

急性胃粘膜病変 —閉塞性黄疸時における急性潰瘍についての 実験的および臨床的研究—

東北大学第1外科学教室 (指導: 佐藤寿雄教授)

亀山 仁一 佐々木 巖
宮川 英喜 乾 秀

ACUTE GASTRIC MUCOSAL LESIONS —EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON ACUTE GASTRODUODENAL ULCER IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE—

Jin-ichi KAMEYAMA, Iwao SASAKI, Hidenobu MIYAKAWA and Masaru INUI

Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

(Director: Prof. Toshio Sato)

索引用語: 術後急性潰瘍, 閉塞性黄疸, potential difference

はじめに

最近, 術前, 術後管理の急速な進歩にともない, 大きな侵襲となるような手術も積極的に行われている。その反面, これまで余り問題とならなかったような術後合併症にも多く遭遇するようになった。その一つに術後急性潰瘍があげられているが, 本症は極めて予後不良で重篤な疾患として恐れられており, 特に閉塞性黄疸例では好発することが知られている。そこで, 今回は教室で経験した閉塞性黄疸の手術後に急性潰瘍の発生した症例を対象として臨床上的問題点について検討した。また, 本症の発生予測, 治療法および治療に対する効果判定という面からラットを用いて実験的にも検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 臨床例について

昭和36年4月から昭和56年3月までの過去20年間に教室では血清総ビリルビン値が10mg/dl以上の閉塞性黄疸例に手術あるいはPTCD後に発生した急性潰瘍を33例経験している。このうちわけは男22例, 女11

例で, 年齢は58±2歳であった。血清総ビリルビン値が20mg/dl以上の高度黄疸例が27例(82%)と大部分を占め, 手術あるいはPTCDまでの黄疸の持続期間は58±8日であった。これら症例を対象として臨床上的問題点について検討した。

2. 実験例について

体重250g前後のSD系雌性ラット155匹を用い, 1) 対照群, 2) 黄疸群(胆管結紮・切離2週), 3) 黄疸兼迷切群(両側幹迷切付加)の3群に分け, 高木らの方法に従い, 水浸拘束を行い, ulcer index, 胃粘膜エネルギー代謝, 胃内pHおよび胃粘膜のelectrical potential difference (以下, PD)を拘束前, 拘束後2, 4, 6, 8, 10時間で測定した。胃粘膜エネルギー代謝の測定にあたってはエーテル麻酔下に液体窒素で冷却した銅製クランプを用いて腺胃を圧挫して摘出し, Menguyら¹⁾の方法に準じ, stop freeze methodを用いて, 検体を処理した。ATP, ADP, AMPはベーリンガーマンハイム社製キットを用い, end point法により測定した。なお, 胃粘膜エネルギー代謝の指標としてはenergy chargeを算出して表わした。胃内pH, PDは前胃よりpH微小ガラス電極CMI-506, (Microelectrodes, Inc, USA)および銀塩化銀電極²⁾を挿入

※第19回日消外会総会シンポジウム
急性胃粘膜病変 (AGMC)

して閉腹し、麻酔が十分覚醒した後に拘束して連続記録した。なお、実測値は $m \pm SEM$ で表わした。

II. 成績

1. 臨床例について

術後急性潰瘍をおこした原疾患は胆管癌14例、膵頭部癌10例、胆のう癌3例で胆胆道系の悪性疾患が27例(82%)と大部分を占め、胆管結石症、術後胆道狭窄などの良性疾患は6例(18%)にすぎなかった。術前には閉塞性黄疸が全例に、貧血が11例(33%)、電解質異常が6例(18%)、肝硬変が5例(15%)、低蛋白血症が4例(12%)にみられた。

術前にヒスタミンあるいはガストリン法による胃液検査のできた16例についてみると、BAO, MAO, PAOはそれぞれ 1.6 ± 0.7 , 6.1 ± 1.5 , 9.0 ± 2.2 mEq/hr, MACは 73 ± 6 mEq/lであり著明な胃酸分泌の亢進はみられなかった。

原疾患に対する手術々式としては原疾患が異なるため種々の術式が選択されているが、良性・悪性疾患を含め根治手術が10例(30%)と少なく、非根治手術が18例(55%)、PTCDのみが5例(15%)であった。手術中の経過の概要についてみると、手術時間は25~345分(平均150分)、出血量は118~4600ml(平均1520ml)であり、80mmHg以下の血圧低下は16例にみられ、血圧低下時間は15~100分(平均38分)であった。

術後急性潰瘍に併発した合併症としては肝機能障害が33例全例にみられた。次いで、急性腎不全15例(45%)、急性腹膜炎6例(18%)、腹腔内出血4例(12%)、肺合併3例(9%)などであった。肝機能障害以外に合併症を伴わなかったものは3例(9%)にすぎず、大部分の症例では2つ以上の合併症を有していた。

術後急性潰瘍の病理所見を剖検により肉眼的および組織学的に検索できた26例についてみると、潰瘍は胃体部を中心とする胃のほぼ全領域に発生することが多く、しかも多発例が21例(81%)、UI-I, IIの浅い潰瘍が21例(81%)、血管露出のないものが22例(85%)と大部分を占めた。

術後急性潰瘍に対してする治療法として止むをえず止血剤、輸血、抗潰瘍剤、胃冷却などの保存的療法に終始せざるをえなかったものが33例中32例(97%)で、残る1例にB II法による広範囲胃切除術を行ったが結局1例も救命することができなかった。

2. 実験例について

1) 水浸拘束ストレスの ulcer index, energy

charge, 胃内 pH, PD に及ぼす影響について(図1)

対照群の ulcer index は拘束前では 0 ± 0 であったが、拘束後経時的に増加し10時間では 31 ± 3 であった。energy charge は拘束4時間までは0.8前後の一定した値を維持したが、6時間では 0.6 ± 0.1 と著明に低値を示した。胃内 pH は、拘束前では 4.8 ± 0.3 であったが、拘束後経時的に低下し10時間では 2.7 ± 0.6 であった。PD も、拘束前では 27 ± 3 であったが、拘束後経時的に低下する傾向がみられ、10時間では 18 ± 3 であった。

2) 黄疸の ulcer index, energy charge, 胃内 pH, PD に及ぼす影響について

ulcer index は図2に示すごとく、拘束前では黄疸群、対照群ともに 0 ± 0 であったが、拘束後は黄疸群での増加が著明で10時間値は 98 ± 15 であった。energy charge は図3に示すごとく、拘束前では両群ともに0.8前後であったが、拘束2, 4時間では黄疸群で著明な低値を示し、6時間になると両群ともに0.6前後の値を示した。胃内 pH は図4に示すごとく、拘束前後ともに両群間で差はみられなかった。PD は図5に示すごとく、拘束前では黄疸群、対照群でそれぞれ 26 ± 2 ,

図1 水浸拘束における経時変化

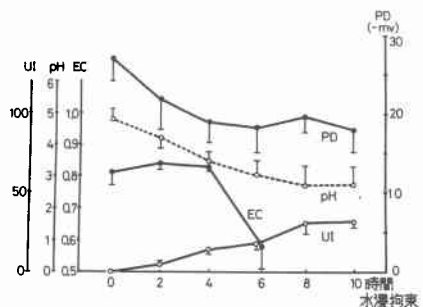


図2 Ulcer index の経時変化

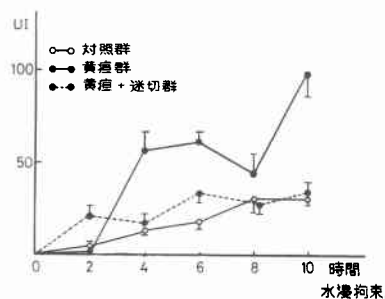


図3 Energy chargeの経時的变化

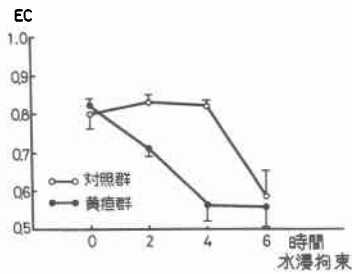


図4 pHの経時的变化

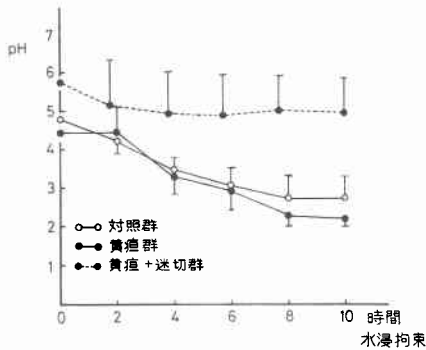
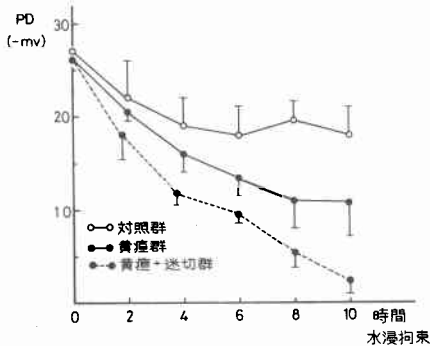


図5 PDの経時的变化



27±3と差はみられなかったが、拘束後は黄疸群での低下が著明で10時間値は11±4であった。

3) 黄疸時の ulcer index, 胃内 pH, PD に及ぼす迷切の影響について

ulcer index は図2 に示すごとく、拘束前では黄疸兼迷切群、黄疸群ともに0±0であった。拘束後は黄疸兼迷切群では潰瘍の発生は抑制されたが、抑制率は49%にすぎなかった。胃内 pH は図4 に示すごとく、拘束前では黄疸群の4.4±1.1に比べ黄疸兼迷切群では5.7±0.6と高値を示し、拘束後も黄疸兼迷切群では経

時的に低下する傾向はみられず、10時間値でも4.9±0.9と高値を示した。PD は図5 に示すごとく、拘束前では黄疸兼迷切群、黄疸群でそれぞれ26±4、26±2と差はみられなかったが、拘束後は黄疸兼迷切群での低下が著明で10時間値は2±1であった。

III. 考察

閉塞性黄疸例では術後急性潰瘍がしばしば発生する³⁴⁾ことが知られているが、その誘因となる因子について考えてみたい。まず、原疾患についてみると、池内ら⁵⁾は肝胆膵の悪性疾患が良性疾患に比べ有意に高かったと述べているが、著者らの場合も同様な成績であり、肝胆膵の悪性疾患には貧血、低蛋白血症、電解質異常、肝硬変を合併することも多く、誘因の一つと思われる。胃酸分泌についてみると、亢進していないとする説⁶⁾と亢進傾向がみられるとする説⁷⁾とがあるが、著者らの場合は著明な亢進はみられなかった。しかし、胃酸分泌がまったく関係ないというわけではなく、閉塞性黄疸例では防御因子も減弱⁶⁾しているといわれているので、攻撃・防御両因子のバランスの上で考えていかなければならないであろう。閉塞性黄疸例では一般に侵襲の大きな手術が行われるために術後急性潰瘍が多発するのではないかと考えられるが著者らの場合、術中血圧が80mmHg以下に低下した症例に多くみられたことから、手術侵襲が大きければ術後急性潰瘍も発生しやすい傾向にあることは事実であろう。しかし、金山ら⁶⁾は試験開腹術、外胆のう瘻、胆のう摘出術、深井ら⁷⁾はPTCDのみでも発生したと述べている。著者らの場合も侵襲の少ない非根治手術やPTCDのみの症例、手術時間の短い症例、術中出血量がわずかな症例でも発生がみられたことから、単に手術侵襲が大きというだけでなく、手術侵襲の大きさと全身状態のとのかねあいの上で考えていかなければならないものと思われた。Skillmanら⁴⁾、Goodmanら⁸⁾は低血圧、感染症、腎不全などがある場合には急性潰瘍が発生しやすいと述べているが、著者らの場合も他の合併症を、しかも多数合併すると術後急性潰瘍が多くみられたことから、これらも誘因の一つとして考えなければならぬものと思われた。

術後急性潰瘍に対する治療成績は不良である³⁴⁾⁷⁹⁾といわれているが、著者らの場合も閉塞性黄疸例で術後急性潰瘍が発生すると、保存的にせよ、外科的にせよ1例も救命できず、極めて不良な成績であった。そこで、今回、本症の予防、発生予測、治療および治療に対する効果判定という面からラットを用いて実験的

に検討してみた。すなわち、高木らの方法で水浸拘束を行った時の ulcer index, 胃粘膜エネルギー代謝, 胃内 pH, PD について検討したところ, ulcer index は拘束後経時的な増加がみられ, 諸家の報告とはほぼ同様な成績がえられた。

急性潰瘍発生時の胃粘膜エネルギー代謝は1974年 Menguy ら¹¹⁾の報告以来, 注目されてきているが, Atkinson らは ATP, ADP, AMP を測定し, $(ATP+1/2ADP)/(ATP+ADP+AMP)$ から算出した energy charge が最もよい指標になると述べている。著者らも energy charge を算出して検討したところ, 拘束6時間後になると, 胃粘膜エネルギー代謝が障害されることがわかった。また, 攻撃因子の指標⁹⁾として胃内 pH を測定したが, 拘束後経時的な低下, すなわち攻撃因子の増強がみられた。一方, 防御因子については胃粘膜関門の破綻^{10)~12)}という面から従来は Na^+ , Cl^- , H^+ などの ionic net flux を指標として検討されてきたが, 臨床応用を考えた場合, この方法は繁雑で実用的ではないので, 今回著者らは ionic net flux とよく関連する¹¹⁾といわれる PD を用いて検討した。その成績によれば, 拘束後経時的な PD の低下, すなわち, 防御因子の減弱がみられた。以上の成績により, ulcer index や胃粘膜エネルギー代謝の変化は攻撃・防御因子の指標として用いた胃内 pH, PD に反映されてくるものと思われた。

ついで, 閉塞性黄疸の ulcer index, エネルギー代謝, 胃内 pH, PD に及ぼす影響についてみたところ, 拘束前の値にはいずれにも差はみられなかった。しかし, 拘束後は黄疸群では対照群に比べ ulcer index の増加, エネルギー代謝の障害, 防御因子としての PD の低下が著明であったが, 攻撃因子としての胃内 pH は両群間で差はみられなかった。すなわち, 桃野ら¹¹⁾の報告でみられるごとく, 黄疸だけでは急性潰瘍ができやすい状態になっているとはいえなかった。しかし, 黄疸に何らかの負荷が加わった場合, なお今回は水浸拘束というストレスを負荷したが, 胃内 pH からみた攻撃因子はさらに増強されるということはないものの, 胃粘膜エネルギー代謝の障害, 防御因子の低下が著明となり, 急性潰瘍ができやすくなるものと考えられた。

黄疸時の急性潰瘍の発生に対する述切の予防効果についてみると, 黄疸兼迷切群では黄疸群に比べ ulcer index は抑制されたが, その抑制率は49%にすぎなかった。これは迷切により胃内 pH の上昇, すなわち, 攻撃因子は抑制されるが, 同時に PD からみた防御因

子も減弱するためと考えられた。以上の実験成績から, 急性潰瘍の早期予測および治療に対する効果判定法として, 胃内 pH と PD を連続記録することは極めて有効な手段になりうるものと思われた。

最後に, 今回の臨床および実験成績をふまえ, 閉塞性黄疸例における術後急性潰瘍に対するわれわれの治療方針についてふれてみたい。まず, 本症の発生が予測される症例に対しては予防を行うことが極めて重要である。本症は攻撃・防御因子の破綻から発生するとの立場から, まず第一に減酸効果の得られる薬剤を使用すべきであると考え, アセチルコリン, ヒスタミン受容体に対する拮抗剤である塩酸ピレンゼピン, シメチジンを併用している。これでかなりの減酸がえられるが無酸となるわけではないので, 制酸剤を併用している報告⁹⁾もみられる。しかし, 著者らは酸塩基平衡障害などの問題も考え, 制酸剤のかわりに抗ペプシン剤を用いている。また, 今回の実験から防御因子を高めるべきであるとの成績がえられたので, 今後, cytoprotective action を有するプロスタグランディン¹³⁾なども使用してみたいと考えている。一旦, 術後急性潰瘍が発生した場合にはすみやかに緊急内視鏡を行い, 早期に治療方針を決定すべきである。予防に用いた薬剤や各種の保存的療法で止血を得られない場合には, 現在著者らは以下のように考えている。すなわち, 術後急性潰瘍の病理所見から retrospective に検討してみると, 少数例ではあるが血管露出を伴う単発の潰瘍がみられることから, このような場合には最近積極的に行われるようになった内視鏡の止血を試み, 一時的にせよ止血し, 全身状態の改善後に手術を行いたい。また, 出血部位が幽門部から十二指腸に局限するような場合には, できるだけ早期に幽門側胃切除術を行うべきであろう。しかし, ここで問題となるのは胃のほぼ全領域に発生する多発性の潰瘍の場合である。そこで, 今回の実験成績から迷切の効果についてみると, 予防としては若干有効であるとの成績であったが, 完全ではなく, しかも迷切により防御因子も減弱することから, 胃切除術を伴わない迷切だけの療法は避けるべきであると思われた。このような症例はすでに全身状態が極めて不良であることが多いので, むしろ再出血による再手術は回避すべきであるという立場から, (near) total gastrectomy¹⁴⁾を行う方がよいのではないかと考えている。いずれにせよ術後急性潰瘍の予後は極めて不良なので今後, 胃内 pH, PD を連続記録することにより特に本症の発生予測, 治療効果の判定と

いう面から少しでも臨床例で役立てていきたいと考えている。

結 語

閉塞性黄疸時にみられた術後急性潰瘍について、臨床的および実験的に検討し、以下の成績をえた。

1. 術後急性潰瘍は膵・胆道系の悪性疾患で術前、術後合併を有し、術中血圧低下をきたした症例に多くみられた。

2. 本症の予後は極めて不良であった。

3. 実験例では胃内 pH および PD は ulcer index や胃粘膜エネルギー代謝の変化をよく反映したので、臨床的にも急性潰瘍の予測や治療効果の判定に有効な手段になりうるものと思われた。

4. 閉塞性黄疸時にストレスを負荷すると胃粘膜エネルギー代謝の障害、防御因子の減弱により急性潰瘍が発生しやすくなるものと思われた。

5. 閉塞性黄疸時に迷切を行っても防御因子の減弱により、急性潰瘍の発生は完全には抑制されなかった。

以上の臨床的、実験的成績をふまえ、閉塞性黄疸例における術後急性潰瘍に対する治療方針についても述べた。

文 献

- 1) Menguy, R., Desbaillets, L. and Masters, Y.F.: Mechanism of stress ulcer: Influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa. *Gastroenterol* 66: 46-55, 1974
- 2) Igarashi, Y., Himukai, M. and Konno, T.: In vivo recording of the glucose- and disaccharide-evoked potentials from the human jejunum in infancy. *Eur J Pediatr* 135: 255-260, 1981
- 3) 今村幹雄, 亀山仁一, 佐々木巖ほか: 教室における

術後急性潰瘍の検討. 日外会誌 82: 1224-1230, 1981

- 4) Skillman, J.J. and Silen, W.: Stress ulceration in the acutely ill. *Annual Rev Med* 27: 9-22, 1976
- 5) 池内準次, 曾爾一顯, 中村紀夫ほか: 術後ストレス潰瘍による出血症例の検討. 手術 33: 667-676, 1979
- 6) 金山知新: 閉塞性黄疸患者に出現する急性胃・十二指腸潰瘍の臨床ならびに実験的研究. 日外会誌 74: 133-147, 1974
- 7) 深井泰俊, 豊田哲郎, 内本 泉ほか: 閉塞性黄疸と上部消化管出血の実態と対策. 手術 33: 677-689, 1979
- 8) Goodman, A.A. and Frey, C.F.: Massive upper gastrointestinal hemorrhage following surgical operations. *Ann Surg* 167: 180-184, 1968
- 9) Martin, L.F., Martin, H.M. and Polk, H.C.: Failure of gastric pH control by antacids or cimetidine in the critically ill: A valid sign of sepsis. *Surg* 88: 59-68, 1980
- 10) Davenport, H.W.: Gastric mucosal injury by fatty and acetylsalicylic acids. *Gastroenterol* 46: 245-253, 1964
- 11) 桃野 哲, 関根 毅, 亀山仁一ほか: 閉塞性黄疸の胃粘膜関門におよぼす影響についての実験的研究. 日外会誌 81: 416-425, 1980
- 12) 宮川英喜, 亀山仁一, 佐々木巖ほか: シメチジンの胃粘膜関門に及ぼす影響について. 新薬と臨床 30: 927-931, 1981
- 13) Moody, F.G., Zalewsky, C.A. and Larsen, K.R.: Cytoprotection of the gastric epithelium. *World J Surg* 5: 153-163, 1981
- 14) Menguy, R., Gadacz, T. and Zajtchuk, R.: The surgical management of acute gastric mucosal bleeding. *Arch Surg* 99: 198-208, 1969