日消外会誌　19（5）：893～900，1986年

手術侵襲にともなう上部消化管出血に対する H_2-receptor antagonist の効果

大阪大学医学部第1外科学教室
仲原　正明　宮田　正彦　中尾　量保　浜路　政靖
坂本　嗣郎　橋本　創　田中　康博　青野　豊一
中場　寛行　中室　誠　森田　実　川島　康生

TREATMENT AND PREVENTION OF UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING IN SURGICAL PATIENTS WITH H_2-RECEPTOR ANTAGONIST

Masaaki NAKAHARA, Masahiko MIYATA, Kazuyasu NAKAO, Masayasu HAMAJI, Tsuguo SAKAMOTO, Tsuguru HASHIMOTO, Yasuhiro TANAKA, Toyokazu AONO, Hiroyuki NAKABA, Makoto NAKAMURO, Minoru MORITA and Yasunaru KAWASHIMA
The First Department of Surgery, Osaka University Medical School

手術侵襲にともなう上部消化管出血に対する H_2-receptor antagonist（シメチジン：800mg/日）の止血効果・出血予防効果を，各種外科手術118例につき検討した．治療投与は56例で，止血有効率は大量出血1/10，中等量出血13/19，少量出血25/27であった．血管非露出潰瘍やビラン性胃炎の出血にシメチジンの止血効果を認めた．止血後再出血をきたした10例は臓器不全や重症感染症症例であった．シメチジン投与群は対照群に比べ，完全止血率が有意に高かった．一方，予防投与は62例で8例に術後出血を認めた．臓器不全や重症感染症合併例は，非合併例に比べ術後出血率が有意に高かった．術前に消化性潰瘍を認めた17例のうち術前潰瘍病変からの出血は，複合臓器不全の1例のみであった．

索引用語：H_2-receptor antagonist，術後上部消化管出血，胃液 pH

緒　言

手術や熱傷などのストレス時に発生する急性の胃粘膜のビラン・潰瘍性病変は，急性胃粘膜病変（acute gastric mucosal lesion：以下 AGML）と総称され[1]，病因・病態の解明も進んできた[2)~4)]．Major surgery 術後には AGML が高率に発生することが指摘され[2)5)~7)]，致死的であることもしばしば経験される．AGML の治療面では，従来の外科的治療にかわって各種内視鏡的止血術[8)9)]や制酸剤[10)~14)]の使用により近年かなり良好な保存的止血効果があがってきている．そのなかで H_2-receptor antagonist であるシメチジン[15)16)]は強力な胃酸分泌抑制作用を有し，消化性潰瘍や上部消化管出血の治療に有効であるとの多数の報告[11)~14)]がなされている．しかしながら，外科手術侵襲にともなう上部消化管出血に対するシメチジンの効果についての系統的検討は散見されるにすぎない．われわれは外科手術後の上部消化管出血に対するシメチジンの止血効果，出血予防効果について検討したので報告する．

＜1985年11月12日受理＞別刷請求先：仲原　正明
〒553　大阪市福島区福島1－1－50　大阪大学医学部第1外科

対　象

昭和56年1月より昭和59年9月までの3年9カ月間に，外科手術に際し，手術後の上部消化管出血の治療および予防にシメチジン（タガメット®）を投与した症例は118例で，治療的投与56例，予防的投与62例であった．手術のうちわけは腹部内臓外科42例，心臓血管外科43例，肺臓・縦隔外科26例，その他7例であった（表1）．これは同期間中の全手術症例1,767例の6.7%にあたり，年齢は1カ月から95歳，平均53.4歳で，男女比は88：30であった．シメチジンを予防的に投与した症

表1　シメチジン投与手術症例

腹部内臓外科	42例	肝腫瘍	9例
		膵疾患	6例
		食道静脈瘤	7例
		胆石症	3例
		その他	17例
心臓・血管外科	43例	先天性心疾患	8例
		虚血性心疾患	10例
		弁膜疾患	13例
		大動脈瘤	9例
		その他	3例
肺臓・縦隔外科	26例	肺腫瘍	14例
		重症筋無力症	5例
		その他	7例
その他	7例	甲状腺癌	6例
		乳癌	1例
計			118例

例は62例で，消化性潰瘍既往症例（10例）や現在消化性潰瘍を有する症例（17例）で，術後出血が危惧されたMajor Surgery症例であった．有潰瘍症例17例の原疾患のうちわけは，心臓疾患7例，肺臓疾患6例，肝臓疾患2例，その他2例で，手術時潰瘍形態は内視鏡的に治癒期5例，瘢痕期9例，胃ビラン3例であった．なお，合成ヒドロタルサイト（マーロックス®）やショ糖硫酸エステルアルミニウム塩（アルサルミン®）などの制酸剤や抗潰瘍剤を使用していた昭和53年1月より昭和55年12月までの術後上部消化管出血59例を対照群とし，止血効果をシメチジン投与群と比較検討した．対照群の年齢は11カ月から75歳，平均43.5歳で，男女比は37：22であった．

方　法

シメチジンの投与方法は800mgを一日量とし，24時間持続点滴または200mgを6時間ごとに1時間点滴静注を原則とした．経口摂取可能な症例は200mgの6時間ごとの服用を原則とした．なお，シメチジンの投与量は症例の病態および体重により適宜増減しており，最低は成人量として200mg，最高は1,600mgを投与した．出血の判定は，吐下血，または胃管からの排泄胃液が赤色ないし黒褐色で潜血反応が強陽性のものを出血例とした．出血の程度は，吐下血の量，胃管からの出血量により判定した．出血後24時間の出血量が2,000ml以上を大量出血，400mlから2,000mlを中等量出血，400ml以下を少量出血とした．

止血の判定は胃管からの出血の停止，胃液や便の潜血反応の陰性化，および内視鏡所見によった．止血効果の判定は7日以内に完全止血された症例，および止血後に再出血をきたしても少量出血で最終的に止血されたものを有効とした．止血不能例，および一度止血されても中等量ないし大量の再出血を来したものは無効とした．予防効果の判定は術後に出血のみられなかったものを有効，術後に出血をきたしたものを無効とした．シメチジンの胃酸分泌抑制効果の判定として胃液pHを測定した．胃液pHの測定は胃管挿入例を対象に，pHメーターまたはpH試験紙により1日4～6回測定した．なおシメチジン投与113例のうち102例（90%）の症例においてシメチジン以外にヒドロタルサイト（10～15ml×4回/日）を併用した．ヒドロタルサイト併用時の胃液pHの測定はヒドロタルサイト投与3時間以後に行い，肉眼的にヒドロタルサイトの混入を認めない胃液で測定した．なお，対照群における制酸剤の投与量はヒドロタルサイト10～30ml×4回/日，ショ糖硫酸エステルアルミニウム塩3.0～6.0g/日，副交感神経遮断剤（コランチル®）3.0～6.0g/日であった．

成　績

1．止血効果

(1) 出血量とシメチジンの止血効果

上部消化管出血56例中，大量出血は10例，中等量出血19例，少量出血27例であった．シメチジンの止血有効率は，大量出血1/10（10%），中等量出血13/19（68%），少量出血25/27（93%）であった．少量ないし中等量出血で止血不能の3例は，複合臓器不全およびDICを合併した症例であった．止血後再出血をきたしたものは10例で，少量再出血4例，中等量以上の再出血6例であった．これらは全例臓器不全または重症感染症症例であった（**表2**）．

(2) 上部消化管出血の病態とシメチジンの止血効果

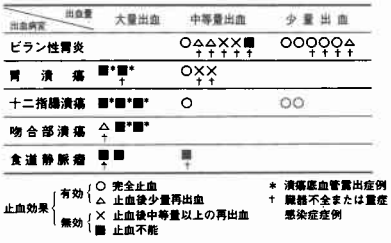
内視鏡検査または剖検にて出血原因を確認できた症例は29例で，ビラン性胃炎12例，胃潰瘍5例，十二指腸潰瘍6例，吻合部潰瘍3例，食道静脈瘤3例であった．シメチジンの止血有効率は，ビラン性胃炎9/12（75%），胃潰瘍1/5（20%），十二指腸潰瘍3/6（50%），吻合部潰瘍1/3（33%），食道静脈瘤0/3（0%）であった．シメチジンにて止血不能例は潰瘍底に血管の露出した症例あるいは食道静脈瘤症例，または複合臓器不全にDICを合併したビラン性胃炎症例であった．大量出血10例のうち7例が潰瘍底血管露出症例，2例が食道静脈瘤症例であり，臓器不全の有無で出血量に差は

表2　上部消化管出血量とシメチジンの止血効果

止血効果		出血量 大量出血 (>2000ml)	中等量出血 (400—2000ml)	少量出血 (<400ml)	計
有効	完全止血	0（0）	11（4）	24（11）	35（15）
	止血後少量再出血	1（1）	2（2）	1（1）	4（4）
無効	止血後中等量以上の再出血	1（1）	5（5）	0（0）	6（6）
	止血不能	8（2）	1（1）	2（2）	11（5）
計		10（4）	19（12）	27（14）	56（30）

（　）：臓器不全または重症感染症症例

表3　上部消化管出血の病態とシメチジンの効果



みられなかった（**表3**）.

（3）胃液pHとシメチジンの止血効果

胃液pHを測定した15例について胃液pHの変動とシメチジンの効果を検討した．シメチジン投与により全例胃液pHは上昇した．そのうち胃液pHを4以上になしえた症例は9例で，露出血管からの大量出血3例を除く6例は完全に止血され再出血をきたさなかった．胃液pHを4以上に維持できなかった症例は6例で，全例臓器不全または重症感染症症例であった．6例中5例が止血されたが，この5例中3例において胃液pHの低下時に一致して再出血が認められた（**表4**）.

（4）臓器不全とシメチジンの効果

肝・腎・心・肺の各臓器不全，disseminated intravascular coagulation（DIC），重症感染症の有無でシメチジンの効果を検討した．臓器不全の判定は，肝不全は総ビリルビン10mg/dl以上，GOT・GPT 100U/L以上で肝不全症状を呈したもの，腎不全はBUN 100mg/dl以上，クレアチニン10mg/dl以上または人工透析を必要としたもの，心不全は心不全症状を呈しカテコールアミンの投与を10日以上にわたり必要としたもの，肺不全は人工呼吸器を10日以上必要としたものとした．重症感染症とは敗血症症例や，明らかな感染巣を有しCRP陽性で白血球核左方移動，38℃以上の熱発を認めたものとした．なおDICは厚生省特定疾患DIC調査研究班の診断基準[17]に従った．上記臓器不全を1つでも合併した症例は40%に止血後再出血をきたしたのに対し，臓器不全非合併例では再出血を認めなかった．止血後再出血をきたした頻度は，各臓器別にみると，肝不全・腎不全・DIC合併例では非合併例に比べて有意（$p<0.05$）に高かった（**表5**）.

（5）対照群（シメチジン非投与群）の止血効果

対照群の術後上部消化管出血は59例で，大量出血6例，中等量出血24例，少量出血29例であった．止血有効率は，大量出血1/6(17%)，中等量出血13/24（54%），

表4　胃液pHの変動とシメチジンの止血効果

止血効果		胃液pH pH 4以上を維持可能	pH 4以上を維持不能	pH上昇せず	計
有効	完全止血	6（1）	2（2）	0	8（3）
	止血後少量再出血	0	2（2）	0	2（2）
無効	止血後中等量以上の再出血	0	1（1）	0	1（1）
	上血不能	3（1）	1（1）	0	4（2）
計		9（2）	6（6）	0	15（8）

（　）：臓器不全または重症感染症症例

表5　上部消化管出血例の臓器不全とシメチジンの止血効果
—止血後再出血症例の検討—

臓器不全		止血症例（再出血例を含む）	止血後再出血症例
肝不全	無	34	3（9%）
	有	11	7（64%）**
腎不全	無	28	2（7%）
	有	17	8（47%）*
心不全	無	32	7（22%）
	有	13	3（23%）
肺不全	無	25	4（16%）
	有	20	6（30%）
DIC	無	38	5（13%）
	有	7	5（71%）*
重症感染症	無	33	7（21%）
	有	12	3（25%）
上記臓器不全を認めないもの		20	0（0%）
上記臓器不全を認めるもの		25	10（40%）**

*：p<0.05
**：p<0.01

少量出血23/29（79%）であった．対照群の臓器不全や重症感染症症例は59例中38例（64%）で，シメチジン投与群の56例中30例（54%）と有意な差はなかった（表6）．

（6）対照群とシメチジン投与群の止血効果の比較

シメチジン投与群は対照群に比べ，中等量出血，少量出血，臓器不全合併例の出血において止血有効率が高いが有意でなかった．しかし，完全止血率はシメチジン投与群は有意（p<0.05）に高く，再出血をきたす頻度が少なかった（表7）．

2．出血予防効果

（1）シメチジン予防投与症例の検討

シメチジン予防投与62例のうち大量出血をきたしたものはなく，少量出血5例，中等量出血3例，計8例（13%）に出血をみた．出血例8例のうち6例が臓器不全または重症感染症症例で他の2例は肝硬変症例であった．術後出血率は，臓器不全または重症感染症合併症例6/11（55%）に対し，非合併症例は2/51（4%）で，合併症例が有意（p<0.01）に高かった．なお，中等量出血の3例は複合臓器不全死した（表8）．

（2）術前消化性潰瘍を有する症例に対するシメチジン予防投与の検討

Major surgery に際し，消化性潰瘍を有する症例にシメチジンを予防的に投与した17例の手術時潰瘍形態は治癒期5例，瘢痕期9例，胃ビラン3例であった．なお潰瘍形態が活動期にあった3症例は，術前シメチ

表6　対照群（シメチジン非投与群）の止血効果

止血効果		出血量 大量出血（>2000ml）	中等量出血（400—2000ml）	少量出血（<400ml）	計
有効	完全止血	0（0）	4（1）	17（0）	21（1）
	止血後少量再出血	1（1）	9（8）	6（6）	16（15）
無効	止血後中等量以上の再出血	3（3）	6（6）	1（1）	10（10）
	止血不能	2（2）	5（5）	5（5）	12（12）
計		6（6）	24（20）	29（12）	59（38）

（　）：臓器不全または重症感染症症例

表7　対照群とシメチジン投与群の止血効果の比較

	止血有効率 対照群	止血有効率 シメチジン群	完全止血率 対照群	完全止血率 シメチジン群
大量出血	1/6（17%）	1/10（10%）	0/6（0%）	0/10（0%）
中等量出血	13/24（54%）	13/19（68%）	4/24（17%）	11/19（58%）**
少量出血	23/29（79%）	25/27（93%）	17/29（59%）	24/27（89%）*
臓器不全出血例	16/38（42%）	19/30（63%）	1/38（3%）	15/30（50%）**
全症例	37/59（63%）	39/56（70%）	21/59（36%）	35/56（63%）**

*：p<0.05
**：p<0.01

ジンを投与し潰瘍形態が治癒期になってから手術を施行した．術後出血をきたしたものは，肝硬変合併例の少量出血2例，複合臓器不全例の中等量出血1例であった．このうち術前の潰瘍病変からの明らかな出血は，複合臓器不全の1例のみであった（表9）．

3．術後急性胃粘膜病変出血症例の年次別推移

昭和53年1月から昭和59年9月までの術後上部消化管出血発生頻度を，年次別に検討した．ここでは術後食道静脈瘤出血など明らかにAGML以外の出血症例は除き，AGMLからの出血のみを対象とした．昭和55年以前の前半期の出血発生頻度の平均は4.5%（67/1,504）であるのに対し，シメチジンを使用した昭和56年以降の後半期の平均は3.3%（59/1,767）であり，有意ではないが減少傾向を示した（表10）．

表8　シメチジン予防投与症例

予防効果		臓器不全または感染症 無	臓器不全または感染症 有	計
有効	出血なし	49	5	54
無効	少量出血	2	3	5 } 8
	中等量出血	0	3	3
	大量出血	0	0	0
計		51	11	62

表9　消化性潰瘍を有する症例のmajor surgery
—シメチジン予防投与症例—

症例	年齢	性	原疾患	潰瘍形態	術後臓器不全	術後出血
1	51	男	肺動脈弁狭窄症	胃潰瘍(RS)	−	−
2	25	男	ファロー四徴症	十二指腸潰瘍(WS)	−	−
3	57	男	虚血性心疾患	胃潰瘍(RS)	−	−
4	62	男	複合弁膜疾患	胃潰瘍(WS)	−	−
5	48	男	複合弁膜疾患	胃炎，胃ビラン	−	−
6	46	女	複合弁膜疾患	十二指腸潰瘍(A_2→H_2)	−	−
7	53	男	複合弁膜疾患	胃潰瘍(RS)	＋(心)	−
8	57	男	肺癌	胃炎，胃ビラン，胃潰瘍既往	−	−
9	71	男	肺癌	胃潰瘍(WS)	−	−
10	53	男	肺癌	胃潰瘍(A_2→H_1)	−	−
11	56	男	肺癌	胃潰瘍(A_2→H_1)	−	−
12	54	男	気胸	胃潰瘍(H_1)	−	−
13	69	男	縦隔腫瘍	胃潰瘍(H_2)	＋(肺)	−
14	68	女	甲状腺腫	胃炎，胃ビラン	−	−
15	51	男	肝癌	胃潰瘍(RS)，胃炎	−	＋(少量)
16	46	男	食道静脈瘤	十二指腸潰瘍(H_1→RS)，胃ビラン	−	＋(少量)
17	73	男	腹部大動脈瘤	胃潰瘍(RS)，十二指腸潰瘍(RS)	＋(腎，肺，感染)	＋(中等量)

潰瘍形態…A：活動期，H：治癒期，RS：赤色瘢痕期，WS：白色瘢痕期

表10　術後急性胃粘膜病変出血症例の年次別推移

年度	手術総数	急性胃粘膜病変出血例	%
昭和53年	475	19	4.0
昭和54年	496	25	5.0
昭和55年	533	23	4.3
昭和56年	479	15	3.1
昭和57年	490	15	3.1
昭和58年	478	19	4.0
昭和59年9月	320	10	3.1

考　察

Major surgery術後の上部消化管出血に対する治療としては(1) シメチジン・ヒドロタルサイトなどの制酸療法[10)~14)]，(2) 電気凝固・レーザー凝固やエタノールの局所注入などの内視鏡的止血法[8)9)]，(3) バソプレッシンなどの選択的動脈内注入や栓塞物質による血管閉塞術，および，(4) 外科手術療法の4つに大別される．胃液中の塩酸はそれ自体の腐蝕作用，ペプシンの活性化作用，back diffusionなどにより胃粘膜病変を誘起し，また出血を増悪させる．それゆえ，シメチジン・制酸剤・副交感神経遮断剤・セクレチンなどにより酸を中和または分泌を抑制することは，上部消化管出血の治療に有効と考えられ，保存的治療として第一に試みられるべきものである．

シメチジン止血効果を自験例でみると，上部消化管出血56例中，39例（70%）に有効であった．この有効

率はシメチジンが上部消化管出血の治療に有効であるという他の報告[11)~13)]に比べてやや低いが，これは今回の検討においては止血効果判定を厳密にしたことや，対象が手術侵襲にともなう消化管出血という特殊な病態に限られていることが原因していると思われる．Bubrick ら[14)]は，多発性外傷や腎不全症例などにおけるストレス潰瘍は，消化性潰瘍に比べシメチジンの有効率が低く（72%対88%），輸血量が多い（7,500ml 対 3,500ml）ことを報告している．今回の検討の結果，シメチジンは血管露出潰瘍の大量出血や食道静脈瘤出血の止血には無効で，ビラン性胃炎や血管非露出潰瘍の少量ないし中等量出血の止血に有効であることが判明した（**表2，3**）．また複合臓器不全と DIC を合併した3症例は少量ないし中等量出血が止血されず複合臓器不全のため死亡し，このような症例に対してはシメチジンは無効であった．

シメチジンは胃酸分泌抑制のほかに胃粘膜保護作用[18)]や胃粘膜の微小循環改善作用[19)]も有している．しかし，シメチジンの止血効果は主に胃酸分泌抑制を介してであるがゆえに，胃液 pH を経時的に測定することは，シメチジンの治療効果判定および過量投与を避けるために有用と考えられる．われわれは上部消化管出血の胃管挿入例に対しては全例胃液 pH を測定した．Green ら[20)]は，胃液 pH 5.4以下では胃壁における凝固能が著しく障害されることを報告し，Piper ら[21)]は pH が1.5から2.5でペプシン活性が最大であるが，pH が5.0から7.5では酵素活性は認めず pH 7.5以上では，非可逆的に不活性化されることを示している．また，Davenport ら[22)]は H^+ back diffusion による胃粘膜障害説を唱えている．これらの報告より，われわれは上部消化管出血例に対しては，胃液 pH を5以上に保つことが重要と考えている．しかし，胃液 pH は対数で表わされるため，シメチジン投与にて胃酸分泌が著しく低下しても pH としての変動幅が小さいため[23)]，自験例において胃液 pH を5以上に維持できる症例が少なかった．それゆえ，今回の検討では胃液 pH を4以上に維持できた症例とできなかった症例に分けて検討した．

一般に胃液 pH を4以上に確実に上昇させるには，シメチジンよりも制酸剤の方が優れていると考えられている[24)25)]．しかし，制酸剤投与により胃液 pH を上昇させるためには制酸剤の頻回大量投与（30～120ml×6～24回/日）を必要とする[10)25)26)]．今回検討したシメチジン使用例113例のうち102例（90%）において制酸剤ヒドロタルサイトを併用したが少量（10～15ml×4回/日）であり，胃液 pH の測定はヒドロタルサイト投与3時間以後に行っており，胃液 pH への影響はほとんど無視できると考えられる．胃液 pH を経時的に測定した15例はシメチジン使用により胃液 pH は全例上昇し，シメチジンの胃酸分泌抑制効果を認めた．しかし，シメチジンの持続投与中にもかかわらず胃液 pH を4以上に維持できなかった症例は6例あり，胃液 pH を4以上に維持できなかった症例に再出血が多かった（**表4**）．したがって，この胃液 pH の測定は治療効果あるいは予後の判定のうえで必須のものと考えられる．

矢原ら[7)]は，基礎疾患を有する症例の術後に，しばしば高ガストリン血症ならびに胃液 pH の低下がみられたと報告し，Skillman ら[27)]は，敗血症や低血圧，呼吸不全に併発したストレス潰瘍例では酸分泌が亢進したと報告している．自験例において止血後再出血をきたした全例が臓器不全や重症感染症症例であった（**表2，5**）．また，胃液 pH を4以上に保持し得なかった全例が，臓器不全あるいは重症感染症症例であった（**表4**）．

上部消化管出血に対しシメチジンは有効であるという多数の報告[11)~15)]がなされているが，一方無効であるとの報告[26)28)29)]もある．Martin ら[26)]は，"critically ill" 症例にシメチジンを1,200mg/day 投与し，50%の症例で胃液 pH を4以上に維持できなかったと述べ，Rothmund ら[29)]は潰瘍出血例の69%にシメチジンは無効であり，文献上もシメチジンの治療効果は0～85%と著しい差があることからシメチジンの止血効果に疑問を投げかけている．自験例においては，シメチジンの止血有効率は，対照群に比べ少量出血，中等量出血および臓器不全や重症感染症症例の出血において高かったが有意ではなかった．しかし，完全止血率をみると，シメチジン投与群は対照群に比べ有意（$p<0.01$）に高かった（**表7**）．このことはシメチジンが対照群に比べ胃液 pH を上昇させ，これを維持させているためであると考えられる．自験例においてシメチジンは，潰瘍底露出血管からの動脈性出血や食道静脈瘤出血の止血に無効であった．また，胃液 pH 低値以外に胃粘膜局所循環障害や血液凝固障害などが加わる敗血症・DIC・肝腎不全症例ではシメチジンの止血効果には限界があった．以上の検討結果より，術後上部消化管出血の治療におけるシメチジン投与の適応と限界が明確となった．

術後の上部消化管出血に対する最善の治療は出血を

予防することである．AGMLの発生因子を可及的に除き予防することは当然のことであるが，“critically ill”症例に対しシメチジンや制酸剤を投与し胃液pHを4以上に維持することが出血予防に有効であるとの報告がなされている[26)30)31)]．Martinら[32)]は，冠動脈バイパス術術前の冠動脈疾患症例で食道炎，胃炎，胃潰瘍などのなんらかの上部消化管病変を有する17症例に，シメチジン・制酸剤を予防的に投与し，術後消化管の合併症をきたさなかったと報告している．また，Macdougallら[33)]は劇症肝炎例に，Halloranら[34)]は重症脳損傷患者にシメチジンを予防的に投与し，大量出血発生率の減少，胃液および胃酸分泌量の減少を報告している．自験例においてはシメチジンを予防的に投与した62例は，“critically ill”症例や消化性潰瘍既往例，また現時点に消化性潰瘍を有する症例であり，その87%（54/62）の症例において術後出血を認めなかった．上部消化管出血の発生要因として臓器不全や重症感染症の関与[2)5)~7)]が報告されているが，シメチジン予防投与で術後出血をみた8例は全例複合臓器不全や重症感染症または肝硬変合併症例であった（**表8**）．一方，シメチジン治療投与の46%（26/56）は，これらの合併症を認めないにもかかわらず術後出血をきたした（**表2**）．このことはシメチジン予防投与が，術後のAGMLの発生を抑えることを示唆していると考えられる．

消化性潰瘍を有する症例のmajor surgeryに対しては，潰瘍が治癒して後に原疾患の手術をすることを原則としているが，原疾患の緊急性によっては潰瘍を有したまま手術をしなければならないこともある．**表9**に消化性潰瘍を有する症例の手術例17例を示したが，術前または術直後よりシメチジンを予防的に投与し，手術時潰瘍形態は治癒期，瘢痕期または胃ビランであった．術後出血をきたしたものは，肝硬変の合併した少量出血2例と複合臓器不全死した中等量出血の1例であり，術前の潰瘍病変からの明らかな出血は複合臓器不全の1例のみであった．有潰瘍症例でも潰瘍形態が治癒期においては，術後に複合臓器不全を合併しないかぎり，major surgeryは安全に行えると考える．

術後AGMLによる出血発生頻度はシメチジン使用前後の昭和55年以前と昭和56年以後で，4.5%から3.3%に減少した（**表10**）．このことは，シメチジンの術後AGMLの発生抑制効果，出血予防効果を表わしていると考えられる．

シメチジンの副作用[16)35)]としては，発疹，女性化乳房，便秘，肝機能異常，顆粒球減少，血清クレアチニンの上昇，精神障害などが1～3%に出現すると報告されている．自験例において，シメチジン使用期間中に肝機能障害や腎機能障害，意識障害などが40例（33%）に認められたが，これらはpoor risk症例のmajor surgery術後の合併症によるもので，シメチジンが明らかに関与したと断定しえる副作用は認められなかった．

結　語

手術侵襲にともなう上部消化管出血に対するシメチジン使用例118例を対象に，シメチジンの止血効果，および出血予防効果を検討し，以下の結論を得た．

（1）シメチジンは，血管非露出潰瘍やビラン性胃炎の少量ないし中等量出血の止血に有効であったが，血管露出潰瘍や食道静脈瘤の大量出血には無効であった．また複合臓器不全にDICを合併した症例の出血にも無効であった．

（2）臓器不全や重症感染症症例ではシメチジンにて止血後も再出血をきたすものが多く，また胃液pHを4以上に維持できないものが多かった．

（3）シメチジンは対照群に比べ，少量出血，中等量出血および臓器不全や重症感染症症例の出血に関して止血有効率がやや高く，特に完全止血率は有意（$p<0.01$）に高かった．

（4）術前潰瘍形態が治癒期の消化性潰瘍症例にシメチジンを予防投与し，術後の消化管出血を認めなかった．

（5）シメチジンを使用した昭和56年前後で，術後AGMLからの出血発生頻度は4.5%から3.3%に減少の傾向を示した．

文　献

1) Menguy R: Acute gastric mucosal bleeding. Ann Rev Med 23: 297—312, 1972
2) Silen W, Merhav A, Simson JNL; The pathophysiology of stress ulcer disease. World J Surg 5: 165—174, 1981
3) 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
4) 長尾房大，中村紀夫：急性胃粘膜病変の発生機序—特に循環障害と粘液分布からみた検討—．消外 5: 1977—1982, 1982
5) 山口貞夫，中田精三，門脇照雄ほか：胸部手術後の合併症—ストレス潰瘍—．日胸外会誌 19: 76—87, 1971
6) 野口正彦，房本英之，益沢 学ほか：敗血症と急性上部消化管病変．Gastroenterol Endosc 20: 613—621, 1978
7) 矢原 充：一般外科手術後における上部消化管出

血の検討．日大医誌　38：455—469，1979．
8）谷村伸一，村上　堯：上部消化管出血に対する内視鏡的高周波焼灼止血法の検討一経胃管的抗潰瘍剤止血剤の大量投与法併用の有効性について一．Gastroenterol Endosc 21：1407—1414，1979
9）大下芳人：上部消化管出血に対する内視鏡的レーザー止血法の基礎的，臨床的研究．Gastroenterol Endosc　25：823—832，1983
10）Simonians SJ, Curtis LE: Treatment of hemorrhagic gastritis by antacid. Ann Surg 184：429—434，1976
11）鎌田武信，房本英之，藤堂彰男ほか：急性上部消化管出血に対するシメチジンの効果．総合臨　29：1901—1907，1980
12）Dunn DH, Fischer RC, Silvis SE et al: The treatment of hemorrhagic gastritis with cimetidine. SJO 147：737—739，1978
13）富永幹洋，西田　茂，武　豪ほか：急性上部消化管出血の対策一とくにH_2-receptor 拮抗剤の効果について一．日臨外医会誌　41：422—427，1980
14）Bubrick MP, Wetherille RE, Onstad GR et al: Controll of acute gastroduodenal hemorrhage with cimetidine. Surgery 84：510—518，1978
15）Brimblecombe RW, Duncan WAM, Durant GJ et al: Cimetidine—A non-thiourea H^2-receptor antagonist. J Int Med Res 3：86—92，1975
16）房本英之，杉本　侃：Cimetidine．救急医　4：1549—1564，1980
17）小宮正文：汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）．日臨　00(春増)：715—727，1983
18）Levine BA, Sirinek KR, Pruitt BA: Cimetidine protects against stress-induced gastric injury augmented by mucosal barrier breakers. Am J Surg 137：328—331，1979
19）Delaney JP, Michel HM, Bond J: Cimetidine and gastric blood flow. Surgery 84：190—193，1978
20）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
21）Piper DW, Fenton BH: pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. Gut 6：506—508，1965
22）Davenport HW: Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea. Gastroenterology 54：175—181，1968
23）Pounder RE, Williams JG, Thompson GJM et al: 24-hour control of intragastric acidity by cimetidine in duodenal-ulcer patients. Lancet 29：1069—1072，1975
24）Babb RR: Cimetidine in preventing or treating acute gastrointestinal tract hemorrhage. West J Med 140：478—482，1984
25）Stothert JC, Simonowitz DA, Dellinger EP et al: Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. Ann Surg 192：169—174，1980
26）Martin LF, Max MH, Polk HC: Failure of gastric pH control by antacids or cimetidine in the critically ill—A valid sign of sepsis. Surgery 88：59—68，1980
27）Skillman JJ, Goldman H, Silen W: Respiratory failure, hypotension, sepsis and jaundice—A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. Am J Surg 117：523—530，1969
28）Bivins BA, Rogers EL, Rapp RP et al: Clinical failures with cimetidine. Surgery 88：417—424，1980
29）Rothmund M, Wagner PK: Wirkung von Cimetidin und Sekretin bei akuten Blutungen aus gastroduodenalen Ulzera und Erosionen. Dtsch med Wschr 107：245—248，1982
30）Martin LF, Staloch DK, Simonowitz DA et al: Failure of cimetidine prophylaxis in the critically ill. Arch Surg 114：492—496，1979
31）Basso N, Bagarani M, Materia A et al: Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients—Controlled randomized trial. Am J Surg 141：339—341，1981
32）Martin J, Cano N, Costanzo JD et al: Prévention des complications gastroduodénales de la chirurgie coronarienne—Intérêt de la fibroscopie pré-opératoire. Nouv Presse Med 11：2895—2897，1982
33）Macdougall BRD, Bailey RJ, Williams R: H_2-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal hemorrhage in fulminant hepatic failure—Two controlled trials. Lancet 19：617—619，1977
34）Halloran LG, Zfass AM, Gayle WE et al: Prevention of acute gastrointestinal complications after severe head injury—A controlled trial of cimetidine prophylaxis. Am J Surg 139：44—48，1980
35）本望篤男，前田秀人，野嶋　豊：タガメット発売後の臨床成績（第2報）一臨床成績調査標の集計・解析一．診療と新薬　22：269—283，1985