

回復期リハビリテーション病棟において、 補中益気湯は脳血管障害後遺症患者の 炎症性合併症発症率を抑制する —多施設ランダム化比較試験による検討—

Hochuekkito Reduced the Incidence of Inflammatory Complications in Patients with Sequelae of Cerebrovascular Disease in Convalescent Rehabilitation Wards : A Randomized Multicenter Study

福村直毅*¹ 山本ひとみ*¹ 北原正和*¹
Naoki Fukumura Hitomi Yamamoto Masakazu Kitahara
鎌倉嘉一郎*² 植木昭彦*³ 牛山雅夫*¹
Kaichiro Kamakura Akihiko Ueki Masao Ushiyama

Abstract

Objective : The aim of this study was to examine the efficacy and safety of hochuekkito to address reduced activities of daily living (ADL), nutritional status, and immunity in patients with severe conditions, represented by a functional independence measure (FIM) total score of ≤ 40 .

Methods : Thirty-one patients who were undergoing rehabilitation for hemiplegia after cerebrovascular disease were randomized into 2 groups : those treated with hochuekkito (TJ-41 group) and those treated without hochuekkito (control group). Their conditions were observed for 24 weeks, focusing on items such as ADL and incidence of inflammatory complications.

Results : The FIM total score markedly improved after treatment in both groups, but the changes in the score between admission and discharge were similar between the two groups. The incidence of inflammatory complications was significantly lower in the TJ-41 group ($P=0.049$). Among the patients with a motor FIM score of ≤ 20 , those in the TJ-41 group showed a tendency of increase in total lymphocyte count after treatment. No adverse drug reactions were observed during the study period.

Conclusion : These results suggest that hochuekkito is effective in reducing the incidence of inflammatory complications in patients undergoing rehabilitation for cerebrovascular or other diseases.

要旨

【目的】機能的自立度評価表 (FIM) による分類が重症 (FIM 総得点 ≤ 40 点) 患者の日常生活動作 (ADL) や栄養・免疫状態低下に対する補中益気湯の有効性および安全性について検討した。

2016年3月18日受付, 2016年11月4日受理

*1 健和会病院リハビリテーション科 (〒395-8522 長野県飯田市鼎中平 1936)

Department of Rehabilitation Medicine, Kenwakai Hospital

E-mail : n-hukumura@kenwakai.or.jp

*2 函館稜北病院リハビリテーション科 (〒041-0853 北海道函館市中道 2-51-1)

Department of Rehabilitation Medicine, Hakodate Ryohoku Hospital

*3 高松協同病院リハビリテーション科 (〒760-0080 香川県高松市木太町 4664)

Department of Rehabilitation Medicine, Takamatsu Kyodo Hospital

【方法】片麻痺を伴う脳血管障害後遺症でリハビリテーション施行患者 31 例を対象に補中益気湯 (TJ-41) 投与群と非投与群に無作為に割付し、24 週間観察した。評価は ADL、炎症性合併症発症率などである。

【結果】FIM 総得点は両群ともに治療前後で有意に改善したが、FIM 利得に群間差はなかった。炎症性合併症発症率は TJ-41 投与群で有意に低かった ($p=0.049$)。FIM 運動得点が 20 点以下の症例において、治療前後の総リンパ球数変化比は TJ-41 投与群で増加傾向が認められた。本研究において副作用はなかった。

【結論】補中益気湯は脳血管疾患などのリハビリテーションにおいて炎症性合併症対策に有用である可能性が示唆された。

Key Words

補中益気湯 (Hochuekkito) / 脳血管疾患 (cerebrovascular disease) / 機能的自立度評価表 (Functional Independence Measure) / 炎症性合併症発症率 (incidence of inflammatory complication) / ランダム化比較試験 (randomized controlled trial)

はじめに

近年、高齢化が進むにつれて要介護（支援）認定患者数は 545 万人を超え、過去 10 年間で増加の一途を辿っている¹⁾。これらの要介護（支援）認定患者の多くは身体機能を回復、維持するために、リハビリテーションが施行されており、今後も人口構成、疾病構造を鑑みるとリハビリテーションを必要とする患者数はさらに増加していくものと考えられる。

現状、身体機能を回復させる目的の薬物治療は存在せず、リハビリテーションが主な治療手段となっているが、リハビリテーションプログラム中止・中断を防ぐために、抗うつ剤²⁾、栄養補助剤³⁾などが処方される。しかし、高齢者が多いことから、副作用の懸念や栄養の吸収・代謝が進まない場合があり、必ずしも満足なものではない。また、免疫機能の低下による感冒罹患や肺炎、胆嚢炎、膀胱炎、感染症などの炎症性合併症はリハビリテーションプログラム中止・中断の原因にもなっている⁴⁾。特に、日常生活動作 (activities of daily living: ADL) の指標である機能的自立度評価表 (Functional Independence Measure: FIM)⁵⁾ の総得点が 40 点以下の重症患者では、在宅復帰率が

約 2 割といわれている⁶⁾。こうした重症患者の ADL や栄養・免疫状態をどのようにして回復させるかが課題である。これらの課題を解消できる薬物療法として、われわれは補中益気湯に着目してきた。

補中益気湯は適応症に「病後の体力増強、感冒、食欲不振、半身不随」などをもち、臨床・基礎を問わず免疫賦活に対する作用⁷⁻¹⁰⁾や慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD)¹¹⁾、臍頭十二指腸切除後患者の合併症発生抑制¹²⁾に有用であることが報告されている。

しかしながら、重症の脳血管障害後遺症患者の片麻痺に対する効果について十分な検討はなされていない。

本研究では、脳血管障害後遺症の片麻痺のためリハビリテーションを施行しているが FIM による分類が重症 (FIM 総得点 ≤ 40 点) である患者を対象に、ADL や栄養・免疫状態低下に対する補中益気湯の有効性および安全性について多施設にて検討した。

対象と方法

本研究は 2013 年 4 月～2015 年 3 月にかけて 4 医療機関において実施された (UMIN000021801)。

なかった。そのため、炎症性合併症を発症した研究対象者の最終測定値は炎症合併症発症前の時点における測定値とした。

有効性の主要評価項目は ADL の評価である FIM (総得点, FIM 運動得点および FIM 認知得点) とした。FIM 利得は入院時 FIM 総得点と退院時または中止時 FIM 総得点との差 (FIM 総得点の変化量) として求めた。なお, FIM の評価は FIM 講習会を受講し, 割付情報を知らないリハビリテーション担当者あるいは担当看護師が実施した。副次的評価項目として血中 albumin (Alb), 体重, Body Mass Index (BMI), %理想体重, 総リンパ球数, ヘモグロビン, CRP, 炎症性合併症発症率を評価した。

5. 炎症性合併症の診断基準

肺炎, 胆嚢炎, 膀胱炎, 感染症などの炎症性疾患と診断もしくは CRP 10 mg/mL 以上となった症例を炎症性合併症発症患者と定義した。また, 各炎症性合併症の診断は, 以下の基準に基づいて実施した。

肺炎: 中島らの定義¹³⁾を基準に, 胸部 X 線写真, 胸部 CT, 喀痰培養の結果より診断した。

胆嚢炎: 科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン¹⁴⁾を基準に, 急性胆嚢炎の特徴的画像検査所見より診断した。

膀胱炎: 臨床検査のガイドライン 2005/2006¹⁵⁾を基準に, 臨床症状, 検尿および超音波検査にて診断した。

6. 併用薬・併用療法

研究期間を通して研究薬剤以外の漢方薬の併用を禁止した。また, 脳代謝改善薬, 脳循環改善薬については研究期間を通じて用法・用量の変更ならびに新たに使用しないこととした。なお, 合併症治療薬や栄養療法, 理学療法, 作業療法などは制限しなかった。

7. 部分集団解析

患者背景因子による部分集団解析は年齢 (中央値未満/中央値以上), 性別 (男性/女性), BMI (中央値未満/中央値以上), Alb (中央値未満/中央値以上), FIM 総得点 (中央値未満/中央値以上), FIM 運動得点 (20 点以下¹⁶⁾/21 点以上) より研究対象者を層別化し, 有効性主要評価項目および副次評価項目について検討した。

8. 有害事象/副作用

研究薬剤との因果関係が否定されなかった有害事象を「副作用」と定義し, 有害事象および副作用の発現頻度を集計した。なお, 有害事象の「重篤」に該当するものは, ①死に至るもの, ②生命を脅かすもの, ③治療のため入院もしくは入院の延長が必要となるもの, ④永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの, ⑤先天異常をきたすものとした。

9. 解析方法

研究対象者集団の特徴を要約する記述統計的処理および有効性評価は, 有効性評価に関する最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS) を対象に実施し, 安全性評価は安全性解析対象集団を対象に実施した。

本研究の多項目にわたる評価は必然的に統計学的多重性の問題を生じ, これらを回避するには検証手順の事前確定が必須となる。しかし, これは本研究自体の探索的性格によりきわめて困難である。したがって, 本研究における統計学的評価はすべて探索的解析として解釈し, 多重性は考慮しないこととした。

中止・脱落などにより経時的に繰り返し測定されるデータ項目に欠損が生じた場合, last observation carried forward (LOCF) 法を用いて欠損データを補完し, 補完後測定値として解析した。

統計学的検定はデータの型に応じて Fisher's exact 検定, Student's t 検定, Wilcoxon の順位和検定, Log-rank 検定などを用いた。いずれの場合も

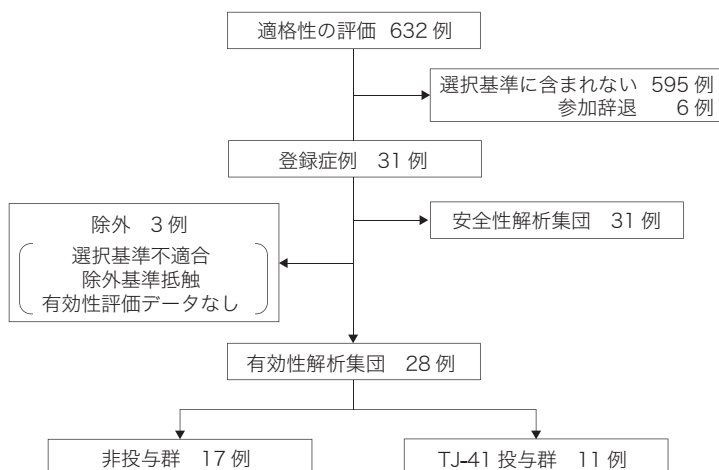


図1 対象者フローチャート

研究期間内に入院した患者のうち、脳血管障害後遺症の片麻痺で重症（FIM 総得点 ≤ 40 点）など選択基準に合致する患者は37名であった。このうち、文書による同意が得られた研究対象者は31名であった。

表2 患者背景

| | 非投与群 (n=17) | TJ-41 投与群 (n=11) | p 値 |
|----------------------------|-----------------|---------------------|-------|
| 性別（男性/女性） | 5/12 | 7/4 | 0.121 |
| 年齢（歳） | 78.8 \pm 8.6 | 74.6 \pm 7.1 | 0.183 |
| 体重（kg） | 48.6 \pm 10.2 | 47.8 \pm 10.4 | 0.843 |
| BMI (kg/m ²) | 21.1 \pm 3.7 | 18.8 \pm 2.7 | 0.085 |
| %理想体重（%） | 95.8 \pm 16.6 | 85.2 \pm 12.3 | 0.085 |
| FIM 総得点（点） | 27.4 \pm 8.0 | 26.2 \pm 8.3 | 0.475 |
| Alb (g/dL) | 3.0 \pm 0.6 | 3.1 \pm 0.5 | 0.639 |
| 総リンパ球数 (/mm ³) | 1,316 \pm 385 | 1,485 \pm 626 | 0.381 |
| ヘモグロビン (g/dL) | 12.2 \pm 1.3 | 12.2 \pm 2.1 | 0.976 |
| CRP (mg/dL) | 0.86 \pm 1.48 | 2.58 \pm 3.15 | 0.061 |
| BNP (pg/dL) | 51.3 \pm 79.4 | 88.4 \pm 135.4 | 0.368 |

数値：平均 \pm 標準偏差

検定法として、性別に Fisher's exact 検定、FIM 総得点に Wilcoxon の順位和検定、その他の項目に Student's t 検定を用いた。

危険率5%未満を有意水準とした。

結果

対象者フローチャートを図1に示す。FASは以下の3症例を除く28症例（非投与群17症例、TJ-41投与群11症例）であった。除外された3症例は選択基準不適合（開始時FIM総得点が40点以上）、除外基準抵触（医師が不相当と判断）およ

び有効性評価データがない（開始3週間後に転院）であった。なお、安全性解析対象集団は31症例であった。

1. 患者背景

患者背景およびベースラインの評価項目を比較したところ、非投与群、TJ-41投与群の間に有意差は認められなかった（表2）。

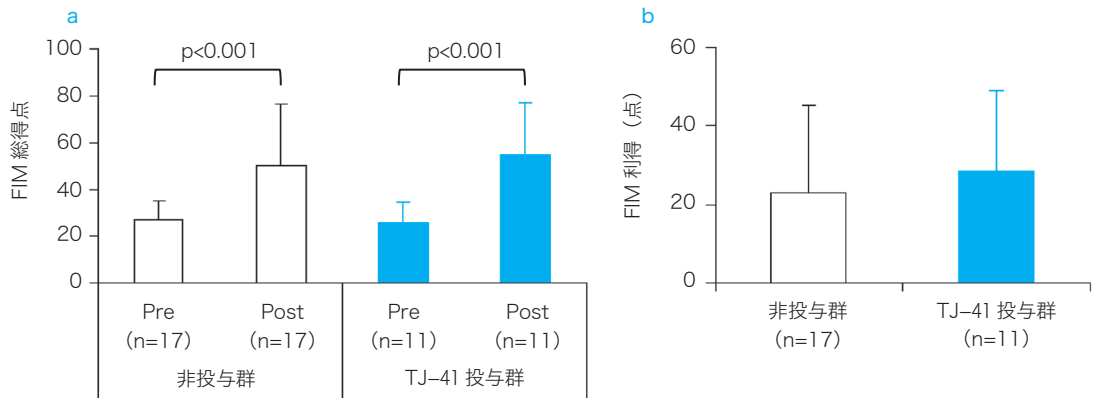


図2 治療前後のFIM総得点とFIM利得

治療前後のFIM総得点(a)とFIM利得(b)の比較。FIM利得：退院時または中止時FIM-入院時FIM。検定法として、Wilcoxonの符号付順位検定(a)、Wilcoxonの順位和検定(b)を用いた。

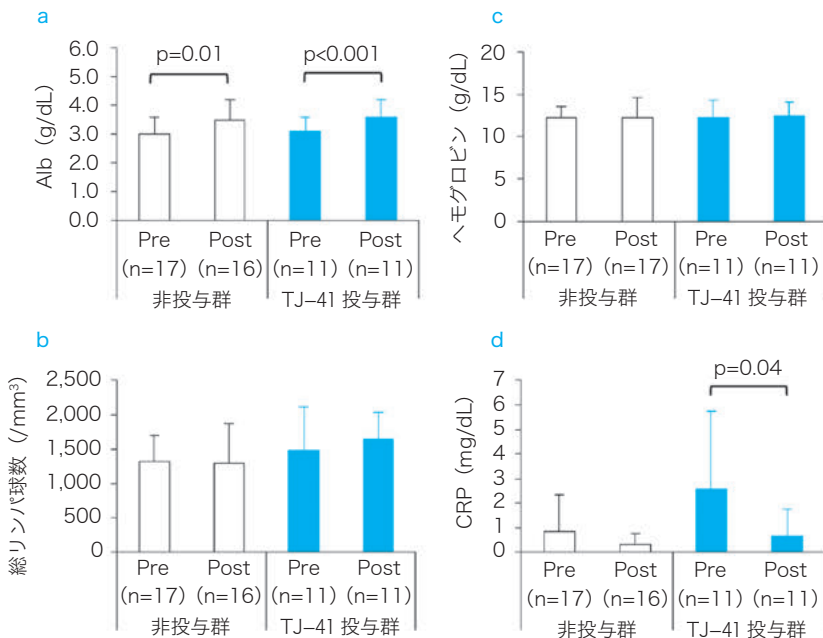


図3 治療前後のAlb, 総リンパ球数, ヘモグロビン, CRP

治療前後のAlb(a), 総リンパ球数(b), ヘモグロビン(c), CRP(d)の比較。検定法として、paired t検定を用いた。

2. 有効性

1) FIM

FIM総得点は非投与群, TJ-41投与群ともに治療前後で有意に改善した(図2a, $p < 0.001$, $p < 0.001$)。しかしながら, 非投与群とTJ-41投与群の間にFIM利得の有意な差は認められなかった

(図2b, $p = 0.371$)。

2) Alb, 総リンパ球数, ヘモグロビン, CRP

Albは非投与群, TJ-41投与群とも治療前後で有意に上昇した(図3a, $p = 0.01$, $p < 0.001$)。また, CRPにおいてはTJ-41投与群のみ治療前後で有意な低下が認められた(図3d, $p = 0.04$)。しか

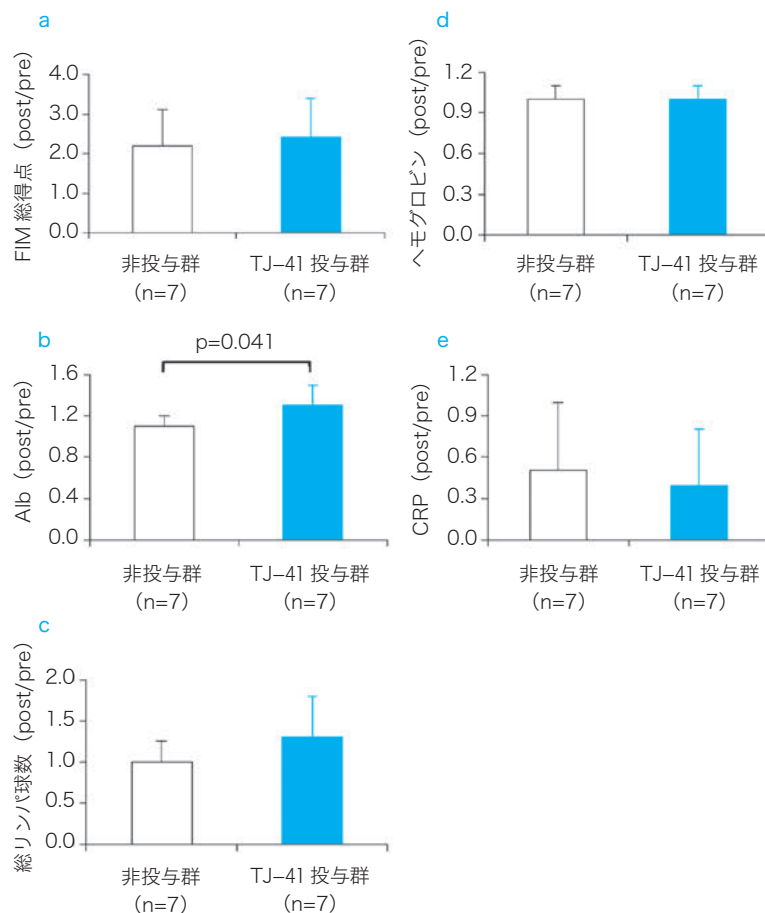


図4 年齢中央値未満症例におけるFIM総得点、Alb、総リンパ球数、ヘモグロビン、CRPの変化比

年齢中央値未満の症例のFIM総得点(a)、Alb(b)、総リンパ球数(c)、ヘモグロビン(d)、CRP(e)の治療前後における変化(比)の群間比較。検定法として、Wilcoxonの順位和検定(a)、Student's t検定(b~e)を用いた。

しながら、その他の項目において、有意差は認められなかった。

3) 部分集団解析

TJ-41に関する有益な情報を抽出するための探索的な解析として、部分集団解析を実施した。しかしながら、年齢(中央値以上)、性別(男性/女性)、BMI(中央値未満/中央値以上)、Alb(中央値未満)、FIM総得点(中央値以上)、FIM運動得点(21点以上)については、それぞれの群で7例以上の症例数が確保できず、部分集団解析を実施

しなかった。

年齢中央値未満の症例についてFIM総得点、Alb、総リンパ球数、ヘモグロビン、CRPの治療前後における変化比の群間比較を実施した(図4)。その結果、Albにおいて、非投与群よりもTJ-41投与群で有意に増加した(図4b, $p=0.041$)。

さらに、FIM運動得点が20点以下の症例に対するFIM総得点、Alb、総リンパ球数、ヘモグロビン、CRPの治療前後における変化比の群間比較では(図5)、総リンパ球数において、非投与群よりも

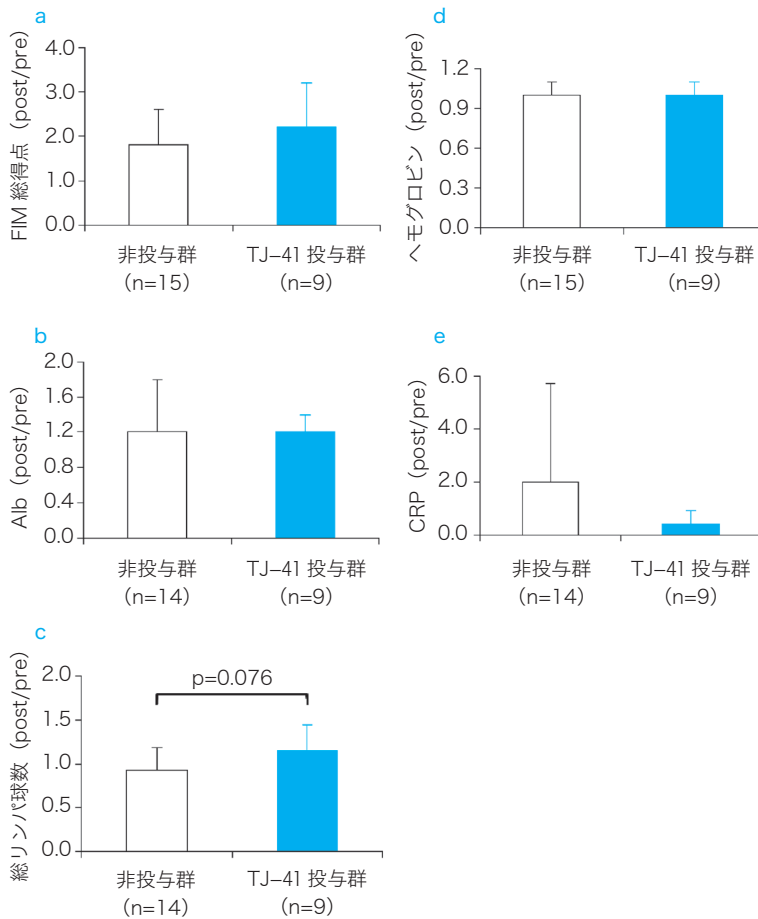


図5 FIM 運動得点 20 点以下症例における FIM 総得点, Alb, 総リンパ球数, ヘモグロビン, CRP の変化比

FIM 運動得点 20 点以下の症例の FIM 総得点 (a), Alb (b), 総リンパ球数 (c), ヘモグロビン (d), CRP (e) の治療前後における変化 (比) の群間比較. 検定法として, Wilcoxon の順位検定 (a), Student's t 検定 (b~e) を用いた.

TJ-41 投与群で増加傾向が認められた (図 5c, $p=0.076$).

しかしながら, その他の部分集団の各項目において, 有意な群間差は認められなかった.

4) 炎症性合併症発症率

炎症性合併症発症一覧を表 3 に示した. 炎症性合併症発症率は非投与群で 41.2%, TJ-41 投与群で 9.1% となり, TJ-41 投与群で有意に低い結果であった (図 6, $p=0.049$). なお, TJ-41 投与群の 1 症例に, 水頭症が観察された. 水頭症は炎症性合

併症ではないが, 髄膜炎との関連を否定できない重要な合併症である. したがって, 本研究においては, 水頭症も炎症性合併症と同様の合併症として取り扱った.

3. 安全性

有害事象/副作用

有害事象は非投与群 10 例 (14 件), TJ-41 投与群 5 例 (8 件) であり, そのうち, 非投与群で重篤 3 例 (心肺停止, 脳梗塞再発, 肺炎) が認められたが, TJ-41 投与群では重篤例は認められなかった.

表 3 炎症性合併症発症一覧

| No. | 割付 (群) | 年齢 | 炎症性合併症名 | 治療前 | | | |
|-----|----------|----|---------|------------|---------------|-------------------------------|----------------|
| | | | | FIM 総得点 | Alb (g/dL) | 総リンパ球数 (/mm ³) | CRP (mg/dL) |
| 1 | 非投与 | 61 | 胆嚢炎 | 21 | 2.9 | 2,047.0 | 5.35 |
| 2 | 非投与 | 81 | 膀胱炎 | 20 | 3.2 | 1,629.6 | 0.18 |
| 3 | 非投与 | 83 | 胆嚢炎 | 20 | 3.2 | 1,684.8 | 0.61 |
| 4 | 非投与 | 83 | 肺炎 | 20 | 1.8 | 1,335.3 | 2.15 |
| 5 | 非投与 | 94 | 肺炎 | 20 | 1.2 | 1,154.4 | 0.11 |
| 6 | 非投与 | 85 | 肺炎 | 38 | 2.9 | 1,196.0 | 3.56 |
| 7 | 非投与 | 85 | 膀胱炎 | 19 | 2.9 | 1,407.0 | 0.10 |
| 8 | TJ-41 投与 | 77 | 水頭症 | 18 | 2.3 | 1,270.9 | 1.85 |

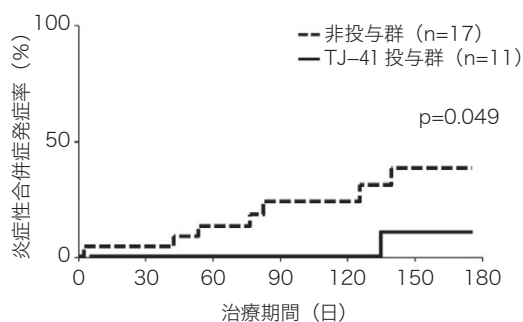


図 6 炎症性合併症発症率

炎症性合併症の発症までの推移. 検定法として Log-rank 検定を用いた.

TJ-41 による副作用は認められなかった.

考察

重度 ADL 障害を呈した脳血管障害後遺症患者で、TJ-41 投与群において炎症性合併症発症が有意に抑制された。重症脳血管障害後遺症患者における回復期リハビリテーション中に炎症性合併症が生じないように管理するうえで、TJ-41 の効果が期待できるだろう。

曾川ら¹⁷⁾は合併症などによる急性転化と回復期入院早期の病態変化とに有意な関連があったと報告しているが、今回の検討では、炎症性合併症が生じた時期は TJ-41 投与群、非投与群ともに回復期入院からの期間と関連はなかった。吉川ら¹⁸⁾は急性転化 32 例中脳血管疾患 9 例、肺炎 8 例と報

告している。われわれは嚥下障害治療が院内肺炎を抑制したことを報告しており¹⁹⁾、入院早期の急性転化抑制に嚥下障害治療が影響した可能性がある。回復期入院早期の病態変化を抑制したことで TJ-41 の効果発現までの炎症性合併症が減少し、TJ-41 の効果が明確になった可能性がある。

TJ-41 の炎症性合併症に対する予防効果に関するいくつかの臨床報告がある。玉野ら²⁰⁾は 6 カ月の TJ-41 の投与で、誤嚥性肺炎を繰り返す高齢患者の再発回数を抑制し、食欲不振や全身倦怠感を有意に改善できることを報告している。さらに、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) 感染症に対する TJ-41 感染防御作用が報告されている^{21, 22)}。

動物実験では、以下の報告がある。白血球に対する作用では、マウスに経口投与したところ、mitomycin C (MMC) による白血球数減少が回復した²³⁾。液性免疫に対する作用では、マウスに経口投与したところ、ヒツジ赤血球 (SRBC) 抗原に対する抗体産生が増加した²⁴⁾。細胞性免疫に対する作用では、ラットに混餌投与したところ、脾臓細胞の TCR $\gamma\delta$ 型 T 細胞の細胞障害活性が増強した²⁵⁾。Natural killer (NK) 活性に対する作用では、マウス²⁶⁾およびラット²⁷⁾に経口投与したところ、脾臓細胞中の NK 活性が増強した。マウス脾臓細

胞において、NK細胞の標的細胞障害機構に関与する物質であるパーフォリン、Fasリガンドおよびinterferon (IFN)- γ のmRNA発現を増強した(in vitro)²⁸⁾。マクロファージに対する作用では、マウスに経口投与したところ、腹腔浸潤細胞の腫瘍増殖阻止活性が増強した²⁶⁾。サイトカイン産生に対する作用では、インフルエンザ感染マウスに経口前投与したところ、IFN産生を早期に誘導する作用が認められた²⁹⁾。担瘤マウスに飲水投与したところ、拘束ストレスによる血清中interleukin(IL)-12濃度の低下を抑制した³⁰⁾。マウスに経口投与したところ、MMCにより低下したIL-1 β 産生およびIFN- γ 産生が回復した²³⁾。

以上の報告から、TJ-41は特に高齢者に対して、免疫機能を高めて、全身状態を改善し、炎症性合併症発症抑制に寄与することが示唆される。

また、TJ-41には総リンパ球数の増加を介した感染予防作用が報告されている⁹⁾。今回、FIM運動得点が20点以下の症例において、総リンパ球数の増加傾向がTJ-41投与群でみられた。Indredavikら³¹⁾は、脳卒中の重症度は発熱、呼吸器感染および尿路感染などの頻度と相関することを報告している。また、永井ら¹⁶⁾は入院時FIM運動得点が10点台あるいは20点台の場合、退院時に50%以上の症例が自立(FIM項目6点以上)に到達したFIM運動項目はなく、この層でのADLの改善が難しいことを報告している。そこで、われわれは感染リスクが高く、治療に難渋する集団に対するTJ-41の効果を検討するために、FIM運動得点20点以下の部分集団解析を実施した。その結果、TJ-41投与群で総リンパ球数の増加傾向が見出された。すなわち、本研究においても、合併症発症率抑制効果にTJ-41による免疫賦活作用が関連していることが予測された。

今回の分析では、FIM利得に群間差は認められなかった。炎症性合併症発症症例の最終FIMは

炎症性合併症を生じる前のものを採用した。これは炎症性合併症発症前までの訓練効果を比較したものである。つまり、炎症性合併症発症症例もその直前まではTJ-41投与群と同様の回復であったことを示す。特に回復の悪い症例が炎症性合併症を発症しやすいわけではないことを示唆する。

本研究の限界として、症例数の少なさが挙げられる。本研究は重症かつ経口栄養可能な症例について検討したため、症例数が少なく栄養・免疫指標やADL回復について十分な検討に至らなかった。また、当初計画していた部分集団解析の一部が、群内の症例数が少ないために施行が困難であった。症例数を増やして検討する必要がある。さらに、FIMの特性から、炎症性合併症が発症したときのFIMの評価は難しい。今回、炎症性合併症発症時のFIMの評価は発症前の評価である。そのため、FIM総得点あるいはFIM利得において群間差が認められなかった可能性がある。

今回の研究では、高齢、重症の脳血管障害後遺症患者も炎症性合併症を抑えることでADLの回復が期待できることがわかった。さらに回復速度を高めるために種々の介入方法を検討する必要がある。例えば、脳血管障害後の回復を阻害する因子としてうつや低栄養状態が指摘されている^{2, 3, 32)}。一方、TJ-41は本検討で見出された免疫賦活作用を介する合併症予防効果以外に抗うつや栄養状態の改善などが報告されている^{33, 34)}。以上のことから、TJ-41の有用性をさらに明らかにするために、これらの要因に関する検討が望まれる。

本稿を終えるにあたり、本研究にご協力いただいた参加医療機関の先生方に厚く御礼申し上げます。

利益相反

本研究は株式会社ツムラの依頼による共同研究として

実施された。同社は企画・立案を担うとともに研究費を負担し、研究薬剤を提供した。調査票の回収ならびにデータの集計・管理は同社が実施した。本論文の著者である福村直毅は研究実施計画の策定、参加医療機関の選定、集計方法の検討、同意取得、患者登録・診断、データ管理および統計解析に関与し、山本ひとみ、鎌倉嘉一郎、植木昭彦は同意取得、患者登録・診断に関与した。北原正和、牛山雅夫は研究実施計画の策定および集計方法の検討に関与した。

本論文の一部については第53回日本リハビリテーション医学会学術集会(2016年6月,京都)にて、発表した。

文献

- 1) 内閣府：平成27年版高齢社会白書全体版 高齢者の健康・福祉。 Available from URL : http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2015/html/zenbun/s1_2_3.html (2016年6月14日引用)
- 2) Chen Y, Guo JJ, Zhan S, Patel NC : Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression : a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006 ; **40** : 2115-2122
- 3) Yoo SH, Kim JS, Kwon SU, Yun SC, Koh JY, Kang DW : Undernutrition as a Predictor of Poor Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients. *Arch Neurol* 2008 ; **65** : 39-43
- 4) Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G : Medical complications after stroke : a multicenter study. *Stroke* 2000 ; **31** : 1223-1229
- 5) Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS : The functional independence measure : a new tool for rehabilitation. *Adv Clin Rehabil* 1987 ; **1** : 6-18
- 6) 福村直毅：回復期リハビリテーション病棟での重症低栄養脳卒中症例に対する補中益気湯の効果—急性転化率、機能的自立度評価表(FIM)、アルブミンから検討—。 *漢方医学* 2013 ; **37** : 214-217
- 7) Nakada T, Watanabe K, Jin G, Santa K, Kato H, Torizuka K, Hanawa T : Effects of Kampo medicines on Th1/Th2 balance (III) : Influence of the duration of administration. *J Tradit Med* 1998 ; **15** : 376-377
- 8) Kuroiwa A, Liou S, Yan H, Eshita A, Naitoh S, Nagayama A : Effect of a traditional Japanese herbal medicine, hochu-ekki-to (Bu-Zhong-Yi-Qi Tang), on immunity in elderly persons. *Int Immunopharmacol* 2004 ; **4** : 317-324
- 9) 北原正和：脳血管障害重度後遺症例の末梢血リンパ球数、予後判定栄養指数に及ぼす補中益気湯の効果。 *漢方と最新治療* 2004 ; **13** : 81-86
- 10) 藤原道久, 岸田優佳子, 河本義之：卵巣癌化学療法(TJ療法)における骨髄抑制に対する補中益気湯の有用性。 *現代産婦人科* 2007 ; **56** : 15-18
- 11) Shinozuka N, Tatsumi K, Nakamura A, Terada J, Kuriyama T : The traditional herbal medicine Hochuekkito improves systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc* 2007 ; **55** : 313-314
- 12) 宇治祥隆, 徳永美喜, 新上浩司, 馬場活嘉, 山口方規, 高尾貴史：補中益気湯(TJ-41)の術前投与が膣頭十二指腸切除術後合併症に及ぼす影響—PROGNOSTIC NUTRITIONAL INDEXとSURGICAL APGAR SCOREを用いた検討—。 *臨床と研究* 2014 ; **91** : 1357-1360
- 13) 中島 誠, 渡邊(原)理香, 稲富雄一郎, 橋本洋一郎, 内野 誠：脳梗塞急性期における呼吸器感染症合併の検討。 *臨床神経学* 2002 ; **42** : 917-921
- 14) 急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会 編：科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン。 *医学図書出版*, 東京, 2005
- 15) 日本臨床検査医学会包括医療検討委員会, 厚生労働省 編：臨床検査のガイドライン 2005/2006。 *日本臨床検査医学会*, 東京, 2005
- 16) 永井将太, 奥山夕子, 園田 茂, 新田 取, 登立奈美, 坂本利恵, 寺西利生, 金田嘉清：回復期脳卒中片麻痺患者における入院時重症度別のFIM運動細項目の経過解析。 *理学療法科学* 2010 ; **25** : 1-6
- 17) 曾川裕一郎, 佐藤 豊, 竹前貴志, 野本規絵, 工藤由理, 和泉由貴, 宮入暁子：回復期リハビリテーション患者の急性転化は予測可能か?—入院時評価の検討から。 *J Clin Rehabil* 2007 ; **16** : 1089-1092
- 18) 吉川正三, 狭田 純, 戸田克広：回復期リハビリテーション病棟より急性期病院に転院となった患者の検討。 *Jpn J Rehabil Med* 2008 ; **45** (Suppl) : S435
- 19) 福村直毅, 牧上久仁子, 福村弘子, 茂本紹良：多職種連携による摂食嚥下リハビリテーションの院内肺炎予防効果。 *日本医事新報* 2016 ; **4798** : 43-49
- 20) 玉野雅裕, 加藤士郎, 岡村麻子, 小曾根早知子, 星野朝文, 高橋 晶：高齢者の誤嚥性肺炎予防, QOL改善に対する補中益気湯の臨床的検討。 *漢方医学* 2016 ; **40** : 238-241
- 21) 刈部 博, 隈部俊宏, 石橋安彦, 酒井邦雄, 椎名巖造：脳神経外科領域におけるMRSA保菌者に対する補剤の効果。 *Neurological Surgery 脳神経外科* 1997 ; **25** : 893-897
- 22) 関 知子, 松本富夫, 出口弘直, 佐藤陽二, 池上敬一：補中益気湯のMRSA定着・感染予防効果の検討。 *漢方医学* 1999 ; **23** : 196-197
- 23) 松井健一郎, 上地陽子, 堀口章子, 楊 光蔭, 北田仁彦, 小野 裕, 緒方祐子, 王 秀霞, 李 農, 小松靖弘, 清水昌寿, 山口宣夫：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染動物における補中益気湯の除菌効果。 *日本東洋医学雑誌* 1997 ; **48** : 357-367
- 24) Utsuyama M, Seidler H, Kitagawa M, Hirokawa K : Immunological restoration and anti-tumor effect by Japanese herbal medicine in aged mice. *Mech Ageing Dev* 2001 ; **122** : 341-352
- 25) 佐藤昇志, 趙 重文：NK活性と漢方。 *新薬と臨牀* 1996 ; **45** : 1261-1265
- 26) Harada M, Seta K, Ito O, Tamada K, Li T, Terao H, Takenoyama M, Kimura G, Nomoto K : Concomitant immunity against tumor development is enhanced by the oral administration of a kampo

- medicine, Hochu-ekki-to (TJ-41 : Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1995 ; **17** : 687-703
- 27) Cho JM, Sato N, Kikuchi K : Prophylactic anti-tumor effect of Hochu-ekki-to (TJ-41) by enhancing natural killer cell activity. *In Vivo* 1991 ; **5** : 389-391
- 28) 竹田和由, 奥村 康 : 補中益気湯によるNK細胞活性化機構の解析. *漢方医学* 2000 ; **24** : 63-65
- 29) Mori K, Kido T, Daikuhara H, Sakakibara I, Sakata T, Shimizu K, Amagaya S, Sasaki H, Komatsu Y : Effect of Hochu-ekki-to (TJ-41), a Japanese herbal medicine, on the survival of mice infected with influenza virus. *Antiviral Res* 1999 ; **44** : 103-111
- 30) Li T, Tamada K, Abe K, Tada H, Onoe Y, Tatsugami K, Harada M, Kubo C, Nomoto K : The restoration of the antitumor T cell response from stress-induced suppression using a traditional Chinese herbal medicine Hochu-ekki-to (TJ-41 : Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang). *Immunopharmacology* 1999 ; **43** : 11-21
- 31) Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E, Lydersen S : Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke* 2008 ; **39** : 414-420
- 32) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会, 小川彰, 出江紳一, 片山泰朗, 嘉山孝正, 鈴木則宏 編 : 脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画, 東京, 2015
- 33) Tohda M, Mingmalairak S : Evidence of Antidepressive Effects of a Wakan-yaku, Hochuekkito, in Depression Model Mice with Learned-Helplessness Behavior. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013 ; doi : 10.1155/2013/319073
- 34) Tatsumi K, Shinozuka N, Nakayama K, Sekiya N, Kuriyama T, Fukuchi Y : Hochuekkito improves systemic inflammation and nutritional status in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc* 2009 ; **57** : 169-170