

# PPIにより治癒した消化性潰瘍

## に対する維持療法の検討

——ロキサチジンの半量投与と常用量投与の比較——

毛利 勝 昭 <sup>1)*</sup>	上 井 一 <sup>1)</sup>	真 坂 彰 <sup>1)</sup>
奥 田 桂 子 <sup>1)</sup>	丸 山 俊 秀 <sup>2)</sup>	水 野 嘉 夫 <sup>3)</sup>
荒 川 正 一 <sup>3)</sup>	小 林 研 介 <sup>3)</sup>	川 村 忠 夫 <sup>4)</sup>
山 根 建 樹 <sup>4)</sup>	藤 野 信 之 <sup>5)</sup>	

### はじめに

H<sub>2</sub>ブロッカーの登場により消化性潰瘍の薬物療法は飛躍的に向上したが、近年、さらに強力な酸分泌抑制剤であるプロトンポンプインヒビター（以下PPI）の登場により、潰瘍をより速やかに治癒させることが可能となってきた。しかし一方では、その強力な酸分泌抑制作用により高ガストリン血症やカルチノイド発生などが指摘され、未だ解決されていない。これらの問題に加えて、治癒後の再発や維持療法のあり方など、検討すべき問題が多く残っているのが現状である。

今回われわれは、PPIにより治癒した消化性潰瘍に対して、維持療法としてH<sub>2</sub>ブロッカーの半量投与または常用量投与を行い、治癒後の再発に関する検討を試みたので、その成績を報告する。

### 対象および方法

PPIとしてオメプラゾール20 mg/日を用いて単独療法を行い、治癒（S<sub>1</sub>またはS<sub>2</sub>ステージ）が確認

された消化性潰瘍患者157例を対象とした。これらの症例にH<sub>2</sub>ブロッカーとしてロキサチジンを用い、75 mg/日（半量群）または150 mg/日（常用量群）のいずれかの維持療法を12カ月間行った。なお、この間、他の抗潰瘍剤の併用は行わなかった。

維持療法期間中は定期的な経過観察を行い、再発の症候があればその時点で、また、再発の症候がなければ6カ月後および12カ月後に内視鏡検査を行い、再発の有無を確認した。

### 成 績

#### 1. 症例の内訳および取り扱い（図1）

総症例157例のうち、胃・十二指腸併存潰瘍例（5例）、治癒未確認で維持療法へ移行した症例（1例）、服薬不良例（9例）、移行後に内視鏡検査を実施できなかった症例（33例）の計48例については解析から除外し、109例で検討を行った。109例の内訳は、胃潰瘍78例（半量群38例、常用量群40例）、十二指腸潰瘍31例（半量群9例、常用量群22例）であった。

なお、今回の検討では、副作用（臨床検査値の異常を含む）と思われるものは認めなかった。

#### 2. 背景因子（表1）

半量群と常用量群の背景因子の比較では、胃潰瘍の年齢および入院・外来の項目で、半量群に若年者（39歳以下）および外来患者が多く有意差を認めた

1) 国立精神・神経センター国府台病院消化器科

2) 順天堂大学浦安病院内科

3) 東京歯科大学市川総合病院内科

4) 東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

5) 谷津保健病院消化器内科

\*: 代表世話人、論文執筆者



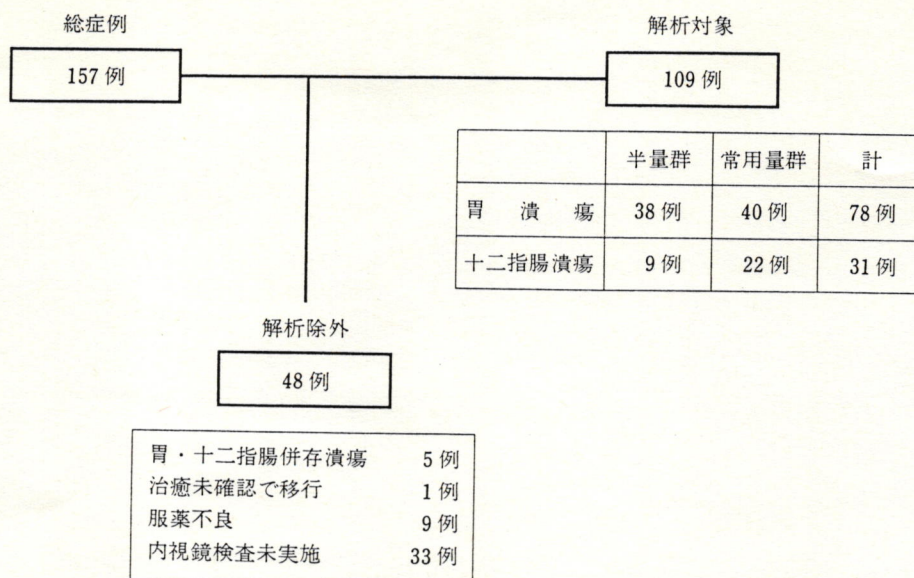


図1 症例の内訳および取り扱い

が、潰瘍歴、喫煙、治療前および治癒時のステージなど、その他の項目では両群間で偏りは認められなかった。

### 3. 累積再発率 (表2 および図2)

累積再発率は Kaplan-Meier 法を用いて解析を行い、群間比較には generalized Wilcoxon 検定を用いた。

6 カ月および 12 カ月の累積再発率は、胃潰瘍では半量群が 10.1% および 52.4% であり、常用量群が 14.1% および 30.5% であった。また、十二指腸潰瘍では半量群が 12.5% および 41.7% であり、常用量群が 4.6% および 34.9% であった。胃潰瘍および十二指腸潰瘍ともに両群間に有意差は認められなかった。

## 考 察

1980 年代のはじめに本邦で H<sub>2</sub> ブロッカーが登場し、潰瘍治療は飛躍的な進歩を遂げた。さらに 1990 年代に入り、PPI の登場により、潰瘍をより速やかに治癒させることが可能となった<sup>1)~5)</sup>。しかし一方では、PPI の投与期間制限の問題や、投与後の再発および維持療法のあり方など、未解決な問題も多く残されている。また近年、*Helicobacter pylori* の除菌により再発を防止できるという成績が欧米を中心に数多く報告され<sup>6)~8)</sup>、あらたな問題として本邦でも種々の検討が行われているのが現状である。

今回われわれは、PPI (オメプラゾール) 投与後の

維持療法を検討する目的で、H<sub>2</sub> ブロッカーの半量投与または常用量投与を 12 カ月間行い、その再発率を比較した。今回、H<sub>2</sub> ブロッカーとして本邦で開発されたロキサチジンを用いたが、ロキサチジンは既報<sup>9)</sup>のごとく全国規模の研究により、初期治療の有効性や維持療法における再発防止効果が確認されている。また、海外ではラニチジンとの二重盲検比較試験が行われており、治癒率や症状消失率など、同等の効果を示すことが報告されている<sup>10)11)</sup>。さらに、ロキサチジンは胃酸分泌抑制作用のみならず、胃粘液の分泌・合成促進作用をも有することが確認され、その治療効果には攻撃因子と防御因子とに対する両作用が関与することが示唆されている<sup>12)13)</sup>。

PPI 投与後の再発や維持療法に関する報告<sup>14)~18)</sup>は、本邦ではそれほど多くはないが、これらをみる限り H<sub>2</sub> ブロッカー投与後と比べて再発率が高くなるということはなさそうである。今回われわれは H<sub>2</sub> ブロッカーの半量投与と常用量投与の比較検討を行ったが、同じような検討はあまり行われていない。芦田ら<sup>17)</sup>は、PPI 投与後に H<sub>2</sub> ブロッカー (ラニチジン) の半量を 8 カ月投与した群と、常用量を 2 カ月投与した後に半量を 6 カ月投与した群とを比較し、再発率に差がなかったことから、PPI 投与後も H<sub>2</sub> ブロッカーの漸減療法を経ずに半量投与が至適であると結論している。また、三輪ら<sup>19)</sup>の検討は、潰瘍の初期治療薬剤が PPI ではなく H<sub>2</sub> ブロッカー (ラニチジン) であるが、H<sub>2</sub> ブロッカーで治癒した後に半



表1 背景因子

		胃潰瘍			十二指腸潰瘍		
層 別	項 目	半 量 群	常用量群	検 定	半 量 群	常用量群	検 定
				$\chi^2$ -test			$\chi^2$ -test
年 齢	～ 39 歳	11 (28.9)	3 ( 7.5)	p<0.05	3 ( 33.3)	7 ( 31.8)	N. S.
	40 ～ 59 歳	17 (44.7)	22 (55.0)		4 ( 44.4)	14 ( 63.6)	
	60 歳 ～	10 (26.3)	15 (37.5)		2 ( 22.2)	1 ( 4.5)	
性 別	男	22 (57.9)	27 (67.5)	N. S.	5 ( 55.6)	13 ( 59.1)	N. S.
	女	16 (42.1)	13 (32.5)		4 ( 44.4)	9 ( 40.9)	
入院・外来	入 院	1 ( 2.6)	5 (12.5)	p<0.05	2 ( 22.2)	5 ( 22.7)	N. S.
	外 来	32 (84.2)	24 (60.0)		6 ( 66.7)	15 ( 68.2)	
	入 二 外	5 (13.2)	11 (27.5)		1 ( 11.1)	2 ( 9.1)	
難 治 性	難 治 性	3 ( 7.9)	3 ( 7.5)	N. S.	0	0	—
	そ の 他	35 (92.1)	37 (92.5)		9 (100 )	22 (100 )	
潰 瘍 歴	初 発	19 (50.0)	19 (47.5)	N. S.	3 ( 33.3)	9 ( 40.9)	N. S.
	再 発	11 (28.9)	17 (42.5)		5 ( 55.6)	7 ( 31.8)	
	不 明	8 (21.1)	4 (10.0)		1 ( 11.1)	6 ( 27.3)	
既 往 歴	無 有	29 (76.3)	35 (87.5)	N. S.	8 ( 88.9)	17 ( 77.3)	N. S.
		9 (23.7)	5 (12.5)		1 ( 11.1)	5 ( 22.7)	
合 併 症	無 有	33 (86.8)	32 (80.0)	N. S.	7 ( 77.8)	20 ( 90.9)	N. S.
		5 (13.2)	8 (20.0)		2 ( 22.2)	2 ( 9.1)	
タ バ コ	すわないう	18 (47.4)	19 (47.5)	N. S.	5 ( 55.6)	13 ( 59.1)	N. S.
	す う	20 (52.6)	21 (52.5)		4 ( 44.4)	9 ( 40.9)	
アルコール	のまない	16 (42.1)	17 (42.5)	N. S.	6 ( 66.7)	13 ( 59.1)	N. S.
	少しのむ	18 (47.4)	22 (55.0)		3 ( 33.3)	6 ( 27.3)	
	よくのむ	4 (10.5)	1 ( 2.5)		0	3 (13.6)	
治 療 前 ス テ ー ジ	A <sub>1</sub>	20 (52.6)	23 (57.5)	N. S.	3 ( 33.3)	4 ( 18.2)	N. S.
	A <sub>2</sub>	16 (42.1)	15 (37.5)		6 ( 66.7)	16 ( 72.7)	
	H <sub>1</sub>	2 ( 5.3)	2 ( 5.0)		0	2 ( 9.1)	
部 位	体 上 部	3 ( 7.9)	6 (15.0)	N. S.	—		
	体 中 部	8 (21.1)	8 (20.0)				
	体 下 部	5 (13.2)	7 (17.5)				
	胃 角 部	17 (44.7)	16 (40.0)				
	前 庭 部	5 (13.2)	1 ( 2.5)				
	幽 門 部	0	2 ( 5.0)				
	球 部	—			9 (100 )	22 (100 )	—
大 小 前 後	彎 彎	0	1 ( 2.5)	N. S.	1 ( 11.1)	3 ( 13.6)	N. S.
	壁 壁	15 (39.5)	24 (60.0)		1 ( 11.1)	2 ( 9.1)	
		5 (13.2)	3 ( 7.5)		6 ( 66.7)	16 ( 72.7)	
		18 (47.4)	12 (30.0)		1 ( 11.1)	1 ( 4.5)	
数	単 発	26 (68.4)	32 (80.0)	N. S.	5 ( 55.6)	13 ( 59.1)	N. S.
	多 発	12 (31.6)	8 (20.0)		4 ( 44.4)	9 ( 40.9)	
形	円	14 (36.8)	18 (45.0)	N. S.	4 ( 44.4)	15 ( 68.2)	N. S.
	橢 円	19 (50.0)	19 (47.5)		3 ( 33.3)	6 ( 27.3)	
	そ の 他	5 (13.2)	3 ( 7.5)		2 ( 22.2)	1 ( 4.5)	
治 癒 時 ス テ ー ジ	S <sub>1</sub>	36 (94.7)	39 (97.5)	N. S.	6 ( 66.7)	19 ( 86.4)	N. S.
	S <sub>2</sub>	2 ( 5.3)	1 ( 2.5)		3 ( 33.3)	3 ( 13.6)	

( ) : %



表2 Kaplan-Meier法による累積再発率

	胃 潰 瘍		十 二 指 腸 潰 瘍	
	半 量 群	常用量群	半 量 群	常用量群
観 察 例 数	38	40	9	22
6 カ 月	10.1%	14.1%	12.5%	4.6%
12 カ 月	52.4%	30.5%	41.7%	34.9%
generalized Wilcoxon 検定	N. S.		N. S.	

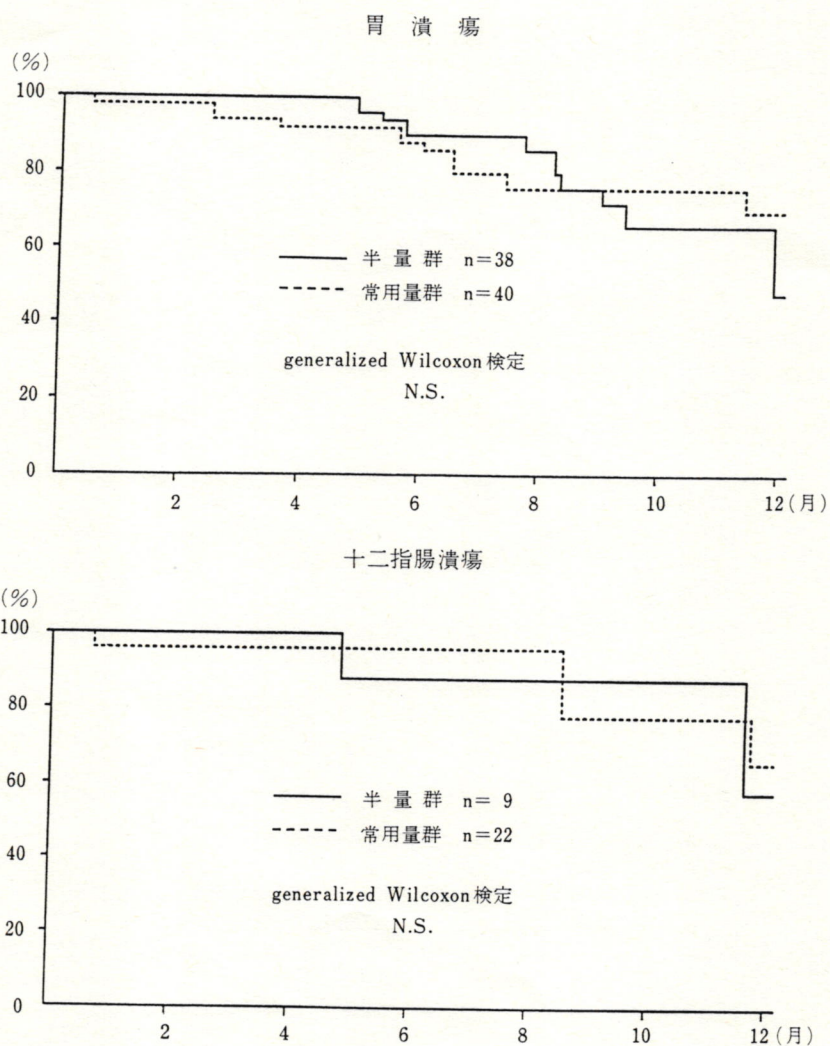


図2 Kaplan-Meier法による累積非再発率

量投与と常用量投与を行い、それらの再発率には差がないことを報告している。今回のわれわれの検討でも  $H_2$  ブロッカーの半量投与と常用量投与で再発率に差はみられず、これらの報告と同じ結果であった。なお、今回の検討で半量群と常用量群の背景因子の一部（胃潰瘍の年齢および入院・外来）に偏り

がみられたが、これらについては各項目ごとに再発率を算出し群内および群間比較した結果、いずれも有意差を認めなかったことから、これらの背景因子の偏りは全体の再発率の比較には影響していないと考えられた。

以上のことから、PPI 投与後の維持療法として



H<sub>2</sub>ブロッカーを使用する場合には、基本的には消化性潰瘍に対する用量の半量でよいと考えられる。

### ま と め

PPI(オメプラゾール)により治癒した消化性潰瘍を対象として、H<sub>2</sub>ブロッカー(ロキサチジン)の半量または常用量の維持療法を12カ月間行い、再発率について比較検討し、以下の結論を得た。

1) 胃潰瘍78例の6カ月および12カ月の累積再発率は、半量群が10.1%および52.4%、常用量群が14.1%および30.5%であり、両群間に有意差は認められなかった。

2) 十二指腸潰瘍31例の6カ月および12カ月の累積再発率は、半量群が12.5%および41.7%、常用量群が4.6%および34.9%であり、両群間に有意差は認められなかった。

以上より、PPI投与後の維持療法については、H<sub>2</sub>ブロッカーの段階的減量法を行う必要性はなく、消化性潰瘍に対する用量の半量でよいと結論できる。

### 文 献

- 1) 三好秋馬, 他: Omeprazoleの胃潰瘍に対する臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法によるFamotidineとの比較—. 薬理と治療, 16 (Suppl. 3): 543~561, 1988.
- 2) 三好秋馬, 他: Omeprazoleの十二指腸潰瘍に対する臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法によるFamotidineとの比較—. 薬理と治療, 16 (Suppl. 3): 563~582, 1988.
- 3) 竹本忠良, 他: 胃潰瘍に対するLansoprazole (AG-1749)の臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法によるFamotidineとの比較—. 臨床成人病, 21: 327~345, 1991.
- 4) 竹本忠良, 他: 十二指腸潰瘍に対するLansoprazole (AG-1749)の臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法によるFamotidineとの比較—. 臨床成人病, 21: 613~631, 1991.
- 5) 藤野信之: プロトンポンプ阻害剤ランソプラゾールの消化性潰瘍に対する治癒到達時期の検討. 診療と新薬, 32: 197~204, 1995.
- 6) Rauws, E. A. J., et al: Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet, 335: 1233~1235, 1990.

- 7) George, L. L., et al: Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. Med. J. Aust., 153: 145~149, 1990.
- 8) Hentschel, E., et al: Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. N. Engl. J. Med., 328: 308~312, 1993.
- 9) 三好秋馬, 他: 消化性潰瘍に対する塩酸ロキサチジンアセタートの初期治療および維持療法の有用性に関する検討—アルタット研究会・全国多施設共同研究—第1報: 総括的統計による観察成績. 臨床医薬, 12: 903~944, 1996.
- 10) Brandstätter, G., et al: A multicenter, randomized, double-blind comparison of roxatidine with ranitidine in the treatment of patients with uncomplicated benign gastric ulcer disease. Clin. Ther., 17: 467~478, 1995.
- 11) Fock, K. M., et al: Roxatidine versus ranitidine in the treatment of duodenal ulcers: A randomized double-blind controlled multicentre study in Singapore. J. Gastroenterol. Hepatol., 10: 379~382, 1995.
- 12) Takahashi, S., et al: A histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist, roxatidine, stimulates mucus secretion and synthesis by cultured rabbit gastric mucosal cells. J. Physiol. Pharmacol., 46: 503~511, 1995.
- 13) 岡部 進, 他: H<sub>2</sub>-受容体拮抗薬ロキサチジンの胃粘液分泌に対する促進作用. Pharma Medica, 14: 139~142, 1996.
- 14) 三好秋馬, 他: Omeprazoleによる胃潰瘍および十二指腸潰瘍治癒症例の再発に関する検討—二重盲検比較試験終了後1年間の再発調査—. 薬理と治療, 19: 2789~2806, 1991.
- 15) 塚本純久, 他: プロトンポンプ阻害剤治療にて治癒した消化性潰瘍例の予後—2年間の追跡例を中心に—. 臨床と研究, 69: 253~257, 1992.
- 16) 谷内 昭, 他: Omeprazole (オメプラール®)の潰瘍治療効果—酸分泌抑制剤による消化性潰瘍の長期管理—. 臨床と研究, 71: 2148~2162, 1994.
- 17) 芦田 潔, 他: プロトンポンプ阻害剤治療後のH<sub>2</sub>受容体拮抗剤の投与法別の再発予防効果に関する検討. 臨床成人病, 24: 1489~1495, 1994.
- 18) 高瀬幸次郎, 他: 消化性潰瘍(胃潰瘍・十二指腸潰瘍)におけるランソプラゾールの治療効果および再発率についての検討. 医学と薬学, 35: 803~814, 1996.
- 19) 三輪 剛, 他: H<sub>2</sub>-blocker(ranitidine)による消化性潰瘍治癒後の再発抑制探索試験—Ranitidine療法研究会—. 臨床と研究, 71: 2728~2736, 1994.