

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (1983.07) 3巻臨時増刊:1192～1200.

抗潰瘍剤E-0671の臨床効果
—胃潰瘍・十二指腸潰瘍での効力比較—

八百坂透、開田博之、近間敏治、石 昌事、堀田彰一、塚
越洋元、須賀俊博、三和公明、村島義男

研究報告

抗潰瘍剤 E-0671 の臨床効果

——胃潰瘍・十二指腸潰瘍での効力比較——

八百坂 透 開田 博之 近間 敏治
石 昌事 堀田 彰一 塚越 洋元
須賀 俊博 三和 公明 村島 義男*

はじめに

潰瘍の治療において、従来は酸分泌の抑制が重視されてきた。これは、酸分泌を抑制する薬剤が多く開発されたことに裏うちされている。すなわち、制酸剤、抗コリン剤から H₂レセプターブロッカーに至る薬剤群が開発されてきたことである。

これに対し、防禦因子を強化する薬剤は必ずしも臨床上満足できるものは多くない。その背景には、防禦因子の実体が何であるかの究明が遅れていたことに加えて、その重要な因子であろうと思われる糖蛋白などの定量が煩雑であったことが考えられる。近年、粘膜防禦機構に関する研究の発展から、粘液成分としての糖蛋白（グリコプロテイン）の存在が重視されつつある。

今回我々は、粘液ムコ物質の代謝改善作用をもつ薬剤¹⁾ E-0671 (Tetraprenylacetone) の臨床効果について検討し、とくに、胃潰瘍と十二指腸潰瘍での効果の違いを検討する機会を得たので報告する。

対 象

対象としたのは、昭和55年4月より56年4月に至る1年間に当院を訪れた患者22例である。対象患者を選択するにあたっては、年齢、性別、入院・外来、潰瘍の数、部位、形、大きさ、潰瘍歴、併存疾患などについて特に制限は設けることをせず、内視鏡検査によって、潰瘍のステージが A₁~H₁ のものとした。

患者の背景を表1に示す。年齢では、胃潰瘍は40歳以上が多いのに対し、十二指腸潰瘍では20~40歳が最も多かった。大きさでは、胃潰瘍では5mm以下のものから21mm以上のものまであったのに対し、十二指腸潰瘍では10mm以下であった。

試験方法

試験薬剤として、E-0671の10%顆粒を使用し、1包500mg中にTPAを50mg含有する分包を用意して、1回1包1日3回（朝、昼、夕食後）に投与することとした。

投与期間は原則として8週間とし、8週以前に治癒した場合には投薬を中止し、終了してよいこととした。

併用薬はなるべく用いず、単独投与による治療効果をみることにしたが、併存疾患の治療あるいは、疼痛を強く訴える患者に対して、最小

* T. Yaosaka, H. Kaida, T. Chikama, S. Ishi, S. Hotta, H. Tsukakoshi, T. Suga, K. Miwa, Y. Murashima: 札幌厚生病院消化器科

表1 患者背景

項 目		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	計
年 齢	～ 20歳	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	21 ～ 40	2(16.6)	6(60.0)	8(36.4) ¹⁾
	41 ～ 60	5(41.7)	3(30.0)	8(36.4)
	60 ～	5(41.7)	1(10.0)	6(27.2)
性	男	8(66.7)	9(90.0)	17(72.3)
	女	4(33.3)	1(10.0)	5(22.7)
入 院・ 外 来	入 院	6(50.0)	5(50.0)	11(50.0)
	外 来	6(50.0)	5(50.0)	11(50.0)
数	単 発	12(100.0)	8(80.0)	20(90.9)
	多 発	0(0.0)	2(20.0)	2 (9.1)
部 位	胃 体 部	9(75.0)	—	9(40.9)
	胃 角 部	2(16.7)	—	2(9.1)
	前 庭 部	1(8.3)	—	1(4.5)
	十二脂腸	—	10(100.0)	10(45.5)
形	円 形	11(91.7)	8(80.0)	19(86.4)
	不 整 形	1(8.3)	1(10.0)	2(9.1)
	線 状	0(0.0)	1(10.0)	1(4.5)
大 き さ*	～ 5 mm	3(25.0)	1(10.0)	4(18.2)
	6 ～ 10	2(16.7)	7(70.0)	9(40.9)
	11 ～ 20	4(33.3)	0(0.0)	4(18.2) ²⁾
	21 ～	2(16.7)	0(0.0)	2(9.1)
潰瘍歴	初 発	6(50.0)	7(70.0)	13(59.1)
	再 発	6(50.0)	3(30.0)	9(40.9)
併存疾患	あ り	1(8.3)	1(10.0)	2(9.1)
	な し	11(91.7)	9(90.0)	20(90.9)

* 胃潰瘍1例, 十二指腸潰瘍2例は大きさ測定せず

1) U-Test P<0.05 2) χ^2 -Test P<0.05

限の薬剤の短期間併用はやむをえないものとした。

試験期間中の検査としては、原則として4週間ごとに内視鏡検査を行ない、潰瘍のステージを判定することとした。

自覚症状としては、心窩部痛、悪心、嘔吐、膨満感、食欲不振、胸やけ、げっぷ、便秘、下痢の各項目について、1, 2, 4, 6, 8週でチェックすることとし、消失までの日数の算出も試みた。

臨床検査は、血液、血液生化学、尿検査を行ない、Hb, RBC, WBC, 総コレステロール、

表2 判定基準

著 効	有 効	無 効	悪 化	判定不能
S ₁	H ₂	A ₁ H ₁	悪化した もの	D.O など

A/G, GOT, GPT, 血清 Na⁺, K⁺, Cl⁻, 尿中蛋白, 尿糖の検査を必須項目とした。

判 定

内視鏡による効果判定は表2の分類に基づき判定することとした。

自覚症状は、症状の強さを4段階に分け経時的に経過を観察し、最終的效果判定は、著効、有効、無効、悪化、判定不能の5段階判定を行なった。

内視鏡検査と自覚症状の判定をもとに、総合的な効果判定を行ない、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能の6段階判定を行なった。

総合判定に、臨床検査成績と副作用の発見の有無などをあわせ、有用性判定を行ない、極めて有用、かなり有用、やや有用、有用性なし、有害、判定不能の6段階判定を行なった。

結 果

胃潰瘍12例, 十二指腸潰瘍10例を表3に示す。

内視鏡による効果判定の結果を表4に示す。著効例は胃潰瘍9例(75.0%), 十二指腸潰瘍7例(70.0%)で、統計上差はなかったが、胃潰瘍群で不変1例と自覚症状が改善しないため他剤に変更し判定不能となった1例があったのに対し、十二指腸潰瘍群では、不変2例であった。この内訳として、4週以降の経時的内視鏡病期を表5に、累積治癒率を図1, 2に示す。胃潰瘍の累積治癒率は、4週で33.3%, 6週で58.3%, 8週で75.0%であり、十二指腸潰瘍では4週で40%, 6週で50%となり、8週で60%であった。

自覚症状の効果判定の結果を表6に示す。胃潰瘍, 十二指腸潰瘍ともに、著効例は3例であった。一方、胃潰瘍で悪化が1例あったのに対し、十二指腸潰瘍群では無効が2例あった。な

表3 症例一覧表

症例 No	入院 ・ 外来	年齢 (歳)	性別	投薬 方法	投薬 期間 (週)	併用薬剤	潰瘍歴	部位	大きさ (mm) 数	病		
										前	4 W	6 W
1	入院	33	♂	1×3	6	なし	再発 (2回目)	胃体	22×8 1	A ₂	H ₂	S ₁
2	入院	64	♀	1×3	8	増血剤	再発 (3回目)	胃体	21×18 1	A ₁	H ₂	H ₂
3	外来	52	♂	1×3	6	なし	初発	胃角	10×10 1	A ₂		H ₂
4	入院	72	♂	1×3	8	なし	初発	前庭	1	A ₁		H ₂
5	外来	52	♂	1×3	4	なし	初発	胃体	10×10 1	A ₂	S ₂	
6	外来	56	♂	1×3	4	なし	再発 (2回目)	胃体	3×3 1	H ₁	S ₁	
7	外来	68	♀	1×3	6	なし	初発	胃体	14×9 1	A ₁		S ₁
8	外来	21	♂	1×3	6	なし	初発	胃体	12×10 1	A ₂	H ₂	S ₁
9	入院	66	♀	1×3	8	なし	再発 (2回目)	胃体	20×10 1	A ₂	H ₁	H ₂
10	入院	49	♂	1×3	4	なし	初発	胃角	5×4 1	H ₁	S ₁	
11	入院	68	♀	1×3	1	なし	再発	胃体	20×20 1	A ₂	S ₁	
12	外来	52	♂	1×3	2	なし	再発 (3回目)	胃体	5×5 1	A ₂		

* 1:著効(S₁, S₂), 2:有効(1/2以上), 3:不変, 4:悪化, 5:判定不能,

** 1:著効, 2:有効, 3:無効, 4:悪化, 5:判定不能

*** 1:著明改善, 2:中等度改善, 3:軽度改善, 4:不変, 5:悪化, 6:判定不能

**** 1:極めて有用, 2:かなり有用, 3:やや有用, 4:有用性なし, 5:有害, 6:判定不能

表4 内視鏡効果判定

	著効	有効	無効	悪化	判定不能	計	S	H ₂	H ₁	A ₂	A ₁	計
胃潰瘍	9 (75)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0)	1 (8.3)	12	9 (75)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0)	1 (8.3)	12
十二指腸潰瘍	6 (60)	2 (20)	2 (20)	0 (0)	0 (0)	10	5 (50)	3 (20)	0 (30)	2 (20)	0 (0)	10

(胃潰瘍)

期		内視鏡所見		X線・ 内視鏡 判定*	自覚症状		臨床検査 異常 副作用	総合 判定 ***	有用性 判定 ****	担当医のコメント等
8W	10W	前	後		主訴	判定**				
H ₁				1	心窩部痛	1	なし	1	1	
				3	心窩部痛 便秘	4	なし	5	4	
				2	なし		なし	2	2	
S ₁				1	心窩部痛	1	なし	1	1	
				1	なし		なし	1	1	
				1	心窩部痛	2	なし	2	2	
S ₁				1	心窩部痛 胸やけ げっぷ	2	なし	1	2	
				1	心窩部痛	2	なし	1	1	
				1	心窩部痛	2	なし	1	1	
				1	心窩部痛 食欲不振	2	なし	1	1	
				1	心窩部痛	1	なし	1	1	
				5	心窩部痛	5	なし	6	6	

表5 週別内視鏡病期

	(胃潰瘍)						(十二指腸潰瘍)					
	S	H ₂	H ₁	A ₂	A ₁	計	S	H ₂	H ₁	A ₂	A ₁	計
Pre	0	0	2	7	3	12	0	0	2	3	5	10
4W	4	3	1	0	0	8	4	1	0	2	0	7
6W	3	3	0	0	0	6	1	2	0	2	0	5
8W	2	0	1	0	0	3	1	2	0	1	0	4

表3 症例一覧表

症例 No	入院 外来	年齢 (歳)	性別	投薬 方法	投薬 期間 (週)	併用薬剤	潰瘍歴	部位	大きさ (mm) 数	病		
										前	4W	6W
1	入院	61	♂	1×3	4	なし	初発	十二指腸	5×5 1	H ₁	S ₁	
2	入院	57	♂	1×3	6	なし	初発	十二指腸	6×5 1	A ₁		
3	外来	43	♂	1×3	4	なし	初発	十二指腸	6×5 2	A ₂	H ₂	
4	外来	27	♂	1×3	8	なし	再発 (2回目)	十二指腸	10×10 1	A ₁	A ₂	A ₂
5	入院	28	♂	1×3	6	なし	再発 (2回目)	十二指腸	10×10 1	A ₁	A ₂	S ₁
6	外来	44	♀	1×3	6	ブチルパン	再発 (2回目)	十二指腸	9×8 2	A ₁		A ₂
7	入院	34	♂	1×3	8	コリオパン ストロカイン	再発 (3回目)	十二指腸	1	A ₁		H ₂
8	入院	37	♂	1×3	4	なし	再発 (3回目)	十二指腸	7×5 1	H ₁	S ₁	
9	外来	24	♂	1×3	4	なし	再発 (1回目)	十二指腸	1	A ₂	S ₁	
10	外来	30	♂	1×3	4	ストロカイン コリオパン	再発 (2回目)	十二指腸	7×5 1	A ₂	S ₁	

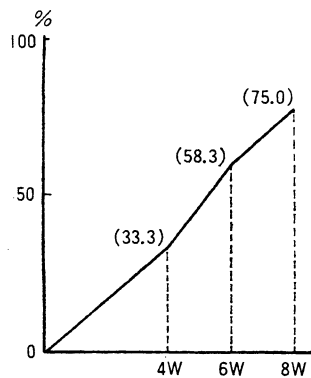


図1 累積治癒率(胃潰瘍)

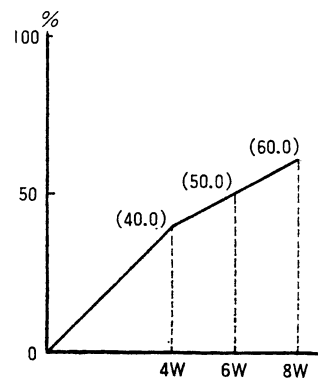


図2 累積治癒率(十二指腸潰瘍)

(十二指腸潰瘍)

期		内視鏡所見		X線・ 内視鏡 判定	自覚症状		臨床検査 異常 副作用	総合 判定	有用性 判定	担当医のコメント等
8W	10W	前	後		主訴	判定				
S ₂				1	膨満感 食欲不振	2	なし	2	2	
				1	心窩部痛 食欲不振	2	なし	1	1	
				2	心窩部痛	2	なし	2	2	
A ₂				3	心窩部痛	3	なし	4	4	効果なく処方変更
				1	心窩部痛	1	なし	1	1	
H ₂				3	心窩部痛	3	なし	4	4	効果なし
				2	心窩部痛 げっぷ	2	なし	2	2	
				1	心窩部痛 胸やけ	1	なし	1	1	
				1	心窩部痛	1	なし	1	1	
				1	心窩部痛 悪心	2	なし	1	1	

表6 自覚症状

	著効	有効	無効	悪化	計
胃潰瘍	3(33)	5(56)	0(0)	1(11)	9*
十二指腸潰瘍	3(30)	5(50)	2(20)	0(0)	10

* 3例は投与前より自覚症状なし

表7 総合判定

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計
胃潰瘍	8(66.7)	2(16.7)	0(0)	0(0)	1(8.3)	1(8.3)	12
十二指腸潰瘍	5(50)	3(30)	0(0)	2(20)	0(0)	0(0)	10

表8 臨床検査成績

検査項目		検査週		4 週		8 週	
		例	平均±SD	例	平均±SD	例	平均±SD
血液	Hb (g/dl)	22	14.8±2.73	15	14.6±2.72	6	12.5±1.49
	RBC (/mm ³)	22	445±73.9	15	443±73.7	6	379±40.6
	WBC (/mm ³)	22	5950±1016	15	5887±1221	6	5317±823
肝機能	総コレステロール	21	197±29.2	13	195±32.3	5	220±34.9
	A/G	17	1.43±0.25	13	1.40±0.17	6	1.37±0.18
	GOT	22	19.5±4.60	15	20.5±5.15	6	19±7.10
	GPT	22	17.0±8.13	15	19.2±8.09	6	19±10.7
電解質	Na ⁺	19	142±3.06	14	141±3.53	6	143±2.23
	K ⁺	19	4.27±0.40	14	4.26±0.48	6	4.23±0.34
	Cl ⁻	19	105.0±3.31	13	104.7±5.22	6	108.4±1.77
尿	蛋白質	22	(-)18, (±)4	14	(-)14	6	(-)6
	糖	22	(-)21, (±)1	14	(-)14	6	(-)6

表9 有用性判定

	極めて有用	かなり有用	やや有用	有用性なし	有害	判定不能	計
胃潰瘍	7(58.3)	3(25)	0(0)	1(8.3)	0(0)	1(8.3)	12
十二指腸潰瘍	6(60)	2(20)	0(0)	2(20)	0(0)	0(0)	10

お、胃潰瘍において投薬開始前より症状がなかった症例は3例であった。

総合判定の結果を表7に示す。著明改善は胃潰瘍群8例(66.7%)、十二指腸潰瘍群5例(50.0%)と胃潰瘍群での効果が高い結果が得られたが、その差は統計上有意ではなかった。

胃潰瘍群では潰瘍が治癒せず遷延化したため、自覚症状が改善しなかった例が1例、十二指腸潰瘍群では、潰瘍、自覚症状のいずれも改善しないため、中止されたものが2例であった。

副作用・臨床検査成績

副作用は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともに認められず、臨床検査の成績も、異常を認めなかった。

臨床検査の成績を表8に示す。臨床検査値に異常を示した例はなく、投与薬剤に起因すると考えられる変動も認められなかった。

有用性判定

有用性判定の結果を表9に示す。極めて有用

は胃潰瘍7例(58.3%)、十二指腸潰瘍6例(60%)であり、かなり有用以上の例数はそれぞれ10例(83.3%)、8例(80%)であった。

考察

村上ら²⁾は、E-0671の抗潰瘍作用について検討を加え、各種実験潰瘍に有効であり、ゲファルネート、スルピリド、カルベノキソロンと比較して、幅広い抗潰瘍活性と、より強い抗潰瘍作用を有する薬剤であることを報告している。

その作用機序は、ヘキソーサミンを指標として検討した時、粘液の分泌低下を改善¹⁾することによるもので、胃酸分泌にはほとんど影響しないとされている。これらのことから、E-0671は粘膜の防禦能を改善することにより、抗潰瘍作用を発揮するものと考えられる。

近年、H₂レセプターブロッカーを中心とする強力な酸分泌抑制作用をもつ薬剤が開発され、攻撃因子を抑制する薬剤は数多く開発されているが、その一方で酸分泌の少ない潰瘍患者の存

表10 入院・外来と効果

入・外	部 位	著 効	有 効	無 効	悪 化	判定不能	計
入 院	胃	5	0	1	0	0	6
	十二指腸	4	1	0	0	0	5
外 来	胃	4	1	0	0	1	6
	十二指腸	2	1	2	0	0	5

在と、強力に酸分泌を抑制後の高ガストリン血症³⁾、および投薬中止後に現われる再発の増大など⁴⁾ 新たな問題が指摘されている。

潰瘍の発生、治癒、再発に関与する因子としては、性、年齢、環境、潰瘍の大きさなど多くの因子が考え得るが、結局胃粘膜局所で攻撃因子が粘膜の抵抗性を上回った状態として把握できるとすれば、攻撃因子への対策と同様、あるいはそれ以上に粘膜防禦能の強化が望まれるわけである。

特に消化性潰瘍のうち十二指腸潰瘍では正常人に比べ胃酸分泌が亢進しており、逆に胃潰瘍では正常人と同じか、むしろ低い患者も多いとされている。E-0671 は胃酸分泌に特に関与することなく粘膜防禦能を高めて抗潰瘍作用を示すとされており、胃・十二指腸潰瘍に対して効果に差が認められるかどうか興味深いものがあった。

今回の治験で、対象として選択した患者は22例で、うち胃潰瘍12例、十二指腸潰瘍10例であった。患者の背景についてみると、年齢分布と大きさの分布に有意な差があり、十二指腸潰瘍例では20～40歳代に集中し大きさが6～10mmに集中している。年齢については、増田ら⁵⁾ が指摘しているように、十二指腸潰瘍では30歳代が多く、胃潰瘍は40～50歳代が多いとする報告に一致している。

本治験では、内視鏡検査による潰瘍の推移を中心に検討を行なったが、ほぼ2週間ごとの検査を行ない、最終的に治癒した症例は胃潰瘍9例(75%)、十二指腸潰瘍6例(60%)で胃潰瘍の治癒率が高かったが統計上有意な差はなかった。週別の治癒率では、4週で十二指腸潰瘍の治癒率が優ったが、6週、8週では胃潰瘍の

治癒率が優っている。これは、十二指腸潰瘍の治癒は胃潰瘍より早い経過を辿ることを示唆しているものと考えられる。また、十二指腸潰瘍の治癒率の伸びが後期になって鈍化するのに対し、胃潰瘍では8週まで直線的に上昇することから、E-0671 の治癒促進効果はより胃潰瘍においてすぐれていることを示すものと推定された。

自覚症状の有効率では、胃潰瘍89%、十二指腸潰瘍80%、と両者差がなかった。一方、無効ないし悪化した症例も胃潰瘍11%、十二指腸潰瘍20%と特に差異は認められなかった。

入院と外来での効果(表10)をみると、両潰瘍とも入院と外来の比率が50%ずつであったが、潰瘍の治癒率では、両薬剤ともに、入院のほうが治癒率が高かった。この点も他の抗潰瘍剤の治験成績と同じ傾向を示している。

E-0671 投与による副作用は全くなく、臨床検査成績も異常は認められず、投与前に比較して有意な増減はなかった。したがって、E-0671 は安全性にすぐれた薬剤と考えられる。

有用性判定は、総合判定に副作用の有無を勘案した結果を反映したものであるが、副作用が全くなかったことから、有用性判定は総合判定と同等の成績となった。

以上より、E-0671 は胃潰瘍、十二指腸潰瘍の両者に対して有用な薬剤となり得ると考えられるが、森賀⁶⁾ もその考察で推定しているように、E-0671 の作用機序より考えられる通りに、今回の治験の結果においてもその治癒率が十二指腸潰瘍に比べ、胃潰瘍でより高く出ていることから、E-0671 は胃潰瘍により有効かつ有用な薬剤であると考えられる。

ま と め

1) 胃潰瘍12例と十二指腸潰瘍10例に対し、E-0671 (細粒)を 150mg/日投与し、内視鏡により治療効果を検討した。E-0671 の8週間投与により、内視鏡的治癒率はそれぞれ75%、60%であった。

2) 4週、6週、8週の累積治癒率では、胃潰瘍で33.3%、58.3%、75.0%、十二指腸潰瘍で40.0%、50.0%、60.0%と4週で十二指腸潰瘍の治癒率が高かったが、6週、8週では胃潰瘍のほうが高かった。

3) 自覚症状の改善度は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍とも同等であった。

4) E-0671 投与による副作用および臨床検査の異常はなかった。

以上、E-0671 は胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともに有用な薬剤と考えられるが、特に胃潰瘍の治療により有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 村上 学ほか：京府医大誌 90(6)：453, 1981
- 2) M. Murakami et al. : *Arzneim.-Forsch/Drug Res*, 31(1)：5, 799, 1981
- 3) Charles T. Richardson, et al. : *Gastroenterology*, 71：19, 1976
- 4) Dronfield, M. W. et al. : *Gut*, 20：528, 1979
- 5) 増田久之ほか：胃・十二指腸潰瘍のすべて(吉利和編) p.27, 南江堂, 東京, 1971
- 6) 森賀本幸ほか：臨床と研究 57(12)：315, 1980