

中國醫藥大學中西醫結合研究所碩士論文

編號：GIIM-96-9509

指導教授：陳汶吉教授

論文題目

中藥方劑(四君子湯)對大腸直腸癌化學治療輔助
療效的隨機雙盲臨床研究

Clinical randomized double-blind study on the alternative effects of Chinese herbal formula (SHY JIUN TZYU TANG) in colorectal cancer patients treated with chemotherapy

研究生：柯道維

中華民國九十七年六月三十日

目 錄

目 錄	I
表目錄	III
圖目錄	III
致謝	IV
中文摘要	V
第一章 前言	1
第二章 文獻探討	4
第一節 大腸直腸癌化學治療引發毒副作用的探討及臨床治療研究	4
第二節 化學治療所引發毒副作用之現代中醫輔助療法	8
第三節 中藥方劑四君子湯的中醫研究及應用	11
第三章 材料與方法	14
第一節 研究對象	14
第二節 研究設計	17
第三節 藥劑的製作和劑量及服用方式	19
第四節 評估方式	22
第五節 統計方式	24
第四章 結果	25
第五章 討論	34
第六章 結論	40

參考文獻	41
附錄一 彰化基督教醫院人體試驗委員會同意臨床試驗證明書	50
附錄二 彰化基督教醫院臨床試驗受試者同意書	51
附錄三 行政院衛生署藥品許可證	56
附錄四 藥品檢驗紀錄表	57
附錄五 患者毒副作用評估表	58
附錄六 SF-36 臺灣版身心健康狀況評估表	61
英文摘要	65
個人簡歷	68



表目錄

表格一：患者基本資料表-----	27
表格二：服用中藥方劑前後血球數的變化統計結果-----	30
表格三：服用中藥方劑前後肝腎功能電解質的變化統計結果-----	31
表格四：化學治療產生的毒副作用評估-----	32
表格五：服用中藥方劑前後 SF-36 評估表分數-----	33

圖目錄

圖 1：科學中藥濃縮散劑包裝及藥品外觀-----	21
圖 2：臨床試驗收案流程圖-----	26



致 謝

兩年的研究所生涯轉眼即將結束，學習過程中受到許多的指導幫忙和鼓勵，讓我受益良多。首先特別感謝我的指導教授陳汶吉所長，於繁忙的臨床與教學工作之餘，引領我進入中西醫結合與臨床試驗研究的領域，不僅在學業上悉心指導、循循善誘，更不時分享許多待人處世的人生經驗與治學態度，讓我倍感受用；並排除萬難對於學生臨床試驗的進行給予全力支持與指導，使論文得以順利完成，在此表達學生誠摯謝意。此外要感謝中國醫藥大學陳自諒主任與彰化基督教醫院李建興主任，當初若沒有二位的鼓勵與支持，無法成就今天的我。

感謝中西醫結合研究所所有老師教授們平日於課業與研究上的悉心指導與諄諄教誨，讓我得以一窺中西醫研究之堂奧。尤其謝謝陳永祥老師對學生論文逐字逐句悉心斧正，提供許多寶貴意見，使得論文內容更加完善。感謝彰化基督教醫院大腸直腸外的同仁：黃燈明主任、陳宏彰主任、尤昭傑醫師、林倉祺醫師、黃玄遠醫師、林慧惠護理師在這段時間的協助與體諒，讓我可以無後顧之憂順利完成論文學位，你們無私的支持與鼓勵，我永記在心。

最後，感謝一直在背後支持與鼓勵我的父母親與家人們，以此論文獻給最深愛的家人、尊敬的師長以及所有的同學、好朋友們，願大家一起分享我的喜悅。

中文摘要

研究背景：

大腸直腸癌是一重要的疾病。在台灣，從 1994 年起大腸直腸癌已成為癌病發生率及死亡原因中第三位。大腸直腸癌的主要治療方式以手術為主，術後再針對第三期、第四期、以及部分第二期高復發率的危險族群患者投與輔助性化學治療 (adjuvant chemotherapy)。但是目前的化學治療藥物缺乏特異性選擇作用，在殺傷癌細胞同時也殺傷正常細胞，會對正常的人體組織細胞產生一定程度的傷害，使機體免疫功能下降，影響患者生活品質。本計劃的目的是要利用中醫藥的觀點，在不影響正常癌症治療的原則下，給予患者輔助中藥方劑，藉由中藥調理的功能，減輕大腸直腸癌患者因為接受化學治療藥物毒副作用引發的一連串身體不適症狀。

研究方法：

研究將大腸直腸癌術後接受化學治療患者，使用隨機雙盲的方式分為實驗組 (四君子湯組) 和對照組 (Placebo)，在服用藥物前、第二週、第四週做患者評估，評估項目包括血球檢驗、肝腎功能、化學治療藥物毒性副作用等級 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)，並利用生活質量表 (SF-36 台灣版) 在服藥前後一個月的時

間做問卷評估，將所得結果做統計分析。

研究結果：

最後確定實驗組有10位患者、對照組有7位患者完成此臨床試驗。在患者服用中藥方劑前後血球數的變化方面：實驗組和對照組的白血球數、血色素、血小板在服用中藥方劑前後並無顯著統計學上的意義。在服用藥前後肝腎功能的變化部份，在實驗組以及對照組本身服用藥物前後肝腎功能都無顯著變化。在針對化學治療產生的毒副作用評估部分，可以看到實驗組與對照組在Grade 3~4患者個數有減少的情形，實驗組在Grade 1~2的毒副作用患者有減少但對照組則無，但二者無統計學上差異。在生活品質方面評估部分，使用台灣版SF-36問卷計算出來8個面向得分，實驗組可以見到心理健康前後測得分進步約16分，達到統計上意義（ $p=0.012$ ），整體心理層面得分進步幅度亦達到統計上的意義（ $p=0.017$ ）。

結論：

運用中藥方劑四君子湯在接受大腸直腸癌化學治療的患者身上，以期達到輔助治療降低化學治療藥物毒副作用，達到提升患者生活品質，提供醫師及患者在現代正規癌症治療學外的另一個治療方向。但是因為化學治療藥物種類繁多，以及患者的接受度與配合度不同，我們需要更多更大型嚴謹的臨床試驗來佐證功效。

第一章 前言

大腸直腸癌是一個重要的癌症疾病。根據衛生署公佈之統計資料顯示，大腸直腸癌自 83 年以後，每年皆高居十大癌症死因的第三位，僅次於肺癌及肝癌¹。大腸直腸癌的主要治療方式以手術為主²，在早期發現並及早接受治療的患者其治癒率很高³，但仍有部份患者在手術後仍須接受化學治療，以期達到控制癌細胞轉移進而延長存活率的目的，主要是針對第三期 (Stage III)、第四期 (Stage IV)、以及部分第二期 (Stage II) 高復發率的危險族群患者投與輔助性化學治療 (adjuvant chemotherapy)，根據文獻的統計資料，術後化學治療可以降低 40% 的腫瘤復發率以及 33% 的死亡率⁴。可是目前使用的化學治療藥物缺乏特异性選擇作用，在殺傷癌細胞同時也殺傷正常細胞，會對正常的人體組織細胞產生一定程度的傷害，使機體免疫功能下降，影響患者生活品質⁴。

大腸直腸癌化學治療藥物以 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 為基礎用藥，近幾年又陸續發展出「樂鉑」(Oxaliplatin) 或「抗癌妥」(Campto; CPT-11; Irinotecan) 以及許多的標靶治療 (target therapy) 藥物，產生常見的毒性副作用包括：發燒、噁心、嘔吐、腹瀉、骨髓抑制 (血球數下降)、四肢末梢循環差 (neuropathy; Palmar-plantar syndrome) 等，患者常會因為藥物毒副作用引起的症狀而降低生活品質，甚至引發危害生命的併發症。目前針對這類的情形，在西醫的正規治療方法仍以症狀治療及預防為主，給予止吐藥、止瀉藥、預防性抗生素等方式，或是在謹慎評估下，必要時給予減低化學治療劑量甚至停

藥，來達到緩和病情的目的，以免造成嚴重的併發症。

近幾年，世界衛生組織（World Health Organization，WHO）致力於研究利用中醫藥、針灸或其他傳統療法（traditional medicine）來作為輔助疾病的治療方式（complementary and alternative medicine，CAM），而在許多過去的治療經驗中也已獲得相當不錯的療效。在一份紐西蘭的研究報告指出，有接近 49% 的癌症患者接觸並使用輔助療法，其中有 30~47% 的癌患者嘗試使用中醫藥來治療疾病或是促進提昇生活品質⁵；在加拿大發表的研究報告中指出：有 42% 的大腸直腸癌患者使用中醫藥來治療疾病^{6,7}。所以配合使用中醫藥來輔助治療疾病是一個新的想法和趨勢。

化療藥物屬於中藥的苦寒類藥物，其剋伐人體先後天之本脾腎之氣而引起的噁心嘔吐，血球數下降及機體免疫力下降屬脾腎虛弱範疇，大腸癌術後化療以脾胃虛弱型最多，治療以調理脾胃為主。目前已經有許多的研究已證實部分的中藥方劑可以改善體質，調理脾胃⁷。

本研究目的在利用中醫藥的觀點，在不影響正常癌症治療的原則下，輔助給予患者中藥方劑，藉由中藥調理的功能，探討評估以中藥方劑對降低大腸直腸癌化學治療藥物毒副作用之輔助療效的臨床功效，以期達到提升患者生活品質，減低甚至預防因為化學治療所導致的毒副作用影響。如本研究於臨床上有顯著的意義，將可減少部分醫療浪

費，並改善患者的預後，對於許多目前醫學上無法克服突破的疾病症狀治療，提參考佐證和方向。



第二章 文獻探討

第一節 大腸直腸癌化學治療引發毒副作用的探討及臨床治療研究

化學治療在大腸直腸癌的治療中所扮演的角色一直至1980年代晚期才被確認。從1989年North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)發表大腸直腸癌術後第二期與第三期的患者，使用5-FU加上levamisole，比沒有接受化學治療的患者有較低的復發率 (recurrent rate) 和死亡率 (overall death rate)^{8,9}之後，許多的大型研究陸續的發表證實以5-FU為治療準則的化學治療藥物配伍，確實能控制癌症的復發轉移及延長患者的存活率，更陸續發展針對轉移性大腸直腸癌患者的藥物，如「樂鉑」(Oxaliplatin) 或「抗癌妥」(Campto; CPT-11; Irinotecan)，或是最新的生物製劑標靶免疫治療藥物「爾必得舒」(Erbix) 以及「癌思停」(Avastin; Bevacizumab)等新藥¹⁰，以期達到控制癌細胞擴散，有效增加病患的治療反應率 (response rate) 以及無惡化存活期 (progression-free survival)。目前更有將Oxaliplatin或是Campto等第二、三線藥物當成第一線藥物來治療患者，以期能更有效抑制癌症擴散轉移，提高患者存活率¹¹。

5-FU 是尿嘧啶 5 位的氫被氟取代的衍生物，是抗嘧啶藥。在細胞內轉變為 5-氟尿嘧啶脫氧核苷酸 (5F-dUMP) 而抑制脫氧胸苷酸合成酶，阻止脫氧尿苷酸(dUMP)甲基化為脫氧胸苷酸 (dTMP)，從而影響 DNA 的合成。另外，5-FU 在體內轉化為 5-氟尿嘧啶核苷 (5-FUR) 後，也能摻入 RNA 中干擾蛋白質合成，故對其他各期細胞也有作用。如果同時給予 leucovorin(一種葉酸之衍生物)，它會與 5-FU 以及 thymidylate synthase 結合成一穩定的複合體，而增加 5-FU 抑制 thymidylate synthase 的效果。

5-FU 的副作用視用法不同而異。低劑量 ($500 \text{ mg/m}^2/5\sim 10 \text{ mins}$) 迅速給予的用法會骨髓抑制、血球降低、口腔黏膜發炎等副作用；而採高劑量 ($1200 \text{ mg/m}^2/24 \text{ hrs}$) 24 小時連續滴注的打法，則副作用很低，常見為手足症候群，即患者的手掌及腳掌皺摺會有黑色沈澱，但不會有大礙；極少數病人會發生 5-FU 引起的肝昏迷，血中氫濃度升高，造成意識不清，甚至生命危險，但這種機率不多見^{12,13}。

Oxaliplatin 是一種烷化細胞毒性藥物(alkylating agent)，其為 oxalate 和 1,2-diaminocyclohexane(DACH)與 platinum 原子所組成之複合物。經生體轉化水解之 Oxaliplatin 與 DNA 作用後會形成股內及股間的

交叉鏈結作用(intra- and interstrand cross-links)，破壞 DNA 合成達到細胞毒性及抗癌效果。

Oxaliplatin 的主要毒性在於週邊感覺神經病變，特徵為末梢感覺異常，口部周圍與上呼吸消化道感覺異常，如在咽喉的痙攣性疼痛，但可自行恢復。低溫會誘發或加劇此症狀，感覺異常通常會在療程間自行復原，但累積劑量太大時有時會導致感覺異常持續存在或功能不良。連續療程最好避免超過 6 個月。Oxaliplatin 對腎臟的毒性小，但 Oxaliplatin 的血清鉑金半衰期約 9 天，血清濃度至少在前幾次治療不會囤積，但是在紅血球中的濃度在 3 次治療後則有增加的驅勢。治療結束後約 3/4 的病患神經毒性可恢復或完全消除^{13,14}。

Campto 成分名為 irinotecan hydrochloride，是由中國的植物喜樹(*Camptotheca acuminata* tree)分離出之喜樹鹼(camptothecin)經半合成反應製造出來的一種生物鹼，即為喜樹鹼之半合成衍生物，作用於 DNA 的第一型定位異構轉化酶(topoisomerase-1)之專一性抑制劑的抗腫瘤藥物。在細胞複製過程中，topoisomerase-1 會和緊密纏繞的 DNA 雙股結合，允許其中一股斷裂。然後 DNA 解開，斷裂的單股被修復，topoisomerase-1 下降，複製分岔繼續做下去。Topoisomerase-1 可以促進

DNA 的複製和轉錄，而 Irinotecan 之抗腫瘤機轉是與 topoisomerase-1 結合，抑制去氧核糖核酸 A 之 topoisomerase-1，誘導單股 DNA 產生缺陷，導致 DNA 無法複製，造成細胞死亡而使腫瘤縮小。主要針對細胞週期的 S 期。Campto 比喜樹鹼更具水溶性，且毒性較低，安全範圍較廣，主要由肝臟代謝¹⁵。

Campto 的主要副作用為急性膽鹼性症候群(症狀為早期腹瀉及集體情感症狀，例如盜汗、腹部痙攣、流淚、瞳孔縮小及唾液增加)、延遲性腹瀉以及白血球減少症。如果出現急性膽鹼性症候群，應當給與硫酸阿托品，除非有臨床禁忌存在。若發現液狀排瀉物，病患應當飲用大量含有電解質的飲料，同時給予適當之抗腹瀉藥物治療。目前建議之抗腹瀉藥物在於使用高劑量的樂必寧(每 2 小時服用 2 mg)，如果輕微至中等程度之腹瀉(每日小於 6 次，中等痙攣)在 48 小時內沒有緩解，應當立即使用預防性的口服廣效性抗生素，因為腹瀉病患有併發嚴重嗜中性白血球減少症之危險性^{13,15}。

第二節 化學治療所引發毒副作用之現代中醫輔助療法

大腸直腸癌患者術後身體處於「邪去正衰」的階段，因為手術造成的「脾腎兩虧、氣血不足」損傷，脾虛則氣血生化乏源，氣虛則無力載血行血，最終導致氣虛血虛。而“脾為氣血生化之源，腎主骨生髓”，現代中醫對此類患者的治療方向著墨於健脾補腎、補氣生血，期望能達到增強巨噬細胞和 T 細胞功能，減輕毒副反應。

大腸癌術後接受化學治療的患者以脾胃虛弱型最多。其病理基礎為：化療藥物損傷脾胃，使脾失健運、胃失和降，胃氣上逆而引起噁心嘔吐，所以治療以調理脾胃為主¹⁶。有研究明白指出化療藥物屬於中醫藥的苦寒類藥物，其剋伐人體先後天之本脾腎之氣而引起的噁心嘔吐，血球數下降及機體免疫力下降亦屬脾腎虛弱範疇，依此一理論選用健脾補腎中藥，既照顧後天之本，又培補先天之本，若能再配以活血理氣中藥，配合西醫化療，則可增強化療療效又可減低化療毒副作用¹⁷。

針對化學治療後所產生之胃腸消化功能障礙提出分型和治療方式，有研究指出這類的胃腸消化功能障礙主要症狀包括：嚴重噁心、嘔吐、食慾減退、腹瀉、腹痛、呃逆等，依照中醫理論又可將其

區分為三型：脾虛濕困、脾虛濕熱、胃熱傷陰，針對不同證型給予不同治療方式：(a) 脾虛濕困：健脾和胃，芳香化濕；(b) 脾虛濕熱：健脾和胃，清化濕熱；(c) 胃熱傷陰：滋陰清熱，益氣補腎。總則歸納其治療方向仍以調理脾胃為核心，健脾和胃，脾胃之氣才得以充，後天之本才得以固，使氣血生化有源，消化道的毒副作用才能得到緩解^{18,19}。

針對化學治療後之骨髓抑制有學者提出中醫的病因病機理論，並將其分為六類：(1) 化療藥物為邪毒可侵害機體，導致臟腑氣血損傷，尤以精腎受損，脾胃功能失調最為嚴重；(2) 化療後出現的白血球減少現象以氣血虛弱為主要病機和臨床徵候；(3) 化療所以能夠損傷機體，應責於正氣虛弱，尤以脾腎虛弱最為關鍵；(4) 化療後白血球減少症與心、肝、脾、腎之陽氣精血不足相關；(5) 脾腎是化療後骨髓抑制最重要的虛損器官，並由此衍生多種病理變化；(6) 藥毒可傷及陰血，影響臟腑功能而變生多症^{20,21}。亦有研究認為化學治療後之骨髓抑制主要症狀以白細胞和血小板下降最為多見，但有部份患者亦會出現血色素下降，紅細胞減少的情形，這是因為熱毒致病傷陰傷氣，屬『虛勞』，可將其再細分為三型：陰虛型、氣陰兩虛型、陽虛型。其主要的病因乃由於脾胃虛弱，不穀不運，氣血則無生化之源，肝不藏血，則血少精虧，肝腎陰虛，腎虛不能溫煦脾土，則氣不

能化血生精而益腎。所以提出的治療理論為健脾養胃，滋養肝腎，溫補脾腎，清熱解毒²²。

中醫並無惡性腫瘤病名，其臨床辯證論治散見於「積聚」、「噎膈」、「鼓脹」、「脇痛」、「虛勞」等病中。腫瘤會導致患者機體正氣日衰，臟腑虛損，治則各家不一，有學者綜合各家不同的論點，針對因惡性腫瘤接受化學治療後，所造成產生不同毒副作用提出一套的治則方針：健脾益氣以頤後天，益腎填精以補先天，有實邪當佐以祛邪。總括還是以【內經】“治病求本”的理論原則為指導方針，對惡性腫瘤化療後的毒副作用運用中醫中藥進行調治，不僅可以補虛扶正，達到治療腫瘤的目的，而且有利於腫瘤術後的康復，減輕化療所造成的損傷病減少復發²³，給現代中醫對於治療化療所產生的毒副作用下了一個註解。

第三節 中藥方劑四君子湯的中醫研究及應用

中藥方劑「四君子湯」，此方乃宋代【太平惠民和劑局方】，主要功用為健脾益氣；根據“脾居中州”、“脾虛易生濕”、“濕重易傷脾”的中醫理論，採用補益中氣藥物佐以祛濕之品以達健脾胃之效。此方組成包括：人蔘，白朮，茯苓，甘草，方中人蔘補中益氣、健脾和胃為君，白朮溫脾燥濕為臣，佐以茯苓甘淡滲濕健脾，使以甘草養胃和中。其中人蔘：補氣較急，甘草：補氣偏緩，二者緩急相合，共成平補之效；再則白朮：燥濕健脾之陽，茯苓：滲濕健脾之陰，二者燥淡相合，共奏化濕健脾促進中焦運化之功效²⁴。主治：脾胃氣虛，面色萎白，語言輕微，四肢無力，食少或便溏。為補益脾胃，治療脾虛證的代表方劑，大部分健脾益氣方劑多由此方加減變化或宗此方演變而來。

在現代藥理對四君子湯的藥理研究集中於二個主要方面：

(1) 對消化吸收功能的影響：可針對消化系統功能不適，治療脾虛證之便溏泄瀉、食少、胃腸虛弱、食慾不振、嘔吐；十二指腸潰瘍，潰瘍性結腸炎等。(2) 對免疫功能的影響：能提高化療患者血中 Natural killer cells (NK cells) 和部分抗體數目，強化巨噬細胞和

T-lymphocyte subtype 的活性^{25,29}。因此四君子湯被廣泛運用於臨床許多和消化吸收以及免疫功能有關的疾病治療或研究。

四君子湯被運用在調理緩和化學治療藥物所引起的毒副作用上已有許多臨床和動物試驗的研究：

(一) 臨床應用：

廣州中醫藥大學第一附屬醫院黃學武醫師在所其做的研究“四君子湯加減對惡性腫瘤化療毒副作用的影響”文中指出：運用四君子湯加減對惡性腫瘤化學治療所產生毒副作用中的嘔吐、疲勞感、骨髓抑制三項，治療組與對照組有顯著統計學差異²⁶。重慶市腫瘤醫院所做的研究“加味四君子湯治療化療後白細胞減少 30 例”文中獲得結論為治療組明顯優於對照組²⁷。青島市海慈醫院也提出研究報告“四君子湯加味治療化療後血小板減少 40 例”，實驗結果雖然二組血小板均有下降情形，但治療組下降情形較緩慢且和對照組相比有顯著統計學上差異，結論認為四君子湯加味可預防和治療化療所產生的血小板減少，對化療導致骨髓造血功能損傷有保護作用²⁸。

上海市胸科醫院針對食道癌患者的臨床研究報告指出四君子湯配合食道癌患者術後化療能減少白血球的下降，並提高血中 NK cell 和

T-lymphocyte subtype 的活性²⁹。

(二) 動物試驗研究：

化學治療藥物造成動物臟腑生理功能損傷所表現出來的多屬“虛證”，其中又以脾胃運化失常所表現的“脾虛”最為嚴重。脾虛時機體營衛功能不固，為罹患多種疾病的基礎，而營衛功能相當於現代醫學的免疫功能，在以往的“脾虛”模型動物細胞免疫、產生抗體細胞功能均降低。運用四君子湯在“脾虛”模型動物上也獲得許多的結論和發現：四君子湯可調整脾虛證之腸胃激素紊亂；抗腸胃上皮細胞損傷，腸胃細胞保護作用；腸道菌落失調；提升 RBC-C3b-RR(紅血球免疫黏附能力)；改善血液流動遲緩或瘀滯；提升 IFN-alpha，抑制 IL-4 表現，調整 Th1/Th2 細胞失調狀態；增強 T lymphocyte 活性，提升 IgM level；提升 IL-2 level^{30~36}。

第三章 材料與方法

第一節 研究對象

本計劃的研究對象為大腸直腸癌接受化學治療患者。

a. 納入條件：

1. 大腸直腸癌接受化學治療患者，主要為 AJCC (The American Joint Committee on Cancer) staging system 分類為 stage III 以及 stage IV。
2. 患者包含剛開始接受化學治療或是目前已經開始接受化學治療但是無產生嚴重毒性或副作用(國際癌症組織的化學治療藥物毒性標準等級三以上之毒性)可能影響生命的情況。
3. 患者預計接受化學治療的時間不得少於一個月，且在服用中藥方劑期間仍需持續接受化學治療)。
4. 患者需符合美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)的日常體能狀態(Performance Status scale, PS) 評估，活動功能得分為 0、1 或 2 的患者³⁷。

※ ECOG Performance Status scale

Grade	ECOG Performance Status
0	正常活動
1	可活動但是有症狀
2	小於 50% 的時間臥床
3	大於 50% 的時間臥床
4	完全臥床
5	死亡

b. 排除條件：

1. 有嚴重肝硬化合併腹水 (Child-Pugh class C)、腎衰竭目前接受洗腎、中風、重大精神疾病的患者。

※ Grading system for cirrhosis: the Child-Pugh score

Score	Bilirubin (mg/dl)	Albumin (gm/dl)	PT (Sec)	Hepatic encephal	Ascites (grade)
1	<2	>3.5	1-4	None	None
2	2-3	2.8-3.5	4-6	1-2	Mild
3	>3	<2.8	>6	3-4	Severe

Child class: A: 5 - 6, B: 7 - 9, C: > 9.

2. 肝功能異常者【Glutamic Oxaloacetic Transaminase (GOT) 麩胺草酯酸胺基轉移酶及 Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT) 麩胺焦葡萄糖胺基轉移酶大於 2.5 倍正常值，Total Bilirubin 總膽紅素大於 1.5 倍正常值】，腎功能異常者【Creatinine 肌酸酐大於

1.25 倍正常值】。

3.在進入本臨床研究計畫前二週內有服用其他中草藥的患者。

c. 停止繼續試驗的條件：

1.患者或家屬的要求。

2.產生嚴重毒性或副作用(國際癌症組織的化學治療藥物毒性標準
等級四以上之毒性)，可能影響生命的情況。

3.患者未能配合試驗的程序及規定或是未能按時服用藥物。



第二節 研究設計

- (1) 經由本院醫師於門診或住院接受化學治療的大腸直腸癌患者中，選取符合資格參加本臨床試驗的患者，經詳細解釋後，患者已清楚瞭解且經患者及家屬同意參加本臨床試驗研究者。
- (2) 將以確定收案參加的患者分組，分組採雙盲隨機分配，收案當日由臨床試驗助理研究人員(非涉及治療醫師)依照電腦亂數表分配，依照編號隨機將患者區分為實驗組(四君子湯)和對照組(無中藥成份之仿科學中藥粉劑)，每組25人(共計50位)。
- (3) 由臨床試驗研究人員將患者基本資料建立記錄詳細，做完全部的評估、問卷及抽血資料收集後，依照編號發給第一次藥物(二週份的藥物量)，並預約下一次評估給藥的時間。
- (4) 本實驗設計在患者開始服用中藥方劑前就先作一次完整的身體評估，項目包括：基本身體評估、藥物毒副作用評

估、血液檢驗報告（包括血球數及肝功能、腎功能等）、身心狀況問卷，爾後在第二次給藥前再作一次做基本身體評估、藥物毒副作用評估、血液檢驗報告（包括血球數及肝功能、腎功能等），之後再發給患者藥物（二週份的藥物量）；並在第四週服藥結束後預約患者迴診，重新再作一次包括基本身體評估、藥物毒副作用評估、血液檢驗報告（包括血球數及肝功能、腎功能等）、身心狀況問卷的評估。

(5) 科學中藥方劑藥物是按三餐飯後佐開水服下，共需服用藥物四週。

(6) 本研究計畫收案時間為西元 2007 年 12 月 1 日至 2008 年 11 月 30 日，共計 12 個月。

第三節 藥劑的製作和劑量及服用方式

(一) 藥劑的製作

(1) 四君子湯科學中藥濃縮散劑

本臨床試驗研究實驗組所使用的中藥方劑為四君子湯科學中藥濃縮散劑 (SHY JIUN TZYU TANG EXTRACT POWDER)，內容組成包括人參、茯苓、炙甘草、白朮、生薑、大棗，其內容物比例為每 9.0 公克中含有人參 6.0 g、茯苓 6.0 g、炙甘草 3.0 g、白朮 6.0 g、生薑 3.0 g、大棗 2.0 g (以上生藥製成浸膏 5.7 g；生藥與浸膏比例 26.0：5.7 = 4.56：1)，委託科達製藥股份有限公司製作，藥品批號為 31054 601。此藥品通過衛生署藥品許可以 (附錄二) 及品質檢驗合格 (附錄三)，為黃褐色粉末，氣香味苦微甜；乾燥減重 (Loss on Drying) 3.81%；灰分 (Ash) 4.63%；酸不溶性灰分 (Acid Insoluble Ash) 0.95%；稀醇抽提物 (Dilute Alcohol Extract) 52.36%；水抽提物 (Water Extract) 54.16%；PH 值 4.98；重金屬含量 (Quality of Heavy Metal) < 100 ppm。

(2) 澱粉安慰劑

澱粉安慰劑製造流程

流 程	內 容
澱粉原料	取檢驗合格之澱粉原料開始以下步驟
↓ 秤 量	依訂單數量秤取原料重量。
↓ 噴霧造粒	依處方比例秤取一定重量澱粉，投入造粒機中將焦糖食用色素噴入，進行噴霧乾燥及澱粉著色動作。
↓ 著 色	取科達四君子濃縮散作比對，顏色相近時停止將焦糖食用色素噴入。
↓ 整 粒	去除 40 目以下及 100 目以上篩網目數之粒子。
↓ 包 裝	鋁箔包包裝，每包鋁箔包內容物為 5 g。

(二) 藥劑的劑量及服用方式

依照藥廠建議及目前各醫學中心中醫部常用劑量每日 15 g 為標準，將四君子湯科學中藥濃縮散劑及澱粉安慰劑利用鋁箔包包裝，每包鋁箔包內容物為 5 g (包裝外觀及內容物如圖示)，每日三包，三餐飯後佐溫水服用。所有患者在收案評估後即開始服用中藥方劑，連續服用四週。若患者本身有服用其他西藥或是化學治療期間有給予其他西醫藥品，則與中藥服用時間錯開間格一小時即可。

圖一：科學中藥濃縮散劑包裝及藥品外觀



第四節 評估方式

本臨床試驗的目標是在探討評估以中藥方劑（四君子湯），對降低大腸直腸癌化學治療藥物毒副作用之輔助臨床功效，以期達到提升患者生活品質，減低或預防因化學治療所產生的毒副作用影響。所以要評估患者化學治療藥物毒副作用的程度以及生活品質。

- (1) 在評估患者的化學治療藥物毒副作用的程度方面，本研究計畫使用國際癌症組織 National Cancer Institutes (NCI) 所制定的化學治療藥物毒性標準 Common Terminology Criteria for Adverse Events 評估表 3.0 版本³⁸，針對大腸直腸癌化學治療最常出現的幾種毒副作用，主要包括 (a) 腸胃道 (Gastrointestinal)：患者噁心、嘔吐、腹瀉的情形及次數是否改善、(b) 神經學 (Neurology)：四肢末梢麻痺感及血液循環差的情形是否改善、(c) 血液及骨髓功能 (Blood/Bone Marrow)：血球數是否下降，含白血球、紅血球、血小板等數值變化；藉以比較中藥治療以前、期間、及以後是否有差異，並評估其對大腸直腸癌化學治療輔助療效有無統計上明顯之意義。

評估的時間點共有三次，分別是在收案後開始服用中藥方

劑之前、服用中藥方劑二週後，以及服用中藥方劑四週後評估。

(2) 在評估生活品質方面，本研究計畫使用國際認可的身心健康狀況評估表(SF-36)，在簽署由 Dr. John Ware, Jr. 所簽發的使用者同意書 (User Agreement Form) 後，取得長庚大學醫務管理學系盧瑞芬副教授授權使用 SF-36 臺灣版身心健康狀況評估表³⁹，針對受訪者身心健康狀態的 8 個面向 (concept)，分別為身體生理功能 (physical functioning)、因生理功能角色受限 (role limitation due to physical problems)、身體疼痛 (bodily pain)、一般健康 (general health)、活力 (vitality)、社會功能 (social functioning)、因情緒角色受限 (role limitation due to emotional problems)、心理健康 (mental health) 以及一項自評健康變化 (reported health transition) 作測量。評估的時間點共有二次，分別是在收案後開始服用中藥方劑之前，以及服用中藥方劑四週後評估。

第五節 統計方式

本研究採用 SPSS 15.0 for Window 套裝軟體編碼及建檔，並進行資料的統計與分析。

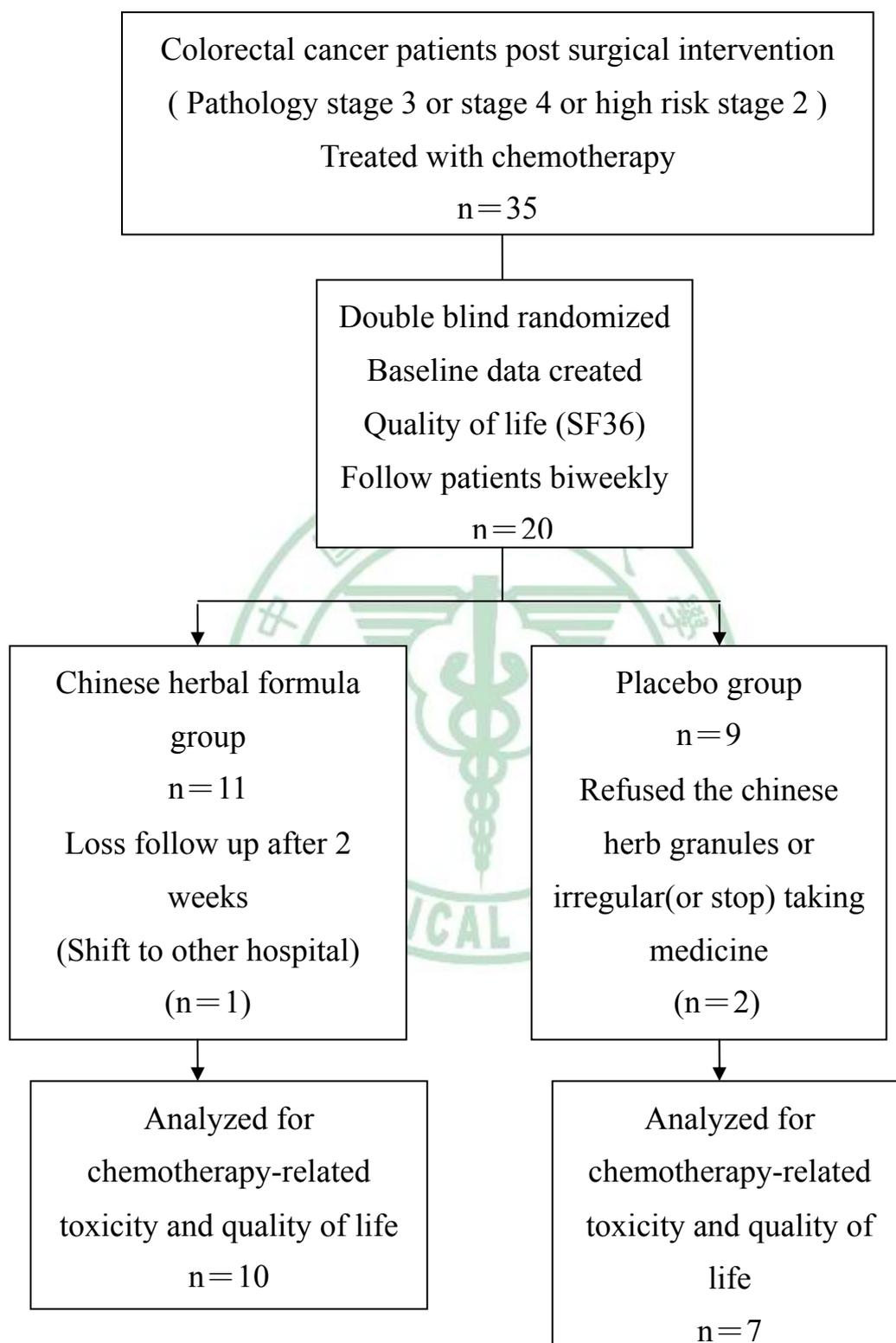
統計方法包括：描述性統計 descriptive statistics（平均數 mean、標準差 standard deviation）；使用無母數分析 Nonparametric Statistics 之 Friedman test 分別計算實驗組（Chinese Herbal Formula Group）以及對照組（Placebo Group）二組，各自在服用中藥方劑前後其血球計數以及肝腎功能等項目是否有改變；使用無母數分析方法之 Mann-Whitney U Test 計算比較實驗組與對照組二組在血球計數以及肝腎功能等項目之變化是否有差異；以無母數分析方法之 Wilcoxon Signed Ranks Test 來分別比較實驗組與對照組在中藥方劑介入前後生活質量表（SF-36）的差異。各項比較之 p 值均訂在 0.05 以下為具有統計上顯著差異。

第四章 結果

從 2007 年 12 月 1 日到 2008 年 4 月 30 日，共有 35 位接受大腸直腸癌化學治療的患者被納入這個臨床試驗研究，但是經過詳細解釋與溝通後，有 20 位願意接受參加本臨床試驗。經由雙盲設計分組，這些患者被分為二組：實驗組（四君子湯）有 11 位患者，對照組（仿中藥澱粉安慰劑）有 9 位患者。其中有 3 位患者在研究期間被排除，並停止繼續參加此臨床研究：在實驗組的部份有 1 位，患者在服藥 2 週後，因轉院至其他醫院接受其他治療，而無法繼續服藥被排除；在對照組有 2 位患者，都是因為不願意繼續或是不確實服用給予的中藥方劑，所以被排除在此研究計畫。流程圖（flow chart）如圖二。



圖二：臨床試驗收案流程圖



最後確定實驗組有 10 位患者、對照組有 7 位患者完成此臨床試驗。二組患者的基本資料整理包括：性別、年齡、身高、體重、體表面積、癌症分期、化學治療藥物種類及劑量、日常體能狀態等，二組在這些基本資料無明顯差異。請參考表格一。

表格一：患者基本資料表

	實驗組 (四君子湯) (n=10)	對照組 (Placebo) (n=7)
Gender		
Male	4	3
Female	6	4
Age(years)		
(Mean±SD)	57.1±12.21	60.5±18.14
Range	31~72	34~82
Body Weight (kg)		
(Mean±SD)	55±7.38	54.5±12.54
Body Height(cm)		
(Mean±SD)	157.8±7.10	158.5±7.06
BSA(Body surface area)(m ²)		
(Mean±SD)	1.5±0.16	1.5±0.19
Cancer stage		
Stage III	2	2
Stage IV	8	5
Chemotherapy Regimen		
Bolus 5-FU	1	1
Modified FOLFOX	5	4
Modified FOLFIRI	4	2
ECOG performance status		
0	7	4
1	2	2
2	1	1

在患者服用中藥方劑前後血球數的變化方面：實驗組本身的白血球數、血色素、血小板在服用中藥方劑前後並無顯著統計學上的意義。而在對照組的白血球總數以及其分類的中性白血球數，在服藥的前後有減少的趨勢，但是沒有統計學上的意義。在對照組的血小板方面，也可看到有下降的趨勢，但是亦無統計學上的意義。把實驗組和對照組相比較，則在各項血球數以及血色素、血小板在服用中藥方劑前後並無顯著統計學上的意義。請參考表格二。

在服用藥前後肝腎功能的變化部份，在實驗組以及對照組本身服用藥物前後肝腎功能都無顯著變化，也無明顯統計學上差異；若針對實驗組和對照組相比較，亦無明顯統計學上差異。請參考表格三。

在針對化學治療產生的毒副作用評估部分，可以看到實驗組與對照組在服藥前後 Grade 3~4 毒副作用患者個數均有減少的情形，而實驗組在服用藥物前後 Grade 1~2 毒副作用患者個數有減少，而對照組則無，但二者均無統計學上差異。請參考表格四。

在生活品質方面評估部分，使用台灣版SF-36問卷計算出來8個面向得分，作為比較實驗組或對照組在介入前後之身心健康狀態改變情形。實驗組在8個面中有5個面向出現進步，有3個面向出現退步；

最明顯的進步在於心理健康（mental health；MH），前後測得分進步約16分，達到統計上意義（ $p=0.012$ ），但其他面向進步或退步幅度沒有達到統計意義。在對照組之影響，雖然有6個面向出現稍微進步情形，2個面向稍微退步，但也都沒有達到統計上的意義。若將8個面向分為兩大層面，即生理層面得分（Physical Component Scale）以及心理層面得分（Mental Component Scale），則在實驗組可以見到心理層面得分進步幅度達到統計上的意義（ $p=0.017$ ）。請參考表格五。



表格二：服用中藥方劑前後血球數的變化統計結果

	實驗組 (四君子湯) (n=10)				對照組 (Placebo) (n=7)				實驗組與對照組比較 (n=17)	
	Base-line	2 weeks	4 weeks	P value	Base-line	2 weeks	4 weeks	P value		P value
WBC (/μL) (Mean±SD)	5612.5±1967.18	5500±1645.77	5975±2840.90	0.618	6483.3±2772.30	5816.7±1281.28	5183.3±1828.02	0.311	478.5±1655.8	0.605
WBC differential count										
Neutrophils (/μL) (Mean±SD)	3579.9±1477.20	3272.1±1259.14	3521.0±2114.64	0.885	4110.7±2351.15	3558.1±920.67	3117.9±1340.05	0.311	154.9±1136.0	0.366
Lymphocyte (/μL) (Mean±SD)	1310.1±532.62	1401.9±398.81	1589.7±759.45	0.223	1362.1±475.60	1511.0±211.08	1895.8±1214.31	0.607	59.1±1082.8	0.897
Hemoglobin (/μL) (Mean±SD)	11.6±1.60	11.7±1.47	11.9±1.59	0.657	11.1±2.04	10.7±2.08	11.7±1.86	0.301	0.46±0.884	0.846
Platelet (×103 /μL) (Mean±SD)	223.6±76.13	203.8±33.52	223.2±71.09	0.587	426.5±311.56	363.1±199.75	341.6±196.43	0.311	9.0±40.1	0.519

表格三：服用中藥方劑前後肝腎功能電解質的變化統計結果

	實驗組 (四君子湯) (n=10)				P value	對照組 (Placebo) (n=7)				P value	實驗組與對照組比較 (n=17)	
	Base-line	2 weeks	4 weeks			Base-line	2 weeks	4 weeks			P value	
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)(Mean±SD)	16.9±7.76	17.4±8.67	18.3±12.50	0.417	19.3±9.33	16.9±8.90	16.8±7.13	0.513	0.2±6.23	0.366		
Creatinine (mg/dL)(Mean±SD)	0.9±0.39	1.0±0.50	1.0±0.60	0.951	1.0±0.45	0.9±0.16	0.9±0.23	0.953	0.0±0.29	0.947		
SGOT (U/L)(Mean±SD)	29.7±11.06	28.5±8.83	29.6±6.41	0.741	35.5±24.41	40.5±39.76	32±24.04	0.607	1.5±8.79	0.398		
SGPT (U/L)(Mean±SD)	25.0±11.57	24.2±8.81	23.6±7.40	0.687	40.0±48.56	44.8±63.91	34.3±46.95	0.513	3.2±9.11	0.245		
Na (meq/L)(Mean±SD)	138.8±2.94	139.1±2.10	137.1±3.90	0.497	136.3±4.27	135.5±6.94	137.0±4.14	0.717	0.7±3.45	0.241		
K (meq/L)(Mean±SD)	3.8±0.39	3.9±0.20	3.8±0.28	0.435	3.9±0.46	3.8±0.69	3.9±0.66	0.311	0.0±0.45	0.948		

表格四：化學治療產生的毒副作用評估

	實驗組 (四君子湯) (n=10)		對照組 (Placebo) (n=7)	
	服藥前	服藥後	服藥前	服藥後
噁心(Nausea)				
Grade 1~2	8	6	4	5
Grade 3~4	1	0	2	1
嘔吐(Vomiting)				
Grade 1~2	3	2	2	2
Grade 3~4	1	0	1	0
腹瀉(Diarrhea)				
Grade 1~2	3	2	1	2
Grade 3~4	1	0	1	0
四肢末梢麻木神經症狀 (Neuropathy)				
Grade 1~2	3	4	2	3
Grade 3~4	2	1	2	1
粘膜發炎潰爛(Mucositis)				
Grade 1~2	4	4	3	4
Grade 3~4	1	0	1	0

表格五：服用中藥方劑前後台灣版 SF-36 評估表分數

	實驗組 (四君子湯) (n=10)			對照組 (Placebo) (n=7)		
	服藥前	服藥後	p value	服藥前	服藥後	p value
8個面向						
身體生理功能 (PF)	79.5±9.55	78.5±18.41	0.944	82.1±19.9	85±19.57	0.180
因生理功能角色受限 (RP)	27.5±39.87	42.5±50.06	0.336	17.8±37.40	35.7±45.31	0.257
身體疼痛 (BP)	94.8±10.96	88±12.99	0.102	82.8±12.26	82±9.38	0.655
一般健康 (GH)	56.7±15.49	48.5±7.83	0.058	46.2±15.76	48.4±13.63	0.498
活力 (VT)	46±18.37	53±17.66	0.375	56.4±14.35	61.4±13.75	0.102
社會功能 (SF)	43.7±24.47	61.2±27.91	0.083	67.8±15.90	66.0±17.25	0.564
因情緒角色受限 (RE)	26.6±43.88	43.3±49.81	0.102	66.6±47.14	95.2±12.59	0.109
心理健康 (MH)	38±14.87	54.8±14.36	0.012*	59.4±10.93	59.4±11.17	1.000
生理層面得分 (PCS)	50.7±3.70	48.2±6.78	0.161	43.9±6.59	45±7.61	0.893
心理層面得分 (MCS)	27.9±10.54	37.1±11.45	0.017*	43.8±10.4	47.5±4.88	0.225

* p < 0.05

PF：身體生理功能 (physical functioning)

RP：因生理功能角色受限 (role limitation due to physical problems)

BP：身體疼痛 (bodily pain)

GH：一般健康 (general health)

VT：活力 (vitality)

SF：社會功能 (social functioning)

RE：因情緒角色受限 (role limitation due to emotional problems)

MH：心理健康 (mental health)

PCS：生理層面得分 (Physical Component Scale)

MCS：心理層面得分 (Mental Component Scale)

第五章 討論

現今的世界上，CAM (complementary and alternative medicine) 被大量運用於疾病的治療及預防^{40~43}，尤其是癌症患者，有接觸過 CAM 的人數更是逐年增加，這些患者使用 CAM 的目的不外乎增強身體抵抗力、延長存活率、提高生活品質、減低化療所造成的毒副作用^{42,44}。有越來越多的臨床研究報導指出使用不同的 CAM，或是同時合併使用二種以上的 CAM，可以治療緩和身體上的許多不適及症狀⁴⁵，有二個小型的臨床試驗也指出利用不同的 CAM 可以減輕因化學治療所導致的肌肉疼痛及腹瀉^{46,47}。這些常被使用的 CAM 中，中國傳統的中草藥是很常見的其中一類^{48,49}，但是這一個區塊的資訊目前最欠缺的是實證醫學的資料。在許多的臨床中西醫師努力之下，一套針對傳統中醫藥實證醫學的臨床試驗研究方法 CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)⁵⁰ 被訂定出來，本臨床試驗研究就是遵照 CONSORT 的精神所設計，希望研究所得到的結果能做為中西醫臨床治療的有效科學佐證資料。本研究是採用雙盲隨機分配設計的方式，藉由中藥調理的功能，來探討評估以中藥方劑對降低大腸直腸癌化學治療藥物毒副作用之輔助臨床功效。雖然目前收案參與研究的患者人數不多，而且所得到的初步

結果沒有獲得預期想要的顯著結果，但是在生活品質方面之身心健康狀態改變評估部分，初步可以見到有部分效果。所以本臨床試驗研究的想法是一個可以值得繼續努力研究的方向，而且也未來也將按計畫繼續完成。

在收案參與研究的實驗組與對照組患者基本資料上並無顯著差異，但是在癌症分期與使用的化學治療藥物配伍（Regimen）方面需要提出來討論。因為大腸直腸癌患者有不同的癌症分期，而且不同的癌症分期會有不同的化學治療方式，第三期（stage III）的大腸直腸癌目前治療以 5-FU 連續注射或每週給藥的方式為主，第四期（stage IV）的大腸直腸癌除了 5-FU 的使用外，會加上 Oxaliplatin 或 Campto 甚至再加上最新的標靶治療藥物合併使用，所以即使同為第四期（stage IV），因為藥物的研發及一連串大規模針對化療藥物使用的臨床試驗研究報告發表，也會有不同藥物的配伍組成甚至是劑量調整。目前的所發表有關降低化學治療毒副作用的隨機雙盲研究文章中，只有少數有針對單一化學治療藥物所產生的毒副作用來做深入研究⁴⁷，多數受試者化學治療藥物配伍的使用甚至是受試者的選擇都非單一或特定族群⁵¹；而不同的化學治療藥物所產生的主要毒副作用會有所不同，所以對於收案患者的篩選，應針對單一特定的化學治療藥物配伍做臨床試驗，如此更可以針對

單一特定的化學治療藥物所產生主要的毒副作用做分析探討，所得到的結論會更有實質意義和助益。

在針對患者服用中藥方劑（四君子湯）前後白血球數及血色素、血小板的變化方面，實驗組和對照組在服用中藥方劑前後並無顯著統計學上的變化。但是從表格中可現對照組患者接受化學治療所造成的骨髓抑制在接受臨床試驗的期間較嚴重；但反過來看實驗組在服用中藥方劑前後的白血球數及血色素變化上無明顯差異，而在許多文獻中提到四君子湯能治療或預防因化療所導致的白細胞減少或是血小板數下降²⁶⁻²⁹，有保護骨髓造血功能，但這一類文章大多是利用動物實驗，設計屬於脾虛的動物模型得到的結果，而且大部份的研究是採用中藥煎劑給藥，與臨床人體實驗有一段差距，所以究竟中藥方劑（四君子湯）對人體是否能證實有預防保護患者骨髓抑制的情形，仍需進一步研究。

藥物的安全是臨床試驗研究中一個重要的環節⁵²，本研究所使用的四君子湯方劑在目前可查詢到的資料系統中，和目前使用於大腸直腸癌的化學治療藥物是沒有互相交互作用的記錄，而且應用四君子湯方劑作為輔助治療的臨床經驗報告也未曾發生嚴重的藥物副作用。至於是否會引起過敏或影響最重要的肝腎功能問題，就目前已發表的臨床研究

尚無發現這類個案報告，但醫師仍須小心使用並盡告知義務⁵³。就本臨床試驗研究所紀錄的肝腎功能所得到的結果，在服用中藥方劑前後，在實驗組以及對照組本身服用藥物前後肝腎功能都無顯著變化，也無明顯統計學上差異；若針對實驗組和對照組二組相比較，亦無明顯統計學上差異，可以間接佐證目前使用的中藥方劑（四君子湯），在原廠商建議所使用的劑量下是在一個安全的藥物。但是否會產生其他未預知的後遺症或遲發性併發症，仍需再長時間追蹤患者曾能有較明確結果。

在化學治療產生的毒副作用評估部分得到的結果發現，在實驗組產生 Grade 1~2 毒副作用的患者個數在服用藥物前後有部分減少，但無明顯差異；可是實驗組或對照組在使用藥物前後，Grade 3~4 毒副作用的患者個數均有減少的情形。在正規的治療原則下，對於大部分 Grade 1~2 毒副作用患者採取觀察的保守治療，可是一旦有 Grade 3 的毒副作用產生，會視患者病情給予藥物症狀治療，若是更嚴重到有 Grade 4 毒副作用的情形發生，就會考慮先降低化學治療藥物的劑量並同時給予藥物做症狀治療。所以是否是因為服用中藥方劑而緩和 Grade 3~4 毒副作用的症狀，或是單純是正規藥物治療的作用，需要在實驗設計上做修改並進一步深入分析探討。

而在生活品質評估部分，選擇一個適用、可以反映出患者真正生活品質（quality of life）的評估量表很重要，參考許多的文章和研究設計^{54~58}，針對癌症患者接受化學治療的短期生活品質評估，SF-36 還是被許多的臨床研究者採用，所以本研究才決定選用台灣版 SF-36 作為評估量表。實驗組在使用中藥方劑（四君子湯）前後之身心健康狀態方面以心理功能面向的進步特別顯著，包括活力（平均值為 53 分）、社會功能（平均值為 61.2 分）、因情緒角色受限（平均值為 43.3 分）、心理健康（平均值為 54.8 分）分數都較服藥前有顯著進步，所以實驗組的心理層面得分（Mental Component Scale）進步幅度達到統計上的意義（ $p=0.017$ ）；至於生理層面的數值變化不明顯，一部份可能是和整個研究設計與收案患者數目不多有關。

在本臨床試驗研究的過程中觀察到對照組（澱粉安慰劑）的製作也會影響研究進行，在這個研究中有二個患者在服用藥物沒多久後就不再繼續或是不按時服藥，追問之下是患者認定所吃的一定是澱粉安慰劑而非真正的中藥。因為在亞洲社會中，科學中藥在日常生活的使用很普遍，大部分的民眾都曾服用過科學中藥製劑，而這些曾經服用過科學中藥的患者很容易就對製作不夠精細的對照組中藥澱粉安慰劑辨識出來，進而影響患者心態和整個研究的進行⁵¹，所以對於對照組藥物的製

作，必須讓患者無法辨別或是沒有機會辨別。所以使用科學中藥粉，應考慮濃縮錠劑或是密封式的膠囊，如此較不容易被患者辨識出，因而影響患者參加臨床試驗的心態。

本臨床試驗研究雖然在幾項預設指標上無法證實中藥方劑（四君子湯）之臨床效果，但是在生活品質量表的初步結果中，可以看到使用中藥方劑確實可以提升接受化學治療患者心理層面的正面助益，其他未達統計意義的研究指標有可能因為目前收到的研究樣本數目不夠大，尚未達到當初預估的個數，以致於沒有具備足夠的統計檢定力（power）來顯示出兩項變數的差異，所以未來仍須繼續收集足夠的個案數，以利進一步探討分析；或進一步設計更精密周全的臨床試驗研究，以期有正面的發現，造福廣大的患者。

第六章 結論

運用中藥方劑（四君子湯）在接受大腸直腸癌化學治療的患者身上，以期達到輔助治療降低化學治療藥物毒副作用，並可以提升患者生活品質，在目前的臨床研究已經有了部份初步正面的收獲和意義：可以確定的是對患者的心理健康與心理層面功能都有正向顯著的提升。其他的指標項目，礙於目前收案患者個數仍未達預計目標，以及部分患者的接受度與配合度不同，初步雖然沒有顯著的差異性，但未完成的研究仍會繼續完成，在未來，希望能針對各種不同類型的癌症患者，設計出更多更大型嚴謹的臨床試驗，來佐證中醫藥在輔助治療癌症患者有著舉足輕重的角色與功效。

參考文獻

1. 行政院衛生署衛生統計資訊網
<http://www.doh.gov.tw/statistic/index.htm>
2. Labianca R, PessiMA, Zamparelli G. Treatment of colorectal cancer. Current guidelines and future prospects for drug therapy. *Drugs*. 1997;53(4):593–607.
3. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C, Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124(2):544–60.
4. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med*. 1995; 122(5):321-6.
5. Chrystal K, Allan S, Forgeson G, Isaacs R. The use of complementary/alternative medicine by cancer patients in a New Zealand regional cancer treatment centre. *N Z Med J*. 2002; 116(1168):U296.
6. Tough SC, Johnston DW, Verhoef MJ, Arthur K, Bryant H.

Complementary and alternative medicine use among colorectal cancer patients in Alberta, Canada. *Altern Ther Health Med.* 2002; 8(2):54-64.

7. Taixiang W, Munro AJ, Guanjian L. Chinese medical herbs for chemotherapy side effects in colorectal cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:1-21.

8. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, leigh JE, Rubin J, McCormack GW, Gerstner JB, Krook JE, Malliard J. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol.* 1989; 7(10):1447–56.

9. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med.* 1990; 322(6):352-8.

10. Veronese, M.L, O'Dwyer, P.J. Monoclonal antibodies in the treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40:1292–1301.

11. Arber N, Levin B. Chemoprevention of colorectal neoplasia: the potential for personalized medicine. *Gastroenterology.* 2008 ;134(4):1224-37.

12. Funaioli C, Longobardi C, Martoni AA. The impact of chemotherapy on

- overall survival and quality of life of patients with metastatic colorectal cancer: a review of phase III trials. *J Chemother.* 2008 ;20(1):14-27.
13. Claire K, Jim C. Chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol.* 2007 ; 16, 65–70.
 14. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000 ;18(16):2938–47.
 15. Ychou M, Douillard JY, Rougier P, Adenis A, Mousseau M, Dufour P, Wendling JL, Burki F, Mignard D, Marty M. Randomized comparison of prophylactic antidiarrheal treatment versus no prophylactic antidiarrheal treatment in patients receiving CPT-11 (irinotecan) for advanced 5-FU resistant colorectal cancer: an open-label multicenter phase II study. *Am J Clin Oncol.* 2000 ;23(2):143-8.
 16. 張思奮, 羅湛楨, 吳文江, 何晶, 范小華; 大腸癌術後時辰化療聯合中醫時間醫學治療的臨床研究, 世界華人消化雜誌, 2005 ;13(14):1790-1791.
 17. 張義澤, 李興菊, 宋麗華; 惡性腫瘤化療的中醫保駕治療分析, 新疆

- 中醫藥, 1999 ;17(2):11-13.
18. 高偉, 顧康生, 凡巧云; 中醫辯證防治化療後消化道毒副反應, 中西醫結合實用臨床急救, 1998 ;5(5):209-210.
19. 朱德志; 化療所致消化道反應的中醫證治, 雲南中醫中藥雜誌, 2001 ;22(4):16.
20. 儲真真, 陳信義, 李宏; 對化療後骨髓抑制的中醫臨床理論探討與防治對策, 中華中醫藥雜誌, 2005 ;20(11):676-678.
21. 孫紅友, 馬彬林, 王若錚, 王曉麗; 腫瘤患者化療副反應的中醫證候學探析. 新疆中醫藥, 2004 ;22(3):9-11.
22. 畢良妍, 姜家康, 金岩;. 化療致骨髓抑制的中醫辯證治療, 中西藥學報, 1997 ;5:15.
23. 王彥暉, 申秀云; 惡性腫瘤化療後的中醫調治重在治病求本, 甘肅中醫學院學報, 2004 ;21(4):6-7.
24. 夏天, 徐重明, 胡家露, 任平, 張忠兵, 苗繼延; 四君子湯健脾益氣作用的研究發展. 新消化病學雜誌, 1994 ;2(1):43.
25. 王禾, 張建華; 四君子免疫藥理作用的研究進展. 北京中醫, 1995 ;3:52-53.
26. 黃學武, 黃健洲; 四君子湯加減對惡性腫瘤化療毒副作用的影響. 吉林中醫藥, 2004 ;24(12):27.
27. 熊慧生; 加味四君子湯治療化療後白細胞減少 30 例, 中國中醫急證

- 雜誌, 2006 ;15(4):422-423.
28. 傅文生; 四君子湯加味治療化療後血小板減少 40 例, 實用中醫藥雜誌, 2005 ;21(5):270.
29. 崔清, 金長娟; 食管癌術後化療配合四君子湯療效觀察, 現代中西醫結合雜誌, 2001 ;10(15):1409-1410.
30. 溫慶祥, 古穎; 四君子湯對脾虛患者免疫功能影響, 北京中醫, 2006 ;25(4):239-240.
31. 彭成, 雷載權; 四君子湯抗脾虛動物腸胃細胞損傷的研究, 中藥藥理與臨床, 1995 ;6:7-10.
32. 史紅韋, 王恬, 王靈君; 香耆四君子湯對小鼠紅細胞免疫功能和抗熱應激的影響, 中國實驗方劑學雜誌, 2005 ;11(6):33-35.
33. 楊冬花, 李家邦, 鄭愛華, 蔣榮鑫; 脾氣虛證模型大鼠 Th1/Th2 細胞因子的失衡以及四君子湯的干預作用, 中國醫師雜誌, 2004 ;6(2):181-183.
34. 戴幸平, 李家邦, 陳松, 蔣榮鑫; 四君子湯對脾虛證大鼠淋巴細胞功能的影響, 中國現代醫學雜誌, 2006 ;16(9):1288-1297.
35. 李家邦, 陳松, 李立新, 陳繼嵩, 朱雙夢; 四君子湯對脾虛證模型大鼠淋巴細胞功能的影響, 成都中醫藥大學學報, 2001 ;24(3):31-32.
36. 陳玉春, 王碧英, 高依卿; 四君子湯調控正常和血虛機體產生 IL-2 的實驗研究, 中國中醫藥科技, 2001 ;8(5):301-302.

37. http://www.ecog.org/general/perf_stat.html
38. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0, Glossary of Terms, National Institutes of Health, National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov/>
39. <http://sf36.cgu.edu.tw/index.htm>
40. Sparber A, Wootton JC. Surveys of complementary and alternative medicine: part II. Use of alternative and complementary cancer therapies. *J Altern Complement Med.* 2001; 7: 281–287.
41. DiGianni LM, Garber JE, Winer EP. Complementary and alternative medicine use among women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (18 Suppl):34S–38S.
42. Boon H, Stewart M, Kennard MA, Gray R, Sawka C, Brown JB, McWilliam C, Gavin A, Baron RA, Aaron D, Haines-Kamka T. Use of complementary/ alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario: prevalence and perceptions. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2515–2521.
43. Ashikaga T, Bosompra K, O'Brien P, Nelson L. Use of complimentary and alternative medicine by breast cancer patients: prevalence, patterns and communication with physicians. *Support Care Cancer.* 2002; 10: 572–578.

44. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (13): 2505–2514.
45. Lu AP, Jia HW, Xiao C, Lu QP. Theory of traditional Chinese medicine and therapeutic method of diseases. *World J Gastroenterol*. 2004; 10 (13):1854–1856.
46. Yamamoto K, Hoshiai H, Noda K. Effects of Shakuyaku-kanzo-to on muscle pain from combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. *Gynecol Oncol*. 2001 ; 81 (2): 333–334.
47. Mori K, Kondo T, Kamiyama Y, Kano Y, Tominaga K. Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-smallcell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* . 2003 ; 51(5): 403–406.
48. Ng TP, Tan CH, Kua EH. The use of Chinese herbal medicines and their correlates in Chinese older adults: the Singapore Chinese Longitudinal Aging Study. *Age Ageing*. 2004; 33 (2): 135–142.
49. Cui Y, Shu XO, Gao Y, Wen W, Ruan ZX, Jin F, Zheng W. Use of complementary and alternative medicine by Chinese women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 85(3):263–270.

50. Moher D, Schulz KF, Altman DG; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials, *Ann Intern Med.* 2001 ;134(8):657-662.
51. Mok TS, Yeo W, Johnson PJ, Hui P, Ho WM, Lam KC, Xu M, Chak K, Chan A, Wong H, Mo F, Zee B. A double-blind placebo-controlled randomized study of Chinese herbal medicine as complementary therapy for reduction of chemotherapy-induced toxicity, *Ann Oncol.* 2007 ;18(4):768-74.
52. E. Ernst, The current position of complementary/alternative medicine in cancer, *Eur J Cancer.* 2003 ;39(16):2273-7.
53. Werneke U, Earl J, Seydel C, Horn O, Crichton P, Fannon D. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients, *Br J Cancer.* 2004 ;90(2):408-13.
54. Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve CM, van Hoesel QG, van der Wall E, Smit WJ, Nooij MA, Voest E, Hupperets P, TenVergert EM, van Tinteren H, Willemse PH, Mourits MJ, Aaronson NK, Post WJ, de Vries EG. Prospective study of long-term impact of adjuvant high-dose and conventional-dose chemotherapy on health-related quality of life. *J Clin*

- Oncol.* 2007 ;25(34):5403-9.
55. Saad IA, Botega NJ, Toro IF. Predictors of quality-of-life improvement following pulmonary resection due to lung cancer. *Sao Paulo Med J.* 2007 ;125(1):46-9.
56. Kopec JA, Yothers G, Ganz PA, Land SR, Cecchini RS, Wieand HS, Lembersky BC, Wolmark N. Quality of life in operable colon cancer patients receiving oral compared with intravenous chemotherapy: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial C-06. *J Clin Oncol.* 2007 ;25(4):424-30.
57. Jones M, Schenkel B, Just J, Fallowfield L. Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of metaanalysis. *Cancer.* 2004 ;101(8):1720-32.
58. Fortner BV, Schwartzberg L, Tauer K, Houts AC, Hackett J, Stolshek BS. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on quality of life: a prospective pilot investigation. *Support Care Cancer.* 2005 ;13(7):522-8.

附錄一 彰化基督教醫院人體試驗委員會同意臨床試驗證明書



135 Nan-Hsiao Street, Changhua 500, TAIWAN
Tel :886-4-723-8595 ext.1362
E-mail:d9065@cch.org.tw
財團法人彰化基督教醫院

500 彰化市南校街 135 號
聯絡人：施桂雲
電話：(04)723-8595 轉 4077
E-mail: d9065@cch.org.tw

同意臨床試驗證明書

查計畫主持人：尤昭傑 / 協同主持人：陳宏彰、羅綸謙 主持「以中藥方劑(四君子湯和四物湯)對大腸直腸癌化學治療輔助療效的臨床研究」新案 (070908)，經本會審查通過，特此證明。有效期限至西元 2008 年 12 月 05 日，且應接受本會之監督，同意臨床試驗證明書編號：CCH：070908

後續定期追蹤之程序及要求：

1. 期中報告：應於西元 2008 年 10 月 05 日前繳交期中報告。核准有效期限屆滿，若尚未通過期中報告追蹤審查，不得繼續試驗。
2. 結案報告：試驗完成後，應將執行情形及結果以書面報告本會核備。

人體試驗委員會
主任委員
郭守仁

西 元 2 0 0 7 年 1 2 月 0 6 日

Protocol Title : Clinical studies on the alternative effect of Chinese herb formula (SHY JIUN TZYY TANG and SHY WUH TANG) in treating Colorectal cancer patient with chemotherapy.

Protocol No : 070908

Protocol Version Date : 3.0 Nov 30, 2007

Informed Consent Version Date : 3.0 Nov 30, 2007

Case Report Form Version Date : 2.0 Oct 15, 2007

Principle Investigator(s) : Jau-Jie You

Co_Investigator(s) : Hung-chang Chen, Lun-Chien Lo

CCH : 070908

The Institutional Review Board of the Changhua Christian Hospital has reviewed the above documents and approved the study on Dec 06, 2007. This approval is valid till Dec 05, 2008. The Institutional Review Board of the Changhua Christian Hospital reserves the right to monitor the study.

IRB用印：



Sincerely Yours
Shou-Jen Kuo, M.D.
Chairman
Institutional Review Board,
Changhua Christian Hospital, Taiwan

Dec 06, 2007
(signature, date)

本會組織與執行皆符合 ICH-GCP
The Institutional Review Board performs its functions according to written
Operating procedures and complies with GCP and with the applicable regulatory requirements.

附錄二 彰化基督教醫院臨床試驗受試者同意書

臨床試驗受試者同意書

本書表應向受試者說明詳細內容，並請您經過慎重考慮後方得簽名

您被邀請參與此研究，本表格提供您有關本研究之相關資訊。

<input checked="" type="checkbox"/> 藥品	<input type="checkbox"/> 醫療器材	<input type="checkbox"/> 醫療技術	<input type="checkbox"/> 其它
計畫編號		IRB 編號	070908
計畫名稱	以中藥方劑(四君子湯和四物湯)對大腸直腸癌化學治療輔助療效的臨床研究		
試驗委託者	財團法人彰化基督教醫院		
計畫主持人	尤昭傑醫師	機構名稱	財團法人 彰化基督教醫院
		部門/職稱	外科部大腸直腸外科 主治醫師
		電話/分機	04-7238595-3681
		手機	0936807155
協同主持人	羅綸謙醫師	部門/職稱	中醫部 主治醫師
		電話/分機	04-7238595-4229
		手機	0955960157
緊急連絡人	柯道維醫師	部門/職稱	外科部大腸直腸外科 臨床研究醫師
		電話/分機	04-7238595-3681
		手機	0917152788
主持人簽名		日期	年 月 日
受試者姓名		性別	年齡
聯絡電話		病歷號碼	
通訊地址			
一. 試驗目的	本研究目的在探討評估以中藥方劑(四君子湯和四物湯)對大腸直腸癌化學治療輔助療效的臨床功效，以期達到提升患者生活品質，減低甚至預防因化學治療所產生的毒副作用影響。如本		

	<p>研究於臨床上有顯著的意義，將可減少部分醫療浪費，並改善患者的預後，對於許多目前醫學上無法克服突破的疾病症狀治療，提參考佐證和方向。</p>
<p>二. 試驗方法與程序</p>	<p>1、<u>受試者</u>：</p> <p>a. 納入條件：本計劃的計劃對象為大腸直腸癌接受化學治療患者（包含預計開始接受化學治療以及正在接受化學治療的患者，符合美國東岸癌症臨床研究合作組織（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG）的日常體能狀態（Performance Status scale, PS）評估，活動功能得分為 0、1 或 2 的患者（正常生活，或坐臥休息時間小於每日活動時間一半者）。</p> <p>b. 排除條件</p> <p>b.1. 有嚴重肝硬化合併腹水(Child C)、腎衰竭目前接受洗腎、中風、重大精神疾病的患者。</p> <p>b.2. 肝功能異常者(麩胺草酯酸胺基轉移酶 GOT and 麩胺焦葡萄糖胺基轉移酶 GPT > 2.5 倍正常值，總膽紅素 Bilirubin >1.5 倍正常值)，腎功能異常者(肌酸酐 creatinine >1.25 倍正常值)。</p> <p>b.3. 二週內有服用其他中草藥的患者。</p> <p>2、<u>研究計畫進程序</u>：</p> <p>(1)隨機將患者區分為實驗組 1(四君子湯組)和實驗組 2(四物湯組) 和對照組(無中藥成份之仿科學中藥粉劑)，每組 15 人 (共計 45 位)。</p> <p>(2)分組採雙盲隨機分配，當日由(非涉及治療醫師)聯絡人依照電腦亂數表分配決定患者為實驗組(1 or 2)或對照組，</p>

	<p>並分發藥物，再由助理研究人員(不知患者為實驗組或對照組)負責記錄。</p> <p>(3) 患者於化學治療期間，在給予中藥方劑前做身體評估，爾後每週做身體評估，並發給患者藥物(一星期劑量)，按三餐飯後佐開水服下，共需服用藥物四週(療程共計一個月)。</p> <p>(4) 服用藥物前，使用國際癌症組織(NCI)所制定的化學治療藥物毒性標準 Common Terminology Criteria For Adverse Event 評估表，針對腸胃道(Gastrointestinal)、神經學(Neurology)、血液及骨髓功能(Blood/Bone Marrow)等項目，先對您身體狀況做一次藥物毒副作用評估，服用藥物後每週再做一次身體評估。</p> <p>(5) 每週記錄化學治療患者例行常規的血液檢驗報告，藉由血中血球數目的變化，來分析評估中藥複方對化學治療所引起骨髓抑制的影響。</p> <p>(6) 服用藥物前，使用國際認可的身心健康狀況評估表(SF-36)，先對患者身心狀況做一次評估，結束服用藥物後再做一次評估，做為 quality of life 的參考依據。</p>
<p>三. 身心上可能導致之副作用、不適或危險</p>	<p>治療所需的中藥由本院中醫師開立，由本院中藥局提供。</p> <p>對於是否會引起過敏或肝腎功能降低的問題，就目前已發表的臨床研究尚無發現這類個案報告，但醫師仍須盡告知義務。</p> <p>在處理上若是一般過敏反應則給予抗阻織氨藥物或其他症狀治療藥物；若有肝腎損傷等之併發症發生，嚴重者(國際癌症組織的化學治療藥物毒性標準等級三以上之毒性)考慮終止本試驗。</p>
<p>四. 其他可能</p>	<p>損失：您無須支付任何與本研究相關的額外費用。</p>

之損失或利益	<p>利益：您接受的藥品治療可能會對於您的病情有所幫助，但這無法保證。您有可能不會因為參加此試驗而獲得個人的益處。</p> <p>本試驗的中藥由實驗計劃支出，但無額外費用補助。</p> <p>您可隨時撤回同意並終止研究之參與，但此決定絕不影響您將受到的醫療照護。</p>
五. 預期試驗效果	<p>參與此試驗可以提供研究者更了解的中醫藥治療對大腸直腸癌化學治療輔助療效相關資訊，可能幫助減緩其他患者因化學治療造成之身心負擔與壓力外，並可獲得將來從事中西醫合併治療臨床試驗之經驗。</p>
六. 其他可能之治療方法選擇及說明	<p>本試驗為輔助療法，以不干擾國際上已確定有效之正規治療為主；所以病人是除了接受正規治療外，多接受一項中醫藥治療，以調理病患本身體質及腸胃功能，減少因接受化學治療而產生藥物毒性副作用的併發症。</p> <p>您的主治醫師將會根據您的病情建議最適當的治療方式。若您選擇不參加本研究，此決定絕不影響到您將接受的所有醫療照護。您可放心接受原訂的醫療計畫。</p>
七. 參加本研究計畫受試者個人權益將受到保護	<p>(一). 若發生由依計畫執行引起之傷害時，<u>計劃主持人 尤昭傑醫師及財團法人彰化基督教醫院</u>將依法負損害賠償責任。</p> <p>(二). 研究過程中如有新資訊可能影響您繼續參與臨床試驗的意願，將即時告知您或法定代理人。</p> <p>(三). 如果您在研究過程中：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 對研究工作性質產生疑問 2. 有任何問題或狀況 3. 因任何理由欲退出本研究 4. 對相關權益有疑問 <p>請隨時與計劃主持人：<u>尤昭傑醫師</u>聯絡，手機：<u>0936807155</u> 或電話：<u>04-7238595</u>（總機）呼叫計劃主持人：<u>尤昭傑醫師</u>。</p> <p>(四). 財團法人彰化基督教醫院將在法律所規範之程度內，</p>

	<p>視您之資料為機密。您亦瞭解研究贊助者（本院）、衛生署與本院人體試驗委員會皆有權檢視受試者之資料。</p>
<p>八. 簽章</p>	<p>(一). 經由說明後，本人已瞭解以上所有內容，並同意參加本研究，且將持有同意書副本。</p> <p>受試者簽名：_____日期：__年__月__日</p>
	<p>(二). 我已向受試者解釋上述研究方法及其所可能產生之危險與利益。並且回答受試者有關本研究計畫之疑問。</p> <p><input type="checkbox"/>計劃主持人 <input type="checkbox"/>協同主持人 <input type="checkbox"/>研究代理人</p> <p>簽名：_____日期：__年__月__日</p>
	<p>(三). 如您不是受試者，請用正楷書寫您的姓名：並指出您是受試者之：<input type="checkbox"/>父母 <input type="checkbox"/>監護人 <input type="checkbox"/>法定代理人</p> <p><input type="checkbox"/>受任人（需附委任書） <input type="checkbox"/>其他：_____</p> <p>簽名：_____日期：__年__月__日</p> <p>（醫療法第七十九條規定：受試者為無行為能力或限制行為能力人，應得其法定代理人之同意）</p> <p>法定代理人 _____ 性別 _____ 年齡 _____</p> <p>通訊地址 _____</p>
	<p>(四). 如您是受試者，但無法親自簽名，請見證人</p> <p>簽名：_____日期：__年__月__日</p>

（本書表應向受試者說明詳細內容，並請您經過慎重考慮後方得簽名）

附錄三 行政院衛生署藥品許可證

65

核准展延至

中華民國 43 年 4 月 11 日

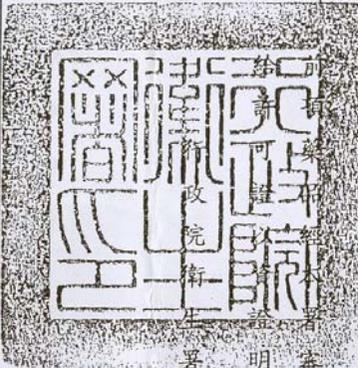
衛生署 88003657

中華民國 48 年 4 月 7 日

衛生署 0930004454

藥術 年 月 日

藥術 年 月 日



衛生署 署長

張博雅

核與藥事法之規定相符應發

發證日期 捌拾陸年 壹月 拾捌日

有效期間 捌拾捌年 肆月 拾壹日

適應症：脾胃氣虛、消化不良、面色蒼白、食少便溏。

效能：益氣健脾。

每方含有：

人參	6.0	g
茯苓	6.0	g
白朮	3.0	g
炙甘草	6.0	g
生薑	3.0	g
大棗	2.0	g
以上生藥製成浸膏	5.7	g
澱粉	3.3	g

(生藥與澱粉比例 26.0 : 5.7 = 4.56 : 1)

包裝種類：18~1000 公克膠囊散劑

製造廠名稱：科達製藥股份有限公司

製造廠地址：桃園縣平鎮市湧豐里工業三路二〇一號

類別：本藥須由中醫師處方使用

藥商名稱：科達製藥股份有限公司

劑型：濃縮散劑

英文名稱：SI JUN ZI TANG EXTRACT POWDER "KO DA"

中文名稱：“科達”四君子湯濃縮散

衛生署製字第 029569 號

簽審文件號碼 0100102956902

行政院衛生署藥品許可證

依照公告基準方換証維持原字號

附錄四 藥品檢驗紀錄表

KO DA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

No. 20-1, Industrial 3rd Road,
Ping-Cheng City, Tao-Yuan County,
Taiwan R.O.C.
http://www.koda.com.tw
E-mail:koda@koda.com.tw



科達製藥股份有限公司

地址/桃園縣平鎮工業區工業三路20-1號
TEL/(886)-3-4696105(6線)
FAX/(886)-3-4690546

檢驗紀錄表

Certificate of Analysis

製品名 Name of Product	四君子湯 濃縮散 Si Jun Zi Tang Ext.S.G	批號 Lot. No	31054 601	保存期限 Exp.Date	08.27.2010
檢驗項目 Examination Items	判定基準 Base of Judge	檢驗成績 Examination result			
性狀 Description	黃褐色粉末，氣香味苦微甜。 Camel powder, taste bittersweet with good odor.	黃褐色粉末，氣香味苦微甜。 Camel powder, taste bittersweet with good odor.			
乾燥減重 Loss on Drying	Below 8 %	3.81 %			
灰分 Ash	Below 6 %	4.63 %			
酸不溶性灰分 Acid Insoluble Ash	Below 3 %	0.95 %			
稀醇抽提物 Dilute Alcohol Extract	Up to 37 %	52.36 %			
水抽提物 Water Extract	Up to 49 %	54.16 %			
pH值 pH Value	pH值 4.5 ~ 6.5	4.98			
重金屬含量 Quantity of Heavy Metal	<100ppm	Pass			
TLC 鑑別 Examination of T.L.C		Positive			
判定 Judge	合格	品管負責人 Director of Q.C.			

附錄五 患者毒副作用評估表

彰化基督教醫院大腸直腸外科化學治療患者毒副作用評估

Toxicity	Grade	Comment
Gastrointestinal		
Diarrhea		
Nausea		
Vomiting		
Mucositis		
Neuropathy		
Peripheral Neuropathy		
Neuropathy: Motor and Sensory		
Nail disorder		
Blood/Bone marrow		
Leukopenia		
Neutropenia		
Thrombocytopenia		
Hemoglobin		
Other Adverse Events		
Allergic/hypersensitivity		
Skin reaction		
Acne-like rash		
Dyspnea		
Date blood sample: _____ / _____ / _____ (dd/mm/ yyyy)		
WBC: _____ $\times 10^3 / \mu\text{L}$; Neutrophils: _____ $\times 10^3 / \mu\text{L}$ Hb: _____ g/dL; Lymphocyte: _____ $\times 10^3 / \mu\text{L}$ Platelet: _____ $\times 10^3 / \mu\text{L}$ B.U.N: _____ mg/dL; Creatinine: _____ mg/dL Bilirubin D: _____ mg/dL; Bilirubin T: _____ mg/dL GOT(AST): _____ U/L; GPT(ALT): _____ U/L Na: _____ meq/L; K: _____ meq/L; Ca: _____ meq/L		
Investigator's Signature: _____		
Date: _____ / _____ / _____ (dd/mm/ yyyy)		

Toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Gastrointestinal				
Diarrhea	Increase <4 times/day over baseline or mild increase in ostomy output	Increase 4~6 times/day over baseline or moderate increase in ostomy output	Increase >7 times/day over baseline or severe increase in ostomy output	Life-threatening consequences
Nausea	Loss of appetite	Oral intake decreased without body weight loss or dehydration or malnutrition	Inadequate oral intake, need IV fluid and tube feedings or TPN	Life-threatening consequences
Vomiting	1 episode in 24 hrs	2~5 episodes in 24 hrs	≥6 episodes in 24 hrs IV fluids or TPN indicated	Life-threatening consequences
Mucositis	Erythema of mucosa Minimal symptoms and normal diet	Patchy ulcerations or pseudomembranes Symptomatic but can eat or swallow modified diet	Confluent ulcerations or Pseudomembranes, bleeding with trauma Unable to adequately oral intake	Tissue necrosis, spontaneous bleeding Life-threatening consequences
Neuropathy				
Hand-foot syndrome	Asymptomatic	Weakness interfering with function, sensory alteration or paresthesia, tingling	Weakness, sensory alteration, paresthesia interfering with ADL	Life-threatening consequences Disabling
Nail disorder	Discoloration	Pain in nailbed Partial or complete loss of nail	—	—

Blood/Bone marrow				
Leukopenia	<3.0 x	<3.0~2.0 x	<2.0~1.0 x	<1.0x
Neutropenia	<1500	<1500~1000	<1000~500	<500
Thrombocytopenia	<75000	<75000~50000	<50000~25000	<25000
Hemoglobin	<10.0/ g/dL	<10.0~8.0 / g/dL	<8.0~6.5 / g/dL	<6.5/ g/dL
Other Adverse Events				
Allergic/hypersensitivity	Transient flushing or rash Drug fever<38°C	Rash, flushing, urticaria, dyspnea Drug fever≥38°C	Symptomatic bronchospasm, parenteral medication indicated Allergy-related edema/angioedema hypotension	Anaphylaxis
Skin reaction	Faint erythema or dry desquamation	Moderate erythema; patchy moist desquamation	Moist desquamation Bleeding induced by trauma or abrasion	Skin necrosis or ulceration of dermis Spontaneous bleeding
Acne-like rash	Intervention not indicated	Intervention indicated	Associated with pain, disfigurement, ulceration or desquamation	—
Dyspnea	Dyspnea on exertion, but can walk 1 flight of stairs without stopping	Dyspnea on exertion, but unable to walk 1 flight of stairs without stopping	Dyspnea with ADL	Dyspnea at rest Intubation indicated

附錄六 SF-36 臺灣版身心健康狀況評估表

SF-36

本調查目的在探討您對自己健康的看法。這些資訊將能幫助您記錄您的感受，以及您在執行日常生活的能力。

敬請回答下列各問題並圈選一適當答案。如您對某一問題的回答不能確定，還是請您盡可能選一個最適合的答案。在本部份所指過去一個月內，係指從今天往前算三十天內。

1. 一般來說，您認為您目前的健康狀況是

(請僅圈選一項答案)

極好的.....	1
很好.....	2
好.....	3
普通.....	4
不好.....	5



2. 和一年前比較，您認為您目前的健康狀況是？ (請僅圈選一項答案)

比一年前好很多.....	1
比一年前好一些.....	2
和一年前差不多.....	3
比一年前差一些.....	4
比一年前差很多.....	5

3. 下面是一些您日常可能從事的活動，請問您目前健康狀況會不會限制您從事這些活動？如果會，到底限制有多少？

(每行請僅圈選

一項答案)

<u>活 動</u>	會， 受到很多限制	會， 受到一些限制	不會， 完全不受限制
a. 費力活動，例如跑步、提重物、參與劇烈運動	1	2	3
b. 中等程度活動，例如搬桌子、拖地板、打保齡球、或打太極拳	1	2	3
c. 提起或攜帶食品雜貨	1	2	3
d. 爬數層樓樓梯	1	2	3
e. 爬一層樓樓梯	1	2	3
f. 彎腰、跪下或蹲下	1	2	3
g. 走路超過 1 公里	1	2	3
h. 走過數個街口	1	2	3
i. 走過一個街口	1	2	3
j. 自己洗澡或穿衣	1	2	3

4. 在過去一個月內，您是否曾因為身體健康問題，而在工作上或其他日常活動方面有下列任何的問題？

(每行請僅圈選一項答案)

	是	否
a. 做工作或其它活動的時間減少	1	2
b. 完成的工作量比您想要完成的較少	1	2
c. 可以做的工作或其他活動的種類受到限制	1	2
d. 做工作或其他活動有困難 (例如，須更吃力)	1	2

5. 在過去一個月內，您是否曾因為情緒問題(例如，感覺沮喪或焦慮)，而在工作上或其他日常活動方面有下列的問題？

(每行請僅圈選一項答案)

	是	否
a. 做工作或其它活動的時間減少	1	2
b. 完成的工作量比您想要完成的較少	1	2
c. 做工作或其它活動時不如以往小心	1	2

6. 在過去一個月內，您的身體健康或情緒問題，對您與家人或朋友、鄰居、社團間的平常活動的妨礙程度如何？(請僅圈選一項答案)

- 完全沒有妨礙.....1
有一點妨礙.....2
中度妨礙.....3
相當多妨礙.....4
妨礙到極點.....5

7. 在過去一個月內，您身體疼痛程度有多嚴重？(請僅圈選一項答案)

- 完全不痛.....1
非常輕微的痛.....2
輕微的痛.....3
中度的痛.....4
嚴重的痛.....5
非常嚴重的痛.....6

8. 在過去一個月內，身體疼痛對您的日常工作(包括上班及家務)妨礙程度如何？請僅圈選一項答案)

- 完全沒有妨礙.....1
有一點妨礙.....2
中度妨礙.....3
相當多妨礙.....4
妨礙到極點.....5

9. 下列各項問題是關於過去一個月內您的感覺及您對周遭生活的感受，請針對每一問題選一最接近您感覺的答案。在過去一個月中有多少時候（每行請僅圈選一項答案）

	一直都是	大部分時間	經常	有時	很少	從不
a.您覺得充滿活力？	1	2	3	4	5	6
b.您是一個非常緊張的人？	1	2	3	4	5	6
c.您覺得非常沮喪，沒有任何事情 可以讓您高興起來？	1	2	3	4	5	6
d.您覺得心情平靜？	1	2	3	4	5	6
e.您精力充沛？	1	2	3	4	5	6
f.您覺得悶悶不樂和憂鬱？	1	2	3	4	5	6
g.您覺得筋疲力竭？	1	2	3	4	5	6
h.您是一個快樂的人？	1	2	3	4	5	6
i.您覺得累？	1	2	3	4	5	6

10. 在過去一個月內，您的身體健康或情緒問題有多少時候會妨礙您的社交活動（如拜訪親友等）？請僅圈選一項答案）

- 一直都會.....1
- 大部分時間會.....2
- 有時候會.....3
- 很少會.....4
- 從不會.....5

11.下列各個陳述對您來說有多正確？(每行請僅圈選一項答案)

	完全正確	大部分正確	不知道	大部分不正確	完全不正確
a.我好像比別人較容易生病	1	2	3	4	5
b.和任何一個我認識的人來 比，我和他們一樣健康。	1	2	3	4	5
c.我想我的健康會越來越壞	1	2	3	4	5
d.我的健康狀況好得很	1	2	3	4	5

英文摘要

Topic :

Clinical randomized double-blind study on the complementary effects of Chinese herbal formula (SHY JIUN TZYY TANG) in colorectal cancer patients treated with chemotherapy

Background:

Colorectal cancer is an important disease. In Taiwan, it has been the third of cancer incidence and mortality rate since 1994, and the numbers of cancer patients has been increasing year by year. The main treatment of colorectal cancer is surgery. Then, patients with pathologic stage III, stage IV, and some high risk groups in stage II are treated with adjuvant chemotherapy. But these drugs do not have high selective specificity. These drugs damage the normal cells and cause injuries at the same time when destroy the cancer cells. The pharmacological reactions decreased the human immune function and affected the life quality of these patients.

Some Chinese herbal formulas, such as the Chinese herbal formula (SHY JIUN TZYY TANG) have improvement of the human immune function were confirmed by many researches. The purpose of our study is to evaluate the alternative treatment by using the Chinese herbal formula in colorectal cancer patients treated with chemotherapy. We hope patients can

benefit from the complementary and alternative treatment and can decrease the side effects caused by chemotherapy.

Methods :

In the study, colorectal cancer patients post-operatively treated with chemotherapy was enrolled, and double-blindly divided to two groups: Chinese herbal formula group and placebo group. Chinese herbal formula (SHY JIUN TZYY TANG) and placebo were taken for 1 month. We evaluated these patients every two weeks, using the “Common Terminology Criteria for Adverse Events” which designed by National Cancer Institutes (NCI) for the toxicity evaluation and laboratory data(including: blood cell counts, liver function and renal function) were recorded. SF-36 questionnaire was used to evaluate the quality of life. All data were recorded and analyzed .

Results :

There were 10 patients in the Chinese herbal formula group and 7 in the placebo group. In the aspect of blood cell counts (including white blood cell counts, hemoglobin, and platelet) variation, there was no significant statistically difference in both groups. In the aspect of hepatic and renal function, there was also no significant statistically difference in both groups. For the evaluation of the toxicity of chemotherapy, the number of patient

decreased in the Grade 3~4 in both groups; however, in Grade 1~2, the number only decreased in the Chinese herbal formula group, but the phenomenon was not found in placebo group. In the life quality of patient, using the SF-36 questionnaire, the mental health score increased, and there was significant statistically difference ($p=0.012$), while the score in the Mental Component Scale was also increased ($p=0.017$).

Conclusions :

Using of Chinese herbal formula (SHY JIUN TZYY TANG) in treating colorectal cancer patients accepting chemotherapy decreased the toxicity of chemotherapy, promoted patient's quality of life and offered an alternative way in cancer treatment. However, due to various kinds of chemotherapy drug and patient's cooperation and acceptance, we need more, large and serious clinical trial to confirm our theory.

Key words : Chinese herbal formula 、 SHY JIUN TZYY TANG 、 Colorectal cancer 、 Chemotherapy

個人簡歷

柯道維

生日： 西元 1973 年 9 月 5 日

學歷： 中國醫藥大學畢業(September 1992-June 1999)

中國醫藥大學中西醫研究所碩士班(September 2006-June 2008)

醫學訓練：

財團法人彰化基督教醫院 外科住院醫師 (April 2001- June 2005)

財團法人彰化基督教醫院 外科住院總醫師、

大腸直腸外科住院醫師、總醫師 (July 2005- June 2006)

財團法人彰化基督教醫院 大腸直腸外科研究醫師

(July 2006- June 2007)

員生醫院 (財團法人彰化基督教醫院合作醫院) 大腸直腸外科醫師

(July 2007-)

現任：

中華民國大腸直腸外科醫學會會員

中華民國外科醫學會專科醫師

中華民國超音波醫學會會員

中華民國癌症醫學會會員