

201114034A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 秀 和

平成24(2012)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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 秀 和

平成24(2012)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	1
鈴木秀和	

### II. 分担研究報告

1. 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	49
日比 紀文	
2. 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	55
佐藤 裕史	
3. 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	60
武林 亨	
4. 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	66
三浦 総一郎	
5. 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	73
城 卓志	
6. 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	79
上村 直実	
7. 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	83
春日井 邦夫	

8. 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	-----	90
内藤 裕二		
9. 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	-----	96
西澤 俊宏		
10. 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	-----	102
細田 洋司		
11. 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	-----	107
友次 直輝		
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	-----	113
<b>IV. 研究成果の刊行物・別刷</b>	-----	145

# 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:**

本邦では、一般成人のうち、上腹部愁訴のある方は26%、そのうちの34%が医療機関を受診しており、年間1000万人になる。これらのうち、上部消化管内視鏡検査にて明らかな器質的病変を認めない方は、実に約半数以上で、臨床的には、機能性ディスぺプシア(functional dyspepsia:以下FD)と診断される。FDは、数か月に及び心窩部痛、心窩部灼熱感、辛いと感じる食後の胃もたれ、早期飽満感の4つの症状のうちの少なくとも一つがあつて、かつ、器質的疾患がないときに診断する。FDの治療には、酸分泌抑制薬、消化管運動改善薬などのほか、近年では、漢方薬が使われることもあることから、システマティックレビューを行った結果、六君子湯に関する報告(胃排出能・貯留能亢進、グレリン増加、上腹部不定愁訴軽減作用)が多く認められた。しかし、それらを詳細に検討した結果、科学的根拠に基づくエビデンスとして採用することは困難であつた。そこで、我々は、六君子湯の臨床的有用性を検討する目的で、二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験(六君子湯第一試験)を行った。対象症例数は、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬と同じレベルの有効率を期待し、既報の36%と設定し、脱落も考慮して統計学的に、プラセボ215例、六君子湯215例、計430例と算出した。臨床研究に関する倫理指針を遵守し、臨床研究保険に加入して実施し、4週後、8週後までの観察とした。研究分担者所属施設を中心に、関東、愛知、近畿の56医療機関が参加した。当初はエントリーの遅滞があつたが、徐々にエントリーも増加し、今後は、広報・案内活動を強化し、平成24年7月までに完遂する予定である。さて、機能性ディスぺプシアは、胃食道逆流症と症状が類似しており、多くの臨床試験で、その混在が問題であるため、第二試験では、酸分泌抑制薬であるプロトンポンプ阻害薬(PPI)で症状が改善しないFDを対象に同様の試験を行う。既報を参照し、PPIも六君子湯も40%の有効率が得られると仮定すると、スクリーニング後に有効率の差は25%に上がるので、脱落も考慮し、統計学的に、プラセボ60、六君子湯60、計120例とし、仮登録は200例とした。第二試験では仮登録後PPIを2週間服用し、症状改善が認められなかった方のみ、無作為化割付とした。なお、第二試験では、重複する選択基準を簡素化した。第二試験登録は、平成24年3月1日より開始し、11月までに終了予定である。

**【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	名古屋市立大学大学院 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
内藤裕二	京都府立医科大学大学院 医学研究科消化器内科学	准教 授
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がないにもかかわらず、心窩部痛、心窩部灼熱感、食後の胃もたれ、早期飽満感などの症状を呈する機能性ディスペプシア(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、明確な治療体系は確立されていない。

い。欧米では、プロトンポンプ阻害薬(PPI)の本疾患で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(Aliment. Pharmacol. Ther. 7:459, 1993)、六君子湯成分が 5HT2B 受容体拮抗作用を介して摂食亢進ホルモン、活性型グレリンの血中濃度を高め抗癌剤による摂食低下を改善させることが示された(Gastroenterol. 134:2004, 2008)。最近、研究代表者らは、日本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領域で六君子湯の有効性報告が多いものの、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(Suzuki et al. Neurogastroenterol. Motil. 21:688, 2009)。本研究では、六君子湯の FD 及び PPI 抵抗性 FD における効果をみ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、安全性を検討する。研究代表者らは、既に、平成 22 年度の本研究費の助成を得て、プラセボ薬の作製、協力施設の体制整備を完了し、FD における効果をみる「臨床試験 1」を平成 23 年 2 月より開始し、平成 24 年 7 月まで延長して被験者登録を行う。さらに、PPI 抵抗性の FD における効果をみる「臨床試験 2」のプロトコルを確定したが、試験 1 との関連から平成 24 年 3 月に遅らせて開始し、平成 24 年 11 月まで集中的に被験者登録を行う予定である。平成 24 年度は、この臨床試験 1 の継続的遂行に主眼をおき、さらに平成 24 年 3 月より開始する「臨床試験 2」も遂行し、本試験の完了と結果解析を行う。

**B. 研究方法**

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(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(平成

22年12月に納品)。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臨床リサーチセンター)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。

(対象症例数の算出根拠)

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%、H<sub>2</sub>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、H<sub>2</sub>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、 $\alpha$ エラーを0.05、 $\beta$ 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」

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」のプロトコルを確定した。つまり、約200例のFD患者に、最初の2週は、オメプラゾール10mgを投与し、その後、非有効例(5段階Likertスケールで中等度(3段階)以上であったディスぺプシア症状の少なくとも1項目以上が本登録時でも3段階以上であった例)を無作為化割付し、六君子湯或いはプラセボ群とする。投与期間はそれぞれ8週間で、4、8週目に受診してもらう。

(対象症例数の算出根拠)

uninvestigated dyspepsia を対象とした研究の症状改善率(ITT)では、プラセボ群で23.3%、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬群で36.0%、PPI群では51.1%との成績がある(*Am. J. Gastroenterol.* 100:1477, 2005)。またFD患者の薬物治療のシステマティックレビュー(Cochrane Database Syst Rev CD001960, 2006)では、平均症状改善率がプラセボ群25%、PPI群34%であった。これらから、未治療例に対する薬剤の有効性としてプラセボ25%、実薬との有効率の差15%あれば臨床的に意義のある差と考える。PPIと六君子湯は作用機序が異なるため、それぞれの薬剤に有効性を示す患者集団は異

なり、いずれも未治療例では40%の有効率が得られると仮定する。PPI 抵抗例のみを対象とした場合にはスクリーニング期にPPIが有効な40%の患者が除外され、選択された60%の中にプラセボ効果を除いた六君子湯に有効な患者のほとんどが組み込まれることが予測される。したがって、スクリーニング後ではプラセボとの有効率の差が約25%に上昇すると推測する。PPI 治療抵抗例を対象とした試験で生じる新たなプラセボ効果を15%とすると、本試験で六君子湯の有効率は約40%となる。 $\alpha$ エラーを0.05とし、 $\beta$ エラーを0.20(検出力0.80)とすると、プラセボ群58例、六君子湯群58例、計116例が必要となる。脱落を考慮して本登録にはプラセボ群60例、六君子湯群60例、計120例が必要と考えられた。仮登録に必要な症例数はPPI有効例が40%であることを考慮すると約200例が必要となる。

### 【実施方法】

参加に同意し、オメプラゾール10mgの投与2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、GSR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。

### 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の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、情報端末用のアプリの開発は、(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構築した。

### 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。

### C. 研究結果

#### 臨床試験の実施体制の整備

研究参加施設として、下表(登録順)の56施設を登録した。

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 小早川雅男
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
西陣病院	伊谷賢次
社会保険京都病院	安藤貴志
大津市民病院	若林直樹
松下記念病院	小山田裕一
与謝の海病院	時田和彦
宇治武田病院	宮嶋敬
マキノ病院	寺尾晃一
今井内科胃腸科医院	今井昭人
池袋内科	井上幹紀親
医療法人同人会 京都九条 病院	光藤章二

医療法人社団恵仁会 なぎ辻 病院	中橋弥生
公立山城病院	新井正弘
京都第一赤十字病院	吉田憲正
学研都市病院	竹村俊樹
市立奈良病院	金政和之
山口病院	山口康晴

#### 【倫理委員会申請】

##### 臨床試験 1(六君子湯第一試験)

研究計画書について、まずは、慶應義塾大学医学部倫理委員会へ申請し、承認を得た後(2010-051-6)、各施設の倫理委員会に申請し、これまでに、45 施設での倫理申請が承認されている。

##### 臨床試験 2(六君子湯第二試験)

研究計画書について、まずは、慶應義塾大学医学部倫理委員会へ申請し、承認を得た後(2011-293)、各施設の倫理委員会に申請し、これまでに、5 施設での倫理申請が承認されている。

#### 【実施状況】

##### 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」のプロトコール確定

##### 臨床試験 1

【登録期間】平成 23 年 2 月 18 日から平成 24 年 7 月 31 日

【観察期間】平成 23 年 2 月 18 日から平成 24 年 9 月 30 日

【対象】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)

### 【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。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
- ・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」

【登録期間】 平成24年3月1日から平成24年11月30日

【観察期間】 平成24年3月1日から平成25年1月31日

【対象】 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120例)

### 【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。各参加施設には患者の個人情報伝達しない。

【実施計画】 約200例のFD患者に同意を得て、最初の2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。

### 【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 (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) スコアの投与前後における変化率
- ・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】

臨床試験1のプロトコールについて、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。さらに、臨床研究2についても、平成24年1月31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。

### 【プロトコール説明会(班会議)】

#### 臨床試験1(六君子湯第一試験)

第1回プロトコール説明会  
(臨床研究1キックオフ会議)

2010年12月18日(土)

11:00 - 12:30

慶應義塾大学病院 新棟 11F 中会議室  
(東京都新宿区信濃町 35)

参加者 27名

第2回プロトコール説明会

2011年1月29日(土)

18:00 - 19:30

名古屋市立大学病院 4F 第1会議室  
(名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地)

参加者 19名

第3回プロトコール説明会

2011年6月2日(木)

18:00 - 19:00

佐野厚生総合病院 会議室  
(栃木県佐野市堀米町 1728)

参加者 10名

第4回プロトコール説明会

2011年8月2日(火)

18:00 - 19:30

メルパルク京都 会議室6  
(京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町  
676番13)

参加者 25名

#### 臨床試験2(六君子湯第二試験)

第1回プロトコール説明会

(臨床研究2キックオフ会議)

2012年2月22日(水)

18:00-20:00

東京、トラストシティカンファレンス・丸の内

参加者 40名

#### 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作成、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、平成24年2月14日、読売新聞;平成24年2月16日、朝日新聞;平成24年2月20日、中日新聞・東京新聞;平成24年2月23日、京都新聞)。

#### 【症例登録】

##### 臨床試験1(六君子湯第一試験)

平成23年3月1日より当初は震災の影響もあり、エントリーの遅滞があったため、登録期間を当初の予定の平成24年3月31日から平成24年7月31日まで延長した。平成24年2月22日現在までに39施設で症例登録が開始された。徐々にエントリーも増加してきており、平成24年の3月11日の時点で、142症例である。今後は、広報・案内活動を強化し、平成24年7月末日までに完遂する予定である。

##### 臨床試験2(六君子湯第二試験)

当初は、平成23年11月より登録開始予定であったが、臨床試験1の遅滞状況から、登録開始を平成24年3月1日に変更した。実際に、平成24年3月1日より登録を開始した。平成24年

11月末日までに完遂する予定である。

#### D. 考察

本試験の成果は、本邦独特の漢方薬の一つである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ともに、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の治療として、広く国民の健康に寄与することになると考える。

#### E. 結論

臨床試験1、臨床試験2を、平成24年度末までに完遂し、世界に通用する日本の漢方薬、六君子湯のエビデンスを創出することが重要である。

#### F. 健康危険情報

##### 重篤な有害事象(SAE)報告1

報告日:2012年2月7日

施設名:済生会中央病院

SAE名:気管支炎

転帰:回復

詳細(経過、措置について):

2011年12月27日より発熱、12月28日に気管支炎の診断となり、念のため入院。2012年1月5日に退院となった。

本症例は、当該有害事象が中止基準に該当せず、試験を継続することでSAEの治療に支障を来すことはないと考えられ、また本試験とSAEの因果関係は考えにくい点から試験は継続した。

なお、効果安全性評価委員長より、当該SAEは試験薬との因果関係は考えられないため、試験の登録継続については問題ないとの判断を得ている。

##### SAE報告2

報告日:2012年2月14日

施設名:慶應義塾大学病院

SAE名:十二指腸潰瘍

転帰:軽快

詳細(経過、措置について):

2012年1月27日に吐血し、他院で入院、十二指腸潰瘍と診断された。1月に2週間ほど、他院処方NSAIDsを内服したとのことで、このNSAIDsとの因果関係が疑われる。

本症例は、2012年1月2日に試験終了となっているが、投与30日以内に発現した有害事象のため報告対象となった。既に試験は終了しているため、研究組織としては本症例に対する措置は講じず、通常診療の範囲で追跡を行うこととした。

いずれのSAE報告についても、共同臨床研究機関へ報告済みである。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Hibi, T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 48(2):122-125, 2011.
6. **Suzuki, H.**, Nishizawa, T., Hibi, T. Can *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia? **J. Gastroenterol. Hepatol.** 26(s3):42-45, 2011.

7. **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, 2011.
8. 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.
9. **Suzuki, H.**, Okada, S., Hibi, T. Proton pump inhibitors for the treatment of functional dyspepsia. **Ther. Adv. Gastroenterol.** 4(4):219-226, 2011.
10. Hirano, Y., Takeuchi, H., Oyama, T., Saikawa, Y., Niihara, M., Sako, H., Omagari, K., Nishi, T., **Suzuki, H.**, Hibi, T., Kitagawa, Y. Minimally invasive surgery for esophageal epiphrenic diverticulum – the results of our experience and 133 patients in 25 published series. **Surgery Today** (in press).
11. **Suzuki, H.**, Franceschi, F., Nishizawa, T., Gasbarrini, A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter** 16(Suppl.1):65-69, 2011.
12. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Takahashi, M., Kaneko, H., Fujiyama, Y., Komatsu, H., Nagumo, H., Tanaka, S., Hibi, T. Trainee participation during colonoscopy adversely affects the rates of polyp and adenoma detection. **Digestion** 84(3):245-246, 2011.
13. den Hoed, C.M., de Vries, A.C., Mensink, P.B., Dierikx, C.M., **Suzuki, H.**, Capelle, L., vanDekken, H., Ouwendijk, R., Kuipers, E.J. Bovine antibody-based oral immunotherapy for reduction of intragastric *Helicobacter pylori* colonization: a randomized clinical trial. **Can. J. Gastroenterol.** 2011 Apr;25(4):207-13.
14. Imaeda, H., Hosoe, N., **Suzuki, H.**, Saito, Y., Ida, Y., Nakamura, R., Iwao, Y., Ogata, H., Hibi, T. Effect of lansoprazole versus roxatidine on prevention of bleeding and ulcer healing after endoscopic submucosal dissection for superficial gastric neoplasia. **J. Gastroenterol.** 46(11):1267-72, 2011.
15. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Muraoka, H., Tsugawa, H., Hirata, K., Hibi, T. *Helicobacter pylori* Resistance to Rifabutin in the last 7 years. **Antimicrob. Agent Chemother.** 55(11):5374-5, 2011.
16. **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Hibi, T. Metronidazole-based quadruple versus standard triple therapy: which is better as first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication? **Exper Rev. Clin. Pharmacol.** 4(5):579-582, 2011.
17. **Suzuki, H.**, Hibi, T. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – are both diseases mutually exclusive? -. **J. Neurogastroenterol. Motil.** 17(4):360-365, 2011.
18. Saito, Y., **Suzuki, H.**, Matsuura, M., Sato, A., Kasai, Y., Yamada, K., Saito, H., Hibi, T. MicroRNAs in hepatobiliary and pancreatic cancers. **Front. Gene.** 2:66, 2011.
19. **Suzuki, H.**, Nishizawa, T., Tsugawa, H., Mogami, S., Hibi, T. Roles of oxidative stress in stomach disorders. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 50(1):35-39, 2012.
20. Iwasaki, E., **Suzuki, H.**, Masaoka, T., Nishizawa, T., Hosoda, H., Kangawa, K., Hibi, T. Enhanced gastric ghrelin production and secretion in rats with gastric outlet obstruction. **Dig. Dis. Sci.** 57(4):858-864, 2012.
21. Mogami, S., **Suzuki, H.**, Fukuhara, S., Matsuzaki, J., Kangawa, K., Hibi, T. Reduced ghrelin production induced anorexia after rat gastric ischemia and reperfusion. **Am. J. Physiol., Gastrointest. Liver Physiol.** 302(3):G359-64, 2012.
22. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Suzuki, M., Takahashi, M., Hibi, T. et al. PPI-amoxicillin-clarithromycin versus PPI-amoxicillin-metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. **J. Clin. Biochem. Nutr.** (in press)
23. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Nishizawa, T., Hirata, K., Tsugawa, H., Saito, Y., Okada, S., Fukuhara, S., Hibi, T. Efficacy of sitafloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* after failures of first- and second-line therapies. **Antimicrob. Agent Chemother.** 56(3):1643-45, 2012.
24. Kobayashi, S., Okamura, Y., **Suzuki, H.**, Taniki, N., Uehara, J., Ojio, K., Teramoto, K., Kurinoki, M., Chigusa, Y., Shiwaki, K., Hibi, T. Capsule endoscopy assists in the complete deworming of parasites. **J. Gastroenterol. Hepatol.** (in press).
25. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Asakura, K., Fukushima, Y., Inadomi, J.M., Takebayashi, T., Hibi, T. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. **Neurogastroenterol. Motil.** 24(4):325-e164, 2012.
26. Tsugawa, H., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Hirata, K., Hibi, T. FecA1, a bacterial iron transporter, determines the survival of *Helicobacter pylori* in the stomach **Free Radic. Biol. Med.** 52(6):1013-1010, 2012.
27. Asano, T., Tanaka, K., Suemasu, S., Ishihara, T., Tahara, K., Suzuki, T., **Suzuki, H.**, Fukudo, S.,

Mizushima, T. Effects of  $\beta$ -(1,3-1,6)-D-glucan on irritable bowel syndrome-related colonic hypersensitivity. **Biochem. Biophys. Res. Com.** 420(2):444-9, 2012.

28. **Suzuki, H.**, Nishizawa, T., Tsugawa, H., Hibi, T. Molecular approaches and modern clinical strategies for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan. **Keio J. Med.** (in press).
  29. Nishizawa, T., **Suzuki, H.**, Maekawa, T., Harada, N., Toyokawa, T., Kuwai, T., Ohara, M., Suzuki, T., Kawanishi, M., Noguchi, K., Yoshio, T., Katsushima, S., Tsuruta, H., Eiji Masuda, E., Tanaka, M., Katayama, S., Kawamura, N., Nishizawa, Y., Hibi, T., Takahashi, M. Dual therapy for third-line *H. pylori* eradication and urea breath test prediction. **World J. Gastroenterol.** (in press).
  30. Fukushima, Y., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Kiyosue, A., Hibi, T. Efficacy of solifenacin on irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D): open-label prospective pilot trial. **J. Neurogastroenterol. Motil.** (in press).
  31. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Fukushima, Y., Hirata, K., Fukuhara, S., Okada, S., Hibi, T. High frequency of overlap between functional dyspepsia and overactive bladder. **Neurogastroenterol. Motil.** (in press).
  32. Nakamizo, H., **Suzuki, H.**, Miura, S., Mogami, S., Kishikawa, H., Yoshida, H., Matsui, H., Hibi, T. Transmural pressure loading enhances gastric mucosal proliferation. **Dig. Dis. Sci.** (in press). **Dig. Dis. Sci.** (in press).
  33. Ishimura, N., Amano, Y., Sollano, J.D., Zhu, Q., Kachintorn, U., Rani, A.A., Hahm, K-B., Takahashi, S., Arakawa, T., Joh, T., Matsumoto, T., Naito, Y., **Suzuki, H.**, Ueno, F., Fukudo, S., Fujiwara, Y., Kamiya, T., Uchiyama, K., Kinoshita, Y., The IGICS Study Group. Questionnaire-based survey conducted in 2011 concerning endoscopic management of Barrett's esophagus in East Asian countries. **Digestion** (in press).
2. 学会発表
1. **Suzuki, H.**, Saito, Y., Imaeda, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Tsugawa, H., Kanai, Y., Hibi, T. : Activation of the tumor suppressor *microRNA-29c* by the selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib in human gastric cancer. **AGA Research Forum "Targeted therapy and GI cancers" Digestive Disease Week 2011**, May, 9<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
  2. Tsugawa, H., **Suzuki, H.**, Hatakeyama, M., Matsuzaki, J., Hirata, K., Okada, S., Fukuhara, S., Hibi, T. : *H. pylori*-derived oncoprotein, CagA, is degraded by autophagy in human gastric epithelial cells. **AGA Research Forum "Novel virulence factors and host pathways that Mediate H.pylori-induced disease" Digestive Disease Week 2011**, May, 7<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
  3. **Suzuki, H.**, Saito, Y., Hiroyuki, Imaeda H., Tsugawa, H., Okada, S., Hirata, K., Matsuzaki, J., Fukuhara, S., Hosoe, N., Nakamura, M., Hibi, T. : Enhanced expression of *microRNA-142-5p* and *microRNA-155* and suppressed expression of TP53INP1 would be novel molecular biomarkers for gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, resistant to *H. pylori* eradication. **Oral sessions-scientific sessions "Biomarkers in GI cancers" Digestive Disease Week 2011**, May, 7<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
  4. Hirata, K., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Saito, Y., Fukuhara, S., Okada, S., Hibi, T., : Quality of Life related to reflux symptoms showed improvement after *H. pylori* eradication therapy. **Poster sessions-Clinical "Esophageal and Oropharyngeal Motility" Digestive Disease Week 2011**, May, 7<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
  5. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Saito, Y., Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., Fukuhara, S., Akaike, T., Hibi, T., : Degradation of caudal-related homeobox 2 (*Cdx2*) is enhanced by bile acid with upregulation of *microRNA-221/222* in human esophageal cells on the progression of Barrett's esophagus to adenocarcinoma. **Poster sessions-Basic "Barrett's Esophagus: Pathogenesis" Digestive Disease Week 2011**, May, 7<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
  6. Hirata, K., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Saito, Y., Matsuzaki, J., Fukuhara, S., Okada, S., Hibi, T. : *H. pylori* infection induced internalization of duodenal cellular iron exporter FPN1. **Poster Sessions-Basic "Helicobacter pylori: Host responses and disease" Digestive Disease Week 2011**, May, 7<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
  7. Mogami, S., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Kase, Y., Hibi Y. : Impaired heme oxygenase-1 induction in the gastric antrum induced disruption of the interstitial cells of Cajal network in a rat model of streptozotocin-induced diabetes . **AGA Poster Session "Smooth muscle, ICC, Electrical stimulation and integrative control of gastrointestinal motorfunction" Digestive Disease Week 2011**, May, 7<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
  8. Tsugawa, H., **Suzuki, H.**, Hirata, K., Matsuzaki, J., Okada, S., Fukuhara, S., Saito, Y., Hibi, T. : Iron-uptake system for the antioxidant ability of *Helicobacter pylori* regulated by ferric uptake regulator (Fur). **AGA Poster Session "Helicobacter pylori: Virulence Factors and Pathogenesis" Digestive Disease Week 2011**, May, 8<sup>th</sup>, 2011 年,

Chicago, USA.

9. Fukuhara, S., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Saito, Y., Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., Yasui, M., Hibi, T. : Enhanced expression of aquaporin-4 and KCNQ1 in the gastric parietal cells in histamine type 2 receptor knockout mice. **AGA Poster Session “Mucosal defense and secretion” Digestive Disease Week 2011**, May, 8<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
10. Mogami, M., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Kase, Y., Hibi, T. : Reduced ghrelin production induced anorexia after gastric ischemia and reperfusion in the rat. **AGA Poster Session “Hormones, peptides and receptors and gastrointestinal secretion and motility” Digestive Disease Week 2011**, May, 8<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
11. Fukuhara, S., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Mogami, S., Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., Hibi, T.: Rebamipide normalized the gastric emptying through the protection against gastric oxidative stress. **AGA Poster Session “Animal models of neuromuscular disorders” Digestive Disease Week 2011**, May, 9<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
12. Okada, S., **Suzuki, H.**, Saito, Y., Tsugawa, H., Matsuzaki, J., Hirata, K., Fukuhara, S., Hibi, T. : The tumor-suppressive effect of *microRNA-375* on the differentiated gastric adenocarcinoma, but not on the Undifferentiated. **AGA Poster Session Therapeutic issues in GI cancers” Digestive Disease Week 2011**, May, 9<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
13. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Fukushima, Y., Hirata, K., Okada, S., Fukuhara, S., Tsugawa, H., Hibi, T. : Evidence of overlap between overactive bladder (OAB), FD and IBS in a web-survey responder population. **AGA Poster Session “Gastroparesis – Translational Aspect” Digestive Disease Week 2011**, May, 9<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
14. Tominaga, K., **Suzuki, H.**, Umegaki, E., Kusunoki, H., Tomotsugu, N., Higuchi, K., Haruma, K., Hibi, T., Arakawa, T., the CAESAR study Group : Differences of influencing factors of PPI and placebo responder in functional dyspepsia: Clinical Advantage of Effect on Suppression of Acid With Rabeprazole in functional dyspepsia (the CAESAR Study). **AGA Poster Session “Dyspepsia: Clinical and basic” Digestive Disease Week 2011**, May, 10<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
15. Okada, S., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Fukushima, Y., Asakura, K., Takebayashi, T., Tsugawa, H., Hirata, K., Fukuhara, S., Hibi, T., : Smoking increases the risk of onset of the epigastric pain syndrome in males and worsens the symptoms of postprandial distress syndrome in females. **AGA Poster Session “Dyspepsia: Clinical and basic” Digestive Disease Week 2011**, May, 10<sup>th</sup>, 2011 年, Chicago, USA.
16. 津川 仁, **鈴木 秀和**, 日比 紀文: 酸化ストレス型宿主異物排除応答に抵抗する *H. pylori* の鉄奪取機構。シンポジウム 4: 消化器疾患と微小循環・酸化ストレス 第 97 回日本消化器病学会総会 東京, 2010 年 5 月 13 日。
17. **鈴木秀和**, 津川仁, 日比紀文. *H. pylori* の病原・薬剤耐性獲得機序-慢性持続性感染による宿主応答から-。シンポジウム 7 「ヘリコバクターピロリ感染症の徹底検証」 第 97 回日本消化器病学会総会 東京, 2010 年 5 月 14 日。
18. 松崎潤太郎, **鈴木 秀和**, 日比 紀文: バレット腺癌発癌における, miR-221/222 による転写因子 CDX2 の分解制御と胆汁酸の関与。パネルディスカッション 2: GERD と Barrett 食道 第 97 回日本消化器病学会総会 東京, 2010 年 5 月 13 日。
19. 西澤 俊宏, **鈴木 秀和**, 高橋 正彦: 大腸内視鏡熟練度の病変検出率への影響。パネルディスカッション 5: 大腸がんのスクリーニング法の理想と限界 第 97 回日本消化器病学会総会 東京, 2010 年 5 月 13 日。
20. 松崎潤太郎, **鈴木 秀和**, 日比 紀文: 機能性消化管障害(機能性ディスペプシア, 過敏性腸症候群)と過活動膀胱の合併状況 - 大規模ウェブアンケート調査から- パネルディスカッション 1: 機能性消化管障害へのアプローチ 第 97 回日本消化器病学会総会 東京, 2010 年 5 月 14 日。
21. 岡田佐和子, **鈴木 秀和**, 日比 紀文: 胃がんに対する microRNA-375 導入療法の検討。ワークショップ 2: 胃がんのテーラーメイド治療: Translational から臨床応用へ 第 97 回日本消化器病学会総会 東京, 2010 年 5 月 15 日。
22. 斎藤 義正, **鈴木 秀和**, 日比 紀文: エピジェネティック治療の標的となる胃がん関連マイクロ RNA の網羅的探索。ワークショップ 9: DNA・マイクロ RNA 解析からの消化器疾患の診断・治療・病態解明 第 97 回日本消化器病学会総会 東京, 2010 年 5 月 13 日。
23. **鈴木 秀和** 日本語版 GERDQ 問診票の開発と Medical Unmet Needs アンサーパッドセッション。ランチョンセミナー25 第 97 回日本消化器病学会総会 東京, 2010 年 5 月 15 日。
24. **Suzuki, H.**, Hibi, T. : (Invited) Special Lecture “Are functional dyspepsia and irritable bowel syndrome mutually exclusive?”. **The 12<sup>th</sup> Recent Update of Neurogastroenterology & Motility Symposium**, June, 11<sup>th</sup>, 2011 年, Busan, Korea.

25. 浅岡大介、永原章仁、伊藤慎芳、水野滋章、川上浩平、河合隆、徳永健吾、高橋信一、西澤俊宏、鈴木雅之、**鈴木秀和**、榊信廣、大草敏史、栗原直人、松久威史、峯徹哉 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 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 24 日。
26. 川上浩平、河合隆、**鈴木秀和**、伊藤慎芳、徳永健吾、大草敏史、鈴木雅之、西澤俊宏、松久威史、栗原直人、永原章仁、浅岡大介、水野滋章、加藤俊二、峯徹哉、鳥居明、高橋信一、榊信廣 3 剤療法による *Helicobacter pylori* 除菌率の経年的推移—東京都多施設における共同調査結果から—。第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 24 日。
27. 西澤俊宏、鈴木雅之、高橋正彦、**鈴木秀和**、松崎潤太郎、田中伸、日比紀文 *Helicobacter pylori* 除菌自費診療への取り組み。第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 24 日
28. 永原章仁、水野滋章、松久威史、徳永健吾、伊藤慎芳、鈴木雅之、浅岡大介、**鈴木秀和**、西澤俊宏、栗原直人、加藤俊二、竹内義明、鳥井明、大草敏史、峯徹哉、河合隆、高橋信一、榊信廣 除菌後 10 年以上経過後に診断された胃癌例の検討—東京都内多施設共同調査—。第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 24 日。
29. 西澤俊宏、**鈴木秀和**、津川仁、村岡宏江、松崎潤太郎、平田賢郎、池田文昭、高橋正彦、日比紀文 *H. pylori* 除菌不成功によるアモキシリン耐性化と PBP1 遺伝子変異。第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 24 日。
30. 津川仁、**鈴木秀和**、畠山昌則、平山壽哉、松崎潤太郎、平田賢郎、福原誠一郎、岡田佐和子、日比紀文。 *Helicobacter pylori* 感染細胞の oncoprotein CagA 排除システム シンポジウム3: *H. pylori* 病原因子と宿主免疫反応 第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 25 日。
31. 徳永健吾、伊藤慎芳、松久威史、水野滋章、浅岡大介、永原章仁、**鈴木秀和**、竹内義明、加藤俊二、栗原直人、鈴木雅之、西澤俊宏、鳥居明、川上浩平、河合隆、大草敏史、峯徹哉、榊信廣、高橋信一。キノロンを用いた三次除菌療法—東京都内多施設検討— シンポジウム5: 三次除菌法の現状と展望 第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 25 日。
32. 松崎潤太郎、**鈴木秀和**、津川仁、西澤俊宏、斎藤義正、村岡宏江、平田賢郎、福原誠一郎、岡田佐和子、鈴木雅之、日比紀文。シタフロキサシン含有 *H. pylori* 三次除菌療法の有用性の検討。シンポジウム5: 三次除菌法の現状と展望 第 17 回日本ヘリコバクター学会学術集会 富山, 2011 年 6 月 25 日。
33. 八島史朗、丸山悠里子、船越信介、松岡克善、山岸由幸、中村雄二、久松理一、**鈴木秀和**、金井隆典、細江直樹、亀山香織、林雄一郎、三上修治、向井万起男、岩男泰、緒方晴彦、日比紀文。原因不明の炎症反応高値、腹痛、便通異常をみとめ、診断に難渋した消化管アミロイドーシスの一例。第 315 回日本消化器病学会関東支部例会 東京, 2011 年 7 月 2 日。
34. 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。病原細菌の慢性感染持続解除論の新機軸構築に向けた *H. pylori* の SodB 発現維持システム解析。シンポジウム1: 生体の抗酸化システム研究をめぐって 第 64 回日本酸化ストレス学会 ルスツ, 2011 年 7 月 2 日。
35. **鈴木秀和**。ランチョンセミナー 4。講演 *Helicobacter pylori* 感染症-菌対宿主の酸化ストレス攻防戦 第 64 回日本酸化ストレス学会 ルスツリゾート, 2011 年 7 月 2 日
36. **鈴木秀和**。特別講演 マイクロ RNA で解明されてきた消化管疾患の病態と治療戦略。金沢医科大学医学研究セミナー, 金沢医大, 河北郡内灘町, 2011 年 7 月 13 日。
37. **鈴木秀和**。特別講演 ピロリ菌と胃の病気-ピロリ菌をみつける薬と退治する薬-。慶應義塾大学未来の科学者養成講座「はばたけ、世界を先導する医学者へ」, 和歌山信愛女子短期大学附属高等学校, 和歌山, 2011 年 7 月 21 日。
38. Tsugawa, H., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Hirata, K., Okada, S., Fukuhara, S., Hibi, T. : Essential role of FecA1, iron-uptake transporter, in *Helicobacter pylori* for antioxidant ability associated with survival within human stomach. 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research (SFRR)-Asia September, 2011 年, Kagoshima, Japan.
39. Tsugawa, H., **Suzuki, H.**, Kanekawa, M., Matsuzaki, J., Hirata, K., Okada, S., Fukuhara, S., Saito, Y., Hibi, T. : Essential role of FecA1, iron-uptake transporter, in *Helicobacter pylori* for host colonization and metronidazole resistance. International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2011 Congress September, 2011 年, Sapporo, Japan.
40. 片平舞、水野慎大、山岸由幸、中本伸宏、中村雄二、海老沼浩利、久松理一、**鈴木秀和**、金井隆典、佐々木文、坂本享宇、日比紀文。腎細胞癌に対しエベロリムスにて加療中に肝不全を来した B 型肝炎ウイルスキャリアの一例。第 316 回日本消化器病学会関東支部例会 東京, 2011 年 9 月 17 日。
41. 斎藤義正、**鈴木秀和**、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。PD21:「消化器癌の悪性度・予後における分子診断」2011 年日本消化器病関連学会週間(JDDW2011) 福岡, 2011 年 10 月 23 日。

42. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Fukushima, Y., Fukuhara, S., Hibi, T. Prevalence of coexisting overactive bladder in functional dyspepsia or irritable bowel syndrome. **19th United European Gastroenterology Week 2011**, October 24 2011, Stockholm Sweden
43. **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Okada, S., Fukuhara, S., Hirata, K., Hibi, T. GerdQ is superior for the evaluation of age-dependent symptom aggravation and for the reflection of patients' satisfaction with prescribed medications to the carlsson-dent questionnaire. **19th United European Gastroenterology Week 2011**, October, 24th, 2011年, Stockholm, Sweden
44. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Saito, Y., Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., Fukuhara, S., Hossain, S., Akaike, T., Hibi, T. Proliferation of cdx2-expressing human esophageal cells is enhanced by bile acid with upregulation. Free Paper Session Fp-29 "Progression to cancer in Barrett's oesophagus" **19th United European Gastroenterology Week 2011**, October, 25th, 2011年, Stockholm, Sweden
45. Fukuhara, S., **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Hirata, K., Okada, S., Hibi, T. Sitafloxacin overcomes antibiotic resistance of *gyrA*-mutation-positive *H. pylori*. **19th United European Gastroenterology Week 2011**, October 26th, 2011年, Stockholm, Sweden
46. **Suzuki, H.**, Matsuzaki, J., Asakura, K., Fukushima, Y., Okada, S., Takebayashi, T., Hibi, T. Frequent overlap of overactive bladder with functional dyspepsia and/or irritable bowel syndrome. **The American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting (ACG2011)** October 30th, 2011年, Washington, DC, USA
47. **鈴木秀和**. 特別講演「機能性ディスぺプシア」という診断名での新規治療戦略. **神奈川県内科医会 消化器の知識を増やす会**, 横浜, 2011年11月8日.
48. **鈴木秀和**. 機能性ディスぺプシアにおける *H. pylori* 感染症の位置付け. **第13回日本神経消化器病学会スポンサー・シンポジウム4 「ディスぺプシア症状発現のメカニズムに迫る」**, 宇都宮, 2011年11月5日.
49. 福原誠一郎, **鈴木秀和**, 松崎潤太郎, 津川仁, 平田賢郎, 岡田佐和子, 阿部陽一郎, 福嶋康之, 安井正人, 日比紀文. ヒスタミン2型受容体ノックアウトマウスの胃粘膜アクアポリン4発現. **第39回日本潰瘍学会 つくば**, 2011年11月18日.
50. **鈴木秀和**. 公開講座C4 ピロリ菌感染症の病態・診断・治療の最前線. **薬学部薬剤師のための生涯学習公開講座C**, 東京, 2011年11月20日.
51. Saito, Y., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Suzuki, S., Matsuzaki, J., Hirata, K., Saito, H., Hibi, T. Dysfunctional gastric emptying with downregulation of muscle-specific microRNAs in *Helicobacter pylori*-infected mice. **The 2nd Asian Pacific Topic Conference, Asian Pacific Helicobacter pylori Meeting 2012**, Jan, 2012, Kuala Lumpur, Malaysia.
52. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Saito, Y., Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., Fukuhara, S., Akaike, T., Hibi, T. Degradation of caudal-related homeobox 2 (Cdx2) is enhanced by bile acid with upregulation of *microRNA-221/222* in human esophageal cells during the progression of Barrett's esophagus to adenocarcinoma. **The 5th Japan and US Collaboration Conference in Gastroenterology**, Nov., 10th, 2011年, Tokyo, Japan.
53. 富永和作, **鈴木秀和**, 楠裕明, 梅垣英次, 友次直輝, 樋口和秀, 春間賢, 日比紀文, 荒川哲男. ラベプラゾールおよびプラセボによるFD患者に対する治療効果予測—プラセボ対照二重盲検比較試験 (the CAESAR study) から— . **第8回日本消化管学会総会学術集会**, 仙台, 2012年2月10日.
54. Matsuzaki, J., **Suzuki, H.**, Tsugawa, H., Hirata, K., Okada, S., Fukuhara, S., Akaike, T., Hibi, T. FXR activation promotes CDX2 degradation via the ubiquitin-proteasome system with upregulation of *microRNA-221/222* in human esophageal cells. **The 5th IGICS "Chronic Inflammation and Cancer" 第8回日本消化管学会総会学術集会** 仙台, 2011年2月11日.
55. 水上健, 横山頭, 丸山勝也, **鈴木秀和**, 日比紀文. 内視鏡による腸管運動・形態評価治療への応用. **第8回日本消化管学会総会学術集会**, 仙台, 2012年2月11日.
56. **鈴木秀和**. 特別講演 ピロリ菌と胃の病気. **慶應義塾大学未来の科学者養成講座「はばたけ、世界を先導する医学者へ」**, 福岡県立山門高等学校, みやま, 2012年3月10日.
57. Iwasaki, E., **Suzuki, H.**, Imaeda, H., Nakazawa, A., Tsukada, N., Hibi, T. : A case series of 21 patients with gastric antral vascular ectasia: Clinical aspects and treatment with argon plasma coagulation. **第37回日本微小循環学会総会**, 盛岡, 2012年3月16日.
58. Hirata, K., **Suzuki, H.**, Hosoe, N., Imaeda, H., Ueno, M., Murata, H., Ogata, H., Mukai, M., Hibi, T. : Microvascular rich pyogenic granuloma of the distal small intestine. **第37回日本微小循環学会総会**, 盛岡, 2012年3月16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

補足資料 1

研究計画（平成22年度から平成24年度）

	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
平成22年度						六君子湯 第1試験 プロトコル 確定	実薬・プラ セボ作製 倫理審査・ UMIN-CTR への登録		班会議 (東京) 第1回 プロトコル 説明会 (東京) 市民公開 講座 (東京)	班会議 (名古屋) 第2回 プロトコル 説明会 (名古屋)	登録開始	
平成23年度			第3回 プロトコル 説明会 (新木)		班会議 (京都) 第4回 プロトコル 説明会 (京都)	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 二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験				班会議 (東京)	中間検討会 (東京)	
									六君子湯 第2試験 プロトコル 確定	倫理審査・ UMIN-CTR への登録	第1回 プロトコル 説明会	登録開始
平成24年度							班会議				班会議	
		プラセボ群 215 六君子湯群 215		登録終了			データ固定・ 統計解析					
	PPI抵抗性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 するための二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験				中間検討会		プラセボ群 60 六君子湯群 60	登録終了		データ固定・ 統計解析	最終検討会	報告書作成