

201114014B

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21～23年

総合研究報告書

研究代表者 吉崎 智一

平成24(2012)年5月

目 次

[I] 総合研究報告	1
[II] 資 料	25
資料 1 ~ 9	
[III] 総括研究報告	97

平成 24 年 5 月 25 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

住 所 〒920-0942石川県金沢市小立野4-4-42
フリガナ ヨシザキ トモカズ
研究者 氏 名 吉崎 智一 印
(所属研究機関 国立大学法人金沢大学)

平成 23 年度から実施した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)に係る研究事業を完了したので、次のとおり報告する。

研究課題名(課題番号) : 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(H21-臨床研究一般-007)

国庫補助金精算所要額 : 金 24,826,000 円也 (※研究期間の総額を記載すること。)
(うち間接経費 0 円)

1. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書表紙 (別添1のとおり)
2. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書目次 (別添2のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書 (別添3のとおり)
4. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添4のとおり)
5. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
(総合研究報告書の中に書式に従って記入すること。)

厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

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(H21-臨床研究-一般-007)に関する研究

平成21年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 吉崎 智一

平成24(2012)年 5月

目 次

I. 総合研究報告書

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
(H21-臨床研究-一般-007)に関する研究

吉崎 智一

- (資料) 1. Effect of Japanese herbal medicine, Juzen-taiho-to, in otitis-prone children
- a preliminary study Acta Oto-Laryngologica, 2009
2. 小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版 抜粋
(日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会)
3. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis
media (AOM) in children in Japan. Auris Nasus Larynx 39; 1-8, 2012
4. 金沢大学IRB用試験計画書
5. 患者説明文書
6. 患者説明用パンフレット
7. 臨床試験院内掲示用ポスター
8. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group
randomised Trials
9. 統計解析計画書
小児反復性中耳炎に対する漢方薬（十全大補湯）に関するランダム化比較試験 Ver 0.3

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別冊

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）

（総合）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(H21-臨床研究-一般-007)に関する研究

研究代表者 吉崎 智一

国立大学法人金沢大学 医薬保健研究域医学系 感覚運動病態学 教授

研究要旨：

肺炎球菌やインフルエンザ菌などの急性中耳炎起炎菌の耐性株蔓延に伴い、乳幼児急性中耳炎の難治例が増加している。長期にわたる中耳炎により、耳漏・発熱を繰り返すばかりではなく、頻回の医療機関通院のために保護者の社会活動に及ぼす影響も大きく、社会問題化している。これら中耳炎起炎菌の耐性株は、経口抗菌薬の効果が乏しく、入院加療や手術加療が必要な症例も多く、医療経済学的な問題も提起している。強力な静注抗菌薬により一旦は除菌され治癒しても、宿主の内因（免疫能などの生体防御能）の改善が得られない限り、すぐに再発を繰り返す場合も多く抗菌化学療法の限界を呈している。

我国では西洋医学を中心とした医療の中に漢方薬を取り入れた、独自の統合医療が進展しつつある。漢方薬である「十全大補湯」は、免疫賦活・栄養状態改善等のこれまでの基礎研究成果をふまえた、我々の探索的臨床研究においても難治性急性中耳炎に対する有用性が示され、耳鼻咽喉科「小児急性中耳炎ガイドライン2009」に付記として掲載された。本研究では乳幼児反復性中耳炎に対する、十全大補湯を用いた統合医療のエビデンス創出を目指し、日本発の独創的研究成果として国内外に発信する。

インターネット登録方式を用いた、全国多施設共同のランダム化群間比較対照試験にて十全大補湯の有効性を評価する。本研究には「急性中耳炎ガイドライン」作成委員長をはじめ複数の委員と、生物統計学専門家が参加する。倫理面ではヘルシンキ宣言（2000年英国エジンバラ改訂版）に基づく倫理原則を遵守し、実施時には同意説明文書を用いて十分な説明と同意を書面で得ている。

平成21年度には、IRB申請・承認、患者エントリー、試験開始（11月）を行った。またCONSORT2010声明に準拠した統計解析計画書を作成した。試験進捗状況は23年9月に症例登録を終了し、11月に試験を終了した。キーオープン後に外部委託にて最終解析を行い24年3月に解析結果を得た。本研究の成果は、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、②中耳炎難治化に伴う医療資源・コストの節減、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なる。また、④抗菌薬の濫用を抑制し、その適正使用により耐性菌の減少に寄与するものであり、医療経済的效果は大きい。

【研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名】

研究者名	所属研究機関名	所属研究機関における職名
吉崎 智一	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	教授
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	教授
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	教授
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	教授
山中 昇	和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
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	教授
原 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	教授
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	教授
伊藤 真人	金沢大学医薬保健研究域医学系 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	准教授

A. 研究目的

【要旨】

罹患頻度の高い難治病変である「小児反復性中耳炎症例」を対象とし、十全大補湯エキス顆粒（医療用）（TJ-48）の中耳炎発症軽減効果、および感染軽減効果、栄養状態改善効果等についてprospectiveに検討した。

急性中耳炎は乳幼児の上気道感染症において最も頻度の高い疾患の一つであり、2歳までに約75%の小児が1度は罹患する。昨今急性中耳炎起炎菌の耐性菌蔓延に伴い、乳幼児急性中耳炎症例の難治例が増加し社会問題となっている。我国では2歳未満の乳幼児が急性中耳炎に罹患すると、その約60%が反復・難治性の経過をとると考えられている。反復性中耳炎では難治化の要因である宿主の内因の改善を視野に入れる必要があり、ワクチン療法や免疫能の改善を目的とした、細菌との共存を視野に入れた新しい治療戦略、『治療から反復化の予防へ』のパラダイムシフトが必要である。しかし、乳幼児反復性中耳炎に対する抗菌化学療法以外の治療法に関する研究は国内外を問わず、ほとんど行われていない。

我国では西洋医学を中心とした医療の中に、漢方薬を取り入れた独自の医療が進展しつつある。近年、

漢方薬に関する基礎・臨床研究が進展しさまざまな有益な効果が証明されてきている。補剤とは病後の状態など体内の生命活動活性の低下した状態を補い、消化吸収能力の改善により食欲増進とともに栄養状態を改善させることにより、身体の恒常性を回復させる一群の漢方薬を指す。

特に代表的補剤である十全大補湯（以下 TJ-48）と補中益気湯については基礎的・臨床的研究が多く報告されており、補剤投与により宿主の免疫賦活作用と生体防御機能が向上¹⁾⁻⁵⁾し、感染症の病態において有効に作用することが証明されつつある。ウイルス感染については、ライノウイルス感染抑制効果や⁶⁾、COPD 患者における感冒罹患回数の減少と体重増加⁷⁾などが報告されている。細菌感染については MRSA 感染防御に関する基礎的臨床的有効性^{8) 9)}、真菌感染についてもカンジダ感染症に対する有用性の報告がなされている¹⁰⁾。また乳幼児に対する TJ-48 投与の有効性に関しては肛門周囲膿瘍・痔瘻の病態についての報告¹¹⁾¹²⁾があり、この病態に対する標準的治療法の一つとして認められてきている¹³⁾¹⁴⁾。その他貧血や栄養状態の改善効果を示す報告も認められる¹⁵⁾¹⁶⁾。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。十全大補湯は基礎的研究において、食細胞の貪食活性の亢進、サイトカイン産生の調整、NK 細胞活性の増強作用が知られており、各種免疫賦活作用や、栄養状態改善等の効果がある。我々の反復性中耳炎に対する探索的臨床試験で確認された有効性の報告（ActaOtolaryngol 2009（資料 1）、耳鼻臨床 2007）以外にも、細菌感染症に対する臨床治験は多く、その有効性が強く示唆されている。「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（資料 2、3）。また本治療薬である十全大補湯は、乳幼児や小児の虚弱体質や食欲不振に対して、広く実地臨床において使用されてきた漢方製剤であり、小児に使用する上での安全性もほぼ確立している。

反復性中耳炎罹患児における内因の改善を目的に、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、漢方製剤では従来あまり行われることのなかった多施設共同ランダム化比較試験を行うことが、本研究の特色と独創的な点である。この結果は日本発信の独創的な研究成果として海外に広く受け入れられる研究となりうるものである。本研究には耳鼻咽喉科学会「小児急性中耳炎診療ガイドライン」作成委員長はじめ、複数のガイドライン作成委員、および耳科学・感染症学分野の我国のオピニオン・リーダーが多数参加している。

B. 研究方法

インターネット登録方式を用いた、全国多施設共同非盲検ランダム化群間比較対照試験にて、十全大補湯の可能性を評価し、小児反復性中耳炎治療の新しい治療法を開発する。

研究代表施設は金沢大学耳鼻咽喉科で、事務局も担当する。インターネット登録にはメビックス社のシステムを導入した。実際の症例集積は、「小児急性中耳炎診療ガイドライン」作成委員長の喜多村健（東京医科歯科大学）をはじめとした、我国の急性中耳炎診療のオピニオン・リーダーが中心となり、その他の研究協力施設とともに実施する。研究班および独立データ評価委員会のメンバーには 7 名の「小児

急性中耳炎診療ガイドライン」作成委員が参加している。本研究は、日本を代表する施設、医師により遂行され、その独創的な成果は、今日の我国でしか作りえない漢方薬のエビデンスの創出となり、日本発信の治療として海外に広く受け入れられる研究となりうる。

当初は偽薬を用いた二重盲検試験を予定していたが、十全大補湯の偽薬開発に着手したところ、味や匂い、食感などの漢方薬独自の技術的な問題が発生し、偽薬の開発・作成は可能であるが、しかし相応の時間を要することが判明した。プロトコール委員会において、生物統計学専門家も交えて代替策について協議を行ない、偽薬代替品などの使用も検討したが、非盲検ランダム化試験として十分な症例数を確保することが最も現実的な代替策であるとの結論に達し、非盲検として試験を開始した。この研究期間内での二重盲検試験の完遂は困難であり、非盲検ランダム化試験の症例を蓄積する事で、統合医療の評価が可能と考えられたため、方法を変更することとなった。

平成23年に偽薬サンプルの開発作成に成功したので、株式会社ツムラの製造ラインを確保した後、二重盲検試験用のパッケージ化した偽薬（および真薬）を作成する計画が進んでおり、今後二重盲検試験を行なう予定である。その結果では本漢方製剤の細菌感染症（小児反復性中耳炎）への保険適応の拡大へとつながるものである。

実際の研究方法は次の通りである。（資料4、5）

試験の評価項目

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

急性中耳炎罹患回数の減少

副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）

- ① 鼻かぜ(coryza)罹患回数
- ② 全身状態（栄養状態、貧血改善の有無など）
- ③ 抗菌薬の使用状況
- ④ 鼓膜チューブ挿入に至った症例数
- ⑤ 細菌学的検索

試験計画・試験デザイン

デザイン名：非盲検ランダム化比較試験

対象患者（適格基準）

次の患者選択基準及び除外基準を満たす患者

選択基準

A. Disease Characteristic

十全大補湯の効能効果に示される「病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血」のいずれかを満たす症例で、かつ反復性中耳炎の定義である「過去6ヵ月以内に3回以上、12ヵ月以内に4回以上の急性中耳炎罹患」を満たし、かつ標準的治療*¹⁾での反復抑制が困難な症例

*：2009年版小児急性中耳炎治療ガイドライン参照

B. Patient Characteristics

①年齢：6か月以上4歳未満

体重：7kg以上20kg以下

②骨髄機能、肝機能、腎機能など主要臓器機能が保たれている症例

その他、治療に必要な重篤な疾患（心機能、呼吸機能、精神神経機能障害など）のコントロール困難な合併疾患がないこと。

③文書によるインフォームド・コンセントが得られていること。

除外基準

①「重篤な合併症のある症例（顎顔面奇形・形成不全、人工呼吸器使用中を含む）

②「薬剤アレルギーのため服用が困難と思われる症例

③「その他の免疫療法を併用している症例（免疫グロブリン製剤、ステロイドなどの薬剤使用を含む）

④「その他の漢方薬を服用している症例

⑤「医学的、心理学的また患者、家族の状況により不相当と考えられる症例

⑥ その他、主治医が本試験を安全に実施するのに不相当と認めた症例

【選考基準】：

1) 経口投与が可能な症例

2) 主要臓器機能が保たれている症例

3) 治療に必要な重篤な疾患（心機能、呼吸機能、精神神経機能障害など）のコントロール困難な合併疾患がないこと

4) 年齢3歳以下の症例

【試験方法】

1. 治療法

A群：標準的治療に十全大補湯を併用投与

B群：標準的治療のみ

2. 試験薬の用法用量：0.1～0.25g/kg/日、分2食前または食間投与

3. 投与期間：3ヶ月間

4. 客観的測定項目：下記の項目について、投与前、投与中、投与後に検討する。

I. 中耳炎罹患回数

II. 抗菌薬投与日数

III. 鼻風邪（coryza）罹患回数

IV. 細菌学的検査：①耳漏②上咽頭

V. 栄養状態、免疫状態、血液検査

血液検査：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数（リンパ球比、好中球比）、血小板数、CRP、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、T-Bil、クレアチニン、BUN、血清Na、Cl、K、血清アルブミン値、IgG、IgM、IgA IgG サブクラス 1～4、身長、体重

VI. 副作用の有無

5. 有効性対象症例予定数：A群、B群とも各50症例 計100症例

〈研究組織〉

代表施設および事務局：金沢大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

研究分担施設：

- ①東京医科歯科大学耳鼻咽喉科 ②東北大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科
- ③長崎大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 ④和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科
- ⑤富山大学耳鼻咽喉科 ⑥旭川医科大学耳鼻咽喉科
- ⑦富山大学バイオ統計学・臨床疫学（症例登録センター、統計解析担当）
- ⑧株式会社ツムラ研究所長 加瀬義夫（研究協力施設 プラセボ薬製造管理）

その他、市中総合病院 8 施設、耳鼻咽喉科診療所 11 施設の合計 26 施設が参加した。

【倫理面への配慮】

1) ヘルシンキ宣言の遵守

〈各年度の研究実施内容〉

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

守って実施する。

2) 対象者への不利益・危険性の排除

本試験は急性中耳炎の従来型の一般的治療に併用して、無作為的に十全大補湯を使用するものであり、本研究に参加する事により一般的治療が受けられなくなる等の不利益は生じない。また十全大補湯は従来から一般臨床の場において、広く小児に使用されている安全性の確立した薬剤である。

3) 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に実施する。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。

遵守すべき研究に関する指針等：臨床研究に関する倫理指針

疫学・生物統計学の専門家の関与の有無：有

臨床研究登録の有無：有

C. 研究結果

【研究の進捗結果】

本研究は平成 21 年度から平成 23 年度までの 3 年計画である。平成 21 年度にプロトコール委員会を開催し研究計画を決定した上で、IRB への申請と承認を得て試験を開始し、平成 22 年度には試験の実施と登録症例の集積、統計解析計画書の作成をおこなった。平成 23 年度 11 月には試験を終了し、以後データ集積と解析をおこなった。今後研究結果についての国内外の学会等での公表と英文誌への投稿を予定している。

平成 21 年 5 月に第 1 回目、および 9 月に第 2 回目のプロトコール委員会を開催し、研究計画を検討した上でプロトコールを決定した。同じく 9 月に外部委託で Web 登録システムを整備し、同年 10 月に国立大学法人金沢大学において IRB 申請・承認がなされた。研究分担者の施設および研究協力施設にその旨通知し、各施設においても順次 IRB の申請・承認が進められた。同年 11 月に東京都において第 1 回班会議（スタートアップミーティング）をおこない、同月より全国多施設共同ランダム化比較試験が開始された。参加施設には患者説明用のパンフレットとポスター（資料 6、7）を配布するとともに、症例登録用紙と患者記載用の手帳を配布した。参加施設は全国 7 大学（金沢大学、東京医科歯科大学、東北大学、長崎大学、和歌山県立医科大学、富山大学、旭川医科大学）、および市中病院 8 施設と診療所 11

施設の合計 26 施設であり、参加施設は全国の広い地域に分布した。

平成 22 年 5 月には仙台市において第 2 回班会議を開催し、寄せられた有害事象の検討をおこなうとともに、試験全般にわたる実務上の問題点について討議がなされた。また同年 12 月に CONSORT2010 声明(資料 8) に準拠した統計解析計画書(資料 9) を作成した。平成 23 年 9 月末に試験症例の登録を終了し、同年 11 月末日をもって試験終了とした。以後登録症例についてデータ集積を行い、キーオープンは平成 23 年 11 月 30 日に行った上で、あらかじめ作成された統計解析計画書に従い、外部委託(株式会社 CCS) で統計解析をおこなった。研究結果についての国内外学会等において公表を予定しており、現在論文作成中である。

前年度の中間評価委員会に際しては、一部群分けした解析を行なったことから①「試験継続における倫理性の問題」を検討すると共に②「今後の試験データにおけるバイアスを及ぼす可能性」を評価する必要があるとの指摘を受けた。そこで独立データ評価委員会(IDMC: 委員: 鈴木賢二、村上信五、磯村達也) を設けて IDMC 統計委員による正式な中間解析を実施し①の問題についての評価を依頼したところ、試験継続すべきとの勧告を受けた。また、②については試験終了後の最終解析時に IDMC が予備解析前後のデータを比較して、バイアスの有無の評価を行うこととした。さらにキーコードの管理は IDMC 統計委員(磯村達也) が行うこととした。試験開始前と中間評価実施後で、試験実施担当医が、対象の漢方薬の有効性に関する印象や考え方に変化があったかどうかについて、担当医師へのアンケート調査を実施した。その結果、回答のあった 18 施設のうち、印象や考え方に変化があったとの回答は 1 施設のみであり、他は意識の変化がなかったとの回答であった。また研究継続の可否についての質問では、全施設が継続可であるとの回答であった。

平成 23 年 11 月末に試験終了後ただちに最終解析を実施し、予備解析前後のデータを比較してバイアスの有無を IDMC において評価したところ、問題の事案が生じた前後で患者背景及び結果について懸念されていた偏りは見られなかったとの結論が得られた。

上述のごとく今後、試験で得られた結果の英文誌への投稿と、国内外の学会等での公表を予定している。

以下にその結果を示す。(論文投稿前であるので、素の統計解析結果の公表は控えることとした)

【症例集積状況】

登録症例 (ITT: intention-to-treat) 数, 87 例.

性別 男児 47 例, 女児 40 例.

月齢 月齢平均 18.71, (最大値 41, 最小値 8, 中央値 17), 標準偏差 7.02,

割付 投与群 39 例, 非投与群 48 例

評価データの回収症例数, 81 例

中止脱落症例, 11 例.

中止 4 例, 脱落 7 例 (資料 1)

試験期間完遂症例 (PC: protocol compatible) 数, 70 例.

性別 男児 39 例、女児 31 例

月齢 月齢平均 18.87, (最大値 41, 最小値 8, 中央値 17), 標準偏差 7.05

割付 投与群 31 例, 非投与群 39 例

以下統計解析計画書 (version 1.2 2011/10/26) に基づき解析をおこなった。

【患者背景の解析】

月齢、性別、身長、体重、保育所通所状況、兄弟の集団保育通所状況、家族の喫煙状況、および基礎疾患 (鼻副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎)、試験開始前の急性中耳炎罹患頻度などの項目において、両群間に明らかな差は認められなかった。

【有効性の解析】

一次エンドポイント：1 か月あたりの急性中耳炎の平均罹患回数

- ・ 試験試験中の急性中耳炎の平均罹患回数に関する比較 (回/月)
- ・ 開始前と試験中の 1 ヶ月あたりの急性中耳炎の平均罹患回数の比較

いずれも、十全大補湯投与群では同非投与群に比較し、急性中耳炎の平均罹患回数の減少が認められた。

二次エンドポイント：

- ・ 1 ヶ月あたりの鼻風邪 (coryza) の平均罹患回数
- ・ 1 ヶ月あたりの抗菌薬の平均投与日数

以上の二項目で、十全大補湯投与群では同非投与群に比較し改善が認められた。

- ・ 試験中の鼓膜換気チューブ挿入例

今回の臨床試験中には、十全大補湯投与群、同非投与群ともにチューブ挿入例は少数であったが、非投与群では投与群に比較しチューブ挿入例が多い傾向がみられた。

- ・ 全身状態 (栄養状態、貧血改善の有無など)

試験終了時のアルブミン値での比較、試験終了時のカウプ指数： $(\text{体重 g} \div \text{身長 cm の 2 乗}) \times 10$ で算出された乳幼児の発育状態の指標：での比較、試験前後のアルブミン値の変化量、試験前後のカウプ指数値の変化量、試験終了時の赤血球数、血色素、ヘマトクリット値での比較、試験終了時の Ht(%), 試験前後の赤血球数、血色素、ヘマトクリット値の変化量での比較ともに、投与群と非投与群では明らかな差を認めなかった。

【安全性の解析】

試験期間中に発症した重篤な有害事象は投与群および非投与群において認められなかった。副作用については投与群 1 例で皮疹を認めたが休薬後速やかに消退した。そのほかに副作用は認められなかった。

肝機能・腎機能について AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, LDH, T-Bil, クレアチニンを評価した。試験開始前後における各検査値の変化量について投与群および非投与群間で比較検討をおこなったところ、すべての検査値において、両群における有意差は認められなかった。

電解質について Na, Cl, K について評価した。同様に試験開始前後における各検査値の変化量を群間比較したところ、カリウム値を含め、明らかな差は認められなかった。

【サブグループ解析】

性別、重症度、年齢、集団保育の有無、家庭内喫煙などについて群分けを行い、試験開始後の急性中耳炎の 1 ヶ月あたりの急性中耳炎の罹患回数について投与群と非投与群の 2 群間比較をおこなった。

その結果、① 女児、② より重症度が高いこと、③ 2 歳未満、④ 集団保育環境、⑤ 家庭内受動喫煙ありの群において、十全大補湯の効果がより高く認められた。

【補足的解析】

有効例と無効例について、月齢、性別、体重、試験開始の 1 ヶ月あたりの急性中耳炎の罹患回数、通園状況、哺乳状況、家族の喫煙との関連性の分析を行った。その結果、① 低体重であること、② 試験開始前の 1 ヶ月あたりの急性中耳炎の罹患回数が高いことが、有効性と関係があると考えられた。

D. 考察

反復性中耳炎に対する治療方針として抗菌薬投与がその代表的な治療法とされてきたが、漢方薬補剤の一種である十全大補湯の併用が、その罹患頻度を低下させる、新しい治療指針の一つとして有効と考えられた。さらに鼻風邪 (coryza) の罹患頻度について検討したところ、投与群においては非投与群に比較し試験中の鼻風邪の罹患頻度が低かった。急性中耳炎は上気道における炎症や感染が経耳管的に伝播し発症するとされており、十全大補湯の急性中耳炎反復予防の一要因として、患児の鼻風邪罹患の低下が挙げられると考えられた。

セカンダリーエンドポイントの抗菌薬の投与日数について、投与群では非投与群に比較し試験中の抗菌薬の投与日数は短かった。人類の歴史において抗菌薬の開発がもたらした福利は計り知れないものがある。しかし抗菌薬の濫用が薬剤耐性菌の増加、耐性レベルの悪化に関連しているのもまた事実であり、新たな抗菌薬の開発の目処のたたない現在において、細菌感染症の難治化は世界的な問題となっている。この影響を強く受けるのが免疫機能の発達が未熟な乳幼児や、高齢者やがん患者など免疫力の低下したコンプロマイズドホストである。これらの患者では感染症の発症とその経過については宿主の生体防御

能と微生物の繁殖能とのバランスが大きく関与する。ペニシリンの発明以来続いている、より強力な抗菌薬治療によって細菌感染症を克服するという従来型の治療戦略は現在崩壊しつつある。抗菌薬により細菌を静菌、殺菌するという従来型の感染症治療の限界を正しく認め、抗菌薬治療を補佐する治療の開発に目を向けることが切に求められている。本研究が提示した漢方製剤を併用する統合医療は、従来の西洋医学的治療では対処できない抗菌薬治療の無効症例に対して、治療ターゲットのパラダイムシフトを促すものである。

初婚年齢の高齢化、結婚しない成人の増加も、現在我が国のかかえる大きな問題のひとつであり、これに伴い少子高齢化は加速度的に進行している。さらに共働き世帯が増加する中で集団保育の低年齢化は必然の結果である。集団保育を受ける乳幼児が、遷延する急性中耳炎や難治性中耳炎、そして急性中耳炎の反復に悩まないように対策を練ることは、患児自身のためになるばかりではなく、医療機関への受診や介護といった保護者にかかる大きな負担を軽減するために重要である。さらには医療経済的な問題をこえて少子化問題の抱える課題である、核家族化した現代の育児負担の軽減に繋がるものである。

難治性の細菌感染症である「乳幼児肛門周囲膿瘍」に対して十全大補湯が標準的治療の一つとされていることは興味深い¹¹⁾⁻¹⁴⁾。小児反復性中耳炎と同様に、肛門周囲膿瘍も反復する細菌感染症のひとつであり、2歳未満の小児に好発し成長とともに軽快する疾患である。補剤投与が宿主の免疫賦活作用と生体防御機能が向上¹¹⁾⁻⁵⁾させ、感染症の病態において有効に作用すると考えられており、また貧血や栄養状態の改善効果を示す報告も認められている¹⁵⁾¹⁶⁾。本試験において十全大補湯の作用機序を解明すべく、患児の栄養状態を示すカウプ指数、アルブミン値、貧血等の指標につき検討をおこなったが、今回明らかな結果は得られなかった。その理由として、3か月間という短期の観察期間における乳幼児の栄養、貧血等の評価の困難さや、乳幼児の採血の難しさにより血液データが得られた症例数が少なかったことなどが挙げられる。しかし、今回検索がなされていない別のファクターが関与している可能性も否定できない。その一つとして自然免疫能への作用を考慮している。免疫能は「自然免疫能」と「獲得免疫能」に大別されるが、今回、獲得免疫能に関するいくつかの指標を検討したものの、自然免疫能に関する客観的な指標は取り上げていない。十全大補湯が細菌感染症（反復性中耳炎）に対して有効性を示す、その作用機序につき、さらなる検討が必要と考えられた。このように、十全大補湯の有効性の作用機序については現時点で不明であるが、感染症が宿主の免疫能と微生物の繁殖能の、両者のバランスの乱れにより発症、重症化することを今一度思い起こし、宿主サポートの観点から細菌感染症治療を再検討し、細菌感染症治療戦略の改革・パラダイムシフトを真剣に考える必要に迫られている。さもなければ、新規の抗菌薬の開発目処が全くない現状において、人類は細菌感染症との戦いに破れ、ペニシリン発見前のなす術もない状態に戻ることになりかねない。

反復性中耳炎症例のなかでも特に頻回に急性中耳炎を繰り返す重症例において、本治療の有効性がより高いという結果であった。また、①保育所などの集団保育通園中のサブグループ、②家族に喫煙者をもつサブグループにおいて十全大補湯の有効性がより高いことが示された。従来から急性中耳炎の重症

化や反復化のリスクファクターの可能性として、2歳未満、受動喫煙、集団保育などが推測されていたものの客観的データに乏しかった。本研究によって副次的に、これらが難治化リスクファクターであることを示すエビデンスが得られたとともに、これらの抗菌薬治療抵抗性の重症反復性中耳炎患児において十全大補湯の有効性が示されたことは意義深い。すなわち本研究から、十全大補湯治療を併用すべき患者選択基準として、急性中耳炎の反復の頻度が高く、重症化難治化のリスクファクターを有することなどが挙げられる。今後実施予定である、二重盲検ランダム化比較試験において、対象とする反復性中耳炎の判定基準を強化し、抗菌薬治療抵抗性のより重症例に絞った臨床試験を行うことで、「小児反復性中耳炎に対する、十全大補湯の有効性」の確固としたエビデンスが確立されるものと考えられる。

E. 結論

小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の効果について全国合計26施設（7大学、8総合病院、11診療所）の協力のもと多施設共同非盲検ランダム化比較試験を施行した結果、次の結論が得られた。

1. 反復性中耳炎患児に対して、従来治療に併用して十全大補湯を投与することで、急性中耳炎の罹患頻度、鼻風邪（coryza）が減少するとともに、抗菌薬使用量の減少が確認された。このことは、難治性感染症に苦しむ患児ばかりではなく、保護者の心身両面での育児負担の軽減に繋がるものである。
2. 反復性中耳炎の中でも、特に①頻回に急性中耳炎を繰り返す重症例、②2歳未満児、③集団保育通園児、④家庭内受動喫煙暴露児等のハイリスク群において、本治療の有効性がより高い可能性が示された。
3. 今後、試験対象をさらに絞り込んで二重盲検試験を実施することで、「小児反復性中耳炎に対する、十全大補湯の有効性」の確固としたエビデンスが確立されると考えられた。

参考文献

- 1) 小松靖弘, 武元則人, 丸山博文, 他: 十全大補湯の免疫応答に及ぼす影響. 炎症, 6(4) 405, 1986
- 2) 武元則人, 川村秀樹, 丸山博文, 他: 十全大補湯の細胞免疫に対する作用. 炎症, 9(1) 49-52, 1989
- 3) Kamiyama H, Takano S, Ishikawa E, et al.: Anti-angiogenic and immunomodulatory effect of the herbal medicine "Juzen-taiho-to" on malignant glioma. Biol Pharm Bull 28: 2111-2116, 2005
- 4) 李愛麗, 小松靖弘, 小野裕, 他: がん化学療法剤によるマウス後天的免疫不全状態の生薬別回復の特徴. 感染症雑誌, 70(7) 717-726, 1996
- 5) Chino A, Sakurai H, Choo MK, et al.: Juzentaihoto, a Kampo medicine, enhances IL-12 production by modulating Toll-like receptor 4 signaling pathways in murine peritoneal exudate macrophages. Int Immunopharmacol. 5: 871-882, 2005
- 6) Yamada M, Sasaki T, Yasuda H, et al.: Hochu-ekki-to inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. Br J Pharmacol. 150(6): 702-710. 2007.
- 7) Tatsumi K, Shinozuka N, Nakayama K et al: Hochuekkito improves systemic inflammation and nutritional status in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Geriatr Soc, 57: 169-170, 2009.
- 8) 山口宣夫, 清水昌寿, 松葉慎太郎, 他. MRSA 感染防御と補剤 基礎的研究. 臨床検査 47(4) 379-387.

2003.

- 9) 北原正和, 関薫, 刈部博: 予後判定栄養指数に対する補中益気湯, 十全大補湯の投与効果. 漢方診療 14(4) 17-19, 1995
- 10) Abe S, Tansho S, Ishibashi H, et al: Protective effect of oral administration of a traditional medicine, Juzen-taiho-to, and its components on lethal *Candida Albicans* infection in immunosuppressed mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 20(3): 421-431, 1998.
- 11) 村松俊範, 布瀬谷先子: 乳児肛門周囲膿瘍に対する十全大補湯の使用経験. 小児外科 32 (12): 1322-1325, 2000
- 12) Ohya T, Usui Y, Okamoto K, et al: Management for fistula-in-ano with Ginseng and Tang-kuei Ten Combination. *Pediatr Int,* 46: 72-76, 2004.
- 13) 秋吉健二郎, 田中芳明, 八木実. 乳児痔瘻について: 保存療法の具体例と手術時期は? 小児外科 38(3): 330-332, 2006
- 14) 中長摩利子, 虫明聡太郎. 肛門周囲膿瘍, 痔瘻. 小児科診療 69 suppl.: 664-665, 2006
- 15) Sho Y, Fujisaki K, Sakashita H, et al: Orally administered kampo medicine, juzen-taiho-to, ameliorates anemia during interferon plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis c. *J Gastroenterol,* 39:1202-1204, 2004.
- 16) Horie Y, et al: Bu ji (hozai) for treatment of postoperative gastric cancer patients. *Am J Chin Med,* 22:309-319, 1994.

F. 健康危険情報

試験期間中に発症した重篤な有害事象は投与群および非投与群において認められなかった。

副作用については投与群 1 例で皮疹を認めたが休薬後速やかに消褪した。そのほかに副作用は認められなかった。(【安全性の解析】参照)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito M, Maruyama Y, Murono S, Wakisaka N, Kondo S, Hatano M, Nakanishi K, Miwa T, Yoshizaki T: Efficacy and safety of garenoxacin in the treatment of upper respiratory tract Infections. *Auris Nasus Larynx* Nov 9. [Epub ahead of print], 2011
2. Subcommittee on Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Otitis Media in Children (Japan Otological Society, Japan Society for Infectious Diseases in Otolaryngology, Japan Society for Pediatric Otorhinolaryngology) (Corresponding author: Takahashi H): Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Otitis Media (AOM) in Children in Japan. *Auris Nasus Larynx (Tokyo)* 39:1-8, 2012
2. Ito M, Hotomi M, Maruyama Y, Hatano M, Sugimoto H, Yoshizaki T, Yamanaka N: Clonal spread of β -lactamase producing, amoxicillin-clavulanate resistant (BLPACR) strains of *Haemophilus*

- influenzae among young children attending day care in Japan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 74: 901-906, 2010.
3. Sugimoto H, Ito M, Hatano M, Nakanishi Y, Maruyama Y, Yoshizaki T: A case of chronic otitis media caused by *Mycobacterium abscessus*. *Auris Nasus Larynx* 37: 636-639, 2010.
 4. Hatano M, Ito M, Yoshizaki T: Retrograde mastoidectomy on demand with soft-wall reconstruction in pediatric cholesteatoma. *Acta Otolaryngol* 130: 1113-1118, 2010.
 5. Sugimoto H, Ito M, Hatano M, Kondo S, Suzuki S, Yoshizaki T: Roles of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma of the temporal bone. *Otol Neurotol* 2010.
 6. Ito M, Hotomi M, Maruyama Y, Hatano M, Sugimoto H, Yoshizaki T, Yamanaka N: Clonal spread of β -lactamase producing, amoxicillin-clavulanate resistant (BLPACR) strains of *Haemophilus influenzae* among young children attending day care in Japan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 74: 901-906, 2010.
 7. Ito M, Hatano M, Yoshizaki T: Prognostic factors for squamous cell carcinoma of the temporal bone: extensive bone involvement or extensive soft tissue involvement? *Acta Otolaryngol* 129: 1313-1319, 2009.
 8. Maruyama Y, Hoshida S, Furukawa M and Ito M: Effects of Japanese Herbal Medicine *Juzen-taiho-to* in otitis-prone children - a preliminary study. *Acta Otolaryngol* 129: 14-18, 2009.
 9. Hatano M, Furukawa M and Ito M: Changes in Calbindin-D28k and Parvalbumin Expression in Auditory Brainstem Nuclei following Unilateral Cochlear Ablation in Neonatal Rat. *Acta Otolaryngol* 129: 839-845, 2009.
 10. Kelly JB, van Adel BA and Ito M: Ascending Projections to the Inferior Colliculus and the Nuclei of the Lateral Lemniscus in Rat. *J Comp neurol* 512: 573-593, 2009.
 11. Hoshida S, Hatano M, Furukawa M and Ito M: Neuroprotective Effects of Vitamin E on Adult Rat Motoneurons Following Facial Nerve Avulsion. *Acta Otolaryngol* 129: 330-336, 2009.
 12. Takahashi H: Management of OME from the standpoint of middle ear pressure regulation. *Proceedings of the 6th Extraordinary International Symposium on Recent Advances in Otitis Media*, held in Seoul, Korea, on May 9, 2009. Medimond S. r. l., Bologna, Italy, 2010, pp15-19.
 13. Alper CM, Bluestone CD, Ars B, Ghadiali SN, Hellstrom SO, Swarts JD, Takahashi H, Ar A, Tideholm B: Eustachian tube, middle ear, and mastoid: anatomy, physiology, pathophysiology, and pathogenesis. *Recent Advances in Otitis Media (Proceedings of the 9th Int' l Symposium*

- on Recent Advances in Otitis Media) - Report of the Ninth Research Conference 2007, 2010, pp 24-39.
14. Takahashi H: Intractable secretory otitis media and cholesteatoma. Ozgirgin N, ed, Surgery of the Ear (Proceedings of the 8th Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery, Antalya, Turkey, 2008), Rekmay Publishing LTD, Ankara, Turkey, 2009, pp58-60.
15. Takahashi H: Middle ear pressure regulation and tympanoplasty. Ozgirgin N, ed, Surgery of the Ear (Proceedings of the 8th Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery, Antalya, Turkey, 2008), Rekmay Publishing LTD, Ankara, Turkey, 2009, pp289-294.
16. 伊藤真人：反復性中耳炎の危険因子とその対応（シンポジウム I）－環境因子としての保育園の現状とその対応 小児耳鼻咽喉科 32: 3 in Press, 2011
17. 伊藤真人：保育園児の上咽頭細菌叢の変遷. 「シンポジウム 上気道感染症と咽頭細菌叢」口咽科 23: 1; 55-58, 2010
18. 中西庸介、伊藤真人、吉崎智一：非結核性抗酸菌症. JOHNS 26: 11; 1777- 1779, 2010
19. 丸山裕美子、伊藤真人：中耳炎 初めての漢方取り入れのコツ. JOHNS 26: 4; 569-571, 2010
20. 丸山裕美子、伊藤真人：私の処方箋 反復性中耳炎、難治性中耳炎 JOHNS 27: 9; 1313- 1315, 2011
21. 伊藤真人：耳鼻科感染症 子どもの感染症の診かた 臨床医薬研究協会 243-244, 2009
22. 伊藤真人：難治性耳鼻咽喉科領域感染症にセフェム系薬は効くか（座談会）化学療法の領域 26: 10; 136-143, 2010
23. 伊藤真人 鼓膜切開後の管理 急性中耳炎治療入門、ATOMS book（山中 昇編）109-113, 金原出版, 東京, 2009
24. 伊藤真人：換気チューブの選択 急性中耳炎治療入門、ATOMS book（山中 昇編）132-138, 金原出版, 東京, 2009 丹生 健一編）117-119, 中外医学社, 東京, 2010
25. 伊藤真人：肺炎球菌ワクチンによる急性中耳炎予防の EBM とは？ EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療（池田 勝久, 武田 憲昭, 井之口 昭, 原渕 保明,
26. 伊藤真人：日常生活の管理 私はこうしている ATOMS book II（山中 昇編）143-150, 金原出版, 東京, 2010
27. 伊藤真人：滲出性中耳炎 今日の治療指針 2011（山口徹、北原光夫、福井次矢編）1273-1274, 医学書院, 東京, 2011
28. 丸山裕美子：小児反復性中耳炎にたいする十全大補湯の投与 －感染症における宿主サポートの試み－ 日本東洋医学学会 シンポジウム 10