

術後のストレス潰瘍治療の再検討 とくにシメチジンの予防と治療について

神戸大学医学部第1外科

裏川 公章 松永 雄一 内藤 伸三
河合 澄雄 高瀬 信明 中山 康夫
香川 修司 高田 孝好 長畑 洋司
林 民樹 斎藤 洋一

西脇市民病院外科

西 村 和 夫

REEVALUATION OF TREATMENT IN POSTOPERATIVE STRESS ULCER IN VIEW OF CIMETIDINE ADMINISTRATION

Tomoaki URAKAWA, Yuuichi MATSUNAGA, Shinzo NAITOH
Sumio KAWAI, Nobuaki TAKASE, Yasuo NAKAYAMA
Shiuzi KAGAWA, Takayoshi TAKATA, Yoogi NAGAHATA
Tamiki HAYASHI and Yoichi SAITOH

The first Department of Surgery Kobe University School of Medicine

Kazuo NISHIMURA

Nishiwaki Municipal Hospital

ラットの急性潰瘍を用い、シメチジンの予防と治療効果について実験的に検討を加え、また術後ストレス潰瘍33例に投与し、シメチジン使用以前の治療成績と比較し、また術後に急性潰瘍の発生の予測される18症例にも術直後より予防的に投与し、予防と治療効果について検討した。シメチジンの予防と治療実験では著明な効果を得、その機序としてはpHの抑制だけでなく、血流の減少を阻止する作用があると示唆された。臨床面ではシメチジン無効例は血管露出6例中5例と、肝不全、腎不全を合併した5症例であった。以上より露出血管を認める症例にはレーザー止血や、積極的に手術を行い、また術後出血の予測される症例には術直後よりシメチジンの投与が有効と考えられた。

索引用語：術後ストレス潰瘍，シメチジン，胃壁血流，迷切術

I はじめに

近年、ストレス潰瘍に対して種々検討されているが、手術後に発生する大量出血をともなうストレス潰瘍はその高い死亡率にもかかわらずいまだ適切な治療方針と予防対策は確立されていない。とくに保存的処置に終始した症例の多くは、原疾患の重篤度や併存する種々の合併症のために手術の機会を失った場合があり、また手術療法としては迷切術の治療効果や胃全摘術の手術侵襲などについて未解決の問題が多い。それゆえに、外科医はストレス潰瘍の発生が予測される症

例に対して積極的に術前より全身状態の改善をはかり、術直後から発生予防を充分に行う必要を痛感させられる。

一方、最近出現したH₂-receptor antagonistであるシメチジンはその強力な胃酸分泌抑制作用によって十二指腸潰瘍の治療効果をあげるとともに、ストレス潰瘍の予防および治療にも有効とする報告^{1)~3)}がなされている。そこで今回、著者らは術後ストレス潰瘍の予防と治療に保存療法としてシメチジンを使用して従来

われわれはラットの急性潰瘍を用いてシメチジンの予防および治療効果について実験的に検討を加え、さらに、1980～1982年8月末までの期間における教室および関連病院で取扱った術後ストレス潰瘍症例にシメチジンを投与して、その臨床成績と、それ以前の教室の治療成績とを比較しながら治療方針の再検討を行った。また術後ストレス潰瘍発生の予測される症例に対しては術直後よりシメチジンを投与して予防効果も検討したので報告する。

II 実験面よりの検討

1) 実験方法

実験は高木、岡部の水浸拘束法にしたがってラットに急性潰瘍を作成し、シメチジンのストレス潰瘍発生に対する予防および治療効果を検討した。

A) シメチジンの予防効果は、すでに著者ら⁴⁾が発表した方法に準じて水浸拘束負荷を開始すると同時に、10mg/kgを1時間ごとに腹腔内に投与し、無処置群を対照として経時的に負荷8時間後迄の潰瘍指数を指標として判定し、同時にシメチジン投与後の胃内pHと胃壁血流を測定した。

B) ストレス侵襲下におけるシメチジンの治療効果は、ストレス負荷8時間後の潰瘍指数 5.9 ± 0.8 の時点でシメチジン10mg/kgを1時間ごとに投与しながら、水浸拘束ストレスを16時間続けて予防効果検討群と同様に潰瘍指数、胃内pH、血流を測定した⁵⁾。

2) 実験成績 (図1, 2, 3,)

A) 予防効果検討群

無処置群の潰瘍指数はストレス負荷4時間後 2.9 ± 0.8 となり、以後上昇を続け負荷8時間後には 5.9 ± 0.8 まで上昇し、また負荷前の胃内pH 4.2 ± 0.9 が負荷4時間後には 2.4 ± 0.9 となり負荷8時間後も同程度の過

図1 ストレス潰瘍に対する予防と治療効果

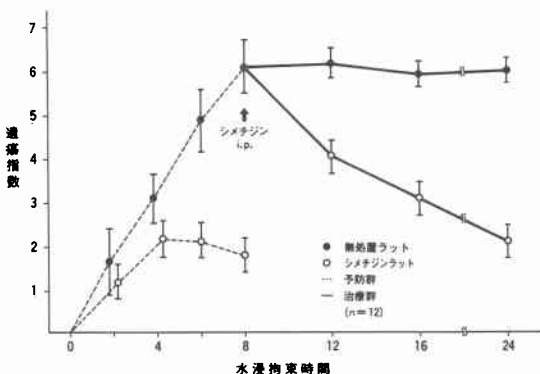


図2 胃内pHの変化

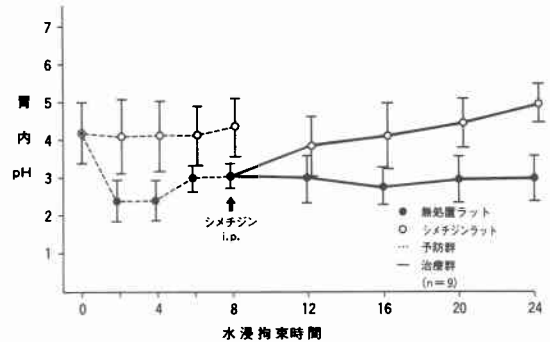
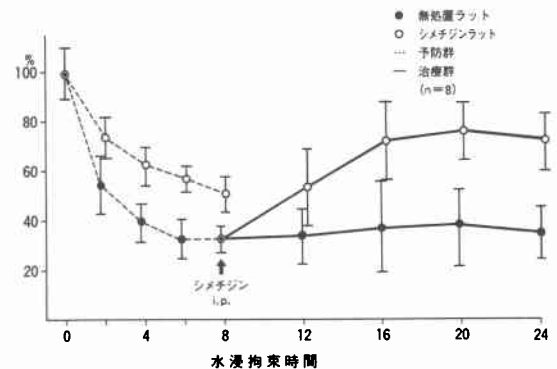


図3 胃壁血流の変化



酸状態であった。水素クリアランス法で測定した胃壁血流は、潰瘍発生の増加にともない著明に減少し、負荷8時間後には負荷前置の約33%にまで減少していた。他方、シメチジン投与群では胃内pHは負荷続行中著明に抑制された、また負荷8時間後の潰瘍指数は対照群の 5.9 ± 0.8 に比べて 1.7 ± 0.8 と著明に抑制された。一方、胃壁血流は対照群よりも負荷後の減少の程度は少なく、負荷8時間後には負荷前置の約55%迄減少したが無処置群よりもその減少率は軽度であった。

B) 治療効果検討群

ストレス負荷8時間後の潰瘍指数 5.9 ± 0.8 、胃内pH 2.9 ± 0.6 の時点で腹腔内へ10mg/kg/hでシメチジンを投与してストレス負荷を継続し治療効果を検討した。対照群では負荷24時間後の潰瘍指数は 6.1 ± 0.6 となり実験に供したラットの半数は死亡した。また胃内pHは全過程を通して過酸状態であり、胃壁血流量は負荷前値の約30%～33%の減少状態が続いた。他方、シメチジンの投与を負荷8時間後より開始した群では処置4時間後より胃内pHの上昇を認め、投与開始16時間後には 4.7 ± 0.9 となり対照群に比べてシメチジン

群では著明な胃内 pH の抑制を認め、潰瘍指数は 2.7 ± 0.6 に減少していた。また胃壁血流は投与開始後除々に回復し、投与開始16時間後すなわちストレス負荷24時間にはストレス負荷前値の約70%までに回復した。

以上の実験成績よりシメチジンの予防効果は、ストレス負荷8時間後の対照群の潰瘍指数 5.9 ± 0.8 に比べて 1.7 ± 0.8 と著明なストレス潰瘍発生の予防効果を見た。またシメチジンのストレス侵襲下での治療効果は潰瘍指数 5.9 ± 0.8 の時点で投与を開始したが、投与16時間後には 2.7 ± 0.6 となり対照群の 6.1 ± 0.6 に対して著明に抑制されていた。また投与直後より胃内 pH は抑制され、胃壁血流の回復がみられた。シメチジンのストレス潰瘍に対する予防、治療効果は酸分泌の抑制だけでなく、胃壁血流の改善作用も関与していると推測され、予防はもちろん、治療面においてもシメチジンは非常に有効な成績が得られた。

III 臨床面よりの検討

ストレス潰瘍症例の多くは、いったんその発生をみると重篤な合併症をともっており、従来からの保存療法はもとより外科的手術療法ともその成績も満足すべき状態でない。著者らの実験成績よりシメチジンがストレス潰瘍の発生予防および治療効果の点から、保存療法として有効な手段であると考え以下臨床的に応用を試みその有効性を検討してみた。

表1 術後ストレス潰瘍の従来からの保存的治療成績

(1965-1979 神大一外)

	症例数	生存数	死亡原因	
			出血	その他
脳疾患	9	3	6	0
肝・胆・膵	6	3	3	0
消化管(胃以外)	3	0	1	2
泌尿器・眼科	1	1	0	
人工透析	1	1	0	0
計	20	8 (40%)	12 (60%)	

表2 術後ストレス潰瘍の手術成績

(1965-1979 神大一外)

	症例数	生存数	死亡原因	
			出血	その他
脳疾患	12	8	2	2
肝・胆・膵	2	1	1	
消化管(胃以外)	4	1	1	2
泌尿器・眼科	5	5	0	0
人工透析	1	0		1
計	24	15 (62.5%)	4 (9 (37.5%))	5

1) シメチジン使用以前(1980年以前)の治療成績(表1, 2, 3)

1979年までの私達の教室で経験した1日400ml以上の輸血を必要とした術後ストレス潰瘍は44例あり、このうち外科的処置を行ったものは24例、保存的療法として従来からの制酸剤、止血剤、gastric coolingなどを用いた症例は20例であった。死亡率は外科的療法の24例中9例(37.5%)に対して、保存療法の死亡率は60%であったが、保存療法に終始した症例は原疾患の重篤度との関連で手術時期を逸したり、また大量出血を引き金として種々の合併症を生じて死亡しており、一時的にでも止血効果のある薬剤があれば手術時期を失することなく救命しえた症例もあったのではないかと考えられた。

外科的処置にて死亡した9例の死因について検討すると、手術後に再出血を認めた4例は全例出血を原因とし他の5例は出血に対して手術により止血し得たが、しかし原疾患の重篤度および出血を誘引とする合併症で死亡した。

次に手術術式と再出血については、胃切10例中2例、幹迷切+幽門形成術2例中1例、胃切+迷切10例中1例にそれぞれ再出血を認め、胃全摘術では再出血を認めなかった。外科的処置による死亡9例の死因について分析すると、再出血を起した4症例は死亡し、胃全摘術2例は再出血を認めなかったが手術侵襲のために死亡し、残りの3例は原疾患のために死亡した。

以上の手術成績をまとめると、迷切術のみでは再出血の可能性が高く、また胃全摘術は手術侵襲に問題があり、胃切除のみでは20%に再出血を認めたことから、私達の教室ではストレス潰瘍の多発性から、小弯高位の胃の広範囲切除術+迷切術が外科的方法としてもっともよい術式と考えてきた。その理由はストレス潰瘍は小弯を中心として、胃の広範囲に多発の傾向が強く、その潰瘍病変の分布状態から広範囲切除では切除しきれない病変があり、さらに頻発するストレスを遮断す

表3 ストレス潰瘍出血に対する手術術式と成績

(1965-1979 神大一外)

	症例数	再出血
胃切除	10	2
迷切	2	1
胃切+迷切	10	1
胃全摘 (含near total gastrectomy)	2	0
計	24	4(16.6%)

るといふ予防的意味から迷切を付加するのが最もよい術式と考へてきた⁶⁾。

2) シメチジンの予防と治療成績

① 予防的投与症例に対する成績 (表4)

対象は手術を目的として当科へ入院した患者のうち、術前に潰瘍を認め、手術により悪化すると予測される症例や、また術前からすでに高度の肝障害、高血圧、腎障害などの合併症を有し、術後に急性潰瘍を併発しやすいと考えられた症例に対して、術直後よりシメチジン200mg×4/日を1週間点滴静注し、シメチジンの上部消化管出血に対する予防効果について検討した。

シメチジン予防投与症例の内訳は表4のごとくであり、18例中2例(16.6%)に術後の胃出血を認めた。胃出血を認めた1例は肝癌で肝左葉切除術を施行した症例であるが術前に高度の肝障害があり、また併存した胃潰瘍は術前H₁~H₂ Stageであったが術後5日目に出血を認めた。出血後もシメチジンの使用を続けたが止血は得られずに肺炎、黄疸を併発して死亡した。残りの1例は肝門部癌でPTCD施行4日目に吐血を生じ以後DICを併発し死亡した。シメチジンの予防投与にかかわらず術後胃出血を生じた2例にはいずれも血管露出を認め、出血を誘因として他臓器障害を引き起し死亡した。術前に潰瘍を併発していた9例は、そのうち3例に術後の合併症を併発したが胃出血を認めなかった。

② 術後出血に対する治療効果 (表5, 6)

神戸大1外および関連病院で1980~1982年の2年間に経験した術後ストレス潰瘍患者33例を対象とした。このうち1日400ml以上の輸血をした症例は20例あ

表4 シメチジンの予防的投与18例の検討

症例	年齢・性別	原病	術前合併症	潰瘍	術式	術後合併症	術後出血	転帰
No.1	71・男	総胆管癌	黄 疸		内 鏡 術			
2	53・男	食道静脈瘤	肝 障害		食道静脈断術			
3	46・女	化膿性胆管炎	黄 疸 有		総胆管切石術			
4	59・女	脳 栓 塞	高 血 圧 有		血管吻合術	肺 炎		
5	65・男	食道静脈瘤	肝 障害		食道静脈断術			
6	49・女	肝 癌	高 血 圧 有		左葉切除術			
7	69・男	脳動脈瘤	肝 障害 有		クリッピング			死
8	49・女	脳動脈瘤	高 血 圧 有		クリッピング			
9	74・男	遠 腸 癌	高 血 圧 有		遠腸切断術			
10	65・男	S状結腸癌	高 血 圧 有		S状結腸切断術	肺炎、縫合不全		
11	58・男	肝 癌	肝 障害 有		肝左葉切除術	肺 炎	有(5日目)	死
12	43・男	食道静脈瘤	肝 障害 有		頸部・胃上部血行静脈断術			
13	69・男	肝門部癌	黄 疸 有		PTCD	D.I.C.	有(4日目)	死
14	69・男	脳内出血	高 血 圧 有		血腫除去			
15	71・男	総胆管結石	黄 疸 有		総胆管切石術			
16	61・女	上行結腸K	腎 障害 有		右半結腸切断術			
17	63・男	S状結腸K	高 血 圧 有		S状結腸切断術			
18	67・男	食道静脈瘤	肝 障害 有		食道静脈断術	肺 炎		

表5 シメチジンの有効症例

原疾患	症例数	有効例	止血迄の期間(日)
脳疾患	12	9 (2)	4.5
肝・胆・脾	7	4	4.8
消化器(胃以外)	6	3 (1)	3.2
他 科	8	6 ※1	3.9
計	33	22(66.7%)	平均4.1日

※ 血管露出例 () 再出血例

表6 シメチジンの無効症例

原疾患	症例数	無効例	死亡原因	
			出血	その他
脳疾患	12 (1)	3 (1)	3	5
肝・胆・脾	7 (2)	3 (2)	3	0
消化器(胃以外)	6 (2)	3 (2)	3	0
他 科	8 (1)	2	2	0
計	33 (6)	11 (5)		16
率 %		33.3%		48.4%

() 血管露出症例

り、13例は200mlの輸血が全く輸血を要しない症例であった。出血部位の確認は出血を認めてから24時間以内に内視鏡を施行することを原則としたが、数例は全身状態の不良のために内視鏡を施行しえなかった。シメチジンの投与方法は内視鏡にて出血部位を確認後にシメチジン800mg/日の保存的療法を開始した。止血の確認は胃管よりの血液流血を認めないことで止血効果ありと判定し、同時に内視鏡でも確認した。またいったん止血後に再出血が生じて、さらにシメチジンの投与を続けることで止血が得られた場合は有効とした。

シメチジン療法で止血効果を認めたものは22例(66.7%)あり、その止血までに要した平均日数は4.1日で、最長例はシメチジン投与で2日目に止血しえたが、その2日後再出血を認めシメチジンを続けることで8日目に完全に止血しえた。有効22例のうち3例は止血後に再出血を認めたが、シメチジンを続けることで完全止血を得た。露出血管を認めた1例は投与4日目に止血が得られた。

シメチジン無効症例は11例(33.3%)あり、このうち5例は露出血管を認めた症例であった。他の無効6例は、出血を引き金としてD.I.C., 肝不全, 腎不全などの重篤合併症を生じていた。露出血管6例中1例は手術にて救命した。死亡例は全部で16例(48.4%)でこのうちわけは無効11例と止血は得られたが、原疾患の重篤度のため死亡した5例であった。

IV. 考 察

手術後に発生する大量出血を伴うストレス潰瘍は、

従来より脳手術後にみられることがよく知られているが、近年高齢者や手術適応の拡大にともなって、その術後にもしばしば経験されるようになった。教室では過去1965年～1979年までの術後出血性ストレス潰瘍に対して積極的に手術を行い、その手術成績から主たる術式としては、小弯高位胃切に迷切術の併施を主張してきた。しかし手術療法の死亡率は37.5%であった。これに対して保存療法での死亡率は60%と非常に高率であり、そのなかには原疾患の重篤なものも多く含まれており、これらを考えると手術療法も十分に満足できる成績とはいえない。最近開発されたシメチジンはその強力な酸分泌抑制作用により、十二指腸潰瘍に卓越した効果をあげているが、その治療効果は単なる消化性潰瘍だけでなく、ストレス潰瘍にも注目されている。

今回、著者らはシメチジンのストレス潰瘍に対する良好な治療成績の報告に着目して、ラットにストレス潰瘍を作製し、この薬物についての予後と治療の両面より実験的検討を加えた。また臨床的にも同様に術後のストレス潰瘍の発生予防と治療の効果について、過去の教室における治療成績と比較し、ストレス潰瘍の治療方針について再検討を加えた。

1) 実験面におけるシメチジンの予防と治療効果について

潰瘍形成における胃分泌の意義については、Rokitanskiが脳疾患に続発した潰瘍を観察して、胃液の過分泌が潰瘍形成に関与すると発表して以来、種々の実験で確認検討されてきた。

著者らの水浸拘束実験成績より、すでに発表したように、急性潰瘍の発生は胃液酸度、胃粘膜の血液低下、胃粘膜ムコ物質の減少、胃運動の亢進が複雑にからみあって発生するとし、また迷切術はストレス負荷後の胃酸分泌、胃運動、胃粘膜ムコ物質の減少を抑制することなどで潰瘍発生の予防に有効であると発表⁴⁾した。

シメチジンの予防的投与群では負荷8時間後迄胃内pHは著明に抑制され、また潰瘍発生後に投与した治療効果検討群でもシメチジン投与後速やかに胃内pHの抑制をみた。

Robbinsら⁹⁾はストレス患者を出血群と非出血群にわけて検討した結果、酸、ペプシン濃度はいずれも出血群で高値であったとしている。Lucasら⁸⁾、新井¹⁰⁾らも潰瘍形成にとって酸分泌の関与が大であるとしている。これに対して、Brodieら¹¹⁾は酸分泌亢進は潰瘍形

成に共通の因子でないと報告し、またDragstedtら⁷⁾は熱傷実験で過酸を認めなかったと報告している。Daiら¹²⁾も制酸剤にはストレス潰瘍の予防効果を認めなかったことから、酸はストレス潰瘍に重要な因子でないと報告している。このように潰瘍形成と酸分泌の意義については一定の見解を得られていない現状である。

また、Guthら¹³⁾は胃分泌に影響をおよぼさない量のシメチジン投与でも潰瘍発生の抑制があったことから、シメチジンには酸分泌抑制以外の抗潰瘍作用があることを示唆しているが、著者らの実験結果では過酸を認めたために、シメチジンの酸分泌抑制作用を重視する。しかし、シメチジンは防御因子を高めたことより酸分泌の亢進を認めない急性潰瘍例においても有効と考えている。

急性出血性潰瘍に対する保存療法の一つとして従来より重曹、マールックス、薬物的迷切などの制酸療法が行われてきたが、投与中止による酸度の上昇や口渇、循環系に及ぼす影響、作用時間の短かさなどのためにその治療成績は良好でない。各種制酸剤の止血に及ぼす共通な機序としてFlatlowら¹⁴⁾はpHの低下が血小板の凝集能を低下させるとして発表し、またGreenら¹⁵⁾はpHが低下するにつれて血小板の第IV因子活性を著しく阻害していると報告している。

次に急性潰瘍発生と胃壁血流については、Virchow以来、種々検討されてきたが、血行障害のみでは潰瘍発生のすべてを説明することができないが、潰瘍発生に重要な因子であることに違いない¹⁶⁾¹⁷⁾。

著者らの今回の実験成績では、ストレスを負荷すると同時にシメチジンを投与した予防群では対照群の胃壁血流の減少に対して、その減少率は抑制され、またストレス負荷8時間後にシメチジンを投与すると胃血流の回復がみられた。シメチジンの胃血流におよぼす影響については、Levineら¹⁸⁾はブタを使った実験でシメチジンには胃粘膜血流の低下を抑制する作用があると発表している。しかし、Delanyら¹⁹⁾はイヌでの実験で胃血流に影響をあたえないと報告し一定の見解が得られていない。しかし、著者らは前述したように、急性潰瘍の発生には胃液酸度だけでなく、防御因子も強く関与すると考えている。

Owenら²⁰⁾はシメチジンの胃出血の予防効果について、ストレスにより遊離される胃粘膜ヒスタミンの血管透過作用を抑制する作用があるとしている。また、Maslinskiら²¹⁾はシメチジンにはヒスタミン合成酵素

のヒスジン脱炭酸酵素の酵素活性を上昇させると報告し、著者もシメチジンを予防的に投与することで、胃粘膜ヒスタミンの減少が抑えられた成績を発表⁴⁾した。そこで著者らはシメチジンに胃粘膜ヒスタミンの合成促進と遊離抑制作用を有していると推測しており、そのために胃血流の維持および血流回復作用があると考える。

以上の実験結果から、著者らはシメチジンには副作用がほとんどなく、胃分泌抑制作用、胃血流の回復作用があり、急性潰瘍の発生予防と治療に有効な薬剤であると考えられる。

2) 臨床面よりの検討

急性ストレス潰瘍は、各種外科手術後、重篤な外傷後、熱傷、精神的ストレスなどを誘因として発生することは周知のごとくである。このうち精神的ストレスを原因とする出血例の多くは出血を認めても、一過性の出血だけのことが多く、保存療法で良好な成績が報告¹⁷⁾されている。これに対して外科医がしばしば遭遇する各種の外科術後に発生するストレス潰瘍は、しばしば大出血をともしない、その予後は不良である。教室で1日400ml以上輸血を要したストレス潰瘍の死亡率は保存療法、手術療法あわせて43例中12例(48.8%)であった。諸家の報告で^{22)~25)}も50~70%と高率であり、治療方針の検討をする必要があると考えられた。これらの治療成績の不良の原因として、術後に発生するストレス潰瘍の多くは、背景因子として術前より黄疸、高血圧、呼吸障害などの合併症を有し、また術後も感染、腎障害などを併発している症例に比較的高頻度にみられる。

著者らの経験した症例でも術前、術後に前述した合併症を有する症例が多かったことから救命処置と同時に、術前より潰瘍発生の予防を行うことが重要である。とくに、肝不全、腎不全、販血症時に急性潰瘍の発生²⁶⁾²⁷⁾を認めることが多くあるので、閉塞性黄疸患者と同様に潰瘍準備状態と考え積極的な予防をすることが重要である。

教室では従来、保存療法として輸血、輸液により循環動態の改善をはかるとともに、Wangensteinら²⁸⁾より始められた胃冷却法や、制酸剤、胃粘膜保護剤、薬物的迷切などを試みたがその止血効果は20例中8例(40%)であった。近年、内視鏡の発達にともないレーザー止血法が試みられているが、現在のところ必ずしも満足できる止血効果は得られていないようである。止血無効12例のなかには全身状態の不良のために、手

術時間を逸してしまった症例がある。ストレス潰瘍の発生はもともと重篤な状態の者や合併症を有する症例に多いことから、手術時期の決定は重要な問題である。

教室では従来から長尾ら²⁹⁾の指摘するように、大量出血の判定基準として800~1,000mlの急速輸血を行っても循環状態の安定しない症例や、内視鏡にて血管露出のある症例、また出血既往のある者や動脈硬化の著明な高齢者には、手術時期を失しないように可及的に手術してきたが、手術施行例の救命率は64%であった。

手術時期について Ivy ら³⁰⁾は、早期手術の死亡率7.8であったのに対して、待期手術の死亡率39.7%と早期手術を主張している。また Dumphy ら³¹⁾は、500mlの輸血をして循環動態が安定しない例に手術を行うべきと述べ Fogelman ら²²⁾、Crawford ら²³⁾も早期よりの積極的な手術を強調している。

また、教室では過去に表3のごとく種々の術式を施行し、これらの手術成績から著者の一人、西村は迷切術単独では再出血を認め、また胃全摘術では止血効果はあったが手術侵襲のため死亡したことから、再出血を防止する意味で積極的に出血部位を含む胃切除術を行い、残存する胃十二指腸からの再出血を防止するために迷切術を付加した術式を主張してきた⁶⁾。しかしストレス潰瘍出血に対する術式は各施設で異なり、Kunzman²⁴⁾や Drapanas ら²²⁾は胃切術に迷切を付加する方法が良いと主張し、一方 Ferguson ら³²⁾は手術侵襲の面から迷切ナドレージ術が最も良いと報告している。また Menguy ら³⁴⁾は残存胃からの出血を防止する意味で near total gastrectomy を推奨している。これらの各施設での手術による救命率はほぼ50~75%であるが、これらの各術式間での判定は基礎疾患の違いや、また併存する合併症の問題などにより一概に比較することは出来ないと考えられる。また外科的処置によって止血されても原疾患の悪化で死亡する例も少なくなく、外科医にとって手術適応の判定は非常に困難なことが多い。

迷切術がストレス潰瘍発生を予防することについてはよく知られている。教室ではイヌを用いての中樞性潰瘍モデルやラットでの水浸拘束モデル実験で予防効果について証明した。あらかじめ迷切を施行したイヌやラットにストレス侵襲を負荷すると、胃分泌の抑制と胃粘膜アミンや胃壁血流の変動が少なくなり、そのために潰瘍発生の抑制効果が得られるとした。熱傷潰瘍や他の急性潰瘍モデル実験でも迷切の急性潰瘍発生

予防効果についても同様の評価が得られているが、ストレス侵襲下での術後の急性潰瘍に対する治療効果は疑問視されてきた。実際臨床上、われわれ外科医が経験する術後の急性出血性ストレス潰瘍は、種々のストレスラーにより全身状態の不良を基盤とし、外科的処置後もストレスラーが持続していることが少なくない。そこで著者らはラットの浸漬拘束モデル実験で潰瘍発生率100%の時点で迷切術とシメチジンの有効性について実験した結果、迷切群では血流低下により各種の防御因子も低下し治癒機転がさまたげられたが、シメチジンでは血流回復作用を認めてその治療効果は大であると報告³⁵⁾した。以上の実験より著者らはストレス侵襲下での迷切は、胃局所にとって中枢からのストレス衝撃を遮断する意味で有効と考えるが、反面迷切による胃壁血流の減少により胃粘膜防御能の低下が生じ、胃粘膜再性機転が障害される可能性があり、前述した著者らの臨床成績と合せ考えて術後の急性ストレス潰瘍例に対しての迷切、つまり治療のための迷切については疑問が生じ、今後さらに検討を要すると考える。

シメチジンには十二指腸潰瘍の治療だけでなく、実験的には shay rat, アスピリンやインドメタシンによる急性潰瘍、熱傷モデルなどの各種急性潰瘍実験の発生を予防することが報告³⁶⁾³⁷⁾され、著者らも浸漬拘束モデルで同様のことを確認した。臨床的にわれわれが経験する術後ストレス潰瘍患者の胃液酸度の役割については、過酸である症例やあまり高くない症例などであり、個々の症例によって酸度の関与する程度に違いはあるが、どの症例でも酸の関与を全く否定できない。

また著者らは、術前すでに潰瘍を認めた例や、高齢者で過去に吐血歴のある例、術後のストレス潰瘍発生頻度が高いとされている脳疾患や黄疸の術後に、また術前より呼吸障害や心血管系の障害を有し、術後発生が疑われた18例に対して術直後よりシメチジンの予防的投与を試みた。

シメチジンを予防的に投与した18例のうち2例に術後胃出血を認めた。1例は既存潰瘍の急性増悪であり、他の1例は狭義の術後ストレス潰瘍で、この2例はともに露出血管を内視鏡で確認した。この2例はともに出血を引き金として他臓器障害を併発し、手術の機会を得ずに死亡した。シメチジンの予防効果について Jones ら³⁸⁾は腎移植後の消化管出血に対して有効であったとし、また McDougall ら³⁹⁾は劇症肝炎時の消化管出血の予防に良好な成績を得たとしている。房本

ら⁴⁰⁾も重傷頭部外傷や、広範囲熱傷患者に対して予防的投与を試み、発生頻度の低下があったと発表している。著者らの成績では症例数が少なく、今後さらに検討が必要であるが発生頻度は18例中2例(11.1%)と非常に少なく有効と考えられた。しかしながら予防的投与にもかかわらず発生した2例の潰瘍はいずれも露出血管があり、いったん発生した術後のストレス潰瘍のうち露出血管を有する例では、あまり効果を期待することはできない。

術後に発生するストレス潰瘍の予後は、すでに述べたようにこれまでは非常に悪く、したがって発生の予測される症例には、まずシメチジン投与による予防処置を行い、いったんストレス潰瘍の発生がある時には、強力に保存療法を行うとともに原疾患の改善を計り、的確に全身状態を把握する必要がある。

次いでストレス潰瘍発生後のシメチジンの効果について検討すると、著者らのシメチジンの治療成績では33例中22例止血が得られ、その止血までに要した平均日数は4.1日であった。今回の著者らが経験した術後のストレス潰瘍症例の出血程度は、全く輸血を要しないものから1日400ml以上の輸血を要した症例もあり、従来の保存療法との比較は単純にできないが、その治療成績は進歩したと思われる。

無効症例は11例あり、このうち6例に露出血管を認め、5例は手術不能のためにシメチジンを継続したが死亡した。1例は小弯高位の胃切除のみで救命しえた。シメチジン無効症例の報告については、露出血管を有する出血例に無効とする報告が多くあり、また他の無効症例は肝不全やD.I.C.を併発した症例であった。露出血管例には近年内視鏡下でのレーザーの使用が試みられ、良好な成績が報告⁴¹⁾されている。今回は著者らは経験ないが、これらを併用するとさらに止血効果は良好となると期待している。一方、近年肝硬変に対する外科手術が増える傾向にあり、その術後の潰瘍対策が注目されている。肝障害例の多くの胃病変発生には、防御因子の低下を原因とする症例が大部分であることから、今後はプロスタグランディンなどの防御能を高める手段を考慮して行く必要があるのではないかと考えている。

まとめ

ストレス潰瘍について迷切の問題とシメチジンについての実験的、臨床的な成績をふまえ、著者らは今後の治療方法について検討を試みた。

シメチジンの治療効果は従来の方法、すなわち外科

的処置に比べて良好であるが、なお40%の死亡率があったことから疑われる症例には厳重な予防阻止法を考慮する必要がある。すなわち、術前より併存する心血管障害、高血圧、呼吸障害、黄疸などを有する患者の手術にあたっては、急性上部消化管出血の発生頻度が高いので、積極的にシメチジンを投与することで予防効果があると考え、またシメチジンの治療効果については、露出血管症例には効果が非常に少なかったことから、今後は緊急内視鏡検査により病変部位を確認し、露出血管の有無を確認するとともに、高齢者で動脈硬化を認める症例には内視鏡でのレーザーを試みたり、積極的な手術を行うべきと考える。さらに迷切術の治療効果の意義については著者らは疑問に考えている。

本論文の要旨は第17回日本消化器外科学会総会で発表した。

文 献

- 1) MacDonald AS, Steele BJ, Bottomley MG: Treatment of stress-induced upper gastrointestinal hemorrhage with metiamide. *Lancet* 1: 68—70, 1976
- 2) Hallorum LG, Zfass AM, Gayle WE: Prevention of acute gastrointestinal complications after severe head injury. *Am J Surg* 139: 44—48, 1980
- 3) Bubrick MP, Wetherille RE, Onstad GR, et al: Control of acute gastroduodenal hemorrhage with cimetidine. *Surgery* 84: 510—518, 1978
- 4) 裏川公章, 松永雄一, 内藤伸三ほか: 急性胃潰瘍の発生機序とその予防に対するシメチゾンと迷切の効果についての実験的研究. *日消病会誌* 78: 1370—1378, 1981
- 5) 松永雄一, 裏川公章, 内藤伸三ほか: 急性潰瘍発生における迷切とシメチジンの影響. *実験潰瘍懇話会* 7: 1114—1118, 1980
- 6) 西村和夫, 堀 公行, 裏川公章ほか: 急性潰瘍の発生機序および治療について. *日消外会誌* 12: 425—431, 1979
- 7) Dragstedt LR, Ragins H, Evans SD: Stress and duodenal ulcer. *Ann Surg* 144: 450—462, 1956
- 8) Lucas CD, Sugawa C, Friend W, et al: Therapeutic implications of disturbed gastric physiology in patients with stressed ulcerations. *Am J Surg* 123: 25—34, 1972
- 9) Robbins R, Idjadi F, Stahl WM, et al: Studies of gastric secretion in stressed patients. *Ann Surg* 175: 555—561, 1972
- 10) 新井正美: 閉塞性黄疸における上部消化管出血. *臨外* 26: 11—19, 1971
- 11) Bradie DA, Lotti VJ, Bauer BG: Drug effects on gastric secretion and stress gastric hemorrhage in the rat. *Am J Dig Dis* 15: 111—118, 1970
- 12) Dai S, Ogle CW: Gastric ulcers induced by acid accumulation and by stress in pylorus-occluded rats. *Europ J Pharmac* 26: 15—18, 1974
- 13) Guth PH, Kauffman GL, Grossman MI, et al: Cimetidine and prostaglandin prevent damage to gastric mucosa. *Gastroenterology* 75: 927—934, 1978
- 14) Flatlow FA, Freireich EJ: The increased effectiveness of platelet concentrates prepared in acidified plasma. *Blood* 27: 449—459, 1966
- 15) Green FW, Kaplan MM, Curtis LE, et al: Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 74: 38—43, 1978
- 16) Peter ET: Effect of vagal and sympathetic stimulation and albaton on gastric blood flow. *JAMA* 183: 1003—1005, 1968
- 17) 並木正義: 急性胃潰瘍の臨床一成因を中心として一. *胃と腸* 13: 177—181, 1978
- 18) Levine BA, Schwesinger WH, Sirinek KR, et al: Cimetidine prevents reduction in gastric mucosal blood flow during shock. *Surgery* 84: 113—119, 1978
- 19) Delany JP, Michel HM, Bond J: Cimetidine and gastric blood flow. *Surgery* 84: 190—193, 1978
- 20) Owen DAA, Parsons ME, Farrington HE, et al: Reduction by cimetidine of acute gastric hemorrhage caused by reinfusion blood after exposure to exogenous acid during gastric ischemia in rats. *Gastroenterology* 77: 979—985, 1979
- 21) Maslinski S, Sewing KF: Effect of cimetidine on gastric mucosal histamine and histidine decarboxylase activity in rats. *Digestion* 15: 121—129, 1977
- 22) Fogelman MJ, Garvey JM: Acute gastroduodenal ulceration incident to surgery and disease. Analysis and review of eight cases. *Am J Surg* 112: 651—654, 1966
- 23) Crawford FA, Hammon JW, Shingleton WW: The stress ulcer syndrome. A clinical and pathologic review. *Am J Surg* 121: 644—649, 1971
- 24) Kunzman J: Management of bleeding stress

- ulcers. *Am J Surg* 119 : 637—639, 1970
- 25) 島津久明 : 上部消化管大量出血の手術をめぐる問題点—ストレス潰瘍—. *臨外* 32 : 61—67, 1977
- 26) Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, et al : A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg* 117 : 523—530, 1969
- 27) Richardson RS, Norton LW, Sales JE, et al : Gastric ulcer. *Arch Surg* 106 : 191—195, 1973
- 28) Wangenstein SL, Orahod RC, Voorhees AB, et al : Intra-gastric colling in the management of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract. *Am J Surg* 000 : 401—412, 1963
- 29) 長尾房大, 池内準次, 曾爾一顯ほか : 急性上部消化管出血の応急対策. *臨外* 32 : 945—951, 1977
- 30) Ivy AC, Grossman MI, William H, et al : Peptic ulcer, The Blakiston Company Philadelphia. Tronto, 1950, p964—1080
- 31) Dumphy JE, Mass B, Hoerr SO : The indication for emergency operation in severe hemorrhage from gastric or duodenal ulcer. *Surgery* 24 : 231—238, 1948
- 32) Drapanas T, Woalverton WC, Reeder JW, et al : Experiences with surgical management of acute gastric mucosal hemorrhage : A unified concept in the pathophysiology. *Ann Surg* 173 : 628—640, 1971
- 33) Ferguson HL, Clarke JS : Treatment of hemorrhage from erosive gastritis by vagotomy and pyloroplasty. *Am J Surg* 112 : 739—242, 1966
- 34) Menguy R, Gadacz T, Zajtchuk R : The surgical management of acute gastric mucosal bleeding. *Arch Surg* 99 : 198—203, 1969
- 35) 堀 公行, 西村和夫, 裏川公章ほか : ストレス潰瘍出血に対する治療方針について. *外科* 43 : 890—896, 1981
- 36) Strauss RJ, Stein TA, Wise L : Prevention of stress ulcerations used H₂ receptor antagonists. *Am J Surg* 135 : 120—125, 1979
- 37) Levin BA, Sirinech KR, Pritt BA : Cimetidine protects against stress-induced gastric injury augmented by mucosal barrier breakers. *Am J Surg* 137 : 328—331, 1979
- 38) Jones RH, Rudge CJ, Bewick M, et al : Cimetidine prophylaxis against upper gastrointestinal hemorrhage after renal transplantation. *Br Med J* 18 : 398—400, 1978
- 39) McDougall BRD, Bailey RJ, Williams R : H₂ receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal hemorrhage in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1 : 617—619, 1977
- 40) 房本英之, 斉藤光則, 中川彰史ほか : 重症外傷患者に合併する急性上部消化管病変に対するCimetidineの予防効果. *日消病会誌* 79 : 1262—1271, 1982
- 41) 竹本忠良, 河原清司 : 上部消化管出血の非観血的止血法の現状と展望. *胃と腸* 15 : 711—719, 1980