13) **Martin, D.F., et al.**: Difference in relapse rate of duodenal ulcer after healing with cimetidine or tripotassium dicitrato bismuthate. Lancet 1: 7～10, 1981.
14) **川井啓市, 他**: 再発, 再燃性胃潰瘍の内視鏡的特徴とその内科的治療. 胃と腸, **5**: 1645～1654, 1970.
15) **原　義雄**: 胃潰瘍の再発率と再発の因子について. 胃と腸, **5**: 1619～1626, 1970.

司会　シメチジンの胃酸分泌抑制を1としますと, ラニチジンは10倍, さらにファモチジンは30倍, オメプラゾールはその1000倍強力であると言われています. 1985年に発売されましたファモチジンの成績を中心に第3内科の成沢先生にお話しいただきます.

4) H_2 受容体拮抗薬による治療

—ファモチジンを中心に—

新潟大学第三内科　**成澤林太郎・富澤　峰雄**

Famotidine in the Treatment of Peptic Ulcer

Rintaro NARISAWA and Mineo TOMIZAWA

The 3rd Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

The effect of famotidine on peptic ulcer disease was assessed in clinical trial in both inpatients and outpatients.

Endoscopic evidence of ulcer healing and symptom evaluation were monitored in 59 cases (37 cases of gastric ulcer, 20 cases of duodenal ulcer, and 2 cases of gastroduodenal ulcer) during and after treatment with famotidine at the dose of 40 mg per day for 8 weeks. The results were as follows:

1) Eighty-nine per cent of patients with gastric ulcer and 80% of those with duodenal ulcer showed evidence of ulcer healing, and their symptom almost improved in early phase.

2) There was no difference in healing rate between inpatients and outpatients.

3) Famotidine was useful not only for duodenal ulcers and gastric ulcers on the antrum to middle body but also for gastric ulcers on the upper body regarded as a state of lower acid output.

4) Administration of famotidine did not have influence on the level of serum gastrin and prolactin.

Reprint requests to: Rintaro Narisawa, The 3rd Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata City, 951, JAPAN.

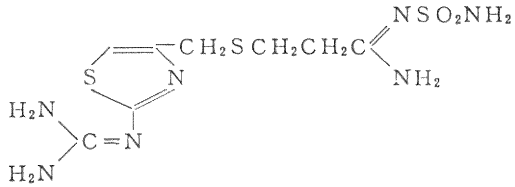
別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町 新潟大学医学部第三内科 成澤林太郎

The results of this study demonstrate the usefulness of famotidine therapy in peptic ulcer disease.

Key words: peptic ulcer, famotidine
消化性潰瘍，ファモチジン．

I. はじめに

ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤は1972年，Black ら[1]によってその概念が広く紹介され，高い胃酸分泌抑制作用が明らかにされて以来，急速に臨床応用に向けての研究がすすめられてきた．近年，副作用の少ない，いくつかの H_2 受容体拮抗剤の開発がすすめられるに伴い，消化性潰瘍治療薬として臨床的に高い有用性が評価されてきている．1979年に合成，開発された famotidine は母核をチアゾール環，側鎖にアミジン基を有するもので（図 1），H_2 受容体拮抗剤の中でも特に胃酸分泌抑制作用が強く，効果の持続時間も長い薬剤として注目されている．我々は，すでに本薬剤を胃・十二指腸潰瘍の治療薬として試用し，その治療効果について報告[2]している．今回は，その結果を中心に，胃・十二指腸潰瘍の治療について報告する．



化学名：3-[[[2-[(diaminomethylene) amino]-4-thiazolyl] methyl] thio]-N²-sulfamoyl-propionamidine

図 1 Famotidine の構造式および化学名

II. 対象と方法

昭和57年10月から58年3月までの6カ月間に当科を含めた9施設において，内視鏡的に診断し，経過観察することができた胃潰瘍37例，十二指腸潰瘍20例，胃・十二指腸共存潰瘍2例（以下，共存例）の計59例を対象とした．男女比は49対10．入院治療は29例，外来治療は30例とほぼ同数であった．

投与方法は全例，famotidine の経口投与とし，1錠20mgを朝食および夕食後，または朝食後および就眠前の1日2回，計40mgの投与とした．

自覚症状は疼痛・胸やけ等の11項目について調べ，他覚症状とともに，その程度を著明，中等度，軽度および症状なしの4段階に分け，その改善度について判定した．

内視鏡所見は原則的に，投与前と投与後2週毎に内視鏡観察を行ない，潰瘍の治癒程度を治癒，著明縮小，中等度縮小，軽度縮小，不変，増悪の6段階に分け検討した．消化性潰瘍が自然治癒傾向の高い疾患であることを考慮し，投与後8週目の時点での治療効果を最終判定とした．

全般改善度は自・他覚症状および内視鏡所見の変化を総合し，主治医の評価により，著明改善，中等度改善，軽度改善，不変および悪化の5段階判定とした．

有用性判定も全般改善度，副作用の有無，薬剤としての使い易さ等を総合的に考慮し，きわめて有用，有用，やや有用，どちらともいえない，有用でないの5段階判定とした．

副作用としては自覚的な愁訴のチェックに加わえ，検血，血液生化学，尿，脈拍数および血圧に関して調べた．

ガストリンとプロラクチンについては，投与前および投与後で比較した．

III. 成績

症状の改善度を胃潰瘍と十二指腸潰瘍に分けてまとめたものが**表 1** である．いずれの潰瘍も明らかな改善が90％程度に認められ，極めて良好な成績であった．潰瘍の部位別にみると，1週後，2週後における疼痛の消失率は胃潰瘍と十二指腸潰瘍の間で差は認められなかったが，胃体上部および中部の潰瘍に限ってみると1週後までの疼痛消失は明らかに多かった．

投与後8週までの累積治癒率は胃潰瘍89.2％，十二指腸潰瘍80.0％，共存潰瘍100.0％，全体として86.4％であった．**図 2** は胃潰瘍と十二指腸潰瘍の経時的累積率をグラフにしたものである．両者の治癒率に明らかな差はなかったが，傾向として，十二指腸潰瘍の方が治癒率のたち上がりが早かった．なお，胃体上部と中部の潰瘍

表 1　自・他覚症状改善判定

	有症状例	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	改善率*（%）
胃潰瘍	35	20 (57.1)	12 (34.3)	2 (5.7)	1 (2.9)	0	91.4
十二指腸潰瘍	19	11 (57.9)	6 (31.6)	1 (5.3)	1 (5.3)	0	89.5
共存潰瘍	2	2 (100.0)	0	0	0	0	100.0
計	56	33 (58.9)	18 (32.1)	3 (5.4)	2 (3.6)	0	91.1

（ ）：%，*：著明改善および中等度改善

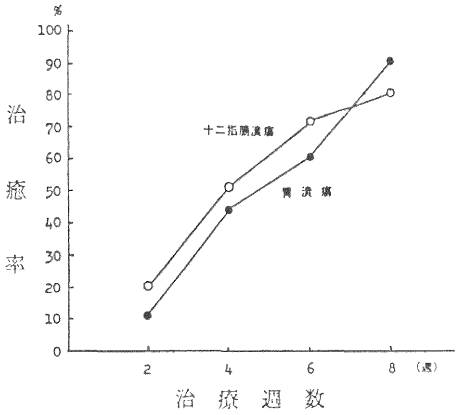


図 2　潰瘍別経時的治癒率

表 2　全般改善度判定

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率*（%）
胃潰瘍	23 (62.2)	11 (29.7)	3 (8.1)	0	0	37	91.9
十二指腸潰瘍	10 (50.0)	8 (40.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	20	90.0
共存潰瘍	2 (100.0)	0	0	0	0	2	100.0
計	35 (59.3)	19 (32.2)	4 (6.8)	1 (1.7)	0	59	91.5

（ ）：%，*：著明改善および中等度改善

は全例が治癒し，投与4週後の治癒率も60%と極めて良好であった．

全般改善度を表 2 に示すが，著明改善59.3%，中等度改善32.2%，軽度改善6.8%，不変1.7%で悪化と判定された例はなかった．

表 3　有用性判定

	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	計	有用率*（%）
胃潰瘍	19 (51.4)	16 (43.2)	1 (2.7)	1 (2.7)	0	37	94.6
十二指腸潰瘍	8 (40.0)	9 (45.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0	20	85.0
共存潰瘍	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	2	100.0
計	28 (47.4)	26 (44.1)	3 (5.1)	2 (3.4)	0	59	91.5

（ ）：%，*：極めて有用および有用

有用性の判定では，91.5%の症例に対して明らかな有用性が認められた（表 3）．

副作用では軽い頭重感1例，口渇2例，便秘3例，一過性の血圧上昇・顔面紅潮を1例に認めた．便秘のうち2例に対し，緩下剤を投与したが，その他治療を必要とするものはなかった．検査所見では1例で膠質反応の上昇を認めたが，投与後は正常化した．また，2例で白血球の減少を認めたが，投与前が17,000および18,000と増多していたものが投与後は正常化したものでむしろ他の病態によるものと考えられる．

IV．考　　察

消化性潰瘍の発生には種々の要因が関与するが，潰瘍治療の基本は攻撃因子の減弱，すなわち胃酸分泌の抑制である．H_2 受容体拮抗剤は機序が明らかで，効果の高い胃酸分泌抑制剤として潰瘍治療薬の主流となり得る薬剤であり，このひとつである cimetidine はすでに各国で高い評価を受けている．最近開発された famotidine は作用が強く[3)4)]，胃酸分泌抑制作用にして cimetidine のおよそ30倍程度と考えられている．また，持続は長く，1日2回投与が可能とされている．我々の今回の検討でも，胃潰瘍で4週治癒率43.2%，8週治癒率89.2%．十二指腸潰瘍で4週治癒率50.0%，8週治癒率80.0%と，従来の成績[5)6)]に比し高い治癒率を認め，自・他覚症状でも91.1%の高率で明らかな症状改善を認めた．

次に対象症例を入院治療と外来治療とに分けて治療成績を比較すると，表 4 のごとくで両群には全く差が認められなかった．竹本[7)]は cimetidine と ranitidine の比較を行なった中で，cimetidine では入院治療と外来治療とで治癒率の開きがあるのに，ranitidine では差

がそれほどないことを指摘している．入院治療と外来治療の成績の差は多くの要素を含んでいるが，従来の1日4回投与を必要とする薬剤に比し，famotidine が1日2回投与ですむことを考えれば，服薬もれが少ないという点が外来成績を向上させたということも推測できる．

もうひとつ注目すべき点は，今回の成績で胃体上部・中部の潰瘍，すなわち，一般に低酸を示すと思われる例で高い治癒率を得たことである．これらの例では，疼痛の改善の面でも良好な成績が得られており，いわゆる高位の潰瘍であっても確実な制酸効果が症状の軽減や，潰瘍の治癒に高い役割を果たしていると考えられる．逆に，治療に関して酸分泌抑制が最も重要と考えられる十二指腸潰瘍症例では，8週治癒率がわずかに胃潰瘍の治癒率を下まわった．cimetidine の治療成績で，巨大，高酸タイプの潰瘍に対しては常用量では不十分と考えられたという報告もあり，難治性十二指腸潰瘍に対し，投与薬の増量がさらに治療成績の向上につながる可能性も考えられる．

なお，従来の H_2 受容体拮抗剤投与で，ガストリン上昇作用，抗男性ホルモン作用の報告がある．しかしながら，famotidine では血清ガストリンの上昇作用はみられないとの報告[8]があり，我々の成績でも，ガストリンおよびプロラクチン値に関し，投与前後での変化は認められなかった．

V．おわりに

59例の消化性潰瘍症例に対し，famotidine を投与し，その治療効果を検討したところ，上記のような有用性が確認された．この我々の報告に相前後して，gefarnate や cimetidine との二重盲検法で検討された famotidine の消化性潰瘍に対する臨床評価の結果が報告されているが，いずれの報告においても，famotidine は副作用が少なく，優れた治療効果を有する薬剤であることが証明されている[9)~12)]．

しかしながら，H_2 受容体拮抗剤は投与中止後の再発が早く，かつその再発率も高いと言われてきている．また，H_2 受容体拮抗剤の投与にても治癒に至らない難治性潰瘍がいまだに存在するのも事実である．

ranitidine，famotidine の登場以来，1日2回投与で消化性潰瘍の高い治癒率が期待できるようになったが，残る治療上の問題点としては，先に述べたように，再発予防のための維持療法および難治性潰瘍の治療があげられる．その際の適切な薬剤の選択とその用法・用量の決定が今後の重要な課題になると考えられる．

参考文献

1) **Black, J.W., et al.:** Nature, **236**: 385～390, 1972.
2) **富沢峰雄，他:** 新薬と臨床，**32(10)**: 1563～1569, 1983.
3) **Takagi, T., et al.:** Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapy, **256(1)**: 49～58, 1982.
4) **川島利信，他:** 胃分泌研究会誌，**14**: 17～19, 1982.
5) **五ノ井哲朗:** 日本人の胃潰瘍，新興医学出版社，東京，1977.
6) **中村孝司:** 最新医学，**34(1)**: 61～65, 1979.
7) **竹本忠良:** 最新医学，**37(4)**: 658～664, 1982.
8) **中村三千男，他:** 胃分泌研究会誌，**14**: 7～10, 1982.
9) **三好秋馬，他:** 診療と新薬，**20(10)**: 2069～2088, 1983.
10) **三好秋馬，他:** 内科宝函，**31(3)**: 109～127, 1984.
11) **三好秋馬，他:** 診療と新薬，**20(10)**: 2089～2108, 1983.
12) **三好秋馬，他:** 内科宝函，**31(3)**: 91～108, 1984.

司会　シメチジン・ラニチジンは外国で開発されたものですが，ファモチジンはわが国の山之内製薬が開発した H_2 ブロッカーであります．次に防禦因子増強剤，また一部胃酸分泌抑制作用もあると言われていますプロスタグランディン製剤による治療について木村先生お願いいたします．

5)　プロスタグランディン製剤による治療

新潟市民病院消化器科　**木　村　　明**

司会　では最後に出血性潰瘍の薬物療法を小越先生にお願いいたします．