

CONSORT 2010へのCONSORTグループ貢献者 (the CONSORT Group contributors to CONSORT 2010): DG Altman, Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford; Virginia Barbour, PLoS Medicine; Jesse A Berlin, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, USA; Isabelle Boutron, University Paris 7 Denis Diderot, Assistance Publique des Hopitaux de Paris, INSERM, France; PJ Devereaux, McMaster University, Canada; Kay Dickersin, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, USA; Diana Elbourne, London School of Hygiene & Tropical Medicine; Susan Ellenberg, University of Pennsylvania School of Medicine, USA; Val Gebski, University of Sydney, Australia; Steven Goodman, Journal of the Society for Clinical Trials, USA; Peter C Gotzsche, Nordic Cochrane Centre, Denmark; Trish Groves, BMJ; Steven Grunberg, American Society of Clinical Oncology, USA; Brian Haynes, McMaster University, Canada; Sally Hopewell, Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford; Astrid James, Lancet; Peter Juhn, Johnson & Johnson, USA; Philippa Middleton, University of Adelaide, Australia; Don Minckler, University of California Irvine, USA; D Moher, Ottawa Methods Centre, Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Canada; Victor M Montori, Knowledge and Encounter Research Unit Mayo Clinic College of Medicine, USA; Cynthia Mulrow, Annals of Internal Medicine, USA; Stuart Pocock, London School of Hygiene & Tropical Medicine; Drummond Rennie, JAMA, USA; David L Schriger, Annals of Emergency Medicine, USA; KF Schulz, Family Health International, USA; Iveta Simera, EQUATOR Network; Elizabeth Wager, Sideview.

モンテペロ会議に参加しなかったCONSORT 2010への貢献者 (contributors to CONSORT 2010 who did not attend the Montebello meeting): Mike Clarke, UK Cochrane Centre; Gordon Guyatt, McMaster University, Canada.

資金提供 (funding): 我々は, United Kingdom National Institute for Health Research and the Medical Research Council, Canadian Institutes of Health Research, Presidents Fund, Canadian Institutes of Health Research, Johnson & Johnson, BMJ, the American Society for Clinical Oncologyより資金提供を受けた。Douglas G AltmanはCancer Research UKにより, David MoherはUniversity of Ottawa Research Chairにより, Kenneth F SchulzはFamily Health Internationalにより支援を受けていた。スポンサーはCONSORT資料に関する計画, 遂行, 執筆に際してはいかなる関与 (involvement) もしていない。また, 本論文の草稿作成においても資金提供者 (funder) は関与していない。

利益の競合 (competing interests): 潜在的利益相反 (potential conflicts of interest) についての一律した公開: すべての著者はICMJEの統一された利益相反フォーム (www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) にのりなく記載し (著者連絡先より入手可能) 公開した。

(1) David Moherは今回の研究において, Johnson & Johnson, BMJ, American Society for Clinical Oncologyより助成金を受け取り, Kenneth F SchulzとDouglas G Altmanは今回の研究においてJohnson & Johnson, BMJ, American Society for Clinical Oncologyより旅費の援助を受けた。(2) Kenneth F SchulzとDouglas G Altmanは, EQUATOR Networkより旅費の払い戻しを受け, Kenneth F Schulzは, Obstetrics and Gynecology Foundation for Excellence in Women's Health Care, Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, American College of Obstetrics and Gynecologyの米国委員として行った教育講演の謝礼を受け取った。すべての著者は, (3) 本研究実施中に, 利害関係が疑われる商業的事業者と

関係する配偶者, パートナー, 子女をもたないこと, (4) 本研究実施に関する非金銭的な利益相反は存在しないこと, を明言した。

CONSORT 2010声明の普及を図るため, 本論文はbmj.comから無料で入手でき, *Lancet*, *Obstetrics and Gynecology*, *PLoS Medicine*, *Annals of Internal Medicine*, *Open Medicine*, *Journal of Clinical Epidemiology*, *BMC Medicine*, *Trials*にも掲載される予定である。本論文の著作権は著者が共同で保持している。将来の利用についての詳細は, CONSORT website (www.consort-statement.org) を参照されたい。

参考文献 (References) :

1. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001; 323: 42-6.
2. Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet*. 2005; 365: 1159-62.
3. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ*. 2008; 336: 1472-4.
4. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS ONE*. 2008; 3: e3081.
5. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996; 276: 637-9. [日本語訳: 津谷喜一郎, 小島千枝, 訳. 無作為化比較試験の報告の質を改善する方法 CONSORT声明. *JAMA* (日本語版) 1997年7月号: 74-7 (<http://jhesis.umin.ac.jp> からみることが出来る)]
6. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001; 357: 1191-4.
7. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 657-62.
8. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001; 285: 1987-91. [日本語訳: 津谷喜一郎, 小島千枝, 中山健夫, 訳. CONSORT声明: ランダム化並行群間比較試験報告の質向上のための改訂版勧告. *JAMA* (日本語版) 2002年6月号: 118-24.]
9. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust*. 2006; 185: 263-7.
10. Hopewell S, Dutton S, Yu L-M, Chan A-W, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: a comparative study of articles indexed by PubMed. *BMJ*. 2010; 340: c723.

11. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2004; 328: 702-8. [日本語訳: 津富宏, 訳, 津谷喜一郎, 監訳. CONSORT 声明: クラスターランダム化試験への拡張. In: 中山健夫, 津谷喜一郎 編著. 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集. ライフサイエンス出版, 2008, p.105-17.]
12. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA*. 2006; 295: 1152-60. [解説: 森川敏彦, 津谷喜一郎. CONSORT 声明の拡張版: 「非劣性および同等生ランダム化試験の報告」に関する解説. In: 中山健夫, 津谷喜一郎 編著. 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集. ライフサイエンス出版, 2008, p.135-46.]
13. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340: c869.
14. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995; 273: 408-12.
15. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*. 1998; 352: 609-13.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009; 339: b2535.
17. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ*. 2003; 326: 41-4. [日本語訳: 中山健夫, 訳. STARD イニシアチブ: 診断精度に関する研究の完全かつ正確な報告に向けて. In: 中山健夫, 津谷喜一郎 編著. 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集. ライフサイエンス出版, 2008, p.172-8.]
18. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, for the STROBE Initiative. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007; 335: 806-8. [日本語訳: 上岡洋晴, 津谷喜一郎, 訳. 疫学における観察研究の報告の強化 (STROBE 声明): 観察研究の報告に関するガイドライン. In: 中山健夫, 津谷喜一郎 編著. 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集. ライフサイエンス出版, 2008, p.202-9.]
19. Standards of Reporting Trials Group. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. *JAMA*. 1994; 272: 1926-31.
20. Rennie D. Reporting randomized controlled trials. An experiment and a call for responses from readers. *JAMA*. 1995; 273: 1054-5.
21. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet*. 2008; 371: 281-3. [日本語訳: 中山健夫, 訳. 雑誌および会議録でのランダム化試験報告の抄録に関する CONSORT 声明. In: 中山健夫, 津谷喜一郎 編著. 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集. ライフサイエンス出版, 2008, p.147-9.]
22. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004; 291: 2457-65.
23. Sackett DL. Commentary: Measuring the success of blinding in RCTs: don't, must, can't or needn't? *Int J Epidemiol*. 2007; 36: 664-5.
24. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet*. 2002; 359: 696-700.
25. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005; 294: 2203-9.
26. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999; 319: 670-4.
27. Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA*. 2002; 287: 2813-4.
28. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 781-8. [日本語訳: 八重ゆかり, 訳, 大橋靖雄, 監訳. ランダム化試験における害 (harm) のよりよい報告: CONSORT 声明の拡張. In: 中山健夫, 津谷喜一郎 編著. 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集. ライフサイエンス出版, 2008, p.118-34.]
29. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet*. 2004; 364: 911-2.
30. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003; 326: 1167-70.
31. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2008; 5: e20.
32. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 295-309.
33. Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 364-7. [日本語訳: 岡部哲郎, 津谷喜一郎, 訳. ハーブ介入のランダム化比較試験報告: 詳細な CONSORT 声明. In: 中山健夫, 津谷喜一郎 編著. 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集. ライフサイエンス出版, 2008, p.156-63.]
34. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ*. 2008; 337: a2390.

* * *

本稿は, Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340: c332. doi: 10.1136/bmj.c332. の日本語訳である。
 翻訳と掲載にあたり, British Medical Journal (BMJ) Publishing Group より許可を得た。

CONSORT 2010 訳者解説

津谷喜一郎 (東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学)

2010年3月に公表されたこのCONSORT 2010は第3版である。改訂のたびに各項目の見直しがなされ、第1版(1996)の21項目、第2版(2001)の22項目を経て、第3版(2010)では25項目となった。

第2版と第3版の間にこの領域で起きた大きな出来事は、多くのCONSORT拡張版(extension)声明などが作成されたことである。大きく3つの方向に分けられる。第1に、ランダム化比較試験(RCT)そのものについて、クラスター割付け、非劣性・同等性、害の報告などについての声明、第2に、非薬物、鍼、ハーブなどの特異的な介入についての声明、第3に、診断、観察研究、さらにはシステマティック・レビューなどの2次研究など、RCTとは異なる研究デザインに関する声明、である。それらが第2版の各項目番号を参照しているために、今回は一部を除いて基本的な項目番号は同じままになっている。

これらは大きなファミリーとなりEquator Networkを構成している(www.equator-network.org)。なお上記の多くは日本語訳が書籍として入手可能である(中山健夫, 津谷喜一郎 編著. 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集. ライフサイエンス出版, 2008)。

今回、追加された3つの項目は興味深い。臨床試験を取り巻く環境の大きな変化が反映されている。23項目の臨床試験登録は、2004年以降世界で急速に普及し、日本でも2005年に開始されたUMIN-CTRはすでに4,000件以上を登録し、日本の他の2つの登録システムを含め、WHO-ICTRPからみることが出来る。24項目のプロトコル入手可能性は、プロトコルが遵守されず、本来とは異なった解析がなされる問題が顕在化したことに対応する。25項目の資金提供者は、研究資金の提供主体が試験結果に影響する、つまり企業資金の場合、企業に有利な結果が報告されやすい、または不利な結果が報告されにくい、というエビデンスに基づく。試験を取り巻く環境は、バイアスを許さない方向に向かっているといえる。

なお、わたしは第1版(1996)と第2版(2001)の日本語訳にも関わってきた。そこで個人的な経緯を若干

述べておこう。わたしはLancetの日本語広告ページのチェックを1995年から行っている。医学雑誌は全体として読まれるものであり、そこに含まれる広告の質もチェックすべきだというLancetの世界的な方針に基づくもので、恩師の東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学教授の佐久間昭先生が定年の際に引き継いだものだ。この作業のためLancetが毎週届く。JAMAやNEJMと比較して国際保健についての論文や記事が多く、以前WHOに勤務していたものにとっては興味深い。またイギリス流のユーモアが感じられるのもよい。

1996年にCONSORT声明の最初の版が目にとまり強い興味をもった。コクラン共同計画に関係して、日本の医学雑誌中のRCTのハンドサーチ(<http://jhes.umin.ac.jp>)や、漢方薬や鍼灸のランダム化比較試験のレビューなどを通して、そこで見つかる臨床試験が真のRCTなのかどうか判断がつかねることを多く経験していた。RCTとしての質と、RCTの報告の質は別のもので、後者をCONSORT声明にあるチェックリストとフローチャートを用いて改善しようというのは新鮮で、有力なツールになると感じた。

この声明はLancetだけではなく、他の複数の雑誌にも掲載された。当時は、JAMA日本版が発行されており(1980-2005, 毎日新聞社。なお1948-1958には医歯薬出版から発行。後継誌は「医学のあゆみ。'),そこに収載してもらった。第2版も同じくJAMA日本版に収載された。またwebsiteも立ちあげそこに掲載した。ただし日本での普及は遅く、2009年3月の日本医学雑誌編集者会議(JAMJE, <http://jams.med.or.jp/jamje/>)による、日本医学会の107の分科会への調査では、回答のあった104分科会の英文誌を含めて130誌のうちCONSORT声明を投稿規定にしているのは6誌のみであった。

臨床的疑問に答えを出すのにRCTを実施することは、医学の領域だけで普及しようとしてもあまり効果がなく、他の領域を含めてRCTの文化をつくるのが重要とわたしは考えている。そこで2006年から「学際領域における評価のデザイン」のシンポジウムを開催し、そこでの記録は本「薬理と治療」誌に「いろいろな

臨床試験のケースレポート：温泉のRCTから看護のSRまで」と題して連載されている。幸い好評なので、いずれ書籍化したいと思っている。

日本のRCT数を、医中誌データベース(1983-)の研究デザインの項でみると、準ランダム化比較試験を含めてRCTは2010年10月時点で約13,500存在する。1998年には他のデータベースを用いて約1万と推計され、そのうち1983年以前が約5,000であった(臨床薬理1999; 30(1): 189-90)。すると現時点で合計18,500, 2万弱ということになる。The Cochrane LibraryのCENTRALでは全世界のRCT数は約635,000件だから約3%だ。今後、CONSORT声明が日本でもさらに広く使われ、論文の質とRCTそのものの質が向上し、世界にも貢献することが望まれる。

なお、今回の訳の経緯についても述べておこう。当初、CONSORT事務局からback translationを要求してきた。だがこれには経費と時間がかかる。その後、中国語訳に関わった知人からback translationなしもありうるということを知り、事務局とも相談し今回はそうした。CONSORTのwebsiteをみると、フランスなどのようにチェックリストとフローチャートだけの訳のところもあるようだ。

原文は欧米の9誌に収載されているが、細部の構成などで若干異なるものがある。今回の日本語訳には、*British Medical Journal*を用いたが、チェックリストに「報告頁」の項がない。そこでこの日本語訳を使って報告や投稿するときのことを考え、その項を追加した。

あの治療の現在の位置づけは？

【慢性肝炎】

小柴胡湯

山川淳一¹⁾ 元雄良治²⁾

1)金沢医科大学総合内科学 講師 2)金沢医科大学腫瘍内科学 教授

フライマリ・ケアにおけるポイント

小柴胡湯は慢性肝炎に使用されていたが、一律的な漫然とした投与法から、副作用として間質性肺炎が報告され、肝硬変・肝がんおよび肝機能障害で血小板数 10万mm^3 以下(疑肝硬変)の患者には禁忌となっている。使用に当たり、間質性肺炎のマーカーであるKL6を投与前に測定し、間質性肺炎の有無を確かめることも大切である。インターフェロン(IFN)との併用も禁忌である。

漢方医学的には、体力が中程度の人の各種慢性疾患に用いられる。体力の極端に低下した、肝硬変非代償期の患者は漢方医学的にも禁忌となっている。体力・病期をよく考慮し適切に用いれば、小柴胡湯はB型、C型を問わず有用な薬剤である。漢方では慢性肝炎が進展すると、気虚や血虚などの虚証とともに、瘀血・湿熱・痰飲・腎虚などが複雑に絡んでくる。補気剤・補血剤を主として、活血剤・清熱利湿剤などを組み合わせて治療する。

I 慢性肝炎の現状

2010年6月16日に、トピックスとしてB型肝炎ウイルスによる急性肝炎について、慢性化しやすい欧米型が大幅に増えていることが、国立病院機構の調査で明らかになった。全国28カ所の国立病院では、1991～2009年の間にB型肝炎ウイルスによって急性肝炎を起こした患者547人に対し、ウイルスの遺伝子型検査を実施した。その結果、欧米型のgenotype(ジェノタイプ)Aであった患者は、1991～1996年は150人中9人(6%)、1997～2002年は123人中19人(15.4%)、2003～2009年は274人中108人(39.4%)と増加していることがわかった。一方、これまで日本で多かった従来型のgenotype Cは、90年代では80%以上を占めていたのに対し、40～50%に減少していたことが報告された¹⁾。

また、同時期に「肝炎対策基本法」成立に伴い設置された「肝炎対策推進協議会」の初会合が厚

生労働省にて開かれた。協議会は専門家や肝炎患者代表らで構成され、全国の自治体の肝炎対策や患者の現状などについて意見が交わされた。2011年11月までに複数回の会合を開いて意見を集約し、予防や検査、医薬品の研究開発など肝炎対策の推進を目的とした「肝炎対策基本指針」を策定する。現在、人口の約3%が肝炎ウイルスに感染している。これほどにまで蔓延してしまった理由は、母子感染や血液・体液の接触などの通常の感染のほかに、「過去の不適切な医療行為」、たとえば1人ごとに注射針と注射筒を取り替えずに行われた予防接種などにより感染してしまった可能性もある。肝細胞がんのほとんどはB型あるいはC型の肝炎ウイルスの持続感染が原因となる。

体内から肝炎ウイルスを駆除してしまえば、肝細胞がんになる危険性は少なくなる。抗ウイルス薬としてIFNと核酸アナログがあり、感染初期や

ウイルス量が少ないときは、肝炎ウイルスを消滅させることが可能となった。しかし、慢性化すると抗ウイルス療法の治療成績は悪くなり、肝炎患者の半数近くは抗ウイルス療法の効果が期待できないのが現状である。IFNや抗ウイルス薬などを組み合わせてウイルス駆除効果を高める新しい治療法が開発され、その効果は上がっているが、ま

だ決定的な治療法はない。ウイルス排除だけの治療戦略では限界が明らかになるにつれ、小柴胡湯を頻用していた時代は、時代を先取りしていたとも考えられる。

本稿では、慢性肝炎と小柴胡湯をめぐる問題を振り返り、慢性肝炎の正しい漢方治療のために知識を整理したい。

II IFN- α と小柴胡湯併用により副作用が生じたときの時代背景と漢方解説

1996年3月のイエローペーパー表紙に、「【警告】慢性肝炎における肝機能障害の改善の目的で投与された患者で間質性肺炎が起り重篤な転帰に至ることがある」と、「【禁忌】IFN- α を投与中の患者[間質性肺炎があらわれることがある。]」と記載され、慢性肝炎の治療は一変した。この「小柴胡湯事件」は朝日新聞の1面にも掲載され、100万人の日本人に投与されたともいわれている。その後、副作用の間質性肺炎に関して、1994年4月～1996年1月までの副作用企業報告の件数は66例であり、うち9例が死亡したとの報告がある。

これは、漢方薬は安全な薬剤であり、副作用はないという印象で使用していた医師に衝撃を与え

た。医療用漢方製剤(健康保険適応薬)のほとんどが肝炎に使用できる。肝炎に効果的な漢方薬はほかにもあるが、小柴胡湯だけが使われたことを考える必要がある。現代医学としての漢方薬の使い方、体質・症状などを考慮せず、慢性肝炎には小柴胡湯を使うと決めていたからである。小柴胡湯には7種類の生薬が配合されている。急性熱症に適するとして、江戸時代から使われている。また、C型肝炎などの肝機能障害に多く処方される。柴胡はサイコサポニンにステロイド様の作用があり、炎症に対して抗炎症的に作用する。したがって、各種の慢性炎症に対する万能薬として使用された。慢性肝炎や肝硬変の患者に対し、小柴

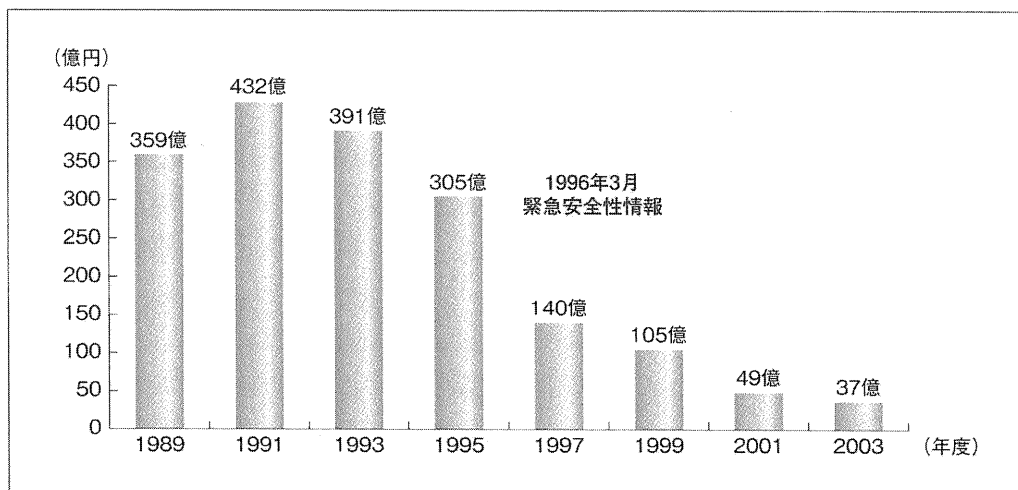


図1 小柴胡湯の生産額の推移

(厚生省健康政策局、厚生労働省医政局：薬事工業生産動態統計年報より)

胡湯を一律に投与し、その効果を期待する使い方がされた。西洋医薬品と同じような使い方をされたわけである。

問題となった薬剤性の間質性肺炎は、毒性反応によるものと、アレルギー性反応によるものに大別される。したがって、副作用は小柴胡湯だけではなく、免疫抑制剤や抗菌薬など多くの薬剤で報告されている。柴胡と黄芩の相互作用によるアレルギー反応ともいわれているが、詳細は不明である。

柴胡を含む漢方薬を柴胡剤と呼び、医療用薬だけで24種類ある。これらには警告が出ていないが、十分な注意が必要である。これをきっかけに小柴胡湯はIFNとの副作用情報が報道され、漢方医以外には頻用される薬剤ではなくなってしまった(図1)。本来、薬は東西を問わず正しい使われ方をして初めて有益であり、正しい使われ方をされなければ有害で、その被害者は患者である。

Ⅲ 現在の慢性肝炎の治療と漢方薬

① 抗ウイルス療法

IFNはC型肝炎ウイルスを排除できる唯一の薬剤である。IFN療法の治療効果は、感染しているC型肝炎ウイルスの遺伝子型と血液中のウイルス量に規定される。1型で100KIU/mL以上の高ウイルス量の症例は難治性であり、IFNを週3回、6ヵ月間注射する方法では、ウイルスが排除できるのは10%以下の患者だった。一方、遺伝子型が2型の症例や1型でも低ウイルス量の症例は、60%以上の症例でウイルスが排除できることがわかった。ただ、日本のC型慢性肝炎患者の約70%が1型でウイルス量の多い難治性の症例であり、IFN療法の治療効果の改善が課題だった。

リバビリン(RBV)をIFNと併用することで治療成績が改善することが明らかになり、2001年から週3回、6ヵ月間のIFN注射にRBVを併用する治療が行われている。この治療により、難治例でも20~30%の患者でウイルスの排除が可能となった。2003年12月より長時間作用型のペグインターフェロン(PEG-IFN)が導入され、週1回の投与で治療が可能となり、QOLと治療成績の向上が得られた。2004年12月からはPEG-IFNとRBVの併用も可能となった。難治例とされる1型・高ウイルス量の患者でも、PEG-IFNとRBVの併用療法を行うことで約50%の方からウイルスが除去でき

るようになった²⁾。

しかし、IFNは治療効果も高いが、副作用も多く、治療を中断しなければならない症例もある。そこで、漢方薬による副作用軽減可能な2つの症状を説明する。

a. インフルエンザ様症状

インフルエンザ様症状はIFN本来の作用で、どの製剤でも出現する。多くは、注射後に38℃以上の発熱と悪寒・戦慄を伴う。注射を続けると発熱は徐々に認めなくなる。頭痛や関節痛、倦怠感の症状を伴うこともある。

インフルエンザ様症状に麻黄湯

C型肝炎のIFN治療に漢方薬を併用したところ、劇的に副反応が緩和された報告がなされた。とくに麻黄湯が有効で、構成生薬の麻黄(ephedrae herba)がIL-6やIL-1 receptor antagonistを増加させ、症状を緩和するとの報告³⁾である。最近、この麻黄湯は、新型インフルエンザの流行で注目されたことは記憶に新しい。抗ウイルス薬のタミフルと同じ程度の症状軽減効果があるという研究結果が報告されている。

b. 血球減少

白血球減少と血小板減少はIFN投与により高頻度に見られ、とくに注意を要する副作用である。通

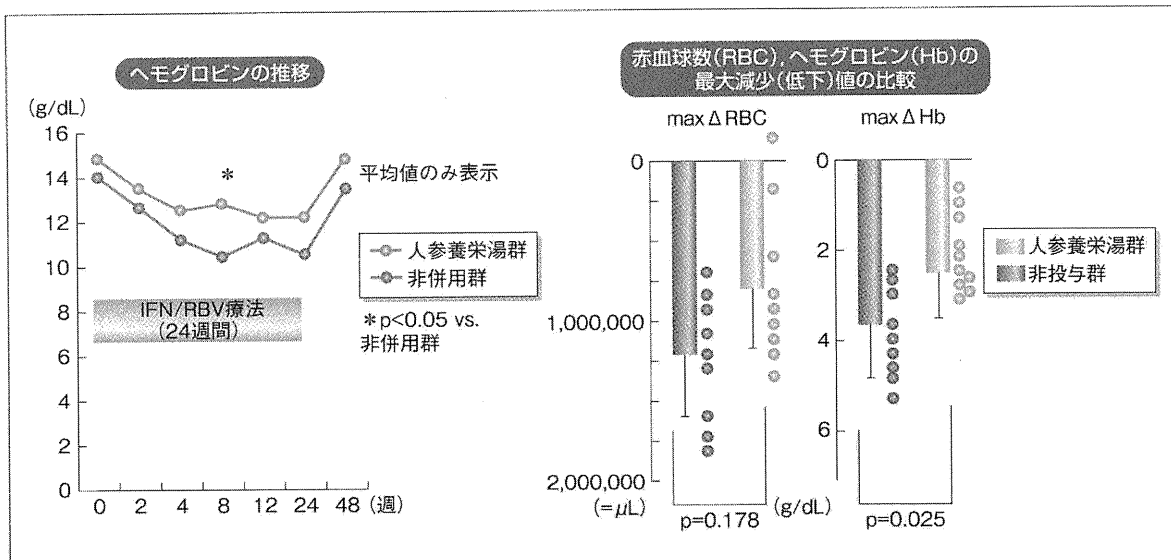


図2 人参養栄湯によるIFN/RBV療法中の貧血軽減効果

(文献4)より

常, IFN投与後1ヵ月頃までに最も低値となり, やや改善していく場合もある. 通常型のIFNよりPEG-IFNのほうが血球減少の副作用が強く出る. 血球減少によりIFNを減量しなければならない場合もあり, PEG-IFNの場合減量の基準が決められている.

IFNばかりでなく, RBVにも副作用がある. RBVを内服すると, 多くの症例で貧血が起こる. RBVが赤血球の膜の機弱화를誘発するからである.

う報告があり, IFN + RBV療法時の結果ではあるが, Hbの低下を軽減し, 減量または中止症例を減らす可能性を報告した.

② 肝庇護療法

肝炎の活動性を抑えるために, 現在, 内服薬であるウルソデオキシコール酸(UDCA)や, 十全大補湯・小柴胡湯などの漢方薬, 強力ミノファーゲンC (SNMC)が用いられている. 多羅尾らは⁶⁾「C型慢性肝疾患(慢性肝炎・肝硬変症)難治例に対して十全大補湯は第3の肝庇護剤になりえるか」という報告をしている. IFN療法で治療が完結しないC型慢性肝疾患のうち, 十全大補湯の適応となる疲労倦怠感または食欲低下を訴え, しかも従来のSNMC, UDCA, さらには両者の併用療法でもALT平均値が原則として80単位未満に下降しない67症例を対象とし, 十全大補湯のALT下降効果についてretrospectiveに検討したものである. 十全大補湯は, SNMC, UDCAにつぐC型慢性肝疾患に対する第3の肝庇護剤となる可能性が示唆された, と報告している.

肝炎に対する小柴胡湯の薬理作用は, 肝細胞のDNAの障害を引き起こす8-OHdGの産生抑制作

リバビリンによる貧血に人参養栄湯・十全大補湯

元雄ら⁴⁾は, 「IFN・RBV療法による貧血に対する人参養栄湯の軽減効果: ランダム化比較試験」において, 人参養栄湯の抗酸化作用による赤血球膜保護作用が推測され, 溶血性貧血防止の意義を想定し, C型慢性肝炎患者23例を無作為割り付けし, IFN/RBV療法における人参養栄湯併用の効果を検討した. 結果は, 抗ウイルス効果には有意差はないが, 有意な貧血軽減効果を認めた(図2). 人参養栄湯の併用は, その貧血軽減効果からC型慢性肝炎のIFN・RBV療法における補助療法として有用と報告している.

また, 坪内ら⁵⁾はPEG/RBV療法の副作用でとくに問題となる貧血に対して十全大補湯の併用を推奨している. 十全大補湯には骨髓の造血幹細胞の分画(増殖)を促進させるとい

用⁷⁾や肝線維化抑制作用⁸⁾を含め多岐にわたる。

関塚ら⁹⁾は、小柴胡湯(7.5g/日、分3)投与開始時より線維化マーカーを3年間の長期にわたり定期的に追跡できたC型慢性肝炎患者93例に関して、小柴胡湯の有用性を検討している。慢性活動性肝炎(CAH)、慢性持続性肝炎(CPH)ともに小柴胡湯投与によりALT値の低下を認め、CAHでは40%強の症例で線維化マーカーが正常化し、CPHではPPが69%、7Sコラーゲンが92%で正常化し、とくに有効であり、C型慢性肝炎による

肝線維化に対する抑制効果が期待される。

山内ら¹⁰⁾は、HBe抗原陽性B型慢性肝炎患者14例に対し、小柴胡湯単独(7.5g/日、分3)もしくは桂枝茯苓丸を加えて長期間投与したところ、10例(71.4%)にe抗原の陰性化(SN)、そのうち3例でe抗体へのセロコンバージョン(SC)を認めた。SNやSCに伴って、全例でトランスアミナーゼ値は正常化し、 γ グロブリン値なども徐々に正常化する例が多かった。小柴胡湯は、B型慢性肝炎患者においては、抗ウイルス効果も期待できる。

IV 漢方治療の現在の位置づけ

2009年11月11日、内閣の行政刷新会議の事業仕分けのなかで「漢方薬を健康保険適応から除外する」という案が出て、ワーキンググループ15人中11人が賛成した。しかし、わずか3週間の短い間で92万通を超える反対署名が集まった。国民医療において、いかに漢方薬が必須であるか再認識した。漢方医学が現代医療のなかで重要な役割を担う契機となったのは、健康保険で漢方製剤が使用できるようになったことであろう。1976年に数十種類の医療用漢方製剤がこの薬備基準に初めて収載され、現在では148処方上っている。この背景には、医療用漢方製剤の有効性・安全性が、西洋医学をベースとする多くの医師にも事実として認められ、定着化してきたことが考えられる。

2010年の日経メディカルの調査では、現在漢方薬を処方している医師は86.3%に上ることがわかった。漢方薬使用後に処方を中止した医師を含めると98.1%と、ほとんどの医師に漢方薬の処方経験があることが明らかになった。しかも、処方患者の20.2%は漢方単独処方、予想以上に漢方薬が使われていた。ただ一方で、エビデンスの不十分さに加え、漢方特有の診断法による使い方の難しさも指摘されるなど、漢方薬をめぐる今後の課題も浮き彫りになった。処方する際の診断法に

ついては、「西洋医学の診断」が47.8%と最も多かったが、「西洋医学診断を基本に漢方も考慮」との回答も36.1%に上り、何らかの漢方医学的診断に準じて処方が行われていることがわかった。しかし、44.5%は「あくまでも西洋薬の補完」としており、全体的には補完的な使い方が多い。今後の課題としては、「エビデンスの集積」を求める回答が62.4%と最も多かった。また、漢方薬の使い方が難しい理由に、西洋医学とは異なる特有の診断法があるとみられており、14.3%の医師は「漢方の現代医学的解釈」を課題にあげていた(図3)¹¹⁾。

漢方医学の問題点とされるエビデンス(科学的根拠)の立証は、日本だけの問題ではなくなってきた。アメリカでは国立衛生研究所(NIH)が年間数百億円規模の研究予算を投入し、エビデンスの立証や人体に作用する仕組みの解明に力を入れている。現在、世界保健機関(WHO)はICD(国際疾病分類)の改訂作業を進めている。ICDは世界保健の統計の基礎となる分類で、新しくできるICD-11に初めて伝統医学を盛り込む計画が動いている。現在でもなお伝統医学が医療の重要な位置を占めている国は多い。とくに、中国・韓国では、数多くの臨床家や科学者によって、臨床的・基礎的研究が進められている。日本の漢方の製剤技術

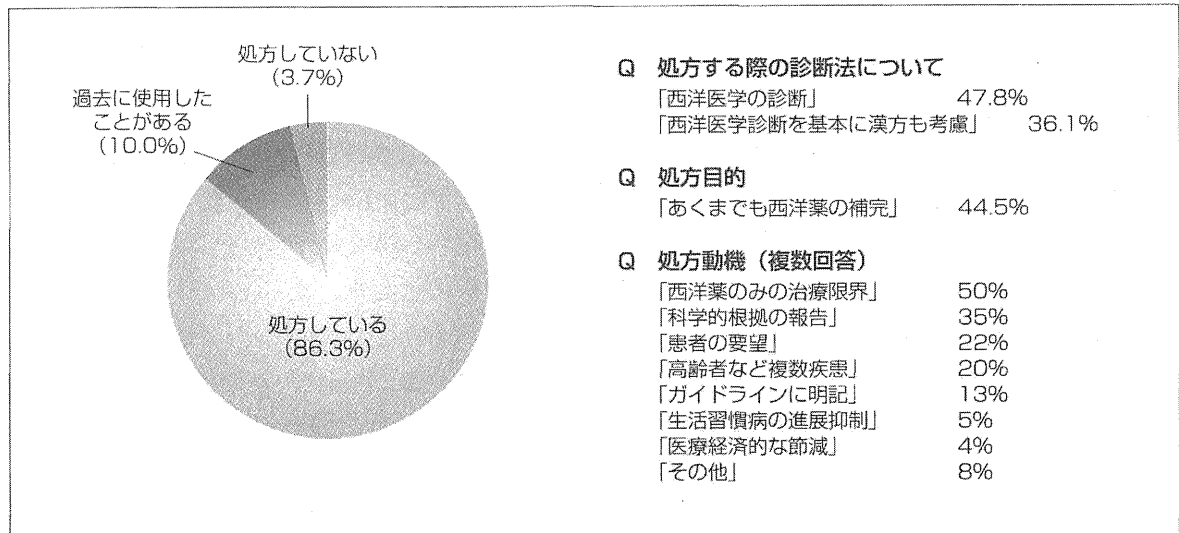


図3 医師による漢方の使用状況

(文献11)より

(生薬からエキス剤を作る技術)は世界でも群を抜いており、安全性や品質に対する信頼性は高い。

この技術力を生かせば今後、世界の伝統医学に大いに貢献できる。

おわりに

以上、慢性肝炎と小柴胡湯をめぐる問題から漢方の現状と展望まで述べたが、慢性肝炎の現代医学的な抗ウイルス療法の最新の情報に加えて、「慢性肝炎に小柴胡湯」という病名投与ではなく、きち

んと患者を診察し、最適の漢方処方のできるような臨床の実力が必要である。そのためにも、卒前・卒後の漢方医学教育の整備が急務となっている。



参考文献

- 1) 溝上雅史：国立病院機構肝疾患ネットワークの調査，2010年6月16日。
- 2) 厚生労働省：C型慢性肝炎難治症例に対するPEG-IFNおよびRIB併用療法における延長投与(72週投与)について。肝炎治療戦略会議報告書，2008。
- 3) Kainuma M, et al: The efficacy of herbal medicine (Kampo) in reducing the adverse effects of IFN-beta in chronic hepatitis C. Am J Chin Med, 30 (2-3) : 355-367, 2002.
- 4) Motoo Y, et al: Herbal medicine ninjinyoeito ameliorates ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. World J Gastroenterol, 11 (26) : 4013-4017, 2005.
- 5) Sho Y, 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 (12) : 1202-1204, 2004.
- 6) 多羅尾和郎, 他: C型慢性肝炎患(慢性肝炎・肝硬変症)難治例に対して十全大補湯は第3の肝庇護剤になりえるか。日本東洋医学雑誌61 (1) : 1-8, 2010。
- 7) Shiota G: Effects of Sho-saiko-to on hepatocarcinogenesis and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine formation. Hepatology, 35: 1125-1133, 2002.
- 8) Sakaida I, et al: Inhibitory effects of the herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) on cell proliferation and procollagen gene expressions in cultured rat hepatic stellate cells. J Hepatol, 29: 642-649, 1998.
- 9) 関塚永一, 他: C型慢性肝炎における小柴胡湯長期投与時の各種線維化マーカーの検討。診断と治療, 83: 579-586, 1995。
- 10) 山内 浩, 他: ウイルス肝炎を中心にB型およびC型慢性肝炎に対する漢方治療の臨床的検討。Prog Med, 13: 2873-2883, 1993。
- 11) 日経メディカル開発: 漢方薬使用実態・意識調査2010。日経メディカル, 2010年5月7日。

因が複雑に影響しているはずで、古典に記載された用法を現代に応用するには細心の注意が必要となる。ワインの産地と製造年にはこだわっても生薬は何でも同じというのは洒落にならない。エキス製剤では品質は安定しているはずだが、現行の指標物質が期待される薬効を反映しているかどうか今後の検証が必要であろう。

黒河内病院 室 賀 一 宏

新年を迎えて

皆様あけましておめでとうございます。昨年は父の病気で年が明け、いろいろと悩みながら公私とも慌ただしく過ぎた一年でした。皆様にはご心配をお掛けしましたが、幸い父は快方に向かつており、診療も再開し国際東洋医学会に向け気力も充実してきております。

私は気がつけば年男でもあり、もう迷っているような年齢ではありません。現実を直視すると、医師としても親としても難しい年代にさしかかっていると思います。地元での勉強会も2年を経過し、講義する難しさを実感しています。日々の臨床を真摯にこなし、少しずつでもレベルアップして、次の年男(還暦?)の時に元気でいられればと考えております。また、昨年は偶然参加した勉強会で高

校の同級生にも再会し、少しは良いこともありました。本年もよろしくお願いいたします。

金沢医科大学腫瘍内科学教授
集学的がん治療センター長 元 雄 良 治

現代漢方と不易流行

「現代漢方」と呼称することが許されるなら、この二十一世紀、二〇一〇年の念頭にあたり、新たな漢方の歴史を刻む若者が全国各地で生まれていることを医学教育の中で実感する。漢方のみでも西洋医学のみでもない、真の東西医学を融合した「現代漢方」の流れが確たるものになり、多くの賛同者を得る好機が到来したと思われる。

秋葉哲生先生は二〇〇五年に「現代漢方を考える」を薬事日報社から出版されているが、近著「活用自在の処方解説(ライフ・サイエンス社 二〇〇九年四月)」の牛車腎気丸の項で「今日の洋漢渾然となった医療状況を見越したような言葉である」と藤平健先生の「八味丸の証を構成する一要因に老人性白内障という一項目を加えても、必ずしも悪くはないのではなからうか。」という文章を引用しておられる(同書P二一九)。

時代を越えて変わらないものを基礎に、切れば血の出る現在進行形の状態に対応する漢方が「現代漢方」である。英

語では「contemporary」や「modern」よりも「current」の方が望ましいと思われる。フランス語の「courant」にあたるであろう。患者の病態の流れに水のように応じながら処方が変わる漢方診療を表すとも言えよう。まさに「上善は水の如し」に通ずるかもしれない。

今年も「不易流行」の言葉を噛み締め、常に最新の情報を得ながら、「変わらぬもの」と「変わるもの」をしっかり見据えて、自分の進むべき方向を決めていきたいものである。

千葉市・もり漢方内科クリニック 盛 克 己

漢方内科医師として、漢方医学の発展に

どう寄り添っていくか 謹賀新年

昨年11月、来年の予算編成を審議する、行政刷新会議事業仕分け作業部会で、医療用漢方製剤を健康保険から除外する、という案が提出されました。現在、多くの国民の健康に寄与している漢方薬の使用を制限する政策は、漢方医学が抹殺された明治時代の暴挙に匹敵する事柄です。それ以後、日本に漢方医学が復活するまで、約100年の年月を要し、日本漢方医学の灯を絶やさないうよう、奮闘してきた先

輩諸氏の血のにじむような努力をないがしろにする愚挙で有ります。昨今ようやく医学教育の中に漢方教育が取り入れられ、国民の健康に寄与する基盤整備が始まったばかりのこの時期に、時代に逆行するこのような愚挙は到底許すことはできません。漢方医学を推進してきた諸氏は、固い決意をもって、一致団結してこの暴挙を打ち砕く必要があります。

東亜医学協会の理事長であり、また日本東洋医学会会長である寺澤捷年先生の指導のもと、署名活動や国会議員に陳情するなど、我々の意見を表してきましたが、我々も日常の診療現場でも広く患者さん呼びかけ、漢方薬の保険削除に反対する国民的潮流を形成して行くことでは有りませんか。

一昨年ようやく漢方を標榜できる体制が整い、私は漢方内科医師として登録すると共に、もり漢方内科クリニックとして再出発いたしました。漢方医学・漢方治療を国民に定着させ、今回のような暴挙が二度と起きないようにするには、漢方医学の精度を一層高め、漢方治療の必要性・有効性・安全性・経済性を立証していかねばなりません。また、漢方内科医の私にとって、漢方医学的治療が「主」であり、西洋医学的治療は「補完」であります。しかし、西洋医学に立脚した医師は逆であります。どちらの立場であ

FEATURE ARTICLE

Traditional Japanese Medicine, Kampo: Its History and Current Status

Yoshiharu Motoo^{1,2}, Takashi Seki^{1,3} and Kiichiro Tsutani^{1,4}

ABSTRACT Traditional Japanese medicine, Kampo, is used by over 80% of medical doctors in Japan. Owing to its high quality and safety, Kampo has been integrated into modern medicine, and there are 345 randomized controlled trials using Kampo in Japan as of 2010. Although there are a number of articles in top journals about basic science research, we can find only small numbers of high-quality clinical evidence. Since undergraduate education on Kampo has been established, integrative approach with the balanced combination of modern medicine and Kampo is expected to generate good clinical evidence in the near future.

KEYWORDS Kampo, traditional medicine, evidence, randomized controlled trial, integrative medicine



Prof. Yoshiharu Motoo

The consumption per capita of herbal medicine in Japan may be the highest in the world⁽¹⁾. Traditional Japanese medicine is one of the traditional East Asian medicines (TEAM) as shown in Figure 1. According to the Web survey⁽²⁾ by the Japan Kampo Medicines Manufacturers Association (JKMA) during

the period from August 5, 2008 to September 12, 2008, 83.5% of 684 medical doctors answered that they were using Kampo⁽²⁾. However, many countries have difficulties in handling traditional medicine in their medical system partly due to the lack of evidence in clinical settings and partly due to the problems in safety and quality control. Why is Kampo so popular and well integrated into modern medicine in Japan? The authors would like to show how Kampo developed in Japan.

History

Before Meiji Restoration

Kampo was introduced to Japan from ancient China via Korea, or directly in the 5th century, together with Buddhism and other cultures. Kampo was first used in higher social classes, but since the 15th century it has provided general people natural material-based medicine. During Edo era, Japanese government kept an isolationism policy, and only the Dutch could trade with Japan only through the Dejima island, Nagasaki. "Abdominal diagnosis" was invented by Japanese Kampo practitioners, and the way of diagnosis and treatment was greatly developed. Tremendous cases of Kampo treatment were reported in the Japanese literatures.

After Meiji Restoration

The Meiji legislation decided that only those who mastered Western medicine were certified as medical doctors. Therefore, Kampo practitioners became uncertified professionals, and Kampo was eliminated from official medical education. Although there was resistance to this governmental decision, it was in vain. However, Kampo practice survived, and the Japan Society for Oriental Medicine (JSOM) was established in 1950. Since the coverage of Kampo by national health insurance started in 1967, Kampo has been recognized as an important medical approach in modern medicine (Figure 2).

Current Status

Clinical Practice

Kampo is used by approximately 85% of clinical practitioners in Japan, as mentioned above. National health insurance started to cover the clinical practice of Kampo in 1967, and the number of Kampo formulas greatly increased since 1976. At present, 148 formulas are covered by national health insurance. Although the

© The Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine Press and Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

1. The Japan Society for Oriental Medicine, Tokyo (105-0022), Japan; 2. Department of Medical Oncology, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa (920-0293), Japan; 3. Department of Traditional Asian Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai (980-8575), Japan; 4. Department of Drug Policy and Management, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo (113-0033), Japan

Correspondence to: Prof. Yoshiharu Motoo, Tel: 81-76-218-8284, Fax: 81-76-218-8283, E-mail: motoo@kanazawa-med.ac.jp

DOI: 10.1007/s11655-011-0653-y

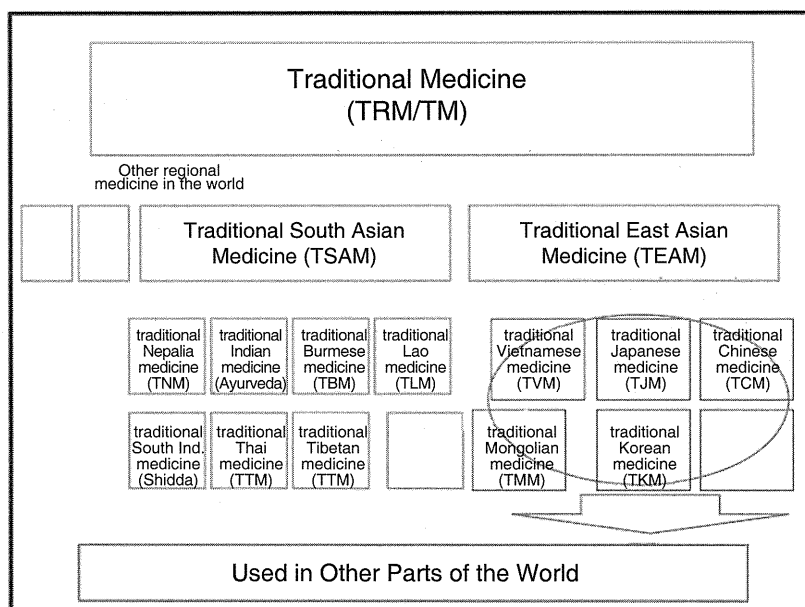


Figure 1. Positioning of Traditional East Asian Medicine

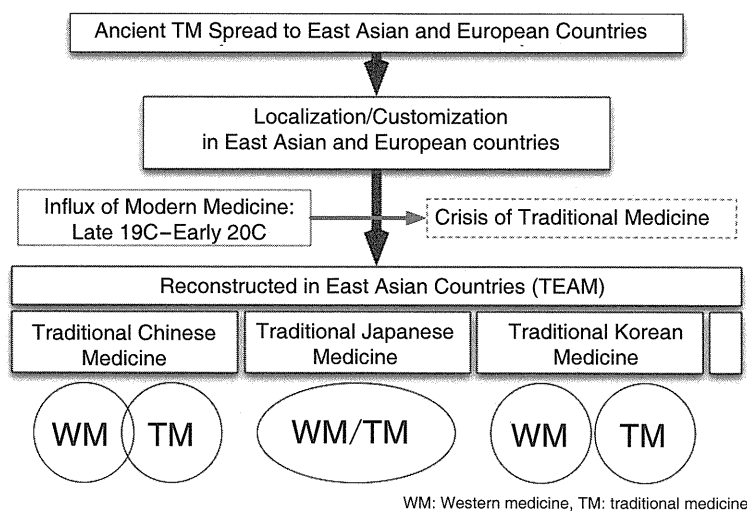


Figure 2. The History of Traditional East Asian Medicine

government sometimes tried to eliminate Kampo from the health insurance, such as in autumn 2009, the action was protested by approximately 920 000 Japanese citizens through volunteer signatures. Approximately 10% of Japanese clinical practice guidelines contain descriptions on Kampo. However, evidence-based descriptions with evidence levels and recommendation grades are seen only in 15.9% of the 44 clinical practice guidelines⁽³⁾. In addition, clinical practice guidelines in the People's Republic of China contain evidence-based descriptions in 7.1% of the 14 clinical practice guidelines⁽⁴⁾. Developers of clinical practice guidelines should recognize and search the evidence of Kampo and traditional medicine more accurately⁽⁵⁾.

Education

The Japanese government decided to introduce Kampo into medical education in 2001. Kampo education has been conducted at all of the 80 medical schools in Japan since 2005. Textbooks in both Japanese and English were published. The problem is the lack of university teachers who know Kampo well both basically and clinically.

Research

Recently basic research has greatly developed in Japan, and the accomplishments have been published in top journals. For example, rikkunshito prevents the decrease in plasma acyl-ghrelin levels⁽⁶⁾, and also

recovers the decreased expression of ghrelin receptor mRNA in the hypothalamus of cisplatin-treated rats⁽⁷⁾.

Perspectives

Although it is hard to say that Kampo is used worldwide, Kampo is greatly integrated in modern medicine in Japan owing to its quality and safety, and to the national health insurance system. Especially extracted granules for ethical use are very suitable for clinical trials because of their quality, and many randomized controlled trials are expected to generate evidence as published in Evidence Reports of Kampo Treatment 2010 (EKAT 2010: 345 randomized controlled trials) by the Special Committee for Evidence-Based Medicine, the Japan Society for Oriental Medicine⁽⁸⁾. It would not be necessary to mention that those clinical trials should follow the CONSORT (CONsolidated Standards of Reporting Trials) statement, which was revised in 2010⁽⁹⁾.

REFERENCES

1. Tsutani K. The evaluation of herbal medicines: an east Asian perspective. In: Lewith GT, Aldridge D, eds. *Clinical research methodology for complementary therapies*. London: Hodder & Stoughton;1993:365-393.
2. http://www.nikkankyo.org/topix/news/091209_ad/enquete.pdf
3. Motoo Y, Arai L, Hyodo I, Tsutani K. Current status of Kampo (Japanese herbal) medicines in Japanese clinical practice guidelines. *Complement Ther Med* 2009;17:147-154.
4. Chen KJ, Jiang YR. Current status and problems in developing clinical guidelines for Chinese medicine and integrative medicine. *J Chin Integr Med* 2009;7:301-305.
5. Lai SL, Wu DR, Lao YR. Scientific principles and rigorous processes should be followed in developing clinical guidelines for therapeutic interventions of integrative medicine. *Chin J Integr Med* 2008;14:3-5.
6. Takeda H, Sadakane C, Hattori T, Katsurada T, Ohkawara T, Nagai K, et al. Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT₂ receptor antagonism. *Gastroenterology* 2008;134:2004-2013.
7. Yakabi K, Kurosawa S, Tamai M, Yuzurihara M, Nahata M, et al. Rikkunshito and 5-HT_{2C} receptor antagonist improve cisplatin-induced anorexia via hypothalamic ghrelin interaction. *Regul Pept* 2010;161:97-105.
8. <http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/ere/pdf/EKATE2010.pdf>
9. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med* 2010;7:e1000217.

(Received November 15, 2010)

Edited by WANG Wei-xia

Statement

The article titled "Anticancer Effects of HESA-A: An Herbal Marine Compound" was published in *Chin J Integr Med* 2010;16(4):366-367. The authors' affiliation address was changed during the period of proof reading and publication of manuscript, the affiliation should be corrected to "Tehran University of Medical Sciences" instead of "Medical Sciences/University of Tehran".

A systematic review of nonrandomized controlled trials on the curative effects of aquatic exercise

Hiroharu Kamioka¹
 Kiichiro Tsutani²
 Yoshiteru Mutoh³
 Hiroyasu Okuizum⁴
 Miho Ohta⁵
 Shuichi Handa⁴
 Shinpei Okada⁶
 Jun Kitayuguchi⁷
 Masamitsu Kamada⁷
 Nobuyoshi Shiozawa⁸
 Sang-Jun Park⁴
 Takuya Honda⁴
 Shoko Moriyama⁴

¹Faculty of Regional Environment Science, Tokyo University of Agriculture, Tokyo, Japan; ²Department of Drug Policy and Management, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, ³Department of Physical and Health Education, Graduate School of Education, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; ⁴Mimaki Onsen (Spa) Clinic, Tomi City, Japan; ⁵Laboratory of Aqua, Health, and Sports Medicine, ⁶Physical Education and Medicine Research Foundation, Nagano, Japan; ⁷Physical Education and Medicine Research Center Unnan, Unnan City, Japan; ⁸Department of Longevity and Social Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

Correspondence: Hiroharu Kamioka
 Faculty of Regional Environment
 Science, Tokyo University of Agriculture,
 1-1-1 Sakuragaoka, Setagaya-ku,
 Tokyo 156-8502, Japan
 Tel/fax +81 3 5477 2587
 Email h1kamiok@nodai.ac.jp

Background: The objectives of this review were to integrate the evidence of curative effects through aquatic exercise and assess the quality of studies based on a review of nonrandomized controlled trials (nRCTs).

Methods: Study design was a systematic review of nonrandomized controlled trials. Trials were eligible if they were nonrandomized clinical trials. Studies included one treatment group in which aquatic exercise was applied. We searched the following databases from 2000 up to July 20, 2009: MEDLINE via PubMed, CINAHL, and Ichushi-Web.

Results: Twenty-one trials met all inclusion criteria. Languages included were English (N = 9), Japanese (N = 11), and Korean (N = 1). Target diseases were knee and/or hip osteoarthritis, poliomyelitis, chronic kidney disease, discomforts of pregnancy, cardiovascular diseases, and rotator cuff tears. Many studies on nonspecific disease (healthy participants) were included. All studies reported significant effectiveness in at least one or more outcomes. However results of evaluations with the TREND and CLEAR-NPT checklists generally showed a remarkable lack of description in the studies. Furthermore, there was the problem of heterogeneity, and we were therefore not able to perform a meta-analysis.

Conclusion: Because there was insufficient evidence on aquatic exercise due to poor methodological and reporting quality and heterogeneity of nRCTs, we were unable to offer any conclusions about the effects of this intervention. However, we were able to identify problems with current nRCTs of aquatic exercise, and propose a strategy of strengthening study quality, stressing the importance of study feasibility as a future research agenda objective.

Keywords: aquatic exercise, systematic review, nonrandomized controlled trials

Introduction

Over the years, aquatic exercise has been known as pool therapy, hydrotherapy, and sometimes in earlier literature, as balneotherapy.¹ Exercise in warm water, usually termed hydrotherapy or aquatic therapy, is a popular treatment with a pain relief effect for many patients with painful neurologic or musculoskeletal conditions.² The warmth and buoyancy of water may block nociception by acting on thermal receptors and mechanoreceptors, thus influencing spinal segmental mechanisms.^{3,4} In addition, the warmth may enhance blood flow, which is thought to help in dissipating algogenic chemicals, and it may facilitate muscle relaxation. The hydrostatic effect may also relieve pain by reducing peripheral edema⁵ and by dampening sympathetic nervous system activity.⁶

Recent reports have demonstrated the effectiveness of comprehensive health education, including lifestyle education and exercise in combination with spa bathing,

for male white-collar workers,⁷ and middle-aged and elderly people.^{8,9}

It is well known in research design that evidence grading is highest for a systematic review (SR) with meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). In “the recent review (summary)¹⁰ of the SRs of RCTs”, it was reported that there were three SRs^{1,2,11} that included meta-analyses of RCTs on aquatic exercise. Bartels et al¹ reported that aquatic exercise had some beneficial short-term effects for patients with hip and/or knee osteoarthritis. Hall et al² reported that aquatic exercise had a small post-treatment effect in relieving pain compared with no treatment for patients with neurologic and musculoskeletal diseases, but there were no differences in pain relieving effects between aquatic and land exercise. Pittler et al¹¹ suggested that spa exercise may be effective for treating patients with chronic low back pain. However, we did not find any SRs of RCTs in which physical (eg, cardiovascular fitness) or psychological (eg, depression) effects were the primary outcome measurements.

An RCT is initially very difficult to execute and contains etiological issues, while the design of a non-RCT (nRCT) is easy to implement compared with an RCT. Although many studies have reported the curative effects of locomotrium diseases through aquatic exercise, there have been no systematic reviews of the evidence based on nRCTs. The objective of this study was to integrate the evidence from nRCTs on the curative effects through aquatic exercise for various diseases, and to assess the quality of those trials.

Methods

Criteria for considering studies included in this study

Studies were eligible if they were nRCTs and included one treatment group in which curative aquatic exercise was applied. Any type of aquatic exercise for cure and not for sports (eg, swimming) was permitted. The use of medication, alternative therapies, or lifestyle changes was described, and had to have been comparable in the group studies. There was no restriction on language.

Search methods for identification of studies

We searched the following databases from 2000 up to July 20, 2009: MEDLINE via PubMed, CINAHL, Web of Science, and Ichushi-Web (in Japanese). The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) recommended uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical

journals in 1993. We selected articles published on and after 2000 because it appeared that the ICMJE recommendation had been adopted by the relevant researchers and had strengthened the quality of reports.

All searches were performed by two specific searchers (hospital librarians) who were qualified in medical information handling, and who were sophisticated in clinical trial research.

Search strategies

The search strategies contained the following elements and terms for all databases:

- I: Search “aquatic exercise” or “water exercise”
- II: Search “water gymnastic” or “water aerobics” or “pool exercise” or “pool therapy” or “aerobic aquatics” or aquatics
- III: Search “exercise therapy”[MeSH] and “water”[MeSH]
- IV: Search “water-based exercise”[All Fields] or “water-based training”[All Fields] or “aquatic therapy”[All Fields] or “aquatic physical therapy”[All Fields] or “water training”[All Fields] or “water-gymnastics”[All Fields]
- V: Search I or II or III or IV Limits: Publication Date from January 1, 2000 to 2009
- VI: Search I or II or III or IV Limits: Publication Date from January 1, 2000 to 2009, Randomized Controlled Trial
- VII: Search V not VI.

Only keywords about intervention were used for the searches. First, titles and abstracts of identified published articles were reviewed to determine the relevance of the articles. Next, references in relevant studies and identified nRCTs were screened.

2000 is the year the CONSORT Statement became available on the Internet. The CONSORT Statement was created in the mid-1990s for improving the quality of RCTs. Because of the impact of the Internet, the quality of RCTs has improved since 2000.

Reference checking, hand-searching and others

We did not check the references of included studies, perform any hand-searching, or contact any institutions, societies, or specialists known to have expertise in aquatic exercise, or authors of included studies to identify any additional published or unpublished data.

Selection of trials

To make the final selection of studies for the review, all criteria were applied independently by two authors (JK and NS) to

the full text of articles that had passed the first eligibility screening (Figure 1). Disagreements and uncertainties were resolved by discussion between the review authors.

Studies were selected when 1) the design was an nRCT and 2) one of the interventions was a form of aquatic exercise. Curative effects were used as a primary outcome measure. Trials that were excluded are presented with reasons for exclusion (Appendix 1).

Quality assessment and summary of studies

To ensure that variation was not caused by systematic errors in the study design or execution, two review authors (MK and HK) independently assessed the quality of articles. A full quality appraisal of these papers was made using the TREND statement checklist¹² and CLEAR-NPT checklist,¹³ developed to assess the methodological quality of nRCTs

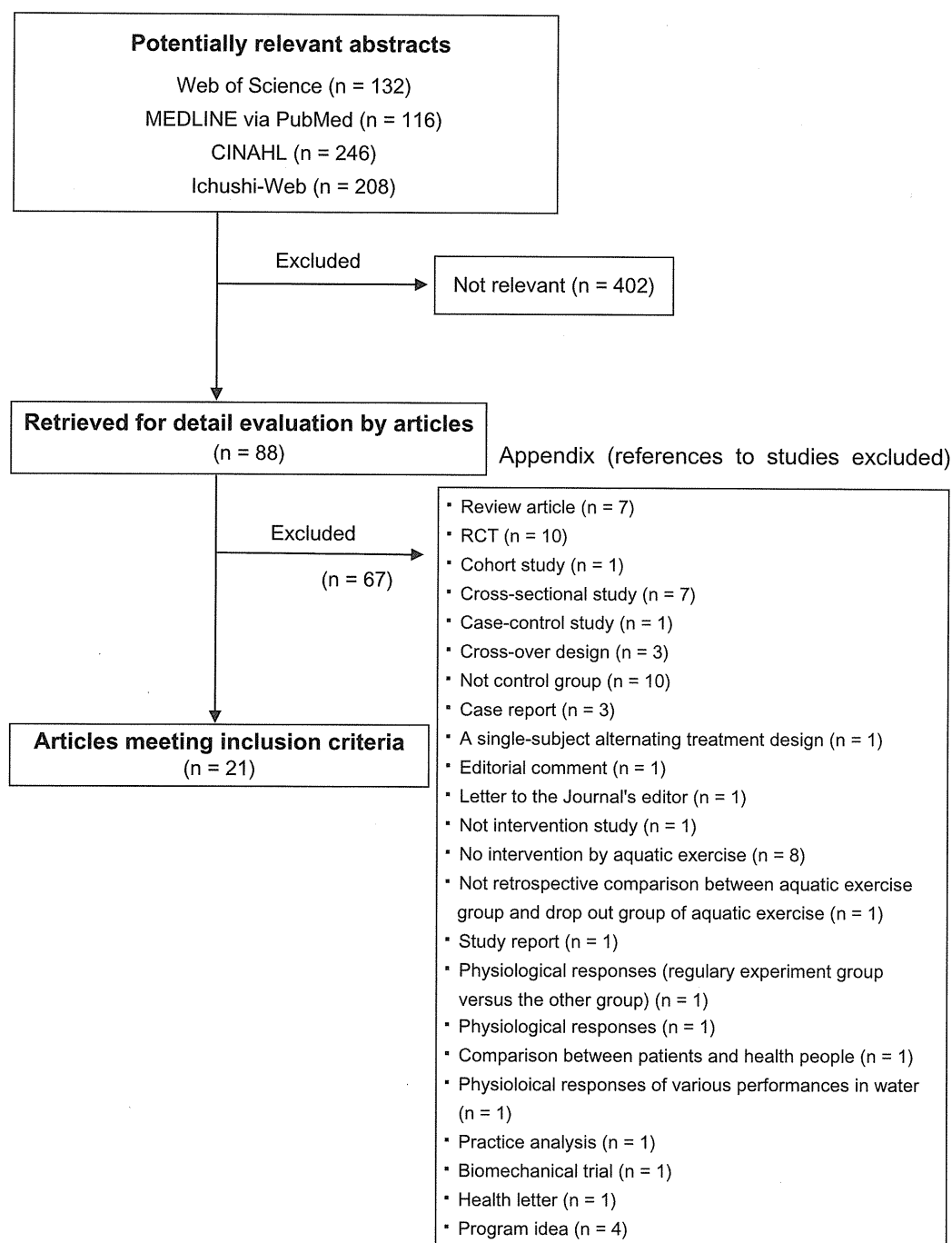


Figure 1 Flowchart of trial process.

Abbreviation: RCT, randomized controlled trial.

and nonpharmacological trials, respectively. Disagreements and uncertainties were resolved by discussion between the review authors.

For meta-analysis preparation, the target objects and main outcomes in each study were examined. We found that there were various kinds of target diseases in the studies reviewed: healthy young students, middle-aged or elderly people, or people with a certain disease. In addition, the studies were heterogeneous, and the main outcomes varied. Moreover, the quality of most studies was low according to the checklist results, and such low-quality studies were excluded from the analysis based on the Cochrane Review.¹ We could not perform a meta-analysis since no variable was eligible.

One review author (HK) selected the summary from each of the structured abstracts.

Benefit, harm, and withdrawals

The GRADE Working Group¹⁴ reported that the balance between benefit and harm, quality of evidence, applicability, and the certainty of the baseline risk were all considered in judgments about the strength of recommendations. Adverse events, withdrawals, and the cost for intervention were especially important information for researchers and users of clinical practice guidelines, and we presented this information with the description of each article.

Results

Study characteristics

The literature searches included 402 potentially relevant articles (Figure 1). Abstracts from those articles were assessed and 88 papers were retrieved for further evaluation (checks for relevant literature). Sixty-seven publications were excluded because they did not meet the eligibility criteria (see Appendix 1). Twenty-one trials^{15–35} met all inclusion criteria (Table 1). The languages of the eligible publications were English (N = 9), Japanese (N = 11), and Korean (N = 1). Target diseases were knee and/or hip osteoarthritis,^{19,24,28} poliomyelitis,¹⁵ chronic kidney disease,²¹ discomforts of pregnancy,³⁰ cardiovascular diseases,³³ and rotator cuff tears.³⁵ Many studies^{16–18,20–23,25–27,29,31,32,34} on nonspecific disease (healthy participants) were included (Table 2). All studies reported significant effectiveness in one or more outcomes. In particular, many studies reported that aquatic exercise had a significant effect on pain relief and outcome measurements for locomotor diseases.^{15,19,24,28,35} These intervention periods ranged from 2 weeks to 12 months. These reflected the difficulty of maintaining long-term participation

in each intervention trial. Whatever the case, the long-term effects are not clear.

Withdrawals and adverse events

Withdrawals (dropouts) were reported in five studies,^{24,28,29,32,34} and adverse events were reported in four studies (Table 2). There were three studies^{15,19,35} that reported ‘nothing’ on adverse events, and one study²⁸ reported a slipping accident on the poolside (details of the injury were unclear). Other studies did not provide information on withdrawals or adverse events.

Intervention costs

A description of intervention costs was included in only one trial,³⁰ but the summary of that trial did not describe the costs (Table 2).

Quality assessment

We evaluated 21 items from the TREND checklist in more detail (Table 3). This assessment evaluated the quality of how the main findings of the study were summarized in the written report. A lack of description was noteworthy for the studies in general. The items for which the description rate was less than 30% were as follows: “information on how units were allocated to interventions (23.8%)”; “how sample size was determined and, when applicable, explanation of any interim analyses and stopping rules (23.8%)”; “method used to assign units to study conditions, including details of any restriction (19.0%)”; “inclusion of aspects employed to help minimize potential bias induced due to non-randomization (4.8%)”; “whether or not participants, those administering the interventions, and those assessing the outcomes were blinded to study condition assignment; if so, statement regarding how the blinding was accomplished and how it was assessed (14.3%)”; “if the unit of analysis differs from the unit of assignment, the analytical method used to account for this (9.5%)”; “statistical methods used for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analysis (9.5%)”; “methods for imputing missing data, if used (14.3%)”; “flow of participants through each stage of the study: enrollment, assignment, allocation and intervention exposure, follow-up, analysis (19.0%)”; “dates defining the periods of recruitment and follow-up (14.3%)”; “baseline comparisons of those lost to follow-up and those retained, overall and by study condition (9.5%)”; “comparison between study population at baseline and target population of interest (4.8%)”; “indication of whether the analysis strategy was ‘intention to treat’ or, if not, description of how noncompliers were treated in the

Table 1 Summary of articles based on structured abstracts

Article	Year	Title	Aim/objective	Setting/place	Participants	Detail and period of intervention	Main and secondary outcomes	Main results	Conclusion
Willén et al ¹⁵	2001	Dynamic water exercise in individuals with late poliomyelitis	To evaluate the specific effects of general dynamic water exercise on individuals with late effects of poliomyelitis	A university hospital department	Twenty-eight individuals with late effects of polio, 15 (7 men, 8 women) assigned to the TG and 13 (9 men, 6 women) to the CG. The mean age was 51 years (range, 22–65 years) for the TG and 49 years (range, 28–59 years) for the CG	A 40-minute general fitness training session in warm (33°C) water twice a week. The average training period was 5 months	Peak load, peak work load, peak oxygen uptake, peak HR, muscle function in knee extensors and flexors, and pain dimension of the NHP	The exercise did not influence the peak work load, peak oxygen uptake, or muscle function in knee extensors compared with the controls. However, a decreased HR at the same individual work load was seen, as well as significantly lower distress in the dimension pain of the NHP	A program of nonswimming dynamic exercises in heated water has a positive impact on individuals with late effects of polio, with a decreased HR at exercise, less pain, and a subjective positive experience. The program was well tolerated (no adverse effects were reported) and can be recommended for this group of individuals
Ebisu et al ¹⁶	2001	Effectiveness of serum lipids on spa-walking	To examine the effect of spa walking on serum lipids	A spa pool	Spa walking group consisted of five healthy female students who did not have an exercise regime (21.3 ± 0.7 years). Nonwalking group consisted of five females who did not have an exercise regime (22.1 ± 0.2 years)	Walking in a spa pool three times a week (30 minutes at a time) for 10 weeks	Serum lipids (TC, HDL-C, LDL-C, triglycerides) and energy intake	In the exercise group, a significant increase of HDL-C was seen. A group comparison was not conducted	Spa walking can improve HDL-C value, though the detailed mechanism for HDL-C increase is unclear
Aoba et al ¹⁷	2001	The effects of enforcement water exercise class on hypotensive elderly subjects	To examine the effect of 8 weeks of water exercise on blood pressure in 133 elderly subjects	A heated pool	One hundred elderly people (29 males and 71 females, aged 59.1 ± 10.0 years) who participated in the water exercise program and 30 elderly people (17 men and 13 women, aged 57.0 ± 12.5 years) who didn't have fitness regimes	The exercise group trained for 8 weeks with two 90-minute programs per week. Each program consisted of stretches and cool down on land, and walking, stretching, resistance training, and aerobic exercise in water	Blood pressure	In elderly subjects, significant improvements of SBP or DBP and blood pressure were shown among the subjects in the elderly group. However, obese subjects showed no significant change	The present study suggested that blood pressure value would improve with water exercise and recognition of health for elderly subjects who participated in the water exercise program

(Continued)

Table I (Continued)

Article	Year	Title	Aim/objective	Setting/place	Participants	Detail and period of intervention	Main and secondary outcomes	Main results	Conclusion
Yamada et al ¹⁸	2002	Effects of water-based well-rounded exercise on vital age and physical fitness in older adults	To determine the effects of water-based exercise training on the VA of older adults	No description	Thirty-nine volunteers were randomly divided into an exercise group (8 males and 13 females aged 69 ± 4 years) and control group (5 males and 11 females aged 68 ± 4 years)	The exercise group participated in a 12-week water-based exercise program, 70 minutes/day, and 3 days/week; the control group continued their normal lives	VA based on age and various physical fitness tests	Significant lowering in VA was noted in the exercise group, and no significant changes were observed in the control group	Water-based exercise is an effective measure to lowering VA, thus improving the overall physical fitness in the elderly
Murai et al ¹⁹	2002	Exercise therapy for osteoarthritis of the knee – preliminary study of water exercise	To compare the effects of aquatic exercise training and land exercise on patients with slight knee OA	No description	Aquatic exercise group consisted of 16 females aged 49.7 years on average. Land exercise group consisted of 6 females aged 53.5 years on average	Once per week for 10 weeks on average. Voluntary exercise was permitted. Aquatic exercise included walking in the water, balancing exercises and cool down. Land exercise included stretching, resistance training, balancing exercises, ergometer exercise and icing	Body fat, VAS, JOA knee score, and isometric knee extension force	There was no significant difference in weight and body fat. VAS, JOA score and COP sway were significantly decreased or improved by aquatic exercise. They improved by land exercise, although not significantly. Knee extension force was improved in both groups. Significance level was higher in aquatic exercise group	Knee pain, JOA, muscle force and COP were significantly improved in the aquatic exercise group. Only muscle force was improved in land exercise group. Aquatic exercise was more effective than land exercise in patients with slight OA
Igarashi et al ²⁰	2002	Health effect of aquatic exercise therapy using a hot spring	To examine the health effect of aquatic exercise therapy with a hot spring for people who are not athletes	A city hot spring pool	The aquatic exercise group consisted of an aquatic exercise class for 13 females for 2 years (56–70 years). The nonaquatic exercise group consisted of 7 females who did not have an exercise regime (60–75 years)	Stretching and balance training was included. 45 minutes a week for 4 months	Physical characteristics (height, weight, body fat, blood pressure), muscle volume, VO ₂ max, physical flexibility were examined at the beginning and end of the intervention.	In the exercise group, significant reduction of weight and minimum blood pressure were seen. A group comparison was not conducted	The intervention period (4 months) and frequency (once a week) might not be enough to improve health