

201015047A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

多施設共同研究：

機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の
科学的エビデンスを創出するための
多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 秀 和

平成23(2011)年5月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

多施設共同研究：

機能性ディスペプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の
科学的エビデンスを創出するための
多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 秀 和

平成23(2011)年5月

目 次

I. 総括研究報告

- 多施設共同研究：機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 ----- 1
- 鈴木秀和
(資料) 1.研究計画の流れ図 2.臨床研究実施計画書

II. 分担研究報告

1. 多施設共同研究：機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 ----- 27
- 日比 紀文
2. 多施設共同研究：機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 ----- 30
- 佐藤 裕史
3. 多施設共同研究：機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 ----- 32
- 武林 亨
4. 多施設共同研究：機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 ----- 37
- 三浦 総一郎
5. 多施設共同研究：機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 ----- 40
- 城 卓志
6. 多施設共同研究：機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 ----- 43
- 上村 直実
7. 多施設共同研究：機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 ----- 46
- 春日井 邦夫

8. 多施設共同研究：機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験	-----	50
田中 伸		
9. 多施設共同研究：機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験	-----	52
西澤 俊宏		
10. 多施設共同研究：機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験	-----	55
細田 洋司		
11. 多施設共同研究：機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験	-----	58
友次 直輝		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	61
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	79
-----------------	-------	----

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
(総括・分担)研究報告書

機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的
エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験

研究代表者 鈴木 秀和 慶應義塾大学医学部内科学(消化器) 准教授

研究要旨:

機能性ディスぺプシア(functional dyspepsia:FD)の治療には、酸分泌抑制薬、消化管運動改善薬などが用いられることが多いが、明確な治療体系はいまだ確立されていない。欧米では、プロトンポンプ阻害薬(PPI)の有効性が確認されているものの、胃食道逆流症の混在や半数以上にのぼる PPI 抵抗性のディスぺプシア患者の存在などが問題である。漢方薬の一つ、六君子湯は、FD 患者において、胃排出を有意に亢進させ、上腹部愁訴を有意に改善し、術後の上腹部愁訴や胃運動機能障害も改善させること、六君子湯の成分が 5HT_{2B} 受容体拮抗作用を介して摂食亢進ホルモンである活性型グレリンの血中濃度を高め、抗がん剤による摂食低下を改善させることが示された。最近、研究代表者らは、本邦の漢方薬の消化管疾患における基礎的、臨床的報告のシステムティックレビューを行い、特に機能性消化管障害領域で六君子湯の有効性を示す報告が多いものの、大規模無作為化プラセボ対照比較試験での証明がないことを指摘した。本研究では、六君子湯の FD における、さらには、PPI 抵抗性 FD における効果を検討する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を行ない、FD 治療における本薬の有効性、安全性と FD 治療における位置付けを検討することを目的とする。平成 22 年度は、まず、六君子湯の FD における有効性、安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を企画し、プラセボ薬の製造や参加施設の体制整備を完了し、臨床試験の被験者登録を開始した。

【研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属機関における職名】

分担者氏名	所属研究機関名	職名
日比紀文	慶應義塾大学医学部 内科学(消化器)	教授
佐藤裕史	慶應義塾大学医学部 クリニカルリサーチセンター	センター長・ 教授
武林 亨	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学	教授
三浦総一郎	防衛医科大学校内科学	教授
城 卓志	名古屋市立大学大院消化 器・代謝内科学	教授
上村直実	国立国際医療研究 センター国府台病院	病院 長
春日井邦夫	愛知医科大学内科学 講座・消化器内科	教授
田中 伸	独立行政法人国立病院機 構・東京医療センター	部長
西澤俊宏	独立行政法人国立病院機 構・東京医療センター・臨 床研究センター	医員
細田洋司	独立行政法人国立循環器 病研究センター研究所・再 生医療部	室長
友次直輝	慶應義塾大学医学部 クリニカルリサーチセンター	特別 研究 助教

A. 研究目的

上部消化管内視鏡検査で器質的疾患を認めないにもかかわらず、6か月以上前から心窩部痛、心窩部灼熱感、辛いと感じる食後のもたれ感、早期飽満感のいずれかの症状があり、近々の3か月間も同症状を呈する機能性ディスペプシア(Functional dyspepsia:FD)の治療には、酸分泌抑制薬、消化管運動機能改善薬などが用いられることが多いが、実際には明確な治療体系は確立されていない。漢方薬の一つ、六君子湯は、FD患者において、胃排出を有意に亢進させ、上腹部愁訴を有意に改善し(*Aliment. Pharmacol. Ther.* 7:459, 1993)、術後の上腹部愁訴や胃運動機能障害も改善させること(*Pediatr. Surg. Int.* 19:760, 2004)、六君子湯成分が5HT_{2B}受容体拮抗作用を介して摂食亢進ホルモンである活性型グレリンの血漿中濃度を高め、抗がん剤による摂食低下を改善させることが示された(*Gastroenterology* 134:2004, 2008)。最近、研究

代表者らは、本邦の漢方薬の消化管疾患における基礎的、臨床的報告のシステマティックレビューを行い、特に機能性消化管障害(FGIDs)領域で六君子湯の有効性を示す報告が多いものの、エビデンスとして十分に採用可能な大規模無作為化プラセボ対照比較試験のデータがないことを指摘した(Suzuki et al. *Neurogastroenterol. Motil.* 21:688, 2009)。本研究では、六君子湯のFD及びプロトンポンプ阻害薬(PPI)抵抗性FDにおける効果を検討する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を行ない、FD治療における本薬の有効性、安全性とFD治療における位置付けを検討することを目的とする。

B. 研究方法

六君子湯のプラセボ作製について

株)ツムラの六君子湯 2.5g 包と概観(形状、色)が同じプラセボ粉末を、GMP管理下で株)ツムラに製造委託した。使用原料の受け入れ検査記録、プラセボ製造の製剤処方、製造・出荷記録については研究事務局(慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター)で管理・保管した。

臨床試験の実施体制の整備

研究代表者が研究分担者と連絡をとり、研究分担者施設あるいはその関連施設に研究参加の募集を行った。研究参加施設を確定した後に、本研究計画について当該施設の倫理委員会への申請を依頼した。

臨床試験 1「機能性ディスペプシア(FD)に対する六君子湯の多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験」のプロトコル確定

FDに対する六君子湯の効果・安全性を検討する「臨床試験 1」のプロトコルを確定した。対象は、ディスペプシア症状(心窩部痛、心窩部灼熱感、辛いと感じる食後のもたれ感、早期飽満感の少なくともいずれか)を呈し、上部消化管内視鏡検査で器質的疾患を認めず、Rome III 基準を満たす20歳以上、中等症以上の同意取得が可能なFD患者(計430例)とした。この対象症例数の算出根拠として、uninvestigated FD患者を対象とした研究(*Am. J. Gastroenterol.* 100:1477, 2005)の症状改善率(ITT)がプラセボ群で23.3%、H₂受容体拮抗薬で36.0%、PPI群で51.1%であったことから、六君子湯での検討はないが、有効性をみるには、H₂受容体拮抗薬群と同等のレベ

ルと仮定して、六君子湯群の症状改善率を36.0%に設定し、 α エラーを0.05、 β エラーを0.20 (検出力0.80)とした結果、プラセボ群 202 例、六君子湯群 202 例、計 404 例が必要と考えられた。ここから脱落例などを考慮し、プラセボ群 215 例、六君子湯群 215 例、計 430 例と設定した。

【実施方法】

参加同意の時点で採血し、抗 *H. pylori* IgG 抗体価及び血漿グレリン値を測定し、六君子湯或いはプラセボ 2.5g 包を1日3回、毎食前に8週間、経口投与する。主要評価項目は、GPA(global patient assessment)スコアによる投与8週後のGPA改善率とし、副次評価項目として、GSRSスコアの投与前後における変化率およびディスペプシア症状の改善率、Rome III 基準による食後愁訴症候群と心窩部痛症候群の2症候群毎の効果、*H. pylori* 陽性・陰性での効果、血漿グレリン値(総グレリン及び活性型グレリン)の変化とした。

臨床試験 2「PPI 抵抗性機能性ディスペプシア(FD)に対する六君子湯の多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験」

PPI 抵抗性 FD に対する六君子湯の効果・安全性を検討する「臨床試験 2」のプロトコールを確定した。250 例の FD 患者に同意を得て、最初の4週間は、オメプラゾール 10mg を投与し、その後、非有効例を無作為化割付する。この対象症例数の算出根拠として、PPI 抵抗性 FD のみを対象とするために、プラセボ効果が 1/3 減少、つまり、プラセボ群の有効率を 15.6%とし、 α エラーを0.05、 β エラーを0.20で計算すると、プラセボ群 81 例、六君子湯群 81 例、計 162 例が必要となる。脱落例などを考慮し、プラセボ群 90 例、六君子湯群 90 例、計 180 例と設定した。

【実施方法】

参加に同意し、オメプラゾール 10mg の投与4週間後にPPI抵抗例として無作為化割付された時点で、採血し、抗 *H. pylori* IgG 抗体価及び血漿グレリン値を測定し、六君子湯或いはプラセボ 2.5g 包を1日3回、毎食前に8週間、経口投与する。主要評価項目は、GPA(global patient assessment)スコアによる投与8週後のGPA改善率とし、副次評価項目として、GSRSスコアの投

与前後における変化率およびディスペプシア症状の改善率、Rome III 基準による食後愁訴症候群と心窩部痛症候群の2症候群毎の効果、*H. pylori* 陽性・陰性での効果、血漿グレリン値(総グレリン、活性型グレリン)の変化とした。

C. 研究結果

臨床試験登録

本試験計画は、臨床試験登録システムに登録(Clinical Trials Registration ID: UMIN 000003954)した。

六君子湯のプラセボ作製について

市場に流通している株)ツムラの六君子湯 2.5g 包と概観(大きさ、色)が同じプラセボ粉末を、株式会社ツムラに委託し、GMP 管理下で製造した(平成22年12月27日納品)。プラセボ製造に使用した、原料の受け入れ検査記録、製剤処方、製造・出荷記録は研究事務局(慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター)にて管理・保管した。

臨床試験の実施体制の整備

【効果安全性評価委員会】

研究継続の適否、有害事象等の評価または計画変更について審議する「効果安全性評価委員会」(委員長 慶應義塾大学医学部漢方医学センター長、相磯貞和教授)を設置した。

【研究参加施設】

研究参加施設として、下表(登録順)の39施設を登録した。このうち、25施設では既に倫理委員会の承認が得られており、残りの13施設が申請中、1施設が申請前である。

施設名	施設責任医
慶應義塾大学	鈴木秀和
防衛医科大学校	三浦総一郎
名古屋市立大学	城 卓志
愛知医科大学	春日井邦夫
独立行政法人国立国際医療研究センター国府台病院	上村直実
国立病院機構東京医療センター	西澤俊宏
済生会中央病院	岩崎栄典
つづきクリニック	都築義和

佐野厚生総合病院	岡村幸重
共済立川病院	宮澤正治
永寿総合病院	吉田英雄
横浜南共済病院	洲崎文男
医療法人社団 優 やごうクリニック	矢郷祐三
東京駅センタービルクリニック	福島康之
医療法人香徳会 メイトウホスピタル	加藤公彦
宏和会 あさい病院	日比野清富
十倉佳史胃腸内科クリニック	十倉佳史
医療法人忠恕会 小林内科	小林邦生
けいゆう病院	永田博司
埼玉社会保険病院	吉田武史
横浜市立市民病院	小松弘一
北里研究所病院	芹澤 宏
東京歯科大学市川総合病院	西田次郎
田代内科クリニック	田代博一
荻窪胃腸クリニック	森三樹二
中溝クリニック	中溝裕雅
ゆりクリニック	山本さゆり
医療法人 HGI はやし消化器 内科クリニック	林 勝男
国立国際医療研究センター 病院	後藤田卓志
埼玉医科大学	今枝博之
早川医院	早川俊彦
ハッピー胃腸クリニック	豊田英樹
あだちクリニック	安達 啓
岩田内科医院	岩田章裕
奥田内科クリニック	奥田宣明
高橋ファミリークリニック	高橋信雄
亀谷内科クリニック	亀谷宜隆
京都府立医科大学	内藤裕二

臨床試験 1「機能性ディスぺプシア(FD)に対する六君子湯の多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験」のプロトコール確定

臨床試験 1

【登録期間】平成 23 年 2 月 25 日から平成 24 年 1 月 31 日

【観察期間】平成 23 年 2 月 25 日から平成 24 年 3 月 31 日

【対象】ディスぺプシア症状(心窩部痛、心窩部灼熱感、辛いと感じる食後のもたれ感、早期飽満感の少なくともいずれか)を呈し、上部消化管内視鏡検査で器質的疾患を認めず、Rome III 基準を満たす 20 歳以上、中等症以上の同意取得が可能な FD 患者(計 430 例)とした。

【無作為化割付】

研究事務局(慶應義塾大学医学部臨床リサーチセンター 佐藤裕史・友次直輝が株)ツムラより購入した実薬、プラセボ薬(既に平成 22 年度に作製済)を、株)イーピーエスに委託し、無作為化割付とキー管理を行い、各参加施設に送付した。各参加施設には患者の個人情報伝達しない。

【実施計画】Rome III 基準に合致する FD 患者をデジタルツールでの説明後、研究協力を依頼し、同意を得る。参加同意時点で採血し、抗 *H. pylori* IgG 抗体価(株)SRL にて測定)及び血漿グレリン値(研究分担者 細田洋司が国立循環器病研究センター研究所で測定)を測定する。研究参加者を 2 群(六君子湯群、プラセボ群)に無作為化割付し、1 群は、六君子湯 2.5g 包、もう 1 群はプラセボ 2.5g 包を 1 日 3 回、毎食前に内服する。投与期間はそれぞれ 8 週間で、4、8 週目に受診する。

【主要評価項目】

- ・GPA(global patient assessment)スコアによる投与 8 週後の改善率

【副次評価項目】

- ・GSRs スコアの投与前後における変化率およびディスぺプシア症状の改善率
- ・Rome III 基準による食後愁訴症候群と心窩部痛症候群の 2 症候群毎の効果
- ・*H. pylori* 陽性・陰性での効果
- ・血漿グレリン値(総グレリン、活性型グレリン)の変化

臨床試験 2「PPI 抵抗性機能性ディスぺプシア(FD)に対する六君子湯の多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験」

【登録期間】平成 23 年 10 月 1 日から平成 24 年 9 月 30 日

【観察期間】平成 23 年 10 月 1 日から平成 24 年 11 月 30 日

【対象】ディスぺプシア症状(心窩部痛、心窩部灼熱感、辛いと感じる食後のもたれ感、早期飽満感の少なくともいずれか)を呈し、上部消化管内視鏡検査で器質的疾患を認めず、Rome III 基準

を満たす 20 歳以上、中等症以上の同意取得が可能な FD 患者で PPI 治療に抵抗性であった患者(計 180 例)とする。

【実施計画】 250 例の FD 患者に同意を得て、最初の 4 週間は、オメプラゾール 10mg を投与し、その後、オメプラゾール治療に非有効例のみを 2 群(六君子湯群、プラセボ群)に無作為化割付する。つまり、1 群は、六君子湯 2.5g 包、もう 1 群はプラセボ 2.5g 包を 1 日 3 回、毎食前に内服する。投与期間はそれぞれ 8 週間で、4、8 週目に受診する。平成 23 年度中に研究キックオフ会議(参加施設向けプロトコル説明会)を開催する予定である。

【主要評価項目】

・GPA(global patient assessment)スコアによる投与 8 週後の改善率

【副次評価項目】

・GSRS スコアの投与前後における変化率およびディスペプシア症状の改善率
・Rome III 基準による食後愁訴症候群と心窩部痛症候群の 2 症候群毎の効果
・*H. pylori* 陽性・陰性での効果
・血漿グレリン値(総グレリン、活性型グレリン)の変化

【臨床研究保険】

本臨床試験のプロトコルについて、平成 22 年 8 月 4 日に、臨床研究保険(損保ジャパン、代理店:臨床研究カイトー)に加入した。

臨床研究1キックオフ会議(研究プロトコル検討会)及び参加施設説明会の開催

東京会議:平成 22 年 12 月 18 日に慶應義塾大学病院新棟 11 階中会議室(東京都新宿区信濃町 35)にて第 1 回臨床研究1キックオフ会議(研究プロトコル検討会)及び参加施設説明会を開催した。研究代表者、分担者と関東地区の 14 施設から 31 人が参加した。

名古屋会議:平成 23 年 1 月 29 日に名古屋市立大学病院 4 階第 1 会議室(愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 番地)にて第 2 回参加施設説明会を開催した。研究代表者、分担者と中京地

区の 7 施設から 18 人が参加した。

被験者説明用デジタルコンテンツ開発

被験者(研究参加者)が FD の概念を理解し、本臨床試験の内容を理解しやすくするため、自らが直接触れて内容を確認できるデジタルコンテンツを開発した。デジタルコンテンツについて、研究代表者が草案し、動画は、(株)桜映画社に、iPad などの情報端末のアプリの開発は、(株)ファーマメディカルソリューションズに委託して作製した。また、登録条件の有無を評価するため、ホームページ上で、被験者自らが、あるいはコーディネーターの補助の下に、入力して確認できるシステムを開発した。

FD に関する説明用パンフレット、臨床試験周知用のポスター・チラシの作成

機能性ディスペプシアの疾患概念の普及と啓発を目的として、研究代表者が監修代表となり、分担者とともに、イラストを入れた平易な疾患説明用パンフレットを監修した。また、臨床試験周知用(被験者リクルート用)のポスター及びチラシを作成した。

被験者リクルート広告

被験者を募集するためのポスター及びチラシ作成を行い、研究参加施設で掲示するとともに、各連携医療機関を中心に郵送配布し、広告を依頼した。なお、新聞紙面で被験者公募広告を掲載した(平成 23 年 3 月 9 日、産経新聞;平成 23 年 3 月 11 日、読売新聞;平成 23 年 3 月 30 日、朝日新聞、毎日新聞)。

研究成果等普及啓発事業

平成 22 年 12 月 18 日には、研究成果等普及啓発事業として、市民公開講座「機能性ディスペプシアの診断と治療- 胃カメラで異常がないのに症状のある方へ -」を慶應義塾大学医学部北里記念図書館 2 階北里講堂(東京都新宿区信濃町 35)で開催し、90 名の市民(国民)に本疾患の概念と診断治療についての啓発を行った。当日は作成した機能性ディスペプシアに関する説明用パンフレットを配布し、幅広い理解をえる契機をえた。

D. 考察

本試験の成果は、六君子湯の有効性及び安全

性について、今後、FDのガイドラインを作成する上での有力な基盤データを提供すると考えられる。実際、FDの診療現場では、慢性胃炎や胃食道逆流症との診断の下に、酸分泌抑制薬、消化管運動改善薬、抗うつ薬等が、順不同かつ混在され、長期にわたって処方されることが多く、慢性機転をとるために、その薬物にかかる医療コストも莫大なものとなる。また、本疾患は、就労年齢層での生活の質(QOL)を低下させることから、就業に多大な影響を与えるため、その社会的経済的損失も莫大なものになると思われる。本試験により、FDにおける科学的エビデンスが確立できれば、「慢性胃炎」で代表されてきた、従来の曖昧な診断名から独立してFDを診断名として独立させ、乱立するFDの治療の現状を体系化する契機となり、その地域医療への浸透により、慢性的かつ不必要な胃薬処方が減るとも考えられる。さらに、本邦独自の漢方薬のグローバル化を推進し、かつ国内でも3,000万人以上が関与するFD治療として、広く国民の健康に寄与することになると考える。

E. 結論

本臨床試験は、臨床試験1について、平成23年2月から患者登録が開始され、徐々に被験者登録が進行中である。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Asakura, K., Saito, Y., Hirata, K., Takebayashi, T., Hibi, T. Gallstones increase the prevalence of Barrett's esophagus. **J. Gastroenterol.** 45(2):171-8,2010
2. Suzuk, S., **Suzuki, H.**, Horiguchi, K., Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Takagi, T., Shimojima, N., Hibi, T. Delayed gastric emptying and disruption of the interstitial cells of Cajal network after gastric ischemia and reperfusion. **Neurogastroenterol. Motil.** 22(5):585-593, e126, 2010.
3. **Suzuki, H.** Post-infectious functional dyspepsia - a novel disease entity among functional GI disorders - Relation to *H. pylori* infection? **J. Neurogastroenterol. Motil.** 16(1):97-98, 2010.
4. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Nishizawa, T., Hibi, T. Homology model of the DNA gyrase enzyme of *Helicobacter pylori*, a target of quinolone-based eradication therapy. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 25(s1):S7-10, 2010.
5. Hirata, K., **Suzuki, H.**, Nishizawa, T., Tsugawa, H., Muraoka, H., Saito, Y., Matsuzaki, J., Hibi, T. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 25(s1):S75-79, 2010.
6. **Suzuki, H.**, Hibi, T. Acotiamide (Z-338) as a possible candidate for the treatment of functional dyspepsia. **Neurogastroenterol. Motil.** 22(6):595-599, 2010.
7. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Minegishi, Y., Sugai, E., Tsugawa, H., Yasui, M., Hibi, T. Acid suppression by proton pump inhibitors enhances aquaporin-4 and *knq1* expression in gastric fundic parietal cells in mouse. **Dig. Dis. Sci.** 55(12):3339-3348, 2010.
8. Suzuki, M., **Suzuki, H.**, Minegishi, Y., Ito, K., Nishizawa, T., Hibi, T. *H. pylori* -eradication therapy increases RUNX3 expression in the glandular epithelial cells in enlarged-fold gastritis. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 46(3):259-264, 2010.
9. **Suzuki, H.**, Nishizawa, T., Hibi, T. *Helicobacter pylori* eradication therapy. **Future Microbiol.** 5(4):639-648, 2010.
10. Imaeda, H., Hosoe, N., Kashiwagi, K., Ida, Y., Saito, Y., **Suzuki, H.**, Aiura, K., Ogata, H., Kumai, K., Hibi, T. Autofluorescence videoendoscopy system using the SAFE-3000 for assessing superficial gastric neoplasia. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 25(4):706-711, 2010.
11. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Iwasaki, E., Yokoyama, H., Sugino, Y., Hibi, T. Serum lipid levels are positively associated with non-erosive reflux disease, but not with functional heartburn. **Neurogastroenterol. Motil.** 22(9):965-970, e251,2010.
12. Yaguchi, T., Imaeda, H., Kizaki, M., Hosoe, N., **Suzuki, H.**, Ogata, H., Iwao, Y., Kameyama, K., Hibi, T. Partial regression of duodenal lesions of intestinal follicular lymphoma after antibiotic treatment. **Dig. Endosc.** 22:316-318, 2010.
13. Imaeda, H., Hosoe, N., Nakamizo, H., Kashiwagi, K., **Suzuki, H.**, Saito, Y., Sukanuma, K., Ida, Y., Matsuzaki, J., Iwasaki, E., Iwao, Y., Ogata, H., Hibi, T. Clinical results of observation of the upper gastrointestinal tract by transgastrostomic endoscopy using an ultrathin endoscope. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 25(12):1850-1854, 2010.

- 晴彦, 日比紀文. 胃腫瘍性病変におけるマイクロRNA 発現プロファイルの有用性. 第 107 回日本内科学会講演会 東京, 2010 年 4 月 9 日.
14. Tsugawa, H., **Suzuki, H.**, Satoh, K., Hirata, K., Matsuzaki, J., Saito, Y., Suematsu, M., Hibi, T. Two amino acids mutation of Ferric uptake regulator (Fur) determines *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole. **Antioxid. Redox Signal.** 14(1):15-23, 2011.
 15. Saito, Y., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Suzuki, S., Matsuzaki, J., Hirata, K., Hibi, T. Dysfunctional gastric emptying with downregulation of muscle-specific microRNAs in *Helicobacter pylori*-infected mice. **Gastroenterology** 140(1):189-198, 2011.
 16. Tsugawa, H., **Suzuki, H.**, Muraoka, H., Ikeda, F., Hirata, K., Matsuzaki, J., Saito, Y., Hibi, T. Enhanced bacterial efflux system is the first step to the development of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. **Biochem. Biophys. Res. Com.** 404(2):656-60, 2011.
 17. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Asakura, K., Saito, Y., Hirata, K., Takebayashi, T., Hibi, T. Etiological difference between ultrashort-segment Barrett's esophagus and short-segment Barrett's esophagus in Japan. **J. Gastroenterol.** 46(3):332-8, 2011.
 18. **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Hibi, T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 48(2):122-125, 2011.
 19. **Suzuki, H.**, Nishizawa, T., Hibi, T. Can *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia? **J. Gastroenterol. Hepatol.** 26(s3):42-45, 2011.
 20. **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Hibi, T. What is the difference between *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia and functional dyspepsia? **J. Neurogastroenterol. Motil.** 17(2): 124-130
 21. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Muraoka, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Ikeda, F., Takahashi, M., Hibi, T. Enhancement of amoxicillin resistance after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication. **Antimicrob. Agent Chemother.** 55(6):3012-3014, 2011.
 22. **Suzuki, H.**, Okada, S., Hibi, T. Proton pump inhibitors for the treatment of functional dyspepsia. **Ther. Adv. Gastroenterol.** (in press).
2. 学会発表
1. 齊藤義正, **鈴木秀和**, 今枝博之, 松崎潤太郎, 平田賢郎, 細江直樹, 別所理恵子, 井田陽介, 緒方
 2. 松崎潤太郎, **鈴木秀和**, 岩崎栄典, 杉野吉則, 横山裕一, 日比紀文. 胃食道逆流症における性差および生活習慣指標の関連. 第 96 回日本消化器病学会総会 新潟, 2010 年 4 月 22 日.
 3. 齊藤義正, **鈴木秀和**, 日比紀文. マイクロ RNA を介した胃癌に対するエピジェネティック治療. シンポジウム 5 「消化器癌に対する分子標的治療の現状」 第 96 回日本消化器病学会総会 新潟, 2010 年 4 月 23 日.
 4. **Suzuki, H.(invited)**: Gastric Cancer Screening in Japanese. **ASGE Clinical Symposium "Indications for Diverse Populations in Endoscopy" Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 5. Saito, Y., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Imaeda, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Hosoe, N., Nakamura, M., Hibi T. : Overexpression of *miR-142-5p* and *miR-155* and suppression of tumor protein 53-induced nuclear protein 1 in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. **AGA Research Forum "Gastric Cancer: Biology, Diagnosis & Treatment" Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 6. Saito, Y., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Suzuki, S., Matsuzaki, J., Hirata, K., Hibi T. : Chronic infection with *Helicobacter pylori* induces downregulation of muscle-specific microRNAs and smooth muscle hypertrophy of the mouse stomach. **AGA Research Forum "Manipulation of Host Responses by *H. pylori*" Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 7. Tsugawa, H., **Suzuki, H.**, Muraoka, H., Suzuki, S., Hirata, K., Matsuzaki, J., Saito, Y., Hibi T. : Induction of *H. pylori* resistance to metronidazole through enhanced expression of a bacterial efflux pump. **AGA Research Forum "Clinical Dilemmas in the Treatment of *Helicobacter pylori*" Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 8. Tominaga, K., **Suzuki, H.**, Umegaki, E., Kusunoki, H., Tomotsugu, N., Higuchi, K., Haruma, K., Hibi, T., Arakawa, T. : Rabeprazole improves the symptoms of functional dyspepsia – a double-blind randomized placebo-controlled multi-center trial in Japan: The CAESAR Study. **AGA Research Forum "Dyspepsia and GERD: Clinical and Physiological Aspects" Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 9. Tsugawa, H., **Suzuki, H.**, Suzuki, S., Hirata, K.,

- Matsuzaki, J., Saito, Y., Hibi T. : The role of the Ferric uptake regulator (Fur) in *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole. **AGA Topic Forum “Microbial Factors that mediate *H. pylori* Pathogenesis” Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
10. Takahashi, T., **Suzuki, H.**, Tsuchimoto, K., Okano, H., Hibi, T. : Splicing variant specific m-Numb expression by Musashi-1 in regenerating gastric mucosa. **AGA Research Forum “Mediators of Gastrointestinal Mucosal Injury and Restitution”**, **Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 11. Mizukami, T., **Suzuki, H.**, Hibi T. : Classification and treatment of irritable bowel syndrome (IBS) based on colonoscopy abnormal bowel motility type and abnormal bowel morphology type. **Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 12. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Saito, Y., Tsugawa, H., Hirata, K., Hibi T. : Caudal-related homeobox 2 (Cdx2) suppresses stratification of esophageal squamous epithelial cells by down-regulating *microRNA-221/222*. **Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 13. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Iwasaki, E., Sugino, Y., Yokoyama, H., Hibi T. : Dyslipidemia is a risk factor for NERD, but not for functional heartburn. **Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 14. **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Asakura, K., Fukushima, Y., Takebayashi, T., Hibi T. : High prevalence of lower gastrointestinal (GI) symptoms in functional dyspepsia: a factor and cluster analysis in the general population. **Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 15. **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Nishizawa, T., Saito, Y., Hirata, K., Tsugawa, H., Muraoka, H., Hibi T. : Sitafloxacin-based third-line eradication of *H. pylori*. **Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 16. Suzuki, S., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Kase, Y., Hibi T. : Impaired heme oxygenase-1 induction in the gastric antrum of streptozotocin-induced diabetic rats. **Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 17. Hirata, K., Saito, Y., **Suzuki, H.**, Imaeda, H., Matsuzaki, J., Hibi T. : Increased Expression of microRNA-21 is an Early Event in Human Gastric Carcinogenesis. **Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 18. Suzuki, S., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Hosoda, H., Kangawa, K., Kase, Y., Hibi T. : Transient gastroparesis and reduced ghrelin after gastric ischemia and reperfusion. **Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 19. Saito, Y., **Suzuki, H.**, Imaeda, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Tsugawa, H., Hosoe, N., Hibi T. : Downregulation of the tumor suppressor *microRNA-29c* plays a critical role in the progression of human gastric cancer. **Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 20. Ikura, A., Saito, Y., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Hibi T. : *microRNA-21* plays a critical role in *Helicobacter pylori*-associated gastric cancer by suppressing *BTG2*. **Digestive Disease Week 2010**, May, 2010 年, New Orleans, USA.
 21. 井田陽介, 今枝博之, 細江直樹, 別所理恵子, 中村恵理子, 齋藤義正, **鈴木秀和**, 和田則仁, 竹内裕也, 才川義朗, 岩男泰, 緒方晴彦, 北川雄光, 日比紀文. 当院での超高齢者における胃 ESD の検討. 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会 東京, 2010 年 5 月 14 日.
 22. 別所理恵子, 今枝博之, 細江直樹, 井田陽介, 山岸由幸, 海老沼浩利, 久松理一, 岡本晋, 齋藤義正, **鈴木秀和**, 橋本統, 松本賢治, 尾原秀明, 相浦浩一, 齋藤英胤, 岩男泰, 緒方晴彦, 加藤眞三, 北川雄光, 日比紀文. 当院における小腸静脈瘤治療の検討. 第 90 回日本消化器内視鏡学会関東地方会 東京, 2010 年 6 月 11 日.
 23. 碓井真吾, 中村公子, 細江直樹, 齋藤義正, 山岸由幸, 海老沼浩利, 岡本晋, **鈴木秀和**, 今枝博之, 齋藤英胤, 日比紀文, 橋本志歩, 金 善恵, 峰岸一博, 中塚誠之, 橋本統. 食道静脈瘤破裂した妊娠 25 週の妊婦に対し静脈瘤結紮術を行い, 妊娠 30 週で帝王切開術を施行した 1 例. 第 90 回日本消化器内視鏡学会関東地方会 東京, 2010 年 6 月 11 日.
 24. **Suzuki, H. (invited)**, Suzuki, S., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Saito, Y., Hirata, K., Fukuhara, S., Miyazawa, M., Suzuki, M., Hibi, T. : Nitric oxide involvement in gastric disorders. **Symposium SP-04 “Nitrosative stress in the gastrointestinal tract”, The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide**, June 15th, 2010 年, Kyoto, Japan.
 25. 松崎潤太郎, **鈴木秀和**, 津川仁, 齋藤義正, 村岡宏江, 平田賢郎, 福原誠一郎, 西澤俊宏, 鈴木雅之, 日比紀文. シタフロキサシン含有 *H. pylori* 三次除菌療法. シンポジウム 2 「*H. pylori* 除菌療法の新たな展開」第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会京都, 2010 年 6 月 24 日.

26. 川上浩平、河合隆、**鈴木秀和**、西澤俊宏、永原章仁、大草敏文、伊藤慎芳、徳永健吾、松久威史、水野滋章、鈴木雅之、加藤俊二、峯徹哉、上村直美、高橋信一、榊信廣. 3 剤療法による *Helicobacter pylori* 除菌率の経年変化. 第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会京都, 2010 年 6 月 24 日。
27. 浅岡大介、永原章仁、伊藤慎芳、水野滋章、河合隆、川上浩平、徳永健吾、高橋信一、西澤俊宏、鈴木雅之、榊信廣、峯徹哉、斎藤義正、**鈴木秀和**、栗原直人、松久威史. 東京都内多施設共同調査による *Helicobacter pylori* 二次除菌成績の検討. 第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会京都, 2010 年 6 月 24 日。
28. 西澤俊宏、鈴木雅之、松久威史、伊藤慎芳、徳永健吾、水野滋章、**鈴木秀和**、栗原直人、永原章仁、加藤俊二、大草敏文、川上浩平、河合隆、峯徹哉、榊信廣、高橋信一. *Helicobacter pylori* 除菌治療の自費診療の現状-東京都多施設における共同調査結果から-. 第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会京都, 2010 年 6 月 24 日。
29. **鈴木秀和**、津川仁、斎藤義正、松崎潤太郎、平田賢郎、佐藤和恵、日比紀文. *Helicobacter pylori* 感染時の菌対宿主応答と酸化ストレス. シンポジウム 2 「酸化ストレスによる疾患メカニズム解析の新しい展開」 第 63 回日本酸化ストレス学会学術集会横浜, 2010 年 6 月 25 日。
30. 津川仁、**鈴木秀和**、平田賢郎、松崎潤太郎、斎藤義正、日比紀文. *H. pylori* の SodB (Fe-SOD) 活性発現をサポートする Ferric uptake regulator (Fur) による鉄イオン供給システム. 第 63 回日本酸化ストレス学会学術集会横浜, 2010 年 6 月 25 日。
31. **鈴木秀和**. 特別講演: 機能性消化管障害に対する漢方治療. 第 20 回日本東洋医学会関東甲信越支部神奈川県部会学術講演会・第 34 回神奈川県東洋医学会, 横浜, 2010 年 7 月 25 日。
32. 近藤文子、石橋由佳、海老沼浩利、山岸由幸、中本伸宏、中村雄二、船越信介、樋口肇、久松理一、**鈴木秀和**、金井隆典、朴沢重成、橋本統、杜ぶん林、日比紀文. 自己免疫性膵炎に合併した胃静脈瘤に対して脾動脈塞栓術を施行した C 型慢性肝炎の 1 例. 第 311 回日本消化器病学会関東支部例会東京, 2010 年 9 月 11 日。
33. Takahashi, T., **Suzuki, H.**, Tsuchimoto, K., Okano, H., Hibi, T. : Musashi-1 dependent regulation of splicing variant specific m-numb expression induces gastric mucosal regeneration. **The 1st JSGE International Topic Conference – Stem Cells in Digestive Organs-**, Sept. 25, 2010 年, Kamakura, Japan.
34. Fukuhara, S., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Saito, Y., Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., Hibi T.: Enhanced expression of aquaporin-4 and kcnq-1 in gastric parietal cells in histamine type 2 receptor (H₂R) knockout mice. **Japanese-American Association of Gastrointestinal and Ulcer-Acid Researchers (JAAGUAR) Young Investigators Forum & GI Response to Injury Conference**, Sept. 28th, 2010 年, Scottsdale, AZ, USA
35. Hirata, K., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Saito, Y., Matsuzaki, J., Fukuhara, S., Okada, S., Hibi T.: The influence of *H. pylori* infection on hepcidin dynamics. **Japanese-American Association of Gastrointestinal and Ulcer-Acid Researchers (JAAGUAR) Young Investigators Forum & GI Response to Injury Conference**, Sept. 28th, 2010 年, Scottsdale, AZ, USA
36. **Suzuki, H.**(invited speaker) : Gastric cancer development – from the aspects of sonic hedgehog and microRNAs -. **Gachon International Gastric Cancer Symposium 2010 “Milestone for the conquest of gastric cancer”**, Oct. 9, 2010 年, Incheon, Korea
37. **Suzuki, H.**(invited speaker) : Overlap of bowel symptoms with dyspeptic symptoms in web-responded population. **Seminar in TARGID, Catholic University of Leuven**, Oct. 22, 2010 年, Leuven, Belgium.
38. **Suzuki, H.**(invited speaker) : Overlap of bowel symptoms with dyspeptic symptoms in web-responded population. **Seminar in TARGID, Catholic University of Leuven**, Oct. 22, 2010 年, Leuven, Belgium.
39. **Suzuki, H.**, Saito, Y., Hirata, K., Imaeda, H., Matsuzaki, J., Fukuhara, S., Okada, S., Kanai, Y., Hibi, T. : Upregulation of oncogenic microRNA-21 followed by the downregulation of the tumor suppressor microRNA-29c in the progression of human gastric cancer. **18th United European Gastroenterology Week (UEGW2010)**, Oct. 25, 2010 年, Barcelona, Spain.
40. **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Fukushima, Y., Asakura, K., Takebayashi, T., Inadomi, J.M., Hibi, T. : Gastrointestinal (GI) symptoms in web-responded population could be assigned to three GI symptom clusters – cluster diarrhea, cluster constipation and cluster non-diarrhea, non-constipation. **18th United European Gastroenterology Week (UEGW2010)**, Oct. 25, 2010 年, Barcelona, Spain.
41. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Nishizawa, T., Saito, Y., Hirata, K., Okada, S., Fukuhara, S., Hibi, T. : Sitafloxacin-based third-line eradication of *Helicobacter pylori*. **18th United European Gastroenterology Week (UEGW2010)**, Oct. 26, 2010 年, Barcelona, Spain.

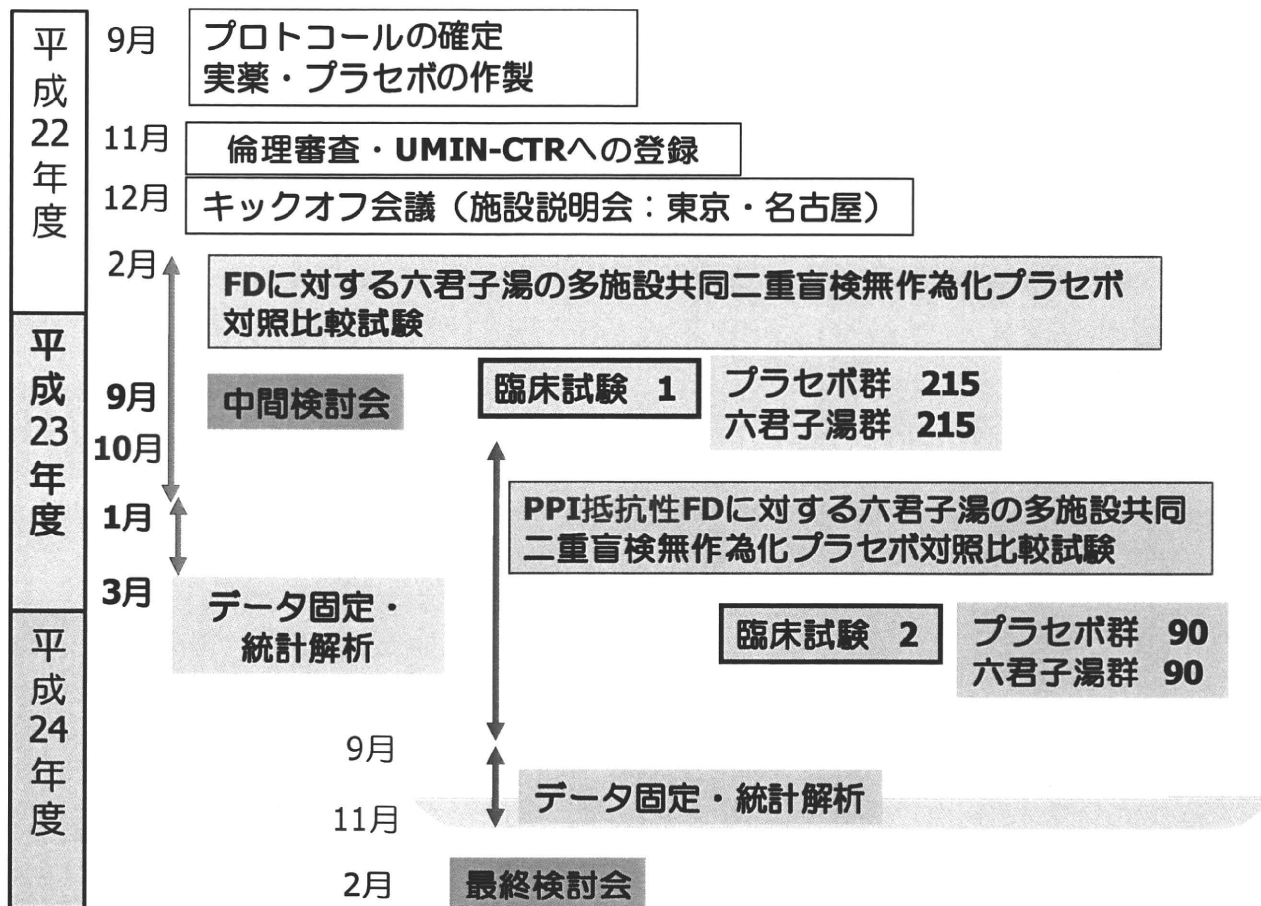
42. Saito, Y., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Hibi, T. : The selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib activates the tumor suppressor microRNA-29c in human gastric cancer. **Counterpart Session I. The 4th Japan-US Collaboration Conference in Gastroenterology (JUCC)**, November 18, 2010 年, Tokyo, Japan.
43. 平田賢郎、**鈴木秀和**、斎藤義正、津川 仁、松崎潤太郎、福原誠一郎、岡田佐知子、今枝博之、日比紀文: *miR-21* は胃発癌過程の前がん段階の早期からの発現が上昇する。 **第38回日本潰瘍学会** 大阪、2010年11月19日。
44. 福原誠一郎、**鈴木秀和**、松崎潤太郎、斎藤義正、津川 仁、平田賢郎、岡田佐知子、鈴木雅之、日比紀文: ヒスタミン2型受容体ノックアウトマウスにおける壁細胞でのアクアポリン4、KCNQ1 の発現亢進。 **第38回日本潰瘍学会** 大阪、2010年11月20日。
45. **Suzuki, H. (invited)**, Matsuzaki, J., Suzuki, S., Fukuhara, S., Hirata, K., Okada, S., Yoshimasa Saito, Y., Tsugawa, H., Hibi, T. : Luncheon Seminar Lecture: Functional dyspepsia - pathophysiology and management -. **The 1st Asian-Pacific Topic Conference**, November 27, 2010 年, Tokyo, Japan.
46. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Asakura, K., Fukushima, Y., Takebayashi, T., Hibi, T. : Enhanced dyspeptic symptoms by complication with diarrhea or constipation in patients with functional dyspepsia. **The 1st Asian-Pacific Topic Conference**, November 27, 2010 年, Tokyo, Japan
47. 木村佳代子、今枝博之、細江直樹、井田陽介、高林 馨、斎藤義正、中溝裕雅、**鈴木秀和**、井上 詠、岩男 泰、緒方晴彦、日比紀文: 胃瘻カテーテル交換時の胃瘻部位からの細径内視鏡スコープを用いた内視鏡観察の有用性。 **第91回日本消化器内視鏡学会関東地方会** 東京、2010年12月10日。
48. **鈴木秀和**、津川 仁、日比紀文. シンポジウム2: 医科臨床とフリーラジカル講演② “*Helicobacter pylori* 感染症とフリーラジカル” **第25回日本酸化ストレス学会関東支部会** 東京、2010年12月11日。
49. Tsugawa, H., **Suzuki, H.**, Hirata, K., Matsuzaki, J., Okada, S., Fukuhara, S., Saito, Y., Hibi, T. : The iron-uptake system for the antioxidant ability of *Helicobacter pylori*. **International Symposium on Free Radical Research: Contribution to Medicine** 京都、2011年1月21日。
50. **鈴木秀和**. 特別講演. *H. pylori* 感染症による酸化ストレス. **Mucosta Forum 2011** 東京、2011年1月28日。
51. **鈴木秀和**. メタボリックシンドロームと GERD. **AstraZeneca TV Symposium 2011** 「メタボリックシンドロームと消化器疾患の関係を考える」 東京、2011年2月9日。
52. 岩崎栄典、**鈴木秀和**、正岡建洋、鈴木祥子、西澤俊宏、斎藤義正、細田洋司、寒川賢治、日比紀文: グレリン動態と胃排出障害-実験動物モデルでの検討-. ワークショップ 6 「消化管ホルモンにおける新展開」 **第7回日本消化管学会** 京都、2011年2月18日。
53. 井田陽介、今枝博之、細江直樹、中村理恵子、**鈴木秀和**、岩男泰、矢作直久、緒方晴彦、北川雄光、日比紀文: 当院における早期胃癌適応拡大病変に対するESDの成績と問題点. **第7回日本消化管学会** 京都、2011年2月18日。
54. Saito, Y., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Hibi, T. : The selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib activates the tumor suppressor microRNA-29c in human gastric cancer. JGA Keynote Program. The 4th IGICS “Gastrointestinal cancers; biomarkers, screening, and prevention” **第7回日本消化管学会** 京都、2011年2月19日。
55. 津川仁、**鈴木秀和**、松崎潤太郎、平田賢郎、福原誠一郎、岡田佐和子、日比紀文: 効率的鉄獲得機構により維持された *H. pylori* の抗酸化能は、慢性感染の成立に必須である。 ワークショップ 17 「消化管疾患と酸化ストレスの新知見」 **第7回日本消化管学会** 京都、2011年2月19日。
56. **鈴木秀和**: 機能性ディスペプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験. 平成 22 年度 厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業 医療技術実用化総合研究 臨床研究推進研究成果発表会 東京、2011年2月24日。

H. 知的財産権の出願

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし

(資料 1.)

【研究計画の流れ図】



(資料 2.)

臨床研究実施計画書

**機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的
エビデンスを創出するための二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験**

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業

Clinical Trials Registration ID : UMIN000003954

Version 2.1 : 2011.4.1

1 背景

上部消化管内視鏡検査にて器質的疾患がないにもかかわらず、心窩部痛、心窩部灼熱感、食後膨満感、早期飽満感などの症状を呈する病態に対し、機能性ディスぺプシア（Functional dyspepsia：FD）という病名を用いることが提唱されている。機能性ディスぺプシアに対し、酸分泌抑制薬、消化管運動機能改善薬、中枢神経作動薬などによる薬物療法が用いられることが多いが、本疾患はプラセボ効果も強く、明確な治療体系は確立されていないのが現状である。

六君子湯は、成分が規格化された均一配合比を保持した漢方製剤であり、胃底部の適応性弛緩（貯留能を反映）や前庭部蠕動運動（排出能を反映）を改善し、小規模臨床試験では胃排出を促進すると報告されている。しかし、エビデンスとして採用可能な大規模無作為化対照比較試験のデータはない。本研究では、六君子湯のFDに対する有効性と安全性についての多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験を施行する。さらに、どのようなタイプのFD（食後愁訴症候群、心窩部痛症候群、あるいは両者；*H. pylori*陽性群、陰性群）に有効性があるかも検討する。

2 目的

六君子湯のFDに対する有効性と安全性について、プラセボを対照として比較検討する。さらに、どのようなタイプのFD（食後愁訴症候群、心窩部痛症候群、あるいは両者；*H. pylori*陽性群、陰性群）に有効性があるかについて検討する。

3 研究のデザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、群間比較試験

4 エンドポイントの定義

4.1 主要評価項目

GPA(global patient assessment)スコアによる投与8週後の改善率

4.2 副次評価項目

GSRS（Gastrointestinal Symptom Rating Scale）スコアの投与前後における変化率
ディスぺプシア症状（5段階Likertスケール）の改善率

5 目標症例数と研究実施期間

5.1 目標症例数

六君子湯群 215 例、プラセボ群 215 例：計 430 例

5.2 研究実施期間

2011年2月1日～2013年1月31日

症例登録期間：2011年2月1日～2012年3月31日

症例データ集積解析期間：2011年2月1日～2013年1月31日

6 実施場所

慶應義塾大学を中心とした、全国の共同研究機関にて実施

7 対象集団

本研究登録前に以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない機能性ディスぺプシア (Functional dyspepsia : FD) を有する患者を対象とする。

7.1 適格基準

1. RomeⅢ基準を満たす機能性ディスぺプシアである患者

【RomeⅢ基準による機能性ディスぺプシアの診断基準】

以下のディスぺプシア症状のうち1つ以上を訴える患者

- a. つらいと感じる食後のもたれ感
- b. 早期飽満感
- c. 心窩部痛
- d. 心窩部灼熱感

上部消化管内視鏡検査などにて症状を説明可能な器質的疾患がない

*6ヶ月以上前から症状があり、少なくとも最近3ヶ月間は上記診断基準を満たしていること

2. 登録前の2週間に計4日以上、5段階 Likert スケールで中等度 (3段階) 以上のディスぺプシア症状 (心窩部痛、心窩部灼熱感、食後膨満感、早期飽満感) があった患者
 3. 登録前の GSRs^{*}の「腹痛ドメイン」または「消化不良ドメイン」の平均が4点以上である患者。もしくは「腹痛ドメイン」または「消化不良ドメイン」を構成する項目の1つ以上が5点以上である患者。
 4. 年齢：20歳以上
 5. 性別：不問
 6. 入院・外来：不問
 7. 本研究の内容を口頭および文書で説明し、文書による同意が得られた患者
- ※付表4を参照のこと

7.2 除外基準

1. 胃十二指腸領域に器質的疾患 (LA 分類 Grade A 以上の逆流性食道炎、びらん性胃炎) が認められる患者
2. 胃、食道などの上部消化管手術の既往がある患者
3. 胃切除の既往がある患者
4. 暴飲・暴食、NSAIDs 服薬、急激なストレス等、症状の原因が明らかな患者
5. NSAIDs または低用量アスピリンを3ヶ月服用した際にディスぺプシア症状が生じた患者
6. 脳に器質的障害の既往を有する患者、統合失調症またはうつ病と診断された患者
7. アルコール依存または薬物依存を有する患者
8. 甲状腺機能亢進症などの重篤なホルモン異常を有する患者
9. 重篤な心・肝・腎機能障害、感染症または造血器障害を有する患者

- 10.本研究で使用使用する試験薬剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者
- 11.妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者、試験期間中に妊娠を希望する患者
- 12.過去 6 ヶ月以内に *H. pylori* 除菌治療を受けた患者
- 13.同意取得前 1 週間以内に、酸分泌抑制薬、消化管機能賦活薬、制酸薬、抗コリン薬（内視鏡検査の前処置として用いる場合を除く）、コリン作動薬、精神安定剤、抗不安薬、抗うつ薬を服用した患者
- 14.過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome : IBS）の疑いがある患者（便通に伴い上部消化器症状の程度が変動するもの）
- 15.その他、担当医師が不適当とした患者

8 登録・割付

8.1 登録の手順

施設ごとに記入した「登録票」を研究事務局に FAX する。研究事務局は症例の適格性を確認し、折り返し FAX にて症例の適格性および被験者 ID を FAX で返信する。

8.2 割付

慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンターが CRO（開発業務受託会社）に無作為割付とキー管理を委託し、各参加施設に試験薬剤を送付する。暗号化された被験者 ID と薬剤コードの対応表（割付表）は、CRO にて保管・管理する。

8.3 交絡因子に対する配慮

現在までに機能性ディスペプシアの病態における年齢、性別についての十分な検討はされていないが、この点についての交絡要因については二重盲検無作為割付について解消できると考える。

9 介入・治療内容

9.1 試験薬

六君子湯あるいはプラセボ 2.5g 包を 1 日 3 回、毎食前に経口投与する。

9.2 投与期間

8 週間

9.3 実薬およびプラセボの製造

現在流通している株式会社ツムラの六君子湯 2.5g 包と外観（大きさ、色）が同じプラセボを株式会社ツムラに製造を委託する。本プラセボは GMP 管理下で製造し、使用原料の受け入れ検査記録、プラセボ製造に用いた製剤処方、製造記録、出荷記録を研究事務局が管理・保管する。

9.4 併用禁止薬

薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤（PPI、H2 受容体拮抗剤、制酸剤、運動機能改善剤）および相互作用が予想される薬剤は併用禁止とする。

試験期間中、以下の薬剤は禁止とする。なお、合併症等の治療のため試験開始前から投与している薬剤については、用法・用量を変えないこととする。