日消外会誌　17（1）：45～54，1984年

閉塞性黄疸の合併症，とくに上部消化管出血に関する臨床的，実験的研究

順天堂大学第1外科（指導：城所　仂教授）
中　川　浩　之

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON COMPLICATIONS OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE-WITH SPECIAL REFERENCE TO UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING.

Hiroyuki NAKAGAWA
Department ef First Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan
(Director : Prof. Tsutomu Kidokoro)

最近10年間の当教室における閉塞性黄疸317例中51例（16.1%）に消化管出血をみた．本症は閉塞性黄疸の種々の合併症の中で最も頻度が高く，死亡率も高い重篤な合併症で，急性閉塞性化膿性胆管炎などの重症感染症に続発する例が多い．閉塞性黄疸の術前胃液検査で感染例では塩酸ペタゾール刺激に対する胃分泌反応の遷延傾向がみられた．一方，術後胃分泌能は消化管出血例で著明に亢進していた．イヌの胆管結紮後2～3週に胃液量の増加を中心とした胃分泌亢進がみられた．また，胆管結紮後，胆管内にエンドトキシンを注入したラットでは20例中11例（55.0%）に急性多発性胃潰瘍がみられ，本症の発生機序として胆道感染症の重要性が強く示唆された．

索引用語：閉塞性黄疸の合併症，閉塞性黄疸時消化管出血，閉塞性黄疸時胃分泌能，胆道感染症，M .O. F.

I. 緒　言

近年，閉塞性黄疸はPTC, CT, 超音波，腹部血管造影などの進歩により早期にかつ正確に診断可能となり，また，PTCDによる安全かつ容易な黄疸軽減法が確立したため，以前よりその手術成績は向上している．しかし，長期胆汁うっ滞による肝機能低下例や胆道感染症合併例ではいまだ良好な成績を得ているとはいい難い．また，成績を悪くしているもう一つの原因としてその術前・術後に出現する種々の重篤な合併症があげられよう．具体的には，上部消化管出血，急性腎不全，肝不全，血液凝固能障害，種々の感染症などで，なかでも急性胃十二指腸潰瘍からの大量出血は高頻度で，非常に重篤である．本症に関する研究も数多くなされているが，その発生機序は非常に複雑で，いまだその明快な解明はなされていない，といってよい．

今回，著者は閉塞性黄疸の合併症，とくに，急性胃十二指腸潰瘍による消化管出血についてその発生機序を中心に検討を加えた．

＜1983年9月14日受理＞別刷請求先：中川　浩之
〒113　文京区本郷2－1－1　順天堂大学医学部第1外科

II. 臨床編

1. 閉塞性黄疸とその合併症

（1）閉塞性黄疸の頻度

昭和46～55年の10年間に当教室に入院した肝・胆道・膵疾患は良性疾患1,453例，悪性疾患284例の計1,737例で，このうち血清総ビリルビン（以下T-Bil）3.0mg/dl以上の閉塞性黄疸は良性疾患141例（9.7%），悪性疾患176例（67.0%）の計317例（18.2%）にみられた（**表1**）．

（2）黄疸の有無と合併症の頻度・直死率

上記1,737例中手術例は良性疾患1,284例，悪性疾患213例の計1,497例である．術後合併症は良性疾患の非黄疸例では1,156例中102例（8.8%）にみられたのに対し，黄疸例では128例中51例（39.8%）と有意に高頻度であった（$p<0.001$）．悪性疾患でも非黄疸例の76例中16例（21.1%）に対し，黄疸例は137例中86例（62.8%）と良性疾患同様，黄疸例で有意に高頻度であった（p<

表1　疾患別閉塞性黄疸の頻度

疾患		全症例数	閉塞性黄疸	頻度(%)
良性疾患	胆のう内結石症	931	14	1.5
	胆のう総胆管結石症	188	62	33.0
	総胆管結石症	109	41	37.6
	肝内結石症	27	13	48.1
	良性胆管狭窄	13	5	38.5
	慢性膵炎	84	3	3.6
	その他	101	3	3.0
	小計	1,453	141	9.7
悪性疾患	肝癌	33	0	0
	胆管癌	78	76	97.4
	胆のう癌	45	29	64.4
	膵頭部癌	60	51	85.0
	その他の膵癌	49	5	10.2
	乳頭部癌	19	15	78.9
	小計	284	176	62.0
合計		1,737	317	18.2

0.001)．また，直死率は良性疾患の非黄疸例では8例(0.7%)にすぎないが，黄疸例は128例中18例(14.1%)と高率で，悪性疾患でも非黄疸例の76例中10例(13.2%)に対し，黄疸例は137例中50例(36.5%)と前者同様，黄疸例で有意に高率であった($p<0.001$)(**表2**)．

（3）黄疸の程度と各種合併症の頻度・直死率

閉塞性黄疸の合併症では消化管出血が最も多く，317例中51例(16.1%)にみられ，ついで，肝不全26例(8.2%)，急性腎不全(6.6%)などが多くみられた．

閉塞性黄疸例をT-Bil 3～10mg/dlをI度，10～20mg/dlをII度，20～30mg/dlをIII度，30mg/dl以上をIV度としたところ，消化管出血例はI度124例中13例(10.5%)，II度99例中14例(14.1%)，III度55例中13例(23.6%)，IV度39例中11例(28.2%)にみられ，黄疸が高度になるにつれて高頻度となった．しかし，I度でも10.5%にみられ，その発生機序は黄疸だけでは説明できない点があると思われる(**表3**)．

2．消化管出血例の検討

（1）原疾患

消化管出血例の原疾患をみると，良性疾患は胆のう総胆管結石症10例，総胆管結石症5例，肝内結石症4例である．悪性疾患は胆管癌16例，膵頭部癌10例，胆のう癌4例，乳頭部癌2例である(**表4**)．

（2）発症時期

消化管出血が術前に発症した例は16例，術後に発症した例が35例で，前者16例中11例はPTCD後の症例である．一方，後者35例中21例(60.0%)は術後10日以内に発症したが，3週以降に発症した例も6例にみられた(**表5**)．

（3）血液生化学検査

前述のI～IV度の各群における各種血液生化学検査の成績を消化管出血例と非出血例とで比較検討した．

WBCはII，III度の出血例ではおのおの平均15,200，15,700/mm³で，非出血例のおのおの8,500，8,400/mm³に比べ，有意に増加していた(おのおの$p<0.001$，$p<0.05$)．GOT, Al-phos, LDH, γ-Globulinなどは各群とも両者間に有意の差はなかった．BUNは出血例ではI度が平均25.8mg/dl，II度41.7mg/dl，III

表2　黄疸の有無と合併症の頻度，直死率

		症例数	手術例数	術後合併症	直死
良性疾患	非黄疸	1,312	1,156	102 (8.8%)	8 (0.7%)
	黄疸	141	128	51 (39.8%)	18 (14.1%)
	小計	1,453	1,284	153 (11.9%)	26 (2.0%)
悪性疾患	非黄疸	108	76	16 (21.1%)	10 (13.2%)
	黄疸	176	137	86 (62.8%)	50 (36.5%)
	小計	284	213	102 (47.9%)	60 (28.2%)
合計		1,737	1,497	255 (17.0%)	86 (5.7%)

表3　黄疸の程度と合併症の種類，頻度（　）%

合併症＼黄疸の程度	I 度 (124例)	II 度 (99例)	III 度 (55例)	IV 度 (39例)	計 (317例)
消化管出血	13 (10.5)	14 (14.1)	13 (23.6)	11 (28.2)	51 (16.1)
肝脳症候群	6 (4.8)	6 (6.1)	8 (14.5)	6 (15.4)	26 (8.2)
急性腎不全	2 (1.6)	6 (6.1)	6 (10.9)	7 (17.9)	21 (6.6)
胆管炎	10 (8.1)	4 (4.0)	3 (5.5)	1 (2.6)	18 (5.7)
縫合不全	2 (1.6)	5 (5.1)	3 (5.5)	3 (7.7)	13 (4.1)
創出血	3 (2.4)	4 (4.0)	3 (5.5)	3 (7.7)	13 (4.1)
腹壁膿瘍	6 (4.8)	3 (3.0)	1 (1.8)	1 (2.6)	11 (3.5)
腹腔内膿瘍	3 (2.4)	2 (2.0)	3 (5.5)	1 (2.6)	9 (2.8)
肺炎	4 (3.2)	3 (3.0)	0	2 (5.1)	9 (2.8)
胆汁性腹膜炎	1 (0.8)	6 (6.1)	0	0	7 (2.2)
胆道出血	1 (0.8)	0	3 (5.5)	2 (5.1)	6 (1.9)
イレウス	2 (1.6)	1 (1.0)	2 (3.6)	0	5 (1.6)
創哆開	1 (0.8)	1 (1.0)	2 (3.6)	0	4 (1.3)
吻合部狭窄	3 (2.4)	1 (1.0)	0	0	4 (1.3)
糖尿病性昏睡	1 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.8)	0	3 (0.9)
その他	6 (4.8)	6 (6.1)	1 (1.8)	0	13 (4.1)

表4　原疾患

良性疾患

胆のう総胆管結石症	10例(8例)
総胆管結石症	5〃(2〃)
肝内結石症	4〃(3〃)

悪性疾患

胆管癌	16〃(14〃)
膵頭部癌	10〃(9〃)
胆のう癌	4〃(3〃)
乳頭部癌	2〃(1〃)

※（　）は死亡例

表5　消化管出血の発生時期

時期		良性疾患	悪性疾患	計
術前	PTCD前	5	0	5
	PTCD後	2	9	11
術後	0～5日	3	9	12
	6～10〃	5	4	9
	11～15〃	2	5	7
	16～20〃	0	1	1
	21～〃	2	4	6

度43.6mg/dl, IV度37.2mg/dl と，いずれも各群の非出血例より高値で，とくにI, II, III度では有意の差であった．(おのおの $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.01$)．血清総蛋白は各群とも出血例で低値を示し，とくにII, III度ではおのおの平均6.55g/dl (非出血例7.14g/dl), 6.05g/dl(同7.11g/dl)で非出血例との間に有意の差がみられた(おのおの $p<0.01$, $p<0.001$)．Albumin も同様の傾向で，出血例ではI度が平均3.19g/dl(非出血例3.66g/dl)，II度が3.26g/dl (同3.70g/dl)，III度が3.07g/dl(同3.68g/dl)で，非出血例に比べて有意に低値であった（おのおの $p<0.02$, $p<0.05$, $p<0.005$）(図1)．

以上の結果より，消化管出血を来した症例は白血球増多があり，BUN が高く，血清総蛋白，albumin が低値を示すような症例，すなわち，重篤な感染症があり，低栄養の症例に多いといえよう．

（4）感染症との関係

閉塞性黄疸時の消化管出血例の臨床経過をみると，ほかの合併症に続発する例が多い．そこで，消化管出血の Trigger となったと思われる合併症について検索した．その結果，化膿性胆管炎が最も多く，良性疾患13例，悪性疾患6例の19例にみられ，その多くは急性閉塞性化膿性胆管炎で，重篤なショック状態にあり，multiple organ failure の状態であった．このほかでは吻合部縫合不全による腹膜炎が10例，胆汁性腹膜炎が5例，急性胆のう炎が3例などであった．以上より，重症感染症が重要な trigger であることが示唆されたが，とくに原因となるような合併症のない症例も16例あった．これらの症例は全例悪性疾患で，ほとんどが T-Bil 20mg/dl 以上であった．このことから黄疸自体も高度になれば消化管出血の原因となりうると考えられる（表6）．

3．閉塞性黄疸例の胃分泌能

（1）術前胃液検査

a）対象と方法

閉塞性黄疸時の消化管出血の出血源の大部分は胃・十二指腸の急性潰瘍またはビランである．そこで，閉塞性黄疸や感染症の胃分泌能におよぼす影響を検索す

図1　黄疸の程度と各種血液生化学検査（出血例と非出血例の比較）

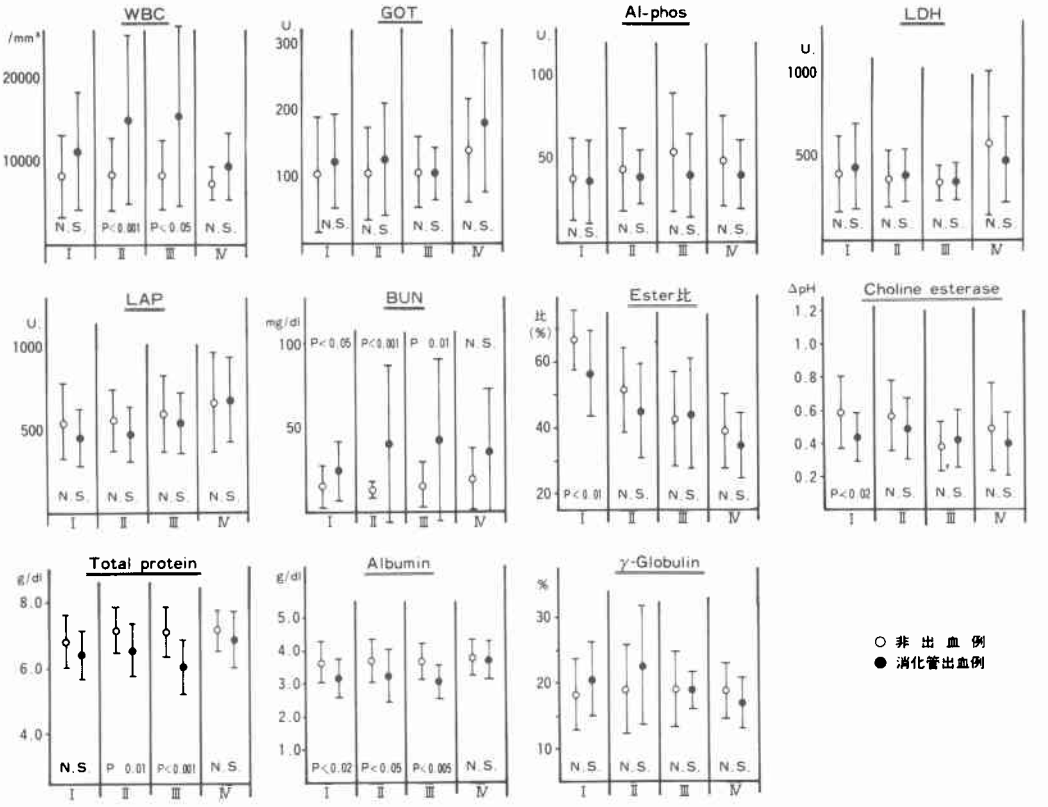


表6　消化管出血の Trigger と思われる合併症

	良性疾患	悪性疾患	計
化膿性胆管炎	13	6	19
縫合不全	3	7	10
胆汁性腹膜炎	2	3	5
急性胆のう炎	3	0	3
特になし	0	16	16

る目的で，術前に胃液検査を施行した．対象は無作為に抽出した閉塞性黄疸30例で，対照例としては術前検査で消化性潰瘍，感染，黄疸，肝機能障害のない胆石症15例を選んだ．分泌刺激剤としては塩酸ベタゾール2mg/dl 皮下注射した．

b）成績

i．非黄疸例との比較

胃液量，酸度，酸分泌量ともに黄疸例と非黄疸例との間に有意の差はなかった（図 2a）．

ii．感染例と非感染例の比較

閉塞性黄疸対象例30例を WBC 10,000/mm³以上の感染例（n＝20）と10,000/mm³以下の非感染例（n＝10）に分け，両者の胃分泌能を比較した．胃液量は全経過を通じて感染例で多い傾向がみられた．酸度は両者間に大きな差はないが刺激後100，120分の感染例でやや高値を示し，刺激に対する反応が遷延する傾向がみられた．酸分泌量は基礎分泌から刺激後40分までは両者間に差はないが，60分以後感染例で高値を示し，とくに100，120分では非感染例に比べ，有意に高値であった（$p<0.05$）（図 2b）．

（2）術後の胃分泌能

a）対象と方法

対象は無作為に選んだ閉塞性黄疸20例である．方法は経鼻胃管より胃液を経時的に分割採取し，おのおのの量，酸度を測定，酸分泌量を算出した．なお，膵頭十二指腸切除や胃空腸吻合など胃に手術操作を加えた例や胃液内に胆汁混入の著明な例は対象例に含まれていない．対象例20例中術後消化管出血がみられた5例と残りの非出血例15例との間で術後の胃分泌能を比較検討した．

b）成績

術前胃液検査

図 2a

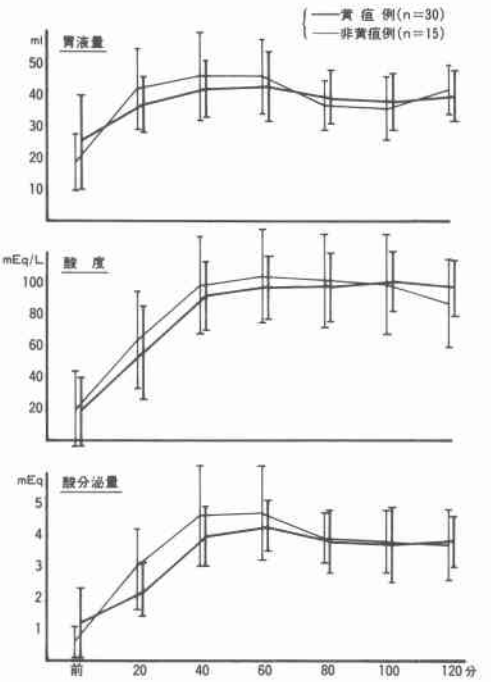
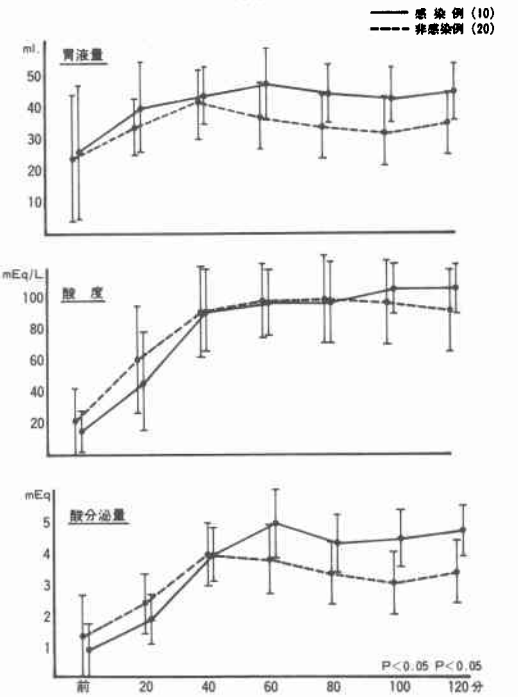


図 2b



酸度は出血例，非出血例ともに術直後より徐々に上昇する傾向があり，とくに出血例ではその傾向が著明で，術後24時間以後は非出血例との間に有意差を認めた（$p<0.05$）（図 3a）.

酸分泌量は術後24時間まで両者間に差はないが，36時間以降，非出血例がそれまでとほぼ同様の値を維持するのに対して，出血例は急速に高値を示すようになり，非出血例との間に有意差を認めた（$p<0.05$）（図 3b）.

III. 実験編

1. 胆管結紮犬の胃分泌能

（1）対象と方法

対象は雑種成犬（8～30kg）で，麻酔剤は Nembutal (25mg/kg)を用いた．まず，基礎分泌を1時間採取後，分泌刺激剤として塩酸ベタゾールを2mg/kg 皮下注射し，その後，15分毎180分まで胃液を分割採取した．胆管結紮前の胃液検査施行後，上腹部正中切開で開腹，十二指腸開口部付近で総胆管を二重結紮し，閉塞性黄疸犬を作成した．胆管結紮後，5週まで毎週，上記の要領で胃液検査を行うとともに，1，3，5週には血中のセロトニン，ヒスタミン，ガストリンを測定した．

（2）成績

閉塞性黄疸の術後胃分泌能

図 3a　酸　度

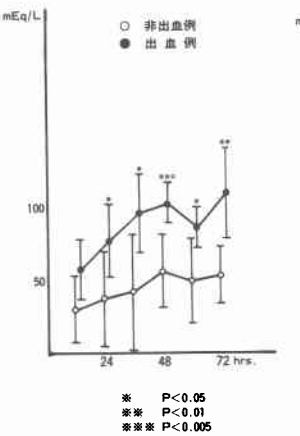
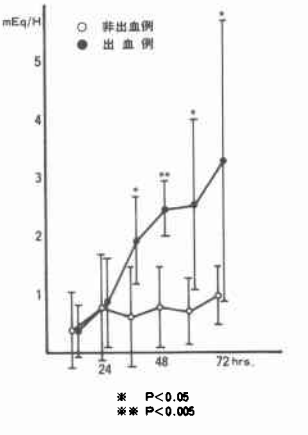


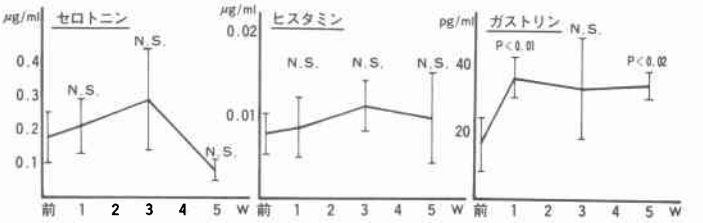
図 3b　酸分泌量



a）血中セロトニン，ヒスタミン，ガストリンの経時的変化

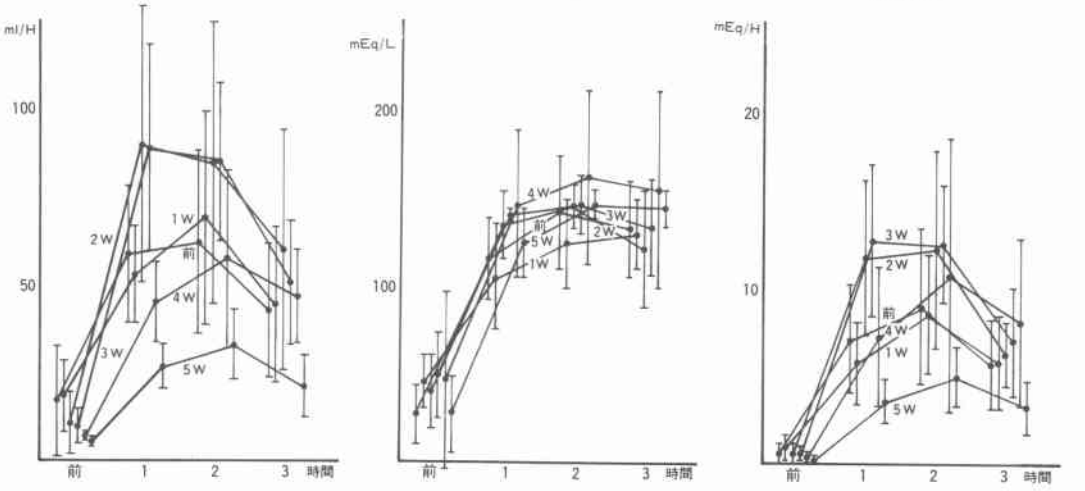
セロトニン，ヒスタミンは胆管結紮後も有意の変化を示さなかったが，ガストリンは結紮後1，5週には術前より有意に高値を示した（$p<0.02$）．しかし，後述の胃分泌能の変化とは時期的に一致しなかった（図

図4　総胆管結紮後のセロトニン，ヒスタミン，ガストリンの経時的変化（イヌ）



胆管結紮後の胃分泌能（イヌ）

図5a　胃液量　　図5b　酸度　　図5C　酸分泌量



4）.

b）胃分泌能の経時的変化

i. 胃液量

刺激前胃液量は結紮前が平均17.0ml/hrであるのに対し，結紮後は1週目18.3ml/hrとやや増加したが，その後は2週10.5ml/hr，3週9.5ml/hr，4週6.7ml/hr，5週5.0ml/hrと漸減傾向であった．一方，刺激後の変化をみると，刺激後1時間では結紮前が59.2ml/hrであるのに対し，結紮後は2週90.5ml/hr，3週89.5ml/hrと明らかに増加した．が，4週以後は徐々に減少した．刺激後，2，3時間でも胆管結紮後2，3週に胃液量は増加したが，刺激後1時間の変化よりは軽微であった（**図5a**）.

ii. 酸度

基礎分泌の酸度は胆管結紮前の27mEq/lに対し，結紮後は1週46mEq/l（$p<0.05$），2週41mEq/l，3週51mEq/l，4週47mEq/lと結紮前より高値を示した．が，刺激後1，2，3時間の酸度は胆管結紮前後で有意の差はなかった（**図5b**）.

iii. 酸分泌量

胆管結紮前の基礎分泌量（BAO）が平均0.53mEq/hrであるのに対し，結紮後は1週目に0.87mEq/hrとやや高値を示したが，2週以後は漸減傾向にあった．一方，刺激後1時間の酸分泌量（MAO）は結紮前の平均7.11mEq/hrに対し，結紮後は2週11.85mEq/hr，3週12.80mEq/hrと高値で，とくに3週は結紮前に比べ，有意の差であった（$p<0.05$）．が，4週以後は漸減傾向にあった．刺激後1～2時間，2～3時間の値も結紮後2，3，4週では結紮前より高値であったが，有意差はなかった（**図5c**）.

2. 胆道感染症の影響

（1）材料と方法

材料はウィスター系ラット（体重400～500g）で，その胆管内に3129-25-1，lipopolysaccharide，Serratia marcescens（Difco）を1mg/kg注入後，胆管を二重結紮し，閉腹．36～48時間後に屠殺，直ちに胃病変の有

表7　エンドトキシンによる潰瘍の発生頻度

手術（注入部位）	エンドトキシン 注入	非注入
胆管結紮（胆管内）	11/20	0/15
単開腹（腹腔内）	0/15	0/15

無を検索した（A群，n=20）．これに対して，胆管結紮のみの群（B群，n=15），エンドトキシン1mg/kg腹腔内注入群（C群，n=15），単開腹群（D群，n=15）を対照群としてA群と比較検討した．

（2）成績

A群では20例中11例（55.0%）に急性多発性胃潰瘍がみられたが，対照群のB, C, D群では皆無であった（**表7**）．

以上の結果からも閉塞性黄疸時の急性胃十二指腸潰瘍の発生機序として胆道感染が重要な役割をはたしていることがあらためて示唆された．

IV. 考　察

閉塞性黄疸の経過中に消化管出血，肝不全，急性腎不全，出血傾向などの重篤な合併症をしばしば経験する．なかでも，急性消化性潰瘍による消化管出血は高頻度にみられ，その頻度は諸家の報告[1)~5)]では13～30%といわれている．当教室でも317例中51例（16.1%）にみられ，閉塞性黄疸の種々の合併症の中でもとくに重要な合併症であろう，と考える．

そもそも，閉塞性黄疸時に出現する急性胃十二指腸潰瘍に関する報告としては金山[6)]によれば1855年Buddのそれが最初であるといわれている．その後，今世紀に入りBollman[7)]，Berg[8)]らの胆管結紮後の消化性潰瘍に関する実験的研究が本症研究の端緒となった．本邦でも玉熊[9)]が24例を報告して以来，多数の研究が報告されている．本症の発生機序に関する研究も数多くあるが，研究者によりさまざまな主張がなされ，多くの因子が関与していることが示唆され，その複雑さがうかがわれる．そこで，現在までの研究に著者の成績を加え，その発生機序を中心に考察を加えた．

本症の発生機序は酸，ペプシンなどの攻撃因子の増強と，胃粘液・胃粘膜の構成成分の変化，胃粘膜の微小循環障害・組織代謝障害などの防禦因子の減弱，に大別されよう．

まず，閉塞性黄疸時の胃分泌能についてのべる．金山[6)]は閉塞性黄疸例の基礎分泌，Histalog刺激後において明らかな胃分泌亢進はみられなかったとのべているが，深井[2)]は黄疸持続期間の短い例では高酸を呈するが，黄疸が長期になると一定の傾向はみられないとのべている．また，苅部[10)]はイヌの胆管結紮後2～3週に胃酸濃度が高くなるとのべているが，これは著者が行ったイヌの胆管結紮後2～3週にみられた胃分泌亢進と時期的に一致している．また，豊田[11)]は高度黄疸例ではBAO, MAO, PAOが非黄疸例より有意に高値を示すが，これに減黄処置を施すと8～82%の減酸効果が得られたとのべ，黄疸による胃分泌能の亢進を示唆している．欧米の文献でもTerblanche[12)] Silen[13)]らは胆管結紮後の胃分泌亢進を指摘している．

閉塞性黄疸術後の胃分泌能に関する報告は少ない．新井[4)]は非吐血群に比べ吐血群では高酸であったとのべている．著者も閉塞性黄疸の術後胃分泌能を検索した結果，出血例は非出血例に比べて酸度，酸分泌量ともに有意に高値を示していた．

以上のように閉塞性黄疸時には胃分泌能が亢進するという報告が多いようであるが，その機序については不明の点が多い．児玉[14)]は閉塞性黄疸時の消化管出血例では高ガストリン血症を呈する例があり，これによる高酸が潰瘍の原因となりえるとのべているが，深井[12)]，豊田[11)]，林[13)]，竹下[15)]らの研究では閉塞性黄疸時の血清ガストリンが高値を示すという結果は得られていない．胃分泌亢進の原因として佐々木[16)]はガストリン以外の酸分泌刺激物質の関与を，Silen[13)]は障害肝からのgastric secretagogueの放出を示唆している．また，Anrep[17)]はイヌの胆管結紮後，血中ヒスタミンは徐々に増加し，9～12日目に早高値に達したと報告し，これが胃分泌亢進に関与しているであろうとのべている．これは著者の胆管結紮実験の成績と時期的にほぼ一致しており，興味深い．

つぎに，biliary diversionと胃分泌能，潰瘍発生の関係についてのべる．Menguy[18)]はbiliary diversion後，胃分泌は亢進したと報告しており，Bowen[19)]は肝外傷例のbiliary diversion施行例では非施行例より高頻度に上部消化管出血がみられたとのべて，その原因としてbiliary diversion後の酸分泌亢進をあげている．Breen[20)]も胆汁が十二指腸，空腸から欠如すると酸分泌は増加するとのべ，Kehne[21)]はこの際，潰瘍発生頻度も高くなるとのべている．

以上，閉塞性黄疸，biliary diversion時の胃分泌亢進についてのべたが，逆に，胃分泌能は低下するという研究もみられる．すなわち水本[5)]は閉塞性黄疸で胃液検査を旋行した18例中15例は低酸であったとのべ，潰瘍の原因としては胃分泌亢進より胃粘膜構成成分の

変化を重視している．また，Nahrwold[22]はbiliary diversion後，胃分泌能は低下するとのべている．

以上，閉塞性黄疸時の急性消化性潰瘍の発生機序について主に胃分泌能の面より検討した．ついで，防禦因子の面から検討する．

Kapsinow[23]は十二指腸内の胆汁，膵液の欠如による胃液中和作用の障害が潰瘍発生を促すとのべ，Berg[8]は胆汁中粘液成分による消化管粘膜保護作用の欠如を，Bollman[7]は胆汁欠如による消化管粘膜の抵抗減弱を潰瘍発生の原因としてあげている．

つぎに，閉塞性黄疸時の胃粘液成分，胃粘膜の変化についてのべる．金山[6]は総胆管結紮犬のantral pouch内粘液成分を検索し，胆管結紮後hexosamineは20%，sialic acidは25%減少したとのべている．また，林[3]も総胆管結紮後3週の胃液内hexosamine濃度の減少を指摘しているが，これは胃液量の増加による相対的減少であり，絶対量は変らないとのべている．また，ストレス潰瘍時の胃粘液成分に関する研究でRobbins[24]はhexosamineの減少を指摘しているが，Lucas[25]はhexose, hexosamineよりtyrosine, sialic acid, fucoseの減少が著明であるとのべ，未だ一定の見解は出ていないようである．一方，閉塞性黄疸時の胃粘膜について水本[5]は胆管結紮ラットの胃粘膜ムコ多糖類を検索した結果，mucoprotein層，glycoprotein層の減少がみられ，これに水浸拘束を加えるとこの傾向はさらに著明になるとのべ，潰瘍発生の原因としては前述の胃分泌亢進よりもこの胃粘膜構成成分の変化の方を重視している．

近年，急性胃潰瘍などの急性胃粘膜病変を胃粘膜微小循環や組織代謝の面からとらえた研究が数多くみられる．玉熊[1]は閉塞性黄疸に出血性ショックやエンドトキシンショックが加わると，非黄疸例に比べて胃粘膜血流量の減少が著明で，容易に粘膜阻血に陥り，急性胃粘膜病変が高率に出現するとのべている．また，佐藤[26]は胆管結紮ラットの胃粘膜エネルギー代謝を水浸拘束前後で比較し，拘束前は黄疸群と対照群との間に差はないが，拘束後は黄疸群で胃粘膜エネルギー代謝の低下が著明で，ストレスにより容易に同代謝が障害されることを指摘している．

種々のストレス潰瘍の原因の中でも敗血症(Robbins[24], Skillman[27])や感染のある黄疸，創感染，腹腔内膿瘍などの重症感染症(Lucas[25])では潰瘍が高頻度に発生するといわれ，とくにseptic juaundiceではその発生頻度は32～75%といわれている[25)27)28)]．また，沖永[29]も細菌性ショックにおける消化管出血の頻度は高く，その基礎疾患は29例中17例が肝・胆道・膵疾患であったとのべている．当教室における閉塞性黄疸時の消化管出血例でも51例中35例（68.6%）が重篤な感染症を合併しており，また，胆管結紮ラットの胆管内にエンドトキシンを注入した実験でも20例中11例(55.0%)に急性胃潰瘍が発生した．この事実からも本症の原因として重症感染症の重要性が強く示唆された．

そこで，敗血症やエンドトキシンの上部消化管に及ぼす影響についてさらに検討した．Le Gall[30]は敗血症14例の胃内視鏡検査で全例に胃粘膜の阻血性変化を認めたとのべている．Cheung[31]はエンドトキシンを静脈内に投与すると全身血圧は正常に保たれていても胃の全血流量，粘膜血流量は著明に減少したとのべ，Greenburg[32]はエンドトキシン投与後，十二指腸内に塩酸を注入すると粘膜ビランがみられたと報告している．Robbins[24]は各種ストレス潰瘍の胃液酸度は高値で，とくに出血例でその傾向が著明であるとのべ，各種ストレスの中でもとくにsepsisを重視している．またMoody[33]はエンドトキシン静脈内投与後の胃液量の著明な増加を報告しているが，これは著者の閉塞性黄疸例の胃液検査で感染例にみられた胃液量の増加を中心とする胃分泌亢進と関連があると思われ，潰瘍発生の一因をなしていると考えられる．

重症感染症の際の急性胃粘膜病変をmultiple organ failure（以下M. O. F.）の面からとらえた研究もみられる．岩井[34]は重症感染症141例中59例(41.8%)にM. O. F.がみられ，45例（76.3%）が死亡したとのべ，M. O. F.の誘因として低アルブミン血症，菌血症，ショックをあげ，予後悪化因子としては50歳以上，悪性疾患，ドレナージ非施行例，または効果不良例などをあげている．病理組織学的に検索した17例全例に上部消化管粘膜のうっ血，出血ビラン，潰瘍がみられたとのべている．また，関川[35]は外科的感染症156例中37例(23.4%)に消化管出血がみられ，29例が死亡，8例中7例（87.5%）がリムルステスト陽性であったとのべている．さらに，ラットにエンドトキシンを静脈内投与後，胃粘膜を経時的に検索した結果，投与後早期に胃粘膜微小循環障害がみられ，ついで毛細血管の膜透過性亢進，間質浮腫，細胞代謝障害を起こし，エネルギー代謝，pHの低下も加わり，lysosome膜の脆弱化細胞の変性壊死を来し，急性胃粘膜病変ができると推論している．Menguy[36]もhypovolemic shock時のエ

ネルギー代謝の低下が急性細胞壊死を起こし，これがストレス潰瘍の原因となると推論している．

以上，閉塞性黄疸時の上部消化管出血に関してその病態や発生機序を中心に考察した．本症の病態は複雑で，その発生機序は胃分泌亢進ばかりでなく，胃粘膜・胃粘液構成成分の変化，微小循環障害，エネルギー代謝障害など多くの因子が関与していると考えられる．

V. 結　語

1. 昭和46～55年の当教室の閉塞性黄疸317例中51例（16.1%）に消化管出血がみられた．

2. 消化管出血はT-Bil 10mg/dl以下では124例中13例（10.5%），10～20mg/dlでは99例中14例（14.1%），20～30mg/dlでは55例中13例(23.6%)，30mg/dl以上では39例中11例（28.2%）にみられ，黄疸が高度になるにつれて頻度は高くなった．

3. 消化管出血例51例中35例は術後に発症，とくに術後10日以内に21例が発症した．

4. 本症は急性閉塞性化膿性胆管炎，吻合部縫合不全，胆汁性腹膜炎，急性胆のう炎などに続発する例が多く，本症の発生機序として感染症の重要性が強く示唆された．

5. 術前胃液検査（塩酸ベタゾール刺激）では閉塞性黄疸例と対照例との間に有意の差はないが，黄疸例を感染例と非感染例に分けて比較すると，刺激後100，120分の酸分泌量は感染例で有意に増加しており（$p<0.05$），刺激に対する反応が遷延する傾向がみられた．

6. 閉塞性黄疸例の術直後の胃分泌能は消化管出血例で著明な亢進がみられた．

7. イヌの胆管結紮後2～3週目に胃液量の増加を中心とした胃分泌亢進がみられた．

8. ウィスター系ラットの胆管結紮後，肝臓側胆管内に3219-25-1, lipopolysaccharide, Serratia marcescens (Difco)を1 mg/dl注入，36～48時間後には20例中11例（55.0%）に急性多発性胃潰瘍の発生をみたが，対照群では皆無であった．

稿を終わるにあたり御指導，御校閲を賜わりました城所仂教授に深甚なる謝意を表する．また，直接御指導を頂きました和賀井和栄助教授，渡部脩講師に心から感謝いたします．また，本研究に御協力を頂いた研究室員一同に深謝する．

なお，本論文の要旨は第4回日本消化器外科大会，第75回日本外科外会総会，第6回日本胆道外科研究会において発表した．

文　献

1) 玉熊正悦，和田信昭：術後に重篤な消化管出血を合併した高齢者閉塞性黄疸の1例．Geriatric Medicine 13：32—36，1975
2) 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
3) 林　四郎，苅部徳郎，畑山善行：肝・胃十二指腸粘膜間の相関—閉塞性黄疸に伴う胃十二指腸潰瘍．日外会誌 78：979—982，1977
4) 新井正美：閉塞性黄疸における上部消化管潰瘍．臨外 26：713—721，1971
5) 水本龍二，倉塚　均，吉良勝正ほか：黄疸における消化管出血—特に粘膜防禦機構からみた急性潰瘍の発生機序について．最新医 28：546—551，1973
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—147，1973
7) Bollman JJ, Mann FC: Peptic ulcers in experimental obstructive jaundice. Arch Surg 24：126—135，1932
8) Berg BN, Jobling JW: Biliary and hepatic factors in peptic ulcers. Arch Surg 20：997—1015，1929
9) 玉熊正悦，荷見秋彦，中山夏太郎ほか：閉塞性黄疸と術後合併症．臨外 24：81—89，1969
10) 苅野徳郎，市川英幸，志賀知之ほか：閉塞性黄疸に伴う上部消化管粘膜ムコ多糖の変化．術後代謝研会誌 11：259—263，1977
11) 豊田哲郎：閉塞性黄疸時に発生した潰瘍とそれに対する全迷走神経切離術の影響に関する臨床的，実験的研究．奈良医誌 29：575—585，1978
12) Terblanche J, van Hoorn-Hickman R: The prevention of peptic ulceration by highly selective vagotomy in a new peptic ulcer experimental model: The bile duct ligated pig. Surgery 84：206—211，1978
13) Silen W, Hein MF, Albo RJ et al: Influence of liver upon canine gastric secretion. Surgery 54：29—36，1963
14) 児玉　求，田村泰三，松山敏哉ほか：閉塞性黄疸，腎不全における急性出血性胃十二指腸潰瘍とガストリン，セロトニンの動態．日外会誌 77：1187—1190，1976
15) 竹下八洲男：閉塞性黄疸時における潰瘍発生機序に関する研究．十全医会誌 87：90—103，1978
16) 佐々木厳，関根　毅，亀山仁一ほか：閉塞性黄疸兼膵外分泌障害時における胃酸分泌についての実験的研究．日外会誌 81：247—255，1980
17) Anrep GV, Barsoum GS: Blood histamine in experimental obstruction of the common bile duct. J Physiol 120：427—430，1953

18) Menguy R: Effect of biliary diversion from the small intestine on gastric secretory activity in dogs. Gastroenterol 41: 568—571, 1971
19) Bowen JC, Fleming WH: Uper gastrointestinal bleeding associated with biliary diversion after hepatic injury. Ann Surg 177: 420—405, 1973
20) Breen JJ, Molina E, Ritchie WP: Effect of common bile-duct transplantation on gastric acid secretion in the dog. Br J Surg 55: 282—284, 1968
21) Kehne JH, Campbell RE: Choledochojejunostomy en Roux Y. An experimental study. Arch Surg 73: 12—18, 1956
22) Nahrwold DL, Grossman MI: Effect of exclusion of bile from the intestine on gastric acid secretion. Gastroenterol 52: 667—669, 1967
23) Kapsinow R: The experimental production of duodenal ulcer by exclusion of bile from the intestine. Ann Surg 83: 614—617, 1926
24) Robbins R, Idjadi F, Stahl WM et al: Study of gastric secretion in stressed patients. Ann Surg 175: 555—562, 1972
25) Lucas CE, Riddle J, Rosenburg B: Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding. Arch Surg 102: 266—273, 1971
26) 佐藤寿雄，佐々木厳，亀山仁一ほか：閉塞性黄疸と術後急性潰瘍．消外 5: 1993—1998, 1982
27) Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H et al: Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice: A clinical syndrome assaciated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. Am J Surg 117: 523—530, 1969
28) Fischer RP, Stremple JF: Stress ulcers in posttraumatic renal insufficiency in patients from Vietnam. Surg Gynecol Obstet 134: 790—794, 1972
29) 沖永功太，金山知新：ショックと消化管出血．医のあゆみ 92: 670—680, 1975
30) Le Gall JR, Redjemi M Soussy CJ: The gastroduodenal lesions related to severe sepsis. Surg Gynecol Obstet 142: 377—380, 1976
31) Cheung LY, Reese RS, Moody FG: Direct effect of endotoxin on the gastric mucosal microcirculation and electrical gradient. Surgery 79: 564—568, 1976
32) Greenburg L, Himal HS: Hydrochloric acid clearance and endotoxin induced duodenal erosions in dogs. Surg Gynecol Obstet 139: 561—565, 1974
33) Moody FG, Aldrete JS: Hydrogen permeability of canine gastric secretory epithelium during formation of acute superficial erosions. Surgery 70: 154—160, 1971
34) 岩井 顕，後藤平明，大熊利忠ほか：重症感染症に合併するmultiple organ failureについて．日臨外医会誌 43: 507—513, 1982
35) 関川敬義：外科的感染症に併発する急性胃粘膜病変の臨床並びに実験的研究．日外会誌 82: 1327—1338, 1981
36) Menguy R, Desbaillets L, Masters YF: Mechanism of stress ulcer: Influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa. Gastroenterol 66: 46—55, 1974