201129009B

厚生労働科学研究費補助金
地域医療基盤開発推進研究事業

東アジア伝統医学の有効性・安全性・経済性のシステマティック・レビュー
(H22－医療－一般－011)

平成22～23年度　総合研究報告書

研究代表者　津谷 喜一郎
（東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学）

2012年4月

厚生労働科学研究費補助金
地域医療基盤開発推進研究事業

東アジア伝統医学の有効性・安全性・経済性のシステマティック・レビュー
(H22－医療－一般－011)

平成22～23年度　総合研究報告書

研究代表者　津谷 喜一郎
（東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学）

2012年4月

平成 22-23 年度研究分担者・研究協力者

研究分担者　（五十音順）

新井 一郎　（東邦大学）
有田 正規　（東京大学）
川喜田 健司（明治国際医療大学）
合田 幸広　（国立医薬品食品衛生研究所）
鶴岡 浩樹　（自治医科大学）
藤井 亮輔　（筑波技術大学）
元雄 良治　（金沢医科大学）

研究協力者（五十音順）

五十嵐 中　（東京大学大学院）
井上 悦子　（森ノ宮医療学園専門学校）
緒方 昭広　（筑波技術大学）
金子 泰久　（東洋医学臨床研究所）
神谷 祐介　（独立行政法人国際協力機構）
川原 信夫　（独立行政法人 医薬基盤研薬用植物資源研究センター）
菊田 健太郎（東京大学大学院）
坂井 由美　（千葉大学）
佐々木 亮　（一般財団法人国際開発センター）
白岩 健　（立命館大学）
七堂 利幸　（大阪医療技術学園専門学校）
篠原 昭二　（明治国際医療大学）
下市 善紀　（関西医療大学）
角谷 英治　（明治国際医療大学）
孫 一善　（東京大学大学院）
高橋 則人　（明治国際医療大学）
津嘉山 洋　（筑波技術大学）
寺岡 章雄　（東京大学大学院）
滕 麗達　（東京大学大学院）
唐 文涛　（東京大学大学院）
東郷 俊宏　（東京有明医療大学）
徳竹 忠司　（筑波大学）
並木 隆雄　（千葉大学）
袴塚 高志　（国立医薬品食品衛生研究所）

春木 淳二　（関西医療大学）
兵頭 一之介　（筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系消化器内科）
古屋 英治　（東洋医学臨床研究所）
保坂 政嘉　（関西医療大学）
三成 美由紀　（日本漢方生薬製剤協会）
矢数 芳英　（東京医科大学）
安井 廣迪　（日本 TCM 研究所）
山崎 翼　（明治国際医療大学）
山下 仁　（森ノ宮医療大学）
吉本美和　（東京大学）
若山 育郎　（関西医療大学大学院）

目　　次

page

総合研究報告

東アジア伝統医学の有効性・安全性・経済性のシステマティック・レビュー　1
津谷 喜一郎

Appendix 1
Evidence Reports of Kampo Treatment Appendix 2011 (EKAT Appendix 2011)　11

Appendix 2
日本鍼灸エビデンスレポート 2011 -53 の RCT- (EJAM 2011)　33

Appendix 3
Evidence Reports of Japanese Acupuncture and Moxibustion 2011: 53 Randmized Controlled Trials (EJAM 2011)　113

Appendix 4
あん摩・マッサージ・指圧エビデンスレポート 2011 -18 の RCT-」(EAMS 2011)　199

Appendix 5
Evidence Reports of Anma-Massage-Shiatsu: 18 Randomized Controlled Trials of Japan 2011 (EAMS 2011)　237

Appendix 6
Evidence Reports of Korean Medicine Treatment 2010: 132 Randomized Controlled Trials　(EKOM 2010)　281

Appendix 7
漢方治療経済評価学エビデンスレポート　445
(Evidence Reports of Economic Evaluation of Kampo Treatment (EREK 2011)

Appendix 8
漢方薬分類の歴史と現状　469

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 22-23 年度）　489

総合研究報告

平成 22-23 年度厚生労働科学研究費補助金　地域医療基盤開発推進研究事業
総合研究報告

東アジア伝統医学の有効性・安全性・経済性のシステマティック・レビュー
(H22－医療－一般－011)

代表研究者　津谷喜一郎
東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学

研究要旨

東アジアの伝統医学において、有効性・安全性・経済性のシステマティック・レビューを行い、ランダム化比較試験 (RCT) や経済評価の構造化抄録（structured abstract: SA）を作成し、それらに容易にアクセスできるweb上の統合データベースを構築することを目的とした。

まず、研究の前提として、漢方製剤、鍼灸、あん摩・マッサージ・指圧（あマ指）、韓医学の4分野についてSAの共通フォーム、その教育プログラムを開発し、それに基づき日本と韓国でSA作成のための教育を実施した。また、SA英訳のためのグロッサリーを開発した。

上記をもとに、各領域でエビデンスレポート（SA集）を作成した。

(1) 漢方製剤領域: 本研究開始前に日本東洋医学会EBM特別委員会において作成された2009年までのSA集である「漢方治療エビデンスレポート 2010 -345のRCT-」発行以後、2010年-2011年のSA作成に協力し、またその英語訳を行った。このうち2010年分の14件のSAについて“Evidence Reports of Kampo Treatment Appendix 2011” (EKAT Appendix 2011) としてまとめた。

(2) 鍼灸領域: 検索されたRCT論文から53件のSAを作成した。作成したSAは分析を加えた上で「日本鍼灸エビデンスレポート2011 -53のRCT-」(EJAM 2011)としてまとめるとともに、その英語版である“Evidence Reports of Japanese Acupuncture and Moxibustion 2011: 53 Randomized Controlled Trials”（EJAM 2011）を作成した。

(3) あマ指領域: 検索されたRCT論文から18件のSAを作成した。作成したSAは分析を加えた上で「あん摩・マッサージ・指圧エビデンスレポート 2011 -18のRCT-」としてまとめるとともに、その英語版である“Evidence Reports of Anma-Massage-Shiatsu: 18 Randomized Controlled Trials of Japan” (EAMS 2011) を作成した。

(4) 韓医学: 本研究班の協力のもと大韓韓医学会 EBM特別委員会で作成された各種の研究デザイン306件のSAのハングル版から 132件のRCTのSAについて解説を加えた上で英訳し“Evidence Reports of Korean Medicine Treatment 2010: 132 Randomized Clinical Trials (EKOM 2010)” としてまとめた。

(5) 漢方薬に関する経済評価: 10件のSAを作成し「漢方治療の経済評価エビデンスレポート 2011」（Evidence Reports of Economic Evaluation of Kampo Treatment 2011: EREK 2011）としてまとめた。

これらをweb上で検索可能な統合システム、「東アジア伝統医学エビデンスレポート」、英文名 ”Evidence Reports of Traditional East Asian Medicine”、略称”ETEAM”、として公開した(http://jhes.umin.ac.jp/team)。

また、副次的研究として (1) 東アジア伝統薬の分類とコーディング、(2) 英語論文における漢方の英語表現の文献計量学的研究、(3) 日本の診療ガイドラインにおける漢方に関する記載に関するシステマティック・レビュー、(4) EKATにおける漢方的診断の解析、(5) 漢方製剤のエビデンスのThe Cochrane Library (CENTRAL) への収載、(6) “CONSORT ” websiteの開発、(7) 1970-90年代に作成されたSEAMICによる*Index Medus*の活用の探索研究、を実施した。

今回の研究により、日本を中心とする東アジア伝統医学のエビデンスレベルの高い論文がはじめて体系的に整理され、アクセスが容易となった。本成果は医療従事者の意思決定に役立つのみならず、日本国民の東アジア伝統医学に対する正しい理解を助けるとともに、国民が受ける伝統医療から「あやしいもの」ものを排除することを可能とするものである。

＜分担研究者＞
新井 一郎　(東邦大学・客員講師)
有田 正規　(東京大学・准教授)
川喜田 健司　(明治国際医療大学・教授)
合田 幸広　(国立医薬品食品衛生研究所・部長)
鶴岡 浩樹　(自治医科大学・非常勤講師)
藤井 亮輔　(筑波技術大学・准教授)
元雄 良治　(金沢医科大学・教授)

A. 研究目的

医療情報洪水の現代においては、エビデンスに基づく医療（evidence-based medicine: EBM）で「つかわ」れる質の高いエビデンスを、個々の医療従事者、政策決定者、患者・市民が探し出し、選択・評価することは困難である。そこで信頼できる第 3 者がその作業を行い（pre-appraisal）、インターネットなどを通して届けるシステマティック・レビューが必要となる。 漢方、鍼灸、あん摩マッサージ指圧（あマ指）などの東アジア伝統医学は、広義の統合医療において重要な地位を占める。だがこの領域においては、エビデンスの整理、評価が遅れており、不確かな情報が蔓延し、国民の健康被害につながる例も少なくない。

さらに東アジア諸国の伝統医学は、中国伝統医学システムが、周辺諸国で、疾病構造、医療資源、文化、などの違いなどの理由から歴史的に変容したシステムのものを含む。一方で、各国間で共通する部分も多く、その有効性・安全性・経済性は、一定の注意のもとに共有できる可能性を持つものである。

これらの分野において、システマティック・レビューの方法によりエビデンスを選択・評価し医療従事者に提供することは、国民が安全で有効、かつ経済的な統合医療を受けるための緊急の課題である。そこで、東アジア伝統医学の、有効性・安全性・経済性のシステマティック・レビューを行い、それぞれのエビデンスのグレードを明らかにし、構造化抄録 (structured abstract: SA) の形にまとめ、それに容易にアクセスできる環境をインターネットを用い web 上で構築することを目的とする。

B. 研究方法

まず、エビデンスを「つたえる」共通フォームと教育プログラムの開発を行った。すでに日本東洋医学会は 2001 年に EBM 特別委員会(Special Committee for EBM, the Japan Society for Oriental Medicine: JSOM)を設立している。活動の一つとして漢方製剤のエビデンスを検索・評価し、世界的標準の 8 項目と、独自の 4 項目で評価した構造化抄録(structured abstract: SA)を日本東洋医学会のホームページに、最新版としては「漢方治療エビデンスレポート 2010 -345 の RCT-」(EKAT2010)として英語版とともに公開している。(http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/index.html)

本厚労科研のプロジェクトの代表研究者の津谷は 2005 年から上記の EBM 特別委員会委員長を務めている。そこでは EKAT 作成とそこでの教育プログラム開発に関与してきた。そこでこれをベースに、鍼灸、あマ指、さらに韓医学のエビデンスの評価が可能となる共通フォームを作成した。

フォームができても、評価者により評価のばらつきができてはいけない。そこで、共通フォーム案をもとに、評価のための教育プログラムを作成し評価者の訓練を実施した。

また、伝統医学特有の専門用語の英訳をおこなうために、種々の情報をもとに SA 作成のためのグロッサリーを作成した。

なお、漢方薬治療の経済評価領域については性格が異なるため、共通フォームは採用せず、世界的な臨床経済評価の SA を参考にフォームを作成した。

鍼灸、あん摩・マッサージ・指圧（あマ指）の分野では、ランダム化比較試験 (randomizend ontrolled trial: RCT) 論文の検索を、医中誌 Web Ver.4、The Cochrane Library CENTRAL、津谷・須山による「日本の鍼灸 RCT データベース」(JAC-RCT) 、全日本鍼灸学会のメンバーの作成した鍼臨床試験論文リスト（仮称 JSAM-RDB）、さらに一部ハンドサーチを用いて、網羅的に実施した。検索結果は一定の基準を設けてスクリーニングし、選択された論文について SA を作成した。

漢方製剤に関しては、すでに、JSOM において、毎年、RCT 論文の SA が作成され

ている。本研究班は、この作業に協力し、当該研究期間（2010－2011）の SA の英訳を行った。

韓医学については、本プロジェクトの準備期間中であった2010年3月に大韓韓医学会(Korean Oriental Medicine Society: KSOM)に、日本をモデルにして EBM 特別委員会が設立された。本研究班はこの KOMS の活動に協力した。そこでは、RCT 論文を含む多様な研究デザインを含む論文検索・選択を行い、ハングルでの SA 作成を行われた。その中から本研究班としては、研究デザインとして RCT の部分のみを英訳し、また解説を KSOM 関係者と協力して英文で作成した。

上記の、漢方、鍼灸、あマ指、韓医学の分野で作成された、日本語、英語の構造化抄録は UMIN サーバー上の web に掲載し、検索機能を設け統合データベース化した。

また、これらの応用研究として、(1) 東アジア伝統薬の分類とコーディング、(2) 英語論文における漢方の英語表現の文献計量学的研究、(3) 日本の診療ガイドラインにおける漢方に関する記載に関するシステマティック・レビュー、(4) EKAT における漢方的診断の解析、(5) 漢方製剤のエビデンスの The Cochrane Library (CENTRAL) への収載、(6) “CONSORT” website の開発、(7) 1970-90 年代に作成された SEAMIC による *Index Medus* の活用の探索研究を行った。

C. 結果

(1) 共通フォームと教育プログラムの開発

研究実施については 8 つのステップをとった。すなわち 1) 共通フォームの基盤選定、2) 評価者のスタンダード化、3) SA 作成、4) 課題抽出、5) 質的評価、6) 評価者の再スタンダード化、7) SA 修正、8) 共通フォームと教育プログラムの完成、である。

共通フォームは先に述べた JSOM による漢方製剤の SA フォームをベースとし、2010.6.22 (火) に筑波で、2010.7.19 (月) にソウルで EBM 教育ワークショップを開催した。同ワークショップにより評価者のスタンダード化を図った後、SA 作成を試みた結果、鍼灸、あマ指、韓医学においても同フォームを基本とし作成したフォーム案でエビデンスを「つたえる」ことが可能であることが示唆された。

しかし、独自の 4 項目のうち、第 1 番目の漢方製剤における「漢方医学的考察」は、他の分野で異なる解釈が出た。その結果、鍼灸では「鍼灸医学的言及」とし、あマ指、韓医学ではこの項目は除外することとした。

各エビデンスレポートの英訳に当たっては、東洋医学特有の専門用語の翻訳が必要であるため、グロッサリーを作成した。

(2) エビデンスレポートの作成

1) 漢方製剤領域

漢方製剤領域においては、本研究開始前に JSOM において作成された 2009 年までの SA 集である「漢方治療エビデンスレポート 2010 -345 の RCT-」以後、2010 年と 2011 年に収集された RCT を対象とした。2010 年分については JSOM により 14 件の SA の作成が行われ解説をつけて「漢方治療エビデンスレポート(EKAT) Appendix 2011」として発行された。本研究班ではこれの英訳を行い、“Evidence Reports of Kampo Treatment (EKAT) Appendix 2011” として JSOM の website で公表した。また 2011 年分の SA の英訳も行った。2012 年夏頃公開される予定である。

ここで、2010 年の RCT が EKAT Appendix 2011 などと年が 1 年ずれるのは、JOSM により作成されるエビデンスレポートが、例えば 2009 年の RCT までを収集し選択し SA を作成し、発行するのが翌 2010 年になるためである。

2) 鍼灸領域

医中誌 Web Ver.4、Cochrane Library (CENTRAL)、津谷・須山による「日本の鍼灸 RCT データベース」(JAC-RCT) 、全日本鍼灸学会のメンバーの作成した鍼臨床試験論文リスト（仮称 JSAM-RDB）、さらに一部ハンドサーチを用いて、RCT 論文を系統的に検索した。その結果 421 件の論文が得られ、スクリーニングにより 53 件の論文が選択基準に合致し、SA を作成した。作成した SA は分析を加えた上で、「日本鍼灸エビデンスレポート 2011 -53 の RCT-」（EJAM 2011）としてまとめるとともに、その英語版である “Evidence Reports of Japanese

Acupuncture and Moxibustion 2011: 53 Randomized Controlled Trials "(EJAM 2011)を作成した。

選択された論文の特徴として、その介入方法として円皮鍼などの浅い鍼を用いた研究や経穴以外の多様な刺激部位が用いた研究が多いことが明らかになった。

またICD10による疾患分類では、13.筋骨格・結合組織の疾患が33件で62%を占める。

なお、ICDの全23の疾患分類の傷病名の日本語訳はやや「硬く」分かりにくいため、EKAT作成時によりわかりやすく短い傷病名が開発されている。本プロジェクトでの疾患分類の呼称は、これが用いられた。

3) あんま・マッサージ・指圧領域

あん摩、マッサージまたは指圧領域のRCT論文を、医中誌Web Ver. 4を用いて網羅的に収集し、各エビデンスレベルを「論文評価チェック・シート」の選定基準で評価した。その結果、候補書誌105件のうち、基準に適合した論文は19論文であった。そのうち、内容重複論文が1件あり18件についてSAを作成した。作成したSAは分析を加えた上で、「あん摩・マッサージ・指圧エビデンスレポート 2011 -18のRCT-」(EAMS 2011)としてまとめるとともに、その英語版である"Evidence Reports of Anma-Massage-Shiatsu 2011: 18 Randomized Controlled Trials of Japan" (EAMS 2011)を作成した。

選ばれた論文の対象をICD-10の疾病分類でみると、「症状および兆候」が12件、「その他」が4件、筋骨格・結合組織の疾患」が2件であった。この分類作業は困難なものであった。またいずれも有効性を評価する内容であること等が明らかになった。

4) 韓国医学領域

韓医学のエビデンスレポートは、本研究班の協力のもと大韓韓医学会EBM特別委員会で作成された。論文検索はThe Cochrane Library (CENTRAL)、PubMed、Korea Institute of Oriental Medicine(KIOM)のデータベース、韓医学関係の17分科会のwebsiteから計134件のRCTを含む306件が収集・選択され、ハングルでSAが作成され、ハングルの書籍として発行された。

本研究班はこのうちのRCTの部分を英訳し、また背景や方法などについてKOMS側関係者と協力して文章を作成し、英文の"Evidence Reports of Korean Medicine Treatment 2010: 132 Randomized Controlled Trials" (EKOM 2010)を作成した。本エビデンスレポートには、77件の鍼灸関係のRCT、27件の植物薬のRCT、1件の両者併用のRCT、27件のその他の韓国伝統医学のRCTから構成されている。

以上、漢方製剤、鍼灸、あマ指、韓医学のエビデンスレポートに掲載したSA数とその傷病名領域(ICD10)については、**Table 1**にまとめた。

5) 漢方薬の経済評価領域

医中誌Web Ver. 5を用いて検索を行い、スクリーニングの後、漢方薬の経済評価と認められる10件の論文を同定した。これらについてSAを作成し、「漢方治療の経済評価エビデンスレポート (Evidence Report of Economic Evaluation of Kampo Treatment: (EREK) 2011としてまとめた。質・量とも、種々の意思決定に使うには不十分であることが明らかとなった。

(3) 統合データベースの開発

以上により作成された東アジアの伝統医学のエビデンスレポートをPDF文献だけでなくweb上で検索可能なシステムとして、「東アジア伝統医学エビデンスレポート」、英文名"Evidence Reports of Traditional East Asian Medicine"、略称"ETEAM"、として公開した(http://jhes.umin.ac.jp/team)。

(4) その他の関連研究

1) 東アジア伝統薬の分類とコーディング

i) 漢方薬分類の歴史と現状

東アジア伝統薬の分類とコードの予備的開発ために、江戸時代から現在までの漢方薬の分類の歴史と現状について、日本東洋医学会用語病名委員会担当理事、和漢医薬学会教育担当理事、日本生薬学会漢方委員の参加を得て、レビューした。その結果、日本においては、歴史的には、漢方薬を網羅的に分類するシステムは存在しないことが明らかとなった。

ただし網羅的とは言えないが、歴史的に分類はそれなりに存在する。

網羅的な分類を持つ中国についての歴史的な変遷もある程度明らかになった。

また近代的な分類法を用いたものとして2種類の存在が明らかになった。第1に「第11改正日本薬局方解説書」(1986)から、2011年3月現在で最新の「第15改正日本薬局方解説書」の解説部分に、「生薬・漢方処方の薬理的薬効分類表」である。第2に、2004-2006年度の厚生労働科学研究「一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評価 (EBM確保)」手法及び安全性確保等に関する研究」における、漢方薬のATC分類である。

そこで、これらをまとめて文章化する作業を行った。

ii)国際標準化へむけての分類モデルの開発

First WHO Meeting on the ICTM (25-29 May 2010, Hong Kong)に、代表研究者の津谷と研究協力者の袴塚が、日本東洋医学サミット会議(The Japan Liason of Oriental Medicine: JLOM)を通して参加した。ここでのherbal interventionの会合はWHO側の準備が不十分で十分な議論がなされないものであった。またminutesが2種類あるなどの問題があった。

Second WHO Meeting on the ICTM (6-10 December 2010, Tokyo)の際に正式なアナウンスがなくherbal interventionの会合が2010.12.8(水)に急遽、開催された。津谷と袴塚が参加した。日中韓で、頻用されるherbal medicinesの上位100種のリスト、存在するherbal medicinesの分類法の提出が求められたが、これも各国への連絡が不徹底なものであった。

Interventions Meeting for the ICTM (7-11 February 2011, Manila)が開催され、津谷が参加した。中国側により強引にherbal medicinesの記述のためのモデル案が提案された。

Third WHO Meeting on the ICTM (8－9, April 2011, Hong Kong)でのherbal interventionの会では一定の進展が見られたが、参加者の知識経験にバラつきがあり、前途は多難である。

上記のWHO-ICTMやISO(国際標準化機構)で進行中の東アジア伝統医学の標準化や分類作業において共通の基盤を提供し、特に海外との安全性情報の交換を可能とする様式を開発するため、天然物由来医薬品を製品ベースで分類するモデル案を作成した。

単味生薬製剤（single herb products）と混合生薬製剤（herbal combination products）との分別、（生薬）単剤と（化学薬品）配合剤との分別、を分岐の指標として設定し、天然物由来医薬品全般に適用し得る分類モデル案の構築を試みた。さらに、天然物由来医薬品の製造工程を分類モデル案に取り込むことも考慮した。

2) 英語論文における漢方の英語表現の文献計量学的研究

先行分野としての漢方製剤について、英語での漢方のRCT論文が、CENTRAL中にどのよう記載され、検索されるかを調査した。CENTRALから効率よく漢方論文を検索する方法はなかった。CENTRAL中のPubMed由来論文にはMeSH (Medical Subject Headings)が設定されているが、2000年以後は“Medicine, Kampo”というMeSHが設けられているにもかかわらず、このMeSHで検索できる漢方論文は全体の25%にすぎなかった。

“Medicine, Kampo”がつけられた論文は、本文中に“Kampo”という表現と“Japanese (medicine)”という表現が併記されていたのに対し、“Medicine, Kampo”がつけられなかった論文は、この条件を満たしていなかった。今後、漢方論文を効率よくデータベース上でみつけやすくするためには、Indexerが“Medicine, Kampo”というMeSHをつけるが必要であり、そのためには、論文中に“Kampo”という言葉と“Japanese (medicine)”という言葉を併記する必要がある。

3) 日本の診療ガイドラインにおける漢方に関する記載に関するシステマティック・レビュー

日本の診療ガイドラインのデータベースを検索し、その中で漢方医学に関する記載を含むものを抽出し、エビデンスに基づく推奨グレードの記載の実態を調査した。そ

の結果、2010.3.31 までの日本の診療ガイドライン 528 件のうち 52 件に漢方に関する記載が認められたが、推奨グレードと文献が記載されているものはそのうちの 8 件に過ぎなかった。

4) EKAT における漢方的診断の解析

JSOM が作成している「漢方エビデンスレポート」(EKAT) において、各 RCT に漢方的診断がどのように加えられているかを解析した。EKAT 2010 では 345 件の RCT が掲載されているが、RCT の立案・実施・結果解析のどの段階で漢方的診断を用いたかを調査するため、pre-randomization（ランダム化前）と post-randomization（ランダム化後）に分けた。

漢方的診断がなされていたのは、345 件の RCT のうち、ランダム化前では組み入れ基準に 7 件 (2.0%)、除外基準に 9 件 (2.6%)、漢方的基準による処方選択は 7 件 (2.0%)、ランダム化後では漢方的概念に従った sub-group analysis（サブグループ解析）が 24 件 (7.0%)でなされていた。

EKAT に掲載されている RCT にはほとんど漢方的診断がなされていないことから、今後漢方の RCT 実施の場合は、立案段階から臨床試験に知識と経験があるとともに漢方に関して専門知識をもつの参画が重要と考えられた。また漢方製剤の効能効果の「しばり」を事前に評価しておき、それを用いて、後で層別解析を行うことができる。

5) 漢方製剤のエビデンスの The Cochrane Library (CENTRAL)への収載

漢方製剤の RCT は、すでに EKAT2010、また EKAT Appendix 20122 として web 上で公開されているなど、統合医療の中では先行した分野である。

The Cochrane Library の CENTRAL は現在約 65 万件の RCT を収載する、RCT に特化した世界最大のデータベースである。このうち相補代替医療 (complementary and alternative medicine: CAM) を担当する、Center for Integrative Medicine, the University of Maryland School of Medicine から 2010 年夏にコンタクトがあり、EKAT2010 をそこに収載したいとのリクエストがあった。

本厚労科研のプロジェクトは独自に統合したデータベースの開発を意図したものであり、CENTRAL との調整が必要である。

何回かメールでのやり取りをしたが、問題が複雑であると判明し、2011.3.14(月)に、この Center を訪問し担当者と議論した。その結果、CENTRAL から EKAT 2010 に収載されている漢方製剤 RCT 論文の SA へのリンクが 2011 年秋に付与された。このことにより、世界中から日本の漢方製剤の全ての RCT が検索できるようになった。エビデンスに基づいて診療ガイドラインを作成する場合、CENTRAL を用いて RCT 論文を検索する場合が多いが、今回のことで、漢方製剤の RCT がみつけやすくなり、診療ガイドライン(clinical practice guidelines: CPG) において漢方製剤がもれなく評価されることが期待される。

6) "KCONSORT" ホームページの開発

漢方製剤の RCT 論文を集めた EKAT 2010 に収載されている英語 RCT 論文の方法欄において、使用した漢方製剤に関する情報が正確に記載されておらず、外国の読者が、その漢方製剤を正しく理解できないことが考えられた。第 1 の理由は、著者の漢方製剤に関する知識不足、第 2 の理由は、掲載雑誌側の投稿規定の不十分さ、およびレフェリーの漢方製剤に対する理解不足と推測された。

RCT は CONSORT 声明に準じて報告することが推奨されているが、既存の CONSORT 声明と、その拡張版では、漢方製剤の介入を正しく表現できないことが判明した。以上の問題を解決し、漢方製剤に精通していなくても RCT 論文の方法欄等に必要な情報を記載できるように、web 上に KCONSORT (漢方 CONSORT) を作成し（http://kconsort.umin.jp）漢方製剤の内容に関する正しい情報を公開し、論文中にそのアドレスを記載することを推奨することとした。

7) SEAMIC 作成の東南アジア *Index Medicus* 活用の探索研究

東南アジア医療情報センター (Southeast Asian Medical Information Center: SEAMIC) は 1970-1990 年代に ODA の一環として、インドネシア、マレーシア、シンガポール、

タイ、フィリピンで *Index Medicus* を現地の関係機関と協力して作成してきた。今回のプロジェクトで東アジア伝統医学の情報源としてこれに着目し、電子媒体が入手できるものについて、インターネットでアクセスできるシステムを探索的に開発し公開した (http://wprimj.umin.jp/seamic)。

D. 考察

統合医療は、医療従事者や政策決定者のみならず、患者・市民にとっても、何が正しくて、何が正しくないかを見極めることが非常に困難な状況にある。本研究結果は、統合医療分野において、何に良質なエビデンスがあり、何にはエビデンスがないかを明らかにするものである。統合データベースは、アクセス性を重視した構造とし、医療従事者が医療の中に、統合医療を、有効に、安全に、経済的に取り入れられること可能にした。

現在、診療ガイドライン (CPGs) の中の統合医療に関する記載は、エビデンスをみつけられないために、不適切な記載がされていることが多いが、本研究の成果は、CPG における統合医療の記載の適正化にもつながるものである。

医療従事者や患者・市民の意思決定を支援する診療ガイドラインは、有効性のみならず、安全性と経済性をも含むものである。後者は医療費の増加が大きな問題になっている状況においては重要な要素となる。今回のプロジェクトでは安全性に関しては適切なデータソースがみつからずシステマティック・レビューは行えなかった。今後の課題である。経済性に関しては、漢方治療についてのみシステマティック・レビューを行ったが SA を作成するに値するものは 10 件であり、またその質も高いとは言えなかった。

本研究は WHO や ISO などで現在、進行中の東アジアの伝統医学の標準化作業において、「エビデンス」という共通基盤を提供するものであり、このことは、結果的には、わが国の統合医療の質の確保を通じて、国民に良質な統合医療を提供することにつながるものである。

E. 結論

東アジアの伝統医学（漢方、鍼灸、あんま・マッサージ・指圧、韓医学）において有効性・安全性・経済性のシステマティック・レビューを行い、共通フォームによる構造化抄録を作成し webに公開した。

今回の研究により、日本を中心とする東アジア伝統医学のエビデンスレベルの高い論文がはじめて体系的に整理され、アクセスが容易となった。本成果は、医療従事者や政策決定者の意思決定に役立つのみならず、日本国民の東アジア伝統医学に対する正しい理解を助けるとともに、国民が受ける伝統医療から、「あやしいもの」ものを排除することをも可能にするものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

雑誌

平成 22 年度

1) Kamioka H, Tsutani K, Okuizumi H, Mutoh Yoshiteru, Ohta M, Handa S, Okada S, Kitayuguchi J, Kamada M, Shiozawa N, Honda T. Effectiveness of aquatic Exercise and balneotherapy: A summary of systematic reviews based on randomized controlled trials of water immersion therapies. *J Epidemiol* 2010; 20(1): 2-12.
2) 津谷喜一郎. くすりはリスク: 漢方薬から西洋薬をみる. *薬剤疫学* 2010; 15(1): 31-43.
3) 関隆志, 津谷喜一郎, 東郷俊宏, 豊玉速人, 鳥居塚和生, 元雄良治. ISO における中国伝統医学の標準化の動き(1)－中国の伝統医学国家戦略. *中医臨床* 2010; 31(2): 90
4) 津谷 喜一郎, 元雄 良治, 中山 健夫(訳). CONSORT 2010 声明 ランダム化並行群間比較試験報告のための最新版ガイドライン. 薬理と治療 2010; 38(11): 939-49
5) 山川 淳一, 元雄 良治. あの治療はどうなった？慢性肝炎—小柴胡湯. 治療 2010; 92: 2724-2729
6) 元雄 良治. 現代漢方と不易流行. 漢方の臨床 2010; 57(1): 86

7

平成 23 年度

1) Kamioka H, Tsutani K, Mutoh Y, Okuizum H, Ohta M, et al. A systematic review of nonrandomized controlled trials on the curative effects of aquatic exercise. *International Journal of General Medicine* 2011; 4: 239-60. doi: 10. 2147/IJGMS17384
2) Kitagawa M, Tsutani K. Duplicate publication cases in the field of Kampo (Japanese herbal medicine) in Japan. *Journal of Chinese Integrative Medicine* 2011; 9(10): 1055-60. doi: 10.3736/jcim20111003
3) Sawata H, Ueshima K, Tsutani K. Limited accessibility to designs and results of Japanese large-scale clinical trials for cardiovascular diseases. *Trials* 2011; 12: 96. doi: 10. 1186/1745-6215-12-9
4) Sawata H, Tsutani K. How can the evidence from global large-scale clinical trials for cardiovascular diseases be improved? *BMC Research Notes* 2011; 4: 222. doi:10.1186/1756-0500-4-222
5) Sawata H, Tsutani K. Funding and infrastructure among large-scale clinical trials examining cardiovascular diseases in Japan: evidence from a questionnaire survey. *BMC Med Res Methodol*. 2011; 11: 148. doi:10.1186/1471-2288-11-148
6) 五十嵐中, 津谷喜一郎. 薬剤経済学の基本的手法を学ぶ. *月刊薬事* 2011; 53(2): 19-24.
7) 福澤　学, 井上雅夫, 津谷喜一郎. 日米における医薬品適応外使用とその施策－1990 年代後半以降の歴史・現状・将来－. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2011; 42(4): 346-56.
8) 新井一郎, 津谷喜一郎. 英語論文における漢方の英語表現の文献計量学的研究－漢方を英語表現する時には“語論文におけと“語論文における漢方の両方が含まれる表現としよう－. *日本東洋医学雑誌* 2011; 62(2): 161-71.
9) 津谷喜一郎. 「漢方」を英語論文でどのように表現すべきか. *漢方医学* 2011; 35(3): 288-91.
10)津谷喜一郎. 日本の EBM の動きからのレッスン－前車の轍を踏まないために－ Lessons from the EBM movement in Japan: to avoid repeating past mistakes. *国立教育政策研究所紀要* 2011; 140: 45-54.
11)Arita M, Yoshimoto M, Suwa K, Hirai A, Kanaya S, Shibahara N, Tanaka K. Database for crude drugs and kampo medicine. *Genome Informatics* 2011; 25(1):1-11.
12)合田幸広, 袴塚高志. 医薬品各条の改正点－⑤　生薬等. *薬局* 2011; 62(6): 2688-94.
13)袴塚高志. 一般用漢方製剤の「承認基準」. *調剤と情報* 2011; 17(13):1739-43
14)袴塚高志. 漢方処方エキスの日本薬局方収載と一般用漢方製剤承認基準見直し. *ファルマシア* 2011; 47(5): 413-8.
15)Motoo Y: Traditional Japanese Medicine in the multidisciplinary approach to cancer. *J Trad Med*, in press.
16)守屋 純二, 山川 淳一, 元雄 良治. Ⅰ.日常診察でまず使ってみたい漢方ベストチョイス 15: がん化学療法副作用緩和（末梢神経障害）－牛車腎気丸. *診断と治療* 2011; 99(5): 829-33.
17)守屋 純二, 山川 淳一, 元雄 良治, 竹内健二. 頻回手術後の多愁訴に対して漢方治療が有効であった 1 症例. *痛みと漢方* 2011; 21: 115-7.
18)元雄 良治, 黒岩 祐治. 特集Ⅰ Part.Ⅱ対談: 21 世紀型ﾁｰﾑ医療と漢方. *漢方医学* 2011; 35(3): 212-21.

書籍

1) 津谷喜一郎. CONSORT 声明. In: 日本臨床薬理学会（編）. 臨床薬理学　第 3 版. 医学書院, 2011.p.72-4.
2) Goda Y. Pharmacopoeia in East Asian Countries. In: Tokyo Forum on International Standardization of Natural Medicinese. The Japan Liaison of Oriental Medicine, 2011.
3) 鶴岡浩樹. 家庭医と統合医療～プライマリ・ケアの視点から～. In: 日本統合医療学会（編）. 統合医療　理論と実践　Revised Edition 2012 Part1. 理論編. 日本統合医療学会, 2012.p.132-9.

2. 学会発表

平成 22 年度

1) Tsutani K, Beresniak A, Auquier P, Duru G, Krueger GG, Talarico S, Tsutani K, De Linares Y, Berger G. 身体的外見に特異的な新しい国際 QOL　尺度の開発と重要性 : BeautyQol Development and Acceptability of a new international quality

of life instrument specific to physical appearance: beautyqol. 第 35 回日本香粧品学会. 東京, 2010.6.3.

2) 上岡洋晴, 奥泉宏康, 半田秀一, 岡田真平, 北湯口純, 鎌田真光, 塩澤信良, 津谷喜一郎. 水中運動の非ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー: エビデンスの包括整理と質評価. 第 75 回日本温泉気候物理医学会総会・学術集会. 栃木, 2010.6.4. *日本温泉気候物理医学会雑誌* 2010; 74(1): 45.

3) 新井 一郎, 津谷 喜一郎. 漢方薬の臨床試験登録と結果の公表状況. 第 61 回日本東洋医学会学術総会, 名古屋, 2010.6. 5. *日本東洋医学雑誌* 2010; 61 (Suppl): 244

4) 津谷 喜一郎, 詫間 浩樹, 新井 一郎. 漢方製剤の RCT は漢方製剤使用実態のどこまで説明できるか？ 第61回日本東洋医学会学術総会, 名古屋, 2010.6. 5. *日本東洋医学雑誌* 2010; 61 (Suppl):245

5) 菊田健太郎, 五十嵐中, 大濱宏文, 池田秀子, 斎場仁, 津谷喜一郎. 健康食品は医療費を低減するか？—米国の Lewin 研究を批判的に読む—. 第 69 回日本公衆衛生学会総会. 東京, 2010.10.28.

6) Tsutani K. Evidence report of kampo medicine: examples of the use of kampo sho diagnosis. First Korea-Japan Workshop on EBM in Traditional East Asian Medicine. Seoul, 31 October 2010.

7) Tsutani K. History of globalization of traditional east asian medicine and emerging international standard setting: from cultural and ethics point of view. Beijing Forum 2010, Beijing, 7 November 2010. Conscience and Commitment of Medicine p.204-5

8) Motoo Y, Togo T, Toyotama H, Seki T. Explanation on new work item proposal of traditional medicine: hebal products. "ISO/TC215 working group 3. traditional medicine-task force", (Rio de Janeiro, Brazil, 10 May. 2010).

9) Moriya J, Yamakawa J, Motoo Y. Resveratrol improves hippocampal atrophy in mice with chronic fatigue by enhancing neurogenesis and inhibiting apoptosis of granular cells. "The 9th Meeting of Consortium for Globalization of Chinese Medicine (CGCM)", (Hong Kong, 23 Aug. 2010).

10) Motoo Y. Current status of cancer treatment in Japan. "Academic lecture series on cancer: basic and clinical aspects". (Shanghai, China, 5 Sep. 2010).

11) Motoo Y. Stress responses of pancreatic cancer cells and their significance in invasion and metastasis. "International symposium on primo-vascular system 2010". (Seoul, Korea, 18 Sep. 2010).

12) Motoo Y. Categorial structure of single herbs and herbal combinations. "ISO/TC215 WG3, Traditional Medicine Task Force". (Rotterdam, The Netherland, 11 Oct. 2010).

13) Motoo Y. East Meets West: Japanese experience with special reference to cancer treatment. "The First Beijing International Symposium on Integrative Medicine". (Beijing, China, 17 Oct. 2010).

14) Motoo Y. Clinical practice guidelines containing Kampo products in Japan. "First Korea-Japan Workshop on EBM in Traditional East Asian Medicine". (Seoul, Korea, 31 Oct. 2010).

15) Motoo Y. Traditional Japanese medicine in the multi-disciplinary approach to cancer. "JOMA's 14th International Symposium". (Daegu, Korea, 18 Nov. 2010).

平成 23 年度

1) Tsutani K. Development of Kampo CONSORT statement in Japan. Guidelines International Network (G-I-N) Conference 2011. 31 Aug 2011. Seoul, ROK

2) 鶴岡浩樹, 鶴岡優子. 教育ワークショップ：統合医療を考える. 第 2 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会 (札幌) 2011 年 7 月 3 日

3) 守屋純二, 山川淳一, 竹内健二, 元雄良治. 線維筋痛症が疑われた疼痛性疾患に駆瘀血剤、清熱剤が有効であった 1 例. 第 24 回日本疼痛漢方研究会学術集会, (東京 2 Jul. 2011) .

4) 元雄 良治. 和漢薬臨床研究の最前線: がん診療への和漢薬の応用: 臨床的エビデンスを求めて. 第 28 回和漢医薬学会学術大会, (富山, 28 Aug. 2011) .

5) 元雄 良治. がん医療における東西医学の融合. 鳥取漢方学術講演会, (鳥取, 16 Sep. 2011) .

6) 元雄 良治. がん医療における漢方のエビデンス. 第 3 回 KAMPO &

EDUCATION SEMINAR～漢方の EBM と医学教育の充実～, (大阪狭山,18 Oct. 2011) .

7) 山川淳一, 守屋純二, 元雄良治, 飯塚秀明. 薬剤乱用頭痛の離脱に桃核承気湯が有効であった1例. 第 20 回日本脳神経外科漢方医学会学術集会, (東京, 5 Nov.2011) .

8) 元雄 良治. がん医療における東西医学の融合～外来化学療法を中心に～. がん化学療法における漢方, (弘前,18 Nov.2011) .

9) 元雄 良治. 現代がん医療における漢方の役割. 第2回漢方セントレアシンポジウム, (常滑市, 28 Jan. 2012) .

10)元雄 良治. 現代がん医療における漢方の役割. 群馬大学医学部附属病院患者支援センター第 1 回地域連携講演会, (前橋, 21 Feb. 2012) .

11)元雄 良治. 集学的がん治療と漢方:支持療法としての役割. 島根呼吸器・がん化学療法漢方講演会, (出雲,16 Mar. 2012) .

12)元雄 良治. がん医療における漢方の役割. Science of Kampo Medicine～がん化学療法における支持療法としての役割～, (福岡, 17 Mar. 2012) .

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
   なし
2. 実用新案登録
   なし
3. その他
   なし

Table 1 エビデンスレポートの傷病名領域と構造化抄録数

章 no.	ICD10コード	ICD10 傷病名	構造化抄録			
			EKAT*	EJAM	EAMS	ECOM
1	A00-B99	感染症および寄生虫症	18	0	0	0
2	C00-D48	新生物	31	0	0	0
3	D50-D89	血液および造血器の疾患ならびに免疫機構の障害	15	0	0	2
4	E00-E90	内分泌,栄養および代謝疾患	11	4	0	1
5	F00-F99	精神および行動の障害	13	2	0	6
6	G00-G99	神経系の疾患	13	0	0	1
7	H00-H59	眼および付属器の疾患	4	1	0	12
8	H60-H95	耳および乳様突起の疾患	5	0	0	1
9	I00-I99	循環器系の疾患	15	2	0	27
10	J00-J99	呼吸器系の疾患	44	1	0	4
11	K00-K93	消化器系の疾患	57	3	0	7
12	L00-L99	皮膚および皮下組織の疾患	15	1	0	4
13	M00-M99	筋骨格系および結合組織の疾患	19	33	2	35
14	N00-N99	尿路性器系の疾患	34	0	0	10
15	O00-O99	妊娠,分娩および産じょく	10	0	0	1
16	P00-P96	周産期に発生した病態	0	0	0	0
17	Q00-Q99	先天奇形,変形および染色体異常	0	0	0	0
18	R00-R99	症状,徴候および異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの	22	4	12	12
19	S00-T98	損傷,中毒およびその他の外因の影響	3	1	0	9
20	V00-Y98	傷病および死亡の外因	0	0	0	0
21	Z00-Z99	健康状態に影響をおよぼす要因および保健サービスの利用	30	1	4	0
22	U00-U99	特殊目的用コード	0	0	0	0
		総数	359	53	18	132

*EKAT 2010、および本研究班で英訳を実施した EKAT 2011 Appendixの合計抄録数

Appendix 1

Evidence Reports of Kampo Treatment (EKAT)

Appendix 2011

Task Force for Evidence Reports / Clinical Practice Guidelines (ER/CPG-TF)
Special Committee for Evidence-based Medicine (EBM)
The Japan Society for Oriental Medicine (JSOM)

Edited by

Tetsuro OKABE, Kiichiro TSUTANI

1 October 2011

History of version upgrades

1 Oct. 2011: Kampo Chiryo Ebidensu Repoto Appendix 2011 (Evidence Reports of Kampo Treatment Appendix 2011)

1 Jun. 2010: Kampo Chiryo Ebidensu Repoto 2010 – 345 no RCT (Evidence Reports of Kampo Treatment 2010: 345 Randomized Controlled Trials)

1 Jun. 2009: Kampo Chiryo Ebidensu Repoto 2009 – 320 no RCT (Evidence Reports of Kampo Treatment 2009: 320 Randomized Controlled Trials)

1 Apr. 2008: Kampo Chiryo Ebidensu Repoto Dai 2-han – RC T wo Shu ni Shite- Chukan Hokoku 2007 ver 1.1 (Evidence Reports of Kampo Treatment 2nd edition - Focusing on RCTs- Interim Report 2007 ver.1.1)

15 Jun. 2007: Kampo Chiryo Ebidensu Repoto Dai 2-han –RC T wo Shu ni Shite- Chukan Hokoku 2007 (Evidence Reports of Kampo Treatment 2nd edition - Focusing on RCTs- Interim Report 2007)

20 Jul. 2005: Kampo Chiryo niokeru Ebidensu Repoto (Evidence Reports of Kampo Treatment) (*Nihon Toyo Igaku Zasshi* [*Kampo Medicine*] 2005: 56, EBM supplementary issue)

20 Sept. 2002: Kampo Chiryo niokeru EBM – 2002 nen Chukan Hokoku (EBM in Kampo 2002, Interim Report) (*Nihon Toyo Igaku Zasshi* [*Japanese Journal of Oriental Medicine*] 2002: 53 [5], supplementary issue)

Notes on the EKAT Appendix 2011

The Task Force for Evidence Reports/Clinical Practice Guidelines (ER/CPG-TF) of the Japan Society for Oriental Medicine (JSOM) Evidence-based Medicine (EBM) Special Committee gathers comprehensive data on the randomized controlled trials (RCTs) of Kampo formulations in Japan, and compiles structured abstracts (SAs) and publishes them as "Kampo Chiryo Ebidensu Repoto (Evidence Reports of Kampo Treatment [EKAT])." As the version history on the previous page shows, the "Kampo Chiryo Ebidensu Repoto 2010 - 345 no RCT- (Evidence Reports of Kampo Treatment: 345 Randomized Controlled Trials (EKAT 2010)" was published on June 1, 2010, and included 345 RCTs and 1 meta-analysis published between 1986, when the specifications for the quality of Kampo formulations for prescription became as they are today, and the first half of 2009.

Undertaking a complete revision including additions and publishing the results each year as EKAT 20xx require a huge amount of manpower and financial resources. The FY 2011 budget of the Japan Society for Oriental Medicine would not allow for the compilation of a fully revised EKAT 2011. The decision was taken to compile this Appendix by searching for RCT papers on November 4, 2010 using the same method as EKAT 2010 and including additions or revisions made since publication of EKAT 2010. This English translation version was developed using the fund of Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) of Japan 2010-2011 (H22-Iryo-Ippan-011). Therefore, the combination of EKAT 2010 and this EKAT Appendix 2011 represents the most up-to-date version of EKAT available at present. The purpose and methods adopted in compiling EKAT are described in detail in EKAT 2010.

Contained in this Appendix are 14 structured abstracts of RCT papers that were newly found and 2 structured abstracts already contained in EKAT 2010 but revised and updated based on a newly found research paper about the same RCTs.

The Google search engine available on the EKAT website allows users to search structured abstracts in both EKAT 2010 and the EKAT Appendix 2011. The titles, target references, and the number of structured abstracts are shown below by report version.

Version/date	15-Jun-07	1-Apr-08	1-Jun-09	1-Jun-10	1-Oct-11
Title	Evidence Reports of Kampo Treatment, 2nd edition – Focusing on RCTs – Interim Report 2007	Evidence Reports of Kampo Treatment, 2nd edition – Focusing on RCTs – Interim Report 2007 ver, 1.1	Evidence Reports of Kampo Treatment, 2009 – 320 Randomized Controlled Trials (EKAT 2009)	Evidence Reports of Kampo Treatment, 2010 – 345 Randomized Controlled Trials (EKAT 2010)	Evidence Reports of Kampo Treatment, Appendix 2011 (EKAT Appendix 2011)
Year of publication of targeted references	1999 – 2005	1999 – 2005	1986 – Jun 2008	1986 – Jun 2009	Post- EKAT 2010 – Jun 2010
No. of references	104	116	385	416	16 [2]
No. of structured abstracts (SA)	102	98	321 [1]	346 [1]	14
No. of excluded references	42	32	111	133	-

[1] Including 1 meta-analysis

[2] Including 2 additional references for structured abstracts already included in EKAT 2010

EKAT is published in Japanese and in English. An English version of this Appendix is likewise available on the JSOM website.

The Korean Oriental Medical Society EBM Special Committee published on July 15, 2011 the Korean version of EKAT 2010, "근거중심의 한방처방 : 임상 근거를 만들고, 전달하며, 사용하는 (Evidence-based Kampo Treatment: Generate, Transfer and Use Clinical Evidence)" This is available for sale at http://www.koonja.co.kr/shop/goods/goods_view.php?goodsno=13267.

Links to EKAT structured abstracts from the Cochrane Library (CENTRAL) are planned in the near future. (However, it is CENTRAL's policy not to create links to structured abstracts of papers that are already listed in CENTRAL.) In creating the links, a structured abstract will be given a link from the bibliographic information of only one major research paper for which that structured abstract was compiled. With regards structured abstracts compiled in the past based on multiple research papers, the key paper for which a link is to be created by CENTRAL will be shown in bold face. The abstractor's comment will undergo some minor alterations.