

Uremic ulcer の臨床的特徴と外科的治療

和歌山県立医科大学消化器外科

河野 暢之 勝見 正治 谷口 勝俊 山本 誠己
福永 裕充 田伏 洋治 山本 達夫 尾野 光市
浅江 正純 小西 隆蔵 三木 保史 岡 統三

CLINICAL FEATURES OF UREMIC ULCER AND ITS SURGICAL TREATMENT

**Nobuji KONO, Masaharu KATSUMI, Katsutoshi TANIGUCHI,
Seiki YAMAMOTO, Hiromitsu FUKUNAGA, Yohji TABUSE,
Tatsuo YAMAMOTO, Kohichi ONO, Masazumi ASAE,
Ryuzoh KONISHI, Yasuhumi MIKI and Sumikazu OKA**
Department of Gastroenterological Surgery Wakayama Medical College

腎不全患者の上部消化管出血(19例)を対象に潰瘍の特徴と外科的治療を検討した。潰瘍発生部位は胃体部, 十二指腸球部, 球後部がそれぞれ33%, 25%, 37%で, 不整形, 壜瘻形が約半数に, U1 III・IV が64%にみられた。透析開始後短期日で出血する例は予後不良であった。基本術式として胃潰瘍に胃切除, 十二指腸潰瘍には胃切除と迷走神経切離術(迷切)を施行しているが, 十二指腸球後部潰瘍の処置が重要で, 本例に対し胃切除, 迷切, 十二指腸縦切開, 露出血管結紮, 潰瘍縫縮, catheter duodenostomy, BII 再建をおこない良好であった。手術死亡率は36%であった。粘膜防御因子の低下に加え透析自体がストレスでないかと思われる。

索引用語: Uremic ulcer, 腎不全, 十二指腸球後部潰瘍, ストレス潰瘍

はじめに

慢性腎不全患者に対する透析治療の進歩で慢性腎不全患者の長期生存を可能にしたが, 透析治療中に種々の合併症に遭遇することがある。上部消化管出血もその中の重篤な合併症の1つである。腎不全患者の潰瘍を uremic ulcer と呼び治療にあたっているが, 病因, 病態, 治療に関して問題点が多い。そこで経験した上部消化管出血症例を中心に, uremic ulcer の特徴とその治療成績について述べる。

対 象

昭和50年1月より57年12月までの8年間に慢性腎不全患者で消化管出血を主訴として受診した症例は21例である。このうち19例は上部消化管のびまんまたは潰瘍性病変からの出血症例で, 他の1例は盲腸潰瘍, 残

りの1例は透析治療中子宮癌で制癌剤大量療法をうけ, 下血をきたした症例である。この19例の上部消化管出血症例を検索対象とした。

性別は男性13例, 女性6例で, 年齢は44~74歳, 平均58歳であった。いずれの症例にも出血時緊急内視鏡検査を施行し, 出血病変部の確認をおこない, 血管の露出している症例を手術適応とした。血管が露出して手術をしていない症例もあるが, 手術施行症例は11例, 非手術症例は8例である。

症例の検討

1. 消化管出血時の血液検査値

腎機能検査では, BUN は 124 ± 43.3 mg/dl と高値であったが, 19例中17例が透析を受けている関係上正しく腎機能を表していないかも知れない。クレアチニンも 8.4 ± 3.1 mg/dl と高値であった。ガストリンは 109.5 ± 46.6 pg/dl と正常範囲内であったが, ヘマトクリット値は $19.2 \pm 6.0\%$ と低値であった。手術症例と非

手術症例に有意の差はなかった(表1)。

2. 内視鏡所見および潰瘍の性状

緊急内視鏡検査で胃内凝血塊を除去後、潰瘍性病変部位および数、露出血管の有無と他病変合併の有無の検索をおこなった。

潰瘍の分布、数、形、U/I分類について全潰瘍45個をその発生部位別に分けると、38%は胃に、しかも胃体部には全体の33%を占めた。一方62%は十二指腸に発生しており、とりわけ球後部には全体の37%と高頻度であった(表2)。

潰瘍単発病変は4例に、粘膜びらんは1例に、2個以上の多発病変は残り12例にみられた(表3)。

潰瘍の形は円形・だ円形が約半数で、線状形、不整形、壘壕形が残りの半数を占め、壘壕形のほとんどは十二指腸球後部に存在した(表4)。

肉眼的なU/I分類を示すとU/I III, IVが64%を占めた(表5)。

潰瘍の既往の有無別に潰瘍部位、数、深さの関係を検討すると(表6)、潰瘍の既往者が必ずしも深い潰瘍を有するとは限らず、潰瘍既往のある群でU/I III以上は86%、潰瘍既往の無い群でU/I III以上が80%と両群に有意差はなかった。

3. 術式と予後

手術は原則として胃潰瘍には胃切除術(以下胃切と略す)を、十二指腸潰瘍には迷走神経切離術(以下迷切と略す)を加えた胃切を施行した(表7)。

11例中7例を救命しえたにすぎず(救命率は64%)、したがって手術死亡率は36%であった。胃潰瘍に対する胃切の成績は良好であるが、十二指腸潰瘍、特に球

表1 検査値

| | BUN mg/dl | クレアチニン mg/dl | ガストリン pg/dl | ヘマトクリット % |
|------|--------------|-----------------|----------------|--------------|
| 全症例 | 124.0±43.3 | 8.4±3.1 | 109.5±46.6 | 19.2±6.0 |
| 手術例 | 127.9±43.9 | 8.3±2.9 | 84.3±38.6 | 17.1±6.2 |
| 非手術例 | 128.2±40.9 | 8.7±3.5 | 129.0±45.7 | 23.2±3.6 |

表2 潰瘍の分布

| 部位 | 数 |
|-------|----|
| 胃 | |
| 上 | 4 |
| 胃体部 中 | 10 |
| 下 | 1 |
| 前庭部 | 2 |
| 十二指腸 | |
| 球部 | 11 |
| 球後部 | 17 |

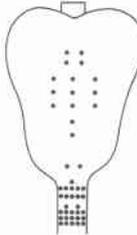


表3 潰瘍の数

| 潰瘍数 | 症例数 |
|---------|-----|
| 1 | 4 |
| 2 | 3 |
| 3 | 5 |
| 多数 | 4 |
| EROSION | 1 |

表4 潰瘍の形

| 形状 | 数 |
|-------|----|
| 円・だ円形 | 15 |
| 線状形 | 2 |
| 不整形 | 7 |
| 壘壕形 | 6 |

(切除胃)

表5 潰瘍の深さ

| U/I分類 | 潰瘍数 |
|-------|-----|
| I | 7 |
| II | 9 |
| III | 19 |
| IV | 10 |

表6 潰瘍既往の有無別にみた潰瘍の性状

| 潰瘍既往 | 症例No. | 出血部位 | 露出血管 | 潰瘍数 | U/I分類 | U/I III, IVの頻度 |
|------|-------|------|------|-----|----------|---------------------------|
| 有 | 1 | G | + | 3 | I III IV | 85.7% (7例中6例) に認めた。 |
| | 3 | D | + | 2 | IV | |
| | 4 | G | + | 1 | IV | |
| | 5 | D | + | 1 | IV | |
| | 7 | D | + | 多 | III IV | |
| | 12 | G | + | 1 | II | |
| | 16 | D | + | 多 | II III | |
| 無 | 2 | G | + | 3 | III | 80% (10例中8例) に認めた。 |
| | 6 | D | + | 3 | IV | |
| | 8 | D | + | 2 | III | |
| | 9 | D | + | 2 | IV | |
| | 10 | D | + | 多 | III IV | |
| | 11 | D | + | 多 | III IV | |
| | 13 | D | - | E | E I II | |
| | 14 | G | - | 1 | III | |
| | 15 | G | - | 多 | E I II | |
| | 17 | D | + | 3 | III | |

G: 胃, D: 十二指腸, E: EROSION (症例18, 19は精査不能で除外)

表7 術式

| | 手術々式 | 症例数(死亡例) |
|-------------------------------|---------------------|----------|
| Gastric ulcer 2例 | 1/2 胃切 BI | 1例 |
| | 2/3 胃切 BI | 1 |
| Duodenal ulcer 4例 | 1/2 胃切 SV BII | 1 |
| | 1/2 胃切 TV CD DT BII | 1 |
| | 2/3 胃切 SV CD BII | 1 (1) |
| | TV 胸成 CD DT | 1 (1) |
| Gastric and duodenal ulcer 5例 | 1/2 胃切 BI | 1 |
| | 2/3 胃切 BI | 1 |
| | 4/5 胃切 BII | 1 (1) |
| | 2/3 胃切 SV BII | 1 (1)* |
| | 1/2 胃切 TV BI | 1 |

*潰瘍再発のため胃全摘, CD: catheter duodenostomy, TV: 迷走神経切離術, DT: duodenotomy, 胸成: 胸門形成術, SV: 選択的迷走神経切離術

後部潰瘍に対する成績は不良であった。球後部潰瘍7例中5例に術後合併症があり、その5例中4例は術死につながった重篤なものであった。しかし症例11に対し迷切、胃切、十二指腸縦切開、露出血管結紮、潰瘍縫縮、catheter duodenostomy (以下CDと略す)、Billroth II法での再建をおこない、結果は良好であった(図1)。一方、非手術症例では8例中3例を救命(37.5%)しえたにすぎず、死亡率は62.5%であった。

4. 術後合併症

同一症例で複数の合併症を有する場合もあるが、吐血または消化管出血が7例ともっとも多く、縫合不全3例、呼吸器系合併症3例、創哆開2例であった(表8)。術後合併症は消化管出血と創治癒遷延に起因するものがほとんどであった。消化管出血は全例十二指腸潰瘍からの出血で、1例を除いてすべて潰瘍が完全に切除されていない例であった。

5. 透析開始から出血までの期間

透析開始から消化管出血までの期間は長短まちまちである。これを予後良好群と不良群とで比較すると、予後良好群では平均561日であり、予後不良群では平均12日であった。すなわち透析期間の短いものに予後不良が多い。

6. 病理組織学的所見

切除胃の病理組織学的検索では、粘膜にうっ血、出

血、浮腫、血管の破綻がみられ、線維化はむしろ少なく、急性炎症所見を呈していた。

潰瘍の既往のない症例では、動脈およびリンパ管の拡張、出血、浮腫を認め、好酸球を含む急性炎症性細胞の浸潤があるが、リンパ球、プラズマ細胞は少ない。また線維化、肉芽、瘢痕形成が慢性消化性潰瘍と比較して非常に弱い。

潰瘍の既往のある症例では線維化がやや強い以外はほぼ同様であった。

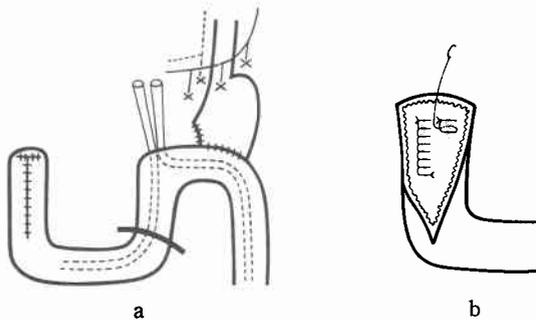
切除胃の病理組織学的検索からは潰瘍発生に関する特異的所見は見出しえなかった。

考 察

Uremic ulcerの発生に関しては1859年 Treitz¹⁾の報告にはじまり、早くから急性期の腎不全に発生する潰瘍が報告されていた。透析患者など慢性の腎不全に発生する消化管出血の頻度について、小高ら²⁾は、透析2,232症例の死因より、心不全52.4%、消化管出血13.9%、小出ら³⁾は、全国疫学調査を引用し、心障害37%、消化管出血は5%と報告している。尾辻ら⁴⁾は24例の透析患者に胃十二指腸X線検査を施行し、14例(58%)に潰瘍を認め、貧血、低蛋白、ヘパリン使用など防御因子と凝固能低下が出血の原因であると報告している。一方、Wienerら⁵⁾は48例の透析患者にX線検査、内視鏡検査を施行し十分検索したにもかかわらず、潰瘍は1例も認められなかったと報告している。しかし、北田ら⁶⁾は20%以上に消化性潰瘍がみられ、尿毒症患者での血小板機能異常にもとづく出血傾向(uremic bleeding)に加え、ヘパリン使用でその出血頻度が上昇するために消化管粘膜の出血性病変が多いと、尾辻らと同じ考えを示している。一般に諸家の報告から勘案して消化管出血は5%から20%の頻度で発症すると思われる。

対象とした腎不全患者19例中17例は、週2回または3回の血液透析が必要で、外科的にはanephricの状態とみなされる。臨床検査上腎機能は透析を受けているためかBUNよりもクレアチニンの方がよく腎不全状態を表していたと思われる。腎はガストリン代謝の場としてもっとも大きな役割を演じているといわれる。したがって腎機能障害によりガストリンの代謝が低下し、血中のガストリンのクリアランスが遅延しガストリンが上昇する。この高ガストリン血症を潰瘍発生の原因の1つにあげる報告者が多い⁷⁾⁸⁾。ガストリンの膜透過性は、透析条件および透析膜の種類によって異なるが、セルローズアセテート膜では、分子量500程度の

図1 球後部潰瘍に対する術式



a) 胃切, 迷切, 十二指腸縦切開 潰瘍縫縮 catheter duodenostomy

b) 十二指腸縦切開 潰瘍縫縮

表8 術後合併症

| 合併症 | 症例数 |
|---------|-----|
| 消化管出血 | 7 |
| 縫合不全 | 3 |
| 呼吸器系合併症 | 3 |
| 創 哆 開 | 2 |

ものまでしか透過しないといわれる。分子量からみて little ガストリン(2,100)は膜の種類で通過することがあっても、big ガストリン(7,000), または big•big ガストリン (20,000) は透過しないであろう。Korman⁹⁾は、血中ガストリン値の変動は透析前後で変動しないと述べている。われわれの症例でもガストリン値は必ずしも高値ではなく、正常範囲内であった。ガストリンが潰瘍発生の主要な因子であるとするには未だ疑問がある。

Uremic ulcer の成因に関し教室の山本¹⁰⁾は、慢性腎不全ラットに水浸拘束ストレスを加えるとより高頻度にストレス潰瘍が発生するが、腎不全ラットの胃粘膜上皮細胞は剝離・脱落がおこる一方、同上皮細胞の粘液分泌機能が低下していること、ならびにストレス下では胃腺主細胞の分泌顆粒の放出がみられることを観察した。また教室の福永¹¹⁾は慢性腎不全ラットにおける胃粘膜上皮細胞の抵抗性の減弱は、上皮細胞の細胞回転遅延によると述べ、慢性腎不全状態では胃粘膜上皮細胞が一部脱落し、基底膜が露出したびらん状態にあることを報告した。

これら一連の基礎実験に加え、臨床例にみられる胃体部または十二指腸とりわけ十二指腸球後部に多発する深い潰瘍は、uremic ulcer の特徴とも考えられるが、その発症はストレス潰瘍の性格を帯びている。一般にストレス潰瘍は主因の1つに胃粘膜血流障害があげられ、形態的にはびらん、または浅い潰瘍が多発するといわれている。Uremic ulcer で深い潰瘍が多いことは、広範囲にびらん状態で基底膜が露出し、貧血と粘液分泌機能低下状態にあるところへ、透析というストレスが加わり、ペプシン分泌とあいまってより深い潰瘍が発生すると解している。

潰瘍の発生部位に関し蜂巢¹²⁾は、慢性腎不全患者102例の内視鏡中心の検索で、病変部は胃前庭部と十二指腸球部に好発する点状出血、びらん、潰瘍であったと報告している。また、出血時期に関し北田らは、透析導入期に消化管出血が多いことを報告している。長町ら¹³⁾は動物実験で、ストレス後1週間以内の早期では、急性胃粘膜病変は85%胃体部に発生し、2週以後では十二指腸に多く発生すると述べている。その理由に1週以内ではペプシン活性の亢進と、粘膜微小循環血流量の減弱(-40%)により、2週以後ではストレスの回復期に一致して胃液分泌の rebound で十二指腸潰瘍が多いと説明している。同報告は臨床例で十二指腸潰瘍の多い理由が明らかにされる点で非常に興味深

い。

透析開始より消化管出血までの期間は、予後不良群に短かく平均12日であった。このことは透析導入期の消化管出血が非常に重篤であることを示すとともに、透析自体がストレッサーとなっているのではないかとわれわれの考えを裏づけるものと思われる。

Uremic ulcer の術式として胃潰瘍には胃切を、十二指腸潰瘍には胃切に迷切を加えた術式を主体にしている。治療成績からすれば、胃潰瘍は良好であるが、十二指腸潰瘍に対しては種々の問題がある。繰り返し透析を受けるためには十二指腸潰瘍に対する迷切は必要と考えている。しかし十二指腸潰瘍で潰瘍が空置される場合、広範胃切や、Billroth II 法再建など胃切や再建を考慮した術式はもとより、迷切または迷切+幽成など迷切を主体とした術式でも露出血管を有する潰瘍部からの術後出血をなくすことは、はなはだ困難である。しかも出血病巣部の処置は術後再出血に関連し予後が不良となるので非常に重要である。術後消化管出血頻度が11例中7例(64%)と高いのは判定を厳重にしたことにもよるが、潰瘍部露出血管は結紮され、縫縮されているものの、縫縮が不完全であったり、open ulcer に近い状態で術後数日にして透析を再開しなければならなかったことにもよると思われる。出血部位の完全止血が大切であり、そのために十二指腸球後部潰瘍に対しては、胃切に迷切を加え、十二指腸縦切開後露出血管を完全に結紮し、潰瘍の縫縮、さらに CD を加え Billroth II 法で再建するのが最良かと考える。

その他、縫合不全27%、創哆開18%と創治癒遷延を意味する合併症と、呼吸器系合併症も27%にみられた。CD チューブは輸入脚より十二指腸内腔へ、栄養チューブは輸出脚へと別々に挿入しているが¹⁴⁾、腸管内圧と術後早期からの経管栄養に利用し、縫合不全の防止につとめるとともに、経鼻胃管による喀痰喀出困難にもなう呼吸器系の合併症をなくす点で有用と考えている。

非手術症例に対する治療では、第一に一般状態の改善をはかることが重要であり、次いで攻撃因子をおさえるべく制酸剤、H₂ receptor antagonist などの薬剤を使用した。防御因子の増強をはかる薬剤や¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、またはその両者の併用療法¹⁷⁾など今後の検討が必要と思われる。

結 語

Uremic ulcer のとくに出血症例での臨床的特徴と外科的治療に関して以下の結論をえた。

1. 潰瘍は多発傾向があり, 発生部位は胃体部33%, 十二指腸球部25%, 球後部37%であった。
2. 潰瘍の形は不整形, 壘瘻形が50%にみられた。
3. U1 III・IVの深い潰瘍が64%を占め, 潰瘍既往の有無とは関係がなかった。
4. 透析開始後短期日に出血する例は予後不良であった。
5. 手術死亡率は36%, 合併症として術後消化管出血64%, 縫合不全, 呼吸器系合併症が27%であった。
6. 十二指腸球後部潰瘍に対する処置が重要で本症に対する術式は胃切除, 迷切, 十二指腸縦切開, 露出血管結紮, 潰瘍縫縮, catheter duodenostomy, BII再建をおこないたい。

文 献

- 1) Treitz: Ueber uraemische Darmaffektion en. Vrtljschr f d prakt Heilk 64: 143, 1859
(Mason EE: Gastrointestinal lesions occurring in uremia. Ann Intern Med 37: 96-105, 1952より引用)
- 2) 小高通夫: わが国の血液透析の現況. 人工透析研究会誌 7: 58-65, 1974
- 3) 小出桂三, 遠山純子, 上床 周ほか: 透析中の合併症. 最新医 33: 1727-1733, 1978
- 4) 尾辻義人, 宮沢修三, 四枝皓二ほか: 人工透析の合併症と対策. 臨と研 55: 683-690, 1978
- 5) Wiener SF, Vertes V, Shapiro H: The upper gastrointestinal tract in patients undergoing chronic dialysis. Radiology 92: 110-114, 1969
- 6) 北田博久, 篠田 皓: 慢性腎不全の消化器症状. 織田敏次編, 内科セミナー腎不全・人工透析一. 大阪, 永井書店, 1980, p141-150
- 7) 川村 功, 小越章平, 竹島 徹ほか: 外科における血清ガストリン値—消化性潰瘍の術前術後を中心に—. 外科 38: 407-413, 1976
- 8) Shepherd AMM, Stewart WK, Wormsley KG: Peptic ulceration in chronic renal failure. Lancet 16: 1357-1359, 1973
- 9) Korman MG, Laver MC, Hansky J: Hypergastrinaemia in chronic renal failure. Brit Med J 1: 209-210, 1972
- 10) 山本誠己: 腎障害時における腎粘膜変化に関する実験的研究. 日消外会誌 16: 858-868, 1983
- 11) 福永裕充, 尾野光市, 山本誠己ほか: 腎不全における腎粘膜障害の発生機序に関する実験的研究. 日消病会誌 80: 697, 1983
- 12) 蜂巢 忠, 吉田豊彦, 横山健郎: 慢性腎不全症の胃腸病変に対する予防的投薬治療の検討. 腎と透析 6: 113-119, 1979
- 13) 長町幸雄, 中村卓次: 急性胃粘膜病変の発生部位と成因背景. 消外 5: 1969-1974, 1982
- 14) 青木洋三, 佐々木政一, 竹井信夫ほか: 上部消化管手術時の胃腸腸瘻の造設とその効用. 手術 35: 619-623, 1981
- 15) Adamson ED, Rees AR: Epidermal growth factor receptors. Mol Cell Biochem 34: 129-152, 1981
- 16) Konturek SJ, Brzozowski T, Piastucki I: Role of locally generated prostaglandins in adaptive gastric cytoprotection. Dig Dis Sci 27: 967-971, 1982
- 17) 荒川哲男, 佐藤博之, 中村 肇ほか: ラット消化管粘膜 prostaglandins に関する研究 (第8報) —cimetidine と gefarnate の相互作用—. 日消病会誌 80: 799-803, 1983