例はみられていない。当初の予定では、偽薬を用いた二重盲検であったが、IRB申請用プロトコルの作成段階になって漢方薬の偽薬作成を依頼していた株式会社ツムラから、十全大補湯の偽薬作成に時間がかかるとの説明があり、現在ツムラの研究所において偽薬を作成中である。そのためオープンランダム化試験として開始している。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表

Effects of Japanese Herbal Medicine *Juzen-taiho-to* in otitis-prone children - a preliminary study: Yumiko Maruyama, Shigeru Hoshida, Mitsuru Frukawa, Makoto Ito Acta Otolaryngol 2009

Clonal Spread of β -lactamase-producing, amoxicillin-clavulanate-resistant (BLPACR) Strains of *Haemophilus influenzae* among Young Children Attending Day Care in Japan : Makoto Ito, Muneki Hotomi, Miyako Hatano, Tomokazu Yoshizaki, Kimiko Ubukata, Noboru Yamanaka
Inter J Pediat Otolaryngol: Equib ahead of print 2010

2. 学会発表

別紙参照 (P7)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

学会発表

演題	氏名	学会名	開催地	期間
国際学会等での発表 Effects of Japanese herbal medicine <i>Juzen-taiho-to in otitis-prone children</i>	Yumiko Maruyama, Makoto Ito, Mitsuru Frukawa and Tomokazu Yoshizaki	6th Extraordinary meeting of otitis media	韓国、ソウル	2009年 5月 6~9日
Clonal spread of beta-lactamase-producing, amoxicillin-clavulanate-resistant Strains of Non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> (BLPACR) among Young Children Attending a Day Care Center in Japan	Kazuya Kurita, Eriko Shima, Tomokazu Yoshizaki and <u>Makoto Ito</u>	33rd ARO midwinter meeting	米国、アナハイ ム	2010年 2月 6~10日
国内学会等での発表 保育園児内BLPACRインフルエンザ菌の単一ク ローンアウトブレイク	伊藤 真人、保富宗城、山中 昇、波多野 都、吉崎智一	第110回日本耳鼻咽喉科学会総会	東京都	2009年 5月 14~16日

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

特になし

