

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

研究分担者 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

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、H₂ ブロッカー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 44 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こととした。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、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 2 試験では、重複する選択基準を簡素化した。第 2 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。

A. 研究目的

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、機能性ディスペプシア (Functional dyspepsia : FD) という病名を用いることが提唱されている。機能性ディスペプシアに対し、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、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。

B. 研究方法

【実施方法】

1. 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

2. エンドポイントの定義

2.1 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

2.2 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
- ディスペプシア症状 (5 段階 Likert スケール) の改善率

3 目標症例数と研究実施期間

3.1 目標症例数

六君子湯群 215 例、プラセボ群 215 例
計 430 例

3.2 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 7 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

4 実施場所

研究代表者施設である、慶應義塾大学及び研究分担者施設を中心とした、全国の研究協力医療施設にて実施

5 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ペプシア (Functional dyspepsia : FD) を有する患者を対象とする。

6 登録・割付

6.1 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。

6.2 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株式会社イーピーエスに無作為化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、株式会社イーピーエスにて保管・管理する。

6.3 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化割付について解消できると考

える。

7 介入・治療内容

7.1 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。

7.2 投与期間

8 週間

7.3 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した。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・保管して
いる。

7.4 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。

- ・酸分泌抑制薬および制酸薬
- ・消化管機能賦活薬
- ・*H. pylori* 除菌薬
- ・抗コリン薬
- ・その他消化器症状に影響を及ぼす薬剤
- ・試験期間中に新たに投与を開始する薬剤

7.5 被験者に対する中止基準

次の状況において、担当医師は被験者に対する
投与を中止する。ただし、いかなる事態におい
ても、被験者の安全を最優先する。

- ・重篤な有害事象が発現し、研究の参加継続が
被験者の安全性に著しく影響を及ぼす場合
- ・被験者から同意の撤回があった場合
- ・患者の適格性に問題があったことが、登録後判

明した場合

- ・併用禁止薬を服用し、研究結果に重大な影響
を与えると考えられた場合
- ・その他、担当医師が投与を中止すべきと判断し
た場合

7.6 追跡不能例に対する対処

4 週目の受診予定日に被験者が来院しない場合
は、担当医師が受診を促す連絡を入れる。

8 観察・検査項目とスケジュール

【投与前】 受診日

背景因子: 患者イニシャル、性別、生年月日(年
齢)、身長、体重、BMI、既往歴、合併症、
喫煙歴、飲酒歴、FD のタイプ (PDS or EPS)
上部消化管内視鏡所見
血液検査: 抗 *H. pylori* IgG 抗体、血漿グレリン値
(総グレリン、活性型グレリン)

患者日誌 ※患者による自己記入

GSRs スコア

ディスペプシア症状(5 段階 Likert スケール)

【投与開始 1 週、2 週、3 週後】

患者日誌 ※患者による自己記入

GPA スコア(7 段階 Likert スケール)

ディスペプシア症状(5 段階 Likert スケール)

服薬状況

有害事象

【投与開始 4 週後】受診日

患者日誌 ※患者による自己記入

GPA スコア(7 段階 Likert スケール)

ディスペプシア症状(5 段階 Likert スケール)

服薬状況

有害事象

【投与 5 週、6 週、7 週後】

患者日誌 ※患者による自己記入

GPA スコア(7 段階 Likert スケール)

ディスペプシア症状(5 段階 Likert スケール)

服薬状況

有害事象

【投与開始 8 週後(終了時)】 受診日

血液検査:血漿グレリン値、生化学検査
患者日誌 ※患者による自己記入
GPA スコア(7段階 Likert スケール)
GSRS スコア
ディスペプシア症状(5段階 Likert スケール)
服薬状況
有害事象

C. 研究結果

【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

【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・案内活動を強化することで、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、FDのガイドライン作成上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. Mogi S, Sato Y, et al. Comparison between working day and holiday acute coronary syndrome presentation. **Int. J. Cardiol.** 153(1):85-7, 2011.
2. Hayashi M, Sato Y, et al. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. **Nephrol. Dial. Transplant.** 27(4):1580-4, 2012.

2. 学会発表

該当なし。

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。

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

研究分担者 武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 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、機能性ディスペプシア(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った。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、H₂ ブロッカー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 44 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、機能性ディスペプシアは、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こととした。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、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 2 試験では、重複する選択基準を簡素化した。第 2 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。

A. 研究目的

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、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。

B. 研究方法

【実施方法】

1. 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

2. エンドポイントの定義

2.1 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

2.2 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

3 目標症例数と研究実施期間

3.1 目標症例数

六君子湯群 215 例、プラセボ群 215 例
計 430 例

3.2 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 7 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

4 実施場所

研究代表者施設である、慶應義塾大学及び研究分担者施設を中心とした、全国の研究協力医療施設にて実施

5 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。

6 登録・割付

6.1 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。

6.2 割付

慶應義塾大学医学部臨床リサーチセンターが株式会社イーピーエスに無作為化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、株式会社イーピーエスにて保管・管理する。

6.3 交絡因子に対する配慮

現在までに機能性ディスぺ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

二重盲検無作為化割付について解消できると考
える。

7 介入・治療内容

7.1 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。

7.2 投与期間

8 週間

7.3 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
会社ツムラに製造を委託した。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・保管し
ている。

7.4 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。

- ・酸分泌抑制薬および制酸薬
- ・消化管機能賦活薬
- ・*H. pylori* 除菌薬
- ・抗コリン薬
- ・その他消化器症状に影響を及ぼす薬剤
- ・試験期間中に新たに投与を開始する薬剤

7.5 被験者に対する中止基準

次の状況において、担当医師は被験者に対する
投与を中止する。ただし、いかなる事態におい
ても、被験者の安全を最優先する。

- ・重篤な有害事象が発現し、研究の参加継続が
被験者の安全性に著しく影響を及ぼす場合

- ・被験者から同意の撤回があった場合
- ・患者の適格性に問題があったことが、登録後判
明した場合
- ・併用禁止薬を服用し、研究結果に重大な影響
を与えると考えられた場合
- ・その他、担当医師が投与を中止すべきと判断し
た場合

7.6 追跡不能例に対する対処

4 週目の受診予定日に被験者が来院しない場
合は、担当医師が受診を促す連絡を入れる。

8 観察・検査項目とスケジュール

【投与前】 受診日

背景因子: 患者イニシャル、性別、生年月日(年
齢)、身長、体重、BMI、既往歴、合併症、
喫煙歴、飲酒歴、FD のタイプ (PDS or EPS)
上部消化管内視鏡所見
血液検査: 抗 *H. pylori* IgG 抗体、血漿グレリン値
(総グレリン、活性型グレリン)

患者日誌 ※患者による自己記入

GSRs スコア

ディスペプシア症状(5 段階 Likert スケール)

【投与開始 1 週、2 週、3 週後】

患者日誌 ※患者による自己記入

GPA スコア(7 段階 Likert スケール)

ディスペプシア症状(5 段階 Likert スケール)

服薬状況

有害事象

【投与開始 4 週後】受診日

患者日誌 ※患者による自己記入

GPA スコア(7 段階 Likert スケール)

ディスペプシア症状(5 段階 Likert スケール)

服薬状況

有害事象

【投与 5 週、6 週、7 週後】

患者日誌 ※患者による自己記入

GPA スコア(7 段階 Likert スケール)

ディスペプシア症状(5 段階 Likert スケール)

服薬状況

有害事象

【投与開始 8 週後(終了時)】 受診日
血液検査:血漿グレリン値、生化学検査
患者日誌 ※患者による自己記入
GPA スコア(7 段階 Likert スケール)
GSRS スコア
ディスペプシア症状(5 段階 Likert スケール)
服薬状況
有害事象

C. 研究結果

【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

【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・案内活動を強化することで、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、FDのガイドライン作成上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. Watanabe T, Tomotsugu N, **Takebayashi T**, Hibi T, et al. Target biopsy or step biopsy? Optimal surveillance for ulcerative colitis: a Japanese nationwide randomized controlled trial. **J. Gastroenterol.** 146(1): 11-16, 2011.
2. Katano S, **Takebayashi T**, et al. HIPOP-OHP Research Group. Relationship between sleep duration and clustering of metabolic syndrome diagnostic components. **Diabetes Metab. Syndr. Obes.** 4:119-25, 2011.
3. Katano S, **Takebayashi T**, et al. Relationship between Dietary and Other Lifestyle Habits and Cardiometabolic Risk Factors in Men. **Diabetol. Metab. Syndr.** 3(1):30, 2011.
4. Katano S, **Takebayashi T**, et al. Effects of Constraint-induced Movement Therapy on Spasticity in Patients with Hemiparesis after

Stroke. **J. Stroke Cerebrovasc. Dis.** In press, 2011.

5. Uchino M, **Takebayashi T**, et al. Prevalence and Risk Factors of Dry Eye Disease in Japan: Koumi Study. **Ophthalmology** 118(12):2361-7, 2011
 6. Mizuno K, **Takebayashi T**, et al. Prism adaptation therapy enhances rehabilitation of stroke patients with unilateral spatial neglect: a randomized, controlled trial. **Neurorehabil. Neural. Repair.** 25(8):711-20, 2011.
 7. Katano S, **Takebayashi T**, et al. Relationship between sleep duration and clustering of metabolic syndrome diagnostic components. **Diabetes Metab. Syndr. Obes.** 4:119-25, 2011.
 8. Akiyama M, **Takebayashi T**, et al. Knowledge, beliefs, and concerns about opioids, palliative care, and homecare of advanced cancer patients: a nationwide survey in Japan. **Support Care Cancer** 20(5):923-31, 2011.
 9. Nishiwaki Y, **Takebayashi T**, et al. Knee pain and future self-reliance in older adults: evidence from a community-based 3-year cohort study in Japan. **J. Epidemiol.** 21(3):184-90, 2011.
 10. Nishiwaki Y, **Takebayashi T**, et al. Body mass index misclassification due to kyphotic posture in Japanese community-dwelling adults aged 65 years and older. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.** 66(3):326-31, 2011.
 11. Yamada M, **Takebayashi T**, et al. Impact of hearing difficulty on dependence in activities of daily living (ADL) and mortality: a 3-year cohort study of community-dwelling Japanese older adults. **Arch. Gerontol. Geriatr.** 52(3):245-9, 2011.
 12. 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.
2. 学会発表
該当なし。
- ## 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。

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

研究分担者 三浦総一郎 防衛医科大学校内科学

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、機能性ディスペプシア(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った。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、H₂ ブロッカー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 44 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、機能性ディスペプシアは、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こととした。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、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 2 試験では、重複する選択基準を簡素化した。第 2 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。

A. 研究目的

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、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。

B. 研究方法

【実施方法】

1. 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

2. エンドポイントの定義

2.1 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

2.2 副次評価項目 :

- GRS (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

3 目標症例数と研究実施期間

3.1 目標症例数

六君子湯群 215 例、プラセボ群 215 例
計 430 例

3.2 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 7 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

4 実施場所

研究代表者施設である、慶應義塾大学及び研究分担者施設を中心とした、全国の研究協力医療施設にて実施

5 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。

6 登録・割付

6.1 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。

6.2 割付

慶應義塾大学医学部臨床リサーチセンターが株式会社イーピーエスに無作為化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、株式会社イーピーエスにて保管・管理する。

6.3 交絡因子に対する配慮

現在までに機能性ディスぺ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化割付について解消できると考

える。

7 介入・治療内容

7.1 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。

7.2 投与期間

8 週間

7.3 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した。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・保管している。

7.4 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。

- ・酸分泌抑制薬および制酸薬
- ・消化管機能賦活薬
- ・*H. pylori* 除菌薬
- ・抗コリン薬
- ・その他消化器症状に影響を及ぼす薬剤
- ・試験期間中に新たに投与を開始する薬剤

7.5 被験者に対する中止基準

次の状況において、担当医師は被験者に対する投与を中止する。ただし、いかなる事態においても、被験者の安全を最優先する。

- ・重篤な有害事象が発現し、研究の参加継続が被験者の安全性に著しく影響を及ぼす場合
- ・被験者から同意の撤回があった場合
- ・患者の適格性に問題があったことが、登録後判

明した場合

- ・併用禁止薬を服用し、研究結果に重大な影響を与えたと考えられた場合
- ・その他、担当医師が投与を中止すべきと判断した場合

7.6 追跡不能例に対する対処

4 週目の受診予定日に被験者が来院しない場合は、担当医師が受診を促す連絡を入れる。

8 観察・検査項目とスケジュール

【投与前】 受診日

背景因子: 患者イニシャル、性別、生年月日(年齢)、身長、体重、BMI、既往歴、合併症、喫煙歴、飲酒歴、FD のタイプ (PDS or EPS)
上部消化管内視鏡所見
血液検査: 抗 *H. pylori* IgG 抗体、血漿グレリン値 (総グレリン、活性型グレリン)

患者日誌 ※患者による自己記入

GSRs スコア

ディスペプシア症状 (5 段階 Likert スケール)

【投与開始 1 週、2 週、3 週後】

患者日誌 ※患者による自己記入

GPA スコア (7 段階 Likert スケール)

ディスペプシア症状 (5 段階 Likert スケール)

服薬状況

有害事象

【投与開始 4 週後】 受診日

患者日誌 ※患者による自己記入

GPA スコア (7 段階 Likert スケール)

ディスペプシア症状 (5 段階 Likert スケール)

服薬状況

有害事象

【投与 5 週、6 週、7 週後】

患者日誌 ※患者による自己記入

GPA スコア (7 段階 Likert スケール)

ディスペプシア症状 (5 段階 Likert スケール)

服薬状況

有害事象

【投与開始 8 週後 (終了時)】 受診日

血液検査:血漿グレリン値、生化学検査
患者日誌 ※患者による自己記入
GPA スコア(7段階 Likert スケール)
GSRs スコア
ディスペプシア症状(5段階 Likert スケール)
服薬状況
有害事象

C. 研究結果

【倫理委員会申請】

臨床試験 1(六君子湯第一試験)

本研究計画書について防衛医科大学校の倫理委員会への申請し承認を得た(承認番号 858)。

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

本研究計画書については防衛医科大学校の倫理委員会への申請中である。

【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

本会議に参加した。

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

本会議に参加した。

【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、登録期間は当初の予定の平成24年3月31日から平成24年7月31日まで延長されている。
本施設においても2例の患者を登録した。

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、登録開始は平成24年3月1日に変更されている。
本施設では倫理委員会承認後開始予定である。

D. 考察

本試験の成果は、FDのガイドライン作成上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

分担研究者施設においては認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表 (抜粋)

- Hokari, R., Kurihara, C., Nagata, N., Aritake, K., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Nakamura, M., Kawaguchi, A., Nagao, S., Urade, Y., **Miura, S.** Increased expression of lipocalin-type-prostaglandin D synthase in ulcerative colitis and exacerbating role in murine colitis. **Am. J. Physiol., Gastrointest. Liver Physiol.** 302 (3): G401-8, 2011.
- Kishikawa, H., Nishida, J., Ichikawa, H., Kaida, S., Matsukubo, T., **Miura, S.**, Morishita, T., Hibi, T. Serum nitrate/nitrite concentration correlates with gastric juice nitrate/nitrite: a possible marker for mutagenesis of the proximal stomach. **Digestion** 84 (1): 62-9, 2011
- Matsunaga, H., Hokari, R., Ueda, T., Kurihara, C., Hozumi, H., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Nakamura, M., Kawaguchi, A., Nagao, S., Sekiyama, A., **Miura, S.** Physiological stress exacerbates murine colitis by enhancing proinflammatory cytokine expression that is dependent on IL-18. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.** 2011 301 (3): G555-64, 2011
- Miura, S.**, Sugano, K., Kinoshita, Y., Fock, K.M., Goh, K.L., Gibson, P.; Asian-Pacific Topic Conference organized by Japanese Society of Gastroenterology and Asian Pacific Association of Gastroenterology. Diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders in the

- Asia-Pacific region: a survey of current practices. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 26 Suppl 3:2-11, 2011
5. Kishikawa, H., Nishida, J., Ichikawa, H., Kaida, S., Takarabe, S., Matsukubo, T., **Miura, S.**, Morishita T, Hibi T. Fasting Gastric pH of Japanese Subjects Stratified by IgG Concentration Against *Helicobacter pylori* and Pepsinogen Status. **Helicobacter** 16(6):427-33, 2011
 6. Miwa, H., Ghoshal, U.C., Fock, K.M., Gonlachanvit, S., Gwee, K.A., Ang, T.L., Chang, F.Y., Hongo, M., Hou, X., Kachintorn, U., Ke, M., Lai, K.H., Lee, K.J., Lu, C.L., Mahadeva, S., **Miura, S.**, Park, H., Rhee, P.L., Sugano, K., Vilaichone, R.K., Wong, B.C., Bak, Y.T. Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 27 (4): 626-41, 2012
 7. **Miura, S.**, Hokari, R. Seeking an optimal eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 27 (1):7-9, 2012
 8. Higashiyama, M., Hokari, R., Hozumi, H., Kurihara, C., Ueda, T., Watanabe, C., Tomita, K., Nakamura, M., Komoto, S., Okada, Y., Kawaguchi, A., Nagao, S., Suematsu, M., Goda, N., **Miura, S.** HIF-1 in T cells ameliorated dextran sodium sulfate-induced murine colitis. **J. Leukoc. Biol.** 2012 Mar 27. [Epub ahead of print]
 9. Miwa, H., Ghoshal, U.C., Gonlachanvit, S., Gwee, K.A., Ang, T.L., Chang, F.Y., Fock, K.M., Hongo, M., Hou, X., Kachintorn, U., Ke, M., Lai, K.H., Lee, K.J., Lu, C.L., Mahadeva, S., **Miura, S.**, Park, H., Rhee, P.L., Sugano, K., Vilaichone, R.K., Wong, B.C., Bak, Y.T. Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia. **J. Neurogastroenterol. Motil.** 18 (2): 150-68, 2012
 10. 穂苅量太、**三浦総一郎**. III 最近の話題 消化管の恒常性維持と病態解明、1。消化・吸収機能からのアプローチ、特集：小腸疾患：診断と治療の進歩、**日本内科学会雑誌** 100: 126-132, 2011
 11. 佐藤伸悟、穂苅量太、**三浦総一郎**. 小腸のプロゲルカゴン由来ホルモン分泌における各種脂肪酸摂取の影響、**消化と吸収** 33: 246-250, 2011
 12. **三浦総一郎**、高本俊介、渡辺知佳子、穂苅量太、川口 淳：下部消化管疾患の治療ガイドラインと高齢者への適応、**日本高齢消化器病学会誌** 13: 7-12, 2011
 13. 安武優一、**三浦総一郎**. ローマ基準の意義とその概要、**Modern Physician** 31: 289-91, 2011
 14. 佐藤伸悟、**三浦総一郎**. Glucagon-like peptide 2 (GLP-2)と小腸の消化・吸収、**日本消化器病学会雑誌** 108: 564-74, 2011
 15. **三浦総一郎**. 慢性胃炎と機能性ディスペプシアの治療戦略—両疾患の相違点を踏まえて—、**Physicians' Therapy Manual (PTM) 最新の疾患別治療マニュアル**、3 (1)、1-2, 2011
 16. 渡辺知佳子、**三浦総一郎**. アミノ酸、ペプチド輸送体、消化管の輸送体、**G. I. Research** 19: 418-425, 2011
 17. **三浦総一郎**、高本俊介、渡辺知佳子、穂苅量太：高齢者潰瘍性大腸炎の内科治療 潰瘍性大腸炎診療の進展 II 内科治療、**日本大腸肛門会誌** 64: 825-28, 2011.
2. 学会発表 (抜粋)
 1. 高本俊介、渡辺知佳子、佐藤伸悟、八月朔日秀明、上田俊秀、東山正明、富田謙吾、中村光康、穂苅量太、川口 淳、永尾重昭、**三浦総一郎**：当院における高齢者炎症性腸疾患の臨床的特徴、**第45回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会**、東京、2011年1月15-16日。
 2. Sato, S., Hokari, R., Hozumi, H., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Kurihara, C., Komoto, S., Watanabe, C., Nakamura, M., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.**: The combination of dietary lipids and a sweetener creates a synergy on the intestinal glucagon-like peptide (GLP-2) secretion. **Digestive Disease Week 2011**, May 07-10, 2011, Chicago, USA
 3. Hozumi, H., Hokari, R., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Kurihara, C., Watanabe, C., Komoto, S., Nakamura, M., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Increased expression of autotaxin/lysophospholipase D on intestinal vessels involves in aggravation of intestinal damage through lymphocytes migration. **Digestive Disease Week 2011**, May 07-10, 2011, Chicago, USA
 4. Ueda, T., Hokari, R., Higashiyama, M., Kurihara, C., Okada, Y., Hozumi, H., Sato, S., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Nakamura, M., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Dietary fat aggravates NSAID-induced small intestinal damage via modulation of leukocyte migration in mice. **Digestive Disease Week 2011**, May 07-10, 2011, Chicago, USA
 5. Higashiyama, M., Hokari, R., Hozumi, H., Kurihara, C., Ueda, T., Watanabe, C., Tomita, K., Nakamura, M., Komoto, S., Okada, Y., Kawaguchi, A., Nagao, S., Suematsu, M., Goda, N., **Miura, S.** HIF-1 in T cells ameliorates intestinal inflammation by controlling regulatory T cell homeostasis. **Digestive Disease Week 2011**, May 07-10, 2011, Chicago, USA

6. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Higashiyama, M., Ueda, T., Hozumi, H., Sato, S., Hokari, R., Kurihara, C., Komoto, S., Nakamura, M., Watanabe, C., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** A novel vegetable-derived prebiotics (VDP) modulates proinflammatory cytokines and substance P expression on colonic tissue and attenuated DSS-induced colitis. **Digestive Disease Week, 2011**, May 07-10, 2011, Chicago, USA
7. Kurihara, C., Hokari, R., Higashiyama, M., Ueda, T., Hozumi, H., Sato, S., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** Cytokine mRNA expression after exposure to fatty acids is differently modulated in macrophages from small intestine and colon. **Digestive Disease Week, 2011**, May 07-10, 2011, Chicago, USA
8. 八月朔日秀明、穂苺量太、**三浦総一郎**:炎症性腸疾患における Autotaxin の関与、シンポジウム: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、2011年5月13日—15日。
9. 栗原千枝、穂苺量太、東山正明、上田俊秀、八月朔日秀明、佐藤伸悟、岡田義清、渡辺知佳子、川口 淳、永尾重昭、**三浦総一郎**:腸管マクロファージにおけるLPS誘導サイトカイン mRNA 発現に関する liver X receptor の関与、ミニシンポジウム:大腸IBD病態1、**第97回日本消化器病学会総会**、東京、2011年5月13日—15日。
10. 上田俊秀、穂苺量太、東山正明、栗原千枝、岡田義清、八月朔日秀明、佐藤伸悟、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、中村光康、川口 淳、永尾重昭、**三浦総一郎**:脂肪摂取の小腸 NSAID 潰瘍における白血球マイグレーションへの影響について、ミニシンポジウム:小腸粘膜障害、**第97回日本消化器病学会総会**、東京、2011年5月13日—15日。
11. 岡田義清、都築義和、上田俊秀、東山正明、八月朔日秀明、佐藤伸悟、穂苺量太、栗原千枝、渡辺知佳子、中村光康、富田謙吾、川口 淳、永尾重昭、**三浦総一郎**:伝統的発酵食品中に存在するプロバイオティクスの大腸炎抑制作用、ミニシンポジウム:大腸IBD病態4、**第97回日本消化器病学会総会**、東京、2011年5月13日—15日。
12. 和田晃典、清水基規、堀内和樹、吉松亜希子、山口隼人、丸田紘史、安武優一、佐藤伸悟、渡辺知佳子、高本俊介、穂苺量太、川口 淳、永尾重昭、**三浦総一郎**:食道カンジダ症を併発し抗真菌薬で改善を認めた良性食道狭窄の1例、**第92回日本消化器内視鏡学会関東地方会**、東京、2011年6月11日。
13. 穂苺量太、八月朔日秀明、渡辺知佳子、栗原千枝、上田俊秀、高本俊介、富田謙吾、中村光康、岡田義清、川口 淳、永尾重昭、**三浦総一郎**:炎症性腸疾患腸粘膜における白血球マイグレーション関連分子発現と内視鏡像、シンポジウム:IBD における内視鏡検査の有用性、**第29回日本大腸検査学会総会**、東京、2011年9月17-18日。
14. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Hokari, R., Kurihara, C., Komoto, S., Watanabe, C., Nakamura, M., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., **Miura, S.** A novel vegetable-derived Lactobacillus strain attenuates DSS induced colitis. **Asain Pacific Digestive Disease Week, 2011**, October 01-04, 2011, Singapore
15. **三浦総一郎**:教育講演:機能性消化管障害への今日的アプローチ、第42回日本消化吸収学会、**第19回日本消化器病週間内合同企画 JDDW 2011 Fukuoka ランチョンセミナー講演**、福岡、2011年10月20日-23日。
16. 八月朔日秀明、穂苺量太、**三浦総一郎**:潰瘍性大腸炎および Crohn 病の aberrant lymphocyte migration に対する autotaxin の役割、**第53回日本消化器病学会大会**、**第19回日本消化器病週間内合同企画 JDDW 2011 Fukuoka**、ワークショップ:**GALT 研究の最前線**、福岡、2011年10月20日-23日。
17. 岡田義清、都築義和、上田俊秀、八月朔日秀明、佐藤伸悟、穂苺量太、栗原千枝、中村光康、富田謙吾、川口 淳、永尾重昭、**三浦総一郎**:大腸上皮系細胞 Caco2へのトランス脂肪酸暴露の影響について、**第42回日本消化吸収学会総会**、**第19回日本消化器病週間内合同企画 JDDW 2011 Fukuoka**、福岡、2011年10月20日-23日。
18. 穂苺量太、渡辺知佳子、高本俊介、上田俊秀、八月朔日秀明、佐藤伸悟、栗原千枝、岡田義清、川口 淳、永尾重昭、**三浦総一郎**:精神的ストレスの大腸粘膜障害に与える影響、**第13回日本神経消化器病学会**、宇都宮、2011年11月4日-6日。
19. 佐藤伸悟、穂苺量太、八月朔日秀明、上田俊秀、岡田義清、栗原千枝、渡辺知佳子、中村光康、富田謙吾、高本俊介、川口 淳、永尾重昭、**三浦総一郎**:Glucagon-like peptide-2 分泌に与える甘味成分の影響について、**第49回小腸研究会**、東京、2011年11月11日-12日。
20. 上田俊秀、穂苺量太、**三浦総一郎**:リコンビナント・リコモデュリンはマウス DSS 腸炎を改善する、**第39回日本潰瘍学会**、つくば市、2011年11月18日-19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

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

研究分担者 城 卓志 名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学

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、H₂ ブロッカー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 44 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こととした。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、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 2 試験では、重複する選択基準を簡素化した。第 2 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。

A. 研究目的

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、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。

B. 研究方法

【実施方法】

1. 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

2. エンドポイントの定義

2.1 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

2.2 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

3 目標症例数と研究実施期間

3.1 目標症例数

六君子湯群 215 例、プラセボ群 215 例
計 430 例

3.2 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7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

4 実施場所

研究代表者施設である、慶應義塾大学及び研究分担者施設を中心とした、全国の研究協力医療施設にて実施

5 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。

6 登録・割付

6.1 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。

6.2 割付

慶應義塾大学医学部臨床リサーチセンターが株式会社イーピーエスに無作為化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、株式会社イーピーエスにて保管・管理する。

6.3 交絡因子に対する配慮

現在までに機能性ディスぺ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