

- 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 Excerpta medica, Amsterdam, pp. 5~14.
- 9) Berstad, A. et al.: Main Aenance treatment of duodenal ulcer patients with single betimedose of cimetidine. Scand, J. Gastroent., 14: 827~831, 1979.
- 10) Editorial.: 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—

長岡立川綜合病院 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
立川綜合病院 内科 渡辺 裕

When using an H₂-blocker, its indication should be clearly determined, and therapy should be instituted in due consideration of an ulcer as a psychosomatic disorder.

Key words: ranitidine, cumulative cure rate, H₂-blocker, specific endoscopic findings, maintenance therapy.

ラニチジン、累積治癒率、H₂-受容体拮抗剤、特異的内視鏡像、維持療法。

はじめに

消化性潰瘍の薬物療法は、強力な酸分泌抑制作用を有する H₂-受容体拮抗剤（以下 H₂ blocker）の出現により、従来の制酸剤、抗コリン剤使用という流れが変わりつつある。

1966年 Ash and schild¹⁾らは従来の抗 histamin 剤で拮抗される receptor を histamine H1 receptor とし、それ以外のものを non histamine H1 receptor とした。その後 Black ら²⁾は non histamine receptor を H₂ receptor と命名した。

胃液分泌抑制作用を有する Histamine H₂ receptor antagonist として約700種の化合物が合成されたが1975年 cimetidine が、続いて1976年 ranitidine が開発された。いずれも histamine に類似した構造式を有し ranitidine は imidazol 環の代わりに fvvan 環を有している。H₂-blocker の薬理作用は壁細胞の histamine の H₂ receptor を block する事による強力な胃酸分泌抑制作用にあるが、ranitine の血中半減期は2.1時間、酸分泌抑制作用は cimetidine の4～9倍であり³⁾、作用時間も長く8時間で50%、12時間で30%の胃酸分泌を抑制する⁴⁾。

I 対象ならびに方法

1. 対象

表1 Ranitidine 使用症例 (S.60.1～12)

初 発 潰 瘍 (34例)	—胃 潰 瘍	23例
	—十二指腸潰瘍	3例
	—胃・十二指腸潰瘍	6例
	—吻合部潰瘍	2例
再 発 潰 瘍 (22例)	—胃 潰 瘍	12例
	—十二指腸潰瘍	7例
	—胃・十二指腸潰瘍	3例
難治性潰瘍 (5例)	—胃 潰 瘍	4例
	—十二指腸潰瘍	1例
(61例)		

内視鏡で胃、十二指腸潰瘍を診断された患者72人に ranitidine 使用、うち内視鏡的 follow しえた61人を今回の対象とした。性別では男性45人、女性16人、年齢は13才より79才迄、平均50.4才、入院、外来の別は問わなかった。

崎田、三輪分類で潰瘍 stage A₁～H₁ のものを対象とし、初発、再発、難治の三群に分け、その累積治癒率を中心に比較検討した。(表1)なお再発潰瘍は三宅らの定義⁵⁾に従って、一旦治癒(内視鏡的 stage S₁、S₂)したものが再び発症したものとし再燃と区別した。難治性潰瘍は6ヶ月以上 open 有するものと定義した。

内訳は初発34、再発22、難治5である。

2. 投与法

ranitidine 150mg 1回1錠、1日2回(朝・夕)(朝・就寝前)とした。併用薬の有無では4例のみ ranitidine 単独投与、残り全例は粘膜保護剤を併用した。

3. 検査項目および観察項目

性・年齢の他部位別検討を加え、更に体型血型、合併症の有無、主治医一定か否か、連続服薬の有無、喫煙癖、季節的要因等についても可能な限り検討を加えてみた。

又内視鏡施行時期は、対象か外来患者が主の為一定していないが、初(再)発時より1ヶ月以内に2回以上施行している症例が大多数である。胃液検査は但し未施行である。

4. 効果判定

内視鏡所見による判断を行った。

経過観察時期は、初発6ヶ月、再発11ヶ月、難治9ヶ月間である。

II 成績

1. 初発例(34例)

① 背景因子

- 1) 年齢別では39才以下6人(10%)、40才～59才14人(41%)、60才以上14人(41%)
- 2) 性別では男性26人(76%)、女性8人(24%)
- 3) 部位別では体部9人(26%)、胃角11人(32%)、前庭部3人(9%)、十二指腸3人(9%)、胃・十二指腸6人(18%)、残胃2人(6%)

- 4) 喫煙者 16人 (57%)
 5) 主治医一定 27人 (84%)
 ② 内視鏡的累積治癒率 (図 1)

1ヶ月32%, 3ヶ月68%, 6ヶ月93%の治癒率を認め良好な成績を得ている。

③ 部位別治癒率 (図 2)

累積治癒率は、十二指腸1ヶ月、吻合部3ヶ月、前庭部5ヶ月、胃角部6ヶ月で全例治癒、体部の6ヶ月累積治癒率67%を除けば、初発例に対する ranitidine の効果を認めた。又胃・十二指腸潰瘍共存例 (6例) での治癒の差を検討したが、4ヶ月累積治癒率、十二指腸で100%, これに比し胃潰瘍83%と若干治癒遅延を認めた。

2. 再発例 (22例)

① 背景因子

- 1) 年齢別では39才以下7人 (32%), 40~59才11人 (50%), 60才以上4人 (18%)
 2) 性別では男性16人 (73%), 女性6人 (27%)
 3) 部位別では体部4人 (18%), 胃角8人, 十二指腸7人 (32%), 胃・十二指腸3人 (14%)
 4) 喫煙者 11人 (61%)
 5) 主治医一定 18人 (82%)

② 内視鏡的累積治癒率 (図 3)

3ヶ月42%, 6ヶ月78%, 11ヶ月88%と初発例に比しその有効性は若干低下する。

③ 部位別累積治癒率 (図 4)

体部潰瘍のみ5ヶ月で100%治癒、十二指腸潰瘍で6ヶ月86%, 胃角部潰瘍80%と治癒に至らぬ症例を認めた。

3. 難治例 (5例)

① 背景因子

- 1) 年齢別では39才以下1人 (20%), 40~59才3人

(60%), 60才以上1人 (20%)

- 2) 性別では男性3人 (60%), 女性2人 (40%)
 3) 部位別では体部1人 (20%), 胃角3人 (60%), 十二指腸1人 (20%)
 4) 喫煙者 4人 (80%)

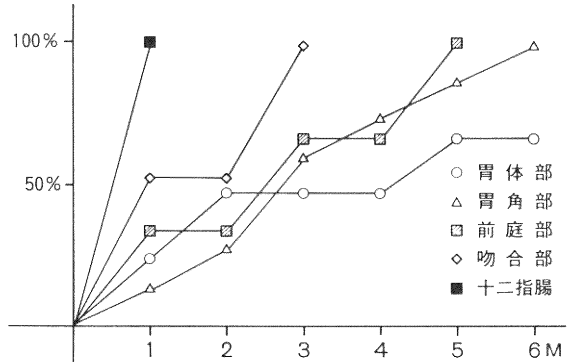


図 2 内視鏡的累積治癒率 (部位別) (初発例)

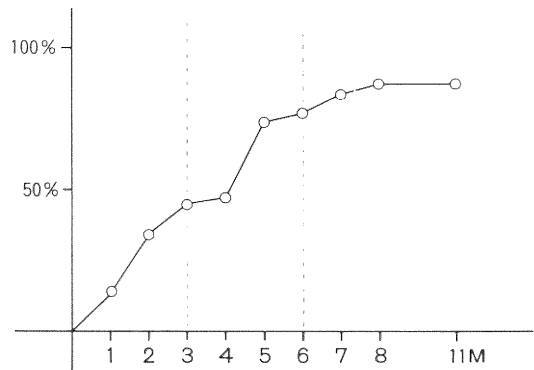


図 3 内視鏡的累積治癒率 (22例) (再発例)

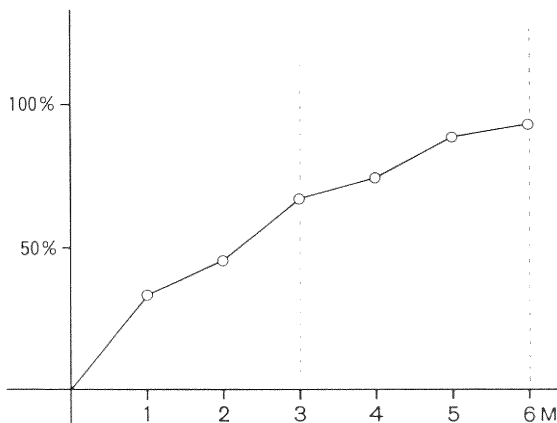


図 1 内視鏡的累積治癒率 (34例) (初発例)

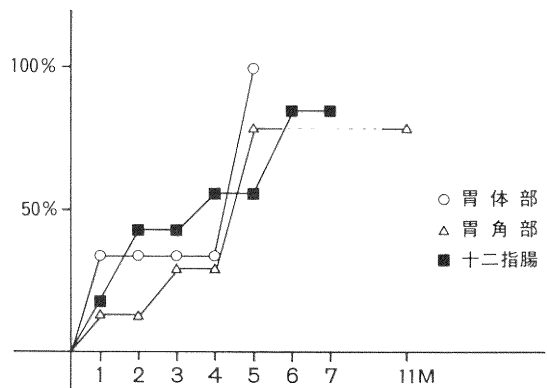


図 4 内視鏡的累積治癒率 (部位別) (再発例)

5) 主治医一定 4人 (80%)

6) 体型 肥満3人 (60%), やせ型0

中年以降の喫煙癖のあるやや小太りの男性で胃角部潰瘍の比率が高かった。

② 累積治癒率

6か月で50%が治癒, いずれも胃角部潰瘍で過去3～4年 pirenzepine あるいは cimetidine に抵抗を示していた潰瘍であった。

4. 再発例に於ける従来薬との比較

H₂-blocker の特徴の1つに治癒期間の短縮が挙げられるが, 今回の検討でも従来の抗潰瘍剤に比し明らかに治癒短縮を見たもの3例 (14%) 認めた。(胃角1, 十二指腸1), 逆に治癒遷延症例も5例 (23%) に認めた (●: 体部1, 胃角1, 十二指腸2, ○: 胃角・十二指腸1), 背景因子の差もあるが, ranitidine 使用例全てに治癒短縮が共通するものでないとの認識を得た。

5. ranitidine 無効例 (6例) の検討

無効例を ranitidine 投与後6ヶ月経過しても, open 有するものと定義, 初発の3% (1/34), 再発の14% (3/22), 難治の40% (2/5) に無効例認めた。

部位別では体部2例, 胃角1例, 胃角・十二指腸1例, 十二指腸2例と, 本来強力なる酸分泌抑制作用有する H₂-blocker の最適応と考えられる十二指腸潰瘍に無効例が多かった。

共通項は全員喫煙者であり, 喫煙と潰瘍との相関関係の重要性を示唆している。

6. ranitidine 減量, 中止例に於ける検討

観察期間が短く, 症例数も少ないが, 粘膜保護剤のみ継続し ranitidine のみ減量 (2錠→1錠) した5例中再発は1例のみだが, 減量から中止した2例, あるいは減量せずに中止した1例いずれも短期間での再発を認めた。

7. 喫煙, 潰瘍発症 (再発) 時期, 血型

① 喫煙について (図5)

6ヶ月累積治癒率, 非喫煙群93%, 喫煙群71%, 又非喫煙群7ヶ月で全員治癒, これに比し喫煙群78%と明らかに治癒低下, 遷延化を認めた。

② 発症時期について (図6)

初回内視鏡施行時を潰瘍発症時期と考えた。12月より3月に冬期間, 並びに5月6月の発症が注目される。地域性 (長岡) も考慮。

再発に関してもほぼ同様の結果を得ている。

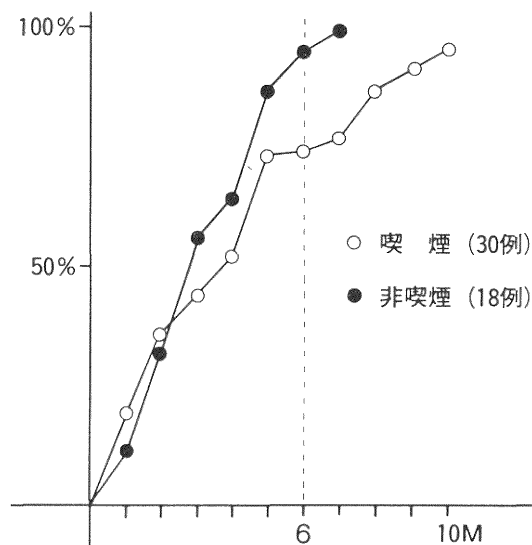


図5 喫煙と潰瘍治癒傾向について (内視鏡的累積治癒率)

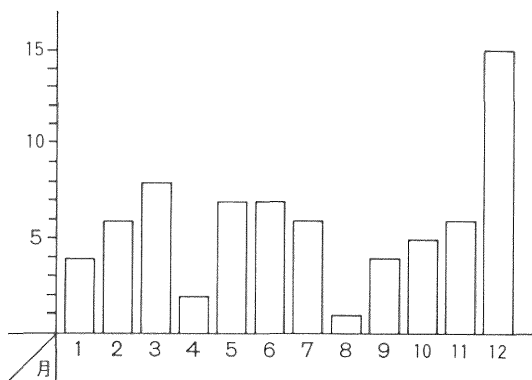


図6 発症時期 (初回内視鏡) (71例)

③ 血型 (図7)

胃潰瘍では有為の差認めなかったが, 十二指腸潰瘍に於るO型52%に注目。血型との関係については1976年 Bochus の報告が有名であるが竹本らの小論文も興味がある⁶⁾。

8. ranitidine 治療による特異的内視鏡変化

H₂-blocker による治療中特異的内視鏡変化を呈する症例報告が笠島⁷⁾, 飯田⁸⁾らにより為されているが, その分類に一部のとり5項目に分け検討した。最も特徴的所見は, 潰瘍周辺の盛りあがりをみたもので12例 (67%) に認めた。一見Ⅱc+Ⅲを疑わせる所見を呈した症例も含まれ, 要注意である。その他注目すべき所見は,

(注) ●かつて pirenzepine, cimetidine 使用

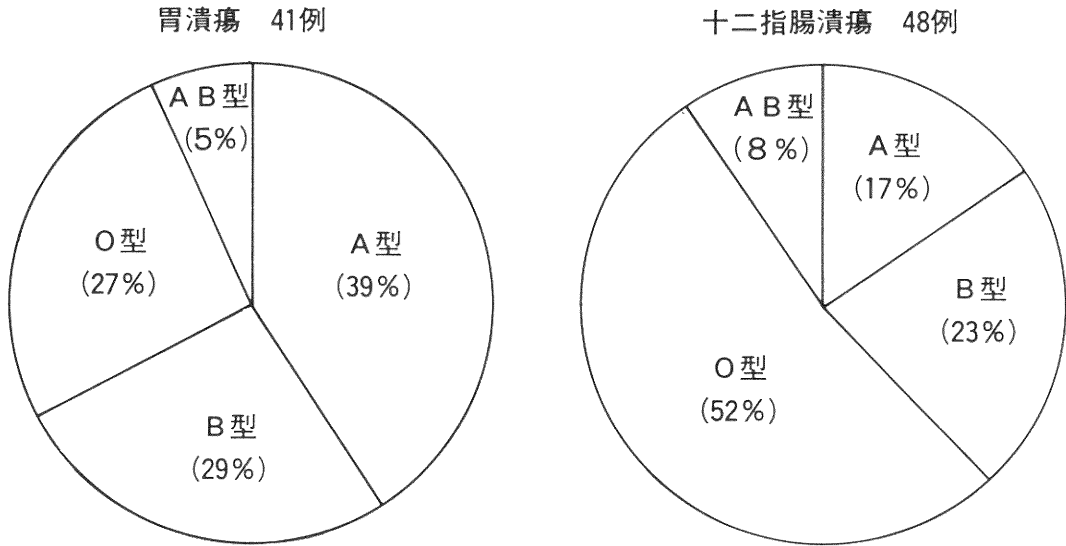


図 7 当院に於ける血液型と潰瘍の関係

潰瘍底の透見像 (44%), ひだ中断 (44%), 境界不鮮明な淡い発赤帯 (17%) 等であるが, 飯田らのいう肉芽増生の為の潰瘍底の盛りあがりを認めた症例はなかった。

Ⅲ Histamine H_2 -receptor antagonist の適応

再発, 再燃の問題を含めた H_2 -blocker からの離脱の難しさを考慮した上での使用はよいが, H_2 -blocker all mighty という信者にならぬ為, 一応その使用適応を述べる。

- ① 巨大, 不整, 深堀れ潰瘍 (一般難治像)
- ② 中年以降, 喫煙癖ある小太りの男性
- ③ 出血性潰瘍, 再発, 難治性潰瘍
- ④ 短期間で治癒させる必要のある患者
- ⑤ 従来薬で3週間~1ヶ月治療すれど治癒傾向認めぬ場合

Ⅳ Histamine H_2 receptor antagonist の減量・中止について

① 減量について

内視鏡的に S_2 stage 確認後が最良であるが, 実際的ではなく, S_1 stage 確認後1~3ヶ月で S_1 (S_2) 再確認, 再発の多い1月, 5月, 9月, 12月を避け, 粘膜保護剤と併用していく。自覚症状の消失のみで減量してはいけない。

② 中止について

今回検討した症例全てに再発を認め, 維持療法が妥当である。特に重篤合併症有する人は生涯治療が不可欠である。

最近間歇投与の是非や, 維持療法としての最低限1年以上の就寝前1錠投与が, 再発防止に有効との報告もある⁹⁾¹⁰⁾。

我々の経験でも, 少くとも連続服薬の患者で増悪した症例は認めず, 長時間に亘り服薬中断する事だけは避けるべきと考える。

主治医の潰瘍に対する情熱の有無が, 潰瘍症の患者の予後を決定する訳である。

総括および考按

ranitidine の6ヶ月累積治癒率は初発例で93%再発例78%, 難治例50%であったが, 無効例も9.8% (6/61) 認めた。

1982年に実施された竹本らによる ranitidine 多施設での検討¹¹⁾をみると胃潰瘍の4週間累積治癒率42%, 8週87%で諸外国での報告ともほぼ一致している (4週で42~71%, 8週で77~88%)。

又十二指腸潰瘍の治癒率は胃潰瘍より若干よい成績を得ている。いずれにせよ4~8週という短期間での治癒が立証されてる訳だが我々の検討では, 8週治癒率は50%に満たなく, 3~6ヶ月という中期観察で竹本らと同様治癒傾向は認めた。この差に関せば施行時期の問題が大きく, 一般病院に於ける内視鏡施行が必ずしも2週間ないし4週間毎に施行できないという事情がある為と考える。

又 H_2 -blocker は短期間での治癒が特徴的とされる

が、3ヶ月以降の改善をみた症例も相当数認めたが、治癒率は6ヶ月以降急速に低下した。改善傾向認めない症例は6ヶ月を限度とし H_2 -blocker の種類を変更するか併用薬の再検討をすべきである。

我々は今回の検討とは別に薬物抵抗性潰瘍の割合を発表したが、薬物抵抗潰瘍は全潰瘍の約1.5%に認めたとの結果を得ている。

ここで H_2 -blocker 最適であり、本来治癒しやすいとされる十二指腸潰瘍の患者（若年者が多い）で H_2 -blocker に長期抵抗を示している症例を認めた事実は、単に潰瘍の治療が薬物のみで解決される問題でなく Alexithymia を含めた心身症としての潰瘍の存在を考える上で一つの参考となるものと思われる。

次に H_2 -blocker 減量、中止による再発、再燃について検討したが、少なくとも連続服薬で増悪した症例はなかったが、これに比し中止例全例に再発を認めた事実は一考に値する。

再発に関しては、acid rebound 現象¹²⁾¹³⁾ が推測されているが、いずれにせよ中止時間が早急にすぎたといえる。

顧みるに H_2 -blocker 出現以前の抗コリン、制酸剤の時代にも再発、再燃性胃潰瘍の問題だいくつか論ぜられ、ここでも癒痕確認後半年から1年の内科的継続療法必要との川井らの論文¹⁴⁾や原¹⁵⁾の再発防止に於ける心身の面からの approach の必要性等を今一度読みなおすと根本的には潰瘍治療の基本は不変であり古くて新しい課題である事がわかる。

又 H_2 -blocker 使用で特異的内視鏡像を呈した症例が多々ありⅡc+Ⅲの如き症例も認めた。

malignant cycle の問題も含め、観察時生検を含めた十分な配慮が必要である。

最後に ranitidine (H_2 -blocker 一般) は all mighty では決してなく、その使用に当っては適応を正しく決め、心身症としての潰瘍の存在を臨床医は常に念頭に置き治療に専念すべきと思われる。願わくば、特に合併症有する潰瘍患者に関せば他科との協力が必要不可欠であり、内科以外の医師が H_2 -blocker 使用に対し若干の知識と興味を示して下さる事を希望します。

おわりに

H_2 -blocker, ranitidine を61人対象とし、その内視鏡的治癒効果を検討した。

喫煙者、十二指腸潰瘍で治癒遷延化をみる例や無効例を認めたが難治例に対し有効な症例も散見され概してそ

の治療効果は大であり特に初発例に対しては有効であった。

減量、中止による再発が課題として残ったが、その使用適応を決め、背景因子を十分に考慮した上で減量していくという慎重な態度が必要である。

参考文献

- 1) Ash, and shild, et al.: Receptors mediating some action of histamine. Br. J. pharmacol. chemother., **27**: 427, 1966.
- 2) Black, J. W., et al.: Definon and antagonism of histamine H_2 -receptor. Natvre, **236**: 385~390, 1972.
- 3) Sewing, K.F., et al.: Comparative study with ranitidine and cimetidine on gastric secretion in normal volunteers. Gut, **21**: 750~752, 1980.
- 4) Kett, K, et al.: Inhibition of gastric secretion in man with a new H_2 -receptor antagonist. Ranitidine: Scand. J. Gastro-entel, **15**: 249~251, 1980.
- 5) 三宅健夫: 潰瘍再発と薬剤の選択. 総合臨床, **35**: 1049~1053, 1986.
- 6) 竹本忠良: 胃潰瘍と血液型. 胃潰瘍の診かた治しかた. 羊土社, 1985, 62~66
- 7) 笠島 眞, 他: シメチジンによる胃潰瘍治癒過程の内視鏡的. 病理組織学的検討, Gastroenterological Endoscopy., **23**: 1746~1750, 1981.
- 8) 飯田洋三, 他: ウニチジンによる胃潰瘍の治癒経過の内視鏡的検討, Gastroenterol. End., **24**: 1917~1925, 1982.
- 9) A. Farley, et al.: A comparative Trial of Ranitidine 300 mg at Night with Ranitidine 150 mg Twice Daily in the Tueatment of Duodenal and Gastric vlcer: The Ame-rican J of Gasf, **80**: 665~668, 1985.
- 10) E.M, Alstead, et al.: Ranitidine in the prevention of gastric and duodenal ulcer relapse: Gut, **24**: 418~420, 1983.
- 11) 竹本忠良, 他: 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍に対する Ranitidine の多施設による臨床的有用性の検討, 臨床成人病, **12**: 899~911, 1982.
- 12) Bivins, B.A., et al.: Clinical failures with cimetidine Surgery, **88**: 417~427, 1980.

- 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) H₂ 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