

厚生労働行政推進調査事業費補助金

政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業）

大規模データを用いた漢方製剤のアウトカム評価
および費用分析に関する研究

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 康永 秀生

令和元（2018）年 5月

目 次

I . 総括研究報告	
大規模データを用いた漢方製剤のアウトカム評価および費用分析に関する研究---	1
康永秀生	
II . 分担研究報告	
高齢者総合機能評価(CGA; Comprehensive Geriatric Assessment)の評価-----	24
小川純人	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 26

厚生労働行政推進調査事業費補助金（政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業））

総括研究報告書

大規模データを用いた漢方製剤のアウトカム評価および費用分析に関する研究

研究代表者 康永秀生（東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学 教授）

研究要旨

既存の大規模データベースである DPC（Diagnosis Procedure Combination）データベースおよび JMDC Claims Database を用いて、以下のテーマについて、漢方製剤のアウトカム評価及び費用分析、および漢方製剤に関する医療現場におけるプラクティス・パターン分析等を実施した。

(i) 大建中湯の慢性閉塞性肺疾患後期高齢患者における再増悪入院または死亡リスク低下

(ii) 半夏瀉心湯のイリノテカン忍容性に対する改善効果

(iii) 妊娠悪阻に対する漢方薬治療の安全性と有効性

(iv) 癌入院患者に対する漢方薬治療のプラクティス・パターン

研究により得られた成果の今後の活用・提供：大規模データベース研究という新たな手法を用いて漢方製剤のエビデンスの確立に貢献するとともに、入院医療等で用いられる漢方製剤の有効性や費用を明らかにすることにより、日常臨床における漢方製剤の役割やその位置づけを明確にすることができる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

小川純人（東京大学大学院医学系研究科加齢医学 准教授）

A. 研究目的

本研究は大規模医療データベースを用いて、漢方製剤のアウトカム評価及び費用分析、および漢方製剤に関する医療現場におけるプラクティス・パターン分析を行うことを目的とする。

近年、漢方製剤に関する基礎研究・臨床研究は増加しており、その効果に関するエビデンスは徐々に増えて

いるものの、いまだ十分とは言えない。臨床試験は多額の費用と労力を要するため、その実践は容易ではない。大規模データを用いることにより、臨床試験に比べれば研究デザインとしては劣るものの、多くの症例数を用いた分析が可能となる。

臨床の現場では、各種の漢方製剤が用いられているケースが増加していると目されるものの、その全国的な実態は明らかではない。漢方製剤のプラクティス・パターン分析を行うことは、漢方診療の実態把握やその改善に向けて重要である。

平成30年度の1年間の研究期間中に以

下を実施し、(i)-(iii)については論文出版済み、それ以外は学会発表・論文発表準備中である。

(i)大建中湯の慢性閉塞性肺疾患後期高齢患者における再増悪入院または死亡リスク低下
慢性閉塞性肺疾患（COPD）では、長時間作用性抗コリン薬（LAMAs）を含む吸入気管支拡張薬の使用が推奨される。しかし、後期高齢者では、抗コリン作用による消化管の有害事象も起こりうる。本研究では、腹部膨満や便秘にたいして本邦で最も処方されている漢方薬である大建中湯のCOPD支持療法としての役割の検討を目的とした。

(ii) 半夏瀉心湯のイリノテカン忍容性に対する改善効果
イリノテカン（CPT-11）は、子宮頸癌・卵巣癌といった婦人科癌だけでなく、大腸癌・肺癌・胃癌など幅広い癌腫に用いられる。副作用として重篤な下痢を呈することがあり、ときに致死的となりうる。半夏瀉心湯は、イリノテカン誘発性下痢への有効性が示唆されているものの、これまで少数例の報告のみである。本研究では、DPCデータを用いて、半夏瀉心湯がイリノテカンの忍容性を改善するかどうかを検討した。

(iii) 妊娠悪阻に対する漢方薬治療の安全性と有効性
妊娠悪阻に対して、小半夏加茯苓

湯、当帰芍薬散、半夏厚朴湯といった漢方薬が使用されることがある。しかし先行研究は少数の症例報告にとどまる。妊娠悪阻に対する漢方薬の安全性と有効性を大規模なデータで示した研究は無い。本研究は、JMDCデータを用いて、妊娠悪阻に対する漢方薬の胎児に対する安全性、および西洋薬と比較した漢方薬の妊娠悪阻に対する効果を検証することを目的とした。

(iv) 癌入院患者に対する漢方薬治療のプラクティス・パターン
癌入院患者に対する漢方薬治療としては、癌化学療法の支持療法としての漢方製剤の使用など、症例報告レベルの知見は多数存在する。しかし全国レベルで見た癌入院患者に対する漢方薬治療の実態は明らかでない。DPCデータを用いて上記の検討を行った。

(v)その他
以下についても引き続き検討を行っている。
・呼吸器疾患に対する漢方治療のプラクティス・パターン
・消化器癌手術周術期の 大建中湯投与による 予後改善効果および医療費への影響
・リンパ管腫（浮腫）に対する 越婢加朮湯とピシバニールの比較
・神経症、不眠症に伴う不眠・譫妄などに対する抑肝散と他の薬剤の比

較

・頸部骨折術後の体力低下による感染予防を目的とした補中益気湯・十全大補湯

B . 研究方法

研究体制について、康永秀生（研究代表者）は臨床疫学の専門家、小川純人（研究分担者）は老年病学の専門家、新見正則（研究協力者）は漢方専門医、後藤励（研究協力者）は医療経済学の専門家である。

本研究では、既存の大規模データベースであるDPC（Diagnosis Procedure Combination）データベースおよび株式会社JMDCが提供するJMDC Claims Databaseを用いた分析を行った。

研究デザインはすべて後向き観察研究であり、テーマごとにデータベースから該当症例を抽出した。交絡因子を制御するための応用統計手法として、傾向スコア分析(propensity score analysis)や操作変数法(instrumental variable analysis)などの観察研究のための統計手法を用いた。

(i)大建中湯の慢性閉塞性肺疾患後期高齢患者における再増悪入院または死亡リスク低下

2010年7月から2016年4月までのDPCデータを用いた。75歳以上のCOPD増悪入院患者を対象とし、増悪入院または入院中に大建中湯の処方ありを大建中湯群とし、大建中湯の処方なしをコントロール群とした。1対4の傾向スコアマッチング法で2群

の背景を調整し、アウトカムを再増悪入院または死亡とした生存分析を行った。また、増悪入院前のLAMA_s処方ありと処方なしで、それぞれ1対4の傾向スコアマッチングを行い同様の生存分析を行った。Log-rank検定、Cox回帰分析を行った。P<0.05を有意とした

(ii) 半夏瀉心湯のイリノテカン忍容性に対する改善効果

DPCデータを用いて、2010年7月から2016年4月までの期間に、イリノテカンを初回投与された90,437人のデータを抽出した。イリノテカン投与日以前に半夏瀉心湯を開始していた群を半夏瀉心湯群、それ以外をコントロール群とした。

統計手法として、傾向スコアを用いた「安定化逆確率重み付け法」

（stabilized inverse probability of treatment weighting）を行い、半夏瀉心湯群とコントロール群の両群間の患者背景を均質化した。

アウトカム指標として、入院中のイリノテカンの投与回数・投与量と在院死亡率を用いた。群間のアウトカム比較には、ロジスティック回帰とポワソン回帰を行った。

さらに操作変数法を行い、未測定交絡(unmeasured confounder)も調整したアウトカム比較を行った。

(iii) 妊娠悪阻に対する漢方薬治療の安全性と有効性

JMDCデータを用いて、2005年から

2016年の期間に病院・クリニックで出産した19歳以上の女性とその新生児を同定した。

対象となった妊婦を、(i)妊娠悪阻がなかった群、(ii)妊娠悪阻に対して漢方薬を使用した群、(iii)妊娠悪阻に対して西洋薬（メトクロプラミド、グルタチオン、ビタミンB6）を使用した群、の3群に分類した。

安全性評価については、新生児の先天奇形、低出生体重または早産の割合を3群間で比較した。有効性評価については、(ii)妊娠悪阻に対して漢方薬を使用した群と(iii)妊娠悪阻に対して西洋薬を使用した群の2群間で、「妊娠悪阻による予定外入院」を比較した。また、これら2群間で「妊娠20週までの総医療費」を比較した。統計解析には多変量ロジスティック回帰分析および重回帰分析を用いた。

(iv) 癌入院患者に対する漢方薬治療のプラクティス・パターン

2016/4/1-2017/3/31の一年間、DPCデータから最も医療資源を投入した病名に、がん(C)のICD-10コードがついた入院患者を抽出した。対象年齢は全年齢とした。

ICD-10コードによりがんを11カテゴリに分類し、漢方薬の使用状況を分析した。がんのStage情報があるものに関してはStageごとの層別分析を行った。

C. 研究結果

(i)大建中湯の慢性閉塞性肺疾患後期高齢患者における再増悪入院または死亡リスク低下

75歳以上のCOPD患者12,173人のうち、大建中湯群は518人であった。肺がん以外の悪性腫瘍、便秘またはイレウスとLAMAsの処方は大建中湯群に多かった。1対4マッチング後の大建中湯群(n=1,908)とコントロール群(n=477)の平均年齢は82.1歳であった。(Table 1-1, 1-2)

再増悪または死亡のリスクは、大建中湯群で有意に低かった(ハザード比 0.82; 95% 信頼区間, 0.67 - 0.99)。LAMAs 処方ありでは、大建中湯群の再増悪または死亡のリスクが有意に低く(ハザード比, 0.73; 95% 信頼区間, 0.54 - 0.99)、LAMAs処方なしでは両群に有意差を認めなかった。(Table 1-3)

(ii) 半夏瀉心湯のイリノテカン忍容性に対する改善効果

安定化逆確率重み付け法を適用後、半夏瀉心湯群は7,092人、コントロール群は82,019人となった。患者の背景は両群間でうまく均質化された。

(Table 2-1, 2-2)

半夏瀉心湯群はコントロール群に比較して、イリノテカン投与回数は有意に多くなっており、発生率比 (incidence rate ratio) が1.34 (95% 信頼区間, 1.31 - 1.38) であった。イリノテカン投与量も有意に多くなっており、発生率比1.16 (95% 信頼区間, 1.14 - 1.19) であった。(Table 2-3)

さらに、半夏瀉心湯群はコントロール群に比較して、在院死亡率が有意に低かった（4.0% vs. 4.8%；調整オッズ比, 0.81；95%信頼区間, 0.71 – 0.93）。操作変数法でも同様の結果が得られた。（Table 2-4）

(iii) 妊娠悪阻に対する漢方薬治療の安全性と有効性

期間中に121,287人の妊婦を同定した。漢方薬を使用していた妊婦は1,929人、その内訳は小半夏加茯苓湯が831人、当帰芍薬散が739人、半夏厚朴湯が475人、その他（二陳湯、人参湯、五苓散）が208人であった。患者背景はTable 3-1に示す。

安全性に関するアウトカムは、3群間で有意差は無かった。（Table 3-2）

漢方薬使用群は西洋薬使用群と比較して、妊娠悪阻による予定外入院が有意に少なかった（19% vs. 24%；調整オッズ比: 0.75, 95%信頼区間: 0.65-0.87）。また、漢方薬使用群は西洋薬使用群と比較して、総医療費が有意に低かった（7220円 vs. 8590円；調整ベータ -1,280 円, 95%信頼区間: -232-2,400 円）。（Table 3-3, 3-4）

(iv) 癌入院患者に対する漢方薬治療のプラクティス・パターン

対象期間中の1年間にのべ149万人のがん患者がDPC病院に入院していた。そのうち、いずれかの漢方薬を使用していた患者は191,749人（12.9%）であった。

癌部位別の入院患者における漢方製

剤（図1）においては、女性生殖器の癌による入院患者において処方される割合が29.1%と最も高かった。

癌入院患者に処方されやすい漢方薬の順位としては、大建中湯、芍薬甘草湯、牛車腎気丸、六君子湯、半夏瀉心湯、十全大補湯、などの順となった。（Table 4-1）

D. 考察

(i)大建中湯の慢性閉塞性肺疾患後期高齢患者における再増悪入院または死亡リスク低下

大建中湯は、後期高齢者のCOPDにおいて、再増悪または死亡のリスクを低下させた。これには、LAMAsのアドヒアランス改善が関与していると考えられた。

大建中湯は、高齢のCOPD患者において問題となるLAMAsの副作用である消化器症状を緩和し、LAMAsのアドヒアランスを改善することにより、結果的にCOPDの再増悪の低下と関連していることが示唆された。

(ii) 半夏瀉心湯のイリノテカン忍容性に対する改善効果

半夏瀉心湯は、イリノテカンの副作用である下痢などの症状緩和を介して、イリノテカンの忍容性改善および在院死亡率の低下と関連していることが示唆された。

半夏瀉心湯はイリノテカンの補助療法として推奨される。

(iii) 妊娠悪阻に対する漢方薬治療の

安全性と有効性

妊娠悪阻に対して漢方薬は安全に使用できることが明らかとなった。漢方薬は西洋薬と比較して、妊娠悪阻による予定外入院を有意に減らし、総医療費も低いことから、治療効果や医療費の面からも推奨される。

(iv) 癌入院患者に対する漢方薬治療のプラクティス・パターン

がん入院患者のうち漢方薬を使用していた患者は約13%であり、特に女性生殖器の癌では約3割と高かった。がん診療において漢方治療が浸透していることがうかがえた。

リアルワールドの大規模データベース研究は、圧倒的な症例数を活かして、うまくテーマをフォーカスすることにより、ランダム化比較試験では成し得ない臨床研究が可能である。漢方薬の大規模データベース研究もランダム化比較試験を補完する研究となりうることを、我々の研究成果が示している。

民間での利活用の視点からは、漢方製剤のエビデンスを論文として出版することにより、有用な漢方製剤を広く日常臨床に普及させることができる。また、データベース研究から得られた知見を、さらなる介入研究を行うための資料として利用でき、漢方製剤の臨床試験に橋渡しすることによりさらにレベルの高いエビデンスの創出に貢献しうる。

E．結論

大規模データベース研究という新たな手法を用いて漢方製剤のエビデンスの確立に貢献するとともに、入院医療等で用いられる漢方製剤の有効性や費用を明らかにすることにより、日常臨床における漢方製剤の役割やその位置づけを明確にすることができる。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1.論文発表

1. Jo T, Michihata N, Yamana H, Sasabuchi Y, Matsui H, Urushiyama H, Mitani A, Yamauchi Y, Fushimi K, Nagase T, Yasunaga H. Reduction in exacerbation of COPD in patients of advanced age using the Japanese Kampo medicine Dai-kenchu-to: a retrospective cohort study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019;14 129–139
2. Urushiyama H, Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Yamana H, Matsui H, Hasegawa W, Hiraishi Y, Mitani A, Fushimi K, Nagase T, Yamauchi Y. Effect of Hangeshashin-To (Japanese Herbal Medicine Tj-14) on Tolerability of Irinotecan: Propensity Score and Instrumental Variable Analyses. *Journal of Clinical Medicine* 2018;7:246.

3. Michihata N, Shigemi D, Sasabuchi Y, Matsui H, Jo T, Yasunaga H. Safety and effectiveness of Japanese herbal Kampo medicines for treatment of hyperemesis gravidarum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019 Feb 7. doi: 10.1002/ijgo.12781.

2.学会発表

1. 城大祐、道端伸明、山名隼人、漆山博和、笹淵裕介、松居宏樹、伏見清秀、康永秀生、長瀬隆英、山内康宏. 大建中湯の慢性閉塞性肺疾患後期高齢患者における再増悪入院または死亡リスク低下効果の検討. 日本臨床疫学会第2回学術大会 . 2018年9月29日
2. 道端伸明、重見大介、笹淵裕介、松居宏樹、城大祐、康永秀生. 妊

娠悪阻に対する漢方薬治療の安全性と有効性. 日本臨床疫学会第2回学術大会 . 2018年9月29日

3. 漆山博和、城大祐¹、道端伸明、山名隼人、笹淵裕介、松居宏樹、伏見清秀、康永秀生、長瀬隆英、山内康宏. 半夏瀉心湯のイリノテカン忍容性に対する改善効果の検証. 日本臨床疫学会第2回学術大会 . 2018年9月29日

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

Table 1-1. Baseline characteristics of patients with COPD aged ≥ 75 years with and without Dai-kenchu-to, before and after 1-to-4 propensity score matching

Characteristic (categorical)	All patients			After 1-to-4 matching		
	Control	Dai-kenchu-to	s.d.	Control	Dai-kenchu-to	s.d.
	(N=12,173)	(N=518)		(N=1,908)	(N=477)	
	%	%		%	%	
Sex (male)	80.1	85.9	-0.134	86.6	85.5	0.032
Fiscal year						
2010	12.3	8.7	-0.125	7.4	8.2	0.027
2011	16.6	9.9	-0.213	10.7	9.2	-0.051
2012	17.8	16.4	-0.031	16.3	16.6	0.007
2013	17.9	17.8	0.005	16.0	18.2	0.058
2014	19.4	24.7	0.108	25.1	24.1	-0.023
2015	16.0	22.6	0.185	24.4	23.7	-0.016
Seasons at admission						
Spring	24.4	25.7	0.034	24.7	25.8	0.035
Summer	23.0	22.8	-0.016	24.0	22.2	-0.042
Autumn	23.3	22.4	-0.031	24.2	22.0	-0.052
Winter	29.3	29.2	0.010	27.5	30.0	0.054
Residential regions						
Hokkaido and Tohoku	9.0	8.5	-0.009	13.1	8.8	-0.136
Kanto	28.7	37.5	0.197	31.5	36.9	0.114
Chubu	20.3	18.9	-0.022	20.6	19.7	-0.022
Kansai	14.8	14.5	-0.056	14.3	12.8	-0.043
Chugoku, Shikoku, Kyushu and Okinawa	27.3	20.7	-0.142	20.6	21.8	0.029
Hugh-Jones dyspnea score at admission						
1	10.0	12.2	0.081	9.5	13.0	0.111
2-3	31.5	26.5	-0.111	31.3	27.0	-0.095
4-5	46.9	46.9	0.008	46.7	46.8	0.002
missing	11.7	14.5	0.063	12.5	13.2	0.020

ADL at admission						
(Barthel index)						
95-100	26.5	30.5	0.067	25.7	28.5	0.064
55-90	21.6	18.5	-0.078	21.8	19.1	-0.066
0-50	35.0	35.1	0.006	35.9	36.5	0.012
missing	16.9	15.8	-0.003	16.7	15.9	-0.020
ADL at discharge						
(Barthel index)						
95-100	13.8	17.8	0.078	11.7	15.7	0.118
55-90	20.4	18.9	-0.023	19.9	19.5	-0.009
0-50	55.7	51.5	-0.080	57.3	53.3	-0.082
missing	10.0	11.8	0.071	11.1	11.5	0.013

Abbreviations: ADL, activities of daily living; COPD, chronic obstructive pulmonary

disease; s.d., standardized difference; S.D., standard deviation

Table 1-2. Comorbidities during hospitalization and treatments for COPD in**patients aged ≥ 75 years with and without Dai-kenchu-to**

	All patients			After 1-to-4 matching		
	Control (N=12,173)	Dai-kenchu-to (N=518)	s.d.	Control (N=1,908)	Dai-kenchu-to (N=477)	s.d.
Comorbidities	%	%	s.d.	%	%	s.d.
Lung cancer	8.2	9.7	0.055	11.0	10.1	-0.029
Other malignancy	9.1	22.2	0.370	22.5	22.9	0.009
Interstitial pneumonia	5.0	4.8	-0.001	5.2	5.0	-0.009
Bronchial asthma	25.5	25.3	-0.000	27.3	25.6	-0.038
Bronchiectasis	23.9	24.3	0.013	25.0	24.3	-0.016
Bacterial lower respiratory tract infection	85.4		0.080	89.0	88.1	-0.030
Micobacterium infection	2.0	1.2	-0.076	0.6	1.1	0.046
Mycotic infection	1.4	1.5	0.038	1.8	1.9	0.008
Cor pulmonale	1.0	1.5	0.047	1.6	1.5	-0.013
Congestive heart failure	21.3	24.5	0.093	25.9	25.0	-0.023
Ischemic heart disease	11.8	11.6	0.008	11.9	12.4	-0.002
Tachycardia	8.6	8.9	0.017	9.3	9.2	-0.002
Autoimmune disease	3.4	2.7	-0.030	3.3	2.9	-0.021
Stroke	2.6	1.9	-0.054	1.6	1.7	0.008
Liver dysfunction	1.7	1.4	-0.040	1.4	1.3	-0.009
Renal failure	4.7	4.4	0.003	4.8	4.8	-0.000
GERD	14.2	16.2	0.066	16.9	16.6	-0.010
Constipation or ileus	11.2	18.9	0.203	17.6	18.5	0.022
Prostate hypertrophy	8.7	11.4	0.100	12.3	11.7	-0.018
Treatments	%	%	s.d.	%	%	s.d.
Home ventilatory support	1.2	1.2	0.009	1.4	1.3	-0.009
Home oxygen therapy	14.9	18.7	0.100	17.3	18.7	0.035
ICS before admission	27.6	34.6	0.148	34.8	34.8	0.001
LAMA before admission	30.1	39.2	0.181	37.9	39.0	0.023
LABA before admission	39.5	50.0	0.218	48.9	50.5	0.032
Other medications for COPD before admission	58.8	70.7	0.250	71.5	70.9	-0.014

Ambulance transport	25.1		25.1		-0.010	24.0		23.9		-0.001
Corticosteroids during hospitalization	35.9		32.4		-0.075	32.7		32.5		-0.004
Mechanical ventilation during hospitalization	4.6		5.0		-0.004	4.8		4.4		0.018
Nasal tube feeding during hospitalization	1.8		3.3		0.095	2.6		3.1		0.031
Surgery under general anesthesia during hospitalization	0.5		0.8		0.041	0.8		0.8		-0.000
Discharge to home	91.7		92.3		0.046	94.0		93.3		-0.030
Treatment (numerical)	Mean	S.D.	Mean	S.D.	s.d.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	s.d
Length of stay	18.9	17.5	19.6	19.7	0.020	19.3	17.1	19.2	19.3	-0.003

Abbreviations: GERD, gastroesophageal reflux disease; ICS, inhaled corticosteroids;

LAMA, long-acting muscarinic receptor antagonist; LABA, long-acting beta agonist;

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICU, intensive care unit; s.d.,

standardized difference; S.D., standard deviation

Table 1-3. Hazard ratios of re-hospitalization for COPD exacerbation or death after 1-to-4 propensity score matching in the Dai-kenchu-to group versus control group

	Number of patients		HR	95% CI	P
	Control	Dai-kenchu-to			
All patients	1,908	477	0.82	0.67-0.99	0.050
<i>Subgroup analyses</i>					
LAMA users	744	186	0.73	0.54-0.99	0.045
LAMA non-users	1,164	291	1.09	0.83-1.43	0.555

Abbreviations: LAMA, long-acting muscarinic receptor antagonist; COPD, chronic

obstructive pulmonary disease; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

Table 2-1. Baseline characteristics of patients on first admission for CPT-11 chemotherapy with or without TJ-14, before and after stabilized inverse probability treatment weighting using propensity scores

Characteristic (categorical)	All patients					Patients after IPTW estimation				
	Control (N=83,198)		TJ-14 (N=7239)		s.d.	Control (N=82,019)		TJ-14 (N=7092)		s.d.
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Sex (male)	49417	59.4	4347	60.1	0.012	48732	59.4	4195	59.2	0.006
Cancer type ^a										
Colon cancer	36595	44.0	1937	26.8	-0.37	34958	42.6	3004	42.4	-0.006
Lung cancer	14271	17.2	2438	33.7	0.39	15165	18.5	1351	19.1	0.013
Gastric cancer	11078	13.3	571	7.9	-0.18	10560	12.9	914	12.9	0.000
Ovarian cancer	4438	5.3	589	8.1	0.11	4586	5.6	408	5.8	0.006
Pancreatic cancer	4421	5.3	317	4.4	-0.044	4310	5.3	359	5.1	-0.009
Cervical cancer	4039	4.9	452	6.2	0.058	4074	5.0	356	5.0	0.002
Non-Hodgkin lymphoma	1042	1.3	170	2.4	0.083	1093	1.3	100	1.4	0.006
Breast cancer	311	0.4	28	0.4	0.005	300	0.4	23	0.3	-0.007
Skin cancer	88	0.1	26	0.4	0.051	105	0.1	9	0.1	-0.000
Other cancer	7098	8.5	736	10.2	0.057	7057	8.6	581	8.2	-0.014
Activities of daily life										

(Barthel index)										
Independent (100)	72572	87.2	6293	86.9	-0.007	71717	87.4	6184	87.2	-0.008
Dependent (≤ 95)	7638	9.2	675	9.3	0.003	7463	9.1	676	9.5	0.015
Missing	2988	3.6	271	3.7	0.009	2839	3.5	232	3.3	-0.010
Characteristic (numerical)	Mean	S.D.	Mean	S.D.	s.d.	Mean	Mean			s.d.
Age (years)	64.5	10.9	64.0	11.3	-0.004	64.4	64.6			0.015
Body mass index (kg/m ²)	21.9	3.7	22.1	3.8	0.063	21.9	21.9			0.001

^aoverlapping of cancer types, detailed information in supplementary material

IPTW, inverse probability treatment weighting; s.d., standardized difference; S.D., standard deviation

Table 2-2. Comorbidities on first admission for CPT-11 chemotherapy with or without TJ-14, before and after stabilized inverse probability treatment weighting using propensity scores

	All patients					Patients after IPTW estimation				
	Control (N=83198)		TJ-14 (N=7239)		s.d.	Control (N=82019)		TJ-14 (N=7092)		s.d.
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Chronic obstructive pulmonary disease	2611	3.1	387	5.4	0.109	2725	3.3	236	3.3	0.001
Interstitial pneumonia	477	0.6	66	0.9	0.041	492	0.6	43	0.6	0.000
Congestive heart failure	1996	2.4	188	2.6	0.013	1347	2.4	117	2.4	-0.003
Ischemic heart disease	2571	3.1	278	3.8	0.04	2587	3.2	238	3.4	0.011
Tachycardia	1937	2.3	209	2.9	0.036	1947	2.4	172	2.4	0.003
Chronic liver disease	1554	1.9	134	1.9	-0.001	1525	1.9	142	2.0	0.010
Chronic renal failure	1224	1.5	123	1.7	0.020	1225	1.5	98	1.4	-0.009
Autoimmune disease	585	0.7	61	0.8	0.017	586	0.7	52	0.7	0.002

IPTW, inverse probability treatment weighting; s.d., standardized difference

Table 2-3. Incidence rate ratios of CPT-11 administration with TJ-14 compared with without TJ-14 by generalized linear models and instrumental variable analyses

CPT-11 administration	Generalized linear model			Instrumental variable analysis		
	IRR	95% CI	<i>P</i>	IRR	95% CI	<i>P</i>
frequency	1.34	1.31-1.38	<0.001	1.11	1.05-1.17	<0.001
amount	1.16	1.14-1.19	<0.001	1.12	1.11-1.12	<0.001

IRR, incidence rate ratio; CI, confidence interval

Table 2-4. In-hospital death on first admission for CPT-11 administration with or without TJ-14

	All patients					Patients after IPTW estimation				
	Control (N=83198)		TJ-14 (N=7239)		<i>P</i>	Control (N=82019)		TJ-14 (N=7092)		<i>P</i>
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%		<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
In-hospital death	3972	4.8	336	4.6	0.26	3936	4.8	280	4.0	0.001
	Generalized linear model				<i>P</i>	Instrumental variable analysis				
	Odds ratio	95% CI		Odds ratio		95% CI		<i>P</i>		
In-hospital mortality of TJ-14 compared with the control	0.81	0.71-0.93		0.002	0.42	0.22-0.80		0.009		

IPTW, inverse probability treatment weighting; CI, confidence interval

Table 3-1. Mothers' backgrounds (N = 121,287)

	Without hyperemesis gravidarum (n = 116,818)		Treated with Kampo medicines for hyperemesis gravidarum (n = 1,929)		Treated with other medicines for hyperemesis gravidarum (n = 2,540)	
Mother's characteristics						
Age (years)						
< 25	13,587	(12%)	164	(8.5%)	237	(9.3%)
25–34	78,607	(67%)	1,324	(69%)	1,792	(71%)
≥ 35	24,624	(21%)	441	(23%)	511	(20%)
Anemia	10,118	(8.7%)	130	(6.7%)	177	(7.0%)
Hypertension	526	(0.5%)	5	(0.3%)	12	(0.5%)
Diabetes mellitus	1,198	(1.0%)	21	(1.1%)	43	(1.7%)
Hyperlipidemia	1,424	(1.2%)	30	(1.6%)	56	(2.2%)
Gastroduodenal ulcer	2,627	(2.3%)	110	(5.7%)	138	(5.4%)
Thyroid disease	2,487	(2.1%)	72	(3.7%)	101	(4.0%)
History of pregnancy hypertension	1,157	(1.0%)	10	(0.5%)	14	(0.6%)
History of gestational diabetes	458	(0.4%)	4	(0.2%)	3	(0.1%)
Multiple pregnancy	2,437	(2.1%)	44	(2.3%)	47	(1.9%)

Table 3-2. Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals of neonatal outcomes among mothers with Kampo medicines and other medicines, compared with those without hyperemesis gravidarum

	Without hyperemesis gravidarum (n = 116,818)	Treated with Kampo medicines for hyperemesis gravidarum (n = 1,929)	Treated with other medicines for hyperemesis gravidarum (n = 2,540)
Congenital anomalies			
n (%)	4,838 (4.1%)	87 (4.5%)	121 (4.8%)
aOR* (95% CI)	Ref	1.08 (0.83–1.40)	1.16 (0.92–1.47)
Low birthweight			
n (%)	264 (0.2%)	8 (0.4%)	9 (0.4%)
aOR* (95% CI)	Ref	1.05 (0.46–2.39)	0.87 (0.39–1.93)
Preterm birth			
n (%)	3,801 (3.3%)	70 (3.6%)	80 (3.2%)
aOR* (95% CI)	Ref	1.02 (0.76–1.37)	0.89 (0.68–1.18)

Ref: reference; aOR: adjusted odds ratio; CI: confidence interval

*Odds ratios were adjusted for mother's age, complications (anemia, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, gastroduodenal ulcer, and thyroid disease), past medical history (pregnancy hypertension and gestational diabetes), multiple pregnancy status, and severity of hyperemesis gravidarum.

Table 3-3. Multivariable logistic regression analysis predicting unplanned hospital admission for hyperemesis gravidarum (N = 4,469)

	Odds ratio	95% confidence interval	<i>P</i> value
Medications			
Other medications	Ref		
Kampo medications	0.80	0.69 – 0.92	0.003
Severity of HG			
Mild HG	Ref		
Severe HG	1.70	1.47 – 1.96	< 0.001
Age (years)			
< 25	Ref		
25–34	0.81	0.63 – 1.04	0.105
≥ 35	1.20	0.91 – 1.58	0.197
Mother's complications			
Anemia	1.31	1.00 – 1.71	0.049
Hypertension	5.06	1.81 – 14.2	0.002
Diabetes mellitus	1.47	0.84 – 2.55	0.174
Hyperlipidemia	1.47	0.92 – 2.35	0.110
Gastroduodenal ulcer	1.57	1.18 – 2.09	0.002
Thyroid disease	1.24	0.87 – 1.76	0.239
History of pregnancy hypertension	1.38	0.55 – 3.44	0.496
History of gestational diabetes	1.67	0.35 – 7.92	0.525
Multiple pregnancy	2.16	1.39 – 3.36	0.001

Ref: reference, HG: hyperemesis gravidarum

Table 3-4. Multiple linear regression analysis predicting total costs (in United States Dollars) of hyperemesis gravidarum (N = 4,459)

	Coefficient	95% confidence interval		P value
Medications				
Other medications	Ref			
Kampo medications	-12.8	-23.2	- 2.4	0.016
Age (years)				
< 25	Ref			
25-34	-1.17	-19.4	- 17.1	0.901
≥ 35	22.5	1.93	- 43.1	0.032
Mother's complications				
Anemia	11.2	-9.42	- 31.9	0.287
Hypertension	234.1	150.1	- 318.0	< 0.001
Diabetes mellitus	127.0	81.8	- 172.1	< 0.001
Hyperlipidemia	60.5	22.3	- 98.8	0.002
Gastroduodenal ulcer	55.1	32.5	- 77.7	< 0.001
Thyroid disease	60.5	33.1	- 87.9	< 0.001
History of pregnancy hypertension	-10.1	-80.9	- 60.7	0.779
History of gestational diabetes	25.8	-106.4	- 158.0	0.702
Multiple pregnancy	42.9	6.18	- 79.7	0.022

図1．癌部位別の入院患者における漢方製剤の使用割合

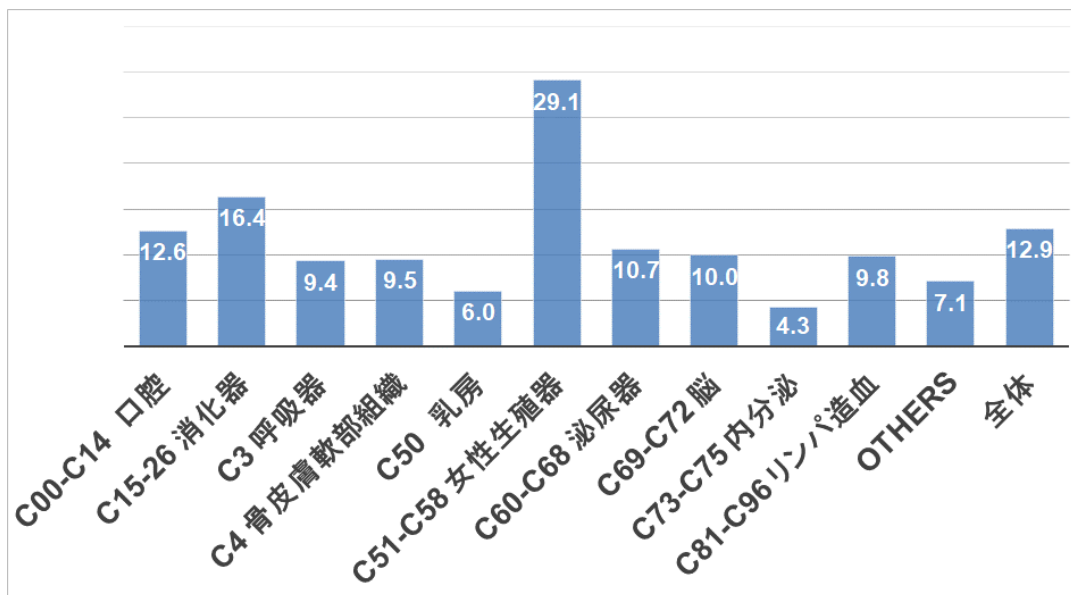


Table 4-1 . 癌入院患者に処方されやすい漢方薬の順位

		のべ人数 (全患者数に対する割合)
いずれか1つ以上の漢方薬		191,749 (12.9)
1	大建中湯	88,903 (6.0)
2	芍薬甘草湯	22,705 (1.5)
3	牛車腎気丸	22,579 (1.5)
4	六君子湯	17,775 (1.2)
5	半夏瀉心湯	10,632 (0.7)
6	十全大補湯	8,497 (0.6)
7	抑肝散	7,924 (0.5)
8	補中益気湯	6,916 (0.5)
9	五苓散	4,823 (0.3)
10	葛根湯	3,065 (0.2)

厚生労働行政推進調査事業費補助金（政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業））
分担研究報告書

高齢者総合機能評価(CGA; Comprehensive Geriatric Assessment)の評価

研究分担者 小川純人（東京大学大学院医学系研究科加齢医学 准教授）

研究要旨：医療現場において高齢者に対して漢方製剤を用いる状況は多い一方で、高齢者では併存疾患が多い、認知機能障害・うつ・フレイルを有する割合が高い、個体差が大きいなどの特徴を有し、漢方製剤の投与前に高齢者総合機能評価(CGA; Comprehensive Geriatric Assessment)の評価が前提となる場合が少なくない。本研究では DPC データベースを用いて漢方製剤投与の前提となる CGA の全国的な実施状況について、その有用性の検討を含め解析することを目的とする。CGA によって高齢者の身体・認知機能、フレイル等を総合的に評価することで、漢方製剤の投与対象となる高齢患者の効率的な選定や服薬管理を含めた包括的支援に役立つものと期待される。

A．研究目的

超高齢社会を迎えたわが国において、高齢者が漢方製剤を処方される状況は増加する一方で、高齢者では加齢に伴う生理機能や身体機能の変化、フレイルを認めやすく、自立生活障害や多臓器にわたる病態、多彩な症候を呈しやすいことが特徴として挙げられる。また、高齢者に特有な症状や所見の中には、複数の原因から生じている場合が少なくない。実際、こうした高齢患者に漢方製剤を投与する際、高齢者の身体・認知機能やフレイル等を総合的に評価する高齢者総合機能評価 (CGA; Comprehensive Geriatric Assessment) の評価が前提となる場合が少なくない。本邦でも CGA 評価の有用性が見込まれ、平成 24 年 4 月より主に 65 歳以上の新規入院患者に対し、総合評価加算(A240)が導入されている。こうした背景から本研究では DPC データベースを用い

て漢方製剤投与の前提となる CGA の全国的な実施状況について、その有用性の検討を含め解析することを目的とした。CGA の実施、評価により、漢方製剤の投与対象となる高齢患者の効率的な選定はもとより、高齢者の服薬管理維持・向上を含めた包括的支援に役立つものと期待される。

B．研究方法

2014-2017 年度の 3 年間に DPC 対象病院に CGA 評価の代表的疾患の一つである脳梗塞で入院した高齢患者（65 歳以上）を対象とし、アウトカムとして死亡率・入院期間等を設定し解析を行う。また、年齢、性別、病院規模、緊急入院の有無、Charlson Comorbidity Index、modified Rankin Scale、入院時 ADL、入院時 JCS、発症時期、認知症高齢者の日常生活自立度判定基準等にて傾向スコアマッチングを行う。

(倫理面への配慮) 学内倫理委員会による承認を得て行った。

C . 研究結果

2014-2017 年度の 3 年間の調査期間の間に 1325 の病院において、CGA 施行群 72,016 例、非施行群 266,704 例の計 338,720 症例を得た。CGA が施行される患者の特性としては、併存疾患が多い、緊急入院の割合が多い、Barthel Index をはじめとする基本的 ADL(Activities of Daily Living : 日常生活動作)に介助を要する割合が高い、といった傾向が示唆された。また、CGA 施行群と非施行群について入院後総死亡率を比較すると、有意に死亡率が低い可能性が示唆された。

D . 考察

CGA は、漢方製剤投与対象となり得る高齢者、高齢患者を多面的に評価することで包括的に治療・ケアなどの介入しようとする試みであり、長谷川式簡易知能評価スケールや MMSE (Mini Mental State Examination) といった認知機能検査に加え、基本的/手段的 ADL、うつ・意欲といった評価項目を含む。CGA には生活機能評価の中で身体的、精神心理的、社会的側面が含まれており、臓器別の医療にとらわれることなく退院後にどのような生活を送るかを見据えて適切な医療を行うことを目標としており、その際漢方製剤を含む薬物療法が実施される場合も少なくない。DPC データベースを用いた本研究において、CGA 施行

に伴う効果が今後明らかになることにより、漢方製剤の投与対象となる高齢患者の効率的な選定はもとより、薬剤師を含む多職種協働によって服薬管理を含めた包括的支援に役立つものと期待される。

E . 結論

CGA が施行される高齢患者の特性として、併存疾患が多い、日常生活上で介助が必要な割合が高いなどの傾向が示唆され、漢方製剤投与の前提として高齢患者に対する CGA の実施・解析が有用である可能性が示された。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Jo T, Michihata N, Yamana H, Sasabuchi Y, Matsui H, Urushiyama H, Mitani A, Yamauchi Y, Fushimi K, Nagase T, Yasunaga H.	Reduction in exacerbation of COPD in patients of advanced age using the Japanese Kampo medicine Dai-kenchu-to: a retrospective cohort study.	International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	14	129-139	2019
Urushiyama H, Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Yamana H, Matsui H, Hasegawa W, Hiraishi Y, Mitani A, Fushimi K, Nagase T, Yamauchi Y.	Effect of Hangeshashin-To (Japanese Herbal Medicine Tj-14) on Tolerability of Irinotecan: Propensity Score and Instrumental Variable Analyses.	Journal of Clinical Medicine	8	246	2018
Michihata N, Shigemi D, Sasabuchi Y, Matsui H, Jo T, Yasunaga H.	Safety and effectiveness of Japanese herbal Kampo medicines for treatment of hyperemesis gravidarum.	International Journal of Gynecology & Obstetrics		doi: 10.1002/ijgo.12781	2019

厚生労働大臣 殿

平成31年 3月12日

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 印

次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業）
2. 研究課題名 大規模データを用いた漢方製剤のアウトカム評価および費用分析に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 康永 秀生・ヤスナガ ヒデオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 21 日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 印

次の職員の平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業）
2. 研究課題名 大規模データを用いた漢方製剤のアウトカム評価および費用分析
3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部附属病院・准教授
（氏名・フリガナ） 小川 純人・オガワ スミト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）.		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。