

宿題報告

消化性潰瘍の病態と外科治療

—十二指腸潰瘍を中心に—

東京慈恵会医科大学第2外科

青木 照明

PATHOPHYSIOLOGY AND SURGICAL TREATMENT OF PEPTIC ULCER ; WITH SPECIAL REFERENCE TO DUODENAL ULCER DISEASE

Teruaki AOKI

2nd Department of Surgery, Jikei University, School of Medicine

1971年から1981年までの10年間に当教室で手術的治療を行った消化性潰瘍症例761例のうち、十二指腸潰瘍315例、胃・十二指腸共存潰瘍105例に対する選択的迷走神経切離術（以下SPV）181例、広範囲幽門側胃部分切除術（以下胃切除術）204例を中心に検討した。SPV後5年以上長期経過症例151例の再発は8例5.29%、胃切除術後204例の再発は9例4.4%であった。再発に関与する病態として、SPV症例ではadrenalin作偽性酸分泌、胃切除症例では迷走神経性胃酸分泌の亢進が問題であり、insulinおよびadrenalin負荷試験による酸・gastrin反応から個体の病態差判定を行い、術前では手術術式の選択、術後ではSPVの完全性判定が可能となった。

索引用語：十二指腸潰瘍症病態、insulin試験、adrenalin作動性胃酸分泌、選択的迷走神経切離術、gastrin分泌と酸分泌

緒言

消化性潰瘍症の発生が多因子依存性であり、遺伝的素因、環境因子さらには体内環境因子としての神経性・体液性因子などの変動により、攻撃因子と防御因子のバランスの崩壊が起こり潰瘍を形成することは良く知られている概念である¹⁾。また、一般に胃潰瘍症では局所の防御機構の減弱が、十二指腸潰瘍症では塩酸・pepsinなどの攻撃因子の増強が直接潰瘍発生に関与すると考えられている。しかし、それでは具体的にどの因子を、何を指標として測定していけば、ある特定の患者個体で、どの因子が主体をなして潰瘍発生に関与しているのが判るのか、あるいは、そうした個体差は存在するのかわからないのか、もし存在するとするならば、その病態は常に同じ状態であるのか、それとも進行性に悪化する病態であるのか、などなど潰瘍症の

背景に存在すると思われる個々の病態に関しては実際上ほとんど解明されていないのが現状である。

一方、近年の優秀な薬剤、とくに、H₂-receptor antagonistsの出現は、潰瘍発生における古典的一元論である“no acid, no ulcer”（Schwarz 1910年）説²⁾を改めて認識させ、成因論におけるbalance theory¹⁾はさておき、治療学における減酸効果の重要性を再認識させている。しかし、こうした優秀な薬剤が、いわゆる難治性潰瘍の治癒率ならびに治癒期間を短縮し、一時期、消化性潰瘍に対する外科的治療の必要性を著しく減少させたごとく思われたが、外科側の症例を子細に検討してみると、出血、穿孔、狭窄などの合併症による絶対的手術適応症例の絶対数には著変は認められていない。すなわち、強力かつ有効な潰瘍治療剤は難治性潰瘍症例を易治させているものの、消化性潰瘍症のnatural historyをも変え易再発性を抑え、さらには合併症の発生をも抑制し得るかどうかについては疑問のあるところである。

さて、他方、消化性潰瘍に対する外科治療は、その

* 第24回日消外会総会

<1985年 月 日受理>別刷請求先：青木 照明
〒105 港区西新橋3-19-18 東京慈恵会医科大学
第2外科

すべてが減酸効果を目的とし、過程はともあれ、結果的には攻撃因子のうちの塩酸を目標とし、潰瘍成因を一元論的にとらえた治療法となっている。

現在一般に採用されている手術術式は、広範囲幽門側胃切除術（以下胃切除術）を中心とする「切除術式」と迷走神経切離術（以下迷切術）に2大別される。前者は主として直接壁細胞数を減少させることによる「壁細胞性減酸効果」を目的とし、これに幽門洞切除に伴う体液性（gastrin性）減酸効果を加味する。後者は主として壁細胞の迷走神経支配を遮断し、その刺激感受性を低下させることによる減酸効果を目的とした「壁細胞前性減酸手術」である。その合併手術である「迷切術兼幽門洞切除術」はほぼ完全に壁細胞機能を抑制し100%近い減酸効果をもたらす。術後再発率は極めて低い。しかし、「切除術式」による減酸効果が大きければある程、術後障害（dumping症候群、代謝障害、栄養障害など）の発生率も高くなる³⁾。他方、全胃保存迷切術（全幹迷切術（TV）+ドレナージ術、選択的胃迷切術以下選胃迷切術（SV+ドレナージ術さらには選択的近位迷走神経切離術以下選近迷切術（SPV）と略す）の術後障害の発生頻度は低く、特に選近迷切術の術後障害は皆無に等しい⁴⁾。しかし、その反面、術後の再発潰瘍の発生率が高いことが問題となる⁵⁾。

消化性潰瘍に対する外科治療の歴史は、術後障害発生防止すなわち胃生理機能温存と潰瘍治癒すなわち再発潰瘍発生防止という二律背反する目的に挑戦してきた歴史でもある。術前における酸分泌能の個体差から術式を選択しようとする試みも潰瘍再発の観点から検討され⁶⁾ているが現在までのところその妥当性の根拠は薄弱である⁵⁾。

本報告では、過去10年間（1971年より1981年）に東京慈恵会医会科大学第2外科教室で取り扱った消化性潰瘍症例761例の手術症例のうち、特に、十二指腸潰瘍315例、胃・十二指腸共存潰瘍105例に対し、その塩酸分泌病態およびgastrin分泌反応などを各種刺激剤を用いて検討し、特に、これまでの胃分泌生理学上全く知られていなかったadrenalin作偽性酸分泌反応という新知見から、十二指腸潰瘍症の病態を分析検討し、外科的治療法適応の理論的根拠を示すと同時に、十二指腸潰瘍症の病態について考察を加えた。

なお、潰瘍再発率、塩酸分泌量などに関する数値は変動して当然であるが、本報告では1984年6月現在の数値であることをお断りして置く。

表1 対象症例（手術数）

(1972~1981)

疾患別	手術数	術式別
十二指腸潰瘍	315	181 SPV
胃・十二指腸共存潰瘍	105	204 胃切除術 (70) (その他)
胃潰瘍	310	275 胃切除術
術後再発潰瘍	31	24 SV(TV) 7 再切除
総数	761例	

対象ならびに方法

1. 対象；表1に示したごとく、1971年から1981年までの10年間に当教室で取り扱った消化性潰瘍手術症例は総数761例である。このうち、十二指腸潰瘍315例、胃・十二指腸共存潰瘍105例の症例を主として検討対象とした。まず、術後再発例の検討としては、術後経過年数の重要性も加味し、選近迷切術=SPV症例では、1971年から1978年までの7年間にpilot studyとして手術された151例の症例を固定し、6年以上13年間にわたり追跡調査した。胃切除術症例としては105例の胃・十二指腸共存潰瘍も含め204症例を母数とし3年以上13年経過症例を調査対象とした。

胃液検査対象としては151例のpilot study症例のほかに30例のSPV症例を術前・術後の検査対象とした。

なお、いずれの症例も診断名は手術により確認されたものである。

さらにadrenalin刺激酸・gastrin反応試験の対照症例として5例の健常成人（学生有志）を検査対象とした。

2. 検討項目ならびに方法：

(1) 内視鏡的congo-red法検査：ルーティンの内視鏡検査時、刺激剤を用いない簡便法⁹⁾を用い内視鏡的congo-redパターンを記録した。

(2) 胃液検査法：insulin, histalogおよびadrenalin刺激による胃液検査法は以下の手順で実施した。

早朝空腹時、検査対象症例を背臥位とし、瀬田式バルーン胃管を用いて、まず15分間にわたり胃液を吸引し完全に胃内を空虚にした。その後は15分間隔で60分間用手にて持続吸引し胃液を採取した。続いて、insulin, histalogまたはadrenalinの刺激を開始し、その後120分目まで胃液を用手持続吸引し、10分分画として

採取した。胃液酸度測定はpHメーターを併用したTöpfel-Michaelis法によりpH 3.3まで滴定し遊離塩酸で表現した。

(3) insulin 刺激および adrenalin 刺激における血清 gastrin 値および血漿 adrenalin 値測定：adrenalin 刺激および insulin 刺激のいずれの場合も胃液吸引開始直前(これをF₁とする)と刺激剤投与直前(これをF₂とする)に採血し、刺激開始後は30分、45分、60分、75分、90分目に対側肘静脈より採血した。血清 gastrin 値は Dinabot 社製 gastrin RIA-Kit にて測定した。血漿 adrenalin 値は高速液体 chromatography を用いて THI 法により測定した。

(4) insulin, histalog および adrenalin の投与量について：insulin 刺激では regular insulin (Isuzilin-20, 清水製薬社製)0.1~0.4u/kg 静注投与方法によった。insulin 静注後には、25分目より5分間隔で45分目まで耳朶採血を施行し血糖値を Hoffmann 法による autoanalyzer にて定量した。大多数の症例では、0.2u/kg 静注で至適最低血糖値20~35mg/100ml⁹⁾が得られるが、この範囲に入らない症例は空腹時血糖値を測定し、猪又の方法⁹⁾により insulin 投与量を決定した。

histalog (3-beta aminoethyl pyrazole) 刺激は1.2 mg/kg 筋注によった。

adrenalin 刺激では adrenalin (Bosmin, 第一製薬社製)を生理食塩水500mlに希釈後小児用点滴セットに接続し、約50ml 流注したのち自動輸液制御装置デビマテック G (明治製薬製)を使用して20~80ng/kg/min の速度で60分間点滴静注した。

(5) 各測定値の定量的表現法：

i) gastrin 分泌反応：integrated gastrin response (以下 IGR) を用いた。基礎値 F₁ および F₂ より求めた IGR を、basal gastrin output (以下 BGO) pg/ml/hr とした。

刺激後の連続する30分間あたりの最大 gastrin 分泌反応量を IGR で求め、これを2倍した値を peak gastrin output (以下 PGO) pg/ml/hr とした。そして、insulin 刺激の場合は PGOins で adrenalin 刺激の場合は PGOadr と表現した。

ii) 胃酸分泌反応量：刺激剤投与前の基礎分泌量は15分分画で採取した1時間の実測遊離塩酸分泌量とし、basal acid output (以下 BAO) mEq/hr で表現した。histalog 刺激では、刺激開始後1時間の塩酸分泌量を maximal acid output (以下 MAO) mEq/hr あるいは、insulin 刺激および adrenalin 刺激の場合と同様に

peak acid output (以下 PAO) mEq/hr で表現した。すなわち、刺激後最大酸分泌量を示す連続した3分画(30分間)の酸分泌量の合計を2倍して1時間値として表現した。insulin 刺激の場合は PAOins, adrenalin 刺激の場合は PAO adr, Histalog の場合は PAO his と表現した。

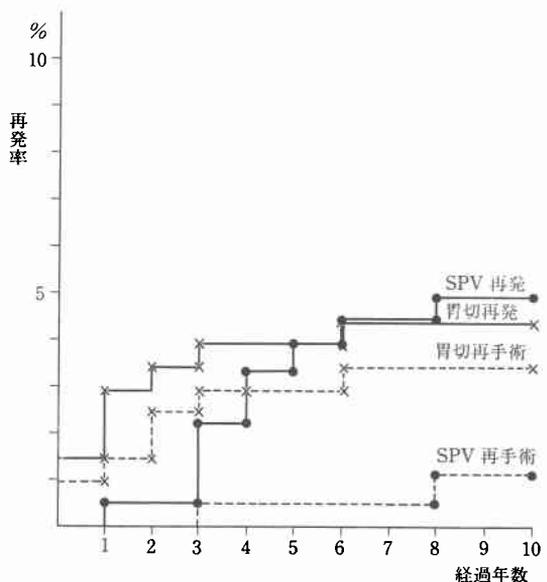
iii) 血糖値：insulin 刺激後の最低血糖値を lowest blood glucose level (以下 LBGL) mg/100ml で表現した。

(6) 手術症例の術後成績追跡調査法：選近迷切術施行症例では、術後3カ月、6カ月、1年以降毎年1回、面接調査を原則として追跡調査を行い、胃液検査をルーティンに施行し、必要に応じ内視鏡検査、上部消化管 X 線造影検査を施行した。面接調査不能症例(海外勤務、遠隔地移住者など)に対してはアンケート調査用紙によるか、または電話によるアンケート調査を施行した。胃切除術後症例については、術後3カ月、1年目までは面接調査を原則としたが、それ以降は適宜アンケート調査用紙による追跡調査を原則とした。

結 果

1. 選近迷切術および胃切除術後の再発について
対象症例の臨床成績追跡調査結果のうち、再発率ならびに再手術率についてまとめたものが図1である。選近迷切術術後6年以上追跡症例は151例である。果

図1 SPV(十二指腸潰瘍151例)と胃切除術(十二指腸潰瘍99例、胃・十二指腸共存潰瘍105例、計204例)の術後累積再発率と累積再手術率



積再発率は5.3%(8例)で、再発までの期間は2~8.5年、平均4.4年であった。累積再手術率は1.3%(2例)であった。

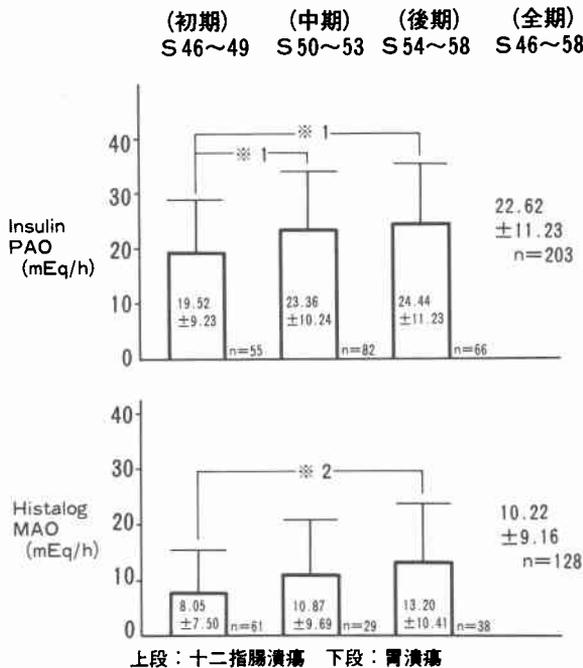
胃切除術(十二指腸潰瘍99例、胃・十二指腸共存潰瘍105例)術後3年以上追跡症例の累積再発は9例(4.4%)であったが、このうち十二指腸潰瘍症例の再発率は4例(4.0%)であるのに対し、胃・十二指腸共存潰瘍例では、5例(4.8%)であった。胃切除術後の再発までの期間は0.3~6年、平均1.7年であった。累積再手術率は7例(3.4%)であった。

2. 消化性潰瘍患者における酸分泌量の経年変動

1971年以来当教室で胃液検査を施行し得た十二指腸潰瘍203例の insulin PAO と胃潰瘍128例の histalog MAO の経年変動をみると、年々、少しずつ増大傾向を示す。これを初期、中期、後期の3期に分けて比較したものが図2であるが、初期と後期では、十二指腸潰瘍症例、胃潰瘍症例共に統計的有意差をもって酸分泌量の増加が認められた。胃・十二指腸共存潰瘍症例でも同様の傾向は認められたが、統計的有意差は認められなかった。

3. 十二指腸潰瘍症例術前・術後の内視鏡的 congo-red 法検査成績

図2 十二指腸潰瘍および胃潰瘍患者における酸分泌量の経年変動 (*1 p<0.01, *2 p<0.05)



十二指腸潰瘍症例の術前内視鏡的 congo-red 法検査所見は、検査施行症例全例が、鈴木らの分類⁹⁾による C-O または C-I を示した (図3, 4術前)。

SPV 術後 (図3) では、congo-red 黒変範囲の広がりから3グループに分類しえた。すなわち、全く黒変しない群(グループI)、術前と較べ多少黒変濃淡に差はあるもののほとんど術前同様の広がり度で黒変する群(グループIII)、およびその中間症例(グループII)である。78例の検査症例中、グループIは21例(26.9%)、グループII 49例(62.8%)、グループIII 8例(10.3%)であった。

これらの症例に対し、胃液検査を施行した結果を表

図3 十二指腸潰瘍に対するSPV術後の内視鏡的 congo-red 法検査成績

	U.D.術前	SPV術後	症例数(%)
グループI			21(26.9)
グループII			49(62.8)
グループIII			8(10.3)
計			78(100)

図4 十二指腸潰瘍に対する胃切除術後の内視鏡的 congo-red 法検査成績

	U.D.術前	胃切除術後	症例数(%)
グループI			10(27.8)
グループII			15(41.7)
グループIII			11(30.5)
計			36(100)

表2 SPV術後の内視鏡的 congo-red 法検査パターンと酸分泌量

congo-red パターン	酸分泌量		
	BAO	histalog MAO	insulin PAO
グループI (n=20)	0.21 ± 0.32	6.11 ± 5.1	2.7 ± 3.5
グループII (n=46)	1.34 ± 1.5	9.57 ± 4.5	7.1 ± 5.7
グループIII (n=8)	5.43 ± 2.9	16.65 ± 11.6	11.9 ± 8.3

*p ≤ 0.05 **p ≤ 0.01

2である。BAO, histalog MAO, insulin PAO いずれもグループ I, II, III と増加傾向を示し, 特に, BAO は各グループ間に統計的有意差を認め, congo-red パターン 3 グループと酸分泌量との間に相関関係が認められた。

胃切除術後症例 (図 4) も, 全く同様に 3 グループに分類され, 検査症例 36 例中, 10 例 (27.8%) がグループ I, 15 例 (41.7%) グループ II で, 11 例 (30.5%) がグループ III であった。

次に, SPV 術後および胃切除術後潰瘍再発症例の内視鏡的 congo-red 法検査成績は図 5 のごとくであり, 全例グループ III であった。

4. 十二指腸潰瘍に対する SPV 術後の経時的酸分泌変動と術前の酸・gastrin 分泌

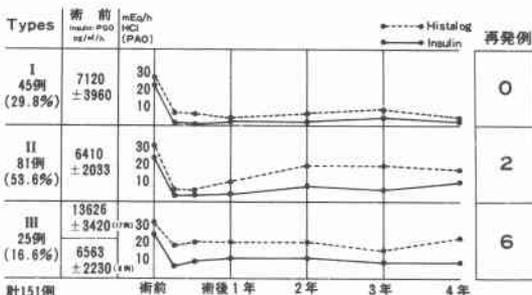
151 例の十二指腸潰瘍症例に対し, 無作為に SPV を施行し, 術後, histalog および insulin 刺激による酸分泌動態を検討した結果は図 6 のごとくであった。

4 年以上追跡した結果, 経時的変動パターンより 3

図 5 再発潰瘍発生時の内視鏡的 congo-red 法検査成績

初回手術	症例	congo-red パターン	
SPV	O.N.	●	グループ III
"	Y.H.	●	"
"	H.K.	●	"
"	K.N.	●	"
胃切B I	I.S.	●	グループ III
"	M.Y.	●	"
"	S.T.	●	"
"	E.S.	●	"
"	S.H.	●	"
胃切B II	N.M.	●	"
"	U.K.	●	"

図 6 SPV 術後の経時的酸分泌変動パターンと術前の酸・gastrin 分泌および再発潰瘍例



型 (type) に分類された。

Type-I; 術直後より高い減酸効果が得られ, 以後長期にわたりその減酸状態が持続する症例, 約30%がこの type に属する。

Type-II; 術後 6 カ月頃までは, type-I 同様の減酸効果を示すが, 術後 1 年~2 年にかけてやや減酸率は鈍化し酸分泌の回復が認められる症例, 54%と半数以上の症例はこの type に属した。2 例の再発例が認められた (2.5%)。

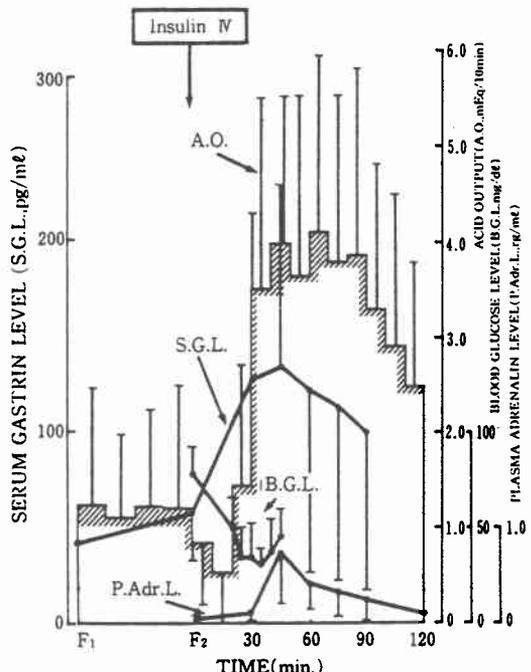
Type-III; 術直後より減酸効果少なく, insulin 刺激で 10mEq/hr (PAO), histalog 刺激で 20mEq/hr (PAO) 前後の高い酸分泌が長期遠隔時まで残存する症例, 約16%の症例がこの type に属した。6 例 (24%) の再発例が認められた。

術後酸分泌変動パターンよりみた type 別症例の術前酸分泌量には有意差は認められなかったが, type-III には PGOins が 10,000pg/ml/hr の高反応を示す症例が 25 例中 17 例含まれていた。type-I, type-II には術前このような高 gastrin 反応を示した症例はなかった。

5. insulin および adrenalin 刺激による酸・gastrin 反応

1) insulin 刺激: insulin 刺激による塩酸, gastrin,

図 7 insulin 刺激による酸 (A.O.), gastrin (S.G.L.), 血糖 (B.G.L.) および内因性 adrenalin (P.Adr. L) 反応

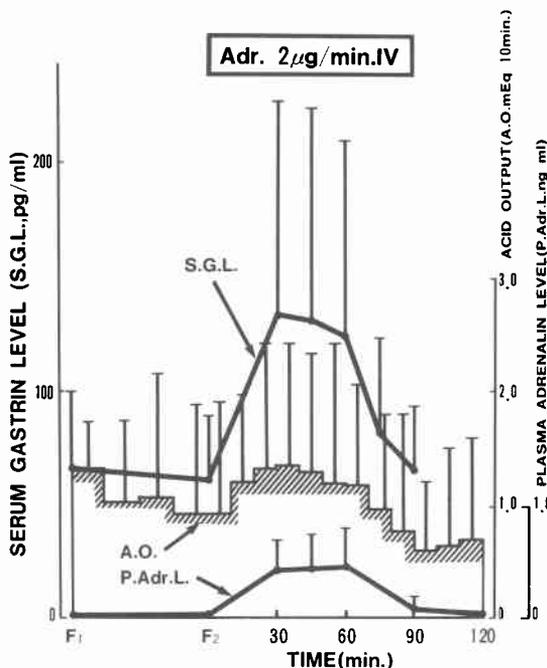


血糖値および内因性 adrenalin 反応パターンは図7に示したごとくである。まず、基礎状態の酸・gastrin 反応を調べた後、F₂の時点で insulin を one shot 静注すると、刺激30分で血糖値(B.G.L.)は最底値20~30mg/100mlを示す。この時点で塩酸分泌量(A.O.)は著明に反応し、その後約10分間で最高分泌状態に達し、刺激後90分までの60分間は plateau 状態を示す。90分以後分泌は漸減する。血清 gastrin 値(S.G.L.)は最底血糖値に一致して著明に上昇し、刺激後45分で最大値を示し以後漸減する。insulin 低血糖に対する内因性 adrenalin (P.Adr. L.)は、gastrin 反応パターンと全く同様の経時的反応を示した。

2) adrenalin 刺激:

a) 十二指腸潰瘍症例に対する adrenalin 刺激: 図8は adrenalin 2 μ g/min, (40ng/kg/min) を60分間点滴静注した時の血清 gastrin 反応(S.G.L.)と酸分泌反応(A.O.)および血中 adrenalin 量(P.Adr. L.)を示したものである。外因性 adrenalin 投与により、血中 adrenalin は有意の上昇を示し、insulin 低血糖時の内因性血中 adrenalin 値の上昇とほぼ同等の値が得られた。この adrenalin 値変動に伴い、血清 gastrin 値は上

図8 十二指腸潰瘍症例に対する adrenalin 2 μ g/min (40ng/kg/min) 60分間点滴静注に対する gastrin (S.G.L.), 酸(A.O.)反応と血中 adrenalin 量(P.Adr. L.)



昇し、投与開始30分で最大値を示し投与中(60分間)は plateau 状態を示し、投与中止と共に、血中 adrenalin の減少と平行して gastrin も前値に復した。酸分泌(A.O.)はこの図では有意の反応を示しているかどうか明らかでないが、少なくとも adrenalin による抑制は起らなかった。

b) 正常対照者と十二指腸潰瘍患者における adrenalin 刺激の比較; 正常対照者5名と無作為に抽出した十二指腸潰瘍患者13名に対して adrenalin 40 ng/kg/min 60分間点滴静注刺激した結果は図9のごとくである。

正常対照では adrenalin 刺激によって、有意の gastrin 反応が認められるが、酸分泌は基礎値に比し抑制される傾向がうかがわれる。

十二指腸潰瘍患者では、gastrin も酸分泌も共に基礎値は正常対照者より高値を示し、adrenalin 刺激により gastrin は著明に上昇、酸分泌も adrenalin 投与中は gastrin の上昇曲線と平行する傾向が認められた。

図10は、両者における酸分泌反応を基礎分泌状態を100%として経時的変動を比較したものである。正常対照者では50%以上の抑制が認められるのに対し、十二指腸潰瘍患者では150%以上の分泌促進が認められた。

c) adrenalin 刺激 gastrin 分泌と酸分泌と SPV の影響; 十二指腸潰瘍61例における adrenalin 刺激による酸分泌反応(Adr, PAO)と基礎分泌(BAO)の相関(図11), gastrin 分泌反応(Adr PGO)と基礎 gastrin 分泌(BGO)の相関(図12)をみると、共に有意の(P < 0.01) 高い正の相関関係が認められた。

図13は、これら酸・gastrin 分泌におよぼす SPV の影響をまとめたものである。gastrin 分泌では BGO,

図9 正常対照者と十二指腸潰瘍患者における adrenalin 刺激による酸・gastrin 反応

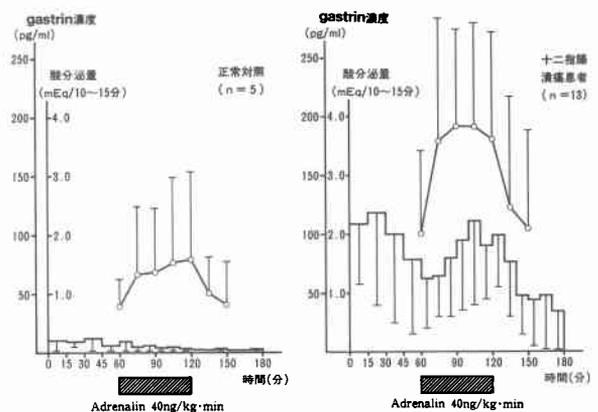


図10 adrenalin 刺激による酸分泌反応正常対照者と十二指腸潰瘍患者での比較

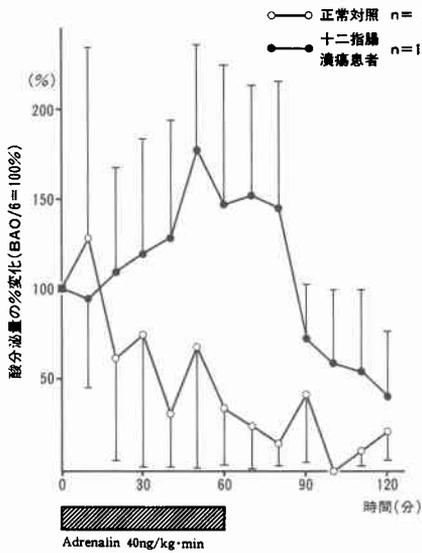


図11 十二指腸潰瘍患者における adrenalin 刺激による酸分泌反応 (Adr, PAO) と基礎酸分泌 (BAO)

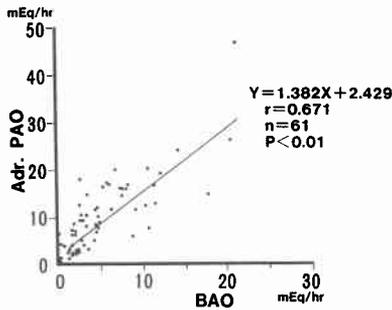
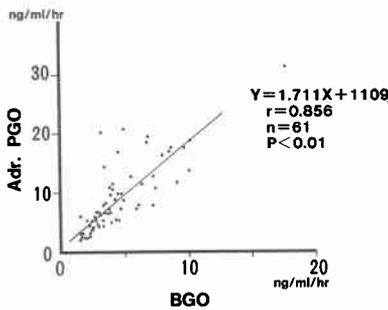


図12 十二指腸潰瘍患者における adrenalin 刺激による gastrin 反応 (Adr, PGO) と基礎 gastrin 値 (BGO)



PGO 共に迷切術により上昇し、PGO-BGO で表わされる gastrin 分泌反応量も有意の上昇を示した。

図13 十二指腸潰瘍患者における adrenalin 刺激 gastrin 反応と酸分泌におよぼす SPV の影響

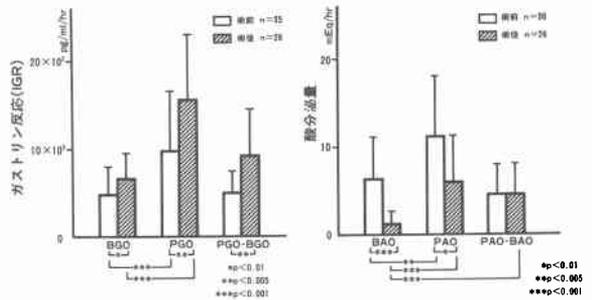
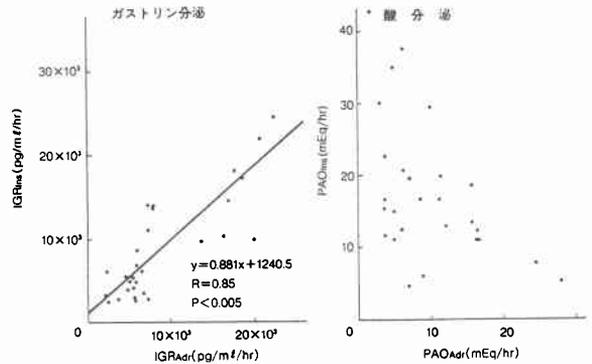


図14 十二指腸潰瘍患者における insulin 刺激と adrenalin 刺激による gastrin (IGR) と酸分泌 (PAO) の相関



それに対し、酸分泌量をみると、BAO, PAO 共に迷切術により有意の低下を示したが、PAO-BAO で表わされる刺激に対する反応量は全く影響を受けなかった。

3) insulin と adrenalin 刺激による酸・gastrin 反応の相関と再発症例：十二指腸潰瘍患者の同一症例に insulin および adrenalin 刺激による酸・gastrin 反応検査を施行し、その相関関係を検討した。

図14は gastrin 分泌 (左) と酸分泌 (右) を示す。IGRins と IGRAdr の間には高い正の相関関係 (R = 0.85, p < 0.005) が認められた。PAOins と PAOadr 間には有意の相関は認められなかったが、逆相関の傾向が認められた。

同様に SPV 術後症例を検討したものが図15である。術前の IGRins と IGRAdr の間に存在した正の相関関係は、さらに高くなり (R = 0.88, p < 0.005)、それぞれの絶対量も増大した。PAOins と PAOadr は、SPV 術後には有意の高い正の相関 (R = 0.83, p < 0.005) を示した。

図15 SPV 術後における insulin 刺激と adrenalin 刺激による gastrin (IGR) と酸分泌 (PAO) の相関

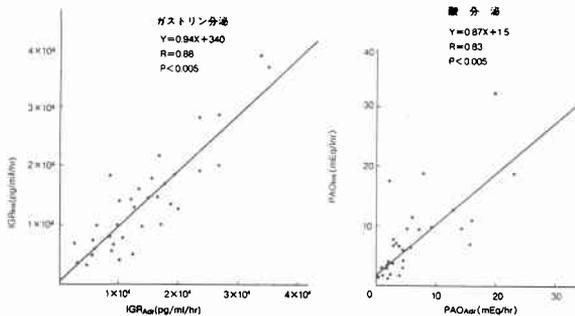


図16 SPV 術後の cholinergic 酸分泌量 (Y) および adrenergic 酸分泌量 (X) と再発症例

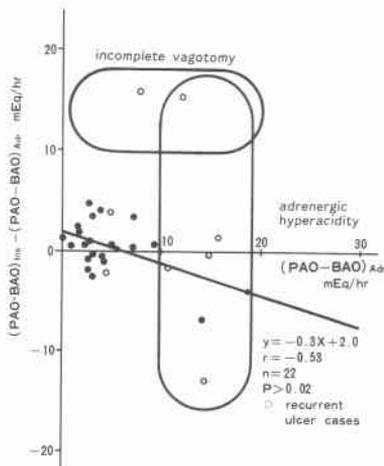


図16は、insulin と adrenalin 刺激による酸分泌のそれぞれの反応量 (PAO-BAO) の差を Y 軸にとり、adrenalin 刺激による反応量 (PAO-BAO) adr を X 軸にとって、プロットしたものである。再発症例 8 例中 6 例は残存高酸分泌量を示し、6 例中 5 例は adrenalin 刺激酸分泌反応量 (PAO-BAO) が 10mEq/hr 以上であった。6 例中 2 例 (1 例は重複) は insulin と adrenalin 刺激に対する反応量の差が 10mEq/hr 以上残存していた症例であった。

考 察

1. retrospective みた手術術後の病態変化

消化性潰瘍に対するすべての外科的治療方法は「減酸手術」であり、術後障害の発生を可能な限り少なく抑えながら、潰瘍再発を防止するのに必要にして十分な減酸効果を得るべく努力がなされてきた。不幸にして再発潰瘍が発生した場合、その原因として次の 3 つ

の要因が考えられる。

(1) 手術術式自体の問題、(2) 手術手技の問題、(3) 病態生理の個体差と術式適応の問題、である。

本報告では (3) を中心に間接的に (1) と (2) の評価の問題を検討してきた。

まず図 1 に示したごとく、at random に胃切除術と迷切術 (SPV) を施行した成績では 4 ~ 5 % 前後の再発率が認められた。胃切除術の再発率が従来の報告よりかなり高い原因のひとつとしては、図 2 に示したごとく日本人の酸分泌量の絶対値が増大してきたことによる時代的疾患像変遷のあらわれであると考えられた。

一方、胃切除術と SPV 術後の内視鏡的 congo-red 法検査成績をみると (図 3, 4, 5, 表 2)、一定の術式に対する術後の病態変化にはかなりの個体差が存在することが明らかである。同様に術後の経時的酸分泌反応パターンを追跡してみても病態の個体差の存在が示唆される。潰瘍再発の危惧されるのは、相対的高酸分泌残存を示す congo-red 法検査よりみたらグループ III と酸分泌動態よりみたら Type III の症例である。この酸分泌残存の機序は、胃切除術では幽門洞が切除されているが迷走神経支配は温存され、SPV では壁細胞は迷切されているが幽門洞は温存されていることから、前者では主として迷走神経支配 (cholinergic 機序) の問題と考えられ、後者では、迷切術が完全であると仮定した場合、幽門洞 gastrin の関与の問題と考えられる。

そこで、十二指腸潰瘍症の病態をこの 2 つの観点から検討してみた。

1) 迷切術の完全性判定における insulin test (Hollander test)¹¹⁾ と adrenalin test¹¹⁾¹²⁾¹³⁾ : さて、迷切術の完全性は、従来、insulin test (Hollander 1946) により判定されてきたが、図 7 より明らかなごとく insulin 刺激低血糖は、著明な酸分泌反応と共に gastrin 分泌を起こす。また、大量の内因性 adrenalin を動員する。一方、外因性に投与した adrenalin は gastrin 分泌¹⁴⁾ を促し (図 8)、同一症例に insulin および adrenalin 刺激を行うと (図 14)、その gastrin 分泌 (IGR) はほぼ一致し $y=0.881x+1240.5$ $R=0.85$, $p<0.005$ と高い正の相関を示す。そして、迷切術後には (図 15)、その絶対値は術前より高くなり、減酸による negative feedback の抑制減弱が認められるが、いずれにしても、gastrin 反応は極めて個体差の大きい分布を示すことが判る。従来、vagal release of gastrin とされてきた insulin 低血糖時の gastrin 分泌の大部分は adrenalin

作動性分泌であり, cholinergic な分泌は, むしろ極めて少ないといえる. 他方, それに対し, 酸分泌は全く異った反応を示し, 術前 PAO_{Ins} は PAO_{Adr} より明らかに高く, 両者間に相関はないが, 術後には PAO_{Ins} と PAO_{Adr} はほとんど一致し, 高い正の相関を示すようになる (図15, 右). adrenalin 刺激が酸分泌を刺激するという新事実, 十二指腸潰瘍症という病的状態下で存在するもので, 正常人では抑制的に働くものである (図9, 10). そして, 図11, 12より, adrenalin 作動性酸分泌は, 幽門洞 gastrin 分泌を介し, これが異常に亢進している病態下で明瞭になり, (PAO_{Adr}-BAO) で表現される adrenalin 刺激による酸分泌反応は, ほとんど迷走神経支配の影響を受けない (図13) ことも明らかとなった. そして, 迷切術後には, cholinergic 酸分泌は消失するが, adrenalin 作動性酸分泌はそのまま残存していることを示している (図13右, 図15右). この adrenalin 作動性酸分泌の絶対量は gastrin 反応同様に個体差が大きく PAO_{Ins}, PAO_{Adr} が 0 に近い症例から 20mEq/hr 以上に達する症例までほぼ連続した分布が認められる (図15右). そこで, 術後の酸分泌量を insulin 反応性酸分泌量 (PAO_{Ins}-BAO) と adrenalin 反応性酸分泌量 (PAO_{Adr}-BAO) とすると両者の差を cholinergic 作動性酸分泌の残存量とすることができる. 図16より, X 軸に沿って $y \leq 0$ の症例では壁細胞迷切が完全に行われていることが判るが, 再発症例 8 例中 5 例は PAO_{Adr}-BAO が 10mEq/hr 以上を示し結果的には adrenalin 作動性酸分泌の高い症例では, たとえ迷切術が完全であっても潰瘍再発につながる酸分泌残存を招くことが明らかとなった.

以上の検討より, insulin test は古典的にいわれてきた cholinergic (視床下部・迷走神経性刺激) 酸分泌のほかに, adrenergic (視床下部・副腎髄質→G細胞) を介する酸分泌を含むものであり, 幽門洞が温存されている迷切術 (全胃保存迷切術) では, この adrenalin 作動性酸分泌を考慮しなければ迷切術の完全性は判定できず, Hollander test は成立しないことが明らかとなった.

2) 十二指腸潰瘍症の高酸分泌病態に関与する迷走神経因子と幽門洞 gastrin 因子: 一方, 以上の検討を通じ, 十二指腸潰瘍における高酸分泌病態は, 従来いわれてきた迷走神経過緊張状態 (cholinergic and vagotonic state) だけではなく, 従来の生理学教科書には記載されていない「adrenalin 作動性」高酸分泌病態を含むものであることが判明した.

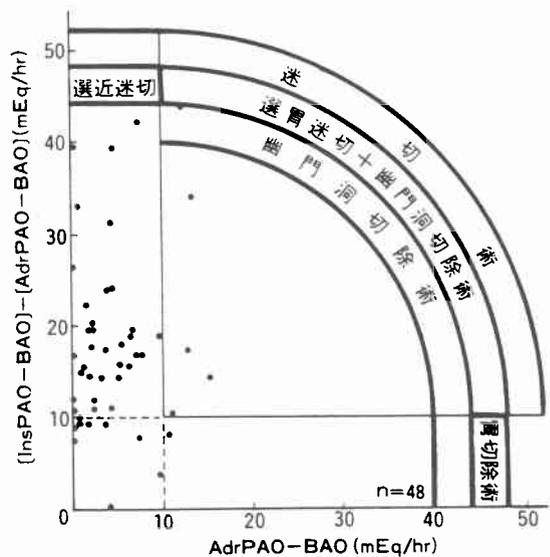
この adrenalin 作動性酸分泌こそ迷切術によって減酸されない酸分泌であり, この病態は主として増大した幽門洞 gastrin 反応によるものであることが明らかとなった.

具体的には, adrenalin 刺激による PAO-BAO を測定することにより (図13右) 迷切術の減酸効果を術前に知り得るといえる.

2. Prospective にみた十二指腸潰瘍症病態と手術術式の選択: retrospective にみた十二指腸潰瘍症例の病態分析より, 迷走神経因子と幽門洞 gastrin 因子という観点だけからみても, 巾広い個体差が存在し, 手術術式自体に問題はなく, 手術手技が完全であっても, 画一的にこれら両因子の一方だけを遮断しても術後の減酸が十分に得られないことが明らかとなった. しかし, それでは, この両者を同時に遮断 (迷切術と胃切除術-幽門洞切除術の合併) すれば良いとするのは短絡的過ぎ, 長い歴史の中で, より少ない侵襲でより術後障害の少ない術式を追究してきた努力を放棄することになる.

そこで, 現在, 理論的にも実際的にも最も術後障害が少ないが, 再発率の高さが問題である選近迷切術を基本術式とし, さらに, 幽門洞 gastrin の関与は高くても, 迷走神経性因子の関与が少なければ, 胃切除術も適応とし, 両因子共に高い症例には止むを得ず迷切術

図17 十二指腸潰瘍症における迷走神経性酸分泌と adrenalin 作動性酸分泌よりみた手術術式の選択



兼幽門洞切除術を適応するという、術式の選択順位を設定するのがより合理的であると考えられる。

図17は、これまで述べてきた insulin 刺激と adrenalin 刺激酸分泌の特性からみて迷走神経と幽門洞 gastrin の関与度を個々の症例で分析し、術式の選択をしようとする試みである。実際に1980年より prospective に本法による術式の選択を行った SPV 症例には再発例は認められていない。

結 論

十二指腸潰瘍症例の高酸分泌病態の分析に、選近迷切術および胃切除術の術前・術後に、内視鏡的 congo-red 法検査、insulin, histalog および adrenalin 刺激、酸分泌および gastrin 分泌測定を行い、以下の結論を得た。

1. 両術式を画一的に at random に適応した場合、術式が正確に実施されても、10~30%の症例に、術後減酸不十分症例が発生する。

2. その機序は、選近迷切術では幽門洞 gastrin 性(または一部機序未詳の adrenalin 作動性)高酸分泌の関与であり、胃切除術では迷走神経性高酸分泌の関与である。

3. 従来、迷切術の完全性判定に用いられてきた insulin test は、低血糖刺激による内因性 adrenalin を介する内因性 gastrin 性酸分泌をも刺激することから、外因性 adrenalin test を併用し、その差を choline 作動性酸分泌として測定することによってのみ、迷切術の完全性判定が可能となる。

4. adrenalin は従来、胃酸分泌を抑制するとされてきたが、十二指腸潰瘍患者では種々の程度に酸分泌を刺激し、その反応量 $PAO_{Adr} - BAO$ は迷切術の影響を受けない。

5. insulin および adrenalin 刺激酸分泌より、術前に、迷走神経性因子と adrenalin 作動性因子を測定し、より術後障害の少ない選近迷切術、胃切除術、迷切術兼幽門洞切除術の術式選択順位を、個々の症例で決定することが可能である。

本宿題報告の機会を与えて下さった山本政勝会長に深甚の謝意を表し、本報告を可能ならしめた教室協同研究者諸兄ならびに御指導頂いた長尾房大教授に感謝致します。

文 献

1) Sun DCH: Etiology and pathology of peptic ulcer. In: Gastroenterology. vol. 1. Third edition, Edited by HL Bockus. Philadelphia, Saun-

- ders, 1974, p597—610
- 2) Schwarz K: Uber penetrierende Magen und Jejunalgeschwür. Beitr Klin Chir 67: 96—128, 1910
- 3) Feldman SD, Wise L, Ballinger WF: Review of elective surgical treatment of chronic duodenal ulcer. World J Surg 1: 9—17, 1977
- 4) Amdrup E, Andersen D, Jensen H-E: Parietal cell (highly selective or proximal gastric) vagotomy for peptic ulcer disease. World J Surg 1: 19—27, 1977
- 5) Andersen D, Amdrup E, Høstrup H et al: The Aarhus county vagotomy trial: Trends in the problem of recurrent ulcer after parietal cell vagotomy and selective gastric vagotomy with drainage. World J Surg 6: 86—92, 1982
- 6) Robbs JV, Bank S, Marks IN et al: Selection of operation for duodenal ulcer based on acid secretory studies—A reappraisal. Br J Surg 60: 601—608, 1973
- 7) 青木照明, 長尾房大, 鈴木博昭ほか: 内視鏡的 congo-red test からみた十二指腸潰瘍の手術適応および手術術式の選択に関する検討. 消外 4: 93—97, 1981
- 8) 鈴木博昭, 長尾房大: 内視鏡的 congo-red 法による選択的迷走神経寸断術 (SPV) 例の follow up. 竹本忠良, 川井啓市, 中田和徳, 鈴木 茂編, 色素内視鏡検査の手術と応用, 東京, 医学図書出版, 1976. p136—142
- 9) 猪又義光: 十二指腸潰瘍患者におけるインシュリン低血糖に対する胃酸分泌、血清ガストリン反応の定量的、臨床的研究. 慈恵医大誌 92: 1—20, 1977
- 10) Hollander F: The insulin test for the presence of intact nerve fibers after vagal operations for peptic ulcer. Gastroenterology 7: 607—614, 1946
- 11) Aoki T, Kushida M, Nagao F: Insulin and adrenalin infusion tests in the pathophysiologic analysis of hyperacidity in duodenal ulcer patients. In Drug and Peptic Ulcer. Vol. 2. Ed. by CJ Pfeiffer. Florida, CRC press Inc, 1982, p143—154
- 12) Aoki T, Kushida M, Akimoto H et al: Insulin and adrenalin infusion tests for assessment of completeness of vagotomy. in Vagotomy in Modern Surgical Practice. Ed. by JH Baron J Alexander-Williams. M Allgöwer London. Butterworths & Co, Ltd, 1982, p113—115
- 13) 青木照明: アドレカリン作動性胃酸分泌におけるガストリンの役割と十二指腸潰瘍の病態. 亀田治男編, メディコピア12, 消化とホルモン, 東京, 富士レビオ株式会社, 1985, p60—80
- 14) Stadil F, Rehfeld JF: Release of gastrin by epinephrine in man Gastroenterology 65: 210—215, 1973