

- the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group," *Supportive Care in Cancer*, vol. 13, no. 10, pp. 797–805, 2005.
- [41] M. J. Edelman, "Gemcitabine and carboplatin regimens in advanced non-small-cell lung cancer: focus on randomized phase III trials," *Clinical Lung Cancer*, vol. 4, pp. 40–44, 2003.
- [42] A. D. Seidman, J. O'Shaughnessy, and J.-L. Misset, "Single-agent capecitabine: a reference treatment for taxane-pretreated metastatic breast cancer?" *Oncologist*, vol. 7, no. 6, pp. 20–28, 2002.
- [43] C. Nicolaides, M. A. Dimopoulos, E. Samantas et al., "Gemcitabine and vinorelbine as second-line treatment in patients with metastatic breast cancer progressing after first-line taxane-based chemotherapy: a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group," *Annals of Oncology*, vol. 11, no. 7, pp. 873–875, 2000.
- [44] N. Ami, K. Okamoto, and H. Oshima, "Analgesic effect of magnetic stimulation on paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain in mice," *Brain Research*, vol. 21, pp. 24–29, 2012.
- [45] C. Tofthagen, J. Overcash, and K. Kip, "Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy," *Supportive Care in Cancer*, vol. 20, no. 3, pp. 583–589, 2012.
- [46] M. H. Cohen, P. Cortazar, R. Justice, and R. Pazdur, "Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC)," *Oncologist*, vol. 15, no. 12, pp. 1352–1358, 2010.
- [47] C. Tofthagen, "Patient perceptions associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy," *Clinical Journal of Oncology Nursing*, vol. 14, no. 3, pp. E22–E28, 2010.
- [48] E. K. Joseph and J. D. Levine, "Comparison of oxaliplatin- and cisplatin-induced painful peripheral neuropathy in the rat," *Journal of Pain*, vol. 10, no. 5, pp. 534–541, 2009.
- [49] S. R. McWhinney, R. M. Goldberg, and H. L. McLeod, "Platinum neurotoxicity pharmacogenetics," *Molecular Cancer Therapeutics*, vol. 8, no. 1, pp. 10–16, 2009.
- [50] F. V. Piantadosi, F. Caputo, G. Mazzarella et al., "Gemcitabine, ifosfamide and paclitaxel in advanced/metastatic non-small cell lung cancer patients: a phase II study," *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 61, no. 5, pp. 803–807, 2008.
- [51] Y.-M. Chen, R.-P. Perng, J.-F. Shih, C.-M. Tsai, and J. Whang-Peng, "Chemotherapy for non-small cell lung cancer in elderly patients," *Chest*, vol. 128, no. 1, pp. 132–139, 2005.
- [52] D. A. Anthony, M. J. McKean, J. T. Roberts et al., "Bleomycin, vincristine, cisplatin/bleomycin, etoposide, cisplatin chemotherapy: an alternating, dose intense regimen producing promising results in untreated patients with intermediate or poor prognosis malignant germ-cell tumours," *British Journal of Cancer*, vol. 90, no. 3, pp. 601–606, 2004.
- [53] G. Oliverio, D. Canuti, A. Tononi et al., "Paclitaxel efficacy and tolerability in second-line treatment of refractory and relapsed ovarian cancer patients," *Journal of Chemotherapy*, vol. 11, no. 4, pp. 301–305, 1999.
- [54] J. P. Guastalla, E. Pujade-Lauraine, B. Weber et al., "Efficacy and safety of the paclitaxel and carboplatin combination in patients with previously treated advanced ovarian carcinoma. A multicenter GINECO (Group d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens) phase II study," *Annals of Oncology*, vol. 9, pp. 37–43, 1998.
- [55] L. M. Schuchter, "Exploration of platinum-based dose-intensive chemotherapy strategies with amifostine (Ethyol®)," *European Journal of Cancer Part A*, vol. 32, supplement 4, pp. S40–S42, 1996.
- [56] W. Grisold, G. Cavaletti, and A. J. Windebank, "Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention," *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 4, pp. 45–54, 2012.
- [57] S. Ushio, N. Egashira, H. Sada et al., "Goshajinkigan reduces oxaliplatin-induced peripheral neuropathy without affecting anti-tumour efficacy in rodents," *European Journal of Cancer*, vol. 48, pp. 1407–1413, 2012.
- [58] M. Nishioka, M. Shimada, N. Kurita et al., "The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen," *International Journal of Clinical Oncology*, vol. 16, no. 4, pp. 322–327, 2011.
- [59] X. Hu, J. Sato, G. Bajotto et al., "Goshajinkigan (Chinese herbal medicine niu-che-sen-qi-wan) improves insulin resistance in diabetic rats via the nitric oxide pathway," *Nagoya Journal of Medical Science*, vol. 72, no. 1-2, pp. 35–42, 2010.
- [60] T. Kono, N. Mamiya, N. Chisato et al., "Efficacy of goshajinkigan for peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in patients with advanced or recurrent colorectal cancer," *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2011, Article ID 418481, 7 pages, 2011.
- [61] B. Qin, M. Nagasaki, M. Ren et al., "Gosha-jinki-gan (a Herbal Complex) corrects abnormal insulin signaling," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 1, pp. 269–276, 2004.
- [62] Y. Nagaki, S. Hayasaka, Y. Hayasaka et al., "Effects of Goshajinkigan on corneal sensitivity, superficial punctate keratopathy and tear secretion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus," *American Journal of Chinese Medicine*, vol. 31, no. 1, pp. 103–109, 2003.
- [63] X. Hu, J. Sato, Y. Oshida, M. Xu, G. Bajotto, and Y. Sato, "Effect of Gosha-jinki-gan (Chinese herbal medicine: Niu-Che-Sen-Qi-Wan) on insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 59, no. 2, pp. 103–111, 2003.
- [64] Y. Suzuki, K. Goto, A. Ishige, Y. Komatsu, and J. Kamei, "Antinociceptive effect of Gosha-jinki-gan, a Kampo medicine, in streptozotocin-induced diabetic mice," *Japanese Journal of Pharmacology*, vol. 79, no. 2, pp. 169–175, 1999.
- [65] M. Nishizawa, W. H. F. Sutherland, and H. Nukada, "Gosha-jinki-gan (herbal medicine) in streptozocin-induced diabetic neuropathy," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 132, no. 2, pp. 177–181, 1995.
- [66] M. Tawata, A. Kurihara, K. Nitta, E. Iwase, N. Gan, and T. Onaya, "The effects of Goshajinkigan, a herbal medicine, on subjective symptoms and vibratory threshold in patients with diabetic neuropathy," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 26, no. 2, pp. 121–128, 1994.
- [67] T. Takashima, "Application of Goshajinkigan to the peripheral neuropathy of paclitaxel in a breast cancer," *Clinical Cancer Research*, vol. 51, pp. 58–59, 2005.
- [68] T. Yamamoto, T. Murai, M. Ueda et al., "Clinical features of paclitaxel-induced peripheral neuropathy and role of Gosyajinki-gan," *Gan To Kagaku Ryoho*, vol. 36, no. 1, pp. 89–92, 2009.
- [69] M. Nishioka, M. Shimada, N. Kurita et al., "The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen," *International Journal of Clinical Oncology*, vol. 16, no. 4, pp. 322–327, 2011.
- [70] T. Kono, N. Mamiya, N. Chisato et al., "Efficacy of goshajinkigan for peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in patients with advanced or recurrent colorectal cancer," *Evidence-Based*

- Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2011, Article ID 418481, 8 pages, 2011.
- [71] T. Oyama, T. Isono, Y. Suzuki, and Y. Hayakawa, "Antinociceptive effects of aconiti tuber and its alkaloids," *American Journal of Chinese Medicine*, vol. 22, no. 2, pp. 175–182, 1994.
- [72] K. Yamamoto, H. Hoshiai, and K. Noda, "Effects of Shakuyaku-kanzo-to on muscle pain from combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin," *Gynecologic Oncology*, vol. 81, no. 2, pp. 333–334, 2001.
- [73] K. Yamamoto, T. Abe, K. Fujii et al., "Examination about a cancer chemotherapy enforcement case including the usefulness Paclitaxel of the Chinese medicine to numbness and muscular pain," *Obstetrics and Gynecology in Chinese Medicine*, vol. 17, pp. 24–27, 2000.
- [74] M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. McPhail, and G. A. Sim, "Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 88, no. 16, pp. 3888–3890, 1966.
- [75] G. G. Chabot, "Clinical pharmacokinetics of irinotecan," *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 33, no. 4, pp. 245–259, 1997.
- [76] S. Gail Eckhardt, "Irinotecan: a review of the initial phase I trials," *Oncology*, vol. 12, no. 8, pp. 31–38, 1998.
- [77] J. G. Kuhn, "Pharmacology of irinotecan," *Oncology*, vol. 12, pp. 39–42, 1998.
- [78] J. Randolph Hecht, "Gastrointestinal toxicity of Irinotecan," *Oncology*, vol. 12, no. 8, pp. 72–78, 1998.
- [79] S. Wadler, A. B. Benson III, C. Engelking et al., "Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 16, no. 9, pp. 3169–3178, 1998.
- [80] Y. Sugiyama, Y. Kato, and X.-Y. Chu, "Multiplicity of biliary excretion mechanisms for the camptothecin derivative irinotecan (CPT-11), its metabolite SN-38, and its glucuronide: role of canalicular multispecific organic anion transporter and P-glycoprotein," *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 42, no. 1, supplement, pp. S44–S49, 1998.
- [81] R. J. Cersosimo, "Irinotecan: a new antineoplastic agent for the management of colorectal cancer," *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 32, no. 12, pp. 1324–1333, 1998.
- [82] M. Ogawa, "Novel anticancer drugs in Japan," *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, vol. 125, no. 3–4, pp. 134–140, 1999.
- [83] H. Bleiberg, "CPT-11 in gastrointestinal cancer," *European Journal of Cancer*, vol. 35, no. 3, pp. 371–379, 1999.
- [84] M. Fukuoka, N. Masuda, S. Kudoh, and S. Negoro, "Irinotecan in small-cell lung cancer—Japanese trials," *Oncology*, vol. 14, no. 7, pp. 57–62, 2000.
- [85] Y. Ando, H. Saka, M. Ando et al., "Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis," *Cancer Research*, vol. 60, no. 24, pp. 6921–6926, 2000.
- [86] J. R. Murren, K. Blum, M. Gallipoli, A. Mckeeon, and R. Rich, "Rationale and dose-finding studies of the combination of irinotecan and a taxane on a weekly schedule," *Oncology*, vol. 15, no. 1, pp. 25–30, 2001.
- [87] A. Font, J. M. Sanchez, R. Rosell et al., "Phase I study of weekly CPT-11 (irinotecan)/docetaxel in patients with advanced solid tumors," *Lung Cancer*, vol. 37, no. 2, pp. 213–218, 2002.
- [88] H. Fujii, M. Koshiyama, M. Konishi, M. Yoshida, and K. Tauchi, "Intermittent, repetitive administrations of irinotecan (CPT-11) reduces its side-effects," *Cancer Detection and Prevention*, vol. 26, no. 3, pp. 210–212, 2002.
- [89] G. Toffoli, E. Cecchin, G. Corona, and M. Boiocchi, "Pharmacogenetics of irinotecan," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 3, no. 3, pp. 225–237, 2003.
- [90] A. B. Benson III, J. A. Ajani, R. B. Catalano et al., "Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, no. 14, pp. 2918–2926, 2004.
- [91] R. Sharma, P. Tobin, and S. J. Clarke, "Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea," *The Lancet Oncology*, vol. 6, no. 2, pp. 93–102, 2005.
- [92] K. K. Hahn, J. J. Wolff, and J. M. Kolesar, "Pharmacogenetics and irinotecan therapy," *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 63, no. 22, pp. 2211–2217, 2006.
- [93] G. Richardson and R. Dobish, "Chemotherapy induced diarrhea," *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, vol. 13, no. 4, pp. 181–198, 2007.
- [94] D. Hind, P. Tappenden, I. Tumor, S. Eggington, P. Sutcliffe, and A. Ryan, "The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation," *Health Technology Assessment*, vol. 12, no. 15, pp. 1–182, 2008.
- [95] P. Biason, S. Masier, and G. Toffoli, "UGT1A1\*28 and other UGT1A polymorphisms as determinants of irinotecan toxicity," *Journal of Chemotherapy*, vol. 20, no. 2, pp. 158–165, 2008.
- [96] G. E. Palomaki, L. A. Bradley, M. P. Douglas, K. Kolor, and W. D. Dotsen, "Can UCT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? An evidence-based review," *Genetics in Medicine*, vol. 11, no. 1, pp. 21–34, 2009.
- [97] Z.-Y. Hu, Q. Yu, and Y.-S. Zhao, "Dose-dependent association between UGT1A1\*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhoea: a meta-analysis," *European Journal of Cancer*, vol. 46, no. 10, pp. 1856–1865, 2010.
- [98] K.-I. Fujita and A. Sparreboom, "Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review," *Current Clinical Pharmacology*, vol. 5, no. 3, pp. 209–217, 2010.
- [99] M. M. Dias, R. A. McKinnon, and M. J. Sorich, "Impact of the UGT1A1\*28 allele on response to irinotecan: a systematic review and meta-analysis," *Pharmacogenomics*, vol. 13, pp. 889–899, 2012.
- [100] Y. Kito and N. Teramoto, "Effects of Hange-shashin-to (TJ-14) and Keishi-ka-shakuyaku-to (TJ-60) on contractile activity of circular smooth muscle of the rat distal colon," *American Journal of Physiology*, vol. 303, pp. 1059–1066, 2012.
- [101] Y. Kase, T. Hayakawa, M. Aburada, Y. Komatsu, and T. Kamataki, "Preventive effects of Hange-shashin-to on irinotecan hydrochloride-caused diarrhea and its relevance to the colonic prostaglandin E2 and water absorption in the rat," *Japanese Journal of Pharmacology*, vol. 75, no. 4, pp. 407–413, 1997.
- [102] Y. Kase, T. Hayakawa, A. Ishige, M. Aburada, and Y. Komatsu, "The effects of Hange-shashin-to on the content of prostaglandin E2 and water absorption in the large intestine of rats," *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 20, no. 9, pp. 954–957, 1997.
- [103] Y. Kase, T. Hayakawa, S. Takeda, A. Ishige, M. Aburada, and M. Okada, "Pharmacological studies on antidiarrheal effects of Hange-shashin-to," *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 19, no. 10, pp. 1367–1370, 1996.

- [104] K. Takasuna, Y. Kasai, Y. Kitano et al., "Protective effects of kampo medicines and baicalin against intestinal toxicity of a new anticancer camptothecin derivative, irinotecan hydrochloride (CPT-11), in rats," *Japanese Journal of Cancer Research*, vol. 86, no. 10, pp. 978–984, 1995.

# よくわかる 漢方薬講座

処方意図と服薬指導のポイント

コーディネーター

緒方 千秋

北里大学東洋医学総合研究所薬劑部

第11回-完

## がん領域 (緩和ケア・支持療法)

小川 真生\*, 元雄 良治\*\*  
OGAWA Masao, MOTOO Yoshiharu

\* 金沢医科大学病院麻酔科/集学的がん治療センター

\*\* 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



はじめに——補う処方は不可欠である

多くのがん患者は、がんそのものや外科的治療・抗がん薬治療・放射線治療などのさまざまな治療、あるいは再発の不安や生活・就労のつらさなどのさまざまなストレスなどによって痛めつけられており、その結果漢方医学的には気の欠乏した状態である気虚、血の欠乏した血虚、津液の欠乏した陰虚、新陳代謝が衰えて冷えた陽虚の状態に陥りやすいと考えることができる。よって、がん患者の漢方治療においては、「補う治療」(表1)は不可欠である。

緩和ケア

緩和ケアの分野で「補劑」といわれる処方は、補中益気湯、十全大補湯、人參養榮湯、帰脾湯といった、人參と黄耆を構成生薬にもつ処方である(參耆劑とよばれている)。

1. 補うだけでなく、「邪」を取り去らなければならない病氣や体調の悪化の原因となるものを漢方医学では「邪」とよぶ。邪を血の滞りと考えれば、駆瘀血劑を使用する。邪を熱と考えれば、清熱劑あるいはよりマイルドな方法である和解劑を用いる。

このように、一方で補う処方を出しながら、邪を捨て

表1 補う治療

- 気虚⇒気を補う(補氣):人參・黄耆・茯苓・甘草・白朮・山藥などの補氣作用をもつ生薬を含む処方(補中益氣湯・六君子湯・十全大補湯・人參養榮湯・帰脾湯など)を使う。
- 血虚⇒血を補う(補血):当歸・芍藥・阿膠といった補血作用をもった生薬から構成された処方(四物湯・十全大補湯・人參養榮湯・帰脾湯・炙甘草湯など)を用いる。
- 陰虚⇒水を補う(補陰):麦門冬・地黄・人參といった補陰作用をもった生薬からなる処方(麦門冬湯・滋陰至宝湯・炙甘草湯・六味丸)を適宜使う。
- 陽虚⇒熱を補う(補陽):冷えと新陳代謝の低下を伴う場合は、補陽といって、附子・桂枝・乾姜といった体を深いところから温める作用のある生薬を含む真武湯・人參湯などの処方が必要とする。

なければならぬため、がん患者への漢方の処方複雑になりやすい。

## 2. Performance Statusによって飲める薬が変わる

病気が進行し、Performance Status (PS) が悪化していくにつれて、患者が飲める処方に変化していく。例えば、代表的な補剤である補中益気湯もPS1から2で飲むことのできる処方であり、PSが悪化すると、患者にとっては飲むのが苦痛になってくる。血虚が目立ってくると、気血両虚を目標に十全大補湯が適応になる。さらに睡眠障害・不安・息切れなど呼吸器症状が目立つ場合、十全大補湯と構成が似ているが遠志や竜眼肉といった精神安定作用のある生薬が含まれる人參養榮湯が適応になる。

### 十全大補湯

当歸・芍薬・地黄・川芎・人參・茯苓・白朮・桂皮・黄耆・甘草

### 人參養榮湯

当歸・芍薬・地黄・人參・茯苓・白朮・桂皮・黄耆・甘草・遠志・五味子・陳皮

## 3. PSが悪化すると飲める薬はかなり限られる

PSが3~4あたりまで落ちると、補剤のような構成生薬が多い処方では体が受けつけなくなり、補剤は使いづらくなる。しかし、構成生薬が少なく、味の薄い処方だと飲めるものがある。新陳代謝が落ちて冷えが強く、むくみやめまいなど水滯症状がある場合、真武湯がよい。新陳代謝の低下に加えて胃腸の動きの低下、冷えを伴う場合、人參湯が適応になる。茯苓四逆湯はこのようなPSの悪化したがん患者の病態に適した処方であるが、あいにくエキス剤がない。しかし真武湯と人參湯をあわせて、紅參末や附子末を追加して調節することにより、方意の似た処方をつくることができる。呼吸困難、咳嗽には半夏厚朴湯・香蘇散・麦門冬湯が飲みやすくてよい。特に、半夏厚朴湯や香蘇散には気鬱を改善する作用があり、効果的である。

### ○真武湯

茯苓・白朮・芍薬・生姜・附子の5つの生薬で構成さ

れる。体を温める作用と利尿効果がある。生姜・附子で補陽し、茯苓・白朮で水の停滞を動かし、芍薬によって血・水の不足を補う。新陳代謝の衰退による諸症状、四肢や腰部の冷え、疲労倦怠感、下痢、ふらつきといった症状を目安にする。がん患者の冷えや倦怠感を伴う下痢には、第一選択である。これで症状が改善しないときは、同じく温める作用と血・水の不足を補う作用を伴う人參湯を合わせるとよい。

## 4. 体のつらさはこころのつらさ、こころのつらさは体のつらさ

緩和ケアのパイオニアの一人、シシリー・ソンドース女史は、「身体的苦痛」、「精神的苦痛」、「社会的苦痛」、「スピリチュアルな苦痛」の4つの側面からがん患者のつらさに光を当ててことを提唱したが、これらの苦痛は混然としていてきれいに分けられるのものではない。例えば身体的苦痛と精神的苦痛について考えてみても、精神的苦痛が身体的な苦痛として表出されることもあれば、身体的な苦痛を強めることもある。逆に身体的な苦痛は気分を萎えさせ、ときに生きていこうという意欲そのものを失わせてしまうこともある。「私は何のために生きているのだろうか」といった自己や人生の価値についての問いに代表されるスピリチュアルな苦痛が、食べられるようになるという身体的変化をきっかけにして、生きる意味を見出し、急速に変わっていくこともしばしば体験する。患者のつらさを身体のつらさところのつらさに区別せず、それらの混ざり合った「つらさ」として把握することが患者のつらさを理解し、緩和する最良の方法であることもしばしばである。全体性を重視する漢方は、その診察方法や思考方法自体が身体的な苦痛とところの苦痛を分けたりしない。

六君子湯は消化器症状を改善する処方として広く知られており、がん治療においても食欲不振や嘔気といった症状に広く使われている。しかし、茯苓、人參や生姜は気虚を改善する代表的な生薬であり、単に消化器症状の改善にとどまらない効用がある。漢方の専門家は六君子湯を気虚や気鬱に伴う消化器以外の症状、例えば西洋医学的には原因不明の咳や睡眠障害や意欲の低下に使い、症状が改善することがある。

### 六君子湯

人参・蒼朮・茯苓・半夏・陳皮・生姜・大棗・甘草

半夏厚朴湯は気鬱を改善する代表的な処方だが、その主要生薬の半夏は燥湿化痰、茯苓は利水、厚朴は気をめぐらす（理気）効果があるといわれている。単に気をめぐらせるだけでなく、化痰作用をとおして水のめぐりを改善する処方である。そのため、睡眠障害や不安神経症の緩和に役立つだけでなく、西洋医学的方法では十分に改善できない嘔気・嘔吐や咳、気管内分泌物が改善することがある。

このように、こころのつらさとも体のつらさともとらえられない渾然としたつらさをありのままにとらえ、それに基づいた処方を出すことができるのが漢方処方の強みであり、緩和ケアに違和感なくとり入れることができる。

### 半夏厚朴湯

半夏・厚朴・茯苓・蘇葉・生姜

## 5. 医師と薬剤師間の理解の共有が必要

こころと体を分離しないで治療できることが漢方治療の強みと上述したが、保険診療的にはそれが弱みにもなりうる。例にあげた六君子湯の保険適応は慢性胃炎、胃炎、胃アトニー、胃下垂、食欲不振、消化不良、吐き気、嘔吐、下痢、虚弱児の食欲不振、機能性胃腸症・上部消化管運動機能不全型とある。つまり、すべて消化器症状であり、睡眠障害も難治性咳嗽も含まれていない。医師は何かしら保険病名を当てはめて保険診療下で六君子湯を処方するのだが、そんな事情を薬剤師が理解していないと、「睡眠障害に対して六君子湯を処方された」という患者に対して院外薬局の薬剤師が、「これは消化器症状の薬ですよ」などという指導をしてしまうことも起こりうる。患者に混乱を与えないためには、漢方を処方する医師と調剤・服薬指導する薬剤師の間で理解を共有し、協調することが必要である。

## 支持療法

ここからは抗がん薬治療の副作用軽減を目的とした使用の意義について、副作用の症例ごとにまとめる。

### 1. 下痢

イリノテカン（CPT-11）は胃がん、大腸がん、肺がん、子宮頸がん、卵巣がん、右棘細胞がん、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）などの疾患治療に幅広く使用される薬剤である。主要な副作用は下痢と嘔気である。CPT-11投与24時間以内に発症する早期性下痢は、同剤のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用により副交感神経が刺激されて腸管運動が亢進したことによる運動亢進型の下痢である。ロベラミドなどの標準的止痢薬で対処可能である。一方、遅発性下痢は注意すべき有害事象であり、ときに重篤な脱水に至る。その発症機序は次のとおりである。CPT-11は肝臓で活性化され、細胞毒性の強いSN-38になり、これが抗がん作用を発揮する。SN-38は肝臓内でグルクロン酸抱合を受けて不活性化され、胆汁中に排泄されて腸管に至る。そこで腸内細菌のβ-グルクロニダーゼによって脱抱合されてSN-38に戻り、腸管粘膜を障害する。これにより、腸管粘膜の水分吸収能が低下して遅発性下痢が発症する。

CPT-11の遅発性下痢に対して、半夏瀉心湯が奏効することを示唆する症例集積研究やランダム化比較試験がある。これを裏づける実験的研究としては、半夏瀉心湯の構成生薬の一つ「黄芩」に含まれるバイカリンがβ-グルクロニダーゼの作用をブロックし、SN-38グルクロン酸抱合体の脱抱合を阻害することで腸管の粘膜障害を抑えると考えられている<sup>1)</sup>。また、過剰なプロスタグランジンE<sub>2</sub>（PGE<sub>2</sub>）の産生を抑制することで下痢を予防することが報告されている<sup>2)</sup>。

### 半夏瀉心湯

半夏・黄芩・乾姜・甘草・大棗・人参・黄連

黄芩を含む漢方薬は半夏瀉心湯だけではない。いわゆる柴胡と黄芩を含む処方群であり、漢方的な解釈でもこれらの柴胡剤が難治性下痢に効く場合があると思われる。実際、小柴胡湯と五苓散の合剤である柴苓湯が

CPT-11による難治性下痢に効く経験が報告されている。

#### 柴苓湯

柴胡・黄芩・半夏・人參・甘草・生姜・大棗・猪苓・茯苓・蒼朮（または白朮）・沢瀉・桂皮

### 2. 口内炎

抗がん薬による口内炎は細胞回転の速い口腔粘膜細胞が、抗がん薬によって増加した活性酸素・サイトカイン・プロスタグランジンなどによってアポトーシスに陥る機序が考えられている。摂食障害の原因になり、QOLを著しく低下させるが、有効な治療手段はほとんどない。予防的な手法として口腔内ケアや、氷などを利用したクライオセラピーが試みられている<sup>3)</sup>。

半夏瀉心湯は痛み産生物質であるPGE<sub>2</sub>の誘導抑制作用が明らかになりつつある。また、抗がん薬による免疫力低下に伴い、口腔内細菌叢による二次感染も口内炎を増悪させる。生薬の黄連の成分ベルベリンは広い抗菌作用を有しており、効果発現の一つの機序と考えられる。実際、半夏瀉心湯の含漱と綿棒による局所療法により、14例中13例で口内炎のgrade低下が認められたという症例集積研究がある<sup>4)</sup>。他にも黄連と黄芩を構成生薬にもつ処方である、黄連解毒湯や温清飲、三黄瀉心湯がその適応になる。

#### 黄連解毒湯

黄連・黄芩・黄柏・山梔子

### 3. 末梢神経障害

化学療法に伴う末梢神経障害は、病理組織学的な特徴から大きく軸索障害と神経細胞体障害に分かれる。前者は末梢神経の軸索が多数部位で障害を受けるタイプである。軸索変性は末梢から細胞体に向かって進行するが、軸索の発芽により遠位部に向かって再生し、回復が期待できる。パクリタキセルのようなタキサン系抗がん薬による障害はこのタイプである。後者は脊髄の後根神経節が障害されるため、主に感覚障害を呈する。軸索障害のように軸索や髄鞘の再生がみられず、回復は悪い。また、顔面や体幹などの軸索長の短い神経も障害されることも

多い。オキサリプラチンやシスプラチンなどのプラチナ製剤による末梢神経障害はこのタイプである。

大腸がんの標準的治療薬であるオキサリプラチンによる末梢神経障害は患者のQOLを下げるだけでなく、コンプライアンスを著しく低下させて治療継続を困難にさせる大きな問題である。カルシウム/マグネシウム製剤の予防的投与などが国内外で検討されてきたが、いずれも十分な効果が認められず、普及するに至っていない<sup>5)</sup>。

こうした末梢神経障害に対しての漢方治療としては、牛車腎気丸、桂枝加朮附湯などがしばしば用いられるが、困難な場合が多い。牛車腎気丸をオキサリプラチン投与前から予防的に使用することにより、神経障害の程度を低く抑える可能性を示唆する臨床研究が報告されているが、高いエビデンスは得られていない<sup>6)</sup>。

### 4. 食欲不振

胃がんの標準的な化学療法であるシスプラチン(CDDP)/S-1療法では、CDDPによる悪心、S-1による下痢、両薬剤による食欲不振などの消化器毒性が発症する。悪心嘔吐に対しては、制吐薬ガイドラインによる対策が世界的に標準化されており、難治性であった遅延性悪心についても、パロノセトロンやアプレピタントの登場によって、有効に対応できるようになった。

しかし、食欲不振に対しては有効な標準的治療はない。シスプラチンはグレリン分泌細胞を抑制して食欲不振を起こすことが知られている。六君子湯に関して、動物実験レベルでも臨床研究レベルでもグレリンを介した食欲不振改善の機序が解明されつつある<sup>5)</sup>。

### 引用文献

- 1) Takasuna K, et al: Optimal antidiarrhea treatment for antitumor agent irinotecan hydrochloride (CPT-11)-induced delayed diarrhea. *Cancer Chemother Pharmacol*, 58 (4): 494-503, 2006
- 2) Kase Y, et al: Preventive effects of Hange-Shashin-to on irinotecan hydrochloride-caused diarrhea and its relevance to the colonic prostaglandin E2 and water absorption in the rat. *Jpn J Pharmacol*, 75 (4): 407-413, 1997
- 3) 江見泰徳: 消化器がん化学療法下補助療法としての漢方薬の作用点. *臨床消化器内科*, 28 (2): 231-236, 2013
- 4) Kono T, et al: Topical application of hangeshashinto (TJ-14) in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis. *World J Oncol*, 1 (6): 232-235, 2010
- 5) 元雄良治: 消化管疾患に対する漢方医療の実践: 全身状態改

善とがん化学療法副作用軽減. 臨床消化器内科, 28 (2) : 215-220, 2013

6) Kono T, et al: Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE): a phase 2, multicenter, randomized,

double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Oct 12. Epub ahead of print.

## 薬剤師のワンモアステップ

緒方 千秋  
OGATA Chiaki

北里大学東洋医学総合研究所漢剤部 科長

### がん領域 支持療法・緩和ケア

現在、がん（悪性腫瘍、悪性新生物）は日本における死因の第一位であり、われわれの生活と切り離せない病気となっている。がん治療は根気と長い時間が必要であり、体調の変化だけでなく精神的なダメージも受ける。がん治療は現代医療が優先される場合が多く、化学療法による強い副作用、免疫の抑制された状態が続くことなどがある。このような状態で、漢方薬が外科的治療の前後に全身状態を改善し、化学療法、放射線療法の副作用軽減を目的に使用されている。漢方薬を併用することで患者のQOLの改善や向上に有用であることが注目されている。

外科領域（周術期管理）については、本連載第5回（2013年5月号）を参照していただき、本稿では、化学療法や放射線療法による副作用軽減、および緩和医療における漢方薬服用の意義について解説する。

#### 1. 下痢

イリノテカン（CPT-11、製品名：トポテシンまたはカンプト）による副作用の下痢を半夏瀉心湯が抑制することが報告されている。半夏瀉心湯の構成生薬の「黄芩」に含まれるフラボノイド配糖体の「バイカルン」により下痢が軽減されていると考えられている。その他「黄芩」についての薬理作用として、肝障害予防作用、利胆作用、抗消化性潰瘍作用、抗炎症作用、抗アレルギー

作用などがあげられている。

#### ○半夏瀉心湯（はんげしゃしんとう）

半夏瀉心湯は半夏を主薬とし、心（心下部）の辺りの痞えを瀉する（開き放つ）ことに由来する。中国漢代の古医書「金匱要略」の嘔吐瀉下痢病に収載されている処方である。そこには「嘔而腸鳴心下痞」（図1）と使用目標があり、嘔気や下痢、みぞおちの痞えに用いることが理解できる。

主薬となっている半夏はサトイモ科のカラスビシャクの塊茎である。「黄芩」はシソ科のコガネバナの根である。コガネバナは根が黄色いことに由来する。

#### 2. 口内炎

化学療法や放射線療法により、口内炎、口腔乾燥、舌痛、舌のしびれ、味覚異常などにより摂食障害が起こることがある。このため全身状態の維持や抵抗力が低下する可能性が考えられる。漢方薬の服用や含嗽、塗布などにより口内炎の改善がみられることがある。

#### (1) 黄連解毒湯（おうれんげどくとう）

黄連解毒湯は黄連を主薬とし、解毒（抗炎症）することに由来する。黄連、黄柏はベルベリンを含み、抗菌作用を有する。黄柏はうがい薬に配合され、最近では歯磨き粉などにも配合されている。

#### (2) 芍薬甘草湯（しゃくやくかんそうとう）

芍薬甘草湯は芍薬と甘草の2味からなる漢方薬である。



原著

# 関節リウマチに対するメソトレキサートと防己黄耆湯の長期併用効果と経済的有用性

大野 修嗣<sup>a</sup> 秋山 雄次<sup>b</sup>

a 大野クリニック, 埼玉, 〒355-0321 比企郡小川町小川491

b 埼玉医科大学リウマチ・膠原病科, 埼玉, 〒350-0495 入間郡毛呂山町毛呂本郷38

## Efficacy and Economic Benefit of Combination Therapy with Boiogito and Methotrexate for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Shuji OHNO<sup>a</sup> Yuji AKIYAMA<sup>b</sup>

a Ohno Clinic, 491-Ogawa, Ogawa-cho, Hiki-gun Saitama-pre 355-0321, Japan

b Department of Rheumatology and Applied Immunology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University, 38 Morohongo, Moroyama-cho, Iruma-gun, Saitama-pre 350-0495, Japan

### Abstract

The purpose of this 3-year retrospective study was to determine the efficacy and economic benefit of bioigito when administered concurrently with methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis (RA). One hundred twenty-six patients who were treated at Ohno Clinic between May 2006 and November 2011 with either the MTX-biogito combination (n = 59) or MTX alone (n = 67) were identified for the study. Eligible patients were selected on the basis of the 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria and their disease activity, while their remission rates and treatment outcomes were evaluated using the Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS 28-ESR). A total of 93 patients (MTX-biogito group, n = 45; MTX alone group, n = 48) were included in the statistical analysis after excluding those who prematurely withdrew from the study due to adverse events or conditions that required treatment with biological agents.

Our results showed that the MTX-biogito group had significantly lower disease activity ( $p = 0.0372$ ), higher rates of remission ( $p = 0.0093$ ), and greater improvement in overall DAS 28-ESR score ( $p = 0.0050$ ) when compared to the MTX alone group. With the combination therapy group, fewer patients needed to add further disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), and the total cost of medications over the 3 years was lower (2,145,470 JPY vs 2,301,690 JPY) with a resultant savings of 156,220 JPY per person. In conclusion, the use of bioigito 7.5 g/day represents a clinically and economically important addition to MTX therapy for the treatment of RA.

**Key words** : rheumatoid arthritis, methotrexate, bioigito, economic benefit

### 要旨

本研究の目的は関節リウマチ (RA) に対する防己黄耆湯とメソトレキサート (MTX) の併用効果と経済的有用性を3年間の後ろ向き検討で明らかにすることである。2006年5月から2011年11月に治療した症例で、1987年のアメリカリウマチ学会 (ACR) 分類基準で診断された症例を対象とした。抽出された症例は126例であり、その中で3年間継続投与できたMTX-防己黄耆湯併用群 (併用群) 45例とMTX単独群 (非併用群) 48例を比較検討した。併用群は非併用群に比較して低疾患活動性達成率が有意 ( $P = 0.0372$ ) に高く、また寛解率も有意 ( $P = 0.0093$ ) に優れていた。3年後の活動性の変化も併用群で有意 ( $P = 0.0050$ ) に優れていた。3年間の期間中に他の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) が追加された症例は併用群でより少なく、1人当たりの薬剤費は¥2,145,470であり、非併用群では¥2,301,690であった。従って、防己黄耆湯を併用することによって1人当たり¥156,220の節約となった。

**キーワード** : 関節リウマチ, メソトレキサート, 防己黄耆湯, 経済的有用性

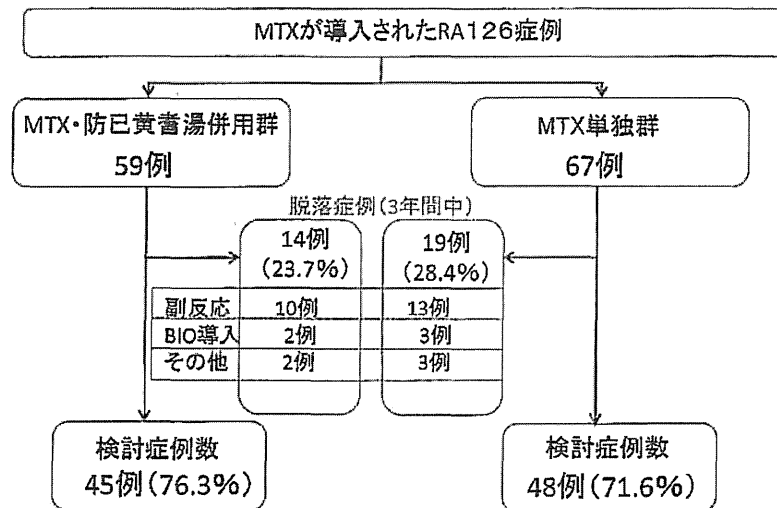


図1 症例の選択

抽出症例数は126例。中途脱落症例数は防己黄耆湯併用群で14例、MTX単独群で19例。副反応・BIO導入・来院なしなどその他の理由で脱落した症例数は、それぞれ防己黄耆湯併用群で10例・1例・3例、MTX単独群で13例・4例・2例であった。

結果、3年後まで同様の治療継続した症例数は防己黄耆湯併用群が45例、MTX単独群は48例でありこの症例で比較検討した。

### 緒言

RAの治療は近年大きな変革の時代を迎えている。その要因として、第1に関節破壊が早期に進行することが明らかとなり、ACR、ヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) から発症早期からの十分な治療が推奨されるに至っている<sup>1)2)</sup>。第2の要因として、わが国でもMTXの高用量治療が保険適応となり、さらに生物学的製剤 (BIO) が登場して、治療目標が炎症の鎮静化から関節破壊抑制へと向かっている。すなわちMTX使用開始早期に疾患活動性を判定して、BIO導入を検討しなければならない状況になっている。しかし、BIOの導入には間質性肺炎やDe Novo肝炎の発症、肺結核の再燃など厳しい副反応に対する神経質な対応が求められ、さらにその医療費は極めて高額になり、安易に導入することには多大な困難を伴っている。副反応、経済的負担を勘案すると、可能な限り安全で廉価な治療方法を模索しないわけにはいかない。

近年、防己黄耆湯は変形性膝関節症に最も頻用される漢方薬の一つとなり、RAに対しても西洋薬との併用効果を筆者らが報告した<sup>3)</sup>。そこで今回、漢方薬の防己黄耆湯と anchor drug に位置づけられている<sup>4)</sup>MTXの併用効果をMTX単独群と比較検討す

ることによって、RAに対して防己黄耆湯の併用がいかなる効果を有し、経済的負担をいかに軽減できるかを後ろ向きに3年間の期間で検討したので報告する。

### 対象

2006年5月から2008年11月の間に当院に来院して、MTXでの治療が開始された126例のRA患者を抽出した。MTX以外のDMARDsの併用がなく、非ステロイド抗炎症薬は当初の用量を維持あるいは中止した症例とした。副腎皮質ステロイド薬に関してはプレドニン換算5mg/日以下の症例とし、それらの症例は併用群で7例 (11.9%)、非併用群で9例 (13.4%) であった。全例1987年のACRの分類基準を満たした症例であり、防己黄耆湯がMTXの開始と同時に併用された症例は59例、非併用のMTX単独で開始された症例が67例であった。3年間の観察期間中の脱落例は併用群で14例 (23.7%)、非併用群は19例 (28.4%) であった。脱落の理由は併用群では副反応 (10例)、BIO導入 (2例)、来院なし (2例) であり、非併用群では副反応 (13例)、BIO導入 (3例)、来院なし (3例) であった。3年間治療が継続できた45例の併用群と48例の非併用群を検討対象とした (図1)。

表1 患者背景

	防己黄耆湯併用群	MTX単独群	検定結果
性(女性:男性)	38:7	47:1	$P=0.0272$ <sup>1)</sup>
年齢(歳)	63.42±8.654	65.33±8.84	$P=0.2953$ <sup>2)</sup>
罹病期間(月)	93.42±99.67	88.48±82.73	$P=0.7948$ <sup>2)</sup>
進行度			$P=0.0636$ <sup>3)</sup>
I	4	3	
II	16	9	
III	15	13	
IV	10	23	
赤沈(mm/時)	43.49±19.40	47.77±24.04	$P=0.3490$ <sup>2)</sup>
CRP(mg/dl)	2.55±2.43	2.69±2.31	$P=0.7765$ <sup>2)</sup>
DAS28-ESR	4.74±0.94	4.48±0.87	$P=0.2932$ <sup>4)</sup>
MMP-3(ng/ml)	197.60±304.0	249.70±449.50	$P=0.8420$ <sup>4)</sup>

MTX-防己黄耆湯併用およびMTX単独開始時の背景因子を示す。±表示はMean±SD。統計解析は1) Fisher's exact test 2) Student's *t*-test 3) Chi-square test 4) Wilcoxon's rank sum test を用いた。

表2 低疾患活動性達成率

DAS28-ESR	≥3.2	<3.2	
MTX・防己黄耆湯併用群	21	24	
MTX単独群	33	15	$P=0.0372$

Fisher's exact test

MTX-防己黄耆湯併用群とMTX単独群を比較検討した結果、MTX単独群に比較して、防己黄耆湯併用群で有意( $P=0.0372$ ; Fisher's exact test)に低疾患活動性が達成された。DAS 28 = disease activity score of 28 joints

## 方法

MTXと防己黄耆湯の併用療法の有効性を後ろ向きの3年間の期間で比較検討した。併用群と非併用群の両群間でEULARのRA疾患活動性判定基準であるDisease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS 28-ESR)に基づく低疾患活動性の達成率、寛解率、3年後の治療結果の分布を検討した。さらにMatrix metalloproteinase-3 (MMP-3)の改善率、他のDMARDsの併用の状況から3年間の薬剤費を比較検討した。

MTXとしてはリウマトレックス®あるいはメトレート®が使用され、防己黄耆湯の製剤としてはツムラ社製エキス顆粒剤1日7.5g用いた。正確な防己黄耆湯とは言い難いが、関節腫脹以外の口渴、齒痕舌、胃内亭水などの水毒傾向が認められた症例に防己黄耆湯を併用投与されていた。

統計学的検討として背景因子の性差と低疾患活動性達成率、寛解率はFisher's exact test、年齢、罹病

期間、赤沈、CRPはStudent's *t*-test、DAS 28-ESR、MMP-3はWilcoxon's rank sum test、レ線上の進行度と3年後の疾患活動性分布の比較はChi-square testを用いた。

## 結果

①検討した患者の背景因子では併用群で男性の比率が有意に高かったが、その他の項目では両群間に有意差を認めていない。男女比の有意差はRAの活動性の評価には影響が少ないと考え、この2群間での検討を進めた(表1)。

また、MTXの一人あたりの平均投与量は併用群で7.64 mg/週、MTX単独群では7.75 mg/週であり、3年間の一人あたりの総投与量は併用群で1,191.8 mg、MTX単独群で1,209.0 mgであった。

②EULAR判定基準に従って、DAS 28-ESRが3.2未満を低疾患活動性とする、併用群では45例中24例(53.3%)が低疾患活動性を達成し、非併用群のそれは48例中15例(31.3%)であった。両群間の

表3 寛解達成率

DAS28-ESR	≥2.5	<2.5	
MTX・防己黄耆湯併用群	27	18	
MTX単独群	41	7	P=0.0093

Fisher's exact test

MTX-防己黄耆湯併用群とMTX単独群を比較検討した結果、MTX単独群に比較して、防己黄耆湯併用群で有意 (P = 0.0093 ; Fisher's exact test) に寛解が達成された。

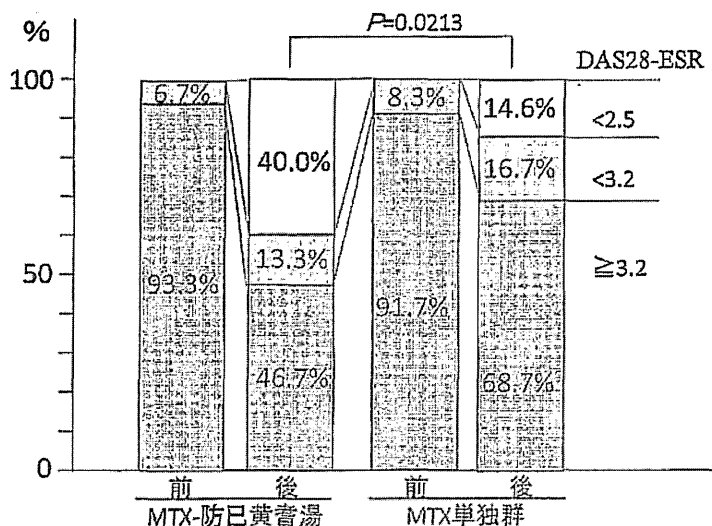


図2 3年後の DAS 28-ESR の分布

MTX-防己黄耆湯併用群とMTX単独群を3年後の活動性の分布をDAS28判定基準で比較検討した結果、MTX単独群に比較して、防己黄耆湯併用群で有意 (P = 0.0213 ; Chi-square test) に改善されていた。

Fisher's exact test では P = 0.0372 と有意に併用群で低疾患活動性達成率が高かった (表2)。

③同じく EULAR 判定基準に従って、DAS 28-ESR が2.5未満を寛解とすると、併用群では45例中18例 (40.0%) が寛解に入り、非併用群のそれは48例中7例 (14.6%) であった (表3)。Fisher's exact test では P = 0.0093 と高い有意差をもって併用群が優れていた。

④3年後の両群の DAS 28-ESR の分布をみると、3.2以上にとどまっている症例は併用群で21例 (46.7%)、非併用群で33例 (68.7%)、DAS 28-ESR が2.5以上で3.2未満の症例数は併用群で6例 (13.3%)、非併用群で8例 (16.7%)、また DAS 28-ESR が2.5未満となった症例は併用群で18例 (40.0%)、非併用群で7例 (14.6%) であった。両群の分布を検討すると、併用群が有意 (P =

0.0213 ; Chi-square test) に改善されていることが示された (図2)。

⑤両群の本治療開始時から3年後に DAS 28-ESR がどの程度変化したかを比較すると、併用群では1.67の改善が見られ、非併用群では0.98であり、併用群が有意 (P = 0.0050 ; Wilcoxon's rank sum test) に優れていた (図3)。

⑥3年後の MMP-3 の改善は併用群が107.4 ng/ml、非併用群が109.3 ng/ml であり両群は同等の変化を示し、両群間に有意差を認めなかった (図3)。

⑦検討した3年間の中で、タクロリムスを含めた他の DMARDs を必要とした症例は併用群で45例中4例 (8.9%) であり、非併用群では48例中8例 (16.7%) であった。これを基に両群の3年間の薬剤費を総計すると、併用群では1人あたり¥2,145,470 であり、非併用群では1人当たり

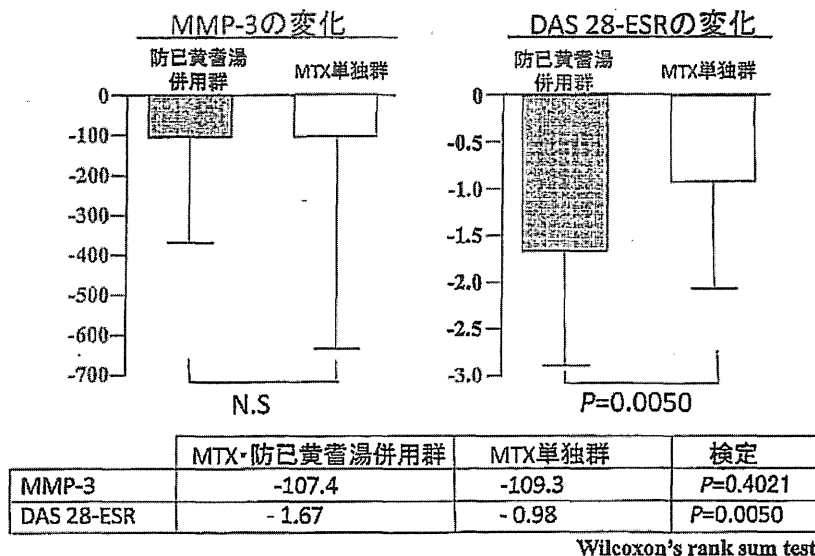


図3 DAS-28の変化およびMMP-3の治療後の変化

MTX-防已黄耆湯併用群とMTX単独群DAS-28の変化を比較検討した結果、MTX単独群に比較して、防已黄耆湯併用群で有意 ( $P = 0.0050$ ; Chi-square test) に改善されていた。MMP-3の変化は両群間で有意差が認められなかった。

表4 3年間の薬剤費  
DMARDs追加投与症例数

MTX・防已黄耆湯併用群	4/45(8.9%)
MTX単独群	8/48(16.7%)



薬剤費(3年間/1人)

MTX・防已黄耆湯併用群	¥2,145,470
MTX単独群	¥2,301,690
差額	¥156,220

¥2,301,690であった。従ってMTXに防已黄耆湯を併用することで、3年間で1人あたり¥156,220の薬剤費が節約された(表4)。

考察

RAに対する治療戦略として、近年、目標点を定めた治療 (Treat to target; T2T) が推奨されるようになり<sup>9)</sup>、従来考えられていた時期より早期からの十分な治療が求められるようになった。DMARDs同士の併用療法に関しては、Mikulsらの報告<sup>6)</sup>にあるように併用療法も次第に一般化してきている状況にある。DMARDs同士の併用ではMTXを基礎薬としての併用療法の報告が多く、O'DellらはMTX

とスルファサラジン (SSZ)、クロロキンの併用効果を検討し、上記3剤の併用群がもっとも効果が優れていたと報告<sup>7)</sup>し、HaagsmaらはMTX単独群とMTX/SSZ併用群の無作為比較試験において併用群で有意に改善したと報告<sup>8)</sup>している。最近では新しい免疫抑制薬である低用量のタクロリムスとMTXの併用効果の有用性がMoritaらによって報告<sup>9)</sup>されている。さらにBIOの登場以来、エタネルセプト<sup>10)</sup>やインフリキマブ<sup>11)</sup>などとMTXとの併用療法の報告がその数を増している。本報告はMTXと漢方薬として関節炎に広く応用されている防已黄耆湯の併用療法の効果について、3年間の期間で後ろ向き試験の結果を示した。

防已黄耆湯は、原典である『金匱要略』の痿湿喝病篇に「風湿、脈浮、身重く、汗出で悪風の者は防已黄耆湯之を主る」とある。江戸時代の福井楓亭 (1725~92年) の『方読弁解』に「~防已黄耆湯は麻黄杏仁薏苡甘草湯と虚実の分ちあり、麻黄杏仁薏苡甘草湯は脈浮汗不出悪風者に用いて汗を發す。防已黄耆湯は脈浮にして汗出悪風者に用いて解肌して癒ゆ。傷寒中風、麻黄桂枝の分ちあるが如し。風湿と湿毒との分ち痛訪に付いて腫赤にありて熱する者、風湿なり。節々痛むと雖も腫なく赤みなく熱する事なきは是れ湿毒なり。」と麻杏薏甘湯と防

已黄耆湯の鑑別があり、かろうじて関節炎に通じる記載が見える。防已黄耆湯を変形性膝関節症に対して最初に応用したのは大塚敬節氏とされている。近年、Majimaらはロキソプロフェンに防已黄耆湯を併用してロキソプロフェン単独群との比較検討で有用性があったとの報告<sup>12)</sup>もある。田中らはRAに対する防已黄耆湯の効果を検討し、有意差をもってその効果が確認されたと報告<sup>13)</sup>している。RAに対する漢方薬の適応を古典に則った正確な証を考慮した場合、多数例での長期に亘る対象群を用いた比較検討は困難を極める。そこで今回の検討では正確な防已黄耆湯証症例とは言い難いが、水毒傾向が認められる症例に防已黄耆湯を併用した。その結果、MTX単独群に比較してMTXに防已黄耆湯を併用した群では、有意に低疾患活動性を達成し、寛解率も高く、効果の増強が示唆された。

RAに対して2003年以後、わが国でもBIOの使用が可能となり、寛解導入に明るい光が見えてきている。しかし、RAは長期に亘る治療の継続を必要とし、その高額な医療費が患者自身、家族にとって大きな負担となっている。2012年5月に薬価改正された保険点数ではBIOごとに若干の費用差が出てきたが、標準的用法で1日あたり3000円から5000円の費用がかかり医療経済的に看過できない状況にある。本研究ではMTXに防已黄耆湯を併用することによってタクロリムスを含めた他のDMARDsの併用の必要性が少なく、1人あたり3年間に156,220円の薬剤費の節約ができた。効果と医療経済の両面からMTXと防已黄耆湯の併用が有用であることが示唆された。

#### 結語

RAの治療はBIOの登場で飛躍的な発展を成し遂げた。しかし、厳しい副作用とともにその高額な薬剤費のために、現在万人のための治療方法と成り得ていない。そこで、現在RA治療のanchor drugとされているMTXに防已黄耆湯を併用することで効果の増強とともに薬剤費の節約につながるかどうかを検討した。その結果、良好な成績が得られたのでここに報告する。

#### 文献

1) Saag K.G, Teng G.G, Patker N.M, Anuntiyo J, Finney C, Curtis J.R, Paulus H.E, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton

M, Outman R, Allison J.J, Almazor M.S, Bridges JR. S.L, Chatham W.W, Hochberg M, Maclean C, Mikulus T, Moreland L.W, O'Dell J, Turkiewicz A.M, and Furst D.E. : America College of Rheumatology 2008 recommendations for use of nonbiologic and biologic disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 59 : 762-784, 2008

- 2) Smolen J.S, Landewe R, Breedveld F.C, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma J.W, Berneste G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kuoloumas M, Kvien T.K, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott D.L, Tuulikki S, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop K.L, Wong J, Zink A, and van der Heijde D. : EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 69 : 964-975, 2010.
- 3) 大野修嗣, 鈴木輝彦 : 慢性関節リウマチに対するツムラ防已黄耆湯とLobenzaritの併用療法。臨床リウマチ, 3 (2) : 135-142, 1991 7.
- 4) Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, and Smolen J.S. : Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin. exp. rheumatol* 2003 ; 2 Suppl 3 : S179
- 5) Smolen J.S, Aletaha D, Bijlsma J.W, Breedveld F.C, Boumpas D, Bernester G, Combe B, Cutolo M, Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino J.J, Haroui B, Kalden J, Keystone E, Kvien T.K, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, and van der Heijde D. : T 2 T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis* 69(4) : 631-637, 2010. Apr.
- 6) Mikuls T.R, and O'Dell J.R. : The changing face of rheumatoid arthritis therapy : result of serial surveys. *Arthritis, Rheum.*, 43 : 464-465, 2000
- 7) O'Dell J.R, Haire C.E, Erikson N, Drymalsky W, Palmer W, Wckhoff P.J, Garwood V, Maloley P, Pharm D, Klassen L. W, Wees S, Klein H, and Moore G.F. : Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N. Engl. J. Med.*, 334 : 1287-1291, 1996
- 8) Haagsma C. J, van Riel, P.L, Rooij D.J, Vree T.B, Russel F. J.M, Van't Hof M.A, and Van de Putte L.B.A. : Combination of methotrexate and sulfasalazine vs methotrexate alone : a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulfasalazine therapy. *Br. J. Rheumatol.*, 33 : 1049-1055, 1994
- 9) Morita Y, Sasae Y, Sakuta T, Satoh M, Sasaki T, and Kashiwara N. : Efficacy of low-dose tacrolimus added to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis in Japan : a retrospective study. *Mod. Rheumatol* 18 : 379-384, 2008
- 10) Weinblatt M.E, Kremer J.M, Bankhurst A.D, Bulpitt K.J,

- Fleischmann R.M, Fox R.I, Jackson C.G, Lange M, and Burge D.J. : A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor : Fc function protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N. Engl. J. Med.*, 340 : 253-259, 1999
- 11) Lipsky P.E, van der Heijde D.M, St Clair E.W, Furst D.E, Breedveld F.C, Kalden J.R, Smolen J.S, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Hrriman G.R, and Maini R.N. : For the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group : infliximab and methtrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N.Engl. J. Med.*, 343 : 1594-1602, 2000
- 12) Majima T, Inoue M, Kasahara Y, Onodera T, Takahasi D, and Minami A. : Effect of the Japanese herbal medicine, Boiogito, on the osteoarthritis of the knee with joint effusion. *Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology* ; 4 : 3 : 1-6, 2012
- 13) 田中政彦, 大野修嗣, 鈴木輝彦, 土肥豊 : 慢性関節リウマチに対する防己黄耆湯の有用性について, *日東医誌*, 40 : 73-77, 1989

# Towards the Standardization of Abdominal Strength in the Abdominal Palpation Diagnostic System of Kampo Medicine: Development of an Abdominal Strength Model in the Fukushin Simulator

Shuji Yakubo<sup>1,2)</sup>, Yukiko Ueda<sup>1,2)</sup>, Shogo Ishino<sup>2)</sup>, Hideki Adachi<sup>2)</sup>,  
Yasutomo Arashima<sup>3)</sup>, Takao Namiki<sup>4)</sup>, Takashi Nakayama<sup>5)</sup>, Kazufumi Yamanaka<sup>5)</sup>,  
Kiyotaka Matsushita<sup>6)</sup>, Motoko Tamura<sup>7)</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** In the Kampo medical system, there is an abdominal palpation system of diagnosis indigenous to Japan called Fukushin. In this system, the physician palpates the patient's abdomen and interprets the physiological signs to obtain an "abdominal pattern", which is of paramount importance in the diagnosis of the patient's condition. One part of abdominal diagnosis is a determination of abdominal strength, important in determining excess and deficiency patterns, a key part of Kampo diagnosis. To aid in the determination of abdominal strength, we modified an existing Fukushin simulator used in abdominal palpation training to incorporate an abdominal strength model.

**Material and method:** We built costal and sternal bones using synthetic plastics and formed a thorax and pelvis. For the insides, we used urethane foam and other materials such as polyester and cotton to enable five gradations of abdominal resistance from weak to strong.

**Result:** We have developed 5 models reproducing different abdominal strengths, ranging from weak resistance to palpation to a strong resistance.

**Conclusion:** It is to be hoped that the abdominal strength model will aid in training physicians in Kampo abdominal palpation and in standardizing Kampo diagnosis.

## KEY WORDS

abdominal palpation, abdominal patterns, Kampo Medicine, abdominal strength, simulator

## INTRODUCTION

Kampo medical theory holds that physiological changes are manifested in the abdomen. Accordingly, physicians use abdominal palpation called Fukushin, a diagnostic method developed in Japan, to

interpret a patient's physiological state. In this method, used in all kinds of complaints, the physician palpates the patient's abdomen to determine the degree of resistance to the touch (overall and according to the area of the abdomen), the reaction of the patient to pressure, and other signs<sup>1-3)</sup>.

There have been attempts to interpret the abdominal patterns

Received on August 9, 2013 and accepted on November 1, 2013

1) Division of Integrated Herbal Medicine, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine  
Tokyo, Japan

2) Institute of Kampo Medicine (Japan)  
Tokyo, Japan

3) Division of Laboratory Medicine, Department of Pathology and Microbiology, Nihon University School of Medicine  
Tokyo, Japan

4) Department of Japanese-Oriental (Kampo) Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University  
Chiba, Japan

5) Nomura Techno Co., Ltd.  
Tokyo, Japan

6) Corporate Communications Department, Tsumura Co., Ltd.  
Tokyo, Japan

7) Tsumura Kampo Museum  
Ibaraki, Japan

Correspondence to: Shuji Yakubo  
(e-mail: yakubo.shuji@nihon-u.ac.jp)



identified through abdominal palpation into western medical terms, but it has proven difficult to correlate the patterns with the data obtained from modern medical imagery or clinical tests<sup>6-11</sup>. There have been attempts to investigate abdominal patterns with a specially developed instrument, but results have been inconclusive<sup>12</sup>.

One aspect of abdominal diagnosis is determination of abdominal strength. Weak abdominal strength means simply that resistance to palpation is weak, and this indicates a deficiency pattern. Strong abdominal strength -strong resistance to palpation- indicates by contrast an excess pattern. Moderate abdominal strength indicates a medium pattern between excess and deficiency pattern. In Kampo medicine, it is believed that a deficiency pattern indicates a small reaction symptom against pathogens, whereas an excess pattern indicates a large reaction against pathogens.

In the present study, as part of an attempt to improve training in abdominal palpation and to aim for greater standardization in diagnosis, we developed a new abdominal strength model added to an existing Fukushima simulator that we hope will become a standard.

## SUBJECTS AND METHODS

Our abdominal model represents the abdomen of an adult male from 10 mm above the nipples to 135 mm below the umbilicus. The total length is 410 mm, width is 310 mm, and depth is 138 mm. To construct it, we made a base of a hard synthetic resin, and placed other synthetic parts thereon to form costal and sternal bones and a pelvis. To simulate the internal organs we used urethane foam with polyester and cotton. The skin was formed by shaping a flexible silicon resin in a mold taken from an actual male human abdomen and coating the model in it (Fig. 1).

We built 5 levels of resistance, in other words abdominal strength, into the model (Table 1). For deficiency patterns, we built one model with moderate deficiency (Model 2), and another where abdominal resistance is markedly weaker than in the chest and the abdomen is recessed, representing severe deficiency (Model 1).

For excess patterns, we built one model with moderate excess (Model 4) and another where the abdomen appears to be swollen compared to the chest and abdominal resistance is strong, representing a pattern of marked excess (Model 5).

**Table 1. The Fukushima simulator featuring 5 models of abdominal strength**

Model 1: Marked deficiency pattern: abdomen is recessed and abdominal strength is weak
Model 2: Moderate deficiency pattern: abdominal strength is somewhat weak
Model 3: Medium pattern: abdominal strength is moderate
Model 4: Moderate excess pattern: Abdominal strength is rather strong
Model 5: Marked excess pattern: Abdomen is prominent and abdominal strength is strong

## RESULTS

We encountered a problem with the gas inside the abdominal model. When physicians pressed down on the model, they encountered a strange sensation caused by the gas, which threw off their perceptions of abdominal strength.

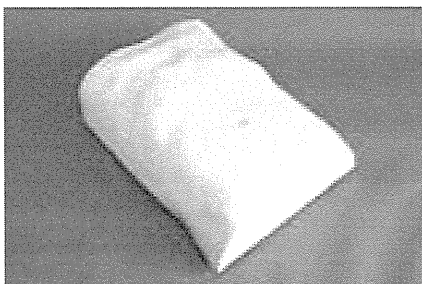
To solve this problem, we made several small air holes in the base and added four short legs to the model to make some space under it for air to escape. Physicians trying abdominal palpation with the improved model reported that the strange sensation had disappeared.

We placed polyester and cotton in the interior of the model, and coated it in urethane foam. We added several holes to adjust the resistance. This enabled a medium pattern between deficiency and excess (Model 3) (Fig. 2).

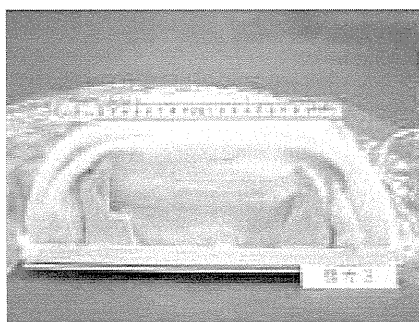
In this way, we created a model with low resistance to palpation representing a deficiency pattern and a model with high resistance to palpation representing an excess pattern.

For the deficiency patterns, we created Model 2 in a similar way to Model 3, using urethane foam (Fig. 3), but only in certain parts to make a slightly weaker resistance to palpation than in Model 3.

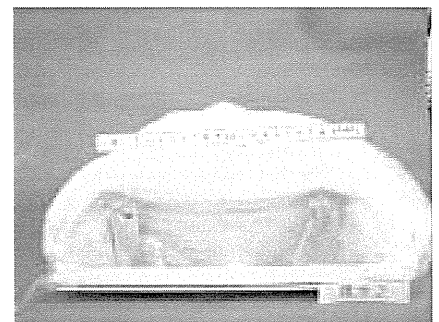
For Model 1, we layered polyester and cotton over the whole model, enabling us to realize a weaker resistance to pressure than



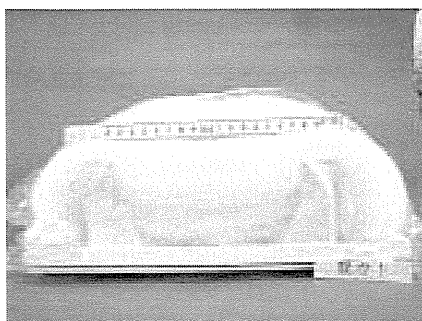
**Figure 1. Overall view of the abdominal model featuring an adult male's torso from chest to lower umbilical region, coated in silicon**



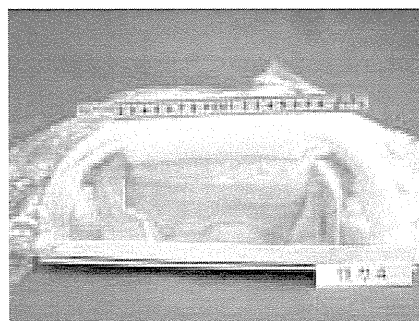
**Figure 2. Interior structure of Model 3**



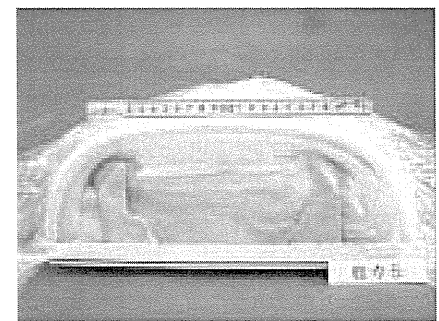
**Figure 3. Interior structure of Model 2**



**Figure 4. Interior structure of Model 1**



**Figure 5. Interior structure of Model 4**



**Figure 6. Interior structure of Model 5**

Model 2 (Fig. 4). In addition, this model was built so that the abdominal area was recessed compared to the chest.

For excess patterns, we built Model 4, featuring a somewhat enhanced resistance to pressure, and Model 5, featuring strong resistance and a somewhat swollen appearance.

Model 4 was constructed in a similar way to model 3 (Fig. 5). We coated the model in urethane foam but did not add any holes, thus realizing a stronger resistance to pressure than Model 3.

For Model 5, we coated the entire model with a different kind of urethane foam from that used in Model 4 (Fig. 6), enabling a stronger resistance when compared to Model 4. We also ensured that in this model the abdomen was visibly swollen compared to the chest.

## DISCUSSION

In today's Japan, the modern western system of medicine is at the forefront. However, many physicians are conscious of certain limits to western medicine's applicability and have high hopes for Kampo medicine. It has been reported that 83.8% of physicians prescribe licensed Kampo medicines as part of their daily practice<sup>13</sup>.

Despite the widespread interest among physicians towards Kampo, it is true that, until recently, Kampo education in medical schools and university medical departments was inadequate. In 1999, only 38 of Japan's 80 such schools and departments practiced Kampo education. The number gradually rose, and in March 2001 the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology published a landmark report on medical and dental education, in which "being able to explain the outlines of Wakan [Kampo] medicine" was mandated as one of the educational goals of undergraduate education. Since 2004, all 80 Japan's medical schools and departments have included Kampo education<sup>14</sup>.

Since abdominal palpation is such a key diagnostic method, instruction therein is always a part of workshops and lectures aimed at training doctors in the use of Kampo in clinical practice<sup>15</sup>. Training in the ways of applying pressure and in how to interpret the sensations experienced in the hands is very difficult, since a great deal depends on the subjective sensations and skill of the operator. In addition, many of the subjects are healthy, and thus it is impossible to make sure trainees will encounter all the patterns typically encountered in clinical practice.

To address these issues, in recent years simulators have been used in medical education, and there are reports of their effectiveness<sup>16,17</sup>. However, Kampo medical education in Japan is still in its infancy, and simulators for abdominal diagnosis did not exist until very recently. Accordingly, we developed such a simulator, called the Fukushin simulator, for use in abdominal palpation education<sup>18</sup>.

Doctors attending educational sessions on abdominal palpation have reported that using our existing simulator enables them to make more practical sense of the concepts that remained abstract after listening to explanations and reading handouts, and that they were able to get a better grasp of where to apply pressure when actually conducting abdominal palpation themselves. Indeed, 58.4% of attendees have reported very good or good understanding of abdominal palpation after such educational sessions, and 77.2% responded that the simulator was either useful or very useful<sup>19</sup>.

With regard to the models discussed in the present paper, we asked Kampo educators to use them for conducting abdominal palpation and to evaluate them. We received several suggestions for improvement, which we have tried to incorporate into revised versions, but even in their present state 78.6% of the educators judged the simulator to be useful or extremely useful<sup>20</sup>. In short, our existing Fukushin simulator is judged useful by both educators and those receiving education<sup>21</sup>.

Thus, it seems clear that simulators are a highly useful tool in training practitioners in the recognition of standard physiological signs. In abdominal palpation, a simulator can help a practitioner learn to recognize signs through actually making physical contact that it is impossible to describe adequately with words and pictures alone.

In order to spread Kampo medicine internationally, it is necessary to standardize abdominal palpation. We consider that the availability of a simulator that can reproduce the standard abdominal patterns is a necessity for such standardization.

## CONCLUSION

We have developed a simulator called Fukushin simulator including abdominal models, which represent typical Kampo abdominal patterns, to help in the teaching of abdominal palpation, an important diagnostic method in Kampo medicine.

We developed models aimed at reproducing different abdominal strengths, ranging from weak resistance to palpation, representing a deficiency pattern, to a strong resistance, representing an excess pattern. Using materials such as urethane foam, polyester, and nylon, we were able to create five models representing five gradations of abdominal strength.

We have high hopes that the Fukushin simulator will prove useful in Kampo education and in moving towards standardization of the Kampo diagnostic method of abdominal palpation.

This work was supported by Nihon University School of Medicine 50th Anniversary Fund Research Grant (2011) and a research grant of the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

## REFERENCES

- 1) The Japan Society for Oriental Medicine Editors. Introduction to Kampo. Japanese traditional medicine. Elsevier Japan K.K. Tokyo. 2005; 60-62.
- 2) Terasawa K. Kampo. Japanese-Oriental Medicine: insights from clinical cases. Tokyo: Standard McIntyre. 1993; 168-176.
- 3) Yamada T. Review of Japanese traditional medicine; Kampo. *Jpn J Oriental Med* 1999; 50: 201-213. (Summary in English)
- 4) Ushiroyama T. Japanese Kampo medicine for women: historical perspectives of Koho-ha school and current concerns in menopausal medicine. *Adv Obst Gynecol* 2005; 57: 131-149.
- 5) Protnikoff GA., Watanabe K, Yashiro K. Kampo: from old wisdom comes new knowledge. *Herbalgram* 2008; 78: 46-57.
- 6) Tosa H, Terasawa K, Imadaya A, *et al*. A study of the mechanism of "INAI-TEISUI" (Water-imbalance syndrome in Kampo medicine)-The first report-. *Jpn J Oriental Med* 1982; 32: 53-58. (Summary in English)
- 7) Shintani T, Tosa H, Yamamoto T, *et al*. On the relationship between X-ray findings of barium enema. abdominal palpation signs of Kampo medicine and effective Kampo formulas. *Jpn J Oriental Med* 1989; 9: 245-252. (Summary in English)
- 8) Arichi S, Akamaru S, Tani T. An application of Kampo abdominal palpation to the modern medicine: by thermal heart video system (1)-. *Igaku-to-Yakugaku* 1983; 13: 667-674. (in Japanese)
- 9) Koga T. A characteristic mark of "a snowslide phenomenon" at abdominal wall by ultrasonography. *Oketsu Kenkyu* 1988; 4-5: 117-122. (in Japanese)
- 10) Nishida Y, Narahara H, Oribe K. Anatomical evaluation of Shofukuyuketsu by 3D image analysis. *Kampo Med* 2012; 61: 856-859. (Summary in English)
- 11) Yasaka T. Analytical use of ultrasonography in the signs of "Saikafujin". *Jpn J Oriental Med* 1994; 46: 331-337. (Summary in English)
- 12) Miyamoto K, Okita K. Reappearance and changes of Sub-Navel Hyposthenia (SNH) in evaluation of SNH by digital abdominal diaphragm (DAD). *Kampo & the Newest Therapy* 2005; 13: 185-191. (in Japanese)
- 13) Nikkei Medical Custom Publishing Editors. Investigation of how medical doctors administrated Kampo medicine in daily clinical practice. *Nikkei Medical* 2010; 513 (Suppl 8): 38-39. (in Japanese)
- 14) Sato T. Be able to describe Wakan (Japanese-style Kampo) medicine. *Nikkei Medical* 2004; 438 (Suppl 5): 16-17. (in Japanese)
- 15) Fujihira K. An abdominal palpation and its skill. *J Kampo Medicine* 1994; 41: 229-236. (in Japanese)
- 16) Woolliscroft JO, Calhoun JG, Tenhaken JD, *et al*. Harvey: the impact of a cardiovascular teaching simulator on student skill acquisition. *Med Teach* 1987; 9: 53-57.
- 17) Ewy GA, Felner JM, Juul D, *et al*. Test of a cardiology patient simulator with students in fourth-year electives. *J Med Educ* 1987; 62: 738-743.
- 18) Yakubo S, Kinoshita Y, Aki T. Improvement of a simulator project for abdominal palpation in Kampo medical training. *Kampo Medicine* 2008; 59: 595-600. (summary in English)
- 19) Yakubo S, Kinoshita Y, Ueda Y, *et al*. Evaluation by clinicians learning Kampo medicine of a simulator for learning abdominal palpation. *J Medical Education Japan* 2009; 40: 55-60. (summary in English)
- 20) Yakubo S, Kinoshita Y, Ueda Y, *et al*. Evaluation by Kampo medical faculty of a simulator for teaching abdominal palpation. *J Traditional Medicines* 2009; 26: 104-109.
- 21) Yakubo S, Ueda Y, Kinoshita Y, *et al*. Making and evaluation of a simulator for the teaching or learning of abdominal pattern in the Japanese Kampo style by clinical doctors and educational faculty. *International Medical Journal* 2012; 19: 112-114.

## Review Article

# Pattern Classification in Kampo Medicine

**S. Yakubo,<sup>1</sup> M. Ito,<sup>1</sup> Y. Ueda,<sup>1</sup> H. Okamoto,<sup>1</sup> Y. Kimura,<sup>1</sup> Y. Amano,<sup>1</sup> T. Togo,<sup>1</sup> H. Adachi,<sup>1</sup>  
T. Mitsuma,<sup>1</sup> and K. Watanabe<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Committee for Terminology and Classification, Japan Society for Oriental Medicine, 1-9-18 Kaigan, Minato-ku, Tokyo 105-0022, Japan

<sup>2</sup> Center for Kampo Medicine, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

Correspondence should be addressed to K. Watanabe; [watanabekenji@a6.keio.jp](mailto:watanabekenji@a6.keio.jp)

Received 26 June 2013; Accepted 17 December 2013; Published 20 February 2014

Academic Editor: Takeshi Sakiyama

Copyright © 2014 S. Yakubo et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Pattern classification is very unique in traditional medicine. Kampo medical patterns have transformed over time during Japan's history. In the 17th to 18th centuries, Japanese doctors advocated elimination of the Ming medical theory and followed the basic concepts put forth by Shang Han Lun and Jin Gui Yao Lue in the later Han dynasty (25–220 AD). The physician Todo Yoshimasu (1702–1773) emphasized that an appropriate treatment could be administered if a set of patterns could be identified. This principle is still referred to as “matching of pattern and formula” and is the basic concept underlying Kampo medicine today. In 1868, the Meiji restoration occurred, and the new government changed its policies to follow that of the European countries, adopting only Western medicine. Physicians trained in Western medicine played an important role in the revival of Kampo medicine, modernizing Kampo patterns to avoid confusion with Western biomedical terminology. In order to understand the Japanese version of traditional disorders and patterns, background information on the history of Kampo and its role in the current health care system in Japan is important. In this paper we overviewed the formation of Kampo patterns.

## 1. Introduction

The globalization of health care has not left traditional medicine behind. The World Health Organization (WHO) took the initiative for globalization of traditional medicine by founding the Division of Traditional Medicine in 1972 [1]. In 1978, the Alma-Ata Declaration on Primary Health Care called on countries and governments to include the practice of traditional medicine in their primary health care approach [2]. Thirty years later, traditional medicine is widely available, affordable, and commonly used in many parts of the world.

WHO is presently updating its International Classification of Diseases from the 10th (ICD-10) to 11th edition (ICD-11) [3, 4] and plans to incorporate traditional medicine into this new version. International experts from China, Korea, Japan, Australia, the US, and the EU are involved in this project. The ICD-11 alpha version was released in 2011, and the beta version was released in May 2012, with a version also available on the web [5].

The ICD-11 beta version contains 2 sections on traditional medicine: “traditional disorders” and “patterns” (zheng in

Chinese). China and Korea referred to their own national standards to develop these sections. China used the 1995 classification and codes of traditional disorders and patterns of traditional Chinese medicine (GB95) as a national standard. The third edition of the Korean Classification of Diseases of Oriental Medicine (KCDOM3) was incorporated into the Korean modification of ICD-10 (KCD-6) in 2010. KCD-6 was groundbreaking because it was the first publication in which Western biomedicine and traditional medicine shared a common platform in terms of medical statistics.

For Japan's contribution to this edition, the Committee for Terminology and Classification of the Japan Society for Oriental Medicine (JSOM) was responsible for organizing the section on Kampo classification. Kampo covers a wide variety of traditional Japanese medicine including acupuncture and moxibustion, existing before Western medicine was introduced to Japan. In contrast to China and Korea, Japan did not have national standards for reference. To understand the Japanese version of traditional disorders and patterns, background information on the history of Kampo and its role in the current health care system in Japan is important.

## 2. History of Kampo Medicine

Medicines were brought from ancient China to Japan via the Korean peninsula in the 5th or 6th century. While Japanese medicine originally followed the ways of ancient Chinese medicine, Japan adopted Chinese knowledge to suit its own climate and race [6]. Also because not all materials were available, Japan replaced the material to the Japanese herbs and minerals. The first Japanese medical book, “Daidoruijuho,” was a collection of Japanese traditional therapies written in 808.

Further modifications of Japanese traditional medicine occurred during the Edo period (1603–1867) [7, 8]. The medicine of Ming-China was introduced at the beginning of this period and spread widely (Gosei school). During this time, Japanese doctors advocated the elimination of Ming Chinese medicine, instead following the basic concepts of Shang Han Lun and Jin Gui Yao Lue introduced during the later Han dynasty (25–220 AD). The physician Todo Yoshimasu promoted his perspective on these classic texts and rejected the theory developed later in China. His approach emphasized that an appropriate treatment could be administered if a set pattern could be identified, a practice still referred to today as “matching of pattern and formula” (Koho school). Later in the Edo period, another school which integrated both Koho style and Gosei style occurred (Setchu school).

Among these three schools, Koho school influenced most the current Kampo practice in Japan.

In the 18th century, European medicine was introduced in Japan. Modern anatomy was first studied in 1754 by Toyo Yamawaki, a famous Kampo doctor who had acquired an anatomy book from Europe. Toyo Yamawaki respected Yoshimasu, who also knew European medicine. Yoshimasu may have tried to reform Kampo medicine to harmonize it with European medicine.

This trend was followed by other doctors like Seishu Hanaoka (1761–1835), who performed the first surgery with general anesthesia in 1804. This event occurred 42 years before William T. G. Morton successfully performed surgery using ether as a general anesthetic. Hanaoka combined Kampo and European medicines, using Kampo mainly for internal medicine and European medicine for surgery.

The Meiji restoration occurred in 1868, and the new government decided to modernize Japan introducing European culture including medicine. With the passing of the 1874 Medical Care Law, the German model was adopted as the national health care system, and all Kampo-related systematic education was stopped. Kampo practitioners were no longer recognized as official medical professionals; for those interested in becoming physicians, the only option available was to study Western medicine and pass a national examination. Thereafter, the practice of Kampo drastically declined.

After difficult years, physicians like Kyushin Yumoto (1876–1941), Keisetsu Otsuka (1900–1980), and Domei Yakazu (1905–2002) played a key role in reviving Kampo medicine. For Kampo medicine to survive, these physicians had to transform it into a more practical form that the new

generation of physicians would also find useful. The modern form of Kampo medicine lost much of its theoretical origin, and emphasis was now being placed on proper prescription of Kampo formulas for treating symptoms. These changes made Kampo conceptually easier to understand for the new generation of physicians trained only with Western medicine. Moreover, the “matching of pattern and formula” methodology made the clinical use of Kampo a more appealing form of treatment.

The result of these efforts was that, by 1967, the first 4 Kampo formulas were approved by the government for coverage under the national insurance system.

## 3. Current Status of Kampo Medicine in Japan

Recent research shows that about 90% of physicians in Japan use Kampo medicines in daily practice, even for cancer patients [9–11]. For women’s health, nearly 100% of Japanese obstetrics/gynecology doctors use Kampo medicine [12–14]. Physicians even use Kampo medicine in the university hospital along with high-tech techniques such as organ transplantation or robotic surgery. Physicians often use Kampo medicines along with chemotherapy or radiation therapy for cancer patients. These examples show the magnificent integration of modern Western biomedicine and traditional medicine [15, 16].

Kampo medicine has government-regulated prescription drugs, and now 148 formulas are listed on the Japanese Insurance Program. Kampo practitioners can also use decoctions, selecting several herbs among 243 types covered by the insurance system [17]. In 2001, the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology decided to incorporate Kampo medical education into the core curriculum of medical schools. There are 80 medical schools in Japan, all of which now provide Kampo medical education.

## 4. How the “Kampo Medical Classification” Developed Recently in Japan

The Japan Society for Oriental Medicine (JSOM) was founded in 1950 and is the largest academic association for Kampo medicine. The JSOM Committee for Terminology and Classification decided not to use traditional names for disorders in Kampo classification because many of them overlap with Western biomedical terms. Traditional names for disorders are primarily symptoms, such as “headache” or “watery diarrhea.” In contrast, in Western medicine, disease names are based on pathological causes, such as cholera or malaria. Since these diseases have existed for a long time, traditional medicine recognizes these diseases. However, the pathologies of these diseases were unknown when the names were given and so are not reflected in the disease names in traditional medicine. Therefore, it is difficult to map traditional disorder names and biomedical disease names. Sometimes, symptomatic traditional names for disorders are broad and can be mapped to multiple biomedical disease names. Because the restoration of Kampo medicine in Japan was led by physicians, Western