

消化性潰瘍の薬物療法

県立がんセンター新潟病院内科

小 越 和 栄

MEDICAL TREATMENT OF PEPTIC ULCER

Kazuei OGOSHI

Division of Internal Medicine, Cancer Center Niigata Hospital

索引用語：難治性胃潰瘍，潰瘍再発，潰瘍合併症

消化性潰瘍の治療はH₂ブロッカーの出現で大きく変わってきた。その主なことは、まず症状を容易にコントロール出来ること、難治性潰瘍の減少、潰瘍治癒期間の減少、出血性潰瘍の減少などがあげられる。しかし、潰瘍の再発に関しては全く従来のままであるか、またはH₂ブロッカーの出現により安易に治療される傾向があるためにrebound現象による再燃の増加があげられる。

今回はこれらH₂ブロッカーの影響を考慮した消化性潰瘍の治療における薬剤の選択の問題、難治性潰瘍の治療、さらに潰瘍再発防止法などを中心に述べたい。

消化性潰瘍としては、胃潰瘍と十二指腸潰瘍の両者を論じなければならないが、われわれはこの両者についてのデータを平等に有していないこと、上記の問題を論じる上に胃潰瘍と十二指腸潰瘍は類似の点が多いため、今回は胃潰瘍に限定して述べる。

1) 潰瘍治療剤の選択と使用方法

近年のH₂ブロッカー出現により潰瘍の治療は比較的容易になった反面、種々の問題も新たに出現している。H₂ブロッカーを単独で使用した場合の代表的な問題としては、

- (1) 潰瘍の治癒過における隆起瘢痕
- (2) 幼弱な再生上皮
- (3) 高率な潰瘍再燃

などがあげられる。また、これらの問題を防ぐための薬剤を有効に選択しなければいけない。そのために、防御因子強化剤の潰瘍治療に対しての役割を考える必

要がある。

今回、防御因子強化剤の一つであるテプレノンをH₂ブロッカーに併用した結果、表1および表2に示すように隆起瘢痕や幼弱な再生上皮の発生が防げることが判明した¹⁾。

この意味するところはH₂ブロッカー単独で治療した場合には、潰瘍治癒に必要な肉芽の増生と粘液産生能のある再生上皮がバランス良く生じて、テプレノンをそれに加えた場合には釣り合いの取れた丈夫な潰瘍瘢痕が形成され、したがって潰瘍の再発もある程度防止されることである。

結論としては、潰瘍の治療にはH₂ブロッカー単独療法は欠点があり、攻撃因子抑制剤と防御因子強化剤との併用療法は是非必要である。

潰瘍の再燃もH₂ブロッカーには重要な問題で、白苔消失後H₂ブロッカーを中止した場合には高率に潰瘍の再燃が見られる。これを防ぐためには、H₂ブロッカーの漸減療法が必要である。この再燃を防止するためには、潰瘍瘢痕が白色瘢痕化してしかもその瘢痕が内視鏡的に認識できなくなるまで治療することが重要である。しかしこの判定は容易ではなく、潰瘍は治癒後1年間以内に薬物療法を中止した場合には再発は高率で、1年以上を経過した場合には薬剤投与を中止しても再発率はあまり高くはない²⁾。

表3は6か月以内に抗潰瘍薬を中止した場合、潰瘍の再発が著しく高いことを示している。したがって白苔消失後の維持療法は、H₂ブロッカーの漸減を行いつつ少なくとも1年間行うことが適当と考えられる。

2) 難治性潰瘍の治療

潰瘍の治癒は自然のまま放置していても治癒する例もあるが、薬物治癒を行えば治癒率も上昇する。しか

表1 発赤

発赤群	強 (#)	やや強い (+)	かすかな赤色 (ぼかし)	無 (白い)	合計	Wilcoxon 検 定	χ ² 検 定	
							≧やや強い	≧かすかな赤色
A	1	6	7	4	18	P<0.001	P<0.005	N.S.
B	8	9	1	1	19			

A : H₂ブロッカー+テプレノン B : H₂ブロッカー単独

表2 形状

形状群	すじこ 状発赤	まだら状	境界明瞭 (びまん性発赤)	境界不明 (かすかな赤色)	合計	Wilcoxon 検 定	χ ² 検 定	
							≧まだら状	≧びまん性
A	0	3	4	7	14	P<0.005	N.S.	P<0.05
B	6	5	6	1	18			

A : H₂ブロッカー+テプレノン B : H₂ブロッカー単独

表3 服薬と6か月以内の再燃

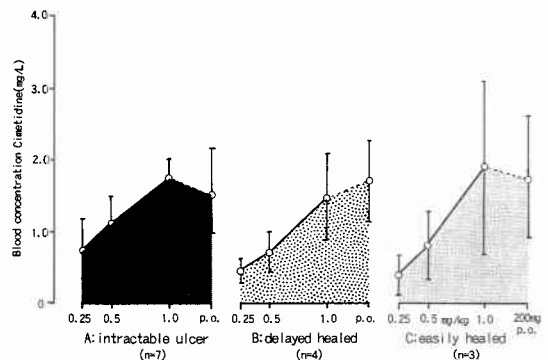
	服薬継続	服薬中止	計
再燃あり	17 (51.5%)	16 (48.5%)	33
再燃なし (無作為抽出)	33 (91.6%)	3 (8.4%)	36
			p<0.001

表4 胃潰瘍症例の胃酸分泌と Cimetidine200mg 投与後の変動

治癒までの期間	例数	BAO (mEq/hr)	投与後	減酸率
2 か月 以内	17	1.22±1.61	0.12±0.18	90.5%
3 ~ 6 か月	8	1.81±3.00	0.55±0.80	69.9%
6 か月未治癒	13	2.05±2.35	0.86±2.20	58.0%
m±S.E. *p<0.05				
治癒までの期間	例数	MAO (mEq/hr)	投与後	減酸率
2 か月 以内	9	9.92±6.74	1.15±1.82	88.4%
3 ~ 6 か月	4	10.90±4.05	1.07±0.97	90.2%
6 か月未治癒	12	13.94±8.18	3.04±6.80	78.2%
*p<0.05				

し、6か月の治療でも治癒しない症例もあり、臨床的には難治性潰瘍として取り扱われる。われわれの症例では、H₂ブロッカー以前の6か月の難治性胃潰瘍は8.59%であったが、H₂ブロッカーの出現でそれが3.19%に減少している³⁾。しかし、依然として難治性胃潰瘍は存在し、これらの症例を検討すると一番特徴的なことはH₂ブロッカーに対する感受性が落ちている

図1 Blood Levels of Cimetidine. after Injection (0.25, 0.5, 1.0mg/kg, 15min) and Oral Administration (200mg Tab. 1hr)



ことである。H₂ブロッカーの静脈注射をおこなってBAOとMAOの抑制率をみると、容易に治癒する群と6か月以上の難治群とは統計的な有意差が認められる(表4)。しかし、これらの2群間には、H₂ブロッカーの内服後の血中濃度や静注後の血中濃度の持続時間には差はなく(図1)、単純にH₂ブロッカーに対する胃酸分泌能の感受性の問題である。また胃液分泌量やペプシンの分泌には差は見られていない。また、一定の酸分泌を抑制するには難治群では大量のH₂ブロッカーが必要であり、実際の難治性潰瘍の治療にはH₂ブロッカーの量を増量する必要がある。またこれらの群に合成PGE製剤を投与することによっても、治癒率が上昇することが観察されている。このように難治性潰瘍に対してはH₂ブロッカーを増量するかPGE

表5 胃潰瘍累積再発率

年	1961~1973 (%)	1975~ (%)	五ノ井による理論値 (%)
~ 1	88/856 (10.3)	31/248 (12.5)	10.0
2	158/823 (19.2)	25/139 (17.9)	19.0
3	207/772 (26.8)	18/ 67 (26.8)	27.1
4	238/720 (33.1)		34.4
5	251/660 (38.0)		41.0
6	225/558 (40.3)		46.9
7	196/458 (42.8)		52.2
8	202/389 (51.9)		57.0
9	154/274 (56.2)		61.3
10	93/174 (53.4)		65.2
11	79/120 (65.8)		68.7
12	47/ 67 (70.1)		71.8
13	15/ 21 (71.4)		74.6

表6 胃潰瘍の再発部位 (手術例)

	例 数	平均年数
同一部位	32 (38.1%)	6.15
近 傍	30 (35.7%)	5.46
遠隔部位	13 (15.5%)	5.23
不 明	9 (10.7%)	
計	84	

表7 胃潰瘍再発と年齢

年齢	再 発 群		未再発群		無作為抽出群	
	例数	258例	615例	1,000例		
10~19歳		0.3% ↓	2.4% ↑	1.5%		
20~29		6.9 ↓↓	16.5 ↑	13.2		
30~39		26.7 ↑	21.4 ↓	25.6		
40~49		33.3 ↑↑	24.5	24.5		
50~59		25.2 ↑	22.7 ↓	23.2		
60~69		6.9 ↓	8.4 ↓	9.3		
70~79		0.3 ↓	3.7 ↑	2.7		

表8 胃潰瘍再発の動的因子

	再 発	未再発	
精神的過労 (+)	70	31	p<0.001
(-)	67	75	
肉体的過労 (+)	66	17	p<0.001
(-)	70	89	
睡眠不足 (+)	59	3	p<0.001
(-)	78	77	
不規則な食事 (+)	49	18	p<0.001
(-)	87	82	
喫 煙 (+)	95	42	p<0.001
(-)	37	40	

有意差なし：過食，コーヒー，酒，スッパイ食事

製剤を追加するなどして治癒する必要がある。

3) 胃潰瘍の再発とその防止法

胃潰瘍の再発は非常に高率であり、五ノ井⁴⁾は昭和45年の統計で日本人の胃潰瘍の自然再発率は19.1%であると述べている。しかし、先に述べたようにわれわれの施設では、白苔消失後1年間の再燃を除いて年間再発率は約10%となっている⁵⁾。このデータは病院での胃潰瘍患者の管理を行えば、その再発率を約半分にすることが出来る。しかし、言葉を変えれば、いくら病院管理を行っても胃潰瘍の再発は自然再発率の半分しかコントロール出来ないことを物語っている。

この潰瘍の再発をコントロールすることが潰瘍治療の永遠の課題となっているが、現時点では再発を少しでも減少させることが急務かと思われる。したがって、潰瘍再発の実態を知ることが重要である。

潰瘍の再発の場はほとんどが潰瘍治癒瘢痕からであり、従来の潰瘍瘢痕から離れた部位に再発している潰瘍は15.5%にしか過ぎない⁵⁾。

しかし、この15.5%も気が付かない古い潰瘍瘢痕であった可能性も否定出来ないことより、ほとんどの潰瘍は瘢痕組織殻の再発と考えられる。したがって、再

発防止には治癒した潰瘍瘢痕をいかにきれいにするか重要である。

また、潰瘍の再発を起こしやすい状態について検討を行うと、表7のように若年者と老年者には再発は少なく、30歳台、40歳台、50歳台と働き盛りに多いため、これらの年代は再発予防に十分な治療が必要である。

また、再発を起こしやすい因子は表8に示したように、精神的過労、肉体的過労、睡眠不足、不規則な食事習慣および喫煙が挙げられる。また、これらの因子を重複して有している患者はさらに再発率が高いため、潰瘍治療にはこれらを十分に考慮して治療を行う必要性がある。

4) 老人性潰瘍の治療

老人性の胃潰瘍の特徴は体上部の後壁すなわち高位潰瘍であること、背景胃粘膜に萎縮性、過形成性粘膜を有して酸分泌が低いなどである。これらの意味することは血流量の低下により虚血状態になりやすく、潰瘍の修復時の細胞回転の異常を引き起こしやすいことである。また老人性潰瘍は胃酸分泌能が低く、難治性潰瘍は少ない。このような理由で結論的には老人性潰瘍はH₂ブロッカーの使用量は控え目にし、防御因子

表9 胃潰瘍2,511例追跡死亡した66例の死因

悪性新生物	14例	老 衰	6 例
肺 癌	4 例	悪性高血圧	2 例
肝 癌	3 例	気管支喘息	1 例
胆道癌	1 例	腸捻転	1 例
膵 癌	1 例	糖尿病(昏睡)	1 例
腸 癌	1 例	ネフローゼ	1 例
胃 癌	1 例	脊椎カリエス	1 例
舌 癌	1 例	火 傷	1 例
子宮癌	1 例	自 殺	1 例
ホジキン病	1 例	肺 炎	1 例
脳血管障害	11例	関節リウマチ	1 例
心疾患	11例	ウェーバー・	
心筋梗塞	8 例	クリスチャン	1 例
心不全	3 例	原因不明	2 例
胃潰瘍	10例		
大吐・下血	8 例		
穿 孔	2 例		

図2 胃潰瘍手術例(S37~S63)

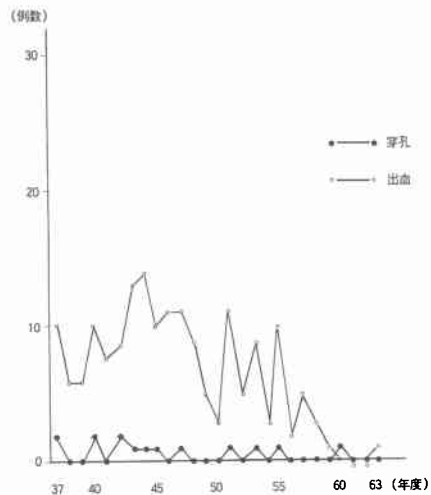


表10 胃潰瘍の経手術率

観察期間	全 症 例	経手術例	経手術率
12年以上	70	51	72%
11~12年	139	84	60
10~11〃	198	98	49
9~10〃	152	66	43
8~9〃	177	72	40
7~8〃	205	86	41
6~7〃	217	97	44
5~6〃	277	112	40
4~5〃	221	82	37
3~4〃	190	44	23
2~3〃	223	62	27
1~2〃	229	41	18
0~1〃	211	45	21
計	2,509	940	37

表11 昭和60年治療胃潰瘍患者アンケート結果
H1年2月現在

回答 (+)	366 (74.7%)
1. 現在内服治療中である	206
2. 現在治療を行っていない	128
3. 手術を受けた	12
4. その後、他医院で治療を受けたが、現在は治療をしていない	10
5. ほかの疾患および原因で死亡	4
6. 回答の内容不明	4
7. その他	2
回答 (-)	124
1. 住所不明	36
2. 回答なし	88

強化剤を充分に使用して治療を行う必要がある⁹⁾。

5) 消化性潰瘍の手術適応と薬物治療の限界

消化性潰瘍は一たん治っても幾度となく再発を起こす疾患で、潰瘍の活動期のみならず、潰瘍が治癒している期間も潰瘍症としてコントロールされている。その理由としては潰瘍の合併防止が最大の目的である。

表9は昭和36年から49年までに観察された2,511例の胃潰瘍患者の死亡原因を示す⁷⁾。

そのうち10名が原病で死亡しており、その内訳は8例が出血、2例が穿孔であった。

また昭和36年から49年までの症例では表10のように、2,509名中940名が手術をうけ、そのうち緊急手術

は約100例、であった。

しかし、近年は図2のように合併症としての手術を減少しており、とくに昭和57年以後のH₂ブロッカー出現以後では激減している。

また昭和60年に当院で治癒をうけた490名の胃潰瘍患者へのアンケートの結果では12名が手術を受けているが、緊急手術例はなく、出血や穿孔の合併症で胃切除をうけた症例は見られなかった。

これらのことよりH₂ブロッカーの出現により、また再発のコントロールを充分に行えば合併症もある程度のコントロールは可能である。

最後に消化性潰瘍に対する手術適応の私見としては、再発を防止しきれず合併症がかなりの高率で予想

される場合あるいは薬物治療が充分に行いえない症例を挙げたい。

文 献

- 1) 小越和栄, 加藤俊幸, 成沢林太郎ほか: 胃潰瘍治療における胃粘膜像の内視鏡所見. 臨と研 65: 3678-3683, 1988
 - 2) 西元寺克礼: 第7回ヒスタミンレセプター研究会口演, 1987年7月, 京都
 - 3) 小越和栄, 加藤俊幸: 難治性胃潰瘍. Prog Med 7: 1293-1297, 1987
 - 4) 五ノ井哲朗: 日本人の胃潰瘍. 新興医学出版, 東京, 1977
 - 5) 小越和栄: 消化性潰瘍の管理, 再発促進因子. Medicina 25: 464-465, 1988
 - 6) 小越和栄: 高位潰瘍治療の実際. 臨外 43: 1473-1477, 1988
 - 7) 小越和栄, 原 義雄: 予後. 内科セミナーGE2, 消化性潰瘍. 永井書店, 大阪, 1981, p175-203
-