

## 消化性潰瘍の維持療法に関する臨床的検討

奈良県立医科大学腫瘍放射線医学教室

吉本正伸

### EFFECT OF MAINTENANCE THERAPY ON THE PREVENTION OF RECURRENCE OF PEPTIC ULCER

MASANOBU YOSHIMOTO

*Department of Oncoradiology, Nara Medical University*

Received January 27, 1992

*Summary*: Two hundred-forty-nine gastric ulcer (GU) patients and 113 duodenal ulcer (DU) patients found in a gastric mass survey were available for this study. A combination regimen of H<sub>2</sub> blocker and mucosal-protective agents was administered in the initial treatment and maintenance therapy (MT). During maintenance therapy, after S<sub>1</sub> scar (red scar) and S<sub>2</sub> scar (white scar) had been confirmed, S<sub>2</sub> healing rate and shifting rate from S<sub>1</sub> to S<sub>2</sub> were calculated. On the other hand, in case of recurrence of ulcer, recurrence rate was calculated. After maintenance therapy, recurrence rates were compared with the scar stage at the end of MT and the length of MT. Results: S<sub>1</sub> healing rate was 84.0% (3 M) in GU and 83.2% (3 M) in DU and the shifting rate from S<sub>1</sub> to S<sub>2</sub> was 63.8% (3 M), 82.3% (6 M) in GU and 65.6% (3 M), 89.2% (6 M) in DU. Recurrence rate from S<sub>1</sub> was 35% (3 M) and 70% (6 M) in GU, almost the same pattern as DU. Shifting rate from S<sub>1</sub> to S<sub>2</sub> in maintenance therapy was significantly lower in intractable ulcer than easily healing ulcer in GU and DU. Recurrence rate after long-term maintenance therapy was significantly lower than that of short term in GU and DU. Recurrence rate from S<sub>1</sub> was significantly higher than that of S<sub>2</sub> in intractable GU. In long-term MT and S<sub>2</sub> at the end of MT, the recurrence rate was relatively low in intractable DU. Conclusion: At least 6 months and sufficiently 12 months MT was necessary to confirm S<sub>2</sub>. In the prevention of recurrence after MT, long-term MT was more effective than short-term and it was necessary that S<sub>2</sub> should be confirmed at the end of MT in intractable GU and DU. In early relapsing ulcer from S<sub>1</sub> at the early period of MT, it was considered that half the therapeutic dose of H<sub>2</sub> blocker was insufficient.

#### Index Terms

peptic ulcer, maintenance therapy, H<sub>2</sub> blocker

#### 緒言

Histamine H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤(以下 H<sub>2</sub> blocker)の登場後、その強力な酸分泌抑制作用により消化性潰瘍治療に大きな変化をもたらされた。H<sub>2</sub> blocker による胃潰瘍の治癒率は4週投与で30~40%、8週投与で70~90%と

従来の潰瘍治療薬にみられない高い治癒率を示し、さらに十二指腸潰瘍では胃潰瘍に比べて2週程度早く治癒する傾向にあることが報告されている。また治癒率の向上と共に自覚症状の消失率においても飛躍的な向上をみている。H<sub>2</sub> blocker により以上のような初期治療上の問題点はかなり解決されたが、治癒後の再発防止や合併症

の予防といった消化性潰瘍の長期予後に与える影響に関しては未だ十分な検討がなされていないのが現状である。現在再発防止に関しては  $H_2$  blocker による維持療法の必要性、有効性が認められ<sup>2)3)</sup>ているが、適切な維持療法の薬剤投与量や期間に関する検討は少なく、いかなる維持療法をいつまで続けることがその後の再発をより効果的に防止するかについては明らかではない。そこで、消化性潰瘍の維持療法中および維持療法中止後における潰瘍の治癒過程や再発状況を長期に観察し分析する必要がある。そこで筆者はまず維持療法中の治癒過程において、病理学的にも臨床的にも完全治癒状態とされる  $S_2$  stage に注目し、 $S_2$  治癒率、 $S_2$  移行率から  $S_2$  stage に至るまでの期間を検討した。ついで維持療法中止時の瘢痕の状態がその後の再発率に与える影響をも考慮して、適切かつ効果的な維持療法およびその中止時期に関して考察を加えた。また、開放性潰瘍から  $S_1$  治癒までが遷延する難治性潰瘍、 $S_1$  治癒後も短期間で再発する潰瘍の存在することが知られているが、これら  $H_2$  blocker に低抗する潰瘍に関してその実態を分析し、維持療法の効果とその再発防止策についても易治性潰瘍と比較検討した。

## 対象と方法

奈良県立医科大学腫瘍放射線科では1973年7月以来胃集検の要精検患者に対する精検を施行し、治療や経過観察を要する患者を管理精検登録患者として、以後一定期間毎に上部消化管 X 線検査あるいは上部消化管内視鏡検査による管理精検<sup>4)</sup>を施行している。このうち消化性潰瘍患者については原則として、内視鏡検査で病期の確認を行い、症状の有無に関わらず開放性潰瘍は1~3

カ月毎に、また潰瘍瘢痕が確認されたものについては3~6カ月毎に内視鏡で経過観察を行い再発の有無を追跡している。今回の対象は1973年7月より1989年12月までの登録患者に含まれた胃潰瘍、十二指腸潰瘍および胃十二指腸併存潰瘍患者のうち、内視鏡的に開放性潰瘍を確認した後、当科で初期治療および維持療法を施行しかつ定期的な内視鏡検査が可能であった症例で、重篤な併症を伴わない患者、潰瘍惹起性の薬物(特に非steroid系消炎鎮痛剤)の服用のない患者とした。なお治療および維持療法中の compliance は80%以上の患者を対象とし、断続的な治療や維持療法による治癒の遷延や再発を除外した。以上の条件を満足し今回の分析の対象となった症例は胃潰瘍249例、十二指腸潰瘍113例で、以下の項目について検討した。

1. 初期治療および維持療法中の潰瘍ならびに潰瘍瘢痕の治癒経過と維持療法中の再発率の検討。

治療方法は初期治療においては内視鏡的に開放性潰瘍(活動期および治癒期)を確認した後に  $H_2$  blocker と粘膜防御因子増強剤1~3剤による併用治療を行い、治癒確認は白苔の消失すなわち  $S_1$  stage において行いその後維持療法に移行した。維持療法では  $H_2$  blocker は治療量の半量の就寝前投与とし、防御因子増強剤は原則として1剤のみの併用とした(Fig. 1)。維持療法の目標は治癒確認後1年または  $S_2$  stage を確認するまでとした。 $H_2$  blocker および防御因子増強剤は Table 1 に示す薬剤を患者の年齢や背景因子、潰瘍の部位、性状等に応じて外来主治医の選択にて使用した。胃潰瘍の stage 分類は崎田・三輪分類<sup>5)</sup>を適用し十二指腸潰瘍においてもこれを準用した。開放性潰瘍確認後  $S_1$  stage まで治癒する

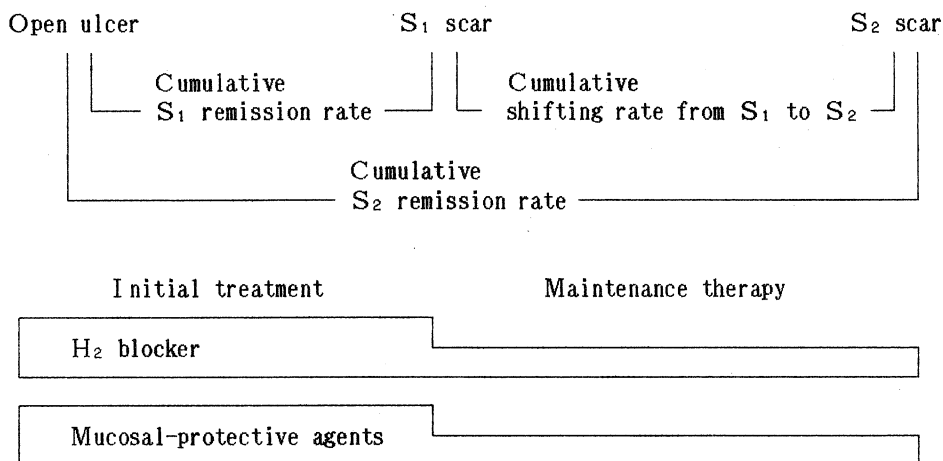


Fig. 1. Methods of initial treatment and maintenance therapy.

比率を  $S_1$  治癒率とした。その後維持療法中再発を認めなかった病変に関して開放性潰瘍確認後  $S_2$  stage を確認できた比率を  $S_2$  治癒率とし、また  $S_1$  確認後の累積  $S_2$  治癒率を  $S_2$  移行率として求めた。なお、治療開始後3カ月以内で治癒した群を易治性潰瘍、治癒しなかった群を難治性潰瘍とした。

$S_1$  stage 確認後再発した症例に関しては、その維持療法中の再発率を求めた。

経過観察方法は内視鏡的に開放性潰瘍と診断したのち、 $S_1$  stage 確認までは原則として1~3カ月に1度、 $S_1$  stage 確認後  $S_2$  stage 確認までは1~6カ月に1度の内視鏡検査を行った。

2.  $H_2$  blocker と防御因子増強剤の併用治療および維持療法後の維持療法期間別ならびに瘢痕別にみた再発率の検討

維持療法期間の長短および維持療法中止時の瘢痕の状態がその後の再発率に与える影響を明確にするため、以下に示すそれぞれ2群の累積非再発率を比較検討した。すなわち  $H_2$  blocker と防御因子増強剤の併用治療および維持療法を行った患者のうち、維持療法を6カ月未満で中止した群(短期維持療法群)と6カ月以上継続した群(長期維持療法群)の2群間で維持療法中止時の瘢痕の stage  $S_1$  と  $S_2$  の群における維持療法中止後の再発傾向を内視鏡的に観察した。

投与薬剤は  $H_2$  blocker は Table 1 に示す4剤のうち1剤のみを使用し、防御因子増強剤は Table 1 に示す薬剤を原則として1剤を外来主治医の判断による患者の年齢や病変の特徴および薬剤の作用機序や特徴に応じて選択して使用した。

3. 解析方法

検定方法は、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  $\chi^2$  検定を用い、5%以下の危険率をもって有意とした。また維持療法中の累積再発率および維持療法中止後の累積非再発率は Kaplan-Meier 法を用いて求め、2群間の各期間におけ

る標準誤差による検定を行い5%以下の危険率をもって有意とした。

結 果

1. 胃集検発見消化性潰瘍の治癒過程と再発に関する検討

a) 対象患者の背景因子および潰瘍病変の性状

対象症例中胃潰瘍症例は、 $S_2$  治癒を確認し得た例が174症例、 $S_2$  治癒確認後維持療法中に再発した例は75症例、男女比は前者が3.2:1、後者が4:1、ともに40歳以上が90.0%で、そのうち60歳以上の高齢者が29.8%を占めていた。喫煙歴および飲酒歴はそれぞれ前者が57.5%、31.0%、後者が72.0%、28.0%でいずれも有意差は認められなかった(Table 2)。この対象症例中  $S_2$  治癒を確認した胃潰瘍病変は240病変、 $S_1$  治癒確認後維持療法中の再発胃潰瘍病変は130病変で、両者とも治癒期潰瘍( $H_1$ ,  $H_2$  stage)の比率が78%以上と高率で、胃角部が前者で52.5%、後者で63.8%を占め、再発潰瘍および併存潰瘍の比率はそれぞれ前者67.9%、96.9%、後者37.9%、40.0%であった。再発潰瘍においては0.05%の危険率で有意差が認められたが、他の性状においては有意差は認められなかった(Table 3)。

対象症例中十二指腸潰瘍症例は、 $S_2$  治癒を確認し得た例が84症例、 $S_2$  治癒確認後維持療法中に再発した例が29症例、男女比は前者が2.8:1、後者が2.2:1でともに40歳以上の占める頻度が高率であったが、60歳以上では前者11.9%、後者3.5%と低率であった。両者間において性、年齢、喫煙歴および飲酒歴に有意差は認められなかった(Table 4)。この対象症例に認められた  $S_2$  治癒確認十二指腸潰瘍病変は163病変、 $S_2$  治癒確認後の維持療法中に再発した潰瘍病変は37病変で、前者で  $H_2$  は57.6%、単発潰瘍は59.5%と高率であったが、他の性状ならびに再発潰瘍および併存潰瘍の比率は、いずれにおいても後者との間に有意差は認められなかった(Table 5)。

Table 1. Therapeutic dose of anti-ulcer agents

$H_2$ blockers		Mucosal-protective agents	
Cimetidine	800 mg/day	Sucralfate	2.7 g/day
Ranitidine	300 mg/day	Aceglutamide	2.1 g/day
Famotidine	40 mg/day	Aldioxa	300 mg/day
Roxatidine	150 mg/day	Teprenone	150 mg/day
		FM-100	1.2 g/day
		Sofalcone	300 mg/day
		Troxipide	300 mg/day
		Plaunotol	240 mg/day

Table 2. Patients characteristics of gastric ulcer

		S <sub>2</sub> remission	Recurrence from S <sub>1</sub>	Total		
Cases		174 (69.9)	75* (30.1)	249		
Sex	male	133 [3.2]	60 [4.0]	193 [3.4]	] NS	
	female	41	15	56		
Age	~39	17 (9.8)	8 (10.7)	25 (10.0)	] NS	
	40~59	104 (59.8)	46 (61.3)	150 (60.2)		
	60~	53 (30.4)	21 (28.0)	74 (29.8)		
Multiple ulcer		15 (8.6)	3 (4.0)	18 (7.2)	NS	
Smokers		100 (57.5)	54 (72.0)	154 (61.8)	NS	
Drinkers		54 (31.0)	21 (28.0)	75 (30.1)	NS	

\* : include 4 cases that continued S<sub>1</sub> stage  
 Drinker : sake 180 ml/day ≤  
 Smoker : 10 cigarettes/day ≤  
 (%) [ ] : male/female

Table 3. Characteristics of gastric ulcer lesions

		S <sub>2</sub> remission	Recurrence from S <sub>1</sub>	Total		
Lesions		240	130*	370		
Stage	A <sub>1</sub>	5 (2.1)	5 (3.8)	10 (2.7)	] NS	
	A <sub>2</sub>	47 (19.6)	21 (16.2)	68 (18.4)		
	H <sub>1</sub>	68 (28.3)	53 (40.8)	121 (32.7)		
	H <sub>2</sub>	120 (50.0)	51 (39.2)	171 (46.2)		
Location	body	94 (39.2)	36 (27.7)	130 (35.1)	] NS	
	angulus	126 (52.5)	83 (63.8)	209 (56.5)		
	antrum	20 (8.3)	11 (8.5)	31 (8.4)		
Recurrent ulcer		163 (67.9)	126 (96.9)	289 (78.1)	p < 0.05	
Gastro-duodenal ulcer		91 (37.9)	52 (40.0)	143 (38.6)	NS	

\* : include 4 lesions that continued S<sub>1</sub> stage  
 (%)

Table 4. Patient characteristics of duodenal ulcer

		S <sub>2</sub> remission	Recurrence from S <sub>1</sub>	Total		
Cases		84 (74.3)	29* (25.7)	113		
Sex	male	62 [2.8]	20 [2.2]	82 [2.6]	] NS	
	female	22	9	31		
Age	~39	9 (10.7)	7 (24.1)	16 (14.2)	] NS	
	40~59	65 (77.4)	21 (72.4)	86 (76.1)		
	60~	10 (11.9)	1 (3.5)	11 (9.7)		
Smokers		43 (51.2)	18 (62.1)	61 (54.0)	NS	
Drinkers		34 (40.5)	13 (44.8)	47 (41.6)	NS	

\* : include 2 cases that continued S<sub>1</sub> stage  
 Drinker : sake 180 ml/day ≤  
 Smoker : 10 cigarettes/day ≤  
 (%) [ ] : male/female

b) S<sub>1</sub>治癒率およびS<sub>2</sub>治癒率

胃潰瘍におけるS<sub>1</sub>治癒率は1カ月43.2%，2カ月66.8%，3カ月84.0%，S<sub>2</sub>治癒率は、治療開始後より3カ月36.8%，6カ月で60.8%，12カ月で88.7%とS<sub>1</sub>治癒率に比べて遷延傾向を示し、勾配の緩やかな治癒曲線を形成していた(Fig. 2).

十二指腸潰瘍のS<sub>1</sub>治癒率は1カ月41.6%，2カ月61.3%，3カ月83.2%とやや低率で、S<sub>2</sub>治癒率は3カ月40.8%，6カ月67.5%，12カ月89.2%と胃潰瘍の場合とはほぼ同様な傾向を示した (Fig. 2).

c) S<sub>2</sub>移行率

S<sub>2</sub>移行率は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともに類似の傾向を示し、十二指腸潰瘍でやや高く、S<sub>1</sub>治癒確認後3カ月で胃潰瘍63.8%，十二指腸潰瘍65.6%，6カ月で胃潰瘍82.3%，十二指腸潰瘍89.2%，12カ月で胃潰瘍92.0%，十二指腸潰瘍94.8%であった(Fig. 3).

d) S<sub>2</sub>移行率と背景因子との相関性

潰瘍歴の有無とS<sub>2</sub>移行率との相関性は胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともに両群間に明らかな差を認めなかった(Fig. 4).

飲酒歴の有無との相関性は胃潰瘍では、6カ月までは飲酒歴なしの群においてやや高い傾向が認められたが両群間に有意差はなく、十二指腸潰瘍でも明らかな差は認められなかった(Fig. 5).

喫煙歴の有無では、胃潰瘍では3~6カ月で喫煙歴なしの群がやや高い傾向を示したが有意差は認められず、十二指腸潰瘍では3カ月以後において喫煙歴なしの群がやや高い傾向を示したが両群間に有意差は認められなかった(Fig. 6).

併存潰瘍の有無別S<sub>2</sub>移行率においても胃潰瘍で両群間に明らかな差はなく、十二指腸潰瘍においても同様であった(Fig. 7).

胃潰瘍における潰瘍の部位別S<sub>2</sub>移行率では11カ月までの胃体部の方が高い傾向を示したが有意差はみられなかった(Fig. 8).

易治性潰瘍と難治性潰瘍におけるS<sub>2</sub>移行率を比較す

Table 5. Characteristics of duodenal ulcer lesions

Lesions		S <sub>2</sub> remission	Recurrence from S <sub>1</sub>	Total	
		163	37*	200	
Stage	A <sub>1</sub>	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)	] NS
	A <sub>2</sub>	18 (11.1)	9 (24.4)	27 (13.5)	
	H <sub>1</sub>	49 (30.1)	14 (37.8)	63 (31.5)	
	H <sub>2</sub>	94 (57.6)	14 (37.8)	108 (50.4)	
Form	single	97 (59.5)	12 (32.4)	109 (54.5)	] NS
	linea	50 (30.7)	17 (46.0)	67 (33.5)	
	multiple	16 (9.8)	8 (21.6)	24 (12.0)	
Recurrent ulcer		133 (81.6)	37 (100.0)	170 (85.0)	NS
Gastroduodenal ulcer		96 (58.9)	20 (54.1)	116 (58.0)	NS

\* : include 2 lesions that continued S<sub>1</sub> stage (%)

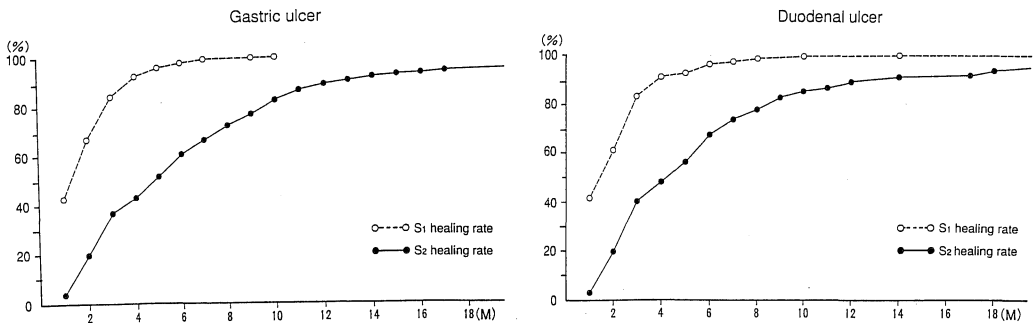


Fig. 2. S<sub>1</sub> healing rate and S<sub>2</sub> healing rate of gastric ulcer and duodenal ulcer.

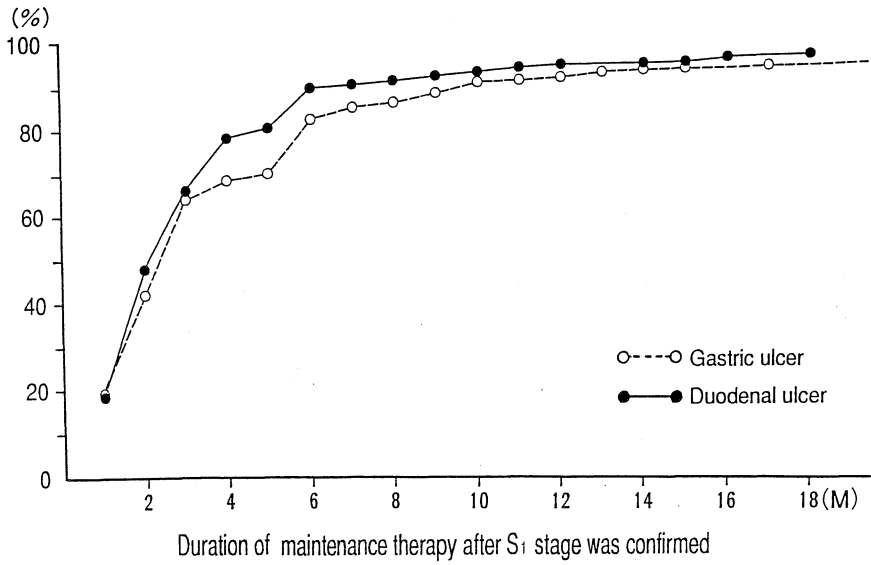


Fig. 3. Shifting rate from  $S_1$  to  $S_2$  in gastric ulcer and duodenal ulcer.

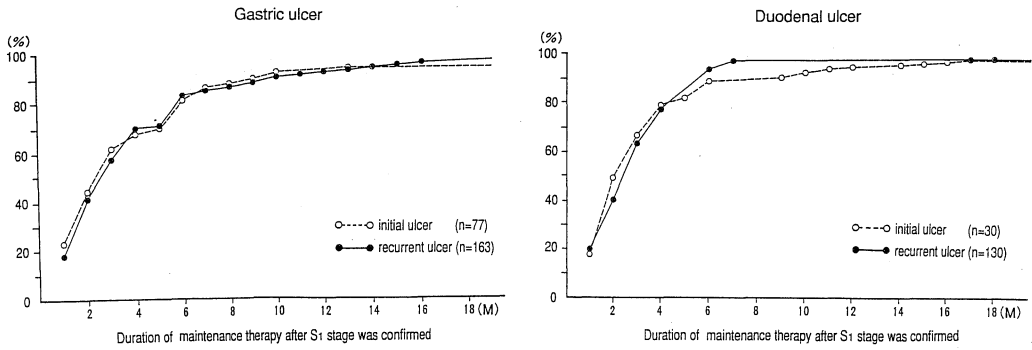


Fig. 4. Comparison of the shifting rate from  $S_1$  to  $S_2$  with or without history of ulcer.

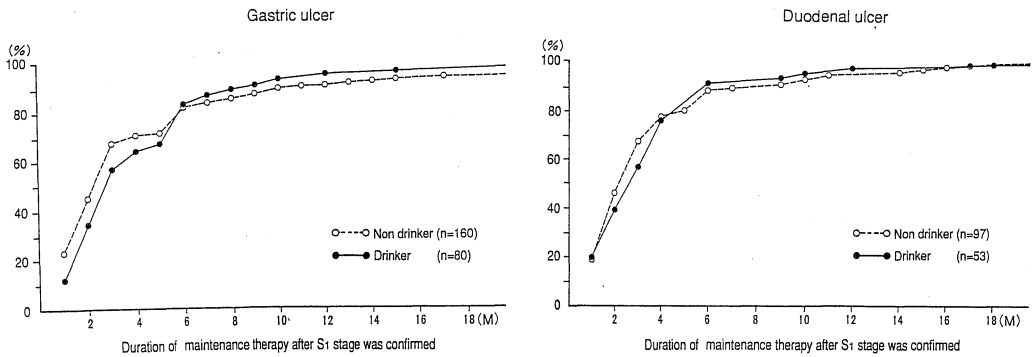


Fig. 5. Comparison of the shifting rate from  $S_1$  to  $S_2$  with or without drinking habit.

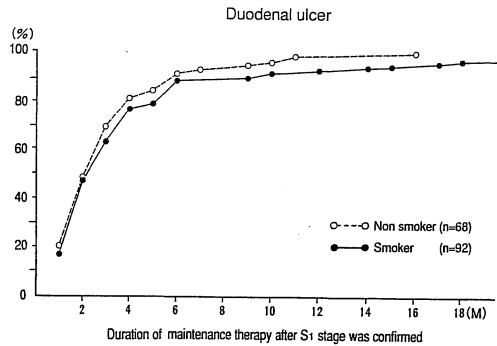
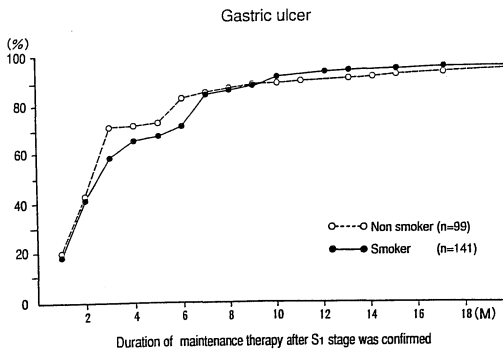


Fig. 6. Comparison of the shifting rate from S<sub>1</sub> to S<sub>2</sub> with or without smoking habit.

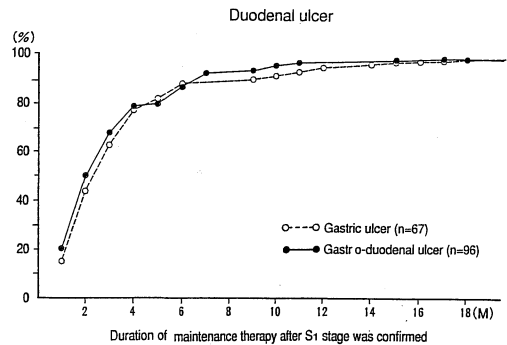
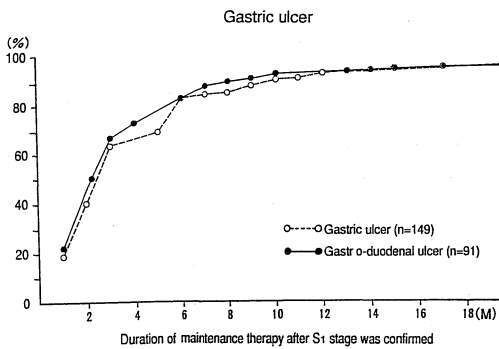


Fig. 7. Comparison of the shifting rate from S<sub>1</sub> to S<sub>2</sub> with or without coexistent ulcer.

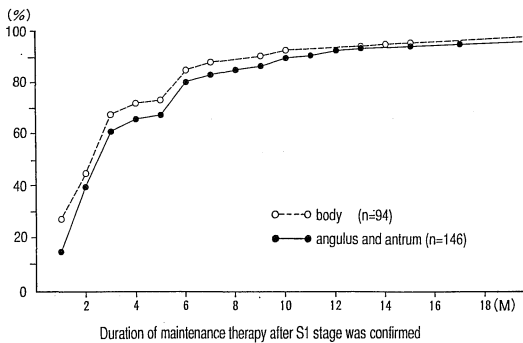


Fig. 8. Comparison of the shifting rate from S<sub>1</sub> to S<sub>2</sub> by the location of the gastric ulcer lesions.

ると、胃潰瘍においては難治性潰瘍の方が維持療法開始後6カ月未満において、十二指腸潰瘍では維持療法開始後12カ月未満において有意に低率を示し、S<sub>2</sub> stageへの移行が遅延する傾向がみられた(Fig. 9).

e) 維持療法中の S<sub>1</sub> stage からの再発率

維持療法中に S<sub>2</sub> stage を確認することなく、S<sub>1</sub> stage より再発した潰瘍の再発率は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍共に6カ月までは同様の傾向であり、6カ月目で胃潰瘍

71.6%、十二指腸潰瘍77.1%と大部分が再発し、12カ月目、15カ月目では胃潰瘍、十二指腸潰瘍がそれぞれ86.5%と97.1%、90.5%と100.0%と有意に十二指腸潰瘍の方が胃潰瘍に比べて再発しやすい傾向を示していた(Fig. 10).

維持療法中の再発率は胃潰瘍で34.4%、十二指腸潰瘍で17.7%であった(Table 6). 胃潰瘍および十二指腸潰瘍において、再発潰瘍にしめる難治性潰瘍の比率は胃潰瘍36.5%、十二指腸潰瘍42.9%と高率であった。難治性胃潰瘍のS<sub>1</sub>再発率は3カ月未治癒例で54.8%と難治性潰瘍の再発率は易治性に比べて有意に高率であった。難治性十二指腸潰瘍の再発率も34.9%と易治性に比べて有意に高率であった。

2. 維持療法期間別および維持療法中止時の瘢痕別に見た維持療法後の再発率の検討

a) 維持療法期間

短期維持療法群および長期維持療法群の維持療法期間には、胃潰瘍、十二指腸潰瘍とも短期維持療法群は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍とも短期維持療法群は維持療法開始後短期間に中止する患者が大部分でありその維持療法期間は平均2カ月前後、一方長期維持療法群における維持療法

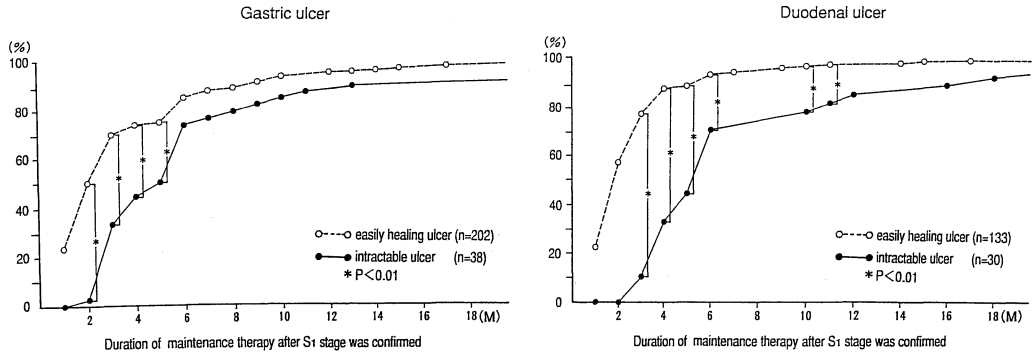


Fig. 9. Comparison of the shifting rate from S<sub>1</sub> to S<sub>2</sub> in easily healing ulcer and intractable ulcer.

Table 6. Recurrence from S<sub>1</sub> stage during the maintenance therapy

	S <sub>2</sub> remission	Recurrence from S <sub>1</sub>	Total	
Gastric ulcer (GU)	240 (65.6)	126 (34.4)	370	] p<0.01
Iuodenal ulcer (DU)	163 (82.3)	35 (17.7)	200	
Intractable GU	38 (45.2)	46 (54.8)	84	] p<0.01
GU	202 (72.6)	80 (27.4)	282	
Intractable DU	28 (62.1)	15 (34.9)	43	] p<0.01
DU	135 (87.1)	20 (12.9)	155	

(%)

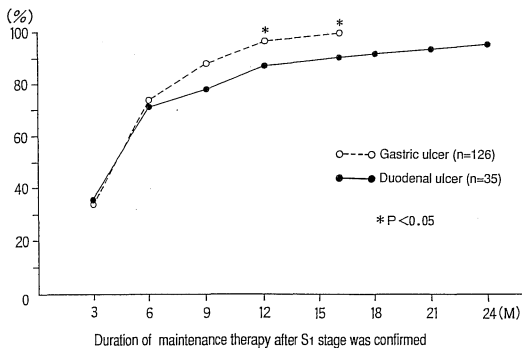


Fig. 10. Recurrence rate from S<sub>1</sub> during the maintenance therapy.

法期間は12カ月以上が大部分であった(Table 7).

b) 患者の背景因子および潰瘍の性状

両群間における胃潰瘍症例の患者背景因子および潰瘍の性状は、性、年齢、併存潰瘍の有無、潰瘍歴、部位、性状に有意差を認めなかった。一方、維持療法中止時に確認した癒痕のstageでは、長期群でS<sub>1</sub>10.5%、S<sub>2</sub>89.5%であり、有意にS<sub>2</sub>stageが多くを占めていた(Table 8).

十二指腸潰瘍例の患者背景因子および潰瘍の性状にお

Table 7. Length of the maintenance therapy (Months)

	Short-term	Long-term
Gastric ulcer	1.9 ± 1.1	16.1 ± 5.8
Duodenal ulcer	2.2 ± 1.4	13.8 ± 4.3
	Mean ± SD	

いては、維持療法中止時の癒痕のstageで、長期群S<sub>1</sub>9.6%、S<sub>2</sub>90.4%と有意にS<sub>2</sub>stageが多く認められたが、その他の因子では両群間に有意差は認められなかった(Table 9).

c) 維持療法中止後の累積非再発率

胃潰瘍例における維持療法中止後24カ月間の累積非再発率は、長期群は短期群に比べて全期間を通して高率で、7カ月と16カ月において有意差が認められた。21カ月以後は両群間の差は縮まる傾向にあった。十二指腸潰瘍例では、維持療法中止後6カ月より両群の差は顕著となり、24カ月まで長期群の方が有意に高い累積非再発率を示した(Fig. 11).

胃潰瘍の再発潰瘍例では、6カ月より20カ月にかけて、長期群の方が明らかに高い累積非再発率を示し有意差が認められた。



Table 8. Patient characteristics of gastric ulcer

		Short-term	Long-term	Total		
Cases		70	85	370		
Sex	male	59	64	123	[3.8]	] NS
	female	11 [5.4]	21 [3.0]	32		
Age	~39	5 (7.1)	9 (10.6)	14 (9.0)	] NS	
	40~59	53 (75.7)	55 (64.7)	108 (69.7)		
	60~	12 (17.2)	21 (24.7)	33 (21.3)		
Smokers		28 (40.0)	29 (34.1)	57 (36.8)	NS	
Drinkers		52 (74.3)	44 (51.8)	96 (61.9)	NS	
Location	body	26 (37.1)	31 (36.5)	57 (36.8)	] NS	
	angulus	38 (54.3)	46 (54.1)	84 (54.2)		
	antrum	6 (8.6)	8 (9.4)	14 (9.0)		
Intractable ulcer		24 (34.3)	22 (25.9)	46 (29.7)	NS	
Recurrent ulcer		51 (72.9)	54 (63.5)	105 (67.7)	NS	
Gastroduodenal ulcer		21 (30.9)	33 (38.8)	54 (34.8)	NS	
Scar stage at the end of MT	S <sub>1</sub>	46 (65.7)	9 (10.5)	40 (25.8)	] p<0.01	
	S <sub>2</sub>	24 (34.3)	76 (89.5)	115 (74.2)		

MT : maintenance therapy (%) [ ] : male/female

Table 9. Patients characteristics of duodenal ulcer

		Short-term	Long-term	Total		
Cases		41	52	93		
Sex	male	35	44	79	[5.6]	] NS
	female	6 [5.8]	8 [5.5]	14		
Age	~39	4 (9.7)	4 (7.7)	8 (8.6)	] NS	
	40~59	35 (85.4)	41 (78.8)	76 (81.7)		
	60~	2 (4.9)	7 (13.5)	9 (9.7)		
Smokers		28 (68.3)	30 (57.7)	58 (62.4)	NS	
Drinkers		18 (43.9)	23 (44.3)	41 (44.1)	NS	
Form	single	27 (65.8)	31 (59.6)	58 (62.4)	] NS	
	linear	9 (22.0)	14 (26.9)	23 (24.7)		
	multiple	5 (12.2)	7 (13.5)	12 (12.9)		
Intractable		21 (51.2)	16 (30.8)	37 (39.8)	NS	
Recurrent		37 (90.2)	39 (75.0)	76 (81.7)	NS	
Gastroduodenal		25 (61.0)	27 (51.9)	52 (55.9)	NS	
Scar stage at the end of MT	S <sub>1</sub>	18 (43.9)	5 (9.6)	23 (24.7)	] p<0.01	
	S <sub>2</sub>	23 (56.1)	47 (90.4)	70 (75.3)		

MT : maintenance therapy (%) [ ] : male/female

十二指腸潰瘍の再発例では、長期群の方が短期群に比べて有意に高い累積非再発率が得られた (Fig. 12).

d) 維持療法中止時の瘢痕 stage 別累積非再発率

胃潰瘍では経過観察中 24 カ月まで、S<sub>1</sub> stage からの再発率が長期、短期維持療法群ともに有意に高率であった (Fig. 13)。十二指腸潰瘍では、短期維持療法で S<sub>1</sub> stage

からの再発率が高率であったが、S<sub>2</sub> stageからの再発も高率に認められ14カ月以後においては明らかな差は認められなかった。長期維持療法群におけるS<sub>2</sub>からの非再発率は比較的高率に保たれていた(Fig. 14)。

e) 難治性潰瘍における維持療法中止後の累積非再発

率

一方、難治性胃潰瘍の累積非再発率は、6カ月以後で長期、短期維持療法群間に顕著な差が認められ、12カ月以後で長期群の方が有意に高率を示していた。一方、難治性十二指腸潰瘍の累積非再発率は、20カ月間を通して

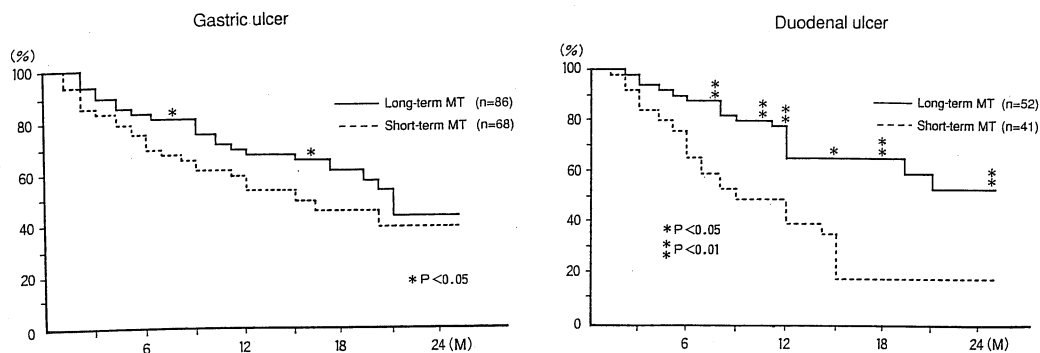


Fig. 11. Curulative remission rate from the end of the maintenance therapy.

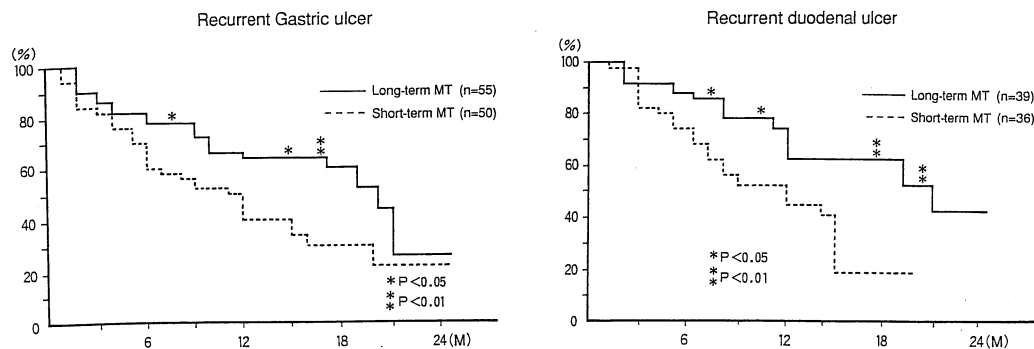


Fig. 12. Cumulative remission rate from the end of the maintenance therapy.

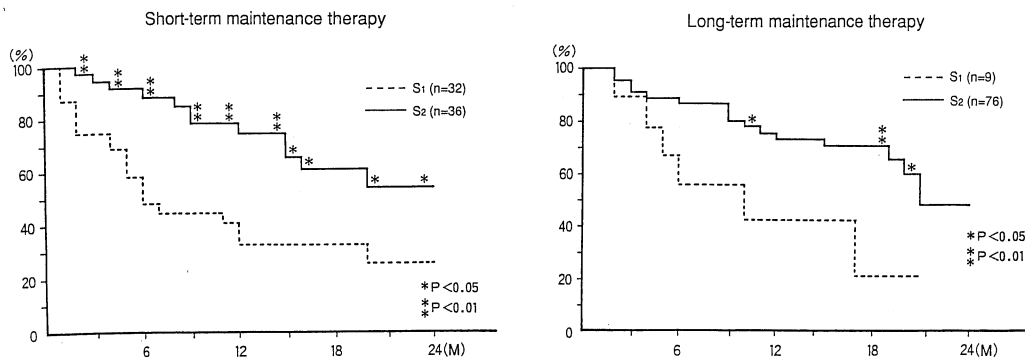


Fig. 13. Cumulative remission rate of gastric ulcer from the end of the maintenance therapy in comparison with scar stage at the end of the maintenance therapy.

両群間に明らかな差は認められなかった(Fig. 15).

難治性胃潰瘍の S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> stage 別累積非再発率では, S<sub>1</sub> からの再発が有意に高率であった. 一方, 難治性十二指腸潰瘍の S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> stage 別累積非再発率は, 維持療法 14 カ月までは S<sub>2</sub> stage からの非再発率が高い傾向を示した

が, S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> stage 群ともに高率に再発が認められた(Fig. 16).

### 考 察

消化性潰瘍治療の目的は, 1. 症状の緩解 2. 潰瘍

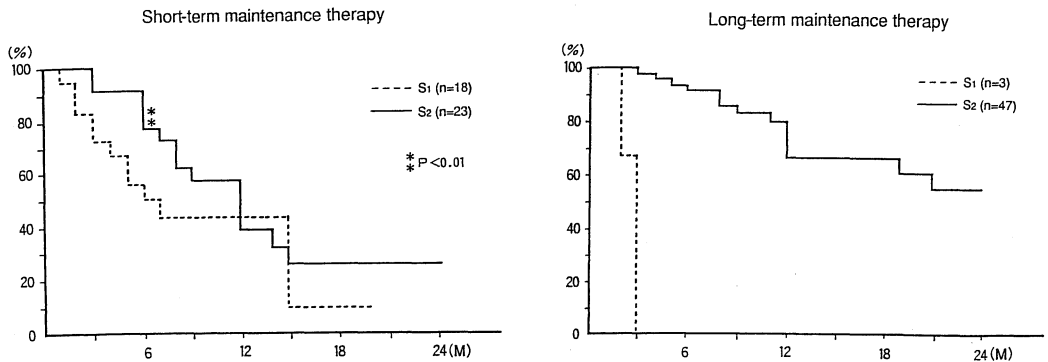


Fig. 14. Cumulative remission rate of duodenal ulcer from the end of the maintenance therapy in comparison with scar stage at the end of the maintenance therapy.

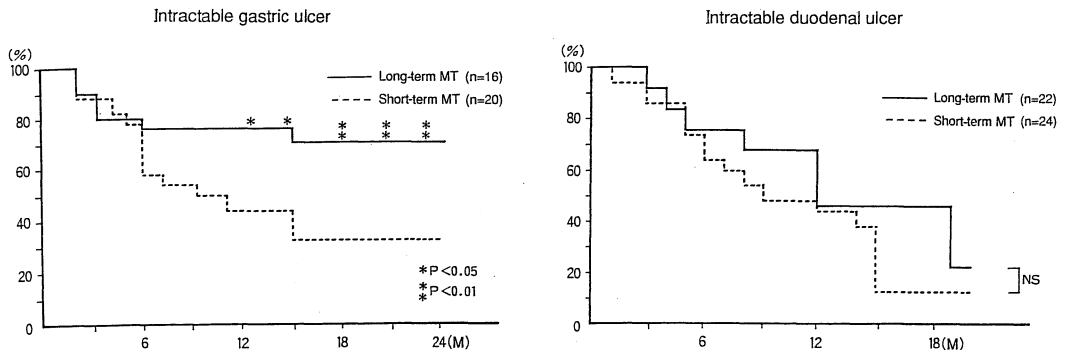


Fig. 15. Cumulative remission rate from the end of the maintenance therapy.

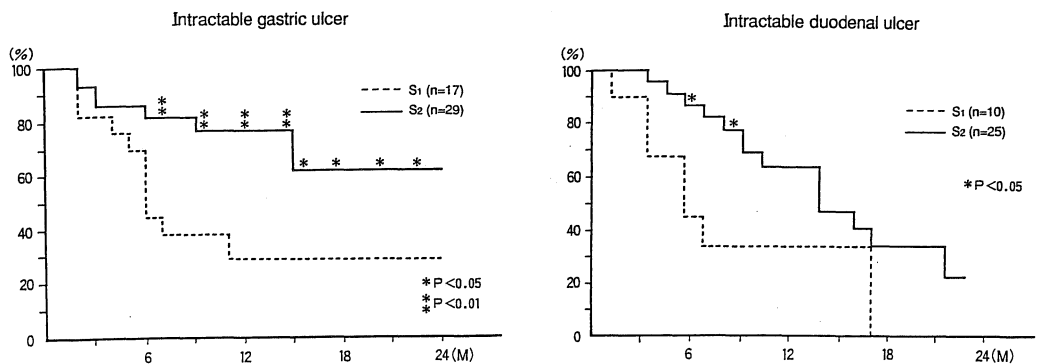


Fig. 16. Cumulative remission rate from the end of the maintenance therapy in comparison with scar stage at the end of the maintenance therapy.

の治癒促進 3. 再発防止(難治化の防止) 4. 合併症の防止にあるが、強力な攻撃因子抑制剤である  $H_2$  blocker の出現以来初期治療(1. 2.)上の促進効果にはめざましいものがある。すなわち入院・外来をとわず良好な自覚症状の消失率および治癒率が得られ<sup>9)</sup>、従来の抗潰瘍剤では難治性とされて手術治療が選択されていた症例の急激な減少<sup>7)</sup>を認めている。このように1. 2. の目的に関してはほぼ達成された感があるが、3. 4. に関してはいまだ満足できる結果が得られていないのが現状である。しかし、治癒後の再発率に関しては以前に比べて増加傾向にあるとする報告がみられ、この理由として強力な酸分泌の抑制と中止後の酸分泌動態の変化<sup>8)9)10)</sup>や粘膜防御機構に与える影響(粘膜血流, prostaglandin, 粘液分泌など)による潰瘍治癒過程の変化, すなわち内視鏡的隆起型潰瘍瘢痕や組織学的な瘢痕の脆弱性<sup>9)</sup>などがあげられ、再発防止のために治癒後の維持療法は不可欠なものであると考えられている。しかし、現在でも維持療法に関しては様々な考え方があり、その一つは、強力な抗潰瘍薬ほど治癒しにくい潰瘍を治すのでその後の再発率も高くなるという事実から、維持療法を安易に全例一律に同じ方法で行うのではなく、再発性の程度に分けて、それぞれの程度に応じた最小限の維持療法を行う必要があるとする報告である<sup>11)</sup>。一方維持療法を3年間継続した群では1年で中止した群に比べて再発は低率で、継続的に投薬することは有意義とし、長期維持療法の必要性を認める報告もあり<sup>12)13)</sup>、維持療法の方法論には定説がみられていない。しかし、維持療法の目的や意義は共通であり、それは  $H_2$  blocker 投与中止後の酸分泌動態の急変を緩和することや粘膜防御機構の維持促進を図りつつ瘢痕組織の十分な縮小成熟を促進し、内視鏡的には  $S_1$  より完全治癒とされる  $S_2$  stage への円滑な移行を図り再発を防止することにかわりはない。本研究では  $H_2$  blocker と防御因子増強剤の併用治療および維持療法による潰瘍の治癒過程、特に瘢痕期における治癒過程を中心に検討した。さらに維持療法中止後の瘢痕の長期経過観察を行ってその再発傾向を分析し、消化性潰瘍治療の最終目的である再発防止(難治化の防止)および合併症の防止に対するより有効な維持療法の確立に関する検討を行った。

#### 1. 集検発見潰瘍の治癒過程と再発傾向に関する検討

##### a) 胃集検発見潰瘍患者の特徴

外来で発見される潰瘍は潰瘍症患者人口の8.39%(開放性潰瘍は2.03%)のうちわずか3.2%に過ぎないとされ、しかも外来潰瘍患者は有愁訴である<sup>14)</sup>。従って、外来潰瘍を対象とした潰瘍治療に関する各方面からの研究では、潰瘍症の大部分をしめる無症状潰瘍については検討

されていないと考えられる。本研究ではこれら無症状潰瘍も含めてできるだけ潰瘍症患者全体の検討を行うために胃集検発見潰瘍患者を対象とした。胃集検発見潰瘍症例の特徴は胃集検の対象が原則として40歳以上であるため、必然的に対象例も40~50歳代が大部分となり、外来潰瘍患者に比べて、60歳以上の高齢者の比率も高い傾向を示し、発見率は男性で2.0%、女性で0.7%とされている<sup>15)</sup>。検診方法の特性すなわち胃の変形等の間接所見から捉えられることから胃角部潰瘍が多く(外来潰瘍例の胃体部と対比的に)、慢性潰瘍患者、無症状潰瘍患者の比率が高く、無愁訴率は39.4%、無治療率は64.3%、外来潰瘍に比べて急性期の潰瘍が少ない<sup>16)</sup>。すなわち内視鏡的に病期としてはA stageが少なく、80%はH, S stageで発見される傾向にある<sup>15)16)</sup>。本研究でも同様の傾向がみられ、胃角部潰瘍、再発潰瘍、併存潰瘍の比率が高く、H stageが約80%を占めていた。また、胃集検発見十二指腸潰瘍症例の特徴としては、外来十二指腸潰瘍のpeakは30歳代にある<sup>17)</sup>とされているが、胃集検の対象年齢が40歳以上であることより、胃集検における十二指腸潰瘍のpeakは40歳代となり、今回対象とした症例も40~50歳代が70%以上を占めていた。また発見率は男性で1.0%、女性で0.4%と報告されている<sup>18)</sup>。胃集検における十二指腸潰瘍発見の契機は間接写真における十二指腸球部の変形であることが大部分である。そのため十二指腸潰瘍においても急性潰瘍は少なく治癒期が遅延した慢性潰瘍例および無症状例が多く、線状、再発潰瘍、併存潰瘍の比率が高くなっている<sup>15)18)19)</sup>。本検討でもH stageが81.9%であり、再発潰瘍も85.0%をしめていた。

##### b) 併用治療、維持療法の意義

初期治療として  $H_2$  blocker 登場後はその単独使用でも強力な酸分泌抑制作用により自覚症状の緩解率や潰瘍の治癒率は十分満足できるが、併用治療ではさらに高率の治癒率が得られている<sup>20)21)</sup>。また治癒後の再発防止や潰瘍の適正な治癒過程を促進するためにも、現在様々な作用機序を持った防御因子増強剤(粘膜血流改善剤, prostaglandin 製剤, 粘液分泌促進剤, 抗 pepsin 剤および粘膜保護剤等)が  $H_2$  blocker と併用されその有効性が試されて、治癒後の再発防止に対しても有効性が認められている<sup>22)23)24)25)</sup>。従って、酸分泌の抑制のみならず維持療法期間中の粘膜防御機構の保持促進は潰瘍瘢痕組織の縮小成熟に効果的に作用するものと考えられる。また、十二指腸潰瘍における併用維持療法の意義としては、 $H_2$  blocker 単独維持療法に比べて、防御因子増強剤の併用維持療法の方が明らかに再発率が低く<sup>26)</sup>、十二指腸潰瘍

の発生、再発、再燃にも防御因子がかなり関与<sup>27)</sup>しているものと考えられ、また用量的に胃酸分泌抑制作用の低いH<sub>2</sub> blockerを用いた場合には防御因子増強剤の効果が極めて大きいと報告されている<sup>28)29)64)</sup>。従って、当科においても胃潰瘍および十二指腸潰瘍の治療および維持療法に対してH<sub>2</sub> blocker 防御因子増強剤の併用治療を行ってきた。

#### c) S<sub>1</sub>治癒率, S<sub>2</sub>治癒率およびS<sub>2</sub>移行率

胃集検発見潰瘍の特徴として、胃潰瘍および十二指腸潰瘍において、初回発見時治癒期の潰瘍(特にH<sub>2</sub> stage)は症状が少なく、ある程度安定した状態にあるが、治癒傾向が少ない多発・線状潰瘍ではその40.5%で潰瘍が持続すると報告されている<sup>15)</sup>ように慢性潰瘍例の治癒率は低い<sup>19)31)</sup>。このように治癒率は対象集団中に含まれる慢性潰瘍例の比率による影響をうける。従って、本研究においても胃潰瘍、十二指腸潰瘍共に他の報告に比べて8週、12週治癒率が低率を示したが、これは対象患者に慢性潰瘍例の比率が高いことに影響を受けているものと考えられる。

さて、S<sub>1</sub> stage 癒痕は組織学的にも機能的にも未熟な癒痕で、臨床的にはS<sub>1</sub> stage からの再発は高率であることが指摘されている<sup>23)</sup>。これはS<sub>1</sub> stage 癒痕では病態生理学的に粘膜血流に乏しく、細胞回転が低値であること、病理組織形態上潰瘍底は一層の再生上皮により覆われているにすぎず、大半は再生腺管(偽幽門線)が未形成などの理由により、この相の再生上皮は胃酸などの攻撃因子によって容易に剝脱しやすい。一方、S<sub>2</sub> stage では粘膜血流が増加し、潰瘍部での細胞回転が高値を示すこと、癒痕中心部の再生上皮は腺管形成相を示し、かつ再生上皮は厚みを増して偽幽門線数も増加し、産生された粘液により上皮が保護されるなどのために再燃の危険性が低下する<sup>32)</sup>。従って維持療法の一つの目標は臨床的にも組織学的にも完全治癒とされるS<sub>2</sub> stage まで持続することである。従来から示されている治癒率に関する検討においては、胃潰瘍では初期治療により97~100%が、十二指腸潰瘍では84%がS<sub>2</sub> stage であると述べられている<sup>8)33)</sup>ように、大部分がS<sub>1</sub>治癒率を求めているに過ぎない。本研究で示したS<sub>2</sub>治癒率をみると、従来の成績に比べてかなり緩やかな曲線を呈し、そのことはS<sub>1</sub>治癒後S<sub>2</sub>治癒に至るまでかなりの維持療法期間を要することが示唆される。このように維持療法の目標となるS<sub>2</sub> stage までの期間としてS<sub>1</sub>治癒後の累積S<sub>2</sub>治癒率としてのS<sub>2</sub>移行率を検討する必要がある。S<sub>2</sub> stage よりS<sub>2</sub> stage への移行は維持療法の継続が必要<sup>33)</sup>で、さらに維持療法期間中の投薬は防御因子増強剤よりH<sub>2</sub> blockerの方が有

意にS<sub>2</sub>移行率が高く<sup>34)</sup>、H<sub>2</sub> blocker は治療量の半量投与で十分であると報告されている<sup>35)</sup>。また維持療法6カ月でのS<sub>2</sub>移行率は49.2%~65.2%<sup>36)</sup>、12カ月では51.0%~78.6%<sup>23)</sup>、S<sub>1</sub>よりS<sub>2</sub>への導入には6~8カ月間の維持療法が必要であると報告されている<sup>35)</sup>。さらに維持療法期間中は夜間酸分泌の抑制が重要であるが、S<sub>2</sub>導入期は原則的には再生粘膜および癒痕組織の成熟期であり、攻撃因子の抑制のみならず防御因子や精神面への配慮も必要であることが指摘されている<sup>35)</sup>。H<sub>2</sub> blocker 単独維持療法とH<sub>2</sub> blocker と防御因子増強剤の併用維持療法を比較すると併用維持療法の方がS<sub>2</sub>移行率が有意に高率である<sup>37)</sup>。本研究においてもS<sub>2</sub>移行率は十二指腸潰瘍で胃潰瘍よりも高い傾向を示したが、その曲線は類似した形状を示した。すなわち維持療法開始後3カ月で胃潰瘍63.8%、十二指腸潰瘍65.6%、6カ月で胃潰瘍82.3%、十二指腸潰瘍94.8%と明らかに従来のH<sub>2</sub> blocker 単独維持療法に比べて高率であり、S<sub>2</sub>移行率に対する併用維持療法の有効性が確認できた。S<sub>2</sub>移行率に影響を与える要因としては飲酒、喫煙、潰瘍歴、併存潰瘍の有無は影響せず、潰瘍の治癒に要した期間すなわち初期治療における潰瘍性状換言すれば易治性か難治性かということのみが影響しており、開放性潰瘍の性状およびS<sub>1</sub>までの治癒経過が癒痕期においても潰瘍の成熟過程に影響を与えていることが示唆される。

#### d) 難治性潰瘍の定義と病態生理

難治性胃潰瘍は従来より慢性潰瘍で下掘れ様、穿通性(U1 IV)、不正形、巨大等の特徴を有し<sup>39)40)</sup>、難治性十二指腸潰瘍は球部変形が著しく、線状・多発潰瘍<sup>41)</sup>、穿通性潰瘍<sup>40)42)</sup>を示すとされている。すなわち難治性胃潰瘍と難治性十二指腸潰瘍ではその病態は異なり、胃潰瘍では主として防御因子の低下による組織の再生修復が悪いため難治性を示し、十二指腸潰瘍では組織修復は良好であるにもかかわらず、その高い胃液酸度のため、即ち攻撃因子の増強により治癒が遅延すると考えられている<sup>39)</sup>。

難治性潰瘍の治癒期間に関しては明確な定義はないが、H<sub>2</sub> blocker の登場以来入院外彼の区別なく胃潰瘍で3カ月、十二指腸潰瘍で2カ月で80%以上の治癒率が得られ<sup>1)</sup>、また治癒曲線の変化から3カ月までは直線的に変化しその後急速に勾配が低下し、6カ月以上でさらに緩やかとなる。この直線的治癒率の変化時点を易治性と難治性の区切りとする報告が多い<sup>44)45)46)47)</sup>。しかし、潰瘍の治癒曲線は治療開始時の潰瘍のstage、対象患者集団のとりかたやその特徴、特に年齢分布によっても変化してくると考えられる。今回の対象には慢性潰瘍症例が多く含まれているため治癒曲線が緩やかであることが予想さ

れるので、本研究ではH<sub>2</sub> blockerと防御因子増強剤の併用治療開始後、胃潰瘍および十二指腸潰瘍において治療開始時のstageは考慮せず、3カ月以上未治癒の潰瘍と定義し検討した。外来診療における難治性潰瘍の頻度は胃潰瘍で10数%~30%前後、十二指腸潰瘍では10%前後<sup>47)48)</sup>と報告されているが、本検討では胃潰瘍23.0%、十二指腸潰瘍21.7%とともに比較的高率であった。これは、急性潰瘍が比較的大きいものでも治り易いのに対して、集検発見潰瘍では慢性潰瘍患者で比較的小さく、無症状の再発を繰り返している症例が多いため、治癒期において治癒が遅延し<sup>49)</sup>、また治癒してもS<sub>1</sub> stageの段階から再発しやすい傾向があるためと考えられる。S<sub>1</sub>すなわち不完全治癒状態がより長期間続くことはまた再発性が高いことにつながり、難治性潰瘍が易再発性潰瘍でもある<sup>23)</sup>ことの1つの要因と考えられる。十二指腸潰瘍では、集検患者の年齢層が高いため、若年期から不十分な治療により再発を繰り返したと考えられる十二指腸球部の変形の強い多発、線状潰瘍や胃潰瘍、慢性胃炎(びらん性)を併存する潰瘍の比率が高くなっている。このために治癒率も外来潰瘍に比べて治癒遅延傾向を示したと考えられる。今回の分析結果にみる難治性胃潰瘍のS<sub>2</sub>移行率は維持療法開始後比較的初期、特に5カ月以内において、また難治性十二指腸潰瘍では11カ月以内において易治性潰瘍に比べてS<sub>2</sub>移行率は有意に遅延した。このことは難治性潰瘍では特に維持療法開始初期においての綿密な維持療法の継続および経過観察が必要であることを示唆している。

#### e) 維持療法中におけるS<sub>1</sub> stageからの再発率

維持療法中の再発率はH<sub>2</sub> blocker単独で11.7%~13.2%と防御因子増強剤のみによる維持療法に比べて有意に低率を示すことが報告されているが<sup>34)36)</sup>、本研究では維持療法中の再発率は胃潰瘍で34.4%、十二指腸潰瘍で17.7%と胃潰瘍において高く、維持療法を継続する限り十二指腸潰瘍の再発率は低率であった。再発曲線を見ると胃潰瘍、十二指腸潰瘍ではほぼ同様の傾向であり、維持療法開始後6カ月で約70%が発現した。従って治癒後早期の再発を防止することは全体の再発率の抑制に大きく関与するものと考えられる。再発の原因はH<sub>2</sub> blockerの維持量への減量が不適切、すなわち攻撃因子の側からみれば酸分泌抑制の不十分さ、防御因子の側からみれば粘膜防御機構の不成熟さによるものと考えられる。このような易再発性潰瘍に対してはS<sub>2</sub> stageを確認するまでfull doseの投薬を続け、その後維持療法に移行する<sup>47)</sup>といったS<sub>1</sub>治癒後の一定期間のH<sub>2</sub> blocker治療量の継続が必要であることが示唆される。維持療法中の再

発潰瘍は継続投与とされている限り小さく無症状であることが多く、臨床上問題となることは少ない<sup>6)50)</sup>。本研究においてもH<sub>2</sub> stageの再発が大部分で、維持療法継続中の患者における合併症の発生は認めておらず、この点においても維持療法の有効性が確認できた。

今回の結果では維持療法に移行後(H<sub>2</sub> blockerの減量後)、短期間(6カ月以内)に再発する潰瘍は難治性潰瘍において比率が高く、胃潰瘍で54.8%、十二指腸潰瘍で34.9%であり、この事実からも難治性潰瘍はまた易再発性潰瘍であると云える<sup>23)</sup>。また、維持療法中の再発は喫煙が1つの誘発因子とされているが<sup>9)</sup>、今回の検討では胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともに喫煙歴を有する群および再発潰瘍群においてその比率が高い傾向を示していた。

#### 2. 維持療法期間およびS<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> stage別にみた維持療法中止後の再発率の検討

##### a) 胃潰瘍および十二指腸潰瘍の長期および短期維持療法群の特徴

維持療法中止後の癒痕の性状ではS<sub>2</sub>移行率の検討に示したように明らかに維持療法期間が長いほどS<sub>2</sub> stageの割合が有意に高い傾向を示している。維持療法中止後24カ月間の再発率をみると、胃潰瘍では全体および再発潰瘍のみの比較をみても、維持療法中止後20カ月までは長期群の方が有意に再発率が低率で、維持療法の持続を示唆しうるが、それ以後は両群に差はみられていない。H<sub>2</sub> blocker単独維持療法では潰瘍の再発性というnatural historyを変えることはできないとされているが<sup>51)52)</sup>、本研究のごとくH<sub>2</sub> blockerと防御因子増強剤の長期併用による維持療法が再発率の低下と再発までの期間の延長に対して効果があると考えられる。

一方、十二指腸潰瘍においては、維持療法中止後18カ月以後にも両群間の再発率に有意差が認められる。一般的には十二指腸潰瘍の方が胃潰瘍に比べて再発傾向が高く、H<sub>2</sub> blockerによる維持療法中止後もその高酸分泌能の回復と共に比較的早期に再発する傾向にあると報告されている<sup>53)54)55)</sup>。しかし、これは比較的酸分泌の高い年代すなわち若年者における場合であって、今回対象とした集検発見の40歳以上を中心とした中高齢者の十二指腸潰瘍症例では十二指腸潰瘍再発のpeakを過ぎており、加齢に伴う胃粘膜萎縮による酸分泌能の低下<sup>56)</sup>が再発率減少に影響しているものと考えられる。しかし維持療法中の再発率をみると、十二指腸潰瘍では維持療法を継続する限り、すなわち酸分泌を適正に抑制する限りその再発率は低率であり、長期併用維持療法がその中止後にも再発防止効果を発揮していることは確かである。

##### b) 維持療法中止時のS<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> stage別再発率の検討

今回の検討では、胃潰瘍においては短期維持療法、長期維持療法にかかわらず  $S_1$  stage からの再発率が  $S_2$  stage に比べて 24 カ月間を通して有意に高率であった。また  $S_1$  stage での維持療法中止によりごく短期間、特に 6 カ月以内に 50 % 以上が再発していることから、胃潰瘍では維持療法中止にあたっては維持療法の長短にかかわらず  $S_2$  stage が必要条件であると考えられる。

一方、十二指腸潰瘍における特徴をみると短期維持療法では維持療法中止時の瘢痕の状態 ( $S_1$ ,  $S_2$  stage) にかかわらず高率の再発を認めた。一方長期維持療法群で、維持療法中止時  $S_2$  stage の再発率は比較的 low 率であった。十二指腸潰瘍の病態生理として大きな影響を与えるのは胃酸の分泌量すなわち攻撃因子の優位性の復活<sup>27)65)</sup>であり、このために  $H_2$  blocker の中止により、その瘢痕状態に関係なく再発を生じるものと考えられる。また、十二指腸潰瘍の瘢痕の stage 分類に関しては胃潰瘍の崎田・三輪分類<sup>9)</sup>を準用しているが、粘膜の形態や機能は胃粘膜とは明らかに異なり、その上肉眼的に確認できる絨毛を有している。このため崎田・三輪分類の準用には多少の無理がある<sup>57)</sup>。従って、十二指腸潰瘍の治療判定に関しては通常の内視鏡観察のみならず色素内視鏡や拡大内視鏡による観察方法を用いて様々な分類が試みられているが<sup>58)59)60)61)</sup>、その手技や分類方法がやや煩雑なため広く普及しているものはない。今後臨床的にみた再発の少ない潰瘍瘢痕形態分類の確立が必要と考えられる。

#### C) 難治性潰瘍の $S_1$ , $S_2$ stage 別および維持療法期間別検討

今回、難治性胃潰瘍では長期維持療法および維持療法中止時  $S_2$  stage からの再発率が low 率であった。これは難治性胃潰瘍は  $UI IV$  の潰瘍が多く<sup>39)40)</sup>、その治療過程において線維組織による瘢痕組織の収縮障害や血流障害および再生上皮や腺管の成熟過程に問題があって<sup>62)63)</sup>、完全治癒が遅延するためと考えられる。 $S_2$  移行率も易治性潰瘍に比べて有意に遅延していることより、長期維持療法による完全治癒状態としての  $S_2$  stage への導入率が高くなるのが再発防止につながるものと考えられる。

一方難治性十二指腸潰瘍では長期短期維持療法にかかわらず維持療法中止後に高率の再発を認めている。 $S_1$ ,  $S_2$  stage 別にみても、 $S_2$  stage からの再発率も 12 カ月まで  $S_1$  stage に比べて low 率を示すものの比較的急速な再発率の上昇を示す。これは難治性十二指腸潰瘍の特徴として、十二指腸球部の変形が強く線状潰瘍の比率が高く、<sup>66)</sup> またその病態生理としては、萎縮の少ない胃粘膜で酸分泌領域が広くて高酸分泌能を有し<sup>65)</sup>、gastrin に対する反応亢進<sup>67)</sup>が加わるために、 $H_2$  blocker の中止により

抑制されていた高酸分泌能の回復とともに潰瘍が容易に再発するものと考えられる。従って難治性十二指腸潰瘍例の再発防止には個々の患者において十分に酸分泌を抑制しうる量の  $H_2$  blocker の投与による長期的な維持療法の持続が必要と考えられる。

#### 3. 維持療法の意義と有効性

再発潰瘍は一旦治癒した潰瘍瘢痕部から再発することが多く、潰瘍瘢痕部粘膜の脆弱性が大きな原因<sup>62)</sup>である。また、潰瘍底部の線維化は潰瘍の修復に必要な血流の障害を引き起こし、それによる収縮障害が難治化の原因とされている<sup>39)</sup>。したがって、無症状潰瘍に対しても、十分な内科的治療を行うことは潰瘍の慢性化、難治化を防ぐという点で意義があり、近年における手術例数の減少、線状潰瘍や難治性潰瘍の減少は、早期の適切な内科的治療によると考えられている<sup>14)</sup>。したがって維持療法期間中には有意に再発を防止しているわけであり、さらに長期維持療法の継続はその中止後も再発防止に有効とされている<sup>13)</sup>。本検討においても、1年以上の  $H_2$  blocker と防御因子増強剤の併用維持療法により、その中止後も早期の再発を有意に防止できることが認められた。従って、治癒後の早期の再発を防止することは個々の潰瘍症患者においては一定期間における再発回数を明らかに減少させていることであり、潰瘍の難治化や合併症の予防に十分有効に役立っているものと考えられる。初発潰瘍をどのように治療したかによってその後の再発動向に違いがでてくることも指適され<sup>45)</sup>、適切な初期治療の重要性が認められている。今までは、 $H_2$  blocker のない時代には不完全に治療されていた慢性潰瘍に対して、初めて  $H_2$  blocker の投与が開始された症例の比率が高かったが、潰瘍症患者のうち慢性化する以前の初発に近い潰瘍に対して  $H_2$  blocker が初期より投与され、適切かつ十分な防御因子増強剤を加えた併用治療ならびに長期併用維持療法が行われ、再発回数を十分に抑制することにより今後は難治性潰瘍の頻度のみならず合併症潰瘍の頻度も減少させ得る可能性が十分に期待できる。

## 結 語

1. 1973年7月より1989年12月までの管理精検登録患者に含まれた消化性潰瘍患者(胃潰瘍249例、十二指腸潰瘍113例)を対象とし、 $H_2$  blocker と粘膜防御因子増強剤の併用治療および維持療法による潰瘍の治療過程および治癒後の維持療法中や中止後の再発傾向を分析した。

2. 胃集検発見消化性潰瘍患者の  $S_1$  治癒率は胃潰瘍で1カ月43.2%、2カ月66.8%、3カ月84.0%、十二指腸潰瘍では1カ月41.6%、2カ月61.3%、3カ月83.2%

%であり、 $S_2$ 治療率は胃潰瘍で3カ月36.8%、6カ月60.8%、12カ月88.7%、十二指腸潰瘍では3カ月40.8%、6カ月67.5%、12カ月89.2%であった。

3.  $S_1$ から $S_2$ への移行率は維持療法3カ月で胃潰瘍63.8%、十二指腸潰瘍65.6%、6カ月で胃潰瘍82.3%、十二指腸潰瘍89.2%、さらに12カ月で胃潰瘍92.0%、十二指腸潰瘍94.8%であり、有効な維持療法期間としては少なくとも6カ月、理想的には12カ月は必要と考えられた。

4.  $S_2$ 移行率は、潰瘍歴、飲酒歴、喫煙歴の有無、併存潰瘍の有無、潰瘍の部位による影響は認められなかった。

5. 難治性潰瘍の $S_2$ 移行率は易治性潰瘍に比べて、維持療法開始後より胃潰瘍では2カ月から5カ月において、十二指腸潰瘍では3~11カ月で有意に低率であった。

6. 維持療法中の $S_1$ からの再発率は3カ月で胃潰瘍36.8%、十二指腸潰瘍34.3%、6カ月で胃潰瘍71.6%、十二指腸潰瘍77.1%と大部分が再発し、12カ月で胃潰瘍86.3%、十二指腸潰瘍97.1%と十二指腸潰瘍の方が胃潰瘍に比べて有意に高率であった。また難治性潰瘍が易治性潰瘍に比べて再発率が有意に高率であった。

7. 維持療法中止後の累積非再発率は胃潰瘍および十二指腸潰瘍において、長期維持療法群の方が短期維持療法群に比べて有意に高率であった。

8. 維持療法中止時の瘢痕 stage 別にみると、胃潰瘍および十二指腸潰瘍において、長期維持療法かつ $S_2$ 群の方が短期維持療法または $S_1$ 群に比べて累積非再発率は有意に高率であった。

9. 再発潰瘍では胃潰瘍および十二指腸潰瘍において維持療法中止後長期維持療法群の方が短期維持療法群に比べて有意に高い累積非再発率を示した。

10. 難治性胃潰瘍における維持療法中止後の累積非再発率は、長期維持療法かつ維持療法中止時 $S_2$ であることがその後の再発防止に有効であると考えられた。一方、難治性十二指腸潰瘍では維持療法期間および維持療法中止時の瘢痕 stage にかかわらず高率に再発し、治療後の維持療法は引き続き継続する必要があることが示唆された。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました大石元教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、御校閲、御助言を賜りました第3内科学教室辻井正教授ならびに第1外科学教室中野博重教授に深謝致します。さらに本研究の当初より御指導、御教示戴きました高橋仁志非常勤講師に感謝致します。また外来診療を通して始終本研究に御協力戴きました腫瘍放射線科の諸兄に感謝の意

を表します。

本論文の要旨は第75回日本消化器病学会総会(横浜)平成元年3月28日、第38回日本消化器内視鏡学会総会(東京)平成元年11月28日および第32回日本消化器病学会大会(奈良)平成2年10月26日シンポジウム“ $H_2$ ブロッカー抵抗性潰瘍の実態と対策”において発表した。

## 文 献

- 1) 芦田 潔, 大柴三郎:  $H_2$ ブロッカーによる標準的潰瘍治療モデル薬剤の選択, 投与法, 維持療法. 消化器病セミナー 28: 93-106, 1987.
- 2) Danielsson, A., Ek, B. and Steen, L.: Effect of fifteen months of double blind treatment with cimetidine and placebo on peptic ulcer recurrence. Eur. J. Clin. Pharmacol. 19: 335-341, 1981.
- 3) Hentshel, E., Schutze, K., Weiss, W., Rudiger, E., Judmair, G., Reichel, W., Kernstan, E. and Horton, J.: Effect of cimetidine treatment in the prevention of gastric ulcer relapse: a year double blind multicenter study. Gut 24: 853-856, 1983.
- 4) 高橋仁志, 高橋昭夫, 牧浦幸夫, 大石 元, 蜂谷勉, 近藤 弘, 福山隆之, 芝辻 洋, 油谷令伊子, 辻 賢二, 池田富一, 三浦貴士: 胃集検後の精検受診者管理方法. 奈医誌. 27: 505-511, 1976.
- 5) 崎田隆夫, 三輪 剛: 悪性潰瘍の内視鏡診断—早期診断のために. 日消会誌. 67: 984-989, 1970.
- 6) 谷 礼夫, 三輪 剛: ヒスタミン  $H_2$ 受容体拮抗薬. 日本臨牀 46: 12-17, 1988.
- 7) 青木照明, 太平洋一, 柏木秀幸, 秋元 博: 胃潰瘍の外科治療の現況. 消化器内視鏡 1: 1183-1189, 1989.
- 8) 横山 靖, 大井田生人, 西元寺克礼: 胃, 十二指腸潰瘍維持療法下の再発に関する臨床的内視鏡的研究. Gastroenterol. Endoscopy 29: 40-53, 1987.
- 9) 吉田行雄, 酒井秀明, 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: 33-39, 1986.
- 10) Jones, D. B., Hauden, G. W., Burget, D. W., Silletti, C. and Hunt, R. H.: Alternation of  $H_2$ -receptor sensitivity in duodenal ulcer patients after maintenance treatment with a  $H_2$ -receptor antagonists. Gut 29: 890-893, 1988.
- 11) 中村孝司, 熊井幹夫, 正岡一良, 平川雅代, 上東洋



- 一, 鶴岡由美子: 十二指腸潰瘍の維持療法. 臨床消化器内科 1: 1293-1305, 1986.
- 12) 西元寺克禮: 胃潰瘍に対する維持療法の評価—維持療法終了後3年間の経過について. 臨床と研究 66: 2929-2933, 1989.
- 13) **Walan, A., Bianchi-Porro, G., Hentschel, E., Bardhan, K. D. and Delattre, M.**: Maintenance treatment with cimetidine in peptic ulcer disease for up to 4 years. *Scand. J. Gastroenterol.* 22: 397-404, 1987.
- 14) 武藤 弘: 難治性潰瘍に対する治療. 診断と治療 75: 275-278, 1987.
- 15) 金子栄蔵: 集検からみた胃潰瘍, 十二指腸潰瘍の自然経過. 臨床消化器内科 5: 1045-1058, 1990.
- 16) 斉藤 裕: 胃潰瘍の長期経過に関する内視鏡的検討—胃集検からみた胃潰瘍の自然歴. *Gastroenterol. Endoscopy* 30: 3023-3033, 1988.
- 17) 藤野雅之: 十二指腸潰瘍は胃潰瘍とどこが違うか—病態生理および臨床的見地から. 消化器内視鏡 2: 13-18, 1990.
- 18) 旗手 裕: 管理精検による十二指腸潰瘍の内視鏡的経過観察に関する分析. 奈医誌. 38: 301-317, 1987.
- 19) 金子栄蔵, 大井成子, 山田正美, 本田西男, 張 景明, 丹羽寛文: 集検で発見された十二指腸潰瘍の自然経過の観察. *Gastroenterol. Endoscopy* 28: 3110-3116, 1986.
- 20) 三橋利温, 岡部治弥, 西元寺克禮: 攻撃因子抑制剤と防御因子増強剤の併用療法. 診断と治療 75: 259-263, 1987.
- 21) 酒井正彦: 攻撃因子抑制薬と防御因子増強薬の併用療法. 日本臨牀 46: 124-132, 1988.
- 22) 西元寺克禮, 岡部治弥, 野村喜重郎, 上野文昭: 胃潰瘍治癒再発に対するセルベックス併用療法の有用性. 臨床と研究 65: 1687-1692, 1988.
- 23) 西元寺克禮: 胃潰瘍の維持療法. 臨床消化器内科 5: 1015-1024, 1990.
- 24) 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 激, 大石 元: 胃潰瘍に対する H<sub>2</sub> 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. 奈医誌. 40: 132-142, 1989.
- 25) **Takemoto, T., Kimura, K., Okita, K., Tuneoka, K., Ohshiba, S., Namiki, M., Fukuchi, S., Miyake, T., Fukutomi, H., Oazaki, Y. and Tanaka, T.**: Efficacy of sucralfate in the prevention of recurrence of peptic ulcer—double blind multicenter study with cimetidine. *Scand. J. Gastroenterol.* 22(suppl. 140): 49-60, 1987.
- 26) **Tatsuta, M., Ishii, M. and Okuda, S.**: Reduction of duodenal ulcer recurrence by healing with cimetidine and sulphiride. *Gut* 27: 1512-1515, 1986.
- 27) 小越和栄, 加藤俊幸, 丹羽正之, 斉藤征史: 十二指腸潰瘍の薬物療法の実際. 臨床消化器内科 5: 993-1003, 1990.
- 28) 丹羽寛文, 金澤雅弘, 河野俊彦: 十二指腸潰瘍の維持療法—H<sub>2</sub>受容体拮抗剤単独ならびに他剤併用群における再発率について. 臨床消化器内科 5: 1025-1034, 1990.
- 29) 山口初宏, 中澤三郎, 瀬川昂生, 塚本純久: 消化性潰瘍の病態に関する臨床的研究—内視鏡的胃液検査法の応用. *Gastroenterol. Endoscopy* 28: 2517-2527, 1986.
- 30) 並木正義: 十二指腸潰瘍. 臨床と研究 64: 1419-1925, 1987.
- 31) 金子栄蔵, 大井成子, 伊藤 剛, 熊谷純一, 本田西男, 清水明浩, 三木一正, 丹羽寛文: 胃集検で発見された十二指腸潰瘍の自然史—未治療での3年間の経過観察. *Gastroenterol. Endoscopy* 31: 911-916, 1989.
- 32) 竹本忠良, 有山重美: 胃潰瘍の予後診断と内視鏡. 消化器内視鏡 1: 1177-1180, 1989.
- 33) 謝花典子: 消化性潰瘍の再発に関する臨床的及び内視鏡的研究. *Gastroenterol. Endoscopy* 31: 2925-2940, 1989.
- 34) 西郡克郎: 胃潰瘍の S<sub>2</sub>移行率に及ぼすシメチジンの効果—防御因子増強剤との比較検討. 臨床医薬 3: 1269-1282, 1987.
- 35) 平井信行, 田中延善, 澤武紀雄, 服部 信: 胃潰瘍治療に関する臨床的研究—S<sub>1</sub>より S<sub>2</sub>治癒への導入治療を中心に. *Gastroenterol. Endoscopy* 30: 547-552, 1988.
- 36) 岡部治弥, 西元寺克禮, 三輪 剛, 男全正三: 治癒胃潰瘍の S<sub>2</sub>移行率に対するシメチジンの有用性. 臨床と研究 65: 2609-2614, 1988.
- 37) 木村 健, 木平 健, 吉田行雄, 笠野哲夫: 消化性潰瘍の薬物療法の現状と展望. *medicina* 25: 422-427.
- 38) 竹本忠良, 柳井秀雄: 抗潰瘍薬離脱の時期判定基準

- の問題. 日本臨牀 46:133-139, 1988.
- 39) 青木照明, 小野敏孝: 難治性潰瘍の組織学的特徴と内視鏡的指標. 臨床消化器内科 5:971-980, 1990.
- 40) 三橋利温, 西元寺克礼, 岡部治弥: 難治性潰瘍の治療方針と治療計画. 日本臨牀 46:158-161, 1988.
- 41) 斉藤利彦: 難治性潰瘍. medicina 25:478-479, 1988.
- 42) 西元寺克礼: 難治性潰瘍の概念・定義と治療方針. 日本臨牀 42:178-183, 1984.
- 43) 芦田 激, 大柴三郎: 難治性潰瘍の今日的な考え方. 治療 71:2169-2174, 1989.
- 44) 西元寺克礼: H<sub>2</sub>受容体拮抗剤治療下胃潰瘍の難治要因の検討. Gastroenterol. Endoscopy 32:1354-1360, 1990.
- 45) 石森 章, 川村 武: 薬物療法の進歩と難治性潰瘍の概念の変化. 日本臨牀 46:146-151, 1988.
- 46) Piper, D. W.: The refractory ulcer. World J. Surg. 11:268-273, 1987.
- 47) 吉田行哉, 福地創太郎: 消化性潰瘍に対する薬物療法の限界と問題点. 臨床成人病 18:1277-1282, 1988.
- 48) 吉田行哉, 橋本光代: H<sub>2</sub>拮抗剤抵抗性胃, 十二指腸潰瘍の難治性の要因について. Gastroenterol. Endoscopy 29:2645, 1987.
- 49) 吉田行哉, 福地創太郎, 早川和雄, 橋本光代: H<sub>2</sub>受容体拮抗薬抵抗性潰瘍. 胃と腸 21:1069-1079, 1986.
- 50) 横山 靖, 西元寺克禮, 佐野秀弥, 田辺 聡: 胃潰瘍の病期診断と予後. 消化器内視鏡 1:1191-1197, 1989.
- 51) 酒井秀朗, 岡 博行, 阪口正博: H<sub>2</sub>受容体拮抗薬の単独療法一問欠療法, 持続維持療法の効果. 日本臨牀 46:114-118, 1988.
- 52) Sontag, S. J.: Current status of maintenance therapy in peptic ulcer disease. Am. J. Gastroenterol. 83:607-617, 1988.
- 53) Gudman-Høyer, E., Jansen, K. B., Krag, E., Rask-Madsen, J., Rahbek, I., Rune, S. I. and Wulff, H. R.: Prophylactic effect of cimetidine in duodenal ulcer disease. Br. Med. J. 1:1095-1097, 1978.
- 54) Dronfield, M. W., Batchelor, A. J., Larkworthy, W. and Langman, M. J. S.: Controlled trial of maintenance cimetidine treatment in healed duodenal ulcer: short and long-term effect. Gut 20:526-530, 1979.
- 55) Bardhan, K. D., Cole, D. S., Haukins, B. W. and Franfs, C.R.: Dose treatment with cimetidine extended beyond initial healing of duodenal ulcer reduce the subsequent relapse rate? Br. Med. J. 284:621-623, 1982.
- 56) 浅木 茂, 結城豊彦, 金原孝行, 森山 聡, 阿部真一郎, 真野 浩, 小林 直: 胃粘膜萎縮からみた十二指腸潰瘍の再発. 消化器内視鏡 2:31-37, 1990.
- 57) 榊 信廣: 胃潰瘍病期分類の準用と妥当性. 消化器内視鏡 2:31-37, 1990.
- 58) 斉藤行世: メチレンブルー色素散布像からみた十二指腸潰瘍のステージ分類一内視鏡的治癒判定とその予後. 消化器内視鏡 2:39-46, 1990.
- 59) 榊 信廣, 竹本忠良: 十二指腸潰瘍の時相分類に関する内視鏡的研究. Gastroenterol. Endoscopy 30:1914-1919, 1989.
- 60) 木下善二: 十二指腸潰瘍癒痕の内視鏡的検討一治癒判定および再発の予知について. Gastroenterol. Endoscopy 28:1776-1784, 1986.
- 61) 芦田 潔, 大柴三郎: 十二指腸潰瘍の治癒判定. 臨床消化器内科 5:944-953, 1990.
- 62) 斉藤征史, 加藤俊幸, 丹羽正之, 小越和栄, 角田 弘: 胃潰瘍再発と難治化の臨床病理学的検討. 日本臨牀 46:94-97, 1988.
- 63) 中澤三郎: 難治性潰瘍の局所要因. 消化器内視鏡の進歩 34:11-16, 1989.
- 64) 大江慶治: 消化性潰瘍の新しい薬物治療体系とその実際一十二指腸潰瘍. 日本臨牀 42:169-177, 1984.
- 65) 和田武雄, 矢花 剛, 藤井 謙: 消化性潰瘍と胃液分泌動態. 最新医学 37:506-511, 1982.
- 66) 丸山正隆: 再発を繰り返す十二指腸潰瘍の内視鏡的特徴. 消化器内視鏡 2:65-71, 1990.
- 67) 谷中昭典, 武藤 弘, 柴田裕身, 福富久之, 大菅俊明, 崎田隆夫: 十二指腸潰瘍の再発と胃液分泌-tetragastrin 刺激に対する胃液分泌反応性の検討. 日消誌. 81:1165-1172, 1984.