

機関番号：14401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790626

研究課題名 (和文) NSAIDs起因性小腸潰瘍に対する大建中湯の予防効果の検討

研究課題名 (英文) A Study of efficacy of Daikenchuto for NSAIDs-induced small bowel injuries

研究代表者

有光 潤介 (ARIMITSU JUNSUKE)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号：60457009

研究成果の概要 (和文) : 大建中湯を非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) と同時に内服させると、プラセボ群と比べて、IL-12(p40), IL-16, IL-17, IL-18, TRAIL, MIP1- α , TNF- α といった炎症に関連するサイトカインの産生を有意に抑制させた。また、カプセル内視鏡の小腸炎症所見もプラセボ群に比べて軽度であった。このことから、大建中湯は、NSAIDs 起因性小腸潰瘍に対する予防効果を持つ可能性があることが示唆された。

研究成果の概要 (英文) : Daikenchuto(DKT) inhibited productions of inflammation related cytokines such as IL-12(p40), IL-16, IL-17, IL-18, TRAIL, MIP1- α , TNF- α for volunteers who took NSAIDs. Capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change in the DKT group were lower than in the placebo group. This study suggested that DKT has efficacy in preventing NSAIDs-induced small bowel injuries.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般

キーワード：大建中湯、NSAIDs、小腸潰瘍、東洋医学

1. 研究開始当初の背景

従来、小腸の画像検索が困難であったことから、非ステロイド消炎鎮痛薬 (NSAIDs) の使用に伴う小腸びらん・潰瘍性病変の詳細は不明であった。しかし、近年、カプセル内視鏡が開発され、被検者に負担をかけることなく小腸検査を実施することが可能となり、NSAIDsを3ヶ月以上内服

している患者では小腸病変の発症が7割もあることがわかってきた。NSAIDs起因性小腸潰瘍の発症機序は、シクロオキシゲナーゼ (COX) 抑制作用によるPGの低下とNSAIDsの直接小腸膜障害作用である。粘膜の炎症部位では、COX-2/mPGES-1の発現が増加し、PGやVEGFが増加

することで組織修復が起こる。そのため、NSAIDs 起因性小腸潰瘍の予防と有用性が示されている薬剤は、PGを増加させるプロスタグランジン製剤や、レバミピド等の腸管粘膜の血流を増加させる薬剤である。大建中湯は、腸管の血流を増加させることが証明されており、レバミピドと同様の効果が期待できる。さらに、他のNSAIDs潰瘍予防薬剤と比較して、安価であり、副作用発現率も低いため、医療費増大が問題となっている日本においては、NSAIDs潰瘍の予防効果が示されれば、その医療費削減に対する貢献は計り知れない。

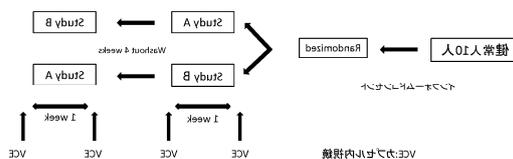
2. 研究の目的

大建中湯のNSAIDs潰瘍予防効果、特に小腸病変の発生を抑制できるかについて検討した。

3. 研究の方法

試験対象群

- (1) 20歳から40歳の男性
- (2) 消化管潰瘍の既往なし
- (3) 健康であり、現在内服している薬がないこと
- (4) BMI 18.5～25
- (5) 医師が診察し、健康と認めた者
- (6) 本試験に同意を得た者



【試験プロトコール】

Study A; 大建中湯 15g+オメプラゾール 20mg +ジクロフェナック 75mg, 1週間内服

Study B; 乳糖 15g+オメプラゾール 20mg+ジクロフェナック 75mg, 1週間内服

試験は randomized、前向き、ダブルブラインド、クロスオーバー試験である。

試験は、院内の倫理委員会にて審査を受けた後に行った。

対象ボランティアを 10 名募集し、試験を行う。10 人を無作為に、5 人ずつ 2 つのグループに分ける。

採血、1 回目のカプセル内視鏡を施行した後、Study A、Study B をそれぞれ施行する。

1 週間後、採血、カプセル内視鏡を行う。4 週間、投薬を中止しウォッシュアウトを行う。カプセル内視鏡と採血を行う。

前回とは逆のプロトコールを施行し、採血とカプセル内視鏡を行い、試験終了とする。

健康人ボランティア 10 人を募集した。ボランティアに対して、置換ブロック法により、2 群に分けた後、NSAIDs(ジクロフェナク) 150mg +オメプラゾール 20mg+プラセボ 15g を投与した。薬剤投与の前後で、カプセル内視鏡検査、血液検査、自覚症状の

カプセル内視鏡を用いて検討した。さらに炎症性サイトカイン・ケモカインも併せて解析した。

解析方法

(1) カプセル内視鏡の評価方法

① 画像評価

LEWIS スコアを使用する。画像解析に関しては、評価のばらつきを防ぐため、カプセル内視鏡付属の標準解析ソフトで色調変化に対するスクリーニングをかけた後、固定した 2 名が最終的な画像解析・および病変をスコア化する。

② 消化管運動 胃、小腸の移動時間を比較する。

(2) Bio-Plex サスペンションアレイシステムによる、サイトカイン・ケモカインの網羅的な解析。炎症性サイトカイン・ケモカイン、血管新生に関わるケモカインを網羅している。

IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-13, IL-15, IL-17, Basic FGF, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF, IL-1 α , IL-2R α , IL-3, IL-12 (p70), IL-16, IL-18, CTACK, GRO- α , HGF, IFN- α 2, LIF, MCP-3, M-CSF, MIF, MIG, β -NGF, SCF, SCGF- β , SDF-1 α , TNF- β , TRAIL

(3) 自覚症状の問診

消化器症状の自覚症状の変化を GSRS-スケール問診票、F-スケール問診票を使用して評価する。(GSRS-スケール問診票は、上部消化管の自覚症状を評価するのに用いられる方法である。F-スケール問診票は逆流性食道炎の評価に用いられる。)

(1) から (3) を用いて、総合的に評価する。

4. 研究成果

(1) 自覚症状の変化

GSRS scale

Number	プラセボ	大建中湯
1	20	16
2	67	28
3	31	30
4	20	27
5	18	25
6	33	17
7	15	15
8	38	33
9	35	33
10	15	15
平均値	29.2	23.9

GSRS スケールの平均値では、プラセボ群は大建中湯内服群に比べて高かったが、Wilcoxon signed-rank test では、p=0.1836 であり、統計学的な有意差は認めなかった。

F-Scale

Number	プラセボ	大建中湯
--------	------	------

1	22	0
2	7	18
3	7	4
4	6	15
5	8	4
6	0	2
7	11	0
8	19	9
9	0	5
10	8	0
平均値	8.8	5.7

F-スケールの平均値では、プラセボ群は大建中湯内服群に比べて高かったが、Wilcoxon 符号順位検定では、p=0.2236 であり、統計学的な有意差は認めなかった。

(2) カプセル内視鏡の所見

ルイススコア

薬剤投与前は、何れの症例も異常を認めなかった。

【ルイススコア】

Number	プラセボ	大建中湯
1	8	143
2	135	0
3	337	112
4	112	135
5	357	357
6	135	8
7	112	247
8	450	118
9	112	112
10	112	112
平均値	187	134.4

プラセボ群は大建中湯内服群に比べてルイススコアが高く、炎症所見を強く認めたが、Wilcoxon signed-rank test では、p=0.2266 であり、統計学的な有意差は認めなかった。

【通過時間】

胃通過時間 (秒)

	プラセボ		大建中湯	
	投与前	投与後	投与前	投与後
1	2137	3028	3293	2882

2	3244	5793	8909	1848
3	2932	1158	2969	947
4	7031	10246	6933	2327
5	1039	1227	563	1319
6	1399	3627	3623	1559
7	4535	3161	1988	1834
8	1581	705	737	880
9	1222	7468	5583	480
10	1692	2453	2562	5427
平均	2681	3887	3716	1950

大建中湯投与群では、投与前と比べて、胃の通過時間が統計学的に有意に短縮された。

(paired t-test, $p < 0.0498$)

プラセボ群投与前後では、胃の通過時間に変化なかった。

投与前後の胃通過時間変化率

	プラセボ		大建中湯	
	投与前	投与後	投与前	投与後
1	0.41694	-0.12481		
2	0.785758	-0.79257		
3	-0.60505	-0.68104		
4	0.457261	-0.66436		
5	0.180943	1.342806		
6	1.592566	-0.56969		
7	-0.30298	-0.07746		
8	-0.55408	0.19403		
9	5.111293	-0.91402		
10	0.449764	1.118267		
平均	0.753242	-0.11689		

プラセボ群と大建中湯投与群では、通過時間の変化率に統計的な有意差は認めなかった。

小腸通過時間 (秒)

	プラセボ		大建中湯	
	投与前	投与後	投与前	投与後
1	20935	16244	23288	15276
2	9917	10332	11176	11797
3	14831	14716	14974	11835
4	8440	10892	12642	12869
5	17287	25578	7485	14929

6	21484	11184	20419	15964
7	14350	11311	17422	20523
8	21419	19241	25205	21279
9	8998	11804	10955	15114
10	11034	13874	14207	16148
平均	14870	14518	15777	15573

小腸通過時間は、プラセボ群と大建中湯投与群投与前後で通過時間に統計学的な有意差は認めなかった。

(3) 血中サイトカイン

① IL-12p40 は、プラセボ群では低下するが、大建中湯群では上昇していた。(Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.0039$)

プラセボ		大建中湯	
投与前	投与後	投与前	投与後
77.71	43.55	12.43	33.28
45.88	21.97	38.89	60.23
1.15	0	1.66	1.15
0	16.27	0	28.58
17.7	12.43	14.35	17.7
0	0	0	14.35
6.62	1.15	19.6	34.22
15.31	0	0	2.17
27.64	8.57	0	6.62

② IL-16 は、プラセボ群では低下するが、大建中湯群では上昇していた。(Wilcoxon signed-rank test, $P < 0.00186$)

プラセボ		大建中湯	
投与前	投与後	投与前	投与後
354.61	139.05	113.8	139.65
155.42	160.18	163.15	166.11
96.46	73.05	88.72	106.89
124.24	139.29	111.42	126.46
136.01	156.73	101.31	105.37
86.11	38.48	98.89	138.93
124.48	126.09	137.22	163.51
126.09	110.29	101.31	107.64
135.4	117.17	133.69	194.5

130.26	126.7	114.3	124.36
③ IL-17 は、プラセボ群では上昇するが、大建中湯群では低下していた。(Wilcoxon signed-rank test, P<0.0488)。			
プラセボ		大建中湯	
投与前	投与後	投与前	投与後
21.34	75.89	54.95	43.93
50.1	42.9	55.06	67.11
16.51	44.89	36.25	53.63
14.44	31.12	39.77	30.45
33.59	57.42	27.2	14.73
46.42	26.39	43.31	43.07
59.65	60.05	69.11	50.24
71.12	57.05	66.1	49.01
70.58	68.51	60.89	38.53

④ IL-18 は、プラセボ群では低下するが、大建中湯群では上昇していた。(Wilcoxon signed-rank test, P<0.0098)。

プラセボ		大建中湯	
投与前	投与後	投与前	投与後
25.05	21.12	20.23	24.62
42.34	42.34	48.43	52.08
48.43	46.44	42.36	44.62
27.75	26.02	22.86	29.1
25.24	30.65	22.46	24.6
47.01	24.04	46.62	56.06
53.65	47.78	60.6	52.82
85.3	53.52	65.29	48.27
28.31	36.63	30.49	51.27
48.46	48.78	41.57	43.75

⑤ TRAIL は、プラセボ群では低下するが、大建中湯群では上昇していた。(Wilcoxon signed-rank test, p<0.0420)。

プラセボ		大建中湯	
投与前	投与後	投与前	投与後
166.76	104.45	142.35	161.96
144.24	127.9	124.98	132.82
0.12	5.98	3.88	11.51

111.07	117.79	117.7	124.22
64.24	55.17	52.68	63.96
173.83	58.23	145.56	121.19
87.37	94.68	112.87	114.01
143.67	141.78	143.48	144.8
159.23	124.03	125.92	130.64
23.8	37.42	36.84	37.42

⑥ TNF- α の変化量は、プラセボ群では上昇し、大建中湯群では低下する傾向であった。(paired t-test p<0.0577)

プラセボ		大建中湯	
投与前	投与後	投与前	投与後
0.75	22.08	12.86	6.03
10.33	10.85	8.31	17.67
0	0.02	0	3.1
0	0	0.75	0
8.96	28.29	16.11	8.05
10.39	11.43	13.32	5.71
12.6	5.32	10.65	4.28
44.73	54.16	49.57	36

⑦ MIP-1 α は、プラセボ群では上昇するが、大建中湯群では低下していた。(Wilcoxon signed-rank test, p<0.0313)。

プラセボ		大建中湯	
投与前	投与後	投与前	投与後
4.84	9.56	7.7	6.05
8.44	7.1	8.04	10.15
2.53	5.94	4.34	6.53
1.51	3.5	3.63	2.67
5.55	10.21	6.05	2.12
6.42	3.07	6.58	3.76
7.67	8.04	8.49	5.71
9.07	7.08	8.34	6.16
12.24	12.53	11.51	9.29

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有光 潤介 (ARIMITSU JUNSUKE)

大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座
助教

研究者番号：60457009

(2) 研究分担者

なし

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし

研究者番号：