Complementary and Alternative Medicine for Breast Cancer Patients: An Overview of Systematic Reviews

Yui Sasaki, a Chunhoo Cheon, b Yoshiharu Motoo, c Soobin Jang, d Sunju Park, e Seong-Gyu Ko, b Bo-Hyung Jang, b and Deok-Sang Hwang e,f

a Department of Applied Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University; 26 Kyungheedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Republic of Korea; b Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University; 26 Kyungheedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Republic of Korea; c Department of Medical Oncology, Kanazawa Medical University; 1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan; d Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine; 1672 Yuseong-daero, Yuseong-gu, Daejeon 34054, Republic of Korea; e Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University; 62 Daehak-ro, Daejeon 34520, Republic of Korea; and f Department of Korean Gynecology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University; 26 Kyungheedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Republic of Korea.

(Received November 14, 2018; Accepted April 9, 2019)

The application of systematic review (SR) has been increased rapidly in the field of cancer treatment. Complementary and alternative medicine (CAM) for cancer is no exception. The aim of this review is to evaluate and summarize systematic reviews on the CAM use in breast cancer patients. Search sources were Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), and PubMed. In addition, we assessed the quality of SR with the Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR). This review did not consider control groups and outcomes. Thirty-four SRs met a set of criteria. According to interventions, there were twenty SRs which included yoga, acupuncture, and herbal medicines. Meta-analysis of 19 out of 34 reviews showed the followings: (1) acupuncture had a beneficial effect on the frequency of hot flushes, (2) yoga had a beneficial effect on depression and health-related QOL, (3) mindfulness-based stress reduction (MBSR) had a beneficial effect on anxiety and depression, (4) combination of herbal medicine and chemotherapy synergistically improved clinical outcomes, (5) acupuncture did not show significant effect on the severity of hot flushes and cancer-related pain, (6) yoga was unable to be confirmed as having an effect on cancer-related pain and physical well-being. Given the results of AMSTAR, 9 out of 34 reviews were of high quality and 3 reviews were deemed to be of low quality. In conclusion, since most SRs were at moderate or high quality levels, CAM could be helpful for treating specific symptoms related to breast cancer.

Key words — complementary and alternative medicine; breast cancer; overview; systematic review

はじめに

日本の2017年のがん統計によると、女性の全がん罹患数（推計値）は約43万8千人、そのうち乳がんは約8万9千人であり、約20％を占める。1）

乳がん患者への補完代替医療
—システマティック・レビューを用いたオーバービュー—

佐々木裕伊，a 全天候，b 元雄良治，c 張秀嫡，d 朴宣柱，e 高成奎，b 張普亨，b t+相，f e-mail: soulhus@gmail.com

乳がんの保存療法・併用療法、また緩和ケアとして補完代替医療 complementary and alternative medicine（CAM）の利用数が増加する中、日本で2001-2002年に実施された設問調査では、44.6％のがん患者が1種類以上のCAMを利用していると回答している。2,3）アメリカの国立補完統合衛生センター National Center for Complementary and Integrative Health（NCCIH）によると、現在CAMは「補完統合医療 Complementary and Integrative Medicine（CIM）」として定義されている。医療は部分的に代替される
ものではなく、1つの医療として統合的に捉えるという概念の下、用語が使用されていることがわかる。日本では、厚生労働省が2014年に「『統合医療』に係る情報発信等推進事業」、「『統合医療』情報発信サイト」（http://www.ejim.ncgg.go.jp/pro/index.html）を開設し、いわゆる「統合医療」は、近代西洋医学と相補・代替療法や伝統医学等を組み合わせて行う療法であり、多種多様なものが存在」と明記している。

日本のCAM利用に関し、臨床腫瘍医を対象にした調査によると、漢方薬を除き、健康食品・サプリメント96%，気功4%，鍼灸4%，ヨガ4%の順で利用が多かった一方で、CAMの知識に関して75%が「知識がない」と回答している。

2016年に日本緩和医療学会が作成した「がんの補完代替療法クリニカル・エビデンス2016年版」では、健康食品、マッサージ、アロマ、運動療法、ホメオパシー、アニマルセラピー、リラクゼーション、音楽療法、鍼灸治療、ヨガといったCAMに対して、次の6つの共通クエスチョン（clinical question: CQ）を明示している。

1. がんに伴う身体症状の軽減
2. 精神症状の軽減
3. QOLの改善
4. 有害事象の有無
5. 検査及び治療に伴う有害事象の軽減
6. 予後の改善

これらのCQに関するSRは、乳がんに最も対象となった。乳がん治療においてどのようなCAMの有効性・安全性が報告されているのか、またそれは、どの程度のエビデンスレベルを持ったSRであるか、最新のSRをさらにレビューすることにした。乳がんの治療においてどのようなCAMの有効性・安全性が報告されているのか、またそれは、どの程度のエビデンスレベルを持ったSRであるか、最新のSRをさらにレビューすることにした。乳がんの治療においてどのようなCAMの有効性・安全性が報告されているのか、またそれは、どの程度のエビデンスレベルを持ったSRであるか、最新のSRをさらにレビューすることにした。
1-2. Exclusion Criteria

乳がん患者のうち、乳がん以外のがんを併発している場合は除外した。また、西洋薬を単独で用いている場合（CAMと併用していない場合）、絵画療法、音楽療法を含むCAMは、臨床での使用率が低いため、共同研究者間で検討の上、除外することとした。総評形式のレビュー論文は除外した。

2. 文献検索戦略

2017年7月に、PubMed、Centre for Reviews and Dissemination（CRD）、Cochrane Database of Systematic Reviews（CDSR）の3つの電子データベースで検索を実施した。検索式は「“breast neoplasm” AND (“Complementary therapies” OR “Kampo” OR “Traditional Chinese medicine” OR “Herbal medicine” OR “Acupuncture” OR “Electroacupuncture” OR “Cupping” OR “Massage” OR “Moxibustion” OR “Moxa” OR “Chiropractic” OR “Taichi” OR “Taiji” OR “Qi gong” OR “Yoga” OR “Meditation” OR “Mind-Body therapies” )」を利用し、単語とシソーラス（MeSH）を組み合わせることにより、包括的かつ正確性の高い論文検索を実施した。上記のデータベースで英語以外の言語による文献検索は行っていない。検索に際し、独立して2人の研究者（YS・SJ）が、各自文献検索・選定を行い、選定過程で意見が異なる場合は、討議・同意を経た後に選出した。

3. スクリーニング

データの抽出は、1人（YS）の研究者が選定基準をクリアした文献から抽出し、第3者（SP）がチェックした。抽出内容は、タイトル、筆頭著者、出版年、研究国（研究地域）、研究目的、検索期間、対象、介入、対照、介入期間、アウトカム、結論、SRで選定された臨床試験数（著者数）、研究デザイン、結論、メタ分析の有無である。またオーバービューダーは、あくまで包括的なレビューを目的としているため、選定された文献に記載されていないデータは、未報告データ not reported（NR）として扱い、原著論文は確認していない。

4. エビデンス総体の評価

最終文献として選定された文献のうち、SRの質の評価方法として、AMSTARを用いた。AMSTARは、11項目の質問項目から構成され「はい（Yes）」・「いいえ（No）」・「回答できない（Not reported）」・「適用できない（Not applicable）」の4つの回答リストにチェックする評価ツールである。項目1「CQと採用基準があらかじめ明らかにされていたか」、項目2「文献の選択、データの抽出が二人以上で行われたか」、項目3「2つ以上のデータソースを使って文献検索が行われたか」、項目4「Publication statusが除外基準に含められたか」、項目5「採用文献と除外文献の両方のリストが報告されているか」、項目6「採用された文献の詳細（対象者の性、年齢、種類、病期、罹病期間、合併症など）が報告されているか」、項目7「採用された文献のエビデンスの質の評価がSRの結論に適切に反映されているか」、項目9「個々の研究結果の統合方法が適切か」、項目10「出版バイアスの評価がされているか」、項目11「利益相反について述べられているか」の11項目である。AMSTAR実施に際しては3人（YS・SJ・SP）の研究者が行い、第3者（CC）がチェックした。「はい」を1点、その他0点として合計点を算出し、合計点が8-11点を（High quality）、4-7点（Medium quality）、0-3点（Low quality）とする。13

結果

1. 検索結果

収集された122編の文献（PubMedから86編、CRDから28編、CDSRから8編）と、ハンドサーチにて収集された1編を加える123編を対象とした。このうち65編が重複文献であり、残りの58編がスクリーニング対象となった。1次スクリーニングにて、2名の研究者がそれぞれ文献タイトルから除外可否を判断し、17編を除外した。除外された文献は、対象者が乳がん患者ではないもの（3編）、介入がCAMではないもの（6編）、SRでないもの（8編）であった。2次スクリーニングでは、41編の文献のフルテキストを収集後、選定基準に合わない7編を除外し、最終的に34編の文献を調査対象とした（Fig. 1）。

2. 検索された文献の特徴

最終調査対象となった34編の文献は、2005年から2017年までに出版された論文であった。各論文の調査地域を見ると、アジア（韓国・中国・台湾）が17編、ヨーロッパ（イギリス・オランダ・デンマーク・ドイツ）が14編、北アメリカ（アメリカ）が3編であった。文献の内容は、治療効果（33編）、副作用（20編）、臨床的利点（22編）、経済的利点（19編）、倫理的問題（13編）など多岐にわたり、特に治療効果に関する研究が多く見られた。
34編のSRに含まれた原著論文の全プライマリースタディ数は457試験（中央値11）、全参加者数は194676人（中央値765）であった（Table 1）。

SRの中、純粋なRCTを対象としたSRは23編、その他11編は、RCT以外に非無作為比較試験（非RCT）、コホート研究・症例対照研究などの観察研究を含んだSRであった（Table 1）。

介入別に論文数を見ると、ヨガが9編と最も多く、鍼が6編（灸を含まない）、生薬（処方製剤を含む）が5編、太極拳が3編などであった（Table 1）。34編のうち、メタ分析を行ったSRは19編であった。詳細はTable 2に示す。

3. 介入別文献の特徴

1) ヨガ

ヨガに関するSRは9編であった。14-22) 9編すべてRCTを研究デザインにしており（ただし1編はRCT以外に観察研究を含む）、メタ分析を実施したSRは5編であった。14,15,18,21,22) アウトカム別に見ると、介入群と対照群との間に有意差が確認できたアウトカムは、健康関連QOL（health-related QOL）で7編中5編、不安が7編中4編、疲労が6編中5編、うつで6編中4編であった。その他、睡眠障害（sleep disturbance）に関するアウトカムでは、5編中2編で有意差がみられた。痛み（pain）に関するアウトカムは1編のみで、有意差は確認されなかった[standardized mean difference (SMD): 0.09, 95% CI: -0.64 to 0.46].22)
2) 鍼灸
鍼灸に関する SR は, 炎による介入は含まれており, すべて鍼のみの単位で 6 編であった。33-36 6 編のうち, RCT のみを対象とした SR は 3 編, メタ分析を実施した SR は 4 編であった。34,35,36 6 編すべてで手技による鍼治療に加え, バルス電気刺激 (electro acupuncture) を介したプライマリースタディが含まれていた。また 6 編すべてで対照群に偽鍼 (sham acupuncture) を使用していたが, ホルモン療法を対照群に据える文献もあった。アウトカム別に見ると, 3 編はホットフラッシュ (hot flashes), 3 編は乳がんの治療に伴う副作用 (management of side effects), 関節痛 (arthralgia) であった。ホットフラッシュは, 3 編すべてで症候の頻度が改善された。3 編のうち 1 編は, ホットフラッシュの頻度に加え, 症状の程度も評価していたが有意差は確認できなかった。38 化学療法の副作用 (nausea, vomiting) においては, 特に初期の鍼治療が有益であったが, 痛みの効果に関しては有意差はなかった。33

3) 生薬及び処方製剤
処方製剤は 5 編, 39-42 ブラック・コホシュ (サランショウマ) は 1 編であった。33 5 編すべて RCT を研究デザインにしており (1 編は RCT 以外にも観察研究を含む), メタ分析を実施した SR は 2 編であった。31,32 化学療法との併用療法を目的とした SR は 3 編で, 乳房切除術後の経過を検討した SR が 1 編, 他の 1 編は, ブラック・コホシュに対するエストロゲン治療の安全性を検討する SR であった。

1 編は, 手術後における 3 年生存率・5 年生存率をメタ分析で効果を検討した SR で, 有益な結果であった (3-years: RR = 1.26, 95% CI 1.16 to 1.37/5-years: RR = 1.17 95% CI 1.11 to 1.24)。31 ほか 1 編は, 化学療法の副作用に対しては, 悪性グレードの吐き気・嘔吐 (RR = 0.37, 95% CI 0.27 to 0.52) など, すべてのアウトカム項目で有意差が確認された。32

4) 太極拳
太極拳に関する SR は 3 編であった。34-36 3 編すべて RCT を研究デザインにしており, そのうち 2 編は非 RCT (controlled clinical trial) を含んだ SR で, メタ分析を実施した SR は 2 編であった。35,36 アウトカム別に見ると, 2 編は乳がんに対する支持療法の効果として, 可動域 (range of motion; ROM)・自尊心 (self-esteem)・気分 (mood)・うつ (depression) は, 2 編ともに肯定的な有意差がみられたが, QOL・BMI・柔軟性 (flexibility) は, 2 編の SR 間で肯定的・否定的結果が混在していた。34,35 その他 1 編の SR では, 乳がん患者サバイバーを対象に, 身体的 (physical well-being)・社会的 (social well-being)・感情的 (emotional well-being)・機能的 (functional well-being)・機能的 (functional well-being) の各 QOL をアウトカムに据え, 評価したものをあった。36 しかし, 有意差が確認されたアウトカムは, 感情的 QOL (SMD: 0.24, 95% CI: 0.02 to 0.45) のみであり, 身体的・社会的・機能的 QOL は有意差が確認されなかった。

5) マッサージ
マッサージに関する SR は 2 編であり, 37,38 2 編とも RCT を研究デザインにしており, 両 SR ともにメタ分析を実施しており, 1 編は, 乳がんの治療に伴う副作用に対する症状の効果, もう 1 編は, 痛み・精神的症状への効果を評価したものであった。
| First Author and Year of Publication /Country | Study Design | Search Period | CAM and Related Interventions | Control Interventions | No. of Studies (No. of Patients) | Meta-Analysis |
|---------------------------------------------|-------------|---------------|-------------------------------|-----------------------|---------------------------------|--------------|
| Seely, 2005/Canada43                       | Cohort: 3   | Nov. 2004     | Green Tea                     | NR                   | 7 (93321)                      | Yes          |
|                                             | (risk of breast cancer occurrence) Case Control: 2 (risk of breast cancer occurrence) Cohort: 2 (risk of recurrence of breast cancer) | | | | | |
| Lee, 2007/U.K.34                           | RCT: 3      | Oct. 2006     | Tai Chi                       | Education program, Psychosocial support therapy, Walking exercise | 4 (125) | No |
|                                            | CCT: 1      |               |                               |                       |                                |              |
| Zhang, 2007/China39                        | RCT: 7      | 2006          | Aidi injections, Aifukang capsules (mixture of 7 Chinese herbs), A mixture of traditional Chinese medicines added to conventional CTF therapy, Jiawei Guili Erxian Dan, Navelbine, Oral decocction of Chinese herbs, Shenmai injections with amylaceum by intravenous drip, Shenqi Fuzheng injections | Batilol added to conventional CTF therapy, Chemotherapy after surgery, Conventional chemotherapy treatment, NE (epirubicin) chemotherapy regimen, Placebo, Western medicine | 7 (542) | No |
| Chao, 2009/Taiwan23                        | RCT: 18     | Oct. 2008     | Acupuncture, AT (manual acupuncture therapy) injected dexa, AT injected drug, AT injected drug in ST36, AT + massage, Electro acupuncture, HANS + usual Magnetic device, Self-acupressure at P6, Wear EA band, Wear wristband acupressure device, Self-AC + mental support | Acupressure at acupoint S13, AT injected in L4/P6, Hormone therapy, Intramuscular injected, Mental support, NA, Observation, Relaxation programme, Sham AT on non-acupoints, Sham acupoint, Sham device, Sham acupoint and no electronic current Intravenous injected dexa, Usual care, Usual care with GCS-F | 26 (1788) | No |
|                                            | non-RCT: 2 single group: 6 |               |                               |                       |                                |              |
| Kassab, 2009/U.K.44                        | RCT: 8      | Nov. 2008     | A proprietary combination homeopathic medicine, Calendula extract ointment, Homeopathic Arnica 5c, Homeopathic Causticum 30, Homeopathic Cobaltum 30, Homeopathic medicines, Hyland’s Menopause, Individualized homeopathy, Traumeel S, Vomitusheel S | Placebo/Placebo (saline), Sambucus nigra D3, Trolamine topical agent | 8 (664) | No |
| Lee, 2009/Korea34                          | RCT: 6      | Aug. 2008     | Acupuncture, Acupuncture + electrical stimulation, Electro acupuncture | Applied relaxation, Hormone therapy, Sham AT, Venlafaxine | 6 (261) | Yes |
| Kim, 2010/Korea72                          | RCT: 1      | July 2010     | Reflexology, Scalp Massage | None, Resting in bed, Self-initiated support | 4 (281) | No |
| Lee, 2010/Korea35                          | RCT: 3      | Dec. 2009     | Tai Chi | Education program, Psychosocial support therapy, Spiritual growth, Standard health, Walking exercise | 7 (235) | Yes |
| First Author and Year of Publication / Country | Study Design | Search Period | CAM and Related Interventions | Control Interventions | No. of Studies (No. of Patients) | Meta-analysis |
|-----------------------------------------------|--------------|---------------|--------------------------------|------------------------|---------------------------------|--------------|
| Santos, 2010 / Canada<sup>25</sup> | RCT: 10 case series: 2 | Apr. 2009 | Acupressure, Acupuncture, Acupuncture + Auricular, Advised to apply pressure to each stud, Auricular acupuncture, Electro acupuncture, Sham acupuncture | Advised to apply pressure to the placebo studs, Antiemetic drug, Applied relaxation, Delayed acupuncture, Hormone therapy, Minimal needling, None, Placebo auricular acupuncture, Placebo auricular seed, Sham acupuncture | 12 (612) | No |
| Lin, 2011 / Taiwan<sup>40</sup> | RCT: 10 | July 2010 | Yoga | The opportunity to take part in the yoga or MBSR program after the study ended (7), Supportive counseling (3) | 10 (788) | Yes |
| Buffart, 2012 / Netherlands<sup>40</sup> | RCT: 16 | Nov. 2011 | Yoga | Health education classes, Supportive counseling and advised to take light exercise, Supportive therapy and coping preparation, Supportive therapy with education, Wait-list | 16 (959) | No |
| Cramer, 2012 / Germany<sup>39</sup> | RCT: 12 | Feb. 2012 | Mindfulness-based stress reduction (MBSR) | A) Nutrition education program B) Usual care: no treatment; monthly telephone calls | 12 (742) | Yes |
| Cramer, 2012 / Germany<sup>51</sup> | RCT: 3 | Nov. 2011 | Yoga | Brief supportive therapy, Health education, No treatment, Standard physiotherapy, Supportive counseling and advice to take light exercise, Wait-list | 3 (327) | Yes |
| Harder, 2012 / U.K.<sup>17</sup> | RCT: 18 | June 2012 | Yoga | Health education seminars, Standard care (physiotherapy program, 1 week post-surgery), Supportive counseling and advice to take light exercise, Waiting list | 18 (164) | No |
| Zhang, 2012 / China<sup>40</sup> | RCT: 6 | May 2011 | Yoga | Non treatment arm, Wait-list | 6 (382) | Yes |
| First Author and Year of Publication /Country | Study Design | Search Period | CAM and Related Interventions | Control Interventions | No. of Studies (No. of Patients) | Meta-analysis |
|---------------------------------------------|--------------|---------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------|
| Johannsen, 2013/ Denmark<sup>40</sup>      | RCT: 16      | Dec. 2012     | CT (couples therapy), EDU (patient education), Psychological intervention, RHYMH (relaxation, imagery, yoga, meditation, or hypnosis), SGT (supportive group therapy) | Brief supportive therapy + Rehabilitation, Cognitive behavioral therapy (CBT), Coping skills training, Couple-based therapy relation enhancement, Education, Education on treatment and nutrition, Education + peer discussion, Group education, Group psycho-therapy, Guided imagery, Internet-delivered support group, Mindfulness-based stress reduction, Multimodal support intervention program, Pain education, Peer discussion, Psychological support group + self-hypnosis, Relaxation, Self-hypnosis, Self-help intervention (physical exercise excluded), Supportive-expressive therapy, Supportive-expressive group therapy + hypnosis, Supportive group therapy + mindfulness, Yoga-meditation | 26 (2193) | Yes |
| Sadja, 2013/ U.S.<sup>19</sup>            | RCT: 10      | May 2012      | Yoga                         | NR                    | 10 (583)                      | No           |
| Zainal, 2013/ U.K.<sup>40</sup>           | RCT: 7       | Nov. 2011     | Mindfulness-based stress reduction (MBSR) | Usual care, Nutrition Education Program, Non-MBSR, Pre-intervention and post-intervention | 9 (470) | Yes |
| Fritz, 2014/ Canada<sup>33</sup>          | RCT: 14      | Oct. 2012     | Black cohosh, Black cohosh supplements, Cimicifuga extracts, Remifemin or other iCR (Remifemin, Remifemin plus) | Ethinyl estradiol, Hormone replacement therapy, No additional treatment, Placebo, Remifemin low dose, Tamoxifen, Tibolone, Transdermal estradiol | 26 (69758) | No |
| Pan, 2014/ China<sup>37</sup>             | RCT: 18      | June 2013     | Massage                      | Education, Leaflet flyer with advice and exercise, Modified massage, Multi-layered compression bandaging, No treatment, Routine health care, Self-administered treatment with the Flexitouch, Self-initiated support, Self-management treatment, Self-support, Standard medical care, Usual care, Visited by a hospital staff (20-min) | 18 (950) | Yes |
| Yan, 2014/ China<sup>36</sup>             | RCT: 5       | Sep. 2013     | Tai Chi                      | Conventional rehabilitation, Spiritual growth and standard health care, Psychosocial support therapy, Traditional music rehab gymnastics | 5 (407) | Yes |
| First Author and Year of Publication / Country | Study Design | Search Period | CAM and Related Interventions | Control Interventions | No. of Studies (No. of Patients) | Meta-analysis |
|---------------------------------------------|-------------|---------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------|
| Chien, 2015/ Taiwan26                      | RCT: 3      | Feb. 2014     | Electro acupuncture, Immediate acupuncture, True acupuncture | Observation (delayed acupuncture), Sham acupuncture, Sham electro acupuncture, Wait-list control | 5 (207) | Yes |
| Groef, 2015/ Belgium49                     | RCT: 18     | Oct. 2012     | Physical therapy (Exercises, Massage, Mobilization, PT, Stretch, Yoga) | Exercise group, Free exercises group, Home exercise program, Information about exercises, No therapy, No PT group, Performed by themselves, Waiting list | 18 (2389) | No |
| Kim, 2015/ Korea30                         | RCT: 8      | Feb. 2014     | Traditional herbal Medicine | Chemo-endocrine therapy, Chemotherapy alone, Endocrinotherapy & chemotherapy, Hormone therapy, SrCl2 (Strontium Chloride) | 8 (798) | No |
| Stuiver, 2015/ Netherlands43                | RCT: 10     | May 2015      | Exercises, Manual Lymph Drainage | Delayed full-range exercise, Education only, No physiotherapy, Patient education, Self drainage & standardized physiotherapy | 10 (1205) | No |
| Wang, 2015/ China41                        | RCT: 29     | Dec. 2012     | Traditional Chinese Medicine (TCM), TCM + Chemotherapy, TCM + CAF chemotherapy, TCM + Tropisetron, TCM + Physiatrics | CAF chemotherapy, Chemotherapy, Dihydrochlorothiazide + antisterone, Diosmin tablets, Letrozole, Radiotherapy, Shenqibian, TP chemotherapy, Tropisetron, Physiatrics | 29 (3142) | Yes |
| Chen, 2016/ China27                        | RCT: 12     | June 2015     | Acupuncture (Traditional acupuncture, Electro-acupuncture, Ear-acupuncture, Self-acupuncture, Injection acupuncture) | Sham acupuncture, Non acupoint acupuncture, Relaxation or some other ways (such as Western medicine) | 12 (672) | Yes |
| Chiu, 2016/ Taiwan28                       | RCT: 7      | June 2014     | Acupuncture (Traditional Chinese medicine acupuncture and electro acupuncture) | Sham acupuncture, Menopausal hormone therapy and relaxation therapy | 7 (342) | Yes |
| Johns, 2016/ U.S.42                       | RCT: 13     | July 2015     | Citalopram, Clonidine, Gabapentin, Electro acupuncture, Paroxetine, Pregabaline, Venlafaxine | Clonidine, Gabapentin, Placebo, Sham acupuncture, Venlafaxine, Vitamin E | 13 (1714) | No |
| Sharma, 2016/ U.S.29                      | RCT: 21     | 2013–May 2016 | Yoga | Exercise (aerobic, strength training, tai chi, zumba, belly dancing/select one), Exercise (breathing exercises, physical and cool down exercises), Flexible and resistance training, Health education classes, Other type yoga, Physical exercise, Self-care activities, Standard care, Supportive therapy (treatment options, express their problems, relationships with family and community), Wait list group | 23 (2187) | No |
### Table 2. (Continued)

| First Author and Year of Publication /Country | Study Design | Search Period | CAM and Related Interventions | Control Interventions | No. of Studies (No. of Patients) | Meta-analysis |
|---------------------------------------------|--------------|---------------|-------------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------|
| Shin, 2016/ Korea [33]                      | RCT: 19      | Aug. 2015     | Massage, Aromatherapy massage | Day care alone, Full-body massage with carrier oil only, No intervention, No massage, No treatment, Psychological support services, Social attention intervention, Social interaction, Standard medical care alone, Standard supportive care only, Usual care, Usual hospice care | 19 (1274)           | Yes          |
| Zhu, 2016/ China [32]                       | RCT: 33      | Jan. 2016     | Chinese herbal medicine (CHM) + Chemotherapy | Chemotherapy          | 33 (2098)            | Yes          |
| Cramer, 2017/ Germany [27]                  | RCT: 24      | Jan.- Feb. 2016 | Yoga                         | No therapy and any other active therapy, Treatment as usual, Wait-list control | 24 (2166)          | Yes          |
| Pan, 2017/ China [33]                       | RCT: 16      | Nov. 2012–Nov. 2013 | Yoga                        | Brief supportive therapy, Health education, Psycho-dynamic supportive-expressive therapy, Standard physiotherapy, Supportive therapy group, Supportive therapy plus exercise rehabilitation, Usual care, Wait-list control | 16 (930)              | Yes          |

7) 複数の介入

複数の介入による SR は 2 編であった。[41, 42] 1 編は、乳がん治療後の上肢リンパ浮腫予防に対する非侵襲的・非製剤的介入の効果、もう 1 編は、乳がんの既往歴のある患者（サバイバー）のほてり症状に対する非ホルモン療法の効果を評価したものであった。2 編とも RCT を研究デザインとしているが、メタ分析は実施していない。浮腫予防に関しては、手技によるドレナージよりも、治療初期段階での負荷をかけた筋力運動（RR: 1.69, 95% CI 0.94 to 3.01）において有意差が認められた。[41] もう 1 編の乳がん治療後のいくつかの副作用に対して、鍼治療の効果の可能性があることを示唆する結果を報告している。[42]

8) 緑茶

緑茶に関する SR は 1 編であった。[43] 今回、茶類に該当する単語を検索式に含まなかったものの、ハーブ（herb, herbal）の介入として含まれていたことから、検索結果に据え置くこととした。乳がんの発生及び再発に対する緑茶の効果を観察するコホート研究であったが、メタ分析の結果、有効性は確認されなかった（Risk of breast cancer incidence: RR = 0.89, 95% CI 0.71 to 1.10/Risk of recurrence: RR = 0.75, 95% CI 0.47 to 1.19）。

9) ホメオパシー

ホメオパシーに関する SR は 1 編であった。[44] 8つの RCT を含む SR であったが、そのうち 2 つの RCT にて放射線療法による皮膚炎の予防及び化学療法による口内炎の予防に効果が確認されたが、ほか 6 つの RCT では有効性が確認できなかった。

10) キジタルセラピー

キジタルセラピーに関する SR は 1 編であった。[45] 乳がん治療後の上肢リンパ浮腫に対する物理療法の効果を検討したものであった。主な介入は肩関節の能動的・受動的運動やストレッチ、筋膜治療等であったが、QOL や痛み、肩関節の機能向上や浮腫、ROM の改善などのアウトカムのうち、痛みと ROM に改善効果が確認された。

11) 心理社会的介入

心理社会的介入に関する SR は 1 編であった。[46] 今回、心理社会的介入に該当する単語を検索式に含まなかったものの、プライマリーステディの介入にヨガや瞑想が含まれていたことから、検索結果に据え置くこととした。乳がん患者の痛みに対し、グ
ループセラピーやカップルセラピー、患者教育相談、ヨガ・瞑想教室などの介入を行い、その効果を検討したものであった。26のプライマリースタディのうち、16のRCTを含むレビューであったが、その効果は限定的で、痛みに対しては予防的な位置づけであると報告していた。

12）リフレクソジー
リフレクソジーに関するSRは1編であった。RCT以外にControlled Clinical Trialを含むが、その効果は限定的で、痛みに対しては予防的な位置づけであると報告していた。リフレクソジーに関するSRは1編であった。

4）目的別文献の特徴
34編のSRの結果を、CAMの使用目的別に分類すると、（1）特定の症状の改善が22編、（2）副作用の管理・手術後の症状の管理が6編、（3）支持療法・併用療法としての症状改善が4編、（4）CAMそのものの効果が3編であった（複数の目的を持つSRを含む）。

（1）特定の症状改善別では、QOL・精神の症状の評価が各5編あり、そのほとんどは介入がヨガによるSRであった（QOL3編・精神の症状4編）。ほか、介入が鍼による採点の評価、鍼・マッサージ・物理療法・心理社会的療法による痛みの評価が各4編であった。

（2）副作用の管理・手術後の症状の管理は、鍼が2編、処方製剤が2編、ホメオパシーとヨガが各1編ずつで、計6編であった。しかし4編が総結論文であり、具体的なアウトカムを挙げている文献のうち、Wangら31は、処方製剤で3年・5年生存率をアウトカムに、Panら32は、ヨガでうつや不安などの症状をアウトカムに評価していた。

（3）支持療法・併用療法においては、4編中2編が生薬及び処方製剤、2編が太極拳を介入としたSRだった。Zhuらは、がんそのもののアウトカムとして、がんの奏効率[complete response (CR)・partial response (PR)・progressive disease (PD)など]・KPS・白血球数・がん発病率・再発率・3年生存率・5年生存率などを検討していた。ほか、1編の処方製剤と1編の太極拳では、QOL・精神の症状や身体の症状をアウトカムに評価していた。

5）メタ分析による文献の特徴
メタ分析が実施されたSRは全19編で、介入別に、ヨガが5編、鍼が4編、処方製剤・マッサージ・太極拳・MBSRが各2編、緑茶・心理社会的介入が各1編であった（Table 3）。アウトカム別に見ると、乳がんによる随伴症状、特に、精神の症状の改善が多数を占めており、不安（10編）、うつ（9編）、QOL（7編）、睡眠（6編）、痛み（4編）などが複数のCAMによって効果が検討されていた（プライマリー、セカンドリーオンタムを含む）。随伴症状のほか、がんそのものに関するアウトカムとしては、がんの奏効率・KPS・白血球数・がん発病率・再発率・3年生存率・5年生存率などが、3編で検討されていた（処方製剤による介入が2編・緑茶による介入が1編）。

メタ分析の結論別に見ると、主に（1）鍼治療における疼痛の頻度に対し3編中2編が肯定的な結論、27,28（2）処方製剤における臨床アウトカム（QOL、再発率、生存期間、白血球数、吐き気、嘔吐、上肢の浮腫）に対し全2編ともに肯定的な結論、31,32（3）マッサージにおける痛み・不安に対し全2編ともに肯定的な結論、33,34（4）MBSRにおけるうつ・不安に対し全2編ともに肯定的な結論、35,36（5）太極拳におけるQOLに対し、全2編ともにエビデンス不十分により否定的な結論、37,38（6）ヨガにおけるうつ・不安・健康管理QOLに対し5編中4編が肯定的な結論であった。15,18,21,22メタ分析が実施されなかった15編に関しては、生存率や再発率をOdds RatioやRisk Ratioで結果を示していたが、選定文献数が少なく、メタ分析が実施できないものがほとんどであった。

6）文献の質評価
AMSTARを用いて、各SRの質評価を行った（Table 4）。あらかじめプロトコルが作成されていたSRはわずか6編（17.6％）であった（AMSTAR 1）。2名以上による文献検索及び複数の電子データベースの使用はともに33編（97％）と高かった（AMSTAR 2, 3）。しかし、出版形式の基準の明記は11編（32.3％）、除外された
| First Author and Year of Publication | Study Purpose | Main Results | Conclusion |
|-------------------------------------|--------------|--------------|------------|
| Acupuncture/Acupoint stimulation    | Lee, 2009    | To assess the effectiveness of acupuncture as a treatment option for hot flashes. | The meta-analysis suggested favourable effects of acupuncture on reducing the frequency of hot flashes after treatment compared with sham acupuncture (n = 189, MD: 3.09, 95%CI: −0.04 to 6.23, \( p = 0.05 \)) but marked heterogeneity was observed in this model (\( p = 0.02, I^2 = 76\% \)). A meta-analysis also implied favourable effects of acupuncture on hot flashes frequency during treatment period (n = 189, MD: 1.0, 95%CI: 0.10 to 3.71, \( p = 0.04, p = 0.02, I^2 = 28\% \)). The evidence is not convincing to suggest acupuncture is an effective treatment of hot flash in patients with breast cancer. |
|                                     | Chien, 2015  | To assess the effectiveness of acupuncture in the treatment of arthralgia in patients with breast cancer who were treated with aromatase inhibitors (AIs). | There was significant between-study heterogeneity in the effects of acupuncture on BPI-SF pain score (\( I^2 = 90\% \)) and WOMAC stiffness of related joints (\( I^2 = 93\% \)). Among the two trials that reported data using the BPI-SF pain score (n = 82), there was a trend for reduced pain in participants given acupuncture (MD: −2.07, 95%CI: −4.72 to 0.57, \( p = 0.12 \)). The present analysis indicated that the effects were not statistically significant. |
|                                     | Chen, 2016   | To assess the effectiveness of acupuncture for hot flashes. | Results from meta-analysis showed that acupuncture was superior to controls in the number or frequency of HF's after treatment (MD: −1.52, 95%CI: −2.47 to −0.58, \( p = 0.002 \)). Acupuncture seems to be an effective therapy for hot flashes. |
|                                     | Chiu, 2016   | To evaluate the short-term and intermediate-term effects of acupuncture on menopause-related symptoms and particularly on hot flashes. | The pooled effect size for the frequency of hot flashes in short-term was −0.23 (95%CI: −0.44 to −0.066; \( p = 0.04 \)). No evidence of heterogeneity was identified across these studies (\( p = 0.41, I^2 = 32\% \)). In intermediate-term, two studies were not statistically significant (95%CI: −0.59 to 0.05 and −0.85 to 0.18). The values of the I² statistics indicated homogeneity among the studies (hot-flash frequency: \( p = 0.24, I^2 = 28.15 \); hot-flash severity: \( p = 0.13, I^2 = 55.37 \)). Acupuncture yielded small-size effects on reducing hot-flash frequency and the severity of menopause-related symptoms. |
| Chinese medicinal herbs/Traditional herbal medicine | Wang, 2015   | To investigate the clinical efficacy of Traditional Chinese Medicine (TCM) in treating breast cancer patients after mastectomy. | Results from meta-analysis showed that TCM could improve short-term treatment efficacy (RR = 1.59, 95%CI: 1.41 to 1.80, \( p < 0.00001 \), extend 3-year (RR = 1.26, 95%CI: 1.16 to 1.37, \( p < 0.00001 \)) and 5-year (RR = 1.17, 95%CI: 1.11 to 1.24, \( p < 0.00001 \)) survival, reduce the incidence of adverse reactions in breast cancer patients after mastectomy. TCM provides beneficial and complementary effects in the treatment of breast cancer patients after mastectomy. |
|                                     | Zhu, 2016    | To evaluate the efficacy of Chinese Herbal Medicine (CHM) combined with chemotherapy. | Results from 11 studies showed that the combined using of chemotherapy and CHM was significantly related to improving QOL (95%CI: 1.26 to 1.52, \( p < 0.00001 \)). And there was significant reduction of nausea and vomiting at toxicity grade of III–IV in patients treated by CHM combined with chemotherapy (95%CI: 0.27 to 0.52, \( p < 0.00001 \)). CHM combined with chemotherapy in comparison with chemotherapy alone can significantly enhance tumor response, improve KPS, and alleviate toxicity induced by chemotherapy in breast cancer patients. |
| Green tea                           | Seely, 2005  | To determine the efficacy of green tea ingestion on the risk of breast cancer development and the risk of breast cancer recurrence. | The pooled relative risk (RR) of developing breast cancer for the highest levels of green tea consumption in cohort studies was 0.89 (95%CI, 0.71 to 1.1, \( p = 0.28, I^2 = 0\% \)). And for breast cancer recurrence in all stages was 0.75 (95%CI, 0.47 to 1.19, \( p = 0.22, I^2 = 37\% \)). Conclusions as to the potential therapeutic application of green tea are currently impossible to make due to the small number of studies conducted. |

Table 3. Study Purpose, Main Results and Conclusion of Reviews Conducted Meta-analysis (19)
Table 3. (Continued)

| First Author and Year of Publication | Study Purpose | Main Results | Conclusion |
|--------------------------------------|---------------|--------------|------------|
| **Massage**                          |               |              |            |
| Pan, 2014                            | To examine whether massage interventions provide any measurable benefit in breast cancer-related symptoms. | Meta-analysis revealed significantly improvement in anger (SMD: -0.67, 95% CI: -0.98 to -0.36, p < 0.0001). And in fatigue (SMD: -0.61, 95% CI: -1.09 to -0.13, p = 0.01). | There was mild evidence that massage may be a useful intervention in alleviating negative emotions and fatigue in patients with breast cancer. |
| Shin, 2016                           | To evaluate the effects of massage with or without aromatherapy on pain and other symptoms. | Massage versus no-massage groups | There was a lack of evidence on the clinical effectiveness of massage for symptom relief in people with cancer. |
| Cramer, 2012                         | To assess the effectiveness of mindfulness-based stress reduction (MBSR) and mindfulness-based cognitive therapy (MBCT). | On measure for depression, meta-analysis revealed a small but significant overall effect compared to usual care (SMD: -0.37, 95% CI: -0.65 to 0.08, p = 0.01) And anxiety (SMD: -0.51, 95% CI: -0.80 to -0.21, p = 0.0009, I² = 0%). | There is some evidence for the effectiveness of MBSR in improving psychological health in breast cancer patients. |
| Zainal, 2013                         | To investigate the evidence of the efficacy of MBSR in improving stress, depression and anxiety. | The pooled mean effect size for eight studies on stress was 0.710 (95% CI: 0.511 to 0.909, p = 0.000) In the two RCTs the effect sizes for depression were 0.488 (95% CI: 0.049 to 0.928, p = 0.029) and 0.371 (95% CI: 0.015 to 0.757, p = 0.059), respectively. For the four studies that included a measure of anxiety, the pooled effect size was 0.733 (95% CI: 0.450 to 1.017, p = 0.0000), which is a large significant effect. | MBSR shows a moderate to large positive effect size on the mental health of breast cancer patients and warrants further systematic investigation. |
| **Mindfulness-based stress reduction (MBSR)** |               |              |            |
| **Psychosocial intervention**        |               |              |            |
| Johannsen, 2013                      | To systematically review and quantify the existing research on the effect of psychosocial interventions on pain. | A statistically significant and robust overall effect size was found across all included studies (g = 0.37, 95% CI: 0.20 to 0.40). The results indicated that patient educational approaches yielded a larger effect size (g = 0.64) than relaxation-based interventions (95% CI: -0.05 to 0.67) and supportive group therapy (g = 0.17, 95% CI: 0.02 to 0.32). | Psychosocial intervention as an effective tool in the management of pain among breast cancer patients and survivors as preliminary. |

文献リストが記載されている SR は 8 編 (23.5%) と過半数に満たなかった（AMSTAR 4, 5）。最終選定された SR の特性の記載は 34 編 (100%)、またその選択された論文の質評価を行った SR 及びレビュー結果の結論導入は、ともに 31 編 (91.1%) と高い結果であった（AMSTAR 6-8）。出版バイアスの記述は 15 編 (44.1%) という結果となった（AMSTAR 9, 10）。利益相反に関しては、「開示すべき利益相反はない」と記載された文献は複数あったものの、SR 実施に際する研究費の出処は 1 つも記載されていなかったため、0 編であった（AMSTAR 11）。全 11 のチェック項目のうち、High quality に相当する 8 つ以上の項目をクリ
| First Author and Year of Publication | Study Purpose | Main Results | Conclusion |
|-------------------------------------|--------------|--------------|------------|
| Tai Chi                             |              |              |            |
| **Lee, 2010**                       | To assess the effectiveness of tai chi for supportiveness. | Results from meta-analysis indicate that an effect failed tai chi on QOL compared with these control procedures (n = 339, SMD: 0.01, 95% CI: −0.35 to 0.54, p = 0.76, I² = 76%; social/family well-being: n = 339, SMD: 0.03, 95% CI: −0.18 to 0.25, p = 0.77, I² = 0%; functional well-being: n = 227, SMD: 0.23, 95% CI: −0.03 to 0.49, p = 0.09, I² = 0%; additional concerns: n = 205, SMD: 0.09, 95% CI: −0.19 to 0.36, p = 0.53, I² = 0%). | The existing trial evidence does not show convincingly that tai chi is effective for supportive breast cancer care. |
| **Yan, 2014**                       | To completely and critically assess the effects of Tai Chi on QOL and other important clinical outcomes in breast cancer survivors, and offer valuable information for clinicians. | TC group was not associated with significantly reduced on QOL subscales (physical well-being: n = 339, SMD: 0.10, 95% CI: −0.35 to 0.54, p = 0.67, I² = 76%; social/family well-being: n = 339, SMD: 0.03, 95% CI: −0.18 to 0.25, p = 0.77, I² = 0%; functional well-being: n = 227, SMD: 0.23, 95% CI: −0.03 to 0.49, p = 0.09, I² = 0%; additional concerns: n = 205, SMD: 0.09, 95% CI: −0.19 to 0.36, p = 0.53, I² = 0%). | There is currently lack of sufficient evidence to support Tai Chi improving QOL and other important clinical endpoints. |
| **Yoga**                            |              |              |            |
| **Lin, 2011**                       | To determine the effects of yoga on psychological health, quality of life, and physical health. | Results from meta-analysis indicate that an effect of psychological health: SMD: −0.76, 95% CI: −1.34 to −0.19, X² = 73.96, p < 0.00001, I² = 91%) / QOL: SMD: −0.29, 95% CI: −0.58 to 0.01, p < 0.00001, I² = 0%) / physical health: SMD: −0.16, 95% CI: −0.37 to 0.06, p = 0.27, I² = 24%). | Due to the mixed and low to fair quality and small number of studies conducted, the findings are preliminary and limited. |
| **Cramer, 2012**<sup>51</sup>      | To systematically assess and meta-analyze the evidence for effects of yoga on health-related quality of life and psychological health. | Results from meta-analysis suggested that yoga had evidence for a moderate short-term effect on global health-related QOL (SMD: 0.62, 95% CI: 0.04 to 1.21, p = 0.04). Also evidence was found for a short-term effect on anxiety (SMD: −1.51, 95% CI: −2.47 to −0.55, p < 0.01) and depression (SMD: −1.59, 95% CI: −2.68 to −0.51, p < 0.01). | This systematic review found evidence for short-term effects of yoga in improving psychological health in breast cancer patients. |
| **Zhang, 2012**                     | To evaluate the effects of yoga on psychologic function and QOL. | Most studies showed no significant difference in fatigue between the yoga groups and the control groups (SMD: 0.11, 95% CI: −0.12 to 0.35, p = 0.35). The results of the meta-analysis revealed that yoga had a positive effect on QOL compared with control conditions; this effect was statistically significant (SMD: 0.27, 95% CI: 0.02 to 0.52, p = 0.03). | The present data provided little indication of how effective yoga might be when they were applied by women with breast cancer except for mildly effective in QOL improvement. |
| **Cramer, 2017**                    | To assess effects of yoga on health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms among women with a diagnosis of breast cancer who are receiving active treatment or have completed treatment. | Yoga did not appear to reduce depression or anxiety in the short term and had no medium-term effects on health-related quality of life or fatigue. Four studies that compared yoga versus psychosocial/educational interventions provided moderate-quality evidence indicating that yoga can reduce depression (SMD: −2.29, 95% CI: −3.97 to −0.61), anxiety (SMD: −2.21, 95% CI: −3.90 to −0.52) and fatigue (SMD: −0.90, 95% CI: −1.31 to −0.50) in the short term. | Moderate-quality evidence supports the recommendation of yoga as a supportive intervention for improving health-related quality of life and reducing fatigue and sleep disturbances when compared with no therapy, as well as for reducing depression, anxiety and fatigue. |
| **Pan, 2017**                       | To determine if yoga as a complementary and alternative therapy was associated with enhanced health and treatment-related side effects. | Meta-analysis revealed significantly improvement of depression in the yoga cohort (SMD: −0.17, 95% CI: −0.32 to −0.01, p = 0.00). Meta-analysis revealed significantly reduction of anxiety with yoga (SMD: −0.98, 95% CI: −1.38 to −0.57, p < 0.00). Meta-analysis revealed that yoga significantly improved overall health-related quality of life (SMD: 0.85, 95% CI: 0.37 to 1.34, p = 0.001). Meta-analysis revealed that yoga had significant improvement on gastrointestinal symptoms (lack of appetite, nausea or vomiting) (SMD: −0.39, 95% CI: −0.54, to −0.25, p = 0.00). | Yoga practice could be effective in enhancing health and managing some treatment-related side effects for patients recovering from breast cancer. |
### Table 4. The Assessment the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)

| First Author and Publication Year | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|
| Seely, 2005                     | N | Y | Y | Y | Y | N | N | Y | N | Y | N |
| Lee, 2007                       | N | Y | Y | Y | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Zhang, 2007                     | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | N | N | N |
| Chao, 2009                      | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | NA | N | N |
| Kassab, 2009                    | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | N | N | N |
| Lee, 2009                       | N | Y | Y | Y | N | N | Y | Y | N | N | N |
| Kim, 2010                       | N | Y | Y | Y | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Lee, 2010                       | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | Y | N | N |
| Santos, 2010                    | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | NA | N | N |
| Lin, 2011                       | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Buffart, 2012                   | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Cramer, 2012                   | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Cramer, 2012                   | N | Y | Y | N | Y | Y | Y | Y | Y | N | N |
| Harder, 2012                    | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | NA | N | N |
| Zhang, 2012                     | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | Y | N | N |
| Johanssen, 2013                 | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Sadja, 2013                     | N | N | N | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Zainal, 2013                    | N | Y | Y | N | N | Y | N | N | Y | N | N |
| Fritz, 2014                     | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Pan, 2014                       | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Wang, 2014                      | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Yan, 2014                       | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Chien, 2015                     | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Groef, 2015                     | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Kim, 2015                       | N | Y | Y | Y | Y | N | Y | Y | N | N | N |
| Stuiver, 2015                   | Y | Y | Y | N | Y | Y | Y | Y | N | N | N |
| Chen, 2016                      | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Chiu, 2016                      | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Johns, 2016                     | N | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Sharma, 2016                    | N | Y | Y | N | N | Y | N | N | N | N | N |
| Shin, 2016                      | Y | Y | Y | N | Y | Y | Y | Y | N | N | N |
| Zhu, 2016                       | Y | Y | Y | N | N | Y | Y | Y | N | N | N |
| Cramer, 2017                    | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | N | N | N |
| Pan, 2017                       | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | N | N | N |

| % of Yes (%) | 6(17.6) | 33(97.0) | 33(97.0) | 11(32.3) | 8(23.5) | 34(100) | 31(91.1) | 31(91.1) | 22(64.7) | 15(44.1) | 0(0) |

Key: N, no; NA, not applicable; NR, not reported; Y, yes (SR fulfilling the criteria); % of Yes, number of yes; AMSTAR item: 1. Was an 'a priori' design provided? 2. Was there duplicate study selection and data extraction? 3. Was a comprehensive literature search performed? 4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? 6. Were the characteristics of the included studies provided? 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? 10. Was the likelihood of publication bias assessed? 11. Was the conflict of interest included?
考察

乳がん患者の持つ症状に対して、どのようなCAMが用いられ、どのような結果が報告されているのかについて、SRのオーバーレビューという手法で検討した。アウトカム別に、有効的な結果がみられた主な介入は、熱帯の頻度に対する鍼治療、うつや健康関連QOLに対するヨガ、不安・うつに対するMBSR、臨床アウトカム各々の改善に対する化学療法と処方製剤の併用であった。肯定的・否定的な結果が混在した介入は、疲労・不安に対するヨガ、痛みに対するマッサージであった。有効性が確認できなかったものとして、ヨガによる身体的健康（physical well-being）、鍼・ヨガによる痛み、鍼治療による熱帯などであった。

日本乳癌学会が発刊した2018年版乳癌診療ガイドライン・治療編に記載されているCAMは、米国統合腫瘍学会（Society for Integrative Oncology）で作成された乳癌診療ガイドラインを引用しており、推奨グレードAとBの推奨治療を掲載している。推奨グレードは、診療ガイドラインによって基準が異なるが、通常グレードAが推奨度合いが最も高く、グレードE（FやI等）が推奨度合いが最も低い。乳癌診療ガイドラインを詳しく見ると、がんにおける熱帯の改善目的としての鍼治療は、グレードC（専門家の判断と患者の選択に基づき、個々の患者に選択的に提案・提供される推奨であり、少なくとも低い利益を中程度確信できる）が付与されている。ガイドライン上ではアウトカムを「ばつ」として扱っているが、はれの「頻度」と「程度」は区分されていなかった。本調査にて症状が区分されていたSRは、鍼のレビューのうちでも最新のレビューであった。また同一レビューでは、治療期間中、はれの頻度においては、中期期間での効果よりも短期間での効果に有意差が確認されており（short term: MD: -0.225, 95% CI -0.444 to -0.006/intermediate term: MD: -0.281, 95% CI -0.587 to 0.025）、今後、治療時期や治療期間別に効果に違いがある可能性を示唆していた。

ヨガにおいては、ガイドラインには不安・うつ・ストレス減少・QOLにグレードB（『中等度の利益を強く確信できる、あるいは中等度～高い利益を中程度確信できる』）が付与され、精神的ストレスをアウトカムにしたSRは既に複数存在するが、本調査では、不安のアウトカムにおいて結果が分かれた。効果が確認できなかったレビューでは、3編いずれも短期間での効果を検討したものであった。長期の治療期間では、効果が認められる傾向にあった。さらに、健康関連QOLに対して有効性が確認できた一方で、QOLに対しては有効性が確認できなかった。一見アウトカムが1つのような指標であっても、より細分化したアウトカムを設定することが、正確な結果を得る上で重要な検討事項であると考えられる。

MBSRにおいては、ガイドライン上では「瞑想」に分類・記載されており、気分障害・うつ症状にグレードA（『高い利益を強く確信できる』）が付与されている。本調査では、不安に対しても2編とも有意差が確認されたが、1編はROBの報告がなく、AMSTARにおいても11項目中半数を満たしていないかった。

漢方薬に関しては、本調査では、日本の漢方薬は検索でヒットしなかった。日本でRCTは多数実施されているものの、SRは存在しなかったためと考えられる。本調査で4編のSRにて統合医学的な処方製剤と化学療法を併用することにより、各臨床アウトカムに肯定的な結果が報告されていた。ただし介入の確認は、プライマリスタディ毎に異なり、これらの処方製剤は、日本では医療用漢方製剤として使用されていない製剤である。前出の漢方治療エビデンスレポートでは、乳がん患者に対して、牛車腎気丸や十全大補湯を化学療法との併用で効果を検討したRCTが報告されているが、本調査と共通する処方剤は存在しなかった。

マッサージにおいて、ガイドライン上ではうつ・気分障害にグレードBが、不安・ストレス減少にグレードCが付与されている（フィジカルセラピーもマッサージとして扱われている）。本調査では2編のレビューで肯定的・否定的結果が混在した。アロマを含む・含まないかかわらず、痛みに対するアウトカムとして、本調査でマッサージが唯一有意差が確認されたが、2編ともサンプルサイズが小さく、エビデンスが不十分で結論付けられた。また副作用として、全身倦怠感を報告したプライマ
リーティを含んでいた。

太極拳及びリフレクソロジーにおいては、ガイドラインにQOLの改善目的でグレードCが付与されている。ガイドラインでは、太極拳は2編の論文が引用され、肯定的結果が認められたが、サンプルサイズが小さいため、大規模な研究を要すると記載されている。本調査でも同様、研究規模が小さいため、エビデンスが不十分との結論に至っている。一方リフレクソロジーは、3編の大規模かつ質の高い研究を引用していたが、肯定的・否定的結果が混在していた。

本調査の結果と、米国統合腫瘍学会で作成された乳癌診療ガイドライン、さらに日本緩和医療学会で作成された「がんの補完代替療法クリニカル・エビデンス」とで、概ね同等の結果が得られたと言える。本調査では、対照群・アウトカムに基づいたシナリオの設定、適切な目的に沿ったRCTの実施に活用されるべきである。またSRにおいても、あらかじめプロトコルが決定されているSRは34編中6編（17.6%）、研究調査費の出処記載は0編（0%）と、実施率が低く、SR自体の質の向上もエビデンスに基づく情報を構築する上では肝要である。

オーバービューは、現時点までのSRを包括的に収集・集約し、その後の情報把握を目的としている。さらにその情報は、臨床医師や医療従事者、研究者等で共有し、臨床のために活用されるエビデンスとして一助になることが望ましい。本調査結果が、乳がん患者のCAM利用において、意欲的な支援のツールとして活用されればと願う。日本のCAMの利用実態調査によると、対照群に基づく結果に活用されるべきであろう。さらにSRにおいても、あらかじめプロトコルが作成されており、SRの出処記載は0編（0%）と、実施率が低く、SR自体の質の向上もエビデンスに基づく情報を構築する上では肝要である。

オーバービューは、現時点までのSRを包括的に収集・集約し、その後の情報把握を目的としている。さらにその情報は、臨床医師や医療従事者、研究者等で共有し、臨床のために活用されるエビデンスとして一助になることが望ましい。本調査結果が、乳がん患者のCAM利用において、意欲的な支援のツールとして活用されればと願う。日本のCAMの利用実態調査によると、対照群に基づく結果に活用されるべきであろう。さらにSRにおいても、あらかじめプロトコルが作成されており、SRの出処記載は0編（0%）と、実施率が低く、SR自体の質の向上もエビデンスに基づく情報を構築する上では肝要である。

オーバービューのリミテーションとも言えるが、特にプライマリーステディの例を挙げると、介入に対して対照群が待機させるのか、通常医療のみを実施させるのか、鍼治療は手技を加えるのか、加えないのか、マッサージやヨガなどの場合、盲検化にどう対処するのか等といった問題を含んでいる。同様にアウトカムも、血液検査やSF-36など数値化できるもの以外に、日記への記載など数値化し難しいものは報告バイアスが発生しづらく、客観的判断が難し、さらに本調査でも度々示唆された。サンプルサイズが小さいため、エビデンスの質担保が確保できないといった、補完代替医療のRCTの困難さも依然として露呈している。臨床試験の実施においては、CONSORT声明中でも、非薬物療法に対するCONSORT等も発表されており、適切な目的に沿ったRCTの実施に活用されるべきであろう。またSRにおいても、あらかじめプロトコルが作成されていたSRは34編中6編（17.6%）、研究調査費の出処記載は0編（0%）と、実施率が低く、SR自体の質の向上もエビデンスに基づく情報を構築する上では肝要である。

オーバービューは、現時点までのSRを包括的に収集・集約し、その後の情報把握を目的としている。さらにその情報を臨床医師や医療従事者、研究者等で共有し、臨床のために活用されるエビデンスとして一助になることが望ましい。本調査結果が、乳がん患者のCAM利用において、意欲的な支援のツールとして活用されればと願う。日本のCAMの利用実態調査によると、対照群に基づく結果に活用されるべきであろう。さらにSRにおいても、あらかじめプロトコルが作成されており、SRの出処記載は0編（0%）と、実施率が低く、SR自体の質の向上もエビデンスに基づく情報を構築する上では肝要である。

オーバービューは、現時点までのSRを包括的に収集・集約し、その後の情報把握を目的としている。さらにその情報を臨床医師や医療従事者、研究者等で共有し、臨床のために活用されるエビデンスとして一助になることが望ましい。本調査結果が、乳がん患者のCAM利用において、意欲的な支援のツールとして活用されればと願う。日本のCAMの利用実態調査によると、対照群に基づく結果に活用されるべきであろう。さらにSRにおいても、あらかじめプロトコルが作成されており、SRの出処記載は0編（0%）と、実施率が低く、SR自体の質の向上もエビデンスに基づく情報を構築する上では肝要である。
た文献は34編中9編（26.4%）と、個々のSRの質が高い論文は多くなかった。鉱治療のほどに頻度改善、ヨガのうつ・健康関連QOLの改善、マインドフルネスストレス低減法の不安・うつ改善に関して効果が期待できる結果であった。

謝辞　本研究は、韓国保健産業振興院（Korea Health Industry Development Institute）、韓医学研究開発（Traditional Korean Medicine R&D Program）の支援により実施された。この支援は、研究方法・分析・データ解釈・本文に影響を与えないものである。

利益相反　開示すべき利益相反はない。

REFERENCES
1) Foundation for Promotion of Cancer Research. “CANCER STATISTICS IN JAPAN-2017.”: 〈https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2017.jp.html〉, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center Web, cited 12 October, 2018.
2) Hyodo I., Amano N., Eguchi K., Narabayashi M., Imanishi J., Hirai M., Nakano T., Takashima S., J. Clin. Oncol., 23, 2645–2654 (2005).
3) Ohno S., J. Integr. Study Diet. Habit., 27, 3–6 (2016).
4) National Center for Complementary and Integrative Health. “Important Events.”: 〈https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-center-complementary-integrative-health-nci.nih〉, cited 1 August, 2017.
5) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Information site for evidence-based Japanese Integrative Medicine (eJIM).”: 〈http://www.ejim.nccg.go.jp/public/index.html〉, cited 12 October, 2018.
6) Suzuki K., Morita T., Tanaka K., Tei Y., Azuma Y., Igarashi N., Shima Y., Miyashita M., Palliat Care Res., 12, 731–737 (2017).
7) Japanese Society for Palliative Medicine, “Clinical Evidence for Complementary and Alternative Therapies in Cancer Patients,” KANEHARA & Co., Ltd., Tokyo, 2016.
8) The Japan Society for Oriental Medicine. “Evidence Reports of Kampo Treatment (EKAT).”: 〈http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/index.html〉, cited 12 October, 2018.
9) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Structured Abstract (eJIM).”: 〈http://www.ejim.nccg.go.jp/doc/index_other.html〉, cited 13 January, 2019.
10) Silva V., Grande A. J., Martimbianco A. L., Riera R., Carvalho A. P., Sao Paulo Med. J., 130, 398–404 (2012).
11) Silva V., Grande A. J., Carvalho A. P., Martimbianco A. L., Riera R., Sao Paulo Med. J., 133, 206–217 (2015).
12) AMSTAR. “What is AMSTAR.”: 〈https://amstar.ca/About_Amstar.php〉, cited 27 October, 2018.
13) Kojima M., Nakayama T., “Articles 4, Utilization of the existing systematic reviews in developing recommendation, Minds Manual for Guideline Development 2015.”: 〈http://minds4.jcqhcr.or.jp/minds/guideline/pdf/special_articles4.pdf〉, Japan Council for Quality Health Care Web, cited 13 January, 2019.
14) Lin K.-Y., Hu Y.-T., Chang K.-J., Lin H.-F., Tsao J.-Y., Evid. Based Complement. Alternat. Med., 659876 (2011).
15) Cramer H., Lange S., Klohe P., Paul A., Dobos G., BMC Cancer, 12, 412 (2012).
16) Buffart L. M., van Uffelen J. G., Riphagen I. I., Brug J., van Mechelen W., Brown W. J., Chinapaw M. J., BMC Cancer, 12, 559 (2012).
17) Harder H., Parlour L., Jenkins V., Support Care Cancer, 20, 3055–3064 (2012).
18) Zhang J., Yang K. H., Tian J. H., Wang C. M., J. Altern. Complement. Med., 18, 994–1002 (2012).
19) Sadja J., Mills P. J., Explore (NY), 9, 232–243 (2013).
20) Sharma M., Lingam V. C., Nahar V. K., J. Cancer Res. Clin. Oncol., 142, 2523–2540 (2016).
21) Cramer H., Lauche R., Klose P., Lange S., Langhorst J., Dobos G. J., Cochrane Database Syst. Rev., (1), CD010802 (2017).
22) Pan Y., Yang K., Wang Y., Zhang L., Liang
Cramer H., Lauche R., Paul A., Dobos G., Pan Y. Q., Yang K. H., Wang Y. L., Zhang L., Lee M. S., Choi S. M., Ernst E., Breast Cancer Res. Treat., 115, 497–593 (2009).

25) Santos S. D., Hill N., Morgan A., Smith J., Thai C., Cheifetz O., Med. Acupunct., 22, 81–97 (2010).

26) Chien T. J., Liu C. Y., Chang Y. F., Fang C. J., Hsu C. H., J. Altern. Complement. Med., 21, 251–260 (2015).

27) Chen Y. P., Liu T., Peng Y. Y., Wang Y. P., Chen H., Fan Y. F., Zhan L., J. Cancer Res. Ther., 12, 535–542 (2016).

28) Chiu H. Y., Shyu Y. K., Chang P. C., Tsai P. S., Cancer Nurs., 39, 228–237 (2016).

29) Zhang M., Liu X., Li J., He L., Tripathy D., Cochrane Database Syst. Rev., (2), CD004921 (2007).

30) Kim W., Lee W. B., Lee J. W., Min B. I., Baek S. K., Lee H. S., Cho S. H., Complement. Ther. Med., 23, 626–632 (2015).

31) Wang W., Xu L., Shen C., Cell Biochem. Biophys., 71, 1299–1306 (2015).

32) Zhu L., Li L., Li Y., Wang J., Wang Q., Evid. Based Complement. Alternat. Med., 9469276 (2016).

33) Fritz H., Seely D., McGowan J., Skidmore B., Fernandes R., Kennedy D. A., Cooley K., Wong R., Sagar S., Balneaves L. G., Ferguson D., Integr. Cancer Ther., 13, 12–29 (2014).

34) Lee M. S., Pittler M. H., Ernst E., Support. Care Cancer, 15, 597–601 (2007).

35) Lee M. S., Choi T. Y., Ernst E., Breast Cancer Res. Treat., 120, 309–316 (2010).

36) Yan J. H., Pan L., Zhang X. M., Sun C. X., Cui G. H., Asian Pac. J. Cancer Prev., 15, 3715–3720 (2014).

37) Pan Y. Q., Yang K. H., Wang Y. L., Zhang L. P., Liang H. Q., Int. J. Clin. Oncol., 19, 829–841 (2014).

38) Shin E. S., Seo K. H., Lee S. H., Jang J. E., Jung Y. M., Kim M. J., Yeon J. Y., Cochrane Database Syst. Rev., (6), CD009873 (2016).

39) Cramer H., Lauche R., Paul A., Dobos G., Curr. Oncol., 19, e343–e352 (2012).

40) Zainal N. Z., Booth S., Huppert F. A., Psychooncology, 22, 1457–1565 (2013).

41) Stuiver M. M., ten Tusscher M. R., Agasildenburg C. S., Lucas C., Aaronson N. K., Bossuyt P. M. M., Cochrane Database Syst. Rev., (2), CD009765 (2015).

42) Johns C., Seav S. M., Dominick S. A, Gorman J. R., Li H., Natarajan L., Mao J. J., Irene Su H., Breast Cancer Res. Treat., 156, 415–426 (2016).

43) Seely D., Mills E. J., Wu P., Verma S., Guyatt G. H., Integr. Cancer Ther., 4, 144–155 (2005).

44) Kassab S., Cummings M., Berkovitz S., van Haselen R., Fisher P., Cochrane Database Syst. Rev., (2), CD004845 (2009).

45) De Groef A., Van Kampen M., Dieltjens E., Christiaens M. R., Neven P., Geraerts I., Devoogdt N., Arch. Phys. Med. Rehabil., 96, 1140–1153 (2015).

46) Johannsen M., Farver I., Beck N., Zachariae R., Breast Cancer Res. Treat., 138, 675–690 (2013).

47) Kim J. I., Lee M. S., Kang J. W., Choi D. Y., Ernst E., Integr. Cancer Ther., 9, 326–330 (2010).

48) Japanese Breast Cancer Society, “The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer,” 4th ed., KANEHARA & Co., Ltd., Tokyo, 2018.

49) Greenlee H., DuPont-Reyes M. J., Balneaves L. G., Carlson E. L., Cohen M. R., Deng G., Johnson J. A., Mumber M., Seely D., Zick S., Boyce L., Tripathy D., CA Cancer J. Clin., 67, 194–232 (2017).

50) CONSORT. “Non-Pharmacologic Treatment Interventions.”: (http://www.consort-statements.org/extensions?ContentWidgetId = 558), cited 4 February, 2019.

51) The Joint Commission. “On January 1, 2018, The Joint Commission implemented new and revised pain assessment and management standards for accredited hospitals.”: (https://www.jointcommission.org / topics / pain _management.aspx), cited 4 November, 2018.

52) The Joint Commission. “New Joint Commission advisory on non-pharmacologic and non-opioid solutions for pain management.”:
〈https://www.jointcommission.org/new_joint_commission_advisory_on_non-pharmacologic_and_non-opiod_solutions_for_pain_management/〉, cited 4 November, 2018.