

## 肝硬変と胃・十二指腸病変 —特に胃酸分泌動態を中心に—

神戸大学医学部第1外科

松井 祥治 裏川 公章 長畑 洋司 林 民樹  
平井 康博 中本 光春 福岡 秀治 熊谷 仁人  
中山 康夫 香川 修司 高田 孝好 高瀬 信明  
斉藤 洋一

### CLINICAL STUDIES ON THE GASTRODUODENAL LESIONS IN LIVER CIRRHOSIS —ESPECIALLY IN THE VIEW OF GASTRIC ACID SECRETION—

Shoji MATSUI, Tomoaki URAKAWA, Yoshi NAGAHATA,  
Tamiki HAYASHI, Yasuhiro HIRAI, Mitsuharu NAKAMOTO,  
Shuji FUKUOKA, Kimindo KUMAGAI, Yasuo NAKAYAMA,  
Shuji KAGAWA, Takayoshi TAKATA, Nobuaki TAKASE  
and Yoichi SAITOH

The First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

1973年より1984年6月末までに当教室へ入院した肝硬変201例中42例(20.9%)に潰瘍合併を認めた。潰瘍合併群の胃酸分泌は非合併群よりも有意な差を認めないものの高い傾向を示した。しかしグリシン負荷によるガストリン値、セクレチン値には非合併群と差はなかった。食道胃静脈瘤陽性群の潰瘍合併率は26.7%と静脈瘤陰性群の14.6%よりも高率で、しかも静脈瘤のgradeの悪化に従って潰瘍合併率は上昇した。また静脈瘤の有無およびその程度と胃酸分泌、ガストリン値、セクレチン値には差を認めなかった。

索引用語：肝硬変，消化性潰瘍，胃酸分泌，食道胃静脈瘤，肝機能障害

#### I. はじめに

最近、肝硬変を基礎疾患とした食道胃静脈瘤や肝癌の手術例が増加してきた。しかしこれらの手術例では術前より肝細胞障害や門脈圧、脾機能亢進を基盤とした全身諸臓器の機能異常を有する場合が少なくなく、術後合併症の頻度は高率である。特に肝硬変では、胃十二指腸潰瘍の合併や術後の大量出血をとともう急性潰瘍発生率の高いことがあげられている<sup>1)~3)</sup>。従って肝硬変と潰瘍の相関を明確化することは食道胃静脈瘤や肝癌の外科治療成績の向上にとって重要な課題であ

る。

本稿では、手術目的で当科へ入院した肝癌や食道胃静脈瘤などの肝硬変患者にみられた潰瘍性病変を調べ、肝硬変に合併する潰瘍の成因について潰瘍合併群と非合併群に分け、肝機能障害、胃酸分泌動態、静脈瘤の存在により検討を加えた。

#### II. 臨床成績

1973年より1984年6月末までに神戸大学医学部第1外科にて取り扱った入院患者のうち angiography 開腹時の肉眼所見、肝生検などにより肝硬変と診断した201例を今回の検索の対象とした。胃十二指腸病変は上部消化管透視、胃内視鏡により確認し、潰瘍歴を参考に瘢痕ありとした。

1. 肝硬変の内訳 (表1)

私達の対象とした肝硬変は食道胃静脈瘤96例, 肝癌90例, 肝癌と食道胃静脈瘤の合併9例, その他6例と外科的治療を要する食道胃静脈瘤や肝癌がほとんどであった。性別は男性156例, 女性45例で男女比は3.4:1, 各疾患の平均年齢は63.5歳であった。

2. 年齢分布と潰瘍合併率 (図1)

肝硬変201例中潰瘍を合併したのは42例 (20.9%) あり, 年齢別の合併率は40歳から60歳代にかけて約20%と高頻度に合併を認めた。しかし30歳以下の3例中2例にも潰瘍合併がみられたことから, 肝硬変では年齢に関係なく潰瘍を合併することが注目された。潰瘍合併例の性別は男性39例, 女性3例と圧倒的に男性に多く, 平均年齢は52.5歳であった。

3. 潰瘍発生部位と性状 (表2)

潰瘍発生部位は胃部すなわち胃潰瘍が42例中28例 (66.7%) と全体の2/3を占め十二指腸潰瘍は11例と比較的少なかった。胃潰瘍では胃角部が14例と半数を占め, このほか胃体部9例と胃体部から胃角部に多い傾向がうかがえた。潰瘍の性状は開放性潰瘍19例 (45.2%), 瘢痕11例 (26.2%), ビラン12例 (28.6%)

表2 潰瘍発生部位と性状

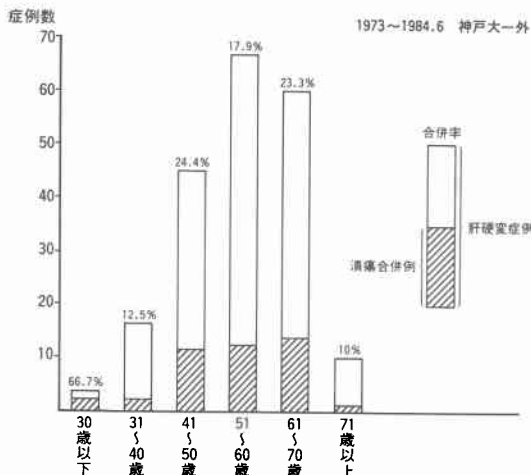
発生部位		性状		平均年齢
胃潰瘍 (66.7%)	胃体部 9例	開放性潰瘍	3例	50.8歳
		ビラン	5例 (1)	
		瘢痕	1例	
	胃角部 14例	開放性潰瘍	6例 (1)	52.6歳
		ビラン	4例	
		瘢痕	4例	
幽門前庭部 5例	開放性潰瘍	2例	59.7歳	
	ビラン	2例		
	瘢痕	1例		
十二指腸潰瘍		開放性潰瘍	6例	46.5歳
11例 (26.2%)		ビラン	0例	
		瘢痕	5例	
胃・十二指腸併存潰瘍		開放性潰瘍	2例 (1)	63.7歳
3例 (7.1%)		ビラン	1例	
		瘢痕	0例	

1) 内多発

表1 肝硬変症の内訳

併存疾患	症例数	♂	♀	平均年齢
食道・胃静脈瘤	96	77	19	61.2歳
肝癌	90	70	20	66.3歳
肝硬+静脈瘤	9	7	2	62.8歳
其の他	6	3	3	59.8歳
計	201	156	45	63.5歳

図1 年齢分布と潰瘍合併率



で, このうち2個以上の多発病変を有した症例は3例であった。

4. 潰瘍合併の有無と肝機能 (表3)

肝機能障害の程度と潰瘍合併の有無を当科入院時の肝機能で比較した。潰瘍合併群の血清蛋白質(以下 TP と略す)は, 6.0±0.3g/dl と潰瘍非合併群の6.9±53g/dl よりも有意に低値 (p<0.05) を示したが, 血清アルブミン値 (以下 Alb と略す) は両群で差を認めなかった。他の肝機能検査をみると, ICGRmax とフィブリノーゲン量は潰瘍合併群で低い傾向を, また出血時間, 凝固時間も軽度延長傾向を示したが, いずれも両群間に統計上有意の差がなかった。

5. 胃酸分泌, ガストリン, セクレチン

表3 潰瘍合併の有無と肝機能

	潰瘍合併群	潰瘍非合併群
血清蛋白質	6.0±0.3 g/dl	6.9±0.53 g/dl
血清アルブミン	3.38±0.47 g/dl	3.30±0.43 g/dl
GOT	108±68 IU/l	104±45 IU/l
GPT	89±70 IU/l	73±46 IU/l
ChE	2620±2100 IU/l	2500±2150 IU/l
ICGK値	0.071±0.042	0.099±0.043
ICGR max	0.524±0.267 mg/hg/m	0.7100±0.318 mg/hg/m
出血時間	4分35秒±1分23秒	3分34秒±1分2秒
凝固時間	11分36秒±5分2秒	9分53秒±4分1秒
活性化部分トロンボプラスチン時間	42.2±8.7 秒	40.3±9.1 秒
プロトロンビン時間	13.1±1.3 秒	13.1±1.4 秒
ヘパラスチンテスト	80.4±20.0 %	79.1±23.2 %
フィブリノーゲン量	211.6±66.8 mg/dl	263.2±76.5 mg/dl

\* P<0.05

肝硬変患者での潰瘍合併率が高かったことから、次に潰瘍合併率と非合併群に分けて胃酸分泌、カズトリン、セクレチン動態を比較検討した。胃液検査はペントガストリン6 $\mu$ g/kgを用い、日本消化器病学会の試案<sup>4)</sup>に従い行なった。ガストリン、セクレチンはおのおのCIS社製、第1社製のKitを用いradioimmunoassay法にて測定した。なお肝硬変をとまわらない消化性胃潰瘍16例(平均年齢56.5歳、男性12例、女性4例)を対象とした。

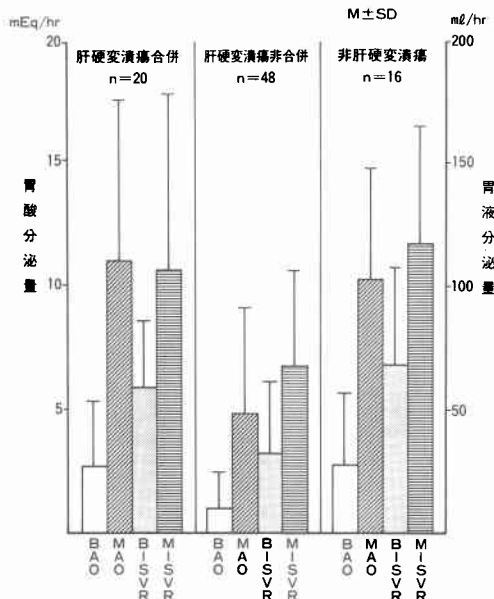
① 胃液酸度と潰瘍合併率 (表4)

肝硬変201例中胃液検査を施行した68例(潰瘍合併20例、非合併48例)の胃液酸度は、高酸3例、正酸33例、低酸32例で、各酸度での潰瘍合併率は、高酸3例中3例(100%)、正酸33例中13例(39.4%)、低酸32例中4例(12.5%)であった。肝硬変では潰瘍合併率が高いにもかかわらず、その胃酸分泌は正酸から低酸を示す症例がほとんどであった。

表4 胃液酸度と潰瘍合併率 (潰瘍合併有20例、無48例)

酸度	mEq/hr	症例数	潰瘍合併例	平均年齢(歳)
高酸	MAO $\geq$ 20	3	3 (100%)	40.7
正酸	20>MAO>5	33	13 (39.4%)	53.6
低酸	5 $\geq$ MAO	32	4 (12.5%)	62.5

図2 潰瘍合併の有無と胃酸分泌



② 潰瘍合併の有無と胃酸分泌 (図2)

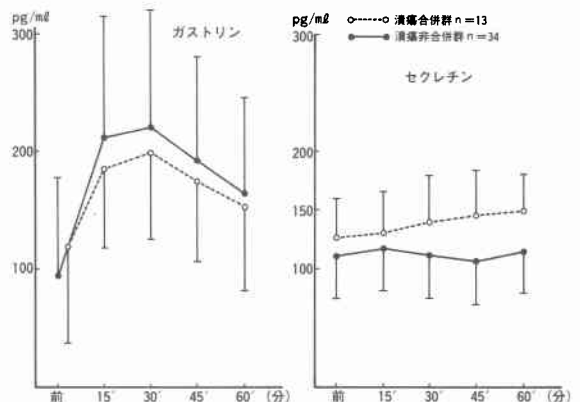
肝硬変68例の胃酸分泌能を潰瘍合併の有無に分けて、非肝硬変潰瘍16例と比較した。肝硬変潰瘍合併群ではBAO (Basal Acid Outputの略) 2.7 $\pm$ 2.5mEq/hr, MAO (Maximal Acid Outputの略) 11.0 $\pm$ 6.5 mEq/hr, B-SVR (Basal Secretary Volume Rateの略) 59.7 $\pm$ 26.0ml/hr, M-SVR (Maximal Secretary Volume Rateの略) 107.6 $\pm$ 70.0ml/hrと、対照の非肝硬変潰瘍群と同程度の胃酸分泌を呈した。しかし肝硬変潰瘍非合併群と比較すると、BAO, MAO, B-SVR, M-SVRは統計上有意の差がなかったが、いずれも潰瘍合併群で高い傾向を示した。

③ 潰瘍合併の有無とガストリン、セクレチン(図3)

潰瘍合併群の胃酸分泌が非合併群よりも高い傾向を示したことから次に潰瘍合併13例と非合併34例にグリシン負荷刺激を行って、ガストリン、セクレチン動態を比較した。空腹時血清ガストリン値は潰瘍合併群120.1 $\pm$ 93.9pg/ml, 非合併95.8 $\pm$ 88.5pg/mlと両群間に差を認めなかった。またグリシン負荷15分後には両群とも185.5 $\pm$ 76.3pg/ml, 213.3 $\pm$ 101.1pg/mlと上昇し、その後の変動も両群間で差がなかった。セクレチン動態についても負荷前値(潰瘍合併群124.1 $\pm$ 32.3, 非合併群109.8 $\pm$ 35.6pg/ml), 負荷15分値(潰瘍合併群127.2 $\pm$ 34.1, 非合併群111.1 $\pm$ 34.3pg/ml)と潰瘍合併の有無による差はなかった。

以上、当科で扱った肝硬変では20.9%に潰瘍合併を認め、特に正酸群での合併率が39.4%と高率であった。潰瘍合併の有無を酸分泌の面から比較すると、BAO, MAOともに有意差としては把握できなかったが、潰瘍合併群が高い傾向を示した。グリシン食に対するガ

図3 潰瘍の有無とガストリン・セクレチン(M $\pm$ SD)



ストリン、セクレチン反応には両群間に差を認めなかった。

6. 食道胃静脈瘤の有無と潰瘍合併

食道胃静脈瘤の存在およびその程度が潰瘍発生にいかに関与するかについて検討した。

① 食道胃静脈瘤とWHVP(表5)

食道胃静脈瘤の有無で潰瘍合併率を比較すると、静脈瘤陽性群では105例中28例(26.7%)と陰性群の96例中14例(14.6%)よりも明らかに高率であった。静脈瘤陽性群のうちWHVP(Weged Hepatic Venous Pressureの略)を測定した33例のWHVPを潰瘍合併の有無で比較すると、潰瘍合併9例の平均WHVPは420±89.8mm WHVPと潰瘍非合併24例の平均WHVP350.0±156.1mmH<sub>2</sub>Oよりも高値を示したが統計上有意の差はなかった。

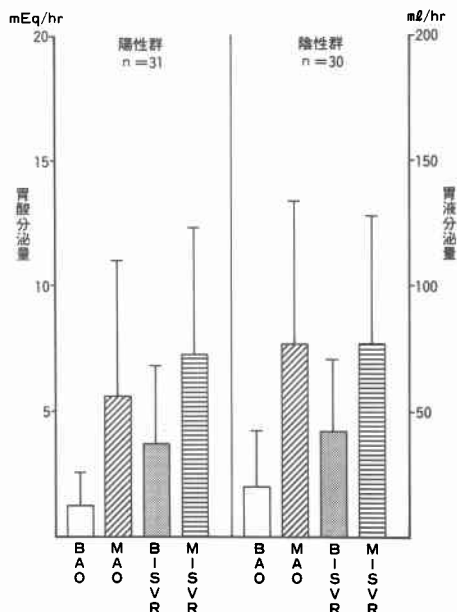
② 食道胃静脈瘤の有無と胃酸分泌(図4)

食道胃静脈瘤の存在が胃酸分泌動態にいかなる影響

表5 食道胃静脈瘤の有無と潰瘍合併率及びWHVP

		潰 瘍	
		陽 性	陰 性
潰	⊕	28例(26.7%) WHVP n=9 420±89.8mmH <sub>2</sub> O	14例(14.6%)
	⊖	77例(73.3%) WHVP n=24 350±156.1mmH <sub>2</sub> O	82例(85.4%)
計		105例	96例

図4 食道胃静脈瘤の有無と胃酸分泌(M±SD)



をおよぼすかについて検討した。陽性群ではBAO 1.2±1.9mEq/hr, MAO 5.6±5.3mEq/hr, B-SVR 36.4±29.5ml/hr, M-SVR 72.6±52.1ml/hr, 陰性群ではBAO 2.1±2.2mEq/hr, MAO 7.8±6.0mEq/hr, B-SVR 43.8±25.8ml/hr, M-SVR 88.8±50.8ml/hrと、陽性群で胃酸分泌が高いという傾向は得られなかった。

③ 食道胃静脈瘤の有無とガストリン、セクレチン(図5)

静脈瘤陽性群と陰性群の空腹時血清血清ガストリン値はおおの116.1±99.0pg/ml, 101.3±74.0pg/mlと両群に差を認めず、グリーン負荷刺激食後の変動にも両群に差がなかった。またセクレチン動態についても空腹時(陽性群109.5±24.3, 陰性群102.8±22.5pg/ml), 負荷15分後(陽性群118.4±34.3, 陰性群103.4±26.5pg/ml)と、両群で差がなかった。

④ 食道胃静脈瘤のgrade別による潰瘍合併率と胃酸分泌, ガストリン, セクレチン(表6)

食道胃静脈瘤の有無により胃酸分泌, ガストリン, セクレチン動態を比較したが両群に差がなかったの

図5 食道胃静脈瘤の有無とガストリンセクレチン

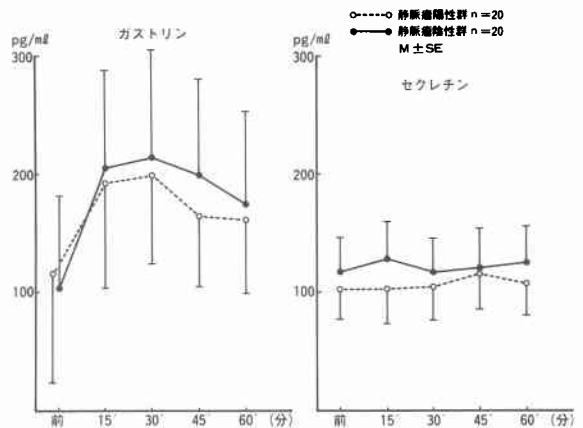


表6 食道胃静脈瘤のgrade別潰瘍合併率と酸分泌, ガストリン・セクレチン

潰瘍合併率	BAO (mEq/hr)	MAO (mEq/hr)	ガストリン (pg/ml)	セクレチン (pg/ml)
F <sub>1</sub> 3/13例 (23.1%)	0.42±0.34 (n=8)	4.80±2.48 (n=8)	86.3±46.0 (n=8)	103.3±44.0 (n=8)
F <sub>2</sub> 6/18例 (33.3%)	0.62±0.36 (n=12)	5.24±4.13 (n=12)	83.1±19.5 (n=12)	114.3±22.7 (n=12)
F <sub>3</sub> 8/20例 (40%)	0.57±0.23 (n=15)	6.46±4.36 (n=15)	109.1±84.2 (n=15)	109.5±45.4 (n=15)

で、次に日本門脈圧亢進症研究会の判定基準<sup>9)</sup>に基づき食道胃静脈瘤の grade 別に潰瘍合併率を調べた。成績は表 6のごとく F<sub>1</sub> 13例中 3例(23.1%), F<sub>2</sub> 18例中 6例(33.3%), F<sub>3</sub> 20例中 8例(40.0%)と明らかに grade の悪化に従って潰瘍合併率も上昇した。しかし grade 別の BAO, MAO, 空腹時血清ガストリン値, セクレチン値には各群で有意な差を認めなかった。

7. 切除胃からの検討 (表 7)

門脈圧亢進に基づく胃局所の循環障害が潰瘍発生に強く関与していると考えられたことから、切除胃 5例について胃炎の有無、粘膜下層静脈の変化を組織学的に検討した。5例のうち4例が腸上皮化性をともなった萎縮性胃炎の像を呈し、1例が出血ビランをともなう表層性胃炎であった。粘膜下層静脈の壁の肥厚は全例に、また拡張も3例に認め組織学的検索からも粘膜下層の循環障害が証明された。

8. 潰瘍合併の手術成績 (表 8)

手術の内訳は食道胃静脈瘤陽性、陰性おのおの3例ずつで、潰瘍の性状は5例が開放性潰瘍で1例が全胃からの出血性ビランであった。

〔症例 1〕50歳男性、吐血既往あり。

診断：胃静脈瘤、胃潰瘍（胃角上部小弯側、開放性潰瘍）。

手術：左胃静脈下大静脈吻合術＋脾摘術と同時に胃体部楔状切除術＋幽門形成術（以下幽形と略す）を施行した。術後潰瘍の再発はなかった。

〔症例 2〕54歳男性、吐血の既往あり。

診断：食道胃静脈瘤、胃潰瘍（胃体上部、開放性潰瘍）。

手術：胃上部切除術＋血管郭清術＋脾摘術および幹迷切術＋幽形を施行した。術後潰瘍の再発はなかった。

〔症例 3〕43歳男性、吐血の既往あり。

診断：食道静脈瘤、出血性胃炎（ビラン）。

手術：大量の吐下血にて入院。内視鏡にて胃体部に多発ビランを認め、緊急に胃垂全摘術を施行した。

〔症例 4〕67歳男性、吐血の既往あり。

診断：肝癌、十二指腸潰瘍。

手術：術前より cimetidine を使用していたが治癒傾向がえられず、肝左葉切除術と同時に広範囲胃切除術を施行した。

〔症例 5〕64歳男性、吐血の既往あり。

診断：胃潰瘍（胃角部出血性潰瘍）。

手術：大量吐下血にて緊急入院。術前より腹水、高度の肝機能障害があり緊急で広範囲胃切除を施行したが術後 DIC と肺水腫を併発して死亡した。

〔症例 6〕58歳女性、吐血の既往あり。

診断：胃十二指腸併存潰瘍。

手術：肝硬変にて治療中に胃十二指腸潰瘍の存在を指摘されていた。頻回の吐血にて緊急入院し、保存的治療を行ったが止血傾向がえられず広範囲胃切除術を施行した。

III. 考 案

肝硬変に胃十二指腸潰瘍の合併率が高いことは従来より指摘されている。その頻度について、Sullivan<sup>9)</sup>, Schriefers<sup>7)</sup>, 加藤<sup>9)</sup>などらは3~5%と比較的低率を報告しているが、Fainer<sup>11)</sup>, Palmer<sup>9)</sup>などは20%前後に潰瘍合併をみたとし、おおむね10~20%とする報告が多く、自験例では20.9%と高率を示した。年齢別、性別の潰瘍合併率について、西本<sup>9)</sup>, 生田目<sup>10)</sup>などらは剖検例からの検討で、潰瘍合併率は50歳代、60歳代にピークを示し、性別は男性に圧倒的に多くみられたと述べ、また鶴田<sup>11)</sup>, 川井<sup>12)</sup>などの臨床例からの検討では、肝硬変と診断されれば年齢別の潰瘍合併率には一定の傾向がなく、年齢に関わりなく約10%前後に潰瘍を合併していると報告している。自験例でも40歳~60歳代にかけて肝硬変数と潰瘍合併数は多く、男性がほとんどで、また30歳代3例中2例に潰瘍合併があり、諸家の報告からも肝硬変と潰瘍発生には、密接な関係があると考えられた。

潰瘍の性状、位置について、横田<sup>13)</sup>は円形や扁平形の胃角部に発生した潰瘍を多く認め、不整形、線状、

表 7 切除胃 5 例の検討

年齢・性	腸 上皮化性	粘膜下層静脈	胃 炎
55歳・♂	+	拡張 Ⅲ 壁の肥厚 Ⅲ	萎縮性
56歳・♂	Ⅲ	拡張 Ⅰ 壁の肥厚 Ⅲ	萎縮性
67歳・♂	-	拡張 Ⅲ 壁の肥厚 Ⅲ	表層性
56歳・♂	+	拡張 Ⅲ 壁の肥厚 Ⅲ	萎縮性
68歳・♂	Ⅲ	拡張 Ⅰ 壁の肥厚 Ⅲ	萎縮性

表 8 手術例

手術術式	
食道胃静脈瘤陽性	症例 1 胃体部楔状切除＋P.P.
	症例 2 胃上部切除＋T.V.＋P.P.
	症例 3 胃垂全摘術
食道胃静脈瘤陰性	症例 4 広範囲胃切除術
	症例 5 広範囲胃切除術
	症例 6 広範囲胃切除術

\*死亡症例

多発潰瘍は少なかったと述べ、生田目<sup>10)</sup>は胃体部小弯上の潰瘍が半数以上を占め、2cm以下のUI II~IIIの比較的浅い潰瘍やピランを多くみたと報告している。自験例でも胃潰瘍が全体の2/3を占め、このうち胃角部から胃体部に発生した潰瘍がほとんどで、占部<sup>14)</sup>も胃潰瘍が73%で、十二指腸潰瘍の合併は比較的少ないと述べている。

潰瘍発生原因の一つとして肝細胞障害による胃粘膜抵抗や血管抵抗の減弱があげられている<sup>15)16)</sup>。著者らは潰瘍合併と非合併に分け肝機能検査上の差異で検討した。倉持<sup>17)</sup>は潰瘍合併群のTPが非合併群よりも低値を示したが、Albやγ-グロブリンなどの血清蛋白分画では両群に差をみなかったと述べ、福本<sup>18)</sup>も潰瘍合併の有無でTP、Alb、γ-グロブリン、ユリンエステラーゼを比較したが両群に差がなかったと報告している。自験例でも潰瘍合併群のTPは有意に低値を示したが、肝細胞で合成されるAlb、コリンエステラーゼ値に両群で差がみられず、肝機能低下による低栄養状態と潰瘍に相関を認めなかった。

一方、福本<sup>18)</sup>は肝循環の1指標としてのTPと潰瘍合併について、ICG(15分)値の悪い群に潰瘍合併率が高かったことから粘膜病変発生因子としての肝循環障害を示唆している。さらに肝硬変では諸種の凝固、線容系の変動が胃病変の発現や増悪に関与したとする報告が数多くみられる<sup>19)~21)</sup>。肝硬変時の凝固系の異常についてRoberts<sup>22)</sup>、Rake<sup>23)</sup>などは出血・凝固時間の延長とフィブリノーゲン寿命の短縮を報告し、また血中線容についてGoodpasture<sup>24)</sup>、Rattroff<sup>15)</sup>などはplasminogen activatorの増加やantiplasminの減少などにより、肝硬変では血中plasmin活性が亢進すると発表している。また岡<sup>21)</sup>は肝硬変死後6時間以内の剖検例の検討から胃局所での線容亢進を証明し、この亢進が血管透過性と関連して胃病変を形成すると述べている。自験例では潰瘍合併群で出血時間、凝固時間の延長傾向およびフィブリノーゲンの減少傾向を認めたが有意な差としてとらえられなかった。しかし、前述の諸家の報告からも肝硬変では凝固、線容系に変動を生じやすく、さらに門脈圧亢進による肝と胃の局所循環変動の異常から、私達はTP、Albの低下よりも凝固、線容異常に基づく胃防御能の低下のほうがより重要な因子であると推測する。

肝硬変と胃酸分泌について、Tabachali<sup>25)</sup>、Clarke<sup>26)</sup>などはヒスタミン刺激で正常人と比較したところ両群に差を認めなかったと述べ、またOstrow

ら<sup>27)</sup>、Scobie<sup>28)</sup>などは胃酸分泌の低下を報告し、文献的には亢進しないとする報告が多い。一方潰瘍の成因を酸分泌亢進によるものとした少数の見解がある。Irvine<sup>29)</sup>は肝におけるヒスタミンナーゼ活性の低下による高ヒスタミン血症のために、またLauristen<sup>30)</sup>、Mazzacca<sup>31)</sup>は肝でのガストリン不活障害や前庭部からのガストリン過分泌により、酸分泌亢進を生じ潰瘍が発生するとしている。自験例では68例中65例が正酸から低酸を示し、高酸を呈したのは3例のみで、この酸度を日本消化器病学会報告<sup>32)</sup>のほぼ同年齢の正常人の酸度と比較しても差を認めなかった。さらに私達は潰瘍合併の有無で両群の酸分泌能を比較したが、潰瘍合併群では非肝硬変潰瘍群と同程度の胃酸分泌を示し、非潰瘍群よりも有意差はないものの高い傾向を示した。また各酸度ごとの潰瘍合併率は正酸群で39.4%、低酸群で12.5%であった。日高<sup>33)</sup>は肝硬変に合併する消化性潰瘍では非合併群よりも比較的高い酸分泌を示したとし、また占部<sup>14)</sup>も潰瘍合併例では非合併例より明らかに高値であったと報告している。この事実は酸分泌の亢進が潰瘍の成因として関与していることを示すものである。

また、肝硬変のガストリンについては、高値とする説と低値とする説があり未だ一定の見解は得られていない。前述のごとくLauristen<sup>30)</sup>、Mazzacca<sup>31)</sup>は肝での不活のために高値をとるとしているが、いずれの報告も肝機能障害の程度と血清ガストリン値に有意の相関を認めていないことから、肝での不活化については否定的な意見が多く、最近では腎で代謝されるとする報告が多い<sup>34)35)</sup>。横田<sup>13)</sup>は正常者と比較して高くなったと述べ、日高<sup>33)</sup>はグリシン負荷と粘膜内ガストリンの成績から肝硬変ではガストリンの合成低下を認めたと報告している。また血清セクレチンについて、Lam<sup>36)</sup>、Chey<sup>37)</sup>などは肝で不活化されないために高値をとると述べ、Said<sup>38)</sup>は、セクレチン、GIP、VIPなどの酸分泌抑制ホルモンが肝で不活化されないためにガストリン値が変動すると推測している。私達は潰瘍合併群での胃酸分泌が高い傾向を示したことから、グリシン負荷を行って、潰瘍合併の有無でガストリン、セクレチン反応を比較したが空腹時、負荷後ともに両群間に差を認めなかった。いずれにしても私達の成績からは、胃酸分泌、ガストリン、セクレチン値ともに正常者と差を認めなかったことから潰瘍合併群の胃酸分泌亢進については、今後さらに肝障害の程度とヒスタミン、GIP、VIPを含めた消化管ホルモンとの関連に

ついて再検討する問題と考える。

次に私達は食道胃静脈瘤の存在が潰瘍合併にいかに関与するかについて、食道胃静脈瘤陽性群と陰性群に分けて比較した。陽性群の合併率は26.7%と陰性群の14.6%に比して明らかに高率で、潰瘍合併群のWHVPは $420 \pm 89.8 \text{ mmHg}$ と非合併群の $350 \pm 156.1 \text{ mmHg}$ よりも高い傾向がみられた。さらに食道胃静脈瘤の程度を $F_1 \sim F_3$ に分けて潰瘍合併率を比較したところ、 $F_1$  (23.1%),  $F_2$  (33.3%),  $F_3$  (40%)と食道胃静脈瘤の程度が悪化するに従って潰瘍合併率も高くなる傾向にあった。福本らも<sup>18)</sup>食道静脈瘤のgradeが悪化するに従って、胃出血や胃ピランなどを含めた粘膜病変の合併頻度が高くなったと述べている。このことは肝硬変の進行にともなう静脈うっ血による胃局所の循環障害の程度と粘膜病変発生頻度の間に相関があるためと考えられた。

次に食道胃静脈瘤陽性群の潰瘍合併率が陰性群よりも高率であったので、食道胃静脈瘤の有無により胃酸分泌、ガストリン、セクレチン動態について比較した。日高<sup>33)</sup>は、食道静脈瘤陽性群の方がBAO, MAOともに陰性群より高い傾向を示したが、ガストリン動態に関しては差を認めなかったと報告し、鶴田ら<sup>14)</sup>は食道静脈瘤を有する肝硬変のガストリン値は静脈瘤のgradeの高い症例でガストリン高値を示す例を多く認めたが、MAOとガストリン値に相関はなかったと述べている。自験例では $F_1 \sim F_3$ 群のBAO, MAO, ガストリン値, セクレチン値に差を認めなかったことから、静脈瘤の存在が胃酸分泌能に障害を及ぼしているとは考えられなかった。この点について横田ら<sup>13)</sup>も食道静脈瘤のgradeと胃液酸度、血清ガストリン値とは相関しなかったと報告している。以上私達の成績では食道胃静脈瘤陽性群でしかも $F_3$ に高い潰瘍合併率を認めたと、酸分泌、ガストリン、セクレチンに差を認めなかった。したがって肝硬変時の潰瘍発生には門脈圧亢進を基盤とした局所のうっ血による循環障害が重要な因子で、酸の関与は脆弱化した粘膜への二次的な作用であると思われる。

肝硬変に合併した潰瘍の組織学的検索について、自験例では5例中3例に静脈の拡張を認め、全例に静脈壁の肥厚があり、生田目<sup>10)</sup>の報告でも15例中8例に軽度な静脈病変を、11例に高度な静脈病変を認め、その程度は肝硬変潰瘍非合併症例よりも高度であったとしている。また私達の症例では5例中4例に腸上皮化性をともなった萎縮性胃炎、1例に出血性ピランをとも

なった表層性胃炎の像を呈していた。鶴田ら<sup>14)</sup>は5例の肝硬変潰瘍合併症例のうち4例に腸上皮化性を、また全例に胃底腺および幽門腺の萎縮、粘膜ピラン、炎症性細胞の浸潤をみたと述べている。このように肝硬変潰瘍合併症例では、肝硬変をともなわない潰瘍と比較して粘膜下層静脈の拡張、うっ血、壁肥厚を特徴的所見としてとらえている報告が多い。これらの事実からも攻撃因子の面からのみで潰瘍成因は論じ難く、胃局所のうっ血による循環障害が強く関与していると示唆された。

最後に肝硬変に胃・十二指腸潰瘍を合併した症例の治療について述べると、静脈瘤を合併しているか否かによって治療方針が異なると言える。42例の肝硬変潰瘍合併患者のうち静脈瘤を有しなかった症例は24例あり、このうち21例に対しては保存的治療にて潰瘍の治療を行い、3例は止血しえず手術を施行した。手術術式は3例とも広範囲胃切除術を行い、うち1例は術後肺水腫とDICを併発し死亡した。肝硬変を基礎疾患としている場合には術後肝不全からDICに至る危険が高く、常に留意すべきことは言うまでもない。

静脈瘤を合併する場合は潰瘍性病変(潰瘍、びらん、出血性胃炎)からの出血がない場合とある場合に分けて考える必要がある。出血のない場合には原則として抗潰瘍剤や粘膜保護剤などの投与により保存的に治療し、その後静脈瘤の手術に対するindicationを検討していくべきである。静脈瘤からの出血と鑑別するためには内視鏡で出血を確認することが止血対策上重要で、静脈瘤からの出血であった場合には静脈瘤治療のindicationに従うべきである。しかし潰瘍性病変からの出血の場合には、 $H_2$ 一受容体拮抗剤、止血剤、胃粘膜保護剤などを使用してまず保存的に止血することを試みて、保存的に止血がみられず全身状態の悪化を招来すると予想される場合は機を失することなく緊急手術を行い、この際には出来れば同時に食道胃静脈瘤に対しても考慮の方がよい。静脈瘤に対する処置は当然潰瘍性病変の存在部位によっても変わってくる。私達の症例では静脈瘤を合併した18例のうち3例に潰瘍と静脈瘤の手術を同時に施行した。以下静脈瘤を合併した潰瘍性病変の手術方針を病変の存在部位別に述べる。噴門、胃体上部の高位潰瘍、ピランからの出血の場合は胃体上部切除術+脾摘術+幽形が妥当であり、それ以下の潰瘍、ピランからの出血の場合は経腹的食道離断術(消化管自動吻合器、青木ら<sup>39)</sup>の方法)+脾摘術+下部食道~胃上部血行遮断術+幽形と、潰瘍部の

楔状切除術を行うくらいでよいであろう。潰瘍の再発を防ぐため広範囲胃切除術を行えば残胃が血行不良になる恐れがあり、胃上部の血行遮断を省けば静脈瘤はさらに悪化するものと思われる。また静脈瘤に対する直達手術を行わずに広範囲胃切除術+遠位脾静脈吻合術などの shunt operation では、門脈血流の減少による肝硬変の悪化や低率ながらも Eck 瘰症候群の発生がみられるといった問題が起こりうる。十二指腸潰瘍からの出血がみられる場合は前述したように経腹的食道離断術+脾摘術+食道下部~胃上部血行遮断を行えば迷切術をしたことになり、幽形を付加するだけで十分であると考え。以上静脈瘤を合併した場合の胃・十二指腸出血性病変に対する著者らの考えを述べてきたが、例えば食道静脈瘤にほぼ全胃からの出血性胃炎を合併した症例に対しては止むをえず緊急手術として胃垂全摘術を施行することもあり、術式の選択に当っては臨機応変に対処せざるをえないのが現状である。次に肝癌を合併している場合であるが、潰瘍に対して保存的治療をしている間に切除可能であった症例が切除不能な症例に進行してしまふ可能性があり、この場合は言うまでもなく肝癌に対する手術的治療を優先させ同時に潰瘍に対する処置をすべきで、私達も肝癌を合併した症例に対して肝左葉切除術と広範囲胃切除術を同時に施行した。今後肝癌に対する切除可能な手術機会は増加していくものと予想されこのような症例もまれではなくなるとと思われる。

#### IV. まとめ

過去11年間に教室で取り扱った肝硬変201例を対象に、肝機能障害、胃酸分泌、食道胃静脈瘤の面より潰瘍合併の成因について検討し以下の結論を得た。

1) 潰瘍合併率は20.9% (42例)で、発生部位は胃潰瘍が42例中28例 (66.7%)と全体の2/3を占めていた。

2) 胃液検査を施行した68例中65例は正酸から低酸を示し、正酸群の潰瘍合併率は39.4%と高率であった。

3) 潰瘍合併の有無に分けて肝機能検査を比較すると、潰瘍合併群ではTPの有意の低下をみた。しかしフィブリノーゲン量、出血時間および凝固時間にはそれぞれ有意の差はなかった。

4) 潰瘍合併群の胃酸分泌は非合併群よりも有意な差を認めないものの高値の傾向を示した。しかしグリシン負荷によるガストリン、セクレチン値には両群で差を認めなかった。

5) 食道胃静脈瘤陽性群の潰瘍合併率は26.7%と陰性群の14.6%よりも高率で、しかも静脈瘤の grade が

悪化するに従って潰瘍合併率も上昇した。しかし静脈瘤の有無、gradeによる胃酸分泌、ガストリン、セクレチンには差を認めなかった。

6) 以上、肝硬変における潰瘍合併について酸分泌を中心に検討を行ったが主要因となる結果は得られず、食道静脈瘤陽性群に潰瘍合併率が高いことより、循環障害が主要因で酸の関与は二次的な作用と推察された。

#### 文 献

- 1) Fainer DC, Halsted JA: Sources of upper alimentary tract hemorrhage in cirrhosis of the liver. JAMA 157: 413-414, 1955
- 2) Enquist IF, Gliedman ML: The sources of upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. Surg Gynecol Obstet 101: 153-158, 1958
- 3) Palmer LC, Bruck JB: Sources of upper gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with esophageal varices. N Engl J Med 248: 1057-1058, 1953
- 4) 山形敏一: 第9回胃液測定法委員会報告. 日消病会誌 69: 125-126, 1972
- 5) 門脈外科研究会規程設定委員会: 食道静脈瘤の内視鏡所見記載基準. 肝臓 21: 779-783, 1980
- 6) Sullivan BH Jr, Lienhand WF Jr, Lukeman JM: Massive hemorrhage in patients with both esophageal varices and duodenal ulcer. Gastroenterology 26: 868-877, 1954
- 7) Schriefer KH, Schreiber HW, Esser G: Zur Frage des Magensaftsekretion und des Magendodenalulcus beim portaderhechdruck der Leberzirrhose und nach portocavalen Schuntoperationen. Langenbecks Arch Klin Chir 302: 702-715, 1963
- 8) 加藤抱一: 門脈圧亢進症における胃酸分泌. 日消病会誌 76: 1427-1439, 1979
- 9) 西本幸弘: 肝臓, 肝硬変, その他の肝疾患に於ける胃・十二指腸の潰瘍性疾患の合併についての研究. 最新医 14: 1482-1500, 1959
- 10) 生田目公夫: 肝硬変症における胃消化性潰瘍の合併に関する病理学的研究. 昭和医会誌 36: 253-262, 1976
- 11) 鶴田一郎, 立岩二郎, 平松 新ほか: 肝疾患に合併した消化性潰瘍の検討. 関西医大誌 33: 380-388, 1981
- 12) 川井啓市, 多田正大: 肝と消化管. Medicina 11: 56-57, 1974
- 13) 横田ユキ子, 丸山正隆, 田宮 誠ほか: 肝硬変症と消化性潰瘍の合併. 日消病会誌 73: 544-553, 1976



- 14) 占部一喜：肝硬変症における胃液酸、ペプシ分泌の検討。日消病会誌 77：750—757, 1980
- 15) Ratroff OD, Patek AJ： The natural history of Laennec's cirrhosis of the liver. *Medicine* 21：207—268, 1942
- 16) Dagradi AE, Olson D, Stempien S： The gastric mucosa in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 31：74—78, 1956
- 17) 倉持圭佑：肝硬変症における消化性潰瘍の合併に関する研究。順天堂医 16：213—230, 1970
- 18) 福本陽平, 前谷 昇, 永富裕二ほか：慢性肝疾患と胃十二指腸潰瘍性病変。山口医 31：491—499, 1982
- 19) 山本祐夫, 吉村良之介, 鎌田悌輔ほか：肝硬変と消化管出血。血液と脈管 6：185—192, 1975
- 20) Swisher WP, Baker LA, Bennet HD： Peptic ulcer in laennec's cirrhosis. *Am J Dis Child* 22：291—294, 1955
- 21) 岡 一成, 田中健蔵：肝疾患における食道胃壁の局所線溶。血液と脈管 9：359—363, 1978
- 22) Robert HR, Cederbaum AI： The liver and blood coagulation; physiology and pathology. *Gastroenterology* 63：297—320, 1972
- 23) Rake MO, Flute PT, Pannell G et al： Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis. *Lancet* 1：533—537, 1970
- 24) Goodpasture EW： Fibrinolysis in chronic hepatic insufficiency. *Bull John Hopkins Hosp* 25：330—336, 1914
- 25) Tabachali S, Dawson AM： Peptic ulcer and gastric secretion in patient's with liver cirrhosis. *Gut* 5：417—421, 1964
- 26) Clarke JS, Ozeran RS, Hart JC： Paptic ulcer following porta caval shunt. *Ann Surg* 148：551—556, 1958
- 27) Ostrow JD, Jimmerman RJ, Gray SJ： Gastric secretion in human hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 38：303—313, 1960
- 28) Scobie BA, Summerskill WHJ： Reduced gastric acid output in cirrhosis. Quantitation and relationships. *Gut* 5：422—428, 1964
- 29) Irvine WT, Duthie HL, Ritchie HD et al： The liver's role in histamine absorption from the alimentary tract—Its possible importance in cirrhosis. *Lancet* 1：1064—1068, 1959
- 30) Lauritsen KB, Rehfeld JF, Christiansen LA et al： Serum gastrin in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol [Suppl]* 37：33—34, 1976
- 31) Mazzacca G, Budillon G, Demarco F et al： Serum gastrin in patients with cirrhosis of the liver. *Digestion* 11：232—239, 1974
- 32) 山形敏一：第12回胃液測定法検討委員会報告。日消病会誌 70：1015—1016, 1973
- 33) 日高 徹：肝疾患、とくに肝硬変症における胃病変発現機序に関する研究。広島医 29：1189—1206, 1981
- 34) Denker H, Hakanson R, Liedberg G et al： Gastrin in portal and peripheral nonvenous blood after feeding in man. *Gut* 14：856—860, 1973
- 35) Reeder DD, Brandt EN Jr, Watson LC et al： Pre- and posthepatic measurements of mass of endogenous gastrin. *Surgery* 72：34—41, 1972
- 36) Lam SK： Hypergastrinemia in cirrhosis of liver. *Gut* 17：700—708, 1976
- 37) Chey WY, Hendricks J, Lorber SH： Inactivation of secretin by the liver. *Clin Res* 19：389—393, 1971
- 38) Said SI, Faloona GR, Doen H et al： Vasoactive intestinal polypeptide elevated levels in patients with hepatic cirrhosis. *Clin Res* 22：367A, 1974
- 39) 青木照明, 稲垣芳則, 佐々木謙伍ほか：肝硬変症に伴う胃・十二指腸病変と手術。外科 46：122—127, 1984