

2) 胃・十二指腸潰瘍の薬物療法

長岡中央総合病院 杉山 一教・富所 隆

Drug Therapy of Gastric and Duodenal Ulcers

Kazunori SUGIYAMA and Takashi TOMIDOKORO
(Nagaoka Central Hospital)

Therapy of gastric and duodenal ulcers has achieved a striking progress of the appearance of muscarin receptor antagonist (pirenzepine) and histamine H_2 -receptor antagonist (H_2 -blocker). Especially disappearance of subjective symptoms and promotion of cure achieved by these drugs are widely well-appreciated.

On the other hand, with the accumulation of use experience of the drugs, much attention is being paid to the importance of early recurrence and maintenance therapy. At this point, attention is newly focused on the reevaluation of conventional enhancers of defensive factors. The authors describe the current status of therapy of peptic ulcers mainly based on our experience.

Key words: Therapeutic Drugs of ulcers, H_2 -receptor antagonist, Recurrence.
Defensive factor, Maintenance therapy.
潰瘍の治療薬, H_2 -blocker, 再発, 防御因子, 維持療法.

消化性胃・十二指腸潰瘍の治療はムスカリン受容体拮抗剤 (Pirenzepine), ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤 (H_2 -blocker) の登場によって著しい躍進をとげた。特に自覚症状の消失, 治癒促進については万人の評価するところである。

一方, 使用経験が増すにつれ, 早期の再発と維持療法の重要性が注目をあびている。こゝであらためて従来からの防御因子強化薬の再評価がクローズアップされた。著者らは自験例を中心に消化性潰瘍の治療の現況をのべてみる。

I. はじめに

消化性胃・十二指腸潰瘍治療のねらいは 1) 症状の消失, 2) 潰瘍の早期治癒, 3) 合併症の防止, 4) 再発の

防止, 5) 潰瘍症からの離脱にある。本症の治療は薬物療法, 外科療法, さらに身心症的立場からの治療と大きく三つに分けられる。今回は薬物療法についてわれわれの施設の成績を中心に報告する。

II. 潰瘍の成因と自然史

治療を考えるにあたり, 当然その疾患の成因や自然史を理解しなくてはならない。自然史については岡部¹⁾は潰瘍の新生, 治癒, 再発のサイクルのなかで, すべての消化性潰瘍のたどる運命が包括されていると説明している。(図 1) このサイクルからの離脱が, 難治化や出血, 穿孔などの合併症による手術からではなく, 潰瘍症の永久治癒であって欲しいのがわれわれの夢である。成因については諸説があるが, 最終的には酸, ペプシンに代表

Reprint requests to: Kazunori SUGIYAMA
Department of Internal Medicine Nagaoka
Central Hospital, Nagaoka City, 940, JAPAN.

別刷請求先: 〒940 長岡市福住 2 丁目 1 番 5 号
中央総合病院 内科 杉山 一教

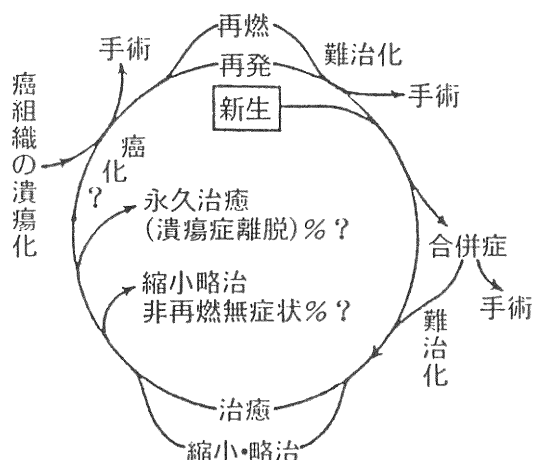


図1 胃潰瘍の natural history (岡部, 1971)

される攻撃因子と、粘膜、粘液に代表される防御因子のバランスの乱れによるといわれる Shay²⁾のバランス説に集約されている。

III. 攻撃因子と防御因子

近年攻撃因子の酸分泌機序における壁細胞受容体の研究が進み、Grossman ら³⁾によりアセチルコリン、ヒスタミン及びガストリンに対する受容体が単独で酸分泌刺激作用を有し、一つの受容体のブロックが他にも影響してその作用を抑制することが解明されてからムスカリン受容体拮抗剤の Pirenzepine やヒスタミン受容体拮抗剤の H₂-blocker の登場をみた。一方、防御因子の機構について、粘膜抵抗、粘液、粘膜微少循環、さらに十二指腸ブレーキなど具体的な事項が判明し、有効な防御因子強化剤が続々と登場してきた。

H₂-blocker の出現をみて消化性潰瘍の治療は新時代をむかえ、これらの薬剤を無視した潰瘍の治療はありえないとも言われている。

確かに症状の消失、潰瘍の早期治癒に関しては驚異的な切れ味を経験しているが、一方、使用経験が増すにつれていくつかの問題点が出てきたのも事実である。特に服薬中止後の早期再発の問題で、中止後の acid rebound, acid recovery によるもの、胃粘膜の cytoprotector, の中心的役割を果たすといわれる PGE₂ の低下⁴⁾、急速な治癒による組織の修復の歪み⁵⁾、血情ガストリン分泌の増加⁶⁾などが原因としてあげられている。そこで防御因子強化剤の役割があらためてクローズアップされたともいえよう。特に近年、既知の薬理作用に加え、PG 増加作用、血情ガストリン低下作用などの薬理作用を有す

るものが数多く判明し、治療期、維持療法期共に本剤を併用する意義が認識されつつある。

IV. 治療薬の分類

治療薬を攻撃因子抑制剤と防御因子強化剤に分類したのが表 1, 2 である。アンダーラインを引いたのがわれわれが比較的多く用いている薬剤である。制酸剤は H₂-blocker の出現で影が薄くなり、抗ユリン剤は補助的併用剤としての用途しかなくなっている。スクラルファートは粘膜保護作用から防御因子強化剤としての評価が高くなっている。抗ガストリン剤のセクレチンは消化管出血例に著効を示す。

選択的ムスカリン受容体拮抗剤の Pirenzepine は昭和56年9月から、H₂-blocker の Cimetidine は昭和57年からわれわれの臨床の場に登場、その後 Ranitidine, Famotidine と続々と開発され、当初、これらの薬剤で消化性潰瘍の治療は完璧かとの印象があったが、前述の如き問題点もある。防御因子強化剤は病巣粘膜保護、組織修復作用、微少循環改善作用等従来からの作用に加えて、PG 増加作用、抗ガストリン作用、抗カリクレン作用など新たな薬理作用が究明されているものが多い。注目すべき薬剤として、Prostaglandin E₂ は本来の胃粘膜中に存在し、細胞回転の促進または細胞破壊の防止に

表1 胃・十二指腸潰瘍治療薬

- | |
|--|
| I. 攻撃因子抑制剤 |
| (A) 制酸剤 |
| (B) 抗ペプシン剤 |
| 蔗糖硫酸エステルアルミニウム・スクラルファート (アルサルミン) |
| (C) 抗コリン剤 |
| 合成四級アルミニウム塩 |
| 臭化ブチルスコポラミン (ブスコパン), |
| 臭化プロバンテリン (プロバンサイン), |
| メサフィリン*, ヨウ化イソプロバマイド (マリジン M*) |
| (D) 抗ガストリン剤 |
| セクレチン (セクレパン), urogastron |
| (ウガロン, ホルモガストロール), oxe- |
| thazaine (ストロカイン*, ビストカイン*), アスパロン |
| (E) 選択的ムスカリン受容体拮抗剤 |
| <u>pirenzepine (ガストロゼピン)</u> |
| (F) H ₂ 受容体拮抗剤 |
| <u>cimetidine (タガメット), ranitidine (ザンタック), famotidine (ガスター)</u> |

*配合剤, () 内は商品名

表 2 胃・十二指腸潰瘍治療薬

- II. 防御因子強化剤
 (A) 潰瘍病巣保護剤
 (a) 抗ペプシン・粘膜保護剤
 蔗糖硫酸エステルアルミニウム・スクラル
 ファート (アルサルミン)
 (b) 粘膜被覆・収斂・粘滑剤
 グアレネートナトリウム・水溶性アズレン
 (アズノール, マーズレン S*), アルギン
 酸ナトリウム (アルロイド G)
 (B) 組織修復促進剤
 (a) ビタミン U 製剤
 methylmethionine sulfonium (キャベ
 ジン U*, ビタス U*)
 (b) アミノ酸・ペプチド製剤
 (c) 粘膜保護・肉芽形成促進剤
 アルジオキサ (アスコンプ, アランタ, イ
 サロン**), gefarnate (ゲファニール**),
 銅クロロフィリンナトリウム (ホエフィリ
 ン*, メサフィリン*, ベクシー*), 甘草有
 効成分剤, Tepnenone (セルベックス)**
 (d) 臓器抽出成分製剤・細胞賦活用薬
 PLP, インタセリン, ソルコセル, セル
 リール
 (C) 粘液産生・分泌促進剤
 L-glutamine, aceglutamide alumi-
 nium, セクレチン, ガスタミン, gefar-
 nate, proglumide, プロスタグランディ
 ン
 (D) 胃粘膜微小循環改善剤
 sulpiride (ドグマチール), 塩酸セトラキ
 サート (ノイエール**), セクレチン (セクレ
 パン), リンゴ酸クレボフロリド (クラス
 ト)**

III. 精神神経安定剤

* 配合剤, ** PG 増加作用, () 内は商品名

関与し, その作用は Cytoprotector, と表現されるもので, 今後最も期待が大きいと思われる. その他精神的ストレスの多い症例には安定剤の併用も考慮されるべきである.

V. 当院における治療の実態

(1) 昭和60年度一年間に受診し, 内視鏡で確認した消化性潰瘍症例: 胃潰瘍患者は472名, 十二指腸潰瘍339名, 胃・十二指腸潰瘍共存例62例で計873名である. 内科入院患者は Pirenzepine, H₂-blocker が登場した昭和57年前後を比較しても大差はない. 昭和60年に入院した潰瘍患者89例中出血例が37例あるが, 21例が内視鏡の止血法で, H₂-blocker またはセクレチンの注射療法で16例が治療し得ている.

外科入院症例は内科と異なり昭和57年を境に減少傾向がみられ, 昭和60年度の手術症例は22例で, それも絶対

表 3 胃潰瘍全例 (外来)
(S. 60年)

	男	女
～ 19	0	1
20 ～ 29	15	8
30 ～ 39	43	12
計	58	21
40 ～ 49	64	19
50 ～ 59	116	17
計	180	36
60 ～ 69	52	16
70 ～ 79	23	9
80 ～	1	2
計	76	27
総 計	314	84
初 発	192	73
再 発	122	11

表 4 十二指腸潰瘍全例 (外来)
(S. 60年)

	男	女
～ 19	14	3
20 ～ 29	35	9
30 ～ 39	54	16
計	103	28
40 ～ 49	51	25
50 ～ 59	50	17
計	101	42
60 ～ 69	9	9
70 ～ 79	7	3
80 ～	0	0
計	16	12
総 計	220	82
初 発	122	41
再 発	98	41

的適応の胃潰瘍穿孔が1例, 十二指腸潰瘍ではコントロール不能出血例が1例, 穿孔が7例であった.

外来症例は表 3, 4 の如く, 受診時の初発, 再発をみると, 胃潰瘍は男性の再発例が38.9%もあり, 女性は13.1%にすぎなかった. 一方, 十二指腸潰瘍は男性の再発

例が圧倒的に多く、女性は初発、再発が同率であった。

治療対象例は他院からの紹介で報告だけのものと転医治療希望者を除外した。

(2) 治療内容と成績

表 5 分類略号

I Bd: Pirenzepine**
I Bc: H ₂ -blocker
I B: 抗ガストリン剤 (ウガロン・セクレパン)
I A: スクラルファート**
II A: アルジオキサ*, アズレン*, テブレノン*, ゲファルネート*, メサフィリン
II C: セトラキサート*, クラスト*, **

* PG 増加作用

** 抗ガストリン作用

表 6 胃潰瘍の初回治療法 (S. 60年)

	Pirenzepine	H ₂ -blocker
I A	19 (6.5)	17 (5.8)
II A	46 (15.8)	51 (17.5)
I A・II A	10 (3.4)	21 (7.2)
I A・II C	11 (3.8)	20 (6.9)
II A・II C	7 (2.4)	14 (4.8)
I B	5 (1.7)	4 (1.4)
II C	3 (1.0)	21 (7.2)
単 独	1 (0.3)	10 (3.4)
防御のみ	22 (7.6)	
IBd・IBc	9 (3.1)	

(): %

表 7 十二指腸潰瘍の初回療法 (S. 60年)

	Pirenzepine	H ₂ -blocker
I A	18 (9.2)	10 (5.1)
II A	27 (13.8)	40 (20.4)
I A・II A	12 (6.1)	17 (8.7)
I A・II C	7 (3.6)	14 (7.1)
II A・II C	2 (1.0)	14 (7.1)
I B	3 (1.5)	6 (3.1)
II C	0 (0)	7 (3.6)
単 独	1 (0.5)	4 (2.0)
防御のみ	12 (6.1)	
IBd・IBc	2 (1.0)	

(): %

Pirenzepine と H₂-blocker を中心に他の薬剤を主作用別に 6 つに分け、18種類の組合せで検討した。便宜上表 5 の如き分類略号を使用した。なお、治療にあたっては18人の内科医がそれぞれの好みもあって統一した方針はうち出していない。表 6 は胃潰瘍291例の治療法内訳で、Pirenzepine、H₂-blocker 群共に II A (アルジオキサ等) との組合せが最も多く、I A (スクラルファート) との組合せがこれについている。防防因因子強化剤のみの群が7.6%あるが、この対象の大半は H₂ stage 以下

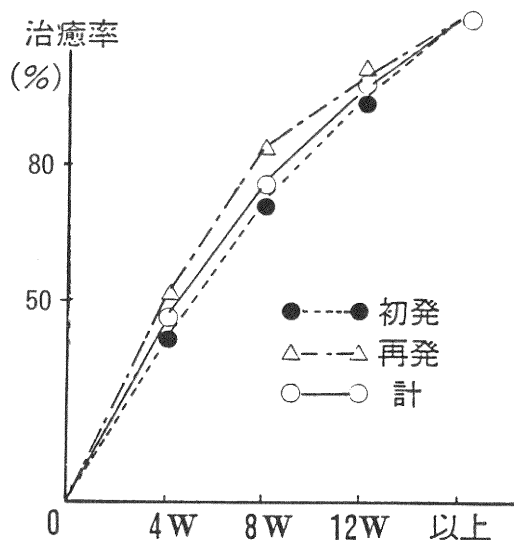


図 2 胃潰瘍の治癒経過 (初発・再発別)

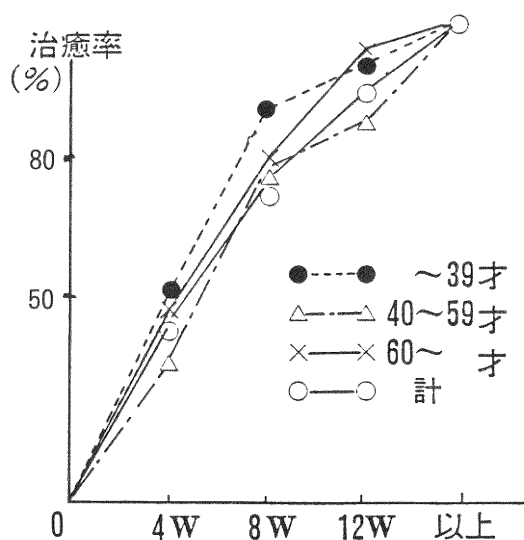


図 3 胃潰瘍の治癒経過 (年代別)

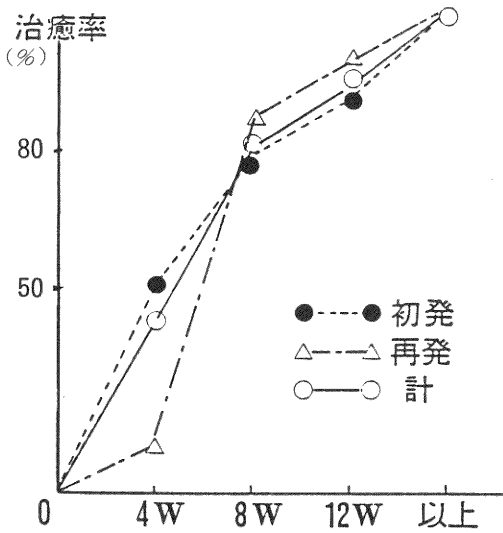


図 4 十二指腸潰瘍の治癒経過 (初発・再発別)

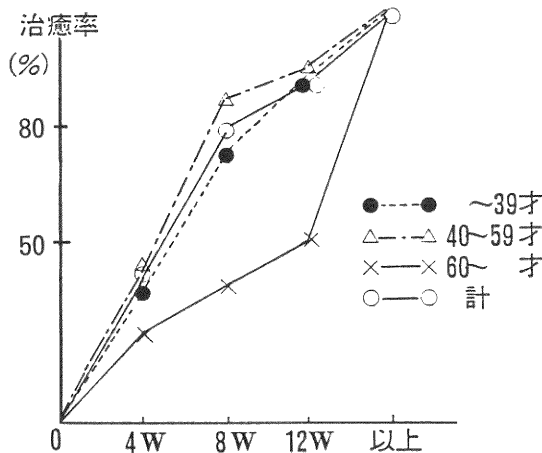


図 5 十二指腸潰瘍の治癒経過 (年代別)

のものである。十二指腸潰瘍の症例でも表 7 の如く、ほぼ同様な傾向であった。治療方法による治癒率に関してはほとんど差がなかった。6 カ月未満で癒痕化した症例の累積治癒率を示すと、胃潰瘍では 4 週で 44.6%，8 週で 74.0%，12 週では 91.0% であり、初発、再発による差はほとんどない。(図 2, 3) 十二指腸潰瘍では再発例の 4 週治癒率の低いと高齢者の治癒遅延が著明であった。(図 4, 5)

VI. 再発予防に関して

前述の如く消化性潰瘍の自然史からみて再発防止がわ

れわれに与えられた大きな課題である。再発の要因は古くからいろいろといわれているが、生活の不規則性、喫煙、ストレス等多くのものがあるが、われわれの経験では治癒後の薬剤中断が最も大きいと思われる。

従来の薬剤で治療した際の再発について原ら⁷⁾は治癒後一年以内に服薬を中止した例では 72.9% に再発がみられたのに反し、一年以上の服薬では 40.3% の再発率であったとのべている。現在、治癒後の維持療法を否定するものはないが、Bardhan⁸⁾は維持療法における問題点を次のような 6 項目をあげている。

すなわち①維持療法は再発抑制に有効か、②どの位の期間続けるべきか、③維持療法は潰瘍症を「治癒」させるのか、④維持療法はどの位が適当か、⑤全ての患者に

表 8 胃潰瘍再発予防成功例の維持療法 (S. 60 年)

	Pirenzepine	H ₂ -blocker
I A	11 (14.9)	4 (5.4)
II A	9 (12.2)	6 (8.1)
I A・II A	5 (6.8)	2 (2.7)
I A・II C	1 (1.4)	5 (6.8)
II A・II C	1 (1.4)	1 (1.4)
I B	1 (1.4)	0 (0)
II C	2 (2.7)	2 (2.7)
単 独	2 (2.7)	0 (0)
防御のみ	20 (27.0)	
IBd・IBc	2 (2.7)	

(): %

表 9 十二指腸潰瘍再発予防成功例の維持療法 (S. 60 年)

	Pirenzepine	H ₂ -blocker
I A	13 (26.5)	2 (4.1)
II A	8 (16.3)	2 (4.1)
I A・II A	2 (4.1)	5 (10.2)
I A・II C	1 (2.0)	0 (0)
II A・II C	1 (2.0)	2 (4.1)
I B	0 (0)	0 (0)
II C	1 (2.0)	1 (2.0)
単 独	3 (6.1)	0 (0)
防御のみ	8 (16.3)	
IBd・IBc	0 (0)	

(): %

表10 胃ならびに・十二指腸潰瘍再発予防失敗例の維持療法 (S. 60年)

	Pirenzepine	H ₂ -blocker
I A	3 (8.3)	4 (11.1)
II A	3 (8.3)	0 (0)
I A・II A	0 (0)	0 (0)
I A・II C	0 (0)	0 (0)
II A・II C	0 (0)	0 (0)
I B	0 (0)	0 (0)
II C	0 (0)	0 (0)
単 独	5 (13.9)	2 (5.6)
防 御のみ	11 (30.6)	
IBd・IBc	1 (2.8)	
不明 7例 (19.4)		() : %

必要か、⑥長期投与で H₂-blocker の安全性はどうかと。①については異論はないが、その他の点に関しては目下検討中というところである。

著者らの施設における維持療法の実態をのべてみる。昭和60年度に治療した症例中、表 8 に示した如く、1年以上の再発予防成功例は胃潰瘍が74例で、防御因子強化剤単独が27.0%、Pirenzepine と H₂-blocker 併用が2.7%、Pirenzepine 単独が2.7%、攻撃因子抑制剤と防御因子強化剤の併用が67.6%となっている。十二指腸潰瘍(表 9)では77.1%が攻撃因子抑制剤と防御因子強化剤が併用されている。逆に維持療法失敗例(表10)では30.6%が防御因子強化剤のみで治療され、H₂-blocker 単独例は19.5%であった。これらの成績からも維持療法にあたっては攻撃因子抑制剤と防御因子強化剤の併用療法が効果的であると考ええる。

なお、胃、十二指腸潰瘍全例中の再発例が220例であったが、その再発の原因は90%以上が維持療法中断例であった。また、中断期間は3カ月から1年までが大半を占めていた。これらの成績からも維持療法の期間は Berstad ら⁸⁾の如く、やはり最低1年間は必要と考える。

VII. 考按、ならびにまとめ

こゝ数年間の消化性潰瘍の薬物療法の進歩はまことにめざましい。特に no acid, no ulcer の理念に適合した薬剤である H₂-blocker は潰瘍のもついくつかの問題点のなかで、少なくとも症状の急速な改善、早期治癒と合併症の激減に大きな役割りを果たした。しかし残念ながら潰瘍症の自然史を完全に変えることは出来ず、むしろ再発を含め、once an ulcer, always ulcer という面

が強く浮きぼりにされた。今後、Bardhan⁸⁾のなげかけた^{4), 5), 6)}の問題解決に一層真剣にとりくまなければならない。

今回は主題を薬物療法にしぼってのべたが、発生、再発に大きな要因となる患者の生活指導も忘れてはならない。症例をまとめてみて、強力な薬剤による早期の症状消失で患者自身が疾患を安易に考え、服薬の継続、すなわち Compliance の問題がおろそかになり、また、内視鏡による病期の観察に抵抗があったもの事実である。服薬の中断は療養生活の乱れにも関係するであろうし、われわれ医師の姿勢もそれなりに考える必要性を痛感した。

また、残念ながら強力な治療薬をもちながら、かつ患者の協力を得ても15~20%の難治性潰瘍のあることがほとんど常識となっている¹⁰⁾。今後一層の研究が望まれる。

最後に一言つけ加えるなら、薬物療法の過信から、手術適応を絶対におくらせてはならないことである。

参 考 文 献

- 1) 岡部治弥: 胃潰瘍の長期経過一再燃、再発、癌化、悪性サイクルなど一、吉利和編、胃十二指腸潰瘍のすべて、第1版、p. 263, 南山堂、1971.
- 2) Shay, H.: Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer, "Gastroenterology" ed. by Bochar, H.L. Vol. 1. W.B. Sanders Co. Philadelphia and London, p. 420, 1963.
- 3) Grossman, M.I., et al.: Inhibition of acid secretion in dog by metiamide — a histamin antagonist acting on H₂-receptors — International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists, ed by CJ Wood et al, p. 297, 1973.
- 4) 荒川哲男, 他: ラット胃粘膜 prostaglandinE₂ に関する研究 (第4報) — Cimetidine による影響 —, 日消誌, 78: 647~651, 1980.
- 5) 飯田洋三, 他: ラニテジンによる胃潰瘍の治癒経過の内視鏡的検討, Gastroenterol, Endosc, 24: 1917~1924, 1982.
- 6) 吉田行雄, 他: 胃潰瘍患者におけるラニテジン持続投与の血清ガストリン分泌に及ぼす経時的影響, 日消誌, 83(1): 33~39, 1986.
- 7) 原 義雄, 他: 胃潰瘍の再発Aと再発因子について

- て、胃と腸, 5(13), 1619~1625, 1970.
- 8) **Bardhan, K.D.:** Cimetidine in duodenal ulcer: the present position, H₂- European Symposium, October 18~20, 1979, Capri It, Editors A. Torsoli et al Exurpta medica, Amsterdam, pp. 5~14.
- 9) **Berstad, A. et al.:** Main Aenance treatment of duodenal ulcer patients with single betimedose of cimetidine. Scand, J. Gastroeut., 14: 827~831, 1979.
- 10) **Editiorial.:** Cimetidine-resistant duodenal ulcers, Lancet, 1: 23~24, 1985.
- 司会 次は H₂-受容体拮抗薬の二番手として1984年に発売になりましたラニチジンの成績を中心に渡辺先生お願いいたします.

3) H₂ - 受容体拮抗薬による治療

—ラニチジンを中心に—

長岡立川総合病院 内科 渡辺 裕・村山 久夫

H₂ - receptor Antagonist Therapy —With Special Reference to Ranitidine—

Yutaka WATANABE and Hisao MURAYAMA

Department of Internal Medicine Nagaoka Tachikawa General Hospital

The cure rate for endoscopic therapy was determined in 61 patients with a gastroduodenal ulcer who received Ranitidine at a dose of 150 mg twice daily, in the morning and evening.

The ulcer patients were classified into initial-, recurrent-and intractable-ulcer groups, and the cumulative cure rate was compared among the three types of ulcers. The cure rate was 93% for the initial ulcer, 78% for recurrent and 50% for intractable.

Uncured ulcers accounted for about 10% of the patients, and the rate of uncured ulcers was particularly high among duodenal ulcer patients.

The patients' background factors such as smoking or nonsmoking, seasonal variation, and blood type were also compared among the three groups of patients.

Specific endoscopic findings which were studied after use of an H₂-blocker were characterized by an elevation of the mucous membrane around the ulcer.

The effects of H₂-blocker dosage reduction and discontinuation on gastroduodenal were determined. Given the fact that all patients relapsed after discontinuation of the H₂-blocker, ulcers seem to indicate maintenance H₂-blocker therapy, and smoking patients, among others, appear to be in need of lifetime therapy.

Reprint requests to: Yutaka Watanabe,
Department of Internal Medicine Nagaoka
Tachikawa General Hospital, Nagaoka
City, 940, JAPAN.

別刷請求先: 〒940 長岡市神田町三丁目二番地11
立川総合病院 内科 渡辺 裕