

胃・十二指腸潰瘍穿孔における実験的および臨床的検討

杏林大学第1外科

北 島 政 樹

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON THE PERFORATION OF THE GASTRO-DUODENAL ULCERS

Masaki KITAJIMA

1st. Department of Surgery, School of Medicine, Kyorin University

索引用語：胃・十二指腸潰瘍穿孔, stress responding marker, 消化性潰瘍の human leucocyte antigen

はじめに

胃・十二指腸潰瘍の穿孔は汎発性腹膜炎の重要な原因の一つであり、早期診断、早期治療が必要なことは周知の事実である。近年、 H_2 受容体拮抗剤が出現し、消化性潰瘍の手術頻度の絶対数が減少したにもかかわらず、絶対手術適応の穿孔、出血などの合併症が減少していないのが現状である¹⁾。そこで今回、これらの緊急性を要する合併症のうち、消化性潰瘍穿孔の病態生理ならびに治療について実験的および臨床的に検討した。

I. 対象および方法

1) 消化性潰瘍穿孔の発生機序に関する実験的検討
実験的十二指腸潰瘍発生機構について Cysteamine 潰瘍モデルを用いた。本潰瘍の多くは穿孔をおこし、肝などで被覆されることが多い²⁾。Wistar 系雄性ラットを用い、William の方法に従い、350mg/kg の cysteamine を皮下注後 1, 3, 12, 24 時間後に検討した。攻撃因子として灌流法にて酸、ペプシン分泌動態を測定した。防御因子として、①粘膜血流（電解式水素ガスクリアランス法）、②ブルネル腺の染色 (PAS-Alcian blue 染色)、③血中、組織中ヒスタミン、セロトニン値 (Shore の方法) および high pressure liquid chromatography (HPLC) で検討した。

2) 消化性潰瘍穿孔自験例の分析
胃潰瘍 (n=9)、十二指腸潰瘍 (n=61) の穿孔例について、①臨床像、②病理組織像、③治療の現況につ

いて検討した。

臨床像として年齢分布、遊離ガス像の頻度について分析し、病理組織像は肉眼形態による分類と頻度および肉眼分類と病理組織学的所見との一致率（肉眼的分類の I 型：穿孔部を中心に近傍に線維化、瘢痕あるいは線維性癒着などの慢性所見を有するもの、II 型：比較的急性の潰瘍発生機転の存在が認められる、III 型：穿孔周辺組織は特別な変化がなく、穿孔のみが明らかなもの）、治療については胃、十二指腸潰瘍穿孔により異なった術式があり、術式について検討した。

3) 消化性潰瘍穿孔に対する stress responding marker (SRM)

十二指腸潰瘍穿孔例 (n=5) および対照として胃・十二指腸潰瘍出血例 (n=8) に対して、ストレスの指標として血中コルチゾール、アドレナリンおよびノルアドレナリンを測定した。さらに消化管ホルモンとしてヒスタミン、ガストリンおよびセロトニンを測定した。測定法としては radioimmunoassay (RIA 法) と high pressure liquid chromatography (HPLC 法) を用いた。測定は穿孔および出血による来院直後と術後あるいは保存的治療後(特に出血例)、2, 4 週目に行った。

4) 消化性潰瘍穿孔に対する遺伝因子：human leucocyte antigen (HLA) について、

消化性潰瘍穿孔に対する遺伝因子の関与を究明するために HLA を測定した。対象は消化性潰瘍 55 例であり、その内訳は胃潰瘍 18 例、十二指腸潰瘍 17 例および穿孔性十二指腸潰瘍 20 例であり、対照として健常人 310 例である。

II. 成 績

1) 実験的十二指腸潰瘍について

Cysteamine 投与後、酸、ペプシン活性の変化を測定すると、酸分泌は3時間後より対照群に比べて高値となり、一方、ペプシン活性も2時間後より有意に高値を示すようになった ($p < 0.05$)。次に粘膜血流の変化を観察すると十二指腸では5分後より低下し、30分で有意に低値となったが ($p < 0.05$)、胃粘膜血流は十二指腸血流に比較して減少傾向を示さなかった。粘膜血流の調節因子として血管作動物質であるヒスタミンおよびセロトニンの変動について血中、組織中で測定してみると、血中ではヒスタミン、セロトニンともに30分で最高値となり、以後、漸減を示したが、組織中濃度は逆に120分まで高値が持続した。

最後に粘液産生細胞であるブルネル腺の変化について染色標本を観察すると cysteamine 投与後、染色性の低下と細胞の破壊が著明となり、粘液分泌の低下が示唆された。

以上の実験成績をまとめてみると、十二指腸潰瘍穿孔の機構として穿孔好発部位の血行上の弱点が存在することは事実であり、粘膜血流の減少、粘液分泌の低下などの粘膜防御機構の破綻が生じ、二次的に酸、ペプシンの粘膜に対する影響が示された (図1)。

2) 消化性潰瘍穿孔の臨床像

消化性潰瘍穿孔の頻度をみると十二指腸潰瘍穿孔は20~30歳代に多いのに反し、胃潰瘍穿孔は40~50歳代に多発した。本症の診断として腹部および胸部 X 線写真による遊離ガス像の存在が根拠となるが82%に認められた。診断から手術までの時間はほぼ80%が8時間以内に施行されたが、術式として1例のみが大網充填術を施行、他の症例はすべて穿孔部を含んだ広範囲胃切除術であった。

次に開腹時の肉眼所見を3型に分類し³⁾、その頻度と病理組織学的所見との一致率について検討した。十二指腸潰瘍においては肉眼型 I 型21例(34%)、II型22例(36%)およびIII型18例(30%)であり、病理組織所見との一致率は I 型12/21(57%)、II型10/22(45%)およびIII型5/18(28%)と両者間に大きな差があることが認められた。一方、胃潰瘍においては肉眼型 I 型3例(33%)、II型5例(56%)およびIII型1例(17%)であり、病理組織所見との一致率は I 型2/3(67%)、II型0/5(0%)、III型0/1(0%)であった (図2)。

以上の穿孔の病理組織学的所見と年齢分布の関係について検討すると十二指腸潰瘍においては30~40歳代

図1 システアミン潰瘍における粘膜血流の変化(上段)とブルネル腺の形態の変化(下段)

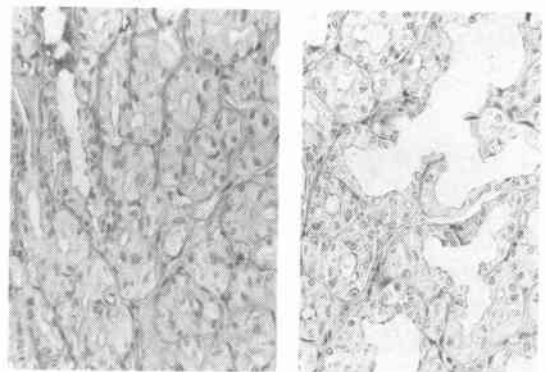
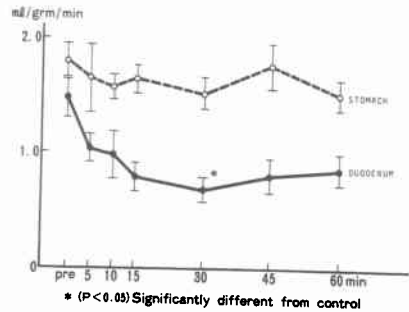


図2 胃・十二指腸潰瘍穿孔における穿孔の内眼および病理組織所見の頻度と一致率

十二指腸潰瘍穿孔の内眼的および病理組織学的所見と正誤率

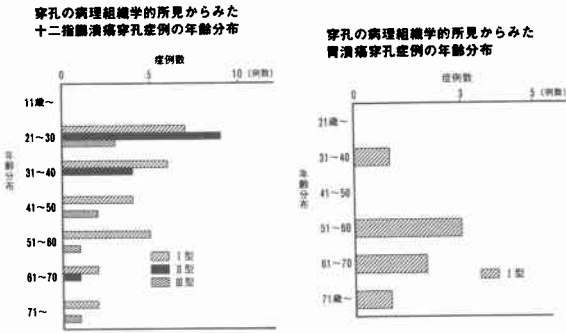
型	肉眼的所見 (%)	病理組織学的所見 (%)	正誤率
I	21例(34)	12例(44)	57%(12/21)
II	22例(36)	10例(37)	45%(10/22)
III	18例(30)	5例(19)	28%(5/18)

胃潰瘍穿孔の内眼的および病理組織学的所見と正誤率

型	肉眼的所見 (%)	病理組織学的所見 (%)	正誤率
I	3例(33)	2例(100)	67%(2/3)
II	5例(56)	0例(0)	0%(0/5)
III	1例(11)	0例(0)	0%(0/1)

の比較的若年層において I, II 型が多いのに比べて、50歳以後ではIII型が増加する傾向が認められた。一方、胃潰瘍において全ての症例は I 型のみであり、50歳以

図3 胃・十二指腸潰瘍の穿孔の病理組織学的所見と年齢分布



後の高齢群に頻度が高かった (図3)。

3) 消化性潰瘍出血例との比較からみた穿孔例のSRMの反応と推移

消化性潰瘍穿孔およびこれに伴う汎発性腹膜炎のような大きなストレスがどのように身体に影響するかコルチゾール, ノルアドレナリン, アドレナリンについて測定した。同時にヒスタミン, ガストリンおよびセロトニンなどの消化管ホルモンを測定した。コルチゾール, ノルアドレナリンともに入院直後では、いずれも有意に高値であり、術後2, 4週では正常値に復したが、特にアドレナリン, ノルアドレナリンともに出血例に比べて穿孔例では高値であった。一方、消化管ホルモンの推移は入院直後では穿孔例のヒスタミンとセロトニンは出血例に比べて低値であったが、2, 4週ではいずれも高値を示すようになった。またガストリンは出血例に比べて穿孔例はどの時期においても低値であった。ただし、いずれの測定値も正常値内で変動した (図4)。

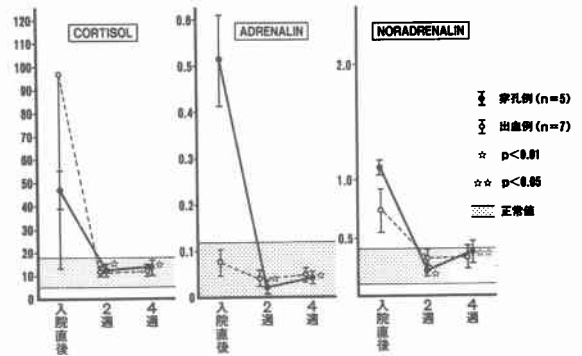
4) 消化性潰瘍とHLAの関係—十二指腸潰瘍穿孔例を中心に—

対照群310例と消化性潰瘍55例についてHLA抗原を測定した。消化性潰瘍に認められた各抗原を対照群と比較してみるとA₂およびBW62抗原が潰瘍群で高値であったが有意差は認めなかった。

次に胃潰瘍16例, 非穿孔性十二指腸潰瘍17例と対照群を比較してみると胃潰瘍においてはBW52は対照群23.5%に対して潰瘍群では42.1%と有意に高く(p<0.05), またDR₂では、対照群31.6%, 潰瘍群62.5%と有意に高値を示した(p<0.025)。しかし十二指腸潰瘍は対照群との間に有意差は認められなかった。検討の中心である穿孔性十二指腸潰瘍では

図4 胃・十二指腸潰瘍穿孔におけるstress responding markerと消化管ホルモンの変動

消化性潰瘍穿孔におけるStress Responding Marker (SRM) —出血例との比較—



消化性潰瘍穿孔におけるStress Responding Marker (SRM) —出血例との比較—

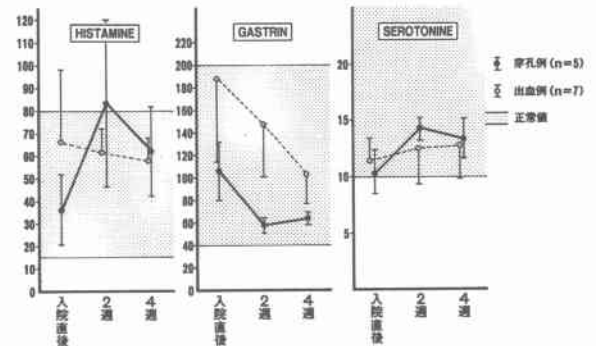


図5 消化性潰瘍におけるHLAの特徴

潰瘍	HLA Typing	対照群	患者	
胃潰瘍	DR2	31.6% (N=310)	*61.1% (N=18)	* $\chi^2=6.67(P<0.01)$ r.t.=3.40. (P<0.14)
	A2	43.5% (N=310)	52.9% (N=17)	
十二指腸潰瘍	BW62 (B15)	18.7% (N=310)	21.4% (N=17)	
	A2	43.5% (N=310)	**70% (N=20)	** $\chi^2=5.31(P<0.05)$ r.t.=3.03. (P<1.15)
穿孔性十二指腸潰瘍	BW62 (B15)	18.7% (N=310)	***50% (N=20)	*** $\chi^2=11.24(P<0.001)$ r.t.=4.34. (P<0.049)
	A2	43.5% (N=310)	75% (N=24)	

AW24, CW3が対照群と比較して75%と高値であったが有意差を認めなかった。しかしA₂抗原では対照群43.5%に対し、穿孔部は70%と有意に高く(p<0.05), BW62も対照群18.7%に対して穿孔群50%と有意に高値を示した(p<0.001)。

16例の十二指腸潰瘍穿孔例の内訳をみると14例

(87.5%)が男性であり、しかも30歳以下の早期発症群が13例(181.3%)を占めた(図5)。

III. 考 察

胃・十二指腸潰瘍の穿孔は急性腹膜炎の原因として頻度も高く、早期の診断、治療が必要であることは言うまでもない。しかし術前、術後管理、化学療法あるいは手術方法の進歩にもかかわらず、致命的なこともあり、しかもその病態生理について十分に解明されていないのが現状である。まず消化性潰瘍穿孔発生機構については臨床的に究明が困難であるため、実験方法に求めなければならない。従来より十二指腸潰瘍のモデルとして2~3の方法があるが、著者の用いたcysteamine潰瘍は穿孔率も高く²⁾、その再現性が高いため一般に用いられている。本モデルでは酸、ペプシンの攻撃因子の関与もさることながら、穿孔局所の十二指腸粘膜防御機構の破綻、特に粘膜血流減少、粘液分泌の低下など防御因子の重要性が強調された⁴⁾。

ヒト切除標本における病理組織学的検討でも潰瘍底部血管の内膜肥厚が観察され、虚血を示唆する所見と一致することは興味深い⁵⁾。

本症は臨床的にみて胆汁、膵液および胃液などの消化液の腹腔内流出により汎発性腹膜炎としての病態が主体となる。一般に臨床的経過は腹膜刺激期(2~6時間)、腹膜反応期(6~12時間)および細菌性腹膜炎期(12時間以降)の3期に分類することが出来、臨床像および病態生理にそれぞれ特徴を示すことができる⁶⁾。

穿孔後6時間以内では比較的無菌状態に保たれるため、この時期に処置を講ずることが望ましい。一般には穿孔後24時間以内に適切な処置を行えば予後は良好だが、24時間以後の場合には予後不良となる⁷⁾。したがって本症においては診断と治療は同時に開始することが求められるわけである。

1983年、cimetidineの出現以来、外科手術の適応となる消化性潰瘍症例は減少したが、緊急手術例、特に出血、穿孔は対手術率からみると減少していないのが現状である。すなわち本邦集計によると前期49,132例、後期27,390例(対前期比55.7%)であり、手術総数に対する穿孔症例数は前期、対手術総数16.9%であったものが、後期では29.6%となり、手術総数に対する割合は2倍近くになっている¹⁾。

本症の男女比は男性が圧倒的に多く、自験例においても胃・十二指腸潰瘍を含めて4例を数えるに過ぎない。発症年齢をみると十二指腸潰瘍穿孔は20~30歳代

に多く、一方、胃潰瘍は50~60歳代であり、自験例も同様の傾向を示した。

本症について肉眼的に病期を判定し検討した報告は散見されるが、切除標本の病理組織所見を系統だって検討し、両者を比較した報告は少ない。今回、両者の比較により、その一致率は十二指腸潰瘍穿孔で44.3%、胃潰瘍穿孔で22.2%と低く、肉眼所見の病期診断は漿膜側のみから行われ、不正確さを物語っている。また穿孔の病理組織学的所見と年齢分布の関係において、十二指腸潰瘍では30~40歳代ではI~II型に頻度が高いのに比べて40~60歳代ではIII型が多い傾向が認められた。このことは若年群では亜急性、慢性の潰瘍が多いということを意味し、高齢群に比べて長期経過した潰瘍の存在を示唆した。一方、胃潰瘍ではすべてがI型であり、十二指腸潰瘍穿孔と明らかに病態像が異なることを示した。

消化性潰瘍穿孔は、その成因もさることながら、併発する汎発性腹膜炎も患者にとっては過度のストレスとなる。従来までこれらの研究はなく、慢性潰瘍あるいは内視鏡検査時のストレスとして報告されているに過ぎない⁸⁾。

今回、特にstress responding markerとしてコルチゾール、ノルアドレナリン、アドレナリンを測定したが、穿孔直後はいずれも高値であり、ストレスの負荷は大きく、また出血に比べて穿孔の患者に対する侵襲の大きさを示した。

さて、本症の発生機構を考えていくと攻撃および防御因子という局所因子のみで説明出来ない場合も多々あり、議論の余地を残している。すなわち遺伝因子や環境因子の観点からも検討を要すると思われる。そこで、今回、著者はsystemic lupus erythematoses(SLE)、ankylosis spondylitisなど自己免疫疾患に用いられているHLAに着目し、消化性潰瘍症例について測定した。現在まで消化性潰瘍と遺伝因子の相関に関する研究は主としてABO式血液型や分泌型式について検討されたものが多く⁹⁾、最近ではペプシノーゲンも注目されている¹⁰⁾。消化性潰瘍とHLAの関係については関連性があるという報告と¹¹⁾逆でないという報告がある¹²⁾。著者は特に十二指腸潰瘍穿孔について検討したが、A₂およびBW62抗原が有意に高く、この抗原を有する場合には穿孔の警報となりうる可能性が示唆されたわけである。

逆にA₂、BW62抗原をもっている十二指腸潰瘍の患者に対しては適切な治療法と厳重な経過観察を必要と

するものである¹³⁾。

以上、胃・十二指腸潰瘍の病態像および臨床像について、多方面より考察してきたが潰瘍症という一つの概念である本症に対してはまだ多くの因子や病態生理が究明されていない可能性があり、今後は臨床の場において穿孔の機構に重点をおき、研究を続ける所存である。

結 語

1. 消化性潰瘍穿孔は攻撃因子のみならず、防御因子の関与も重要である。
2. 穿孔部の肉眼所見は病理組織所見と一致しないことが多く、病理組織所見と穿孔年齢分布に一定の傾向が認められた。
3. 穿孔時には stress responding marker の変動が著明であり、出血症例に比べて高値である。
4. 十二指腸潰瘍穿孔症例においては A₂, BW62 抗原が有意に高頻度に認められた。

文 献

- 1) 長尾房大, 青木照明, 秋元 博: 潰瘍外科の現況, 外科治療 54: 293-297, 1986
- 2) 北島政樹, 上田光久, 相馬 智: Cysteamine による十二指腸潰瘍発生機序について一局所血流量, 微細血管像を中心に。セトラキサート・シンポジウム誌 1: 47-55, 1980
- 3) 鈴木 忠: 十二指腸潰瘍穿孔例一特に病型からみた臨床像および病理組織像の特徴一, 日医新報 3079: 10-18, 1983
- 4) 池田義毅, 北島政樹, 上田光久ほか: Cysteamine 投与による実験的十二指腸潰瘍の成因に関する研

- 究, 日消病会誌 78: 2308-2315, 1981
- 5) 鳥居治文, 北島政樹, 依田一郎ほか: 十二指腸潰瘍穿孔による腹膜炎症例の検討, 腹部救急診療の進歩 4: 121-124, 1985
 - 6) Chilstrey J: Acute perforated peptic ulcers. Edited by Maingot R. Abdominal Operation. 7th ed. Applenton-Century-Crofts, New York, 1980, p431-450
 - 7) Steiger E, Cooperman AM: Considerations in the management of perforated peptic ulcers. Surg Clin North Am 56: 1395-1401, 1976
 - 8) 久村正也, 川上義和: 胃内視鏡検査による被検者の生体反応について一血液生化学的検討一, Gastroenterol Endosc 25: 1171-1177, 1983
 - 9) 梶山悟朗, 隅井浩治: 消化性潰瘍の遺伝因子, 川井啓市 編, 今日の消化性潰瘍治療, ライフサイエンス, 東京, 1985, p173-178
 - 10) Samloff IM, Secrist DM, Passaro E Jr: A study of the relationship between serum group I pepsinogen levels and gastric acid secretion. Gastroenterology 69: 1196-1200, 1975
 - 11) Rotter JJ, Riman DI, Gursky JM et al: HLA-B₈ associated with duodenal ulcer. Gastroenterology 73: 438-480, 1977
 - 12) O'Brien BD, Thomson ABR, Dossetor JB: HLA and peptic ulcer. Dig Dis Sci 24: 314-315, 1979
 - 13) 北島政樹, 池田義毅, 鳥居治文ほか: 消化性潰瘍とHLA一穿孔性十二指腸潰瘍症例を中心に一, 土屋雅春 監, 消化管と免疫, 日本医学館, 東京, 1987, p25-29