

frontiers 21 July 2025

Effectiveness of Japanese traditional medicine (Kamikihito and Saikokeishito) for treating long COVID: a prospective observational study

Rie Ono, Shin Takayama, Ryutaro Arita , Kota Ishizawa , Akiko Kikuchi, Michiaki Abe, Minoru Ohsawa, Natsumi Saito, Takeshi Kanno, Koh Onodera and Tadashi Ishii

日本伝統医学（加味帰脾湯と柴胡桂枝湯）の長期COVID治療への有効性：前向き観察研究

背景

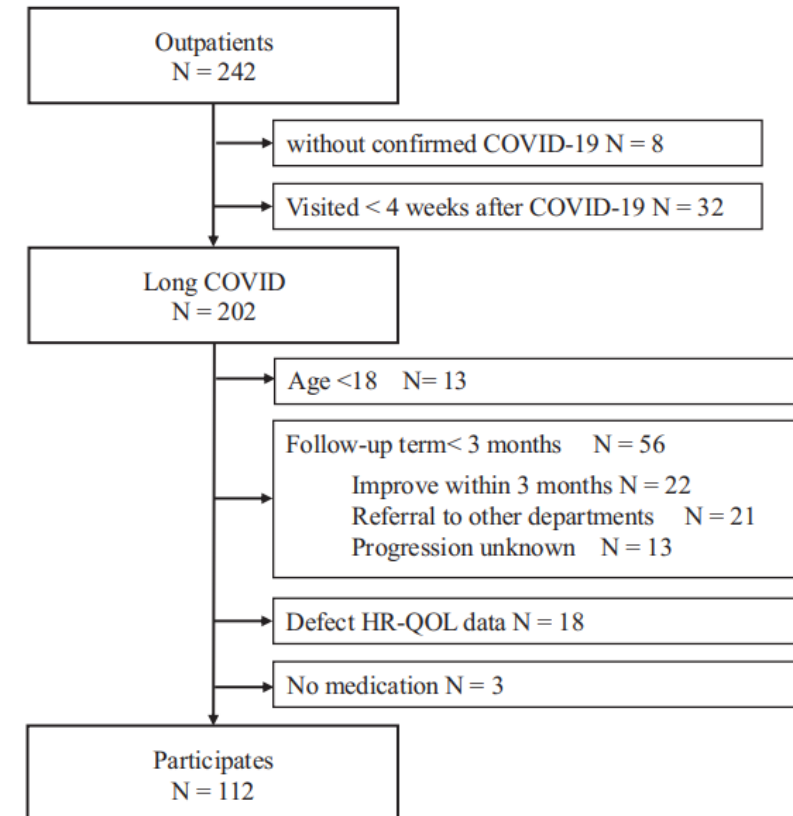
- 長期COVIDの症状、特にブレインフォグはQOLを大きく低下させる。
- 有効な治療法は依然として確立されていない。
- 日本の漢方医学は多様な症状を示す長期COVID患者に補助療法としてよく用いられる。

本研究の目的

- 日本の漢方医学が長期COVIDの治療に有効かどうかを評価するために包括的なQOL評価を実施する。
- Patient…長期COVIDの成人患者
- Intervention…加味帰脾湯と柴胡桂枝湯を中心とする漢方治療
- Comparison…治療前（初診時）および漢方未併用群
- Outcome…3か月でのHR-QOLの変化

方法

- 研究対象：2021年10月から2024年8月までの期間の東北大学を受診したCOVID-19の発症から28日を超えて症状が持続する患者（長期COVID）
- 組み入れ基準
COVID-19発症から28日以上症状が持続
外来受診時に症状を有する
- 除外基準
COVID-19未確定
発症4週間以内に受診
18歳未満
フォローアップ期間が3か月未満
EQ-5 D-5 Lのデータ欠損
薬物治療無し



方法

- 治療は担当医が患者の状態に応じて決定。
- 主要な評価項目はHR-QOLであり、EQ-5 D-5Lを用いた。5つの次元に分けられており、その次元ごとにも5段階評価に分かれていた。
- 因子解析として単変量ロジスティック回帰で候補選定と多変量ロジスティック回帰で調整（年齢、ワクチン接種、発症～受診期間、加味帰脾湯＋柴胡桂枝湯併用など）を行った。

患者の各ベースラインと症状

Variable	N = 112
Characteristics	
Age: years median (IQR)	39 (26–49)
Sex, male, female: N (Female%)	54, 58 (51.8)
Body mass index (BMI): median kg/m ² (IQR)	22.9 (20.0–26.7) (NA 1)
Smoking (current): N (%)	33 (29.5) (NA 7)
Alcohol (habitual): N (%)	58 (51.8) (NA 11)
Vaccination: times (IQR)	3 (2–4) (NA 17)
Non-hospitalization in the acute phase: N (%)	110 (98.2)
Alpha variant dominant at acute phase: N (%)	3 (2.7)
Delta variant dominant at the acute phase: N (%)	6 (5.4)
Omicron variant dominant at acute phase: N (%)	104 (92.9)
Duration from the onset of COVID-19 to first visit outpatients: days: median (IQR)	102 (51–174)

Comorbidities: N (%)	
Digestive	34 (30.4)
Cardiovascular	25 (22.3)
Respiratory	25 (22.3)
Psychological	24 (21.4)
Neurology	19 (17.0)
Orthopedic	19 (17.0)
Genital	19 (17.0)
Dyslipidemia	14 (12.5)
Renal/urological	12 (10.7)
Immunology/Allergy	9 (8.0)
Diabetes mellitus	8 (7.1)
Metabolism/Endocrine	8 (7.1)
Malignant tumor	3 (2.7)
Others	30 (26.8)
Number of Comorbidities/one patient →: median (IQR)	2 (1–3)

Symptoms: N (%)	N = 112
Fatigue	94 (83.9)
Breathlessness	75 (54.5)
Brain fog	56 (50.0)
Headache	50 (44.6)
Musculoskeletal pain	39 (34.8)
Cough	26 (23.2)
Sputum	23 (20.5)
Taste dysfunction	25 (22.3)
Olfactory dysfunction	18 (16.1)
Abdominal discomfort	6 (4.5)
Psychological	6 (5.4)
Hair loss	6 (5.4)
Chest discomfort	4 (3.6)
Dizziness	2 (1.8)
Others	5 (3.6)

- ・対象患者は比較的若年だが併存疾患を2種類以上もつ患者が多い。
- ・最も多い症状は倦怠感でついで呼吸困難、ブレインフォグだった。

治療内容

Medications: N (%)	N = 112
Western monotherapy	11 (9.8)
Therapy using JTM	101 (90.2)
Formulation details of JTM utilized: N (%)	N = 101
Saikokeishito	48 (42.9)
Kamikihito	29 (25.9)
Hochuekkito	12 (10.7)
Ninjin'yoeito	10 (8.9)
Goreisan	8 (7.1)
Saireito	7 (6.3)
Saibokuto	6 (5.4)
Ryokeijutsukanto	6 (5.4)
Keishibukuryogankayokuinin	6 (5.4)
Tokisyakuyakusan	5 (3.5)
Combination utilized	
Kamikihito, saikokeishito: N (%)	20 (14.9)
Ninjinyo'eto, saireito: N (%)	3 (3.0)
Kamikihito, saireito: N (%)	2 (1.8)

漢方薬を使用した患者は90.2%。
最多処方**は柴胡桂枝湯（SAKT：42.9%）**、次いで**加味
帰脾湯（KKT：25.9%）**。
併用は20例（14.9%）

結果（QOLの変化）

(a) The changes in HR-QOL and EQ VAS of all patients				
	First visit	3 months later	Δ	p
HR-QOL, median (IQR)	0.711 (0.561–0.711)	0.833 (0.671–0.890)	0.087 (0–0.18)	< 0.0001
Patients who achieved the Japanese average HR-QOL, N (%)	8 (7.1)	23 (20.4)		0.004
EQ VAS, median (IQR)	50 (36–64)	60 (45–80)	10 (–5–20)	< 0.0001
(b) The changes in HR-QOL and EQ VAS of brain fog patients				
	First visit	3 months later	Δ	p
HR-QOL, median (IQR)	0.677 (0.551–0.770)	0.750 (0.623–0.846)	0.075 (–0.055 to 0.158)	0.005
Patients who achieved the Japanese average HR-QOL, N (%)	1 (1.8)	6 (10.7)		0.11
EQ VAS, median (IQR)	45 (30–59)	53 (40–70)	7.5 (–9.3 to –24.3)	0.007

全体：HR-QOL中央値が0.711→0.833に有意改善（ $p < 0.0001$ ）。
日本の平均値を超える患者の割合も7.1%→20.4%に増加。
ブレインフォグ群：0.677→0.750に改善（ $p = 0.005$ ）、ただし平均値超えは有意差なし。

結果（EQ-5D-5L各項目の変化）

(a) All patients				(b) sBrain→Brain fog patients			
Individual questionnaire	First visit	3 months later	p	Individual questionnaire	First visit	3 months later	p
Mobility				Mobility			
Level, median (IQR)	2 (1-3)	1 (1-2)	0.002	Level, median (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.097
Level ≤ 2, N (%)	77 (68.8)	85 (75.9)	0.23	Level ≤ 2, N (%)	36 (64.3)	38 (67.9)	0.69
Self-care				Self-care			
Level, median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-1)	0.09	Level, median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-1)	0.48
Level ≤ 2, N (%)	103 (92.0)	103 (92.0)	> 0.99	Level ≤ 2, N (%)	51 (91.1)	49 (87.5)	0.54
Usual activities				Usual activities			
Level, median (IQR)	3 (2-4)	2 (1-3)	< 0.0001	Level, median (IQR)	3 (2-4)	3 (2-3)	0.0004
Level ≤ 2, N (%)	45 (40.2)	69 (61.6)	0.001	Level ≤ 2, N (%)	17 (30.4)	27 (48.2)	0.053
Pain/discomfort				Pain/discomfort			
Level, median (IQR)	3 (2-3)	2 (1-3)	< 0.0001	Level, median (IQR)	3 (2-4)	2 (2-3)	0.0003
Level ≤ 2, N (%)	52 (46.4)	75 (67.0)	0.002	Level ≤ 2, N (%)	21 (37.5)	33 (58.9)	0.02
Anxiety/depression				Anxiety/depression			
Level, median (IQR)	2 (2-3)	2 (1-2)	< 0.0001	Level, median (IQR)	3 (2-4)	2 (2-3)	0.0006
Level ≤ 2, N (%)	71 (63.4)	90 (80.4)	0.005	Level ≤ 2, N (%)	26 (46.4)	30 (53.6)	0.007
Shows the median level and the number of responses with a level of 2 or less for each individual questionnaire (1 = no problems, 2 = slight problems, 3 = moderate problems, 4 = severe problems, and 5 = extreme problems)				Shows the median level and the number of responses with a level of 2 or less for each individual questionnaire (1 = no problems, 2 = slight problems, 3 = moderate problems, 4 = severe problems, and 5 = extreme problems)			

全体：usual activities, pain/discomfort, anxiety/depressionで有意な改善（ $p < 0.0001$ ）。
ブレインフォグ群：usual activities, pain/discomfort, anxiety/depressionで著名な改善があるも、mobilityやself careの改善は小さい。

結果（HR-QOL改善因子（ロジスティック回帰））

Variable	Odds ratio	95%CI	p	Variable	Odds ratio	95%CI	p
Characteristics				Characteristics			
Advanced age	1.02	0.99-1.05	0.24	Advanced age	1.04	1.001-1.080	0.051
Female gender	0.98	0.46-2.1	0.96	Female gender	0.64	0.22-1.8	0.41
High body mass index	0.97	0.89-1.1	0.50	High body mass index	1.15	1.007-1.3	0.05
Current smoking	0.72	0.20-5.1	0.56	Current smoking	1.7	0.38-9.3	0.41
Frequent vaccination	1.2	0.92-1.6	0.19	Frequent vaccination	1.5	0.96-2.4	0.09
Extended duration from the onset of COVID-19 to first visit outpatients	0.999	0.997-1.001	0.36	Extended duration from the onset of COVID-19 to first visit outpatients	1.00	0.998-1.003	0.78
Comorbidities				Comorbidities			
Psychological disease	1.2	0.46-2.9	0.74	Cardiovascular disease	5.1	1.2-36.3	0.0504
Multiple comorbidities	0.94	0.76-1.2	0.58	Psychological disease	0.83	0.23-2.8	0.76
Laboratory data				Neurological disease	4.4	0.97-31.0	0.08
High ferritin level	1.002	0.9991-1.006	0.20	Multiple comorbidities	1.3	0.95-1.8	0.12
Symptoms				Laboratory data			
Headache	1.9	0.91-4.2	0.09	High ferritin level	1.01	1.005-1.02	0.008
Medications				Medications			
Saikokeishito	2.0	0.93-4.4	0.08	Saikokeishito	3.2	1.08-9.9	0.04
Kamikihito/saikokeishito combined	3.7	1.2-13.6	0.03	Kamikihito	2.6	0.87-8.0	0.09
				Kamikihito/saikokeishito combined	4.8	1.4-19.5	0.02

・加味帰脾湯、柴胡桂枝湯併用が有意な改善因子
全体：オッズ比 3.7 ブレインフォグ群：オッズ比 4.8
年齢や性別、BMIは有意な関連なし。

結果のまとめ

- 3か月の治療でHR-QOLは有意に改善し、特にusual activities, pain/discomfort, anxiety/depressionの改善が顕著だった。
- 加味帰脾湯と柴胡桂枝湯の併用は、QOL改善と有意に関連。
- 他の因子（年齢・性別・ワクチン回数）では有意な関連なし。
- ブレインフォグ群でも改善はみられるが、完全な回復は難しい

考察

- 本研究は、長期COVIDに対する漢方薬の併用がQOL改善に寄与する可能性を示した。
- 日常動作や痛み、不安の改善が顕著である。
- ブレインフォグ群でもQOL改善が認められたが、完全な回復は難しく、追加治療の必要性が示唆される。
- 本研究は観察的かつ非ランダム化のため、大規模かつ長期のRCTが必要である。
- サンプルサイズが小さい（N=112）であり、また安全性や副作用に関する詳細な評価がないため注意が必要である。
- フォローアップは3か月のみで、長期的な効果や再燃は不明である。

結論

- 加味帰脾湯と柴胡桂枝湯の併用が長期COVID-19患者のQOLを改善させた。
- 本研究は観察的かつ非ランダム化であるため、因果関係を明確に示すことはできず、今後は大規模なランダム化比較試験が必要である。