

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

【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名古屋市立大学病院、
医薬品等臨床試験審査委員会(IRB)に申請し
承認を得た。

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

本研究計画書について名古屋市立大学病院、
医薬品等臨床試験審査委員会(IRB)に申請中
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
に参加した。

名古屋地区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)
を開催した。参加者 19 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
に参加した。

【症例登録】

臨床試験 1(六君子湯第一試験)

平成 24 年の 3 月 11 日の時点で、当院では 3
症例をエントリーした。

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

現在当院では医薬品等臨床試験審査委員会
(IRB)に申請中である。

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

当院では特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 (抜粋)

1. Tsukamoto H, Mizoshita T, Sasaki M, Mizushima T, Tanida S, Ozeki K, Hirata Y, Shimura T, Kataoka H, Kamiya T, Nojiri S, Tsukamoto T, Tatematsu M, **Joh T**: Long-term High-dose Proton Pump Inhibitor Administration to *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils Enhances Neuroendocrine tumor Development in the Glandular Stomach. **Asian Pac. J. Cancer Prev.** 12(4):1049-54, 2011.
2. Mizoshita T, Tanida S, **Joh T**: A case of punched-out ulcer occurring in the rectosigmoid colon with sudden onset of bloody stools. **Gastroenterology** 141(2):e9-e10, 2011.
3. Kataoka H, Hayano J, Mizushima T, Tanaka M, Kubota E, Shimura T, Mizoshita T, Tanida S, Kamiya T, Nojiri S, Mukai S, Mizuno K, **Joh T**: Cardiovascular tolerance and autonomic nervous responses in unsedated upper gastrointestinal small-caliber endoscopy: a comparison between transnasal and peroral procedures with newly developed mouthpiece. **Dig. Endosc.** 23: 78-85, 2011.
4. Ebi M, Kataoka H, Shimura T, Hirata Y, Mizushima T, Mizoshita T, Tanaka M, Tsukamoto

- H, Ozeki K, Tanida S, Kamiya T, Inagaki H, **Joh T**: The role of neuregulin4 and HER4 in gastrointestinal malignant lymphoma. **Mol. Med. Report** 4(6): 1151-5, 2011.
5. Hirata Y, Kataoka H, Shimura T, Mizushima T, Mizoshita T, Tanida S, Kamiya T, **Joh T**: Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. **Scand. J. Gastroenterol.** 46(7-8): 803-9, 2011.
 6. Kamiya T, Shikano M, Tanaka M, Tsukamoto H, Ebi M, Hirata Y, Mizushima T, Murakami K, Shimura T, Mizoshita T, Mori Y, Tanida S, Kato T, Imaeda K, Kataoka H, **Joh T**: The effect of omeprazole on gastric myoelectrical activity and emptying. **J. Smooth Muscle Res.** 47(3-4): 79-87, 2011.
 7. Tanida S, Mizoshita T, Mizushima T, Shimura T, Kamiya T, Kataoka H, **Joh T**: Involvement of cell proliferation induced by dual intracellular signaling of HB-EGF in the development of colitis-associated cancer during ulcerative colitis. **Ulcers** volume 2011 6 pages, 2011
 8. Ueda T, Shikano M, Kamiya T, **Joh T**, Ugawa S.: The TRPV4 channel is a novel regulator of intracellular Ca²⁺ in human esophageal epithelial cells. **Am. J. Physiol.** 301: G138-G147, 2011
 9. Shikano M, Ueda T, Kamiya T, Ishida Y, Yamada T, Mizushima T, Shimura T, Mizoshita T, Tanida S, Kataoka H, Shimada S, Ugawa S, **Joh T**: Acid inhibits TRPV4-mediated Ca²⁺ influx in mouse esophageal epithelial cells. **Neurogastroenterol. Motil.** 23:1020-e497, 2011.
 10. 神谷 武, 鹿野美千子, 水島隆史, 志村貴也, 溝下勤, 谷田諭史, 片岡洋望, **城 卓志**, 奥田宣明. 米ぬかアラビノキシラン誘導体(MGN-3)による抗炎症、免疫調整作用が、過敏性腸症候群に及ぼす効果. **消化器心身医学** 18: 66-69, 2011.
 11. 平田慶和, 片岡洋望, 志村貴也, 水島隆史, 海老正秀, 溝下勤, 谷田諭史, 神谷武, **城 卓志**. 低用量アスピリンの剤型による消化管出血の相違の検討 **潰瘍** 38(1):40-44, 2011.
 12. 谷田諭史, 尾関啓司, 塚本宏延, 溝下 勤, 片岡洋望, 神谷武, **城 卓志**. IBD 腸管炎症に関わる炎症性サイトカインによるEGF シグナルを介した大腸細胞増殖機序. **潰瘍** 38(2),135-138, 2011.
 13. 神谷 武, 鹿野美千子, **城 卓志**. 上腹部症状に対する酸分泌抑制薬・運動機能改善薬の使い方のコツ. **Modern Physician**, Vol. 31 336-338, 2011.
 14. 神谷 武, 鹿野美千子, **城 卓志**. FDに知覚異常は関与しているか. **分子消化器病**
2. 学会発表 (抜粋)
 1. Kamiya T, Shikano M, Hirata Y, Mizushima T, Shimura T, Mizoshita T, Tanida S, Kataoka H, Ueda T, Ugawa S, Ishida Y, Shimada S, **Joh T**: Acid-sensitive TRPV4 channel is expressed in mouse esophageal epithelium cells. **DDW 2011**. Chicago, USA 5/7-10/2011.
 2. Kataoka H, Tanaka M, Mizushima T, Shimura T, Mizoshita T, Tanida S, Kamiya T, Mizuno K, **Joh T**: A comparison of cardiovascular tolerance and autonomic nervous responses among three groups: transnasal small-caliber endoscopy, transoral small-caliber endoscopy, and transoral normal endoscopy. **DDW 2011** Chicago, USA. 5/8-10/2011
 3. Ebi M, Kataoka H, Higashiyama S, **Joh T**: TGF beta induces EGFR transactivation and HB-EGF C-terminal fragment nuclear translocation through ADAM17 activation in gastric cancer cells. **DDW 2011**. Chicago, USA. 5/8-10/2011.
 4. Kamiya T, Shikano M, Hirata Y, Mizushima T, Murakami K, Shimura T, Mizoshita T, Mori Y, Tanida S, Kataoka H, **Joh T**: A multicenter open-label randomized trial comparing Rabeprazole versus Itopride in Japanese functional dyspepsia: The Nagoya Study. **DDW 2011**. Chicago, USA . 5/8-10/2011.
 5. Kamiya T, Shikano M, Hirata Y, Mizushima T, Murakami K, Shimura T, Mizoshita T, Mori Y, Tanida S, Kataoka H, **Joh T**: Functional TRPV4 channels are expressed in mouse esophageal epithelial cells. **UEGW 2011**, 2011.10.24-26, Stockholm, Sweden
 6. 谷田諭史, 溝下 勤, 水島隆史, 尾関啓司, 塚本宏延, 志村貴也, 神谷 武, 片岡洋望, **城 卓志**. 抗酸菌性腸炎の2例. 第7回日本消化管学会総会学術集会 京都 2/18/2011
 7. 尾関 啓司, 谷田 諭史, 溝下 勤, 塚本 宏延, **城 卓志**. IBD 腸管炎症に関わる炎症性サイトカインによる EGF signal を介した大腸癌細胞増殖機序-EGF-C 末端 signal を標的とした新規薬剤探索-. 第7回日本消化管学会総会学術集会 京都 2/18/2011
 8. 森 義徳, 片岡洋望, 神谷 武, 谷田諭史, 志村貴也, 溝下 勤, 村上賢治, 水島隆史, 平田慶和, 海老正秀, 馬淵元志, 岡本泰幸, 塚本宏延, 尾関啓司, 田中 守, Randal N Johnston, **城 卓志**. 腫瘍溶解性ウイルスreovirusによる新規胃癌集学的治療の検討. 第7回日本消化管学会総会学術集会. 京都. 2/19/2011

9. 田中 守, 片岡洋望, 尾関啓司, 塚本宏延, 馬淵元志, 海老正秀, 平田慶和, 水島隆史, 志村貴也, 溝下 勤, 村上賢治, 森 義徳, 谷田諭史, 神谷 武, **城 卓志**. 消化管癌に対する糖鎖連結クロリンを用いた新規光線力学的治療法 (Photodynamic Therapy; PDT)の検討. **第 7 回日本消化管学会総会学術集会**. 京都. 2/19/2011
 10. 鹿野美千子, 神谷 武, 田中 守, 海老正秀, 平田慶和, 水島隆史, 志村貴也, 村上賢治, 溝下 勤, 森 義徳, 谷田諭史, 片岡洋望, **城 卓志**. 六君子湯が胃運動機能におよぼす効果. **第 108 回日本内科学会総会**. 東京. 4/15/2011
 11. 神谷 武, 鹿野美千子, 田中 守, 塚本宏延, 海老正秀, 平田慶和, 水島隆史, 村上賢治, 志村貴也, 溝下 勤, 森 義徳, 谷田諭史, 片岡洋望, **城 卓志**. 機能性ディスペプシアにおける胃活動電位、自律神経機能の検討. **第 13 回日本神経消化器病学会総会**. 宇都宮 10/1/2011
 12. 片岡洋望, 久保田英嗣, 田中 守, 森 義徳, 志村貴也, 青山峰芳, 高橋 智, 浅井清文, **城 卓志**. ES cell-specific Ras, ERas accelerates liver metastases of gastric cancer through epithelial-mesenchymal transition. **第 70 回日本癌学会学術総会**. 名古屋. 10/3/2011
 13. 田中 守, 片岡洋望, 岡本泰幸, 海老正秀, 平田慶和, 志村貴也, 溝下 勤, 森 義徳, 神谷 武, 川本圭祐, 柴原隆志, 矢野重信, **城 卓志**. 新規白金族元素パラジウム錯体, 糖鎖連結パラジウム抗癌剤のシスプラチン耐性胃癌細胞株に対する抗腫瘍効果. **第 70 回日本癌学会学術総会**, 名古屋, 10/4/2011
 14. 吉田道弘, 志村貴也, 福田信治, 東山繁樹, 溝下 勤, 片岡洋望, **城 卓志**. 胃癌化学療法における核移行 amphiregulin の意義. **第 70 回日本癌学会学術総会**, 名古屋. 10/5/2011
 15. 志村貴也, 吉田道弘, 福田信治, 溝下 勤, 片岡洋望, 東山繁樹, **城 卓志**. HB-EGF-CTF の核内移行は胃癌浸潤を促進する. **第 70 回日本癌学会学術総会**, 名古屋, 10/5/2011
 16. 尾関 啓司, 谷田 諭史, 溝下 勤, 塚本 宏延, 城 卓志. 尾関 啓司, 谷田 諭史, 溝下 勤, 塚本 宏延, **城 卓志**. IBD 腸管炎症に関わる炎症性サイトカインによるEGF-C末端signalを介した大腸癌細胞増殖機序 —HB-EGF-CTF シグナル抑制薬網羅的探索から— **JDDW 2011 福岡** 10/20/2011
 17. 平田慶和, 片岡洋望, **城 卓志**. 循環器疾患患者における低用量アスピリンによる消化管出血性病変の検討. **JDDW 2011 福岡** 10/20/2011
 18. 海老 正秀, 片岡 洋望, 志村 貴也, 溝下 勤, 谷田 諭史, 平田 慶和, 神谷 武, 水島 隆史, 東山 繁樹, **城 卓志**. TGF α によるROSおよびADAM17を介したEGF受容体 transactivation のメカニズムの解析. **JDDW 2011 福岡** 10/20/2011
 19. 溝下 勤, 佐々木誠人, 谷田諭史, 志村貴也, 森 義徳, 片岡洋望, 神谷 武, **城 卓志**. ランソプラゾール持続投与が胃腫瘍発生に与える影響 —スナネズミモデルでの検討、**第 22 回日本消化器癌発生学会総会**, 佐賀 11/25/2011
 20. 尾関 啓司, 志村 貴也, 田中 守, 塚本 宏延, 海老 正秀, 平田 慶和, 村上 賢治, 溝下 勤, 谷田 諭史, 森 義徳, 片岡 洋望, 神谷 武, **城 卓志**. 検診にて発見された限局性十二指腸アミロイドーシスの一例、**第 54 回 日本消化器内視鏡学会東海地方会** 浜松 12/10/2011
 21. 海老 正秀, 志村 貴也, **城 卓志**. 食道表在癌の深達度診断における画像強調観察拡大内視鏡診断分類の検討.**第 54 回日本消化器内視鏡学会東海地方会**.シンポジウム 12/10/2011
- 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 上村直実
独立行政法人国立国際医療研究センター国府台病院

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 研究の実施場所

研究代表者施設は慶應義塾大学、研究分担者施設として国立国際医療研究センター病院および国府台病院で研究を実施

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

【倫理委員会申請】

本研究計画書について国立国際医療研究センター病院および国府台病院の倫理委員会への申請し承認を得た。

活性型グレリン測定体制準備

活性型グレリン測定のための塩酸を中央検査室に準備した。

臨床研究1キックオフ会議(研究プロトコル検討・参加施設説明会)の開催

平成 22 年 12 月 18 日、慶應義塾大学病院新棟 11 階中会議室における第 1 回臨床研究1キックオフ会議(研究プロトコル検討・参加施設説明会)に参加した。

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 -」開催に座長として協力した。

【症例登録】

臨床試験 1(六君子湯第一試験)

FD の症例は多いものの、エントリー基準を満たさないもの、とくにローマ基準に抵触する症例が多く、症例登録数が少ないのが実情である。

臨床試験 2(六君子湯第二試験)

まだ登録症例はなし。

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
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Quach DT, Le HM, Nguyen OT, Nguyen TS, **Uemura N**. The severity of endoscopic gastric atrophy could help to predict Operative Link on Gastritis Assessment gastritis stage. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 26:281-5, 2011.
2. Nagata N, Kobayakawa M, Shimbo T, Hoshimoto K, Yada T, Gotoda T, Akiyama J, Oka S, **Uemura N**. Diagnostic value of antigenemia assay for cytomegalovirus gastrointestinal disease in immunocompromised patients. **World J. Gastroenterol.** 17: 1185-91, 2011.
3. Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M; Japan Rabeprazole Study Group for NERD. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.** 33(2):213-24, 2011.

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 春日井邦夫 愛知医科大学消内科学講座消化器内科

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：

- GSRG (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

【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、愛知医科大学医学部倫理委員会へ申請し、承認を得た(10-67)。

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、愛知医科大学医学部倫理委員会へ申請中である。

【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)

平成 22 年 12 月 18 日、慶應義塾大学病院新棟 11 階中会議室における第 1 回臨床研究1キックオフ会議(研究プロトコール検討・参加施設説明会)に参加した。

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 -」において司会を担当した。

臨床研究1 第2回キックオフ会議(研究プロトコール検討・参加施設説明会)の開催

平成 23 年 1 月 29 日、名古屋市立大学病院 4 階第1会議室における第2回臨床研究1キックオフ会議(研究プロトコール検討・参加施設説明会)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

【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 年の 3 月 11 日の時点で、8 例の登録を行い、16 例が完了し2例経過観察中である。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。現在倫理審査委員会での審査中であり、承認後より登録を開始し、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

なし

G. 研究発表

論文発表 (抜粋)

1. Ogasawara N, Sasaki M, Itoh Y, Tokudome K, Kondo Y, Ito Y, Tanida S, Kamiya T, Kataoka H, Joh T, **Kasugai K**. Rebamipide suppresses TLR-TBK1 signaling pathway resulting in regulating IRF3/7 and IFN- α/β reduction. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 48(2): 154-60, 2011.
2. Kawamura K, Ogasawara N, Mizuno M, Sasaki M, Ito Y, Kond Y, Noda H, Izawa S, Miyachi M, **Kasugai K**. Small, Depressed-Type Early Colon

- Cancer Invading Shallow Submucosal Layer With Extensive Lymph Node Metastasis: A Case Report. **Gastroenterology Research** 4(3): 131-37, 2011.
3. Matsunaga M, Isowa T, Yamakawa K, Tsuboi H, Kawanishi Y, Kaneko H, **Kasugai K**, Yoneda M, Ohira H. Association between perceived happiness levels and peripheral circulating pro-inflammatory cytokine levels in middle-aged adults in Japan. **Neuro. Endocrinol. Lett.** 32(4):458-63, 2011.
 4. Hijikata Y, Ogasawara N, Sasaki M, Mizuno M, Masui R, Kondo Y, Izawa S, Ito Y, Noda H, **Kasugai K**. Endoscopic Submucosal Dissection with Sheath-Assisted Counter Traction Using a Novel Sheath for Early Gastric Cancers. **Hepatogastroenterology** 59: 353-56, 2012.
 5. Iida A, Konagaya T, Kaneko H, Funaki Y, Kanazawa T, Tokudome K, Hijikata Y, Masui R, Ogasawara N, Sasaki M, Yoneda M, **Kasugai K**. Usefulness of a Slow Nutrient Drinking Test for Evaluating Gastric Perception and Accommodation. **Digestion** 84(4): 253-60, 2011.
 6. Kawamura N, Ogasawara N, Utsumi K, Sasaki M, Hijikata Y, Masui R, Kondo Y, Ito Y, Mizuno M, Iida A, Funaki Y, **Kasugai K**. Long-term survival and improved quality of life after chemoradiotherapy to treat esophageal small cell carcinoma: a report of two cases. **Hepatogastroenterology** 58: 1588-94, 2011.
 7. Sasaki M, Imaeda K, Okayama N, Mizuno T, Kataoka H, Kamiya T, Kubota E, Ogasawara N, Funaki Y, Mizuno M, Iidamd A, Goto C, Koikeda S, **Kasugai K**, Joh T. Effects of transglucosidase on diabetes, cardiovascular risk factors, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetes. Obes. Metab.** 2011.
 8. **Kasugai K**, Ogasawara N, Sasaki M. Colonoscopy surveillance after polypectomy. **Clinical Journal of Gastroenterology** 4(6): 355-63, 2011.
 9. Sasaki M, Imaeda K, Okayama N, Mizuno T, Kataoka H, Kamiya T, Kubota E, Ogasawara N, Funaki Y, Mizuno M, Iida A, Goto C, Koikeda S, **Kasugai K**, Joh T. Effects of transglucosidase on diabetes, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetes. Obes. Metab.** 14(4): 379-82, 2011.
 10. 金森寛幸、佐々木誠人、小笠原尚高、舟木康、水野真理、飯田章人、野浪敏明、岩淵英人、米田政志、**春日井邦夫**。粘膜下異所性胃腺より発生したと考えられる粘膜下腫瘍様進行胃癌の1例 **Gastroenterol. Endosc.** 52(2): 255-61, 2011.
 11. **春日井邦夫**、佐々木誠人、小笠原尚高 IBS の病態生理 Post-infectious IBS **G. I. Research** 19(2): 125-30, 2011.
 12. **春日井邦夫**、舟木康、飯田章人、小長谷敏浩、松永昌宏、小笠原尚高、佐々木誠人 上部消化管症状を捉える **Frontiers in Gastroenterology** 16(3): 188-98, 2011.
 13. 舟木康、徳留健太郎、近藤好博、井澤晋也、飯田章人、水野真理、小笠原尚高、佐々木誠人、**春日井邦夫** PPI 不応性 NERD 患者に対する個別化治療法の有用性 **消化器内科** 52(4): 382-87, 2011.
 14. 佐々木誠人、舟木康、小笠原尚高、飯田章人、片岡洋望、神谷武、谷田諭史、城卓志、**春日井邦夫** eNOS 遺伝子多型(-786->C)は潰瘍性大腸炎におけるステロイド治療の予測因子である **Ulcer Research** 38(2): 131-34, 2011.
 15. 春田佳代、山崎朗子、篠田かおる、伊藤眞由美、**春日井邦夫**、鈴木初子 安全な浣腸カテーテル挿入の長さ 一成人下部消化管造影画像を用いての検討 **日本看護研究学会雑誌** 34(5): 71-75, 2011.
 16. 佐々木誠人、水野真理、岡庭紀子、川村百合加、高田真由子、**春日井邦夫** 炎症性腸疾患一病因解明と診断・治療の最新知見一 **日本臨牀** 70(1): 266-69, 2011.
2. 学会発表
 1. 木下芳一、三輪洋人、**春日井邦夫** 逆流性食道炎初期治療におけるエソメプラゾールの有効性と安全性の検討 口演 第 97 回日本消化器病学会総会 2011/5/13 京王プラザホテル
 2. 木下芳一、三輪洋人、**春日井邦夫** 逆流性食道炎治癒患者の寛解維持におけるエソメプラゾールの有効性と安全性の検討 口演 第 97 回日本消化器病学会総会 2011/5/13 京王プラザホテル
 3. 井澤晋也、徳留健太郎、杉山智哉、足立百合加、近藤好博、伊藤義紹、増井竜太、土方康孝、河村直彦、飯田章人、水野真理、小笠原尚高、舟木康、佐々木誠人、**春日井邦夫** PPI 抵抗性 NERD 症例に対する PPI 倍量投与の用性の検討 口演 第 97 回日本消化器病学会総会 2011/5/13 京王プラザホテル
 4. 徳留健太郎、舟木康、足立百合加、野田久嗣、近藤好博、伊藤義紹、増井竜太、井澤晋也、土方康孝、河村直彦、飯田章人、水野真理、小笠原尚高、佐々木誠人、**春日井邦夫** 高齢者 PPI 不応性 NERD に対する食道運動機能検査を用いた病態解析 口演 第 97 回日本消化器病学会総会

2011/5/15 京王プラザホテル

5. 小林佑次、田中創始、林伸彦、石井紀光、佐々木誠人、中尾春壽、**春日井邦夫**、米田政志、有川卓、野浪敏明 尾側膵管拡張にて発見され、EUS-FNAにて診断されたT1膵癌の1例 ポスター 第97回日本消化器病学会総会 2011/5/15 京王プラザホテル
6. 小笠原尚高、土方康孝、**春日井邦夫** 胃腫瘍に対するHybrid NOTESとしての腹腔鏡補助下内視鏡的胃全層切除術の検討 シンポジウム 日本消化器病学会東海支部第114回例会 2011/6/8 長良川国際会議場
- 7.
8. 岡庭紀子、増井竜太、川村百合加、伊藤義紹、近藤好博、井澤晋也、土方康孝、河村直彦、徳留健太郎、飯田章人、水野真理、小笠原尚高、舟木康、佐々木誠人、**春日井邦夫** Crohn病と鑑別を要した腸結核の1例 口演 日本消化器病学会東海支部第114回例会 2011/6/8 長良川国際会議場
9. 小林佑次、田中創始、野田久嗣、石井紀光、佐々木誠人、中尾春壽、**春日井邦夫**、米田政志、永田博、野浪敏明 腹痛を契機に発見されたリンパ節転移を伴う膵ガストリノーマの1例 口演 日本消化器病学会東海支部第114回例会 2011/6/8 長良川国際会議場
10. 高田真由子、水野真理、近藤好博、土方康孝、河村直彦、徳留健太郎、小笠原尚高、佐々木誠人、米田政志、**春日井邦夫** ニューモシスチス肺炎を併発した潰瘍性大腸炎(UC)の1例 口演 第214回日本内科学会東海地方会 2011/6/11 名古屋国際会議場
11. 舟木康、徳留健太郎、近藤好博、伊藤義紹、井澤晋也、増井竜太、土方康孝、河村直彦、飯田章人、水野真理、小笠原尚高、佐々木誠人、米田政志、**春日井邦夫** 健康成人を対象としたプロトンポンプインヒビターの胃内pHに及ぼす影響 ポスター 第53回日本消化器病学会大会(JDDW2011) 2011/10/20 福岡国際会議場
12. 舟木康、小笠原尚高、**春日井邦夫** 食道運動機能検査を用いた機能性胸やけの病態分類とプライマリーケア診療のあり方 シンポジウム 第53回日本消化器病学会大会(JDDW2011) 2011/10/21 福岡国際会議場
13. 石井紀光、佐藤顕、小林佑次、田中創始、佐々木誠人、中尾春壽、**春日井邦夫**、米田政志 膵尾部癌膵静脈浸潤に伴い出現した孤立性胃静脈瘤破裂に対して内視鏡的硬化療法(EIS)を施行し救命し得た一例 ポスター 第53回日本消化器病学会大会(JDDW2011) 2011/10/21 福岡国際会議場
14. 野田久嗣、川村百合加、河村直彦、岡庭紀子、田村泰弘、小笠原尚高、佐々木誠人、中尾春壽、米田政志、**春日井邦夫** 急性膵炎を契機に発見された根治手術が可能であった早期十二指腸乳頭部癌の一例 ポスター 第53回日本消化器病学会大会(JDDW2011) 2011/10/21 福岡国際会議場
15. 鳥井貴司、川村百合加、河村直彦、岡庭紀子、田村泰弘、小笠原尚高、佐々木誠人、中尾春壽、米田政志、**春日井邦夫** GISTとの鑑別に苦慮したガーゼオーマの1例 口演 第215回日本内科学会東海地方会 2011/10/1 じゅうろくプラザ
16. 井上匡央、小林佑次、吉峰 崇、田邊敦資、野田久嗣、石井紀光、佐々木誠人、中尾春壽、**春日井邦夫**、米田政志 超音波内視鏡下ドレナージが奏功した感染性膵仮性嚢胞の1例 口演 第215回日本内科学会東海地方会 2011/10/1 じゅうろくプラザ
17. Naotaka Ogasawara, Makoto Sasaki, Mari Mizuno, Kentaro Tokudome, Ryuta Masui, Yasutaka Hijikata, Yoshihiro Kondo, Yoshitsugi Ito, Akihito Iida, **Kunio Kasugai**. Rebamipide suppressed inflammatory bowel disease via regulation of TBK1-IRF3/7 signaling pathway ポスター 19th United European Gastroenterology Week (UEGW 2011) 2011/10/24 Stockholm, Sweden
18. Yasutaka Hijikata, Naotaka Ogasawara, Makoto Sasaki, Mari Mizuno, Ryuta Masui, Yoshihiro Kondo, Shinya Izawa, Yoshitsugi Ito, **Kunio Kasugai**. Endoscopic submucosal dissection with sheath-assisted counter traction using a novel sheath for early gastric cancers. 口演 19th United European Gastroenterology Week (UEGW 2011) 2011/10/24 Stockholm, Sweden
19. 佐々木誠人、舟木康、小笠原尚高、飯田章人、**春日井邦夫** NSAIDによる小腸粘膜傷害に対するレバミピドの効果 口演 第39回日本潰瘍学会 2011/11/18 つくば国際会議場
20. 伊藤義紹、小笠原尚高、**春日井邦夫** 早期胃癌に対する薬品加工シースを用いたシースアシスト法によるESDの有用性 シンポジウム 日本消化器病学会東海支部 115回例会 2011/11/26 愛知県産業労働センター
21. 小林佑次、石井紀光、井上匡央、山本高也、野田久嗣、佐々木誠人、中尾春壽、**春日井邦夫**、米田政志、有川卓、野浪敏明 当院における胆・膵病変の診断に対するEUS-FNAの有用性の検討 シンポジウム 日本消化器病学会東海支部 115回例会 2011/11/26 愛知県産業労働センター
22. 山本高也、大橋知彦、川村百合加、坂野文美、金森寛幸、佐藤顕、中出幸臣、佐々木誠人、中尾春壽、**春日井邦夫**、米田政志 AL型アミロイドーシスに合併した自然肝出血の一例 口演 日本消化器病学会東海支部 115回例会 2011/11/26 愛知県産業労働センター
23. 井上匡央、小林佑次、小松原利典、新村哲也、川

村百合加、岡庭紀子、吉峰崇、田邊敦資、野田久嗣、石井紀光、佐々木誠人、中尾春壽、**春日井邦夫**、米田政志 感染性臍仮性嚢胞に対してドレナージ術を施行した2例 口演 **日本消化器病学会東海支部 115 回例会** 2011/11/26 愛知県産業労働センター

24. 吉峰崇、小林佑次、石井紀光、井上匡央、野田久嗣、田邊敦資、佐々木誠人、中尾春壽、**春日井邦夫**、米田政志 臍性腹水・臍性胸水の一例 口演 **日本消化器病学会東海支部 115 回例会** 2011/11/26 愛知県産業労働センター
25. 杉山智哉、増井竜太、岡庭紀子、田村泰弘、近藤好博、伊藤義紹、井澤晋也、土方康孝、徳留健太郎、河村直彦、飯田章人、水野真理、小笠原尚高、舟木康、佐々木誠人、中尾春壽、米田政志、**春日井邦夫**、安藤景一 アニサキス症が原因と考えられた小腸イレウスの一例 口演 **日本消化器病学会東海支部 115 回例会** 2011/11/26 愛知県産業労働センター
26. 岡庭紀子、小林佑次、石井紀光、佐々木誠人、中尾春壽、**春日井邦夫**、米田政志 胆嚢摘出術にて救命し得た出血性胆嚢炎の2例 口演 **日本消化器病学会東海支部 115 回例会** 2011/11/26 愛知県産業労働センター
27. 小松原利典、土方康孝、井上匡央、野田久嗣、小林佑次、石井紀光、佐々木誠人、中尾春壽、**春日井邦夫**、米田政志 EUS-FNA で診断した内視鏡治療後7年で再発したS状結腸癌の1例 口演 **第54回日本消化器内視鏡学会東海地方会** 2011/12/10 アクトシティ浜松
28. 野口誠司、田村泰弘、飯田章人、水野真理、伊藤義紹、土方康孝、小笠原尚高、佐々木誠人、米田政志、**春日井邦夫** 消化管出血を来した有茎性Brunner腺過形成の1例 口演 **第216回日本内科学会東海地方会** 2012/2/4 名古屋国際会議場
29. 伊藤義紹、佐々木誠人、舟木康、小笠原尚高、水野真理、飯田章人、河村直彦、徳留健太郎、土方康孝、井澤晋也、増井竜太、近藤好博、吉峰崇、岡庭紀子、野口誠司、川村百合加、井上匡央、**春日井邦夫** NSAIDs 誘発小腸傷害におけるカプセル内視鏡と糖負荷試験による粘膜透過性との比較 口演 **第8回日本消化管学会** 2012/2/11 仙台国際センター
30. 井澤晋也、舟木康、徳留健太郎、近藤好博、伊藤義紹、増井竜太、土方康孝、河村直彦、飯田章人、水野真理、小笠原尚高、佐々木誠人、**春日井邦夫** 食道外病変(胸痛)を伴ったPPI抵抗性NERDに対しPPI倍量分割投与が著効した1例 ポスター **第8回日本消化管学会** 2012/2/10 仙台国際センター
31. 岡庭紀子、水野真理、高田真由子、川村百合加、田村泰弘、近藤好博、伊藤義紹、増井竜太、井澤

晋也、土方康孝、徳留健太郎、河村直彦、飯田章人、小笠原尚高、舟木康、佐々木誠人、**春日井邦夫** 当院における高齢者発症潰瘍性大腸炎患者の臨床的特徴 ポスター **第8回日本消化管学会** 2012/2/11 仙台国際センター

32. 川村百合加、河村直彦、飯田章人、水野真理、小笠原尚高、佐々木誠人、中尾春壽、米田政志、**春日井邦夫** GISTと鑑別に苦慮したガーゼオーマの一例 ポスター **第8回日本消化管学会** 2012/2/11 仙台国際センター

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 内藤裕二 京都府立医科大学 消化器内科

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

【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、京都府立医科大学倫理審査委員会へ申請し、承認を得ている(C-916)。

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、京都府立医科大学倫理審査委員会へ申請し、承認を待っている。

【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

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 7 月 4 日に京都府立医科大学倫理審査委員会の承認を得たため、エントリーを開始した。平成 24 年の 3 月 11 日の時点で、5 症例をエントリーしている。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)

京都府立医科大学倫理審査委員会へ申請し、承認を待っている。

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

なし

G. 研究発表

論文発表 (抜粋)

1. Naito Y, Hang LP, Uchiyama K, Akagiri S, Mizushima K, Yoshikawa T. Regular exercise prevents high-sucrose diet-induced fatty liver via improvement of hepatic lipid metabolism. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 413: 330-5, 2011.
2. Harusato A, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Hirai Y, Yamada S, Tuji T, Yoriki H, Horie R, Inoue K, Fukumoto K, Handa O, Ishikawa T, Kokura S, Minamiyama Y, Ichikawa H, Muto A, Igarashi K, Yoshikawa T. Suppression of indomethacin-induced apoptosis in the small intestine due to Bach1 deficiency. **Free Radic. Res.** 45:717-27, 2011.
3. Hirata I, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Suzuki T, Omatsu T, Handa O, Ichikawa H, Ueda H, Yoshikawa T. Endogenous hydrogen sulfide is an anti-inflammatory molecule in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. **Dig. Dis. Sci.** 56:1379-86, 2011.
4. Inoue K, Naito Y, Takagi T, Hayashi N, Hirai Y, Mizushima K, Horie R, Fukumoto K, Yamada S, Harusato A, Hirata I, Omatsu T, Yoshida M, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Ichikawa H, Kokura S, Yoshikawa T. Daikenchuto, a Kampo medicine, regulates intestinal fibrosis by inhibiting heat shock protein 47 expression in a rat colitis model. **Biol. Pharm. Bull.** 34:1659-1665, 2011.
5. Naito Y, Takagi T, Katada K, Tomatsuri N, Mizushima K, Handa O, Kokura S, Yagi N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Gastric peroxisome proliferator activator receptor gamma expression and cytoprotective actions of its ligands against ischemia-reperfusion injury in rats. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 48: in press, 2011.
6. Kishimoto E, Naito Y, Handa O, Okada H, Mizushima K, Hirai Y, Nakabe N, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Yoshida N, Yoshikawa T. Oxidative stress-induced posttranslational modification of TRPV1 expressed in esophageal epithelial cells. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.** 301:G230-8, 2011.
7. Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Yoshikawa T. Heme oxygenase-1: a novel therapeutic target for gastrointestinal diseases. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 48:126-133, 2011.
8. Oya-Ito T, Naito Y, Takagi T, Handa O, Matsui H, Yamada M, Shima K, Yoshikawa T. Heat-shock protein 27 (Hsp27) as a target of methylglyoxal in gastrointestinal cancer. **Biochimica. et Biophysica. Acta.** 1812:769-81, 2011.
9. Qin Y, Naito Y, Handa O, Hayashi N, Kuki A, Mizushima K, Omatsu T, Tanimura Y, Morita M, Adachi S, Fukui A, Hirata I, Kishimoto E, Nishikawa T, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T. Heat shock protein 70-dependent protective effect of polaprezinc on acetylsalicylic acid-induced apoptosis of rat intestinal epithelial cells. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 2011 in press
10. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Okuda T, Mizushima K, Suzuki T, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Rebamipide promotes the healing of colonic ulceration through enhanced restitution of intestinal epithelial cells. **World J. Gastroenterol.** 17:3802-3809, 2011.
11. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Suzuki T, Hirata I, Mizushima K, Tsuboi H, Hayashi N, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Carbon monoxide liberated from carbon monoxide-releasing molecule exerts an anti-inflammatory effect on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. **Dig. Dis. Sci.** 56:1663-71, 2011.
12. Uchiyama K, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hayashi N, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T. FGF19 protects colonic epithelial cells against hydrogen peroxide. **Digestion** 83: 180-183, 2011.
13. Yamada S, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Horie R, Fukumoto K, Inoue K, Harusato A, Yoshida N, Uchiyama K, Handa O, Ishikawa T, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Kokura S, Kita M, Yoshikawa T. Reduced small-intestinal injury induced by indomethacin in interleukin-17A-deficient mice. **J. Gastroenterol. Hepatol.** 26:398-404, 2011.
14. Takagi T, Naito Y, Okada H, Okayama T, Mizushima K, Yamada S, Fukumoto K, Inoue K, Ishikawa T, Handa O, Kokura S, Yagi N, Ichikawa H, Osawa T, Uchida K, Kato Y, Yoshikawa T. Identification of dihalogenated-modified proteins involved in the pathogenesis of indomethacin-induced intestinal injuries in rats. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 48: in press, 2011.
15. Uchiyama K, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hayashi N, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T. FGF19 protects colonic epithelial cells against hydrogen peroxide. **Digestion** 83: 180-183, 2011.
16. Inoue K, Naito Y, Takagi T, Hayashi N, Hirai Y, Mizushima K, Horie R, Fukumoto K, Yamada S,