

消化性潰瘍の治療 —薬物療法を中心に—

杉山 一 教¹⁾

はじめに

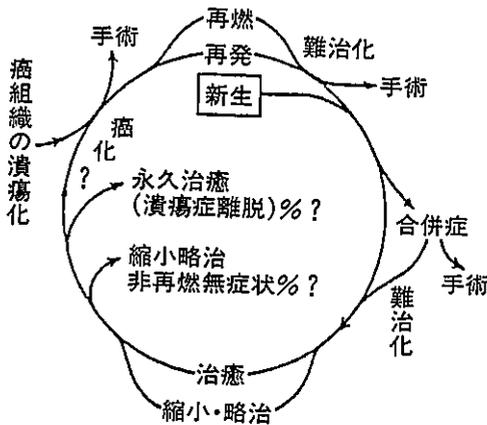
消化性胃・十二指腸潰瘍治療のねらいは 1) 症状の消失, 2) 潰瘍の早期治癒, 3) 合併症の防止, 4) 再発の防止, 5) 潰瘍症からの離脱にあり, 治療の評価もこれらの線にそって決定されるべきである。

本症の治療は薬物療法, 外科的療法さらに身心症的な立場から大きく三つに分けられる。ここでは薬物療法を中心に当院における治療成績ならびに文献的な知見をのべる。

I 潰瘍の成因と自然史

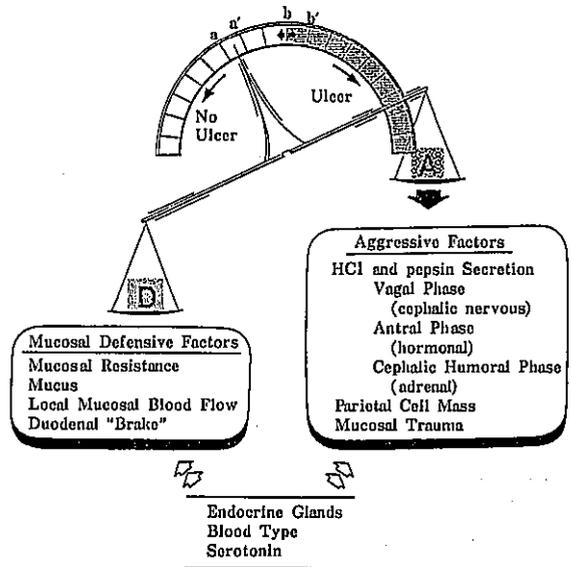
治療法を考える際、当然その疾患の成因や自然史を理解しなくてはならない。自然史については岡部¹⁾の模式図が簡明で理解しやすい(図1)。すなわち、潰瘍の新生、治癒、再発のサイクルのなかで、すべての消化性潰瘍のたどる運命が包括されている。このサイクルからの離脱が、難治化や

図1 胃潰瘍のnatural history (岡部, 1971)



出血、穿孔などの合併症による手術からでなく、いわゆる潰瘍症の永久治癒であってほしいのがわれわれ臨床医の夢である。成因については諸説があるが、最終的には no acid, no ulcer といわれる如く、酸、ペプシンに代表される攻撃因子と粘膜、粘液によって代表される防御因子とのバランスの乱れが原因であるとする Shay²⁾の Balance theory に集約されているのが現状である(図2)。これらをふまえて本症の薬物療法の現況をのべてみる。

図2 Etiology of peptic ulcer



II 攻撃因子と防御因子

近年、攻撃因子の酸分泌機序における壁細胞受容体に関する研究が進み、Grossman ら³⁾は壁細胞にはアセチルコリン、ヒスタミン及びガストリンに対する三つの受容体が独立して存在し、それぞれが単独で酸分泌刺激作用を有し、また一つの

¹⁾長岡中央総合病院内科

受容体が拮抗剤によりブロックされると他の受容体にも影響を及ぼし、その刺激を抑制すると報告している(図3)。

一方、防御因子の機構について粘膜炎抵抗、粘液、粘膜炎微少循環、さらに十二指腸ブレイキなど具体的な事項が判明した。

特にここ数年の間に登場した攻撃因子抑制剤のムスカリン受容体拮抗剤の pirenzepine (ガストロゼピン®) や H₂-blocker (タガメット®, ザンタック®, ガスター®) によって消化性潰瘍の治療は新時代をむかえたといえよう。現在では、これらの薬剤を無視しての治療はあり得ない。症状の消失、潰瘍早期治療の二点に関しては切れ味の鋭さは驚異的なものがあるが、一方使用経験が増すにつれ、いくつかの問題点も出てきた。その最大のものは服薬中止後の早期再発の問題で、中止後の acid rebound, acid recovery によるもの、胃粘膜の cytoprotection の中心的役割を果たす PGE₂ の低下⁴⁾、急速な治療による組織修復の歪み⁵⁾、血清ガストリン分泌の増加⁶⁾などが原因としてあげられている。そこであらためて防御因子強化剤の役割りがクローズアップされ、既知の効能に加えて新たな薬理作用がいろいろと検討され、治療薬の意義もたかまわってきている。

Ⅲ 潰瘍治療薬の分類

治療薬を大きく分けると表1の如く三つに大別される。さらに薬剤別に分類したのが表2、表3である。アンダーラインはわれわれが比較的多く用いている薬剤である。攻撃因子抑制剤の制酸剤は H₂-blocker の出現で影が薄くなり、抗ペプシン剤のスクラルファートは粘膜保護作用から防御因子強化剤としての評価が高くなっている。抗コリン剤は潰瘍治療薬として H₂-blocker の補助的併用剤としての用途しなくなったといわれている。抗ガストリン剤ではセクレチンの評価は高く、特に消化管出血例に著効を示す。選択的ム

図3 壁細胞内の受容体の機能的模式図 (Grossmanら, 1973)

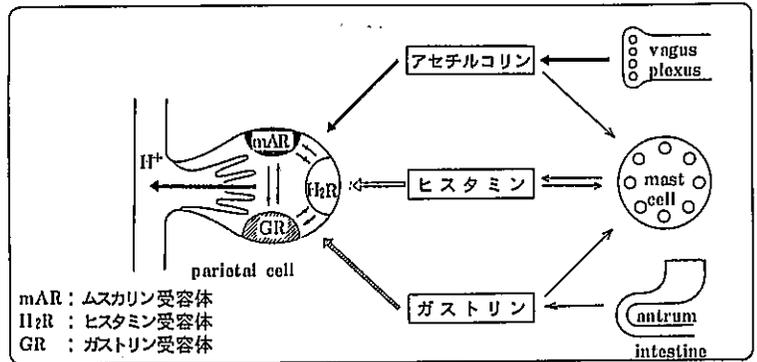


表1 抗潰瘍剤の分類

- | |
|--|
| <p>I. 攻撃因子対策</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 制酸剤 2. 抗コリン剤 3. ヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤 4. 抗ガストリン剤 5. セクレチン製剤 6. 粘膜表面麻酔剤 7. 抗ペプシン剤 <p>II. 防御因子対策</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 粘膜・病巣保護剤 (被覆・収斂・粘滑剤) 2. 組織修復促進剤 3. 組織血流改善剤 <p>III. 病因対策</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 鎮静剤 2. 抗うつ剤 |
|--|

スカリン受容体拮抗剤の pirenzepine については前述の如くで昭和56年9月から、H₂-blocker の cimetidine は昭和57年からわれわれの臨床の場に登場した。当初、この薬剤により消化性潰瘍の治療はほぼ完璧かとの印象があったが、現在は前述の如き欠点の問題となっている。

防御因子強化剤は主作用から(A)~(D)に分類したが、それぞれがオーバーラップする点も多い。スクラルファートは病巣保護剤に位置づけるのが新しい考え方である。水溶性アズレンは広く粘膜に接触し、炎症抑制、肉芽新生・組織修復促進作用を有するといわれ、また近年、ヘキソサミンとの関係も研究されている。組織修復促進剤に分類したアル

表 2 胃・十二指腸潰瘍治療薬

I. 攻撃因子抑制剤	
(A) 制酸剤	
(B) 抗ペプシン剤	蔗糖硫酸エステルアルミニウム・スクラル ファート (<u>アルサルミン</u>)
(C) 抗コリン剤	合成四級アルモニウム塩 臭化ブチルスコポラミン (ブスコパン), 臭化プロバンテリン (プロバンサイン, <u>メサフィリン*</u>), ヨウ化イソプロマイド (<u>マリジンM*</u>),
(D) 抗ガストリン剤	セクレチン (セクレパン), urogastron (ウガロン, ホルモガストロール), oxethazaine (ストロカイン*, ビストカ イン*), アスパロン
(E) 選択的ムスカリン受容体拮抗剤	<u>pirenzepine (ガストロゼピン)</u>
(F) H ₂ 受容体拮抗剤	<u>cimetidine (タガメット)</u> , <u>ranitidine</u> (<u>ザンタック</u>), <u>famotidine (ガスター)</u>

*配合剤, () 内は商品名

ジオキサは粘膜保護, 肉芽形成促進作用と共に最近ではPG増加作用, 抗ペプシン作用を有することが判明し, H₂-blocker との併用療法や維持療法に有用な薬剤である。先年発売された teprenon も糖蛋白合成作用による粘膜保護作用と同時にPG増加作用を有することから注目される薬剤と考える。新たに登場した prostaglandin E₂ は本来は胃粘膜の中に存在し, 細胞回転の促進または細胞破壊の防止にかかわっており, その作用は cytoprotection と表現され防御因子強化剤のなかでは最も期待される薬剤の一つである。微少循環改善剤のセトラキサートは粘膜内のペプシノーゲン活性化抑制作用と抗カリクレイン作用を有し, これまたPG増加作用がいられている。最も新しい薬剤であるクレボフロリドも血流改善, 粘膜保護作用と共にPG増加作用, 抗ガストリン作

表 3 胃・十二指腸潰瘍治療薬

II. 防御因子強化剤	
(A) 潰瘍病巣保護剤	
(a) 抗ペプシン・粘膜保護剤	蔗糖硫酸エステルアルミニウム・スクラル ファート (<u>アルサルミン</u>)
(b) 粘膜被覆・収斂・粘滑剤	グアレネートナトリウム・ <u>水溶性アズレ ン</u> (アズノール, マーズレンS*), ア ルギン酸ナトリウム (アルロイドG)
(B) 組織修復促進剤	
(a) ビタミンU製剤	methylmethionine sulfonium (キャベ ジンU*, ビタスU*)
(b) アミノ酸・ペプチド製剤	
(c) 粘膜保護・肉芽形成促進剤	<u>アルジオキサ</u> (アスコンプ, アランタ, イサロン***) , <u>gefarnate</u> (ゲファニ ール***) , 銅クロロフィリンナトリウム (ホエフィリン*, メサフィリン*, ベク シー*), 甘草有効成分剤, <u>teprenone</u> (セルベックス) ***
(d) 臓器抽出成分製剤・細胞賦活剤	(PLP, インタセリン, ソルコセリ ル, セルリール)
(C) 粘液産生・分泌促進剤	L-glutamine, aceglutamide aluminium セクレチン, ガスタミン, <u>gefarnate</u> , proglumide, プロスタグランディン
(D) 胃粘膜微小循環改善剤	sulpiride (ドグマチール), <u>塩酸セトラ キサート</u> (ノイエル***) , セクレチン (セクレパン), リンゴ酸クレボフロリド (クラスト) ***
III. 精神神経安定剤	

*配合剤, ***PG増加作用, () 内は商品名

用を有することから, 特に H₂-blocker との併用で期待がもたれる。その他精神的ストレスの多い症例には安定剤の併用も考慮すべき治療法である。以上治療薬の概略をのべたがその分類は薬理作用の解明からその作用点によって変る可能性も大きい。因みに最近の三好らの分類の一例を示すと表4の如く攻撃因子系を抗分泌系と抗ガストリ

表4 Classification of Newer Anti-ulcer Drugs (Japan)

<p>1. Hypothalamic-Pituitary System Drugs Sulpiride (Dogmatyl) (Minor Tranquilizer)</p> <p>2. Aggressive Factor Drugs</p> <p>A) Antisecretory Drugs</p> <p>I) Antiacid</p> <p>II) Anti-Cholinergic Drugs Pirenzepin (Gastrozepin)</p> <p>III) H-Histamine Receptor Antagonist Cimetidin (Tagament)</p> <p>IV) Gastrointestinal Hormones Secretin Somatostatin (P) GIP (P)</p> <p>V) Prostaglandins (P)</p> <p>B) Anti-Gastrin Drugs</p> <p style="text-align: right;">Secretin Pirenzepin</p>	<p style="text-align: right;">Aspalone Somatostatin Progiumid</p> <p>3. Defensive Factor Drugs</p> <p style="text-align: right;">Carbenoxolone Aspalone L-Glutamine (Glutaminic alminium Glumal)</p> <p style="text-align: right;">Cetraxate (Neuer) Sucralfate (Ulcerimin)</p> <p>4. Gastric Emptying Improved Drugs Metoclopramide HCL (Primperan) Avobis (P) = not prepared</p>
---	--

ン剤に分類したものである。

IV 当院における治療の実態

(1) 昭和60年度に受診した消化性潰瘍症例。

胃潰瘍患者は472例，十二指腸患者339例，胃・十二指腸潰瘍共存例62例で計873例である(表5)。このうち内科入院に関してはpirenzepine, H₂-blocker の登場した昭和57年前後を比較しても症例数には大差がない。

昭和60年度の内科入院患者の入院理由は表6の如くで，出血例が37例あるが，ほとんどが内視鏡的止血法(21例)かH₂-blocker またはセクレチン

表5 胃十二指腸潰瘍症例 (昭和60年度)

胃潰瘍	
内科入院	67例
外科入院	7例(手術)
内科外来	398例
十二指腸潰瘍	
内科入院	22例
外科入院	15例(手術)
内科外来	302例
胃・十二指腸潰瘍合併症	62例

註：外来症例は内視鏡で確認されたもののみ。

表6 胃・十二指腸潰瘍患者入院理由(内科) (S. 60年)

	男			女			計
	吐下血	重症	合併症	吐下血	重症	合併症	
~19	0	1	0	0	0	0	1
20~	1	1	1	0	0	0	3
30~	8	5	1	0	0	1	15
40~	7	3	3	0	0	1	14
50~	10	6	3	0	0	0	19
60~	2	6	3	4	3	2	20
70~	3	3	6	2	1	2	17
計	31	25	17	6	4	6	89

十二指腸潰瘍の入院理由

(出血 11, 穿孔 2, 重症 3, 合併症 6)

ン注射療法(16例)で治療し得ている。内科入院患者の年代別部位別は表7, 8の如くで，高令者に比較的多く，男性は女性の3.7倍で，部位別ではM領域が圧倒的に多く，C領域は高令者に多くみられた。十二指腸潰瘍は胃潰瘍にくらべ若年者に多かったが，60才以上も約14%にみられた。

外科入院症例は内科と大きく異なり表9の如

表7 内科入院胃潰瘍(S.60)

	男			女			計
	A	M	C	A	M	C	
~19	0	0	0	0	0	0	0
20~	0	1	0	0	0	0	1
30~	0	8	1	0	0	0	9
40~	0	8	2	0	1	0	11
50~	2	5	5	0	0	0	12
60~	0	3	6	2	2	5	18
70~	2	3	6	0	3	2	16
計	4	28	20	2	6	7	67

表8 内科入院十二指腸潰瘍(S.60)

	男	女	計
~19	0	1	1
20~	2	0	2
30~	5	1	6
40~	3	0	3
50~	7	0	7
60~	2	0	2
70~	1	0	1
計	21	1	22

表9 胃・十二指腸潰瘍 年度別手術症例数

年度(昭和)	54	55	56	57	58	59	60
症例数	47	42	54	56	34	34	22

(長岡中央総合病院)

く、昭和57年を境に減少傾向がみられ、昭和60年度の手術症例は22例で、それも絶対的適応となる胃潰瘍の穿孔が1例、十二指腸潰瘍ではコントロール不能出血例が1例、穿孔が7例で、他は社会的適応であった。なお、特徴的なことは高齢者の穿孔例が多いことである。

外来での症例は表10、11の如く、受診時の初発、再発をみると、胃潰瘍は男性の再発例が38.9

表10 胃潰瘍全例(外来)(S.60年)

	男	女
~19	0	1
20~29	15	8
30~39	43	12
計	58	21
40~49	64	19
50~59	116	17
計	180	36
60~69	52	16
70~79	23	9
80~	1	2
計	76	27
総計	314	84

初発	192	73
再発	122	11

表11 十二指腸潰瘍全例(外来)(S.60年)

	男	女
~19	14	3
20~29	35	9
30~39	54	16
計	103	28
40~49	51	25
50~59	50	17
計	101	42
60~69	9	9
70~79	7	3
80~	0	0
計	16	12
総計	220	82

初発	122	41
再発	98	41

%もあり、女性は13.1%にすぎなかった。一方、十二指腸潰瘍は男性の再発例が圧倒的に多く44.5%、女性は胃潰瘍とは異なり全く同率であった。なお、治療対象例はHのstageまでとし、また、他院からの紹介や転医希望者は除外した。

(2) 治療内容と成績

pirenzepine と H₂-blocker を中心に他の薬剤を主作用別に6つに分け、計18種類の組合せで検討した。便宜上表12の如き分類略号を使用した。

表13は胃潰瘍291例の治療法内訳で、pirenzepine, H₂-blocker 群共にⅡA(アルジオキサ等)との組合せが最も多く、ⅠA(スクラルファート)との組合せがそれについている。防御因子強化剤のみの群が7.6%あるが、この対象の大半はH₂ stage 以下のものである。十二指腸潰瘍の症例でも表14の如くほぼ同様な傾向であった。

これらの治療法で6ヶ月未満で癒化した症例の累積治癒率を示すと、胃潰瘍の年代別成績(図4、5)の全体の治癒率は4週で44.6%、8週で

表12 分類略号

I B d	: pirenzepine***
I B c	: H ₂ -blocker
I B	: 抗ガストリン剤 (ウガロン・セクレパン)
I A	: スクラルファート***
II A	: アルジオキサ*
	アズレン*
	テブレン*
	ゲファルネート*
	メサフィリン
II C	: セトラキサート*
	クラスト*, **

* PG増加作用 *** 抗ガストリン作用

表13 胃潰瘍の初回治療法 (S.60年)

	Pirenzepine	H ₂ · blocker
I A	1 9 (6.5)	1 7 (5.8)
II A	4 6 (15.8)	5 1 (17.5)
I A II A	1 0 (3.4)	2 1 (7.2)
I A II C	1 1 (3.8)	2 0 (6.9)
II A II C	7 (2.4)	1 4 (4.8)
I B	5 (1.7)	4 (1.4)
II C	3 (1.0)	2 1 (7.2)
単 独	1 (0.3)	1 0 (3.4)
防御のみ	2 2 (7.6)	
I B d I B c	9 (3.1)	

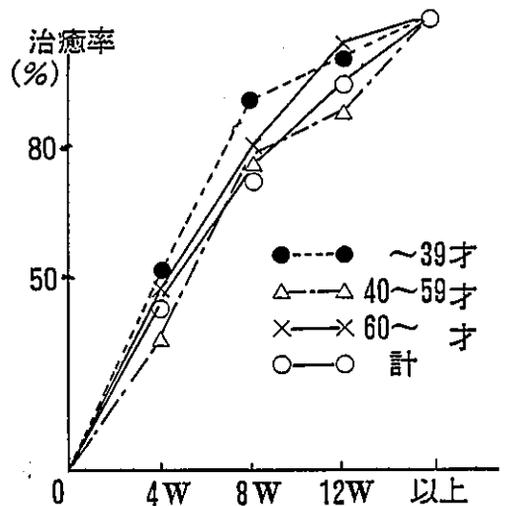
() : %

表14 十二指腸潰瘍の初回治療法 (S.60年)

	Pirenzepine	H ₂ · blocker
I A	1 8 (9.2)	1 0 (5.1)
II A	2 7 (13.8)	4 0 (20.4)
I A II A	1 2 (6.1)	1 7 (8.7)
I A II C	7 (3.6)	1 4 (7.1)
II A II C	2 (1.0)	1 4 (7.1)
I B	3 (1.5)	6 (3.1)
II C	0 (0)	7 (3.6)
単 独	1 (0.5)	4 (2.0)
防御のみ	1 2 (6.1)	
I B d I B c	2 (1.0)	

() : %

図4 胃潰瘍の治癒経過 (年代別)



74.0%, 12週では91.0%である。初発, 再発別では再発例の治癒がやゝ速い傾向がありそうだが有意差はない。十二指腸潰瘍の成績(図6, 7)では再発例の4週目の治癒率の低いのが目立った。

年代別では十二指腸潰瘍高令者の治癒遅延が著明であった。

図5 胃潰瘍の治癒経過
(初発・再発別)

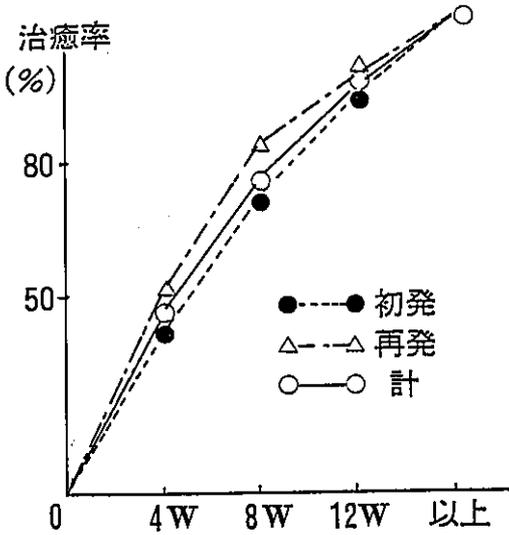


図7 十二指腸潰瘍の治癒経過
(初発・再発別)

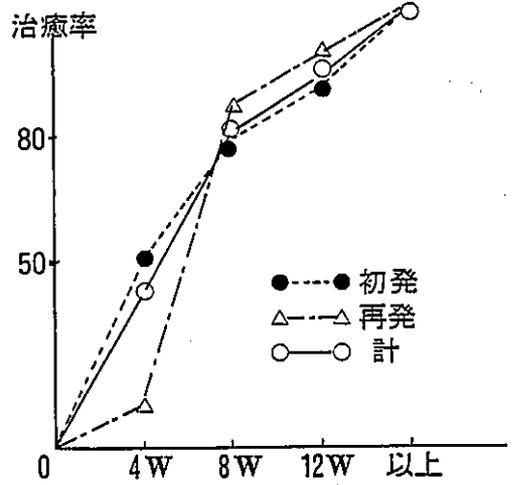
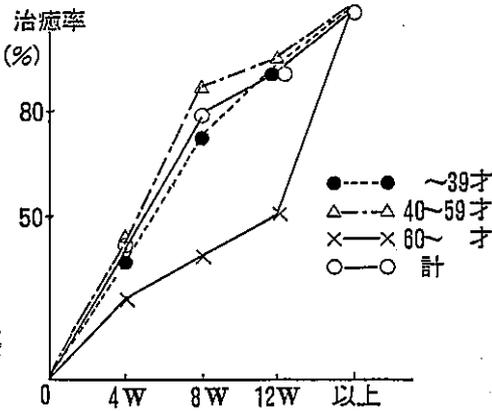


図6 十二指腸潰瘍の治癒経過 (年代別)



V 再発予防に関して

前述の如く、消化性潰瘍は治癒、再燃、再発を繰り返しつつ、あるものは難治にむかうという自然史からみて、この再発防止という点はわれわれに与られた大きな課題である。

再発の要因は古くからいろいろといわれているが、喫煙、過食、生活の不規則性、身心のストレス等の因子が組合わされ、また薬剤の治癒後中断が特に大きな原因であると思われる。*

従来の薬剤で治療した際の再発については、原ら⁷⁾は治癒後一年以内に服薬を中止した例では72.9%に再発がみられたのに反し、一年以上の服薬では40.3%の再発率であったと報告している。

現在治癒後の維持療法を否定するものはいないが、Bardhan⁸⁾は維持療法における問題点を次のような6項目をあげている。すなわち、①維持療法は再発抑制に有効か、②どの位の期間続けるべきか、③維持療法は潰瘍症を「治癒」させるのか、或いは単に「抑えている」だけなのか、④維持療法はどの位が適当か、⑤総べての患者に必要なか、⑥長期投与で H₂-blocker の安全性はどうかと。①についてはまず異論はないが、その他の点に関しては目下検討中というところである。

著者らの施設における維持療法の実態をのべてみる。昭和60年に治療した症例中、表15に示した如く1年以上の再発予防成功例は胃潰瘍が74例で、防御因子強化剤単独が27.0%、pirenzepine と H₂-blocker 併用が2.7%、pirenzepine 単独が2.7%、攻撃因子抑制剤と防御因子強化剤の併用が67.6%となっている。

十二指腸潰瘍(表16)では、77.1%が攻撃因子抑制剤と防御因子強化剤が使用されている。

逆に維持療法失敗例(表17)では、30.6%が防御因子強化剤のみで治療され、H₂-blocker 単独

表15 胃潰瘍再発予防成功例の維持療法 (S.60年)

		Pirenzepine	H ₂ · blocker
I	A	1 1 (14.9)	4 (5.4)
II	A	9 (12.2)	6 (8.1)
I	A	5 (6.8)	2 (2.7)
II	A	1 (1.4)	5 (6.8)
II	C	1 (1.4)	1 (1.4)
I	B	1 (1.4)	0 (0)
II	C	2 (2.7)	2 (2.7)
単	独	2 (2.7)	0 (0)
防御のみ		2 0 (27.0)	
I	B d	2 (2.7)	
I	B c		

() : %

表16 十二指腸潰瘍再発予防成功例の維持療法 (S.60年)

		Pirenzepine	H ₂ · blocker
I	A	1 3 (26.5)	2 (4.1)
II	A	8 (16.3)	2 (4.1)
I	A	2 (4.1)	5 (10.2)
II	A	1 (2.0)	0 (0)
II	C	1 (2.0)	2 (4.1)
I	B	0 (0)	0 (0)
II	C	1 (2.0)	1 (2.0)
単	独	3 (6.1)	0 (0)
防御のみ		8 (16.3)	
I	B d	0 (0)	
I	B c		

() : %

表17 胃ならびに・十二指腸潰瘍再発予防失敗例の維持療法 (S.60年)

		Pirenzepine	H ₂ · blocker
I	A	3 (8.3)	4 (11.1)
II	A	3 (8.3)	0 (0)
I	A	0 (0)	0 (0)
II	A	0 (0)	0 (0)
I	A	0 (0)	0 (0)
II	C	0 (0)	0 (0)
II	C	0 (0)	0 (0)
I	B	0 (0)	0 (0)
II	C	0 (0)	0 (0)
単	独	5 (13.9)	2 (5.6)
防御のみ		1 1 (30.6)	
I	B d	1 (2.8)	
I	B c		

不明 7例 (19.4)

() : %

例は19.5%であった。これらの成績からみると、維持療法にあたっては攻撃因子抑制剤と防御因子強化剤の併用療法が効果的と考えられる（当然ながら pirenzepine, H₂-blocker で維持療法に入る際は治療量の1/2を眠前投与としている）。なお、胃、十二指腸潰瘍全例中の再発例が220例であったが、その再発の原因は維持療法中断が90%以上であった。

また、中断期間は3月から1年までが大半を占めていた。これらの点から維持療法の期間は諸説があるが、われわれは Berstad ら⁹⁾ の如くやはり最低1年間は必要と考える。

Ⅶ 考按ならびにまとめ

この数年間の消化性潰瘍の薬物療法の進歩はまことにめざましい。特に no acid, no ulcer の理念に適合した薬剤である H₂-blocker は潰瘍のもついくつかの問題点のなかで、少なくとも症状の改善、早期治癒と合併症の激減に大きな役割

を果した。しかし残念ながら潰瘍の自然史を完全に変えうることは出来ず、再発を含め once an ulcer, always ulcer という一筋縄でいかない面がかえって浮きぼりになったともいえる。今後、Bardhan⁸⁾ のなげかけた 4), 5), 6) の問題解決に真剣に取りくまなければならない。今回は主題を薬物療法にしぼって述べたが、発生、再発に大きな要因となる患者の生活指導も忘れてはならない。一年間の症例をまとめるにあたって、強力な薬剤による早期の症状消失で、患者自身が疾患を極めて安易に考え、服薬の継続、即ち compliance の問題がおろそかになり、また内視鏡による病期の観察に抵抗があったのも事実である。

文

- 1) 岡部治弥：胃潰瘍の長期経過 — 再燃、再発、癒化、悪性サイクルなど —, 吉利和編, 胃十二指腸潰瘍のすべて 第1版, P. 263, 南山堂, 1971.
- 2) Shay, H : Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer, "Gastroenterology" ed. by Bochar, H. L. Vol. I. W. B. Sanders Co., Philadelphia and London, P. 420, 1963.
- 3) Grossman MI et al : Inhibition of acid secretion in dog by metiamide — a histamin antagonist acting on H₂-receptors —. International symposium on histamin H₂-receptor antagonists. ed. by CJ Wood et al, P. 297, 1973.
- 4) 荒川哲男ほか：ラット胃粘膜 prostaglandin E₂ に関する研究 (第4報) — Cimetidine による影響 — 日消誌, 78 : 647—651, 1980.

服薬の中断は日常生活の乱れにも関係するであろうし、われわれ医師の姿勢もそれなりに考える必要を痛感した。また残念なことに上記のような強力な治療薬を持ち、かつ患者の努力にも拘らず治癒にいたらない難治性潰瘍が15~20%あることがほぼ常識となっている¹⁰⁾。今後一層の研究が望まれる。

なお最後に一言つけ加えるなら、薬物療法の過信から手術適応を絶対に遅らせないようにすべきである。

稿を終るにあたり各種調査に御協力頂いた戸枝一明、富所隆、家田学、斉藤興信の諸先生ならびに資料整理に御協力下さった当院内視鏡室の方々へ深甚の感謝をいたします。

献

- 5) 飯田洋三ほか：ラニテジンによる胃潰瘍の治癒経過の内視鏡的検討。Gastroenterol. Endosc., 24 : 1918—1924, 1982.
- 6) 吉田行雄ほか：胃潰瘍患者におけるラニテジン持続投与の血清ガストリン分泌に及ぼす経時影響。日消誌, 83(1) : 33—39, 1986.
- 7) 原 義雄ほか：胃潰瘍の再発率と再発因子について。胃と腸, 5 (3), 1619—1625, 1970.
- 8) Bardhan, K. D., : Cimetidine in duodenal ulcer : the present position. H₂-European Symposium, October 18—20, 1979, Capri Italy, Editors : A. Torsoli et al Ex-urpta medica, Amsterdam. PP. 5—14.
- 9) Berstad, A. et al : Maintenance treatment of duodenal ulcer patients with single bedtime dose of cimetidine. Scand. J. Gastroent., 14 : 827—831, 1979.
- 10) Editorial : Cimetidine-resistant duodenal ulcers, Lancet, 1 : 23—24, 1985.