

胃潰瘍に対する H₂ blocker と防御因子増強剤 による併用維持療法の臨床効果に関する検討

奈良県立医科大学腫瘍放射線医学教室

吉本 正伸, 高橋 仁志, 錦織ルミ子, 今井 照彦
平井都始子, 永野 徳忠, 西峯 潔, 大石 元

THE EFFICACY OF COMBINATION MAINTENANCE THERAPY BY H₂ BLOCKER AND CYTOPROTECTIVE AGENT IN PREVENTION OF GASTRIC ULCER RECURRENCE

MASANOBU YOSHIMOTO, HITOSHI TAKAHASHI, RUMIKO NISHIGORI,
TERUHIKO IMAI, TOSHIKO HIRAI, NORITADA NAGANO,
KIYOSHI NISHIMINE and HAJIME OHISHI

Department of Oncoradiology, Nara Medical University

Received March 27, 1989

Summary: Comparative study of combination of H₂ blocker and cytoprotective agents and H₂ blocker alone in maintenance therapy was performed to evaluate its efficacy in the prevention of the recurrence of gastric ulcer.

For the purpose, 136 patients with endoscopically confirmed gastric or gastroduodenal ulcer were treated with one year maintenance by these drugs after healing. In the maintenance therapy, patients were divided into two groups: Group H (patients who were administered one of the H₂ blockers alone; cimetidine 400 mg, ranitidine 150 mg or famotidine 20 mg nocte) and Group HC (patients being treated with one of the H₂ blockers and one of the cytoprotective agents; sucralfate 1 g, teprenone 50 mg or al-dioxa 100 mg 3 times a day in a combination regimen). During the maintenance therapy, the lesions were observed every 3 months by endoscopy to check for recurrence and for the stage of ulcer scar for one year.

1) Cumulative recurrence-free rate of Group HC was about 10% higher than that of Group H during 12 months of maintenance therapy. 2) In gastroduodenal ulcer patients, recurrence-free rate of Group HC was significantly higher than that of Group H ($p < 0.01$). 3) In patients who had recurrent ulcer and who had ulcer that was healed within 3 months after treatment, the recurrence-free rate of Group HC tended to be higher than that of Group H. 4) In these two groups, the recurrence-free rate of white ulcer scar was significantly higher than that of red ulcer scar ($p < 0.05$).

It is concluded that the maintenance therapy of combination regimen is more effective than that of H₂ blocker alone and red ulcer scar is more likely to recur than white ulcer scar in spite of the combination maintenance therapy. This fact suggests that maintenance therapy should be continued carefully until white ulcer scar is confirmed.

Index Terms

gastric ulcer, maintenance therapy, H₂ blocker, cytoprotective agents

はじめに

胃潰瘍の治療において、H₂ blocker の強力な酸分泌抑制作用により高酸性潰瘍から高齢者の低酸性潰瘍に至るまでさまざまな効果を発揮し、症状の緩解や治癒促進に関してはほぼ満足のできる成果が得られている²⁾。しかし、一方で、投薬中止後の再燃や再発に関しては、従来の抗潰瘍薬に比べて増加傾向にあるとの報告が多く、その原因として acid rebound 現象³⁾、ガストリン分泌動態の変動⁴⁾さらに prostaglandin の低下を介した粘膜防御機構の減弱⁵⁾、潰瘍瘢痕の組織構築のぜい弱性²⁴⁾などが報告されているが一定の見解を持つには至っていない。しかし、H₂ blocker の投与により攻撃因子と防御因子のバランスに大きな歪みが生じることは確かであり、投与中止後胃粘膜が恒常性をとりもどすまでに両者のバランスが大きく変動し再発しやすい時期があるものと考えられる。従ってこのようなバランスのくずれをやわらげるために H₂ blocker の減量投与による維持療法が欠くことのできないものとなってくる。さらに H₂ blocker の粘膜防御機構に与える影響や胃潰瘍の病態生理の面からみれば H₂ blocker の単独投与よりも粘膜防御因子増強剤を併用することが合理的かつ有用であると考えられる。そこで今回著者らは維持療法として、H₂ blocker の治療量の半量就寝前投与による H₂ blocker 単独維持療法とそれに防御因子増強剤として sucralfate, teprenone および aldioxa のいずれか加えた併用維持療法の12カ月間にわたる維持期間における再発防止効果を比較検討した。さらに潰瘍の背景因子および性別に分けた場合の再発率から単独維持療法と併用維持療法の各要因別の再発防止効果を検討した。また治癒確認および12カ月間の維持療法期間中の瘢痕の状態を追跡観察し、維持療法別の瘢痕の stage と再発率との関係に対しても検討を加えた。

対 象

当科では胃集検患者を対象とし、精検の結果、隆起性あるいは陥凹性病変等が認められた有所見者に対して以後定期的に上部消化管直接 X 線検査および上部消化管内視鏡検査により経過観察する管理精検を施行してい

る。今回はこれらの患者のうち経過観察中に初発または再発した、あるいは初回精検時に診断された胃潰瘍または胃・十二指腸併存潰瘍症例、136例を対象とした。

これらの症例はすべて外来患者であり、重篤な合併症を持った患者やステロイドや非ステロイド系消炎鎮痛剤など消化性潰瘍の発生に関わる薬剤の服用例は含まれていない。

また、薬効の正確な判定のため初期治療期間中および維持療法中の服薬コンプライアンスが80%未満の症例や維持療法期間が3カ月以内の脱落例も除外してある。

方 法

1) 試験薬剤および投与方法

治癒後維持療法として、H₂ blocker の治療量の半量単独投与を行った単独群 (H 群) とそれに防御因子増強剤 1 剤を加えた併用群 (HC 群) の 2 群に大きく分け、併用群はさらにその併用薬剤別に 3 群に細分した (Table 1)。

初期治療期間中は全群共に H₂ blocker として cimetidine 800 mg/day, ranitidine 300 mg/day または famotidine 40 mg/day の分 2 (朝食後および就寝前 (投与を行い H 群では任意の防御因子増強剤 1 剤ないし 3 剤の併用を行ったが H₂ blocker 単独投与例も少数例含まれている。併用群では H₂ blocker に併用した防御因子増強剤別に 3 群に分け、sucralfate 4 mg/day の分 4 (毎食間と就寝前) を併用した HS 群, teprenone 150 mg/day の分 3 (毎食後) を併用した HT 群および aldioxa 300 mg/day の分 3 (毎食後) を併用した HA 群とした。これら 3 群では上記薬剤以外に治療期間中のみ任意に 1~2 剤の防御因子増強剤を併用した例も含まれている。

維持療法期間中は、全群共通して H₂ blocker として cimetidine 400 mg, ranitidine 150 mg または famotidine 20 mg の就寝前投与を行った。H 群では防御因子増強剤の併用は行わず、HC 群の HS, HT および HA 群にはそれぞれ sucralfate 3 g 分 3 (毎食間), teprenone 150 mg 分 3 (毎食後) および aldioxa 300 mg 分 3 (毎食後) の 1 剤のみの併用を行った。

2) 観察方法

Table 1. Methods of treatment and maintenance therapy

group	treatment	maintenance therapy
H	H ₂ blocker with or without cytoprotective agents	Half therapeutic dose of H ₂ blocker
HC	H ₂ blocker with cytoprotective agents	Half therapeutic dose of H ₂ blocker with cytoprotective agents

H₂ blocker: cimetidine 800 mg/day, ranitidine 300 mg/day or famotidine 40 mg/day

Cytoprotective agents: sucralfate 3 g/day (group HS), teprenone 150 mg/day (group HT) or aldoxa 300 mg/day (group HA)

初回診断および治癒確認さらに維持療法中の経過観察はすべて内視鏡で行い、その所見は崎田・三輪分類を用いた。治療期間中は原則として1カ月ごとに内視鏡で経過観察し、S₁ stageをもって治癒とした。治癒判定後の維持療法期間中の原則として3カ月ごとに内視鏡で再発の有無、癒痕の状態の経過観察を行った。維持療法は治癒確認より12カ月間施行した。

治癒期間および維持療法期間を通して原則として2週または4週間に1回の外来通院により自・他覚症状の有無、服薬状況ならびに副作用(自・他覚所見および血液検査)の有無の確認を行った。

3) 解析方法

患者背景因子、潰瘍の性状および stage 別再発率に関しては各群間、各 stage 間で χ^2 検定を用いて判定した。維持療法12カ月の累積非再発率の算出は、Kaplan-Meier法を用い、2群間の各期間における累積非再発率の差の検定は、生命表法でのGreenwoodの近似式を用いZ値を求めて検定を行った。また2群間における維持療法12カ月間を通しての累積非再発率の差の検定には、generalized Willcoxon法を用いた。有意差検定は5%以下の危険率をもって有意としたが、検定対象の症例数が少ないため10%以下の危険率の場合は有意な傾向を示すものとし、危険率を併記した。

結 果

1) 対象症例および背景因子

対象症例数は、H群29例、HS群54例、HT群25例およびHA群28例の合計136例であった。男女比は合計で3:1で、年齢分布は胃集検患者を母集団としているために50歳代がもっとも多く、40歳代から60歳代までで全体の83%を占めている。潰瘍歴では各群共に再発潰瘍が70%前後を占めている。病変数ではH群の1例、HT群の3例を除いてすべて単独潰瘍である。開放性十二指腸潰瘍のみでなく十二指腸潰瘍癒痕も含めた胃・十二指腸併存潰瘍例は合計で39%に認められる。1日10本以上の

喫煙歴を有する例は全体の平均で58.1%にみられる。以上性別、年齢、潰瘍歴、病変数、併存潰瘍および喫煙歴に関してH群とHC群間に有意差は認められない(Table 2)。

2) 病変数および病変の性状

病変数はH群の1例およびHT群の3例の多発例を含めて合計で140病変である。初回内視鏡診断時の大きさでは、10 mm以下の比較的小さい病変が90%前後と大部分を占め、stage分類では4群の合計で治癒率が80.7%であった。部位では全群の合計で胃角部が55.7%、胃体部は36.4%である。治癒までの期間では合計で31.4%が治療開始から治癒までに3カ月以上を要する難治例を含んでいる。治癒確認時の癒痕 stageはS₁ stageの比率がH群、HT群およびHA群で70%あまりを占めているがHS群では55.6%と他の群に比べて比較的低率である。初回診断時の潰瘍の大きさ、stage分類、部位、病癒期間および治癒確認時の癒痕のstageには併用群と単独群間に有意差はみられない(Table 3)。

3) 各群の累積非再発率

HS群とH群との比較では180日より240日目および全期間の検定でHS群の方がH群に比べて高率の累積非再発率を示す傾向(P=0.08 および P=0.09)がみられる(Fig. 1)。また、HT群とH群およびHA群とH群の比較では、270日目以後では顕著な差はみられないが90日より270日目まではH群に比べてHT群およびHA群が10%前後高い累積非再発率を示している(Fig. 2, Fig. 3)。併用群と単独群の比較では併用群の方が有意差はみられないものの維持期間を通して10%前後高い累積非再発率を示している(Fig. 4)。

4) 併用群と単独群の背景因子別累積非再発率

i) 難治例

治療開始後3カ月以内に治癒した例では併用群の方が単独群に比べて12カ月の全期間の検定で高率の累積非再発率を示す傾向(P=0.06)が認められる(Fig. 5)。一方、3カ月以上を要した難治例の場合は両群間の累積

Table 2. Patient characteristics

group	H	HC				total	total	χ ² test
		HS	HT	HA	total			
patients number	29	54	25	28	107	136		
sex	male	23 [3.8]	39	19	21	79 [3.2]	102 [3.0]	NS
	female	6	15	6	7	28	34	
age	~39	1 (3.4)	7	3	2	12 (11.2)	13 (9.6)	
	40~49	10 (34.5)	12	5	5	22 (20.6)	32 (23.5)	
	50~59	12 (41.4)	17	8	8	33 (30.8)	45 (33.0)	NS
	60~69	4 (13.8)	14	7	11	32 (29.9)	36 (26.5)	
	70~	2 (6.9)	4	2	2	8 (7.5)	10 (7.4)	
episode	first	9 (31.0)	20	6	6	32 (29.9)	41 (30.2)	
	relapse	20 (69.0)	34	19	22	75 (70.1)	95 (69.8)	NS
ulcer number	single	28 (96.6)	54	22	28	104 (97.2)	132 (97.1)	
	mutiple	1 (3.4)	0	3	0	3 (2.8)	4 (2.9)	NS
with d.u.(s.)	yes	10 (34.5)	26	6	11	43 (40.2)	53 (39.0)	
	no	19 (65.5)	28	19	17	64 (59.8)	83 (61.0)	NS
smoking	yes	18 (62.1)	27	17	17	61 (57.0)	79 (58.1)	
	no	11 (37.9)	27	8	11	46 (43.0)	57 (41.9)	NS

d.u.(s.) duodenal ulcer (scar) []: ratio of male to female NS: not significant (%)

Table 3. Characteristics of ulcers

group	H	HC				total	total	χ ² test
		HS	HT	HA	total			
number of lesions	30	54	28	28	110	140		
size (mm)	~5	6 (20.0)	12	8	11	31 (28.2)	38 (27.1)	
	6~10	10 (33.3)	36	13	14	63 (57.3)	85 (60.8)	NS
	11~	14 (46.7)	6	7	3	16 (14.5)	17 (12.1)	
ulcer stage	A ₂	7 (23.3)	11	7	3	21 (19.1)	27 (19.3)	
	H ₁	22 (73.3)	26	8	7	41 (37.3)	51 (36.4)	NS
	H ₂	1 (3.4)	17	13	18	48 (43.6)	62 (44.3)	
location	corpus	11 (36.7)	17	11	12	40 (36.3)	51 (36.4)	
	angulus	17 (56.6)	31	16	14	61 (55.5)	78 (55.7)	NS
	antrum	2 (6.7)	6	1	2	9 (8.2)	11 (7.9)	
ulcer episode	~3	15 (50.0)	41	20	20	81 (73.6)	96 (68.6)	
duration (M)	4~	15 (50.0)	13	8	8	29 (26.4)	44 (31.4)	NS
scar	red	22 (73.3)	30	21	20	71 (64.5)	93 (66.4)	
	white	8 (26.7)	24	7	8	39 (35.5)	47 (33.6)	NS

(%) NS: not significant

非再発率に12か月間を通して明らかな差はみられない (Fig. 6).

ii) 併存潰瘍例

胃単独潰瘍の場合は両群の累積非再発率に有意差はみ

られないが、胃・十二指腸併存潰瘍例では90日 (P<0.05), 210日 (P<0.01), 300日 (P<0.05), および全期間 (P<0.01) において有意に併用群の方が単独群に比べて高い累積非再発率を示していた (Fig. 7, Fig. 8).

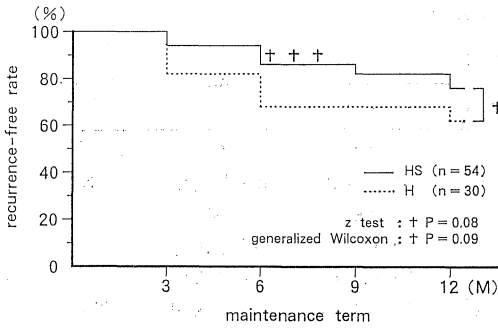


Fig. 1. Cumulative recurrence-free rate in group H and group HS. During one year maintenance therapy, recurrence-free rate in group HC is higher than group H. Statistical tendency is found in both groups (P=0.09).

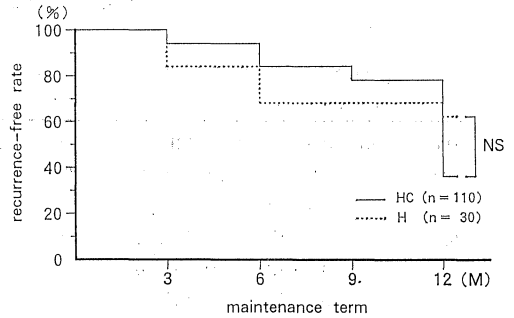


Fig. 4. Cumulative recurrence-free rate in group H and group HC.

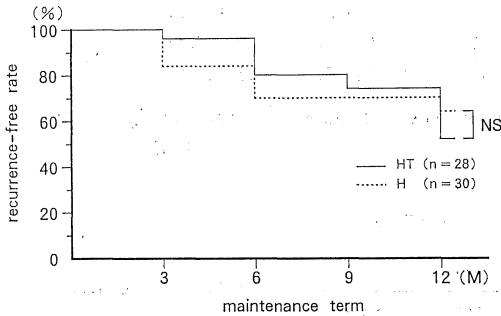


Fig. 2. Cumulative recurrence-free rate in group H and group HT.

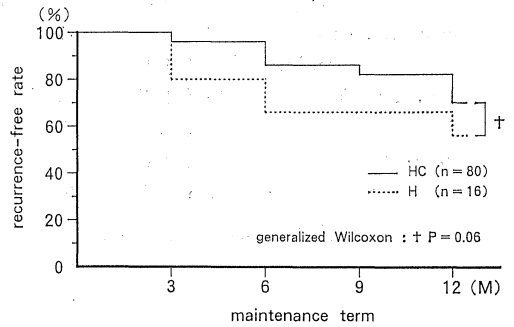


Fig. 5. Cumulative recurrence-free rate in the ulcers that healed within 3 months of treatment. Cumulative recurrence-free rate of group HC is higher than group H during the 12 months of maintenance therapy.

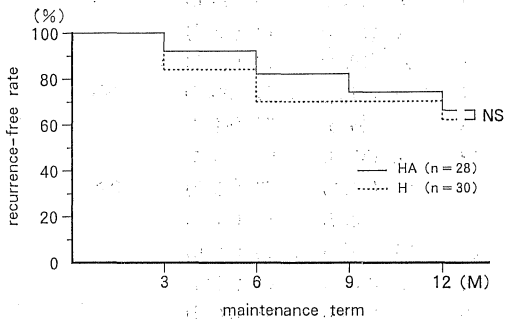


Fig. 3. Cumulative recurrence-free rate in group H and group HA.

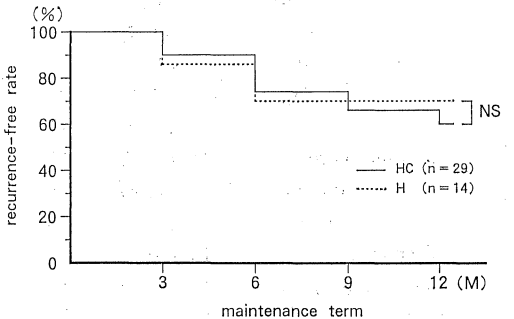


Fig. 6. Cumulative recurrence-free rate of retractable ulcer. No remarkable difference is seen in both groups.

iii) 再発潰瘍例

初発潰瘍の場合においては、両群間に有意差なく良好な累積非再発率を示していた (Fig. 9)。しかし、再発潰瘍では180日から240日目で併用群の方が単独群に比べて有意に高い累積非再発率を示し、全期間では併用群の方

が高い累積非再発率を示す傾向 (P=0.06) が認められた (Fig. 10)。

iv) 潰瘍の部位

胃角部および前庭部の潰瘍では全期間を通して有意差

はみられないものの併用群の方が単独群に比べて12.0%から17.2%高い累積非再発率を示し (Fig. 11), 胃体部では併用群で86.8%以上, 単独群で81.6%以上の累積非再発率を示し併用群でやや良好な値を示していた (Fig. 12).

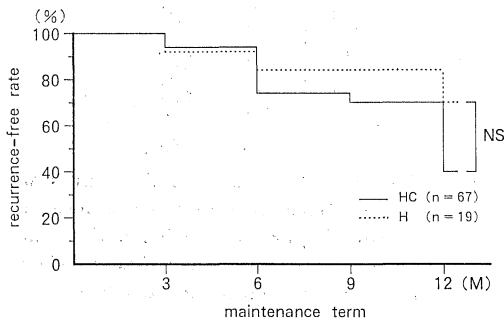


Fig. 7. Gastric ulcer only cases. There is no remarkable difference between both groups.

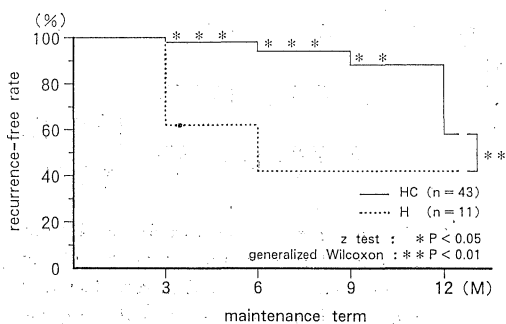


Fig. 8. Gastroduodenal ulcer including duodenal ulcer scar. Recurrence-free rate in group HC is significantly higher than that of group H.

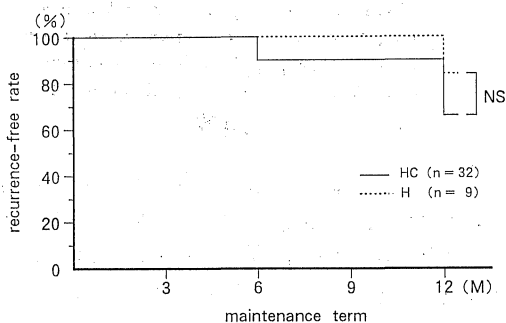


Fig. 9. Cumulative recurrence-free rate of primary ulcer. Recurrence free rate in both group is relative high and there is no remarkable difference between two groups.

v) 喫煙歴

喫煙歴を有する例では210日から270日まで併用群の方が単独群に比べて高い累積非再発率を示す傾向 ($P=0.1$) が認められた (Fig. 13). 喫煙歴のない例では90日より150日に20%あまりの差がみられるが両群間に有意差はみられなかった (Fig. 14).

5) 癒痕の stage 別再発率

治癒確認時より維持療法12カ月間の癒痕の stage および再発の有無を内視鏡的に経過観察し, 維持療法中に再発した病変の再発前の癒痕の stage を非再発病変の癒痕と比較検討した. 12カ月間の全維持療法期間における癒痕の stage 別再発率を各群別にみると, 単独群および併用群で S₁ stage の方が S₂ stage に比べて高い再発率を示した. 両群の合計では S₁ stage の方が S₂ stage に比べて有意に ($P<0.05$) 高い再発率を示した (Fig. 15).

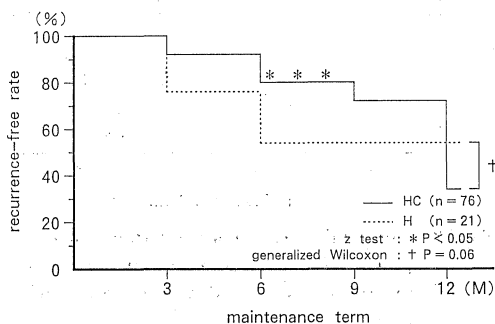


Fig. 10. Cumulative recurrence-free rate of recurrent ulcer. Recurrence-free rate in group HC is significantly higher than in group H.

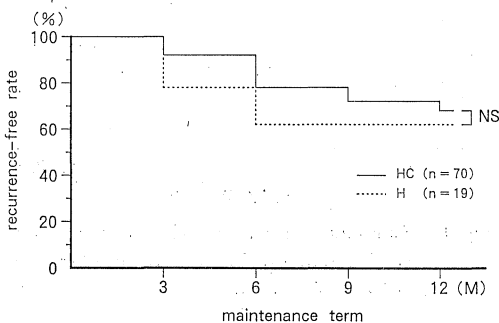


Fig. 11. Cumulative recurrence-free rate of the ulcer located in gastric angulus and antral portion. The recurrence-free rate of both group is relative low but group HC is higher than group H.

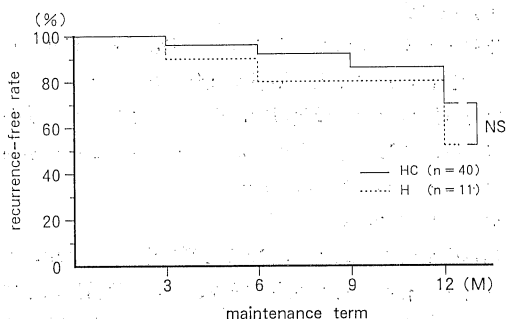


Fig. 12. Cumulative recurrence-free rate of the ulcer located in gastric body. Recurrence-free rate in both groups is relative high and there is no significant difference.

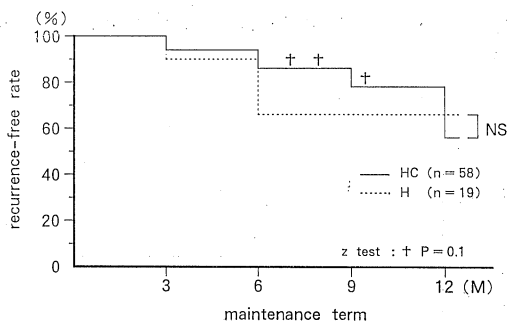


Fig. 13. Cumulative recurrence-free rate of smoker patient. Cumulative recurrence-free rate in group HC is tend to be higher than group H.

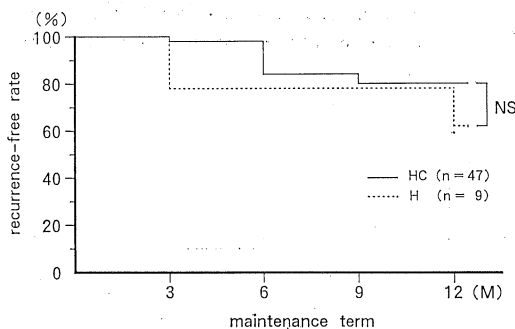


Fig. 14. Cumulative recurrence-free rate of non smoker patient. There is little difference between 2 groups.

stage 別再発率を維持療法期間別に分類すると、維持療法3カ月以内では両群を通してすべて S₁ stage からの再発であり、単独群および併用群の合計では有意に (P<0.05) S₁ stage からの再発率が多く、単独群と併用

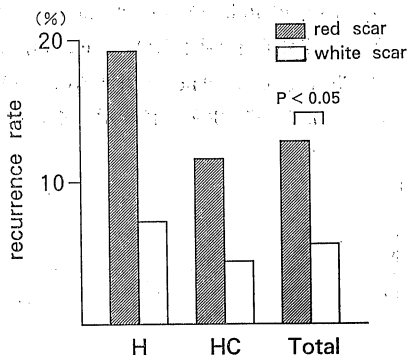


Fig. 15. The recurrence rate in white ulcer scar and red ulcer scar in the maintenance therapy. Recurrence rate in red ulcer scar is tend to be higher than that of white ulcer scar in both groups and total.

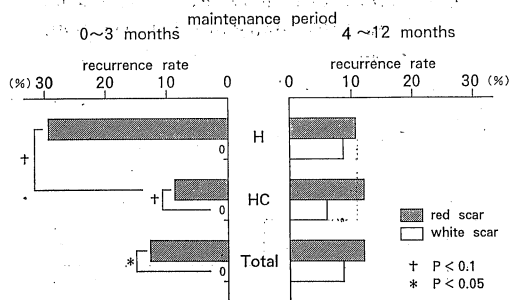


Fig. 16. The recurrence rate was analyzed from a point of maintenance term. All of the recurrence were occurred in red ulcer scar lesion within 3 months from the beginning of maintenance therapy. In both group, recurrence rate of red ulcer scar is significantly higher than that of white scar within 3 months of maintenance therapy. And recurrence rate of group H is tend to be higher than that of group HC. In 4 months to 12 months of maintenance therapy, there is no remarkable difference between red and white ulcer scar.

群を比べると、単独群の方が S₁ stage からの再発率が高い傾向 (P<0.1) を示していた。維持療法3カ月より12カ月までの期間では S₁ stage の方が S₂ stage に比べてやや高い再発率を認めているが有意差はみられなかった (Fig. 16)。

6) 副作用

全群共に治療中および維持療法中に自覚症状、他覚症状および検査値に異常を生じた症例は認められなかつ

た。

考 察

消化性潰瘍治療薬の目標となるパラメーターとして Holtermuller¹⁾ は、潰瘍そのものの治療に対しては疼痛の寛解と治療促進であり、潰瘍症としての促え方としては合併症の予防と再発防止であるとしている。このうち前者の開放性潰瘍の治療に関しては、H₂ blocker の出現により、各種自覚症状が95%以上の症例で2週間以内に消失し、8週治療率も外来で76%、入院で86%と外来、入院に著差なくほぼ満足のできる症状の緩解率および治療率が得られており²⁾、さらにその成果の一つのあらわれとして合併症を伴わない潰瘍の手術件数の激減³⁾として認められている。しかし H₂ blocker を潰瘍症の治療薬としてみた場合、再発、再燃の防止効果や合併症の防止効果という点に関しては、H₂ blocker の登場後6年経過した今日でも未だ明確な結論は得られていない。しかしとりわけ注目されていることとして H₂ blocker 投与中止後の再発率が従来の抗潰瘍薬に比べて高いことが発売当初より指摘され検討されている。その原因として中断後の acid rebound 現象⁴⁾、ガストリンの過剰分泌⁵⁾といった攻撃因子の増強作用や粘膜内プロスタグランジン合成の抑制⁶⁾、粘膜糖蛋白合成阻害そして潰瘍底の結合織成熟抑制⁷⁾などの防御因子の減弱作用が指摘されている。これらの知見を考え合わせると、H₂ blocker の投与により強力に胃酸分泌は抑制されるものの同時に粘膜への適度の刺激も減少することになり、それに合わせて粘膜防御機能も減弱すると考えられる。このような粘膜の状態において H₂ blocker の投与中止あるいは中断により酸分泌が亢進した場合容易に粘膜に障害が生じると考えられる。このように H₂ blocker の中断後の胃粘膜は極めて不安定で攻撃因子の優位な状態にある可能性が高いと思われ、生体が良好な攻撃因子と防御因子のバランスを取りもどすまでに一定の期間が必要なことが予測される。このため H₂ blocker の投与中止にあたっては一定期間の減量維持療法が再発防止のためには必要であると考えられる。

H₂ blocker の維持療法として治療量の半量就寝前投与が夜間酸分泌抑制作用や服薬コンプライアンスの点から効果的とされ、placebo⁸⁾ や制酸剤⁹⁾ に比べて有意に再発を抑制することが報告されている。今回の検討でも単独群に示すように累積再発率は3カ月で16.8%、6カ月で30.5%、12カ月で30.5%と他の報告と類似して比較的良好的成績を示している。しかし前述のように H₂ blocker の粘膜防御機構に与える影響を考慮すれば、防

御因子増強剤の併用が病態生理学的にみて有用であると考えられる。小林ら¹⁰⁾は、H₂ blocker に防御因子増強剤として gefarnate を、三輪ら¹¹⁾は、sofarcon を治療および維持療法に併用することにより H₂ blocker の単独投与に比べて有意に再発率を低下させると報告し、防御因子増強剤の併用の重要性をのべている。また小林ら¹⁰⁾はその機序として gefarnate の胃粘膜プロスタグランジンの減少阻止によるものと説明している。

今回、著者らは併用する防御因子増強剤として sucralfate, teprenone および aldioxia を用いた。それぞれの薬剤の主要な作用として sucralfate は基質蛋白保護作用、抗ペプシン作用を有し潰瘍底および、びらん面に強固に付着保護することを特徴としている。teprenone は粘膜タンパクやリン脂質の分泌を促進させ mucous barrier の強化作用を持ち、aldioxia は組織修復後、肉芽形成促進作用を主作用としている。また前2剤は内因性プロスタグランジンの合成促進作用¹²⁾¹³⁾を介しての細胞保護作用も認められ aldioxia は cimetidine によるプロスタグランジン産生抑制を防止するとされている。このように作用機序の異なる防御因子増強剤を H₂ blocker の維持量に併用することによって維持療法として効果的な組み合わせについて検討を行った結果、上記3剤の中では sucralfate の併用が推計学的に最も再発率を低下させる傾向が認められる。しかし他の2剤においても推計学的には差は認められないものの12カ月間の維持期間を通して H₂ blocker の単独維持療法に比べて10%前後低い再発率が得られており、併用維持療法の有用性が示唆される。

単独群と併用群の累積非再発率を潰瘍の背景因子別に分けて検討を行うと、まず治癒期間が3カ月以内の病変では併用群の方が単独群に比べて全期間を通して15%以上高い率を示し有効な傾向が認められたが、一方で治癒までに3カ月以上を要した難治性の病変では両群間に明らかな差は認められず、防御因子増強剤の併用効果は易治性潰瘍にのみ認められると考えられる。

治癒の遷延する難治性潰瘍の原因として組織学的には U1 IV の潰瘍が多い¹⁴⁾とされ、高度の線維化と粘膜微小循環の障害が考えられる。小林ら¹⁵⁾は、難治性潰瘍の一因として潰瘍辺縁のプロスタグランジンレベルの低下を指摘している。しかし自験例のごとく防御因子増強剤として内因性プロスタグランジン産生促進作用を有する薬剤を用いても難治性潰瘍の再発傾向を抑制できないのは、局所でのプロスタグランジン産生能の低下が一因と考えられる。従って難治性潰瘍の再発防止に外因性プロスタグランジンの投与の有用性が示唆される。

胃・十二指腸併存潰瘍は胃単独潰瘍に比べて難治性であり易再発性でもある¹⁶⁾とされている。自験例においても単独群にみられるように、累積非再発率は極めて低率となっている。しかし併用維持療法により40%前後非再発率を高めることが可能で有意 ($P < 0.01$) に単独群に比べて有効な結果が得られた。胃・十二指腸併存潰瘍の性質は十二指腸潰瘍に近い¹⁷⁾と考えられており、発生機序としてはまず十二指腸潰瘍が先行し、胃内停滞を起こしそれによるガストリンの過剰遊離により2次的に胃潰瘍が誘発されるという考え¹⁸⁾が一般的である。このように併存潰瘍では胃内停滞が生じやすく潰瘍の治癒後もびらんや微小潰瘍病変が生じやすいと考えられ、このような状況において防御因子増強剤の効果が発揮されていると考えられる。

初発潰瘍の場合は12カ月間の維持療法期間を通して両群に差はなく平均で93.4%と良好な非再発率を示している。一方、再発潰瘍の場合は、単独群では維持療法6カ月以降は累積非再発率は50%台にまで低下している。しかし併用群では単独群に比べて20%前後高い累積非再発率が得られ6カ月目より8カ月目に有意差がみられ、全期間を通しての検定でも有効な傾向が認められている。小越ら¹⁹⁾は、再発部位の詳細な検討を行い、同所性および近傍性の潰瘍再発が73.8%の高率になるとしている。このことから先行潰瘍の瘢痕部位は防御機構の減弱部位とみなすことができるとされ、この点から防御因子増強剤併用の有用性が考えられる。

胃体部の潰瘍は高齢者に多く比較的低酸性であるとされ、この部位での潰瘍の発症には粘膜防御機構の減弱が攻撃因子に比べて大きく作用している²⁰⁾と考えられている。しかし減弱した粘膜防御機構の下ではバランス説²¹⁾に示されるごとくわずかな酸分泌でも粘膜の障害が生じる可能性が有り H_2 blocker による酸分泌抑制が有効であるとされている。自験例では胃体部潰瘍の H_2 blocker による単独維持療法によっても12カ月までで80%以上の累積非再発率が得られている。また併用群では、単独群に比べて、さらに10%前後の非再発率の改善を認めているが、これは減弱した防御因子に対する直接作用による可能性を示唆している。一方、胃角部潰瘍の場合は胃体部に比べて両群の平均でみると全期間で10%~15%再発しやすい傾向がみられる。小林ら¹⁵⁾は、その原因を胃角部でのプロスタグランディンの adaptive response の低下ではないかと考えている。自験例の併用群では有意差はみられないものの、10.9%ないし15.4%単独群に比べて高い非再発率を得ているが、これはプロスタグランディンの動態からみれば防御因子増強剤による adaptive

response の促進効果を示唆するものではないかと考えられる。

喫煙は潰瘍の治癒遷延および再発促進の因子として重要視されている²²⁾。喫煙群をみると180カ日以降で単独群では67.0%と低い非再発率であるが、併用群では180カ目より270カ日で17.8%の再発抑制を示し有効な傾向が認められる。また併用群のみをみると喫煙、非喫煙にかかわらず全期間で累積再発率に差は見られず併用療法の有効性が示唆される。

今回著者らは治癒確認後より維持療法期間中を通して再発の有無のみならず瘢痕の状態の経過観察を行ったがその結果、全群ともに S_1 stage からの再発が S_2 stage に比べて高率であり全群の合計では有意に ($P < 0.05$) S_1 stage からの再発が高率を示している。近年内視鏡下粘膜血流測定法の発達により、 S_1 期が長期(6カ月以上)持続する例では、瘢痕部の辺縁部粘膜血流が低値を示す例が多い²³⁾との報告がみられる。また血流のみならず S_1 stage での再生上皮の組織学的、機能的未熟性により粘膜防御機構の未発達が易再発性の原因ではないかと考えられる。

stage 別再発率を維持療法期間別に分けてみると、維持療法開始後3カ月以内では各群共に再発はすべて S_1 stage からであり、全群の合計では S_1 stage からの再発が有意に ($P < 0.05$) 高率である。一方、維持療法3カ月より12カ月の間では S_1 stage が S_2 stage に比べてやや高い再発率を示すが有意差はみられない。この様に治癒後3カ月以内で特に S_1 stage からの再発が著明にみとめられるのは、前述のような S_1 stage 瘢痕の特異性が治癒後もない時期では顕著に現れるためと考えられる。また、維持療法3カ月以内の S_1 stage からの再発率を単独群と併用群で比べると、単独群の方が併用群に比べて高い傾向 ($P < 0.1$) が認められ、ほぼ2倍の再発率を示している。原田ら²⁴⁾は H_2 blocker 投与による急速な潰瘍の縮小のため浅くなった潰瘍底から過剰の肉芽増生が生じ、上皮化のあるべき姿が障害され、局所的にみて潰瘍の治癒過程に歪みをきたし再発につながると考えている。いずれにせよ、治癒後3カ月以内での S_1 stage の持続は再発要因として極めて重要であると考えられ注意深い経過観察と服薬に対する患者指導が必要である。一方、維持療法3カ月以後では S_1 stage および S_2 stage の再発率に明かな差はみられないことから再発要因として瘢痕の状態以外の環境因子などの比率が高まってくると考えられる。

現時点の検討では H_2 blocker の使用によっても潰瘍の natural history は不変であるとする意見が多い。す

なわち維持療法を止めれば再発することが多く維持療法の持続期間、内容は中止後の潰瘍再発の potency には影響をもつことはできない²⁵⁾とされているが、潰瘍症患者の再発を一生のうちで1度でも少なくし、潰瘍の難治化や合併症を未然に防ぐことは重要であり、そのため維持療法は必要不可欠であると考えられる。しかし、まだ適切な維持期間や併用薬剤の組み合わせや投与量、さらに cost benefit や compliance の問題に対して明確な結論は得られていない。維持期間に関しては6カ月以上必要とする意見が多く、著者らは従来より12カ月を目標にし、併用薬剤は患者の compliance の点から1剤のみの併用にとどめているが、適切な維持療法期間や併用薬剤の組合せなどどのような併用維持療法が潰瘍の再発を有効に防ぎ難治化や合併症を防止しうるかという点に関しては、今後さらに長期の経過観察や複数の防御因子増強剤の併用による観察が必要と考えられる。

結 語

胃潰瘍および胃・十二指腸併存潰瘍症例に対して内視鏡で治癒確認後、H₂ blocker の単独維持療法およびそれに防御因子増強剤1剤を加えた併用維持療法を12カ月間施行し、再発防止効果および若干の再発要因について検討し以下の成績が得られた。

1) 併用群は単独群に比べて12カ月間の維持療法期間を通して累積非再発率は高率であり、特に HS 群は単独群に比べて累積非再発率が高値の傾向 (P=0.09) を示した。

2) 併用群は単独群に比べて胃・十二指腸併存潰瘍の累積非再発率を有意に (P<0.01) 高め、3カ月以内に治癒した潰瘍 (P=0.06)、再発潰瘍 (P=0.06) および喫煙歴を有する患者の潰瘍 (P=0.1) の累積非再発率を増加させる傾向を示した。

3) 治癒までに3カ月以上を要した難治性潰瘍では明らかな併用効果は認められず、また胃角部・前庭部潰瘍では併用群の方が10~15%高い累積非再発率を示すが、有意差はみられなかった。

4) 胃単独潰瘍、初発潰瘍の維持療法12カ月間での累積非再発率は単独群および併用群の間に顕著な差はなく80%前後の比較的良好な成績を示した。

5) 各群共通して12カ月間の維持療法期間を通して S₁ stage からの再発率が S₂ stage に比べて有意に (P<0.05) 高率であった。

6) 維持療法3カ月以内では全群共に再発はすべて S₁ stage からであり S₂ stage に比べて有意に (P<0.05) 高率であった。また、単独群は併用群に比べて S₁ stage

からの再発率が高い傾向 (P<0.1) を示し、S₁ stage 瘢痕のぜい弱性を示唆させた。

本論文の要旨は、第29回日本消化器病学会大会において発表した。

文 献

- 1) **Holltermuller, K.H.:** Advances in ulcer disease. Excerpta Medica. Amsterdam, p 303, 1980.
- 2) **本望篤男, 前田秀人, 野島 豊:** タガメット発売後の臨床成績 (第2報). 診療と新薬 22: 269, 1986.
- 3) **長尾房大, 秋元 博, 青木照明:** 消化性潰瘍の手術適応は変わったか. 胃と腸 19: 549, 1984.
- 4) **Winsip, D.H.:** Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. Gastroenterology 74: 402, 1978.
- 5) **Hansky, J.:** Hypergasatrinemia, hyperacidity and peptic ulceration. Rend. Gastro-Enterol. 9: 11, 1977.
- 6) **吉田行雄, 酒井秀朗, 笠野哲夫, 広瀬完夫, 木村 健:** 胃潰瘍患者におけるラニチ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: 33, 1986.
- 7) **荒川哲夫, 中村 肇, 小林絢三:** ラット胃粘膜 prostagrandin E₂ に関する研究 (第4報) cimetidine による影響. 日消誌. 78: 674, 1981.
- 8) **Hentschel, E., Schutze, K., Weiss, W., Rudiger, E., Judmair, G., Reichel, W., Kerstan, E. and Horton, J.:** Effect of cimetidine treatment in the prevention of gastric ulcer relapse: a one year double blind multicenter study. Gut 24: 853, 1983.
- 9) **岡部治弥, 井上幸愛, 岡部和彦, 男全正三, 西元寺克, 佐島敬清, 菅田文夫, 三輪 剛, 八尾恒良, 吉田隆亮:** 胃潰瘍再発におけるシメチジン維持療法の検討. 臨床と研究 63: 925, 1986.
- 10) **小林絢三, 池内秀男, 伊藤昭和, 大柴三郎, 奥田 茂, 鎌田武信, 川口義夫, 小島義平, 小味淵智雄, 島本和彦, 菅沼 博, 高森 成:** H₂ 受容体拮抗剤 (シメチジン) 初期治療後の再発に対するゲファルナートの初期ならびに維持療法の意義. 臨床成人病 16: 297, 1986.
- 11) **三輪 剛, 椎名泰文, 柴田春道, 崎田隆夫, 福富久之, 武藤 弘, 柴田裕身, 瀬上一誠, 吉谷和夫, 梅田典嗣, 星野憲津夫, 中村考司:** ソロン (SU-88) とタガメットとの併用による胃潰瘍の治療及び再発に対する臨床評価. 診療と新薬 23: 310, 1986.

- 12) **Ternawski, A., Hollander, D. and Krause, W.J.:** Effect of sucralfate on normal gastric mucosa: Histologic, ultrastructural and functional assessment. *Gastroenterology* **84**: 1331, 1984.
- 13) 府川和永, 本多秀雄, 河野 修, 三崎則幸, 内田勝幸, 入野 理: アルコール胃粘膜障害における胃粘膜 Prostaglandins 量と Hexosamine 量との関係. *応用薬理* **27**: 295, 1984.
- 14) 小黒八七郎: 難治性潰瘍と内視鏡像. *総合臨床* **32**: 257, 1983.
- 15) 小林絢三, 荒川哲夫, 中村 肇: 胃粘膜防御機構におけるプロスタグランディンの役割. *胃と腸* **19**: 527, 1984.
- 16) 西元寺克礼, 岡部治弥, 為近義夫: 胃十二指腸併存潰瘍—内視鏡診断の立場から. *胃と腸* **13**: 1335, 1978.
- 17) 旗手 裕, 高橋仁志, 錦織ルミ子, 西浦公章, 芝辻洋, 今井照彦, 筒井重治, 居出弘一, 本田泰啓, 吉本正伸, 浜田信夫: 胃集検で発見された胃十二指腸併存潰瘍に関する検討. *Gastroenterological Endoscopy* **29**: 683, 1987.
- 18) **Jonson, H.D.:** The special significance of concomitant gastric and duodenal ulcers. *Lancet* **1**: 266, 1955.
- 19) 小越和栄: 潰瘍再発の時間特性とリスクファクター. *総合臨床* **32**: 221, 1983.
- 20) 森賀本幸: 今日の消化性潰瘍治療. *ライフサイエンス*, 東京, p 97, 1985.
- 21) **Shay, H.:** Etiology and pathology of peptic ulcer. *Gastroenterology*, Philadelphia, p 579, 1974.
- 22) 三崎文夫, 川井啓市: 再発の頻度が高い潰瘍粘膜の特徴. *総合臨床* **32**: 263, 1983.
- 23) 三宅健夫: 潰瘍再発と薬剤の選択. *総合臨床* **35**: 1049, 1986.
- 24) 原田一道: ヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤により特異な治癒過程を呈した胃潰瘍の内視鏡的観察. *Gastroenterological Endoscopy* **26**: 1481, 1984.
- 25) 宮原 透, 丹波寛文: 胃, 十二指腸潰瘍の薬物療法の限界と問題点. *最新医学* **42**: 499, 1987.