日消外会誌　18（9）：1980～1986，1985年

Cimetidine 出現後の胃・十二指腸潰瘍に対する外科的治療の変化

和歌山県立医科大学消化器外科
谷口　勝俊　大嶋　研三　遠藤　悟　小西　隆蔵
浅江　正純　尾野　光市　岡　統三　福永　裕充
山本　誠己　山本　達夫　河野　暢之　勝見　正治

TRENDS OF SURGICAL TREATMENT FOR GASTRODUODENAL ULCER AFTER INTRODUCTION OF CIMETIDINE

Katsutoshi TANIGUCHI, Kenzo OSHIMA, Satoru ENDO, Ryuzo KONISHI, Masazumi ASAE, Koichi ONO, Sumikazu OKA, Hiromitsu FUKUNAGA, Seiki YAMAMOTO, Tatsuo YAMAMOTO, Nobuji KONO and Masaharu KASTUMI
Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College

Histamine H_2-receptor antagonist；cimetidine の出現後の胃・十二指腸潰瘍の外科的治療の変化を前期3年と後期3年で比較することにより明らかにした．当施設の消化性潰瘍手術は前期155例，後期59例と有意に減少した．また，手術適応は後期では難治，出血が減り，穿孔，狭窄の比率が高くなった．ストレス潰瘍で cimetidine を使用した8例中7例（88%）に止血効果が認められた．小児・新生児胃・十二指腸潰瘍の症例にも cimetidine が有用であった．さらに，cimetidine の有用性，止血効果について臨床評価したが，慢性腎不全および肝障害に伴う潰瘍には効果は乏しかった．最後に cimetidine 時代においてもなお，手術適応の潰瘍症例があることを述べた．

索引用語：cimetidine, histamine H_2-receptor antagonist, 胃十二指腸潰瘍，ストレス潰瘍，小児消化性潰瘍

はじめに

最近，histamine H_2-receptor antagonist；cimetidine の出現後，消化性潰瘍の治療は変わってきたといわれているが，いつから，どのように変わってきたかを具体的に証明することが困難とも思える．そこで，私達の外科施設における胃・十二指腸潰瘍症例がいつから，どのように変化したかを，年次別手術件数，手術適応，治療内容の面から retrospective に検討し，cimetidine 出現後の胃・十二指腸潰瘍の変化を明らかにした．さらに，cimetidine による消化性潰瘍治療の成績，位置づけについて述べる．

対象および方法

対象は1978年から1983年まで，和歌山県立医科大学消化器外科で治療を受けた潰瘍患者323例である．男性254名，女性が69名で，男女比は約4対1であった．平均年齢は，50±14（M±SD）であった．外科的治療（手術）を受けた症例は214例，保存的治療を受けた症例は109例であった．以上の症例を cimetidine を使用し始めた1981年を境として，1978年から1980年の3年を前期，1981年から1983年までを後期とした2期に分けて，手術症例数の変化，手術適応の変化，出血性潰瘍の治療，ストレス潰瘍の治療，小児消化性潰瘍の治療の変化などについて検討した（表1）．Cimetidine の臨床評価の対象は以上の後期の内の59症例で，その内訳は表2のごとくであった．Cimetidine の効果は有用性，止血効果について，次のごとく基準を決めた．有用性として；副作用なく，止血効果が他剤に比べ著明にすぐれているものを“非常に満足”，止血効果が有効以上のものを“満足”止血効果がやや有用なものを“やや満足”，止血効果が無効，または他剤に劣るものを“不満”の4段階に分類した．止血効果として；投与後2～3

＜1985年5月15日受理＞別刷請求先：谷口　勝俊
〒640　和歌山市7番丁1　和歌山県立医科大学消化器外科

表1　対　象

年度	症例	男・女	年令(歳) M±SD	外科的治療	保存的治療
1978～'80	212	168　44	47±17	155	57
1981～'83	111	86　25	51±17	59	52
計	323	254　69	(50±14)	214	109

表2　Cimetidineの使用症例

(死亡例)

潰瘍・原疾患	症例数	男/女	平均年令(歳)	外科的治療	保存的治療
急性潰瘍	16	15/1	55	4(1)	12
慢性潰瘍	10	5/5	49	5	5
ストレス潰瘍	8	8/0	60	2(1)	6
小児潰瘍	6	5/1	5	0	6
吻合部潰瘍	2	2/0	49	1	1
薬剤性潰瘍	2	2/0	55	0	2
慢性腎不全	12	10/2	55	5(3)	7(4)
肝障害	3	3/0	49	0	3(1)
計	59	50/9		17	42

日以内に止血，再出血を認めないものを“著効”，止血まで3～7日，再出血のないとのを“有効”，止血に1週間以上，再出血のないものを“やや有効”，止血効果が認められないものを“無効”として，それぞれ4段階を主治医が判定した．

なお，統計的検討はχ^2-検定を用い，確率Pを0.05で有意差検定した．

結　果

1．年度別，消化性潰瘍の手術症例の推移

胃・十二指腸潰瘍の手術症例は図1のごとく，1974～1980年までは年平均手術件数は54件で，1978～1980年の前期で平均52件に比べ，1981～1983年の後期では年平均20例と有意に減少した（$p<0.001$）．胃潰瘍（GU），十二指腸潰瘍（DU），胃・十二指腸共存潰瘍（GDU）の比率は前期でGU 71例（46%），DU 54例（35%），GDU　30例（19%），後期でGU　29例（49%），DU 19例（32%），GDU 11例（19%）で，特に変化は見られなかった．保存的治療の症例数の推移は図2で示したごとく，特に年次別に減少する傾向は見られず，前期57例，後期52例と変化は見られなかった．しかし，外科的治療では，前期が155例，後期が59例と62%の減少率で有意に減少した（$p<0.01$）．その内待期手術では前期115例から後期36例と69%の減少率であった．つまり，cimetidineを使用し始めた1980年から1981年の1年間で手術件数は半減した．しかし，救急手術件数は多少減少しているが，前期が40例，後期が23例であった．これを，手術症例に占める割合でみると前期が26%（40/155）に対し，後期は39%（23/59）と有意とは言えないまでも多くなった（$0.05<p<0.1$）．特に，1982～3年はグラフからもわかるように救急手術症例が手術症例の約半数と多くなった．

2．手術適応の変化

手術適応を手術症例の比率で表し，前期と後期で比較した(図3)．約1年以上，抗潰瘍剤で治療しても治らず，再発をくり返す難治例は前期50%から34%に，

図1　胃・十二指腸潰瘍の手術症例数
GU：胃潰瘍，DU：十二指腸潰瘍，GDU：胃・十二指腸共存潰瘍

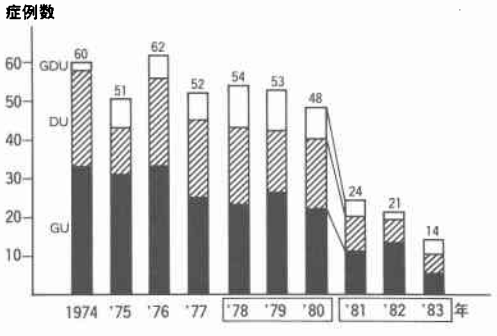


図2　胃・十二指腸潰瘍症例の保存的治療と外科的治療

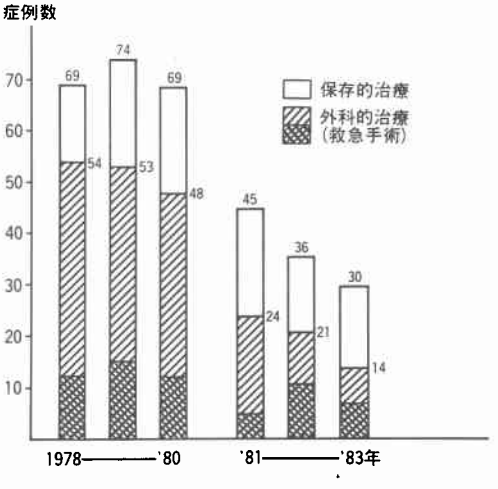
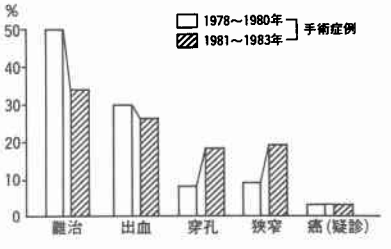


図3　手術適応の変化



消化管出血例は30%から26%におのおの減少し，逆に穿孔，および幽門狭窄が約2倍に増加した．癌の疑診による手術は前，後期ともに3%であった．すなわち，cimetidineにより難治，出血は減少し，cimetidine非使用例の穿孔，狭窄例が目立った．さらに，救急手術症例の手術適応の変化を救急手術症例の割合で前，後期を比較すると(図4)，穿孔は前期32%から，後期48%に増加し，逆に，出血の占める割合は68%から52%に減少した．

3．出血症例の治療の変化

まず，出血症例の全時期における治療内容について述べると，図5チャートに示したごとく，出血症例は105例で，外科的治療は71例，保存的治療は28例，内視鏡的止血が6例で，最終的な治療内容に待期手術が37例（35%），救急手術が39例（37%），保存的治療が29例（28%）であった．その内，cimetidineを使用した症例は26例で，9例（35%）に外科的治療を要した．これらを，前期，後期に分けると，前期が71例，後期が34例で，後期が1/2に減少した（図6）．治療内容を比率で比較すると，救急手術は前，後期がそれぞれ38%，35%で変わりなく，待期手術が44%より18%に激減した．すなわち，逆に，保存的治療が18%より47%に増加した．特に出血例に対する保存的治療が有意に多くなった（$p<0.01$）．

図4　救急手術症例の手術適応の変化

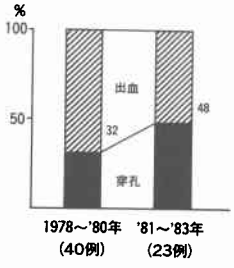


図5　出血症例の治療

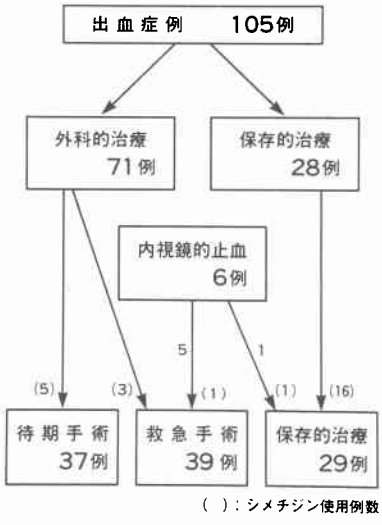
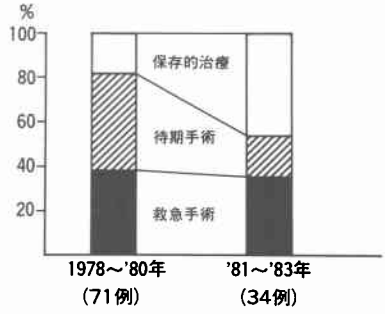


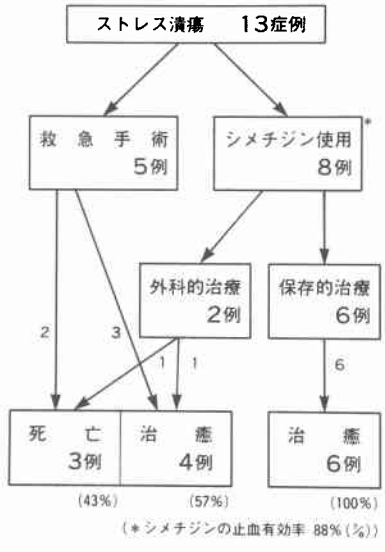
図6　出血症例の治療内容の変化



4．ストレス潰瘍の治療の変化

ストレス潰瘍は13例で1例が穿孔，他の12例が出血症例であった．その治療内容は図7に示したごとく，救急手術が5例，cimetidineによる保存的治療は8例であった．cimetidineの止血効果の見られた症例は7例（88%）で，その内の1例は後日，待期手術を行った．外科的治療は救急手術を含めて7例で，その内，死亡が3例（43%），治癒が4例（57%）であり，保存的治療が行われた症例はすべて治癒した．前，後期に分けるには症例数は少ないが，一応，前期は外科的治

図7　ストレス潰瘍の治療



療が5例で，その内死亡が1例（20%）であった．保存的治療症例はなかった．一方，後期の外科的治療は2例ですべて死亡したが，保存的治療は6例ですべて治癒し，再発はなかった．すなわち，cimetidineの保存的治療に奏効するストレス潰瘍の予後は良好であった．

5．小児胃・十二指腸潰瘍の治療の変化

1972年から1983年までの12年間の小児胃・十二指腸潰瘍は22症例あり，保存的治療が11例，外科的治療が11例であった．しかし図8に示したごとく，最近では保存的治療が増加している．Cimetidineを使用し始めた後期では，穿孔例の1例を除いて，すべてcimetidineの治療に奏効した．しかも，最近生後1日と生後3日の吐血，下血を伴う新生児に内視鏡を施行し，acute gastric mucosal lesion（AGML）と診断した後，cimetidine 15mgを1日4回静注し，約10日間でAGMLを治癒せしめた．すなわち，新生児，小児にもcimetidineが有用であることが解った．

6．Cimetidineの臨床評価

Cimetidineを使用した59症例を急性潰瘍・慢性潰瘍，ストレス潰瘍，小児潰瘍，吻合部潰瘍，薬剤性潰瘍，慢性腎不全に伴う潰瘍，肝障害に伴う潰瘍に分類した（表2，3）．これらの症例にcimetidine 800mgを1日4回に分け，静脈内また経口投与し，前述した効果判定基準に従い，臨床評価した．その結果，有用性において，急性潰瘍，慢性潰瘍，ストレス潰瘍，小児潰瘍はそれぞれ，93%，60%，100%，100%に有用性が認められた．また，止血効果においても同様に，それぞれ77%，100%，100%，100%と有用であった．しかし，他臓器疾患を有する慢性腎不全や肝障害（黄疸）に随伴する胃・十二指腸潰瘍からの出血に対して有用性，止血効果がきわめて不良で，しかも，慢性腎不全および肝障害に伴う潰瘍からの出血例の死亡率はそれぞれ58%（7/12），33%（1/3）であった．

図8　小児消化性潰瘍症例

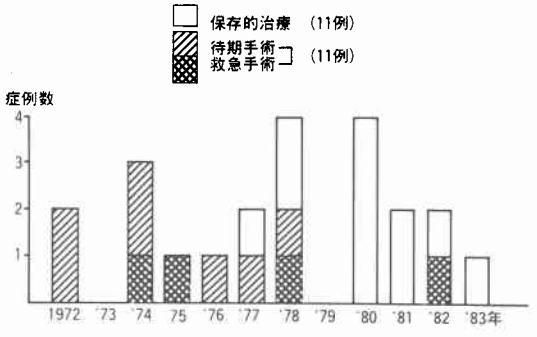


表3　Cimetidineの効果

潰瘍・原疾患	症例数	有用性 非常に満足	満足	やゝ満足	不満	止血効果 著効	有効	やゝ有効	無効
急性潰瘍	16	3	5	7 (93%)	1	6	3	1 (77%)	3
慢性潰瘍	10	2	1	3 (60%)	4	1		3 (100%)	
ストレス潰瘍	8	1	6	1 (100%)		4	4	(100%)	
小児潰瘍	6	2	3	1 (100%)		3	2	(100%)	
吻合部潰瘍	2		2						
薬剤性潰瘍	2	1	1			1	1		
慢性腎不全	12		3	1 (33%)	8		3	1 (33%)	8
肝障害	3		2		1		2		1

考　察

Histamine H_2-receptor antagonistの出現以後，消化性潰瘍の治療は大きく変貌し，特に外科的治療の症例が減少してきた．イギリスでは，1981年Wylliesら[1]によると，1976年11月にcimetidineが発売されて以来，6施設を集計した平均手術件数が，477件から290件と39.2%の減少率を示している．一方，アメリカにおいて，1977年Smith[2]は最近10年間に十二指腸潰瘍の穿孔と潰瘍手術がともに35%の減少率であることを報告し，1980年Penn[3]は，cimetidineの登場以来，潰瘍治療における外科医の役割が少なくなったと報告した．1981年Fineberg ら[4]によると，1977年8月，cimetidineの登場以来，その使用患者は，3,000,000人に達したが，1979年からの使用者の増加率は少なくなってきており，また，胃部分切除兼迷切術は1966年の136,000件から，1976年に97,000件へと30%の減少率を，さらに，cimetidineの導入後の1978年には69,000件まで減少したが，1979年には81,000件に上昇してきたことを報告した．

実際，私達の結果からも，最近，消化性潰瘍の手術件数は年々減少してきている．しかし，その減少率を統計学的にlinear regression lineをy：年間平均手術件数，x：年度として計算すると，1974～1983年の10年間では，$y=67-5x$，相関係数$r=-0.86$（$p<0.01$）で，1978～1983年の6年間では$y=55-3x$，$r=-0.93$（$p<0.01$）といずれも有意差は見られなかった．しかし，事実，最近3年間の待期手術の減少率は69%であったが，欧米で報告されているように，今後，手術件数が増加していくのであろうか．

手術適応に関して，cimetidineの登場以来，より明確となり，難治，出血症例が減少し，穿孔，幽門狭窄の絶対適応症例の比率が増加している．救急手術の適

応も出血が減り，穿孔が多くなっているが特徴である．難治性潰瘍に関しては，cimetidine resistant と診断するために，cimetidine 投与下の胃内 pH 持続測定，または胃液検査によって cimetidine effective or resistant を決めることが必要で，目下研究中である．出血性潰瘍において，cimetidine はきわめて有効であるが，内視鏡で潰瘍部に露出血管からの出血が見られる場合には，内視鏡的治療による有効性も報告されているが，外科的治療も考慮されるべきである．ストレス潰瘍における出血も原因疾患の治療と同時に cimetidine が第一選択と考えられる．術後ストレス潰瘍に対して，裏川ら[5]は術直後よりの cimetidine の予防的投与をすすめている．一般に，術前から循環障害，腎不全，肝不全（黄疸）を伴う潰瘍患者の外科的・保存的治療とも，死亡率は50%以上であり，私達の cimetidine の使用症例中の慢性腎不全，肝不全を伴う患者の全体の死亡率は53%（8/15）であった．そこで，現在，私達は術後患者における cimetidine の酸分泌に及ぼす影響を検討し，術前から潰瘍既往のある症例，肝，腎の合併症のある症例には積極的に cimetidine の予防的投与を行っている．小児の胃・十二指腸潰瘍において，cimetidine のデータは少なく[6)~8)]．新生児における報告はほとんどない[9]．最近，さらに新生児の急性胃粘膜病変からの胃内出血に対して，cimetidine が著効を示した1例を経験し，合わせて新生児の3例に cimetidine の有用性を確認し，ますます，新生児，乳児における cimetidine の位置づけが大きくなって来た．

Cimetidine の8週後の内視鏡による潰瘍治癒率は，胃潰瘍外来で77.6%，入院87.9%，十二指腸潰瘍外来で82.7%，入院95.9%であると報告されている[10]．Cimetidine は従来の抗潰瘍剤に比べて，きわめて潰瘍の治癒率および治癒過程が早い，笠島[11)12)]は内視鏡的に潰瘍周辺の淡い発赤と潰瘍底のもり上がりを，組織学的に，再生粘膜の増生が著しいことを指摘した．佐藤ら[13]は不偏細胞の出現が早く，腸上皮化生が著明であることを報告した．原田ら[14]は潰瘍底の隆起を呈するのは cimetidine の強力な治癒促進作用によって潰

図9 Full dose/Stop cimetidine group と Full dose/Low dose cimetidine group の累積再発率（%）

（Andersen D et al. 1983）

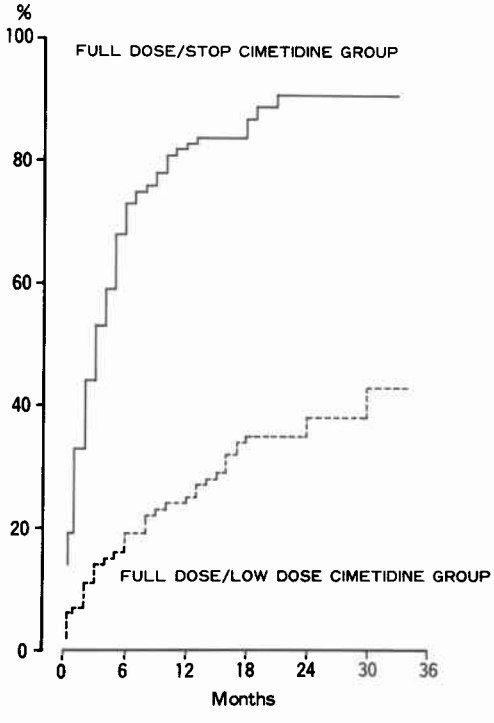
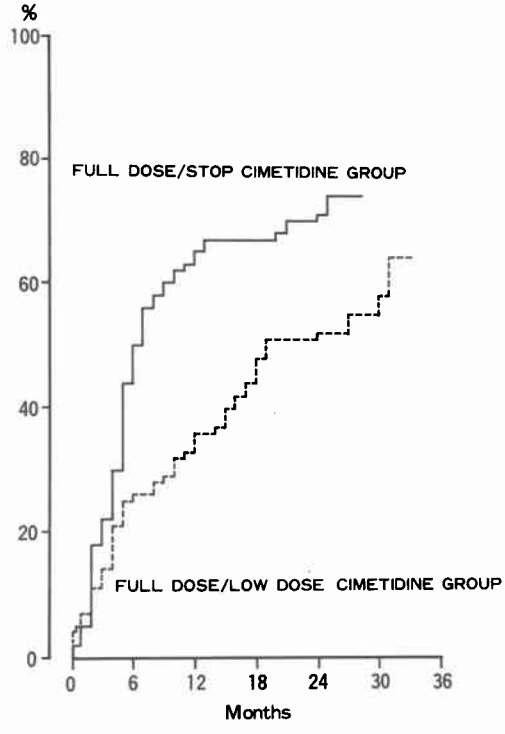


図10 Full dose/Stop cimetidine group と Full dose/Low dose cimetidine group の累積手術率（%）

（Andersen D et al. 1983）



瘍の組織修復機転の歪みをきたすためと思われると述べ，さらに，並木[15]はこうした急激な肉芽形成は手抜き工事の舗装道路のように穴があきやすいこと，つまり再発をきたしやすいことを指摘した．1983年Andersenによると，cimetidine 1g 8週間経口投与後中止したFull dose/Stop cimetidine groupと，さらに8週間持続したRepeated cimetidine groupの3年後の累積手術率は74%と60%であった[16]．その後のphase IIの研究でのFull dose/Stop cimetidine groupとcimetidine 400mg夜間1回のFull dose/Low dose cimetidine groupの2年後の累積再発率は91%と38%で（図9）で，累積手術率は72%と55%であった（図10）．つまり，cimetidineの治療目的は手術をさけることにあるが，severe ulcerではいずれ手術を受けなくてはならないと結論している[17]．また，1984年Pounder[18]は十二指腸潰瘍の20%は1カ月以内の積極的な抗潰瘍剤で治らない[19~22]．Cimetidine革命後8年の今，answersよりもなお多くのquestionsがあることを述べている．さらに，最近，強力な胃酸分泌抑制と粘膜保護作用のあるranitidineやomeprazole等の出現もあり，今後，保存的治療が進歩し，手術適応は減少すると思われる一方，手術症例は穿孔，狭窄など，手術の難しいものとなってくることが考えられ，外科医の一層の胃・十二指腸潰瘍手術の研鑽が望まれる．

まとめ

Cimetidine出現後の胃・十二指腸潰瘍治療の動向を前期3年と後期3年とを比較検討して以下の結論を得た．また，cimetidineの臨床評価についても報告した．

1）胃・十二指腸潰瘍の手術件数は後期で62%の減少率であった（$p<0.001$）．

2）手術適応の比率は難治，出血が少なく，穿孔，狭窄が多くなった．

3）ストレス潰瘍の死亡率は43%（3/13）で，cimetidineの有効率が88%（7/8）であった．

4）新生児を含む小児胃・十二指腸潰瘍にcimetidineは有効であった．

本論文の要旨は第12回近畿消化性潰瘍研究会および第24回日本消化器外科学会総会で発表した．

文献

1）Wyllie JH, Clark CG, Allexander-Williams J et al: Effect of cimetidine on surgery for duodenal ulcer. Lancet 1：1307—1308, 1981
2）Smith MP: Decline in duodenal ulcer surgery. JAMA 237：987—988, 1977
3）Penn I: The declining role of the surgeon in the treatment of acid-peptic diseases. Arch Surg 115：134—135, 1980
4）Fineberg HV, Pearlman LA: Surgical treatment of peptic ulcer in the United States. Trends before and after the introduction of cimetidine. Lancet 1：1305—1307, 1981
5）裏川公章，松永雄一，内藤伸三ほか：術後のストレス潰瘍治療の再検討，とくにシメチヂンの予防と治療について．日消外会誌 16：1477—1985, 1983
6）Willtal GH: Experience with cimetidine in pediatrics. 2nd National Symposium on Cimetidine. Excerpta Medica, 1980, p59—70
7）McNeish AS, Aryton CA: Cimetidine treatment of duodenal ulcer in children : a controlled trial. European Symposium. Further experience with H_2-receptor antagonist in peptic ulcer disease and progress in histamine research. Excerpta Medica, 1980, p108—118
8）中川敏行，宮野 武，長谷川史郎ほか：先天性胆道閉鎖術後ストレス潰瘍によると思われた大量胃出血に対するバルン胃内圧迫止血およびシメチジンの使用経験．小児外科 14：109—113, 1982
9）Chhattriwalla Y, Colon AR, Scalon JW: The use of cimetidine in the newborn. Pediatrics 65：301—302, 1980
10）藤山 朗，吉田為昭：タガメット発売後の臨床成績（第一報）．診療と新薬 20：105—128, 1983
11）笠島 眞，森川俊洋，金山隆一ほか：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．Gastroenterol Endosc 23：1746—1750, 1981
12）Kasajima M, Kanayama R, Konishi F: Effect of cimetidine on the regeneration of the gastric mucosa around a peptic ulcer. Am J Gastroenterol 77：331—334, 1982
13）佐藤正伸，狩野 敦，長沢 茂ほか：Histamine H_2-receptor antagonistによる胃潰瘍の治癒過程の内視鏡的，組織学的検討．Gastroenterol Endosc 26：816—827, 1984
14）原田一道，横田欽一，白田克美ほか：ヒスタミンH_2受容体拮抗剤により特異な治癒経過を呈した胃潰瘍の内視鏡的観察—切除胃による病理組織学的検討例を含めて—．Gastroenterol Endosc 26：1481—1487, 1984
15）並木正義：胃・十二指腸潰瘍の研究動向．Medicina 20：2674—2677, 1983
16）Andersen D, Amdrup E, Sφrensen FH et al: Surgery or cimetidine? I. Comparison of two plans of treatment: Operation or repeated cimetidine. World J Surg 7：372—377, 1983
17）Andersen D, Amdrup E, Sφrensen FH et al: Surgery or cimetidine? II. Comparison of two

plans of treament: Operation or cimetidine given as a low maintenance dose. World J Surg 7: 378—384, 1983

18) Pounder RE: Duodenal ulcers that will not heal. Gut 25: 697—702, 1984

19) Lam SK, Lee NW, Koo J et al: Randomised crossover trial of tripotassium dicitratobismuthate versus high dose of cimetidine for duodenal ulcers resistant to standard dose of cimetidine. Gut 25: 703—706, 1984

20) Bardhan KD: Refractory duodenal ulcer. Gut 25: 711—717, 1984

21) Quatrini M, Basilisco G, Hianchi PA: Treatment of 'cimetidine-resistant' chronic duodenal ulcers with ranitidine or cimetidine: a randomised multicentre study. Gut 25: 1113—1117, 1984

22) Wormsley KG: Duodenal ulcers which do not heal rapidly. Br J Med 289: 1095, 1984