

急性胃粘膜病変に対する臨床的考察

横浜市立大学医学部第2外科, 同救命救急センター*

国崎 主税 杉山 貢* 山本 俊郎 片村 宏
伊東 重義 金 正文 佐藤 芳樹

急性胃粘膜病変の年代的推移を考察し, 発症の予防, 治療法を検討する目的で臨床的に統計評価した。1979年8月から1991年12月までに横浜市立大学医学部第2外科, 同救命救急部において経験した急性胃粘膜病変72症例について年代別に前半6年と後半6年の2群に分け, その背景疾患, 治療, 予後について検討した。前半の症例数は周術期38例, 非周術期18例の計56例であり, 後半の症例数は周術期7例, 非周術期9例の計16例と減少した。また, 死亡率は前半の43.1%から後半の14.3%と著しく減少した。両期間において肝疾患, 呼吸器疾患, 脳血管障害などの合併症を有する症例において急性胃粘膜病変の発症が多く認められた。周術期管理の向上に加え, H₂-receptor antagonistを初めとする薬剤の普及に伴い急性胃粘膜病変の発生率が減少し, 手術症例, 死亡症例も減少した。急性胃粘膜病変の発症予防, 治療にはH₂-receptor antagonist, 防御因子増強剤の投与が有用と考えられた。

Key words: acute gastric mucosal lesion, H₂-receptor antagonist, surgical stress, obstructive jaundice

I. はじめに

1968年に初めてKatzらにより定義されたacute gastric mucosal lesion (AGML)という概念は, 本邦では急性胃粘膜病変と訳され繁用されてきた。しかし, その概念は原因疾患の多元性, 病態の複雑さ, 臨床像の多様性から見て一つの症候群と理解した方が良いと思われ, AGMLという一つの疾患名が不適切との指摘も聞かれる。現時点ではその病態生理について基礎実験のあるいは臨床的にさまざまな検討がなされているが, 依然として不明の点が多い。その病態によってAGML発症に関わる因子の比重も当然異なっていると考えられる。したがって, その名称も単一のAGMLというよりは“ある種の病態にともなうAGML”と表現すべきと考えられる。このAGMLに対する治療法も1982年にH₂-receptor antagonistが一般的に登場して以来, 飛躍的に向上してきた。また, 近年においてはAGMLの発生病態生理から防御因子の重要性が認識されいわゆる, 防御因子増強剤が繁用されるようになってきた。これらの時代的な流れを考慮し, 当科で経験したAGMLの症例をその背景疾患, 診断, 治療, 予後を中心に検討したので報告する。

II. 対象

横浜市立大学医学部第2外科および救命救急センターにおいて1979年8月から1991年12月までに経験したAGML症例72例につき検討した。症例は1979年8月~1984年12月までの前期とH₂-receptor antagonistが一般に広く普及したと考えられる1985年1月~1991年6月までの後期に分け, 周術期症例と非手術期症例のそれぞれにつきその背景疾患, 診断, 治療, 予後を検討した。

III. 統計学的処理

測定値は平均値±標準偏差を算出し, Student's t testにより有意差検定を行い, p<0.05を有意差ありと判定した。

IV. 結果

1) 年齢, 性別

1979年8月から1991年12月までに当施設において経験したAGML症例は前期56例, 後期16例の計72例であった。前期における周術期AGML症例は38例(男性26例, 女性12例)であり平均年齢は60.5±1.8歳であった。また, 非周術期AGML症例は18例(男性9例, 女性9例)であり, 平均年齢は58.9±3.9歳であった。後期における周術期AGML症例は7例(男性3例, 女性4例)であり平均年齢は66.9±4.8歳であった。また, 非周術期AGML症例は9例(男性7例, 女性2例)であり, 平均年齢は59.5±2.7歳であった。後期においては症例数の著しい減少を認め, 特に周術期症例の著し

い減少を認めた。前後期で年齢層の有意差を認めなかった。

2) 背景疾患

背景疾患を検討すると、前後期とも周術期症例が最も多く、前期においては38例(67.9%)であり、後期においては7例(43.8%)であった。また、前者の周術期症例38例中、閉塞性黄疸・腎不全・敗血症など何らかの合併症を有していた症例は24例(63%)であり、後期においても周術期症例7例中4例(57%)に認められた。非周術期症例では熱傷などの生体に過大な侵襲が加わった症例や肝疾患、呼吸器疾患、脳血管障害など胃粘膜血流量が減少しているとされている症例にAGMLの発症が多く認められた(Table 1)。

3) 治療法と経過

i) 治療

保存的治療は、①薬物治療として制酸剤・抗コリン剤・H₂-receptor antagonist, 粘膜防御因子増強剤を投与し、さらに症例によっては胃内にトロンビン末、ノルアドレナリンを注入した。②内視鏡的治療としては、露出血管の認められた症例に対してエタノール、HSEあるいはレーザーなどを用いた止血術を施行した。外科的治療は、1,000ml(200ml/30min)の急速輸血で循環動態が不安定な症例、初期安定後1,500ml/hr以上の輸血が必要な症例、400ml/hr以上の輸血維持量が必要な症例、1度止血したものが3~4日以内に再出血したような症例に対して施行した。手術術式はvagotomy (truncal vagotomy, selective proximal vagotomy)+ulcerectomyを第1選択とし、内視鏡所見に従い胃粘膜全体からのoozingの症例に対しては

near total gastrectomyを選択した。次に、現時点ではAGMLに対する治療法の第1選択剤と考えられるH₂-receptor antagonistの投与状況を検討すると、前期において投与した症例は34例(60.7%)であり、いずれもAGML発症後に投与された。また、後期においてH₂-receptor antagonistを投与した症例は16例(100%)であり、8例(50%)がAGML発症後に投与された。さらに後期においてはH₂-receptor antagonistに加え粘膜防御因子増強剤であるteprenoneを16例中12例(75%)に経管的に投与した。

ii) 経過

前期において薬物治療を中心に施行した保存的治療例は51例であり、うち死亡症例は22例(43.1%)であった。死亡症例および生存症例とも周術期AGML症例の占める割合はそれぞれ68.2%および69.0%と変化はなかった。また、外科的治療では死亡症例は迷走神経切離術+潰瘍部切除術の1例のみであり、78歳の高齢者であり多臓器不全により死亡した。外科的治療の他の4例はいずれも生存した。次に後期においては保存的治療14例中2例(14.3%)が死亡し、外科的治療では死亡症例はなかった。後期においては死亡症例の著しい減少を認めた(Table 2)。次に、H₂-receptor antagonistの投与の有無による経過の相違を検討すると、前期において、H₂-receptor antagonistを投与された34例中、生存例は27例(79.4%)であり、投与されていない22例中、生存例は6例(27.3%)のみであった。また後期においてH₂-receptor antagonistを投与された症例16例中、生存例は14例(87.5%)であった。

Table 1 Diseases and factors observed in AGML

	1979, 8~1984, 12	1985, 1~1991, 12
Operation	38	7
Burn	3	—
Liver disease (cirrhosis, obstructive jaundice, hepatic failure)	3	2
Acute pancreatitis	1	1
Respiratory disease	1	—
Cardiac disease	1	—
Cerebrovascular disease	1	—
Infectious disease	1	1
Mental stress	3	2
Malignancy (radiotherapy, chemotherapy, etc.)	—	2
Others (traffic accidents, etc.)	3	1
	56	16

Table 2 Therapy and prognosis

	1979, 8 ~ 1984, 12		1985, 1 ~ 1991, 12	
	death	alive	death	alive
Conservative therapy				
i) drug administration	22(15)	29(20)	2	10(5)
ii) endoscopic procedure	—	—	—	2(1)
Surgical therapy				
i) vagotomy + ulcerectomy	1	3(2)	—	1(1)
ii) total gastrectomy	—	1(1)	—	1

() ; cases after operation

Table 3 Evaluation for dead cases

	1979, 8 ~ 1984, 12	1985, 1 ~ 1991, 12
AGML after ope	male: female=11 : 4 age : 65±2.3 years old complication (53%) liver dysfunction : 5 renal failure : 5 sepsis : 1 DIC : 1	—
AGML non-after ope	male: female=3 : 5 age : 62.6±6.8 years old complication (50%) obstructive jaundice : 3 renal failure : 1 DIC : 1	male=2 55±1.0 years old (50%) DIC : 1

4) 死亡症例の検討

死亡症例について検討すると、前期の死亡症例23例中15例(男性11例, 女性4例)は周術期症例であり、平均年齢は65±2.3歳であった。8例(男性3例, 女性5例)は非周術期症例であり、平均年齢は62.6±6.8歳であった。いずれも肝不全, 腎不全, 敗血症, DICなどの合併症を持つ症例が多く、それぞれ53%および50%と半数以上を占めていた。その直接死因を検討すると、周術期症例では、多臓器不全6例, 腎不全3例, 肝不全2例, DIC 2例, 出血性ショック2例であった。また、非周術期症例では多臓器不全3例, 肝不全2例, 腎不全1例, DIC 1例, 出血性ショック1例であった。後期においては、周術期症例の死亡症例はなく、非周術期症例の2例のみであり平均年齢は55.0±1.0歳であった。その直接死因は多臓器不全1例, DIC 1例であった。死亡症例は、前後期合わせて25例でありうち24例(96%)が全身状態不良のために保存的治療のみに終わった症例であった (Table 3)。次に、H₂-receptor antagonistの投与の有無と死亡症例の関係

を検討すると、前期において投与された34例中、死亡したのは7例(20.6%)であり、投与されなかった22例中、死亡したのは16例(72.7%)であった。

V. 考察

AGMLの定義は、その多彩な臨床像、複雑な病態生理からいまだ一定の見解はなく諸説紛々としているのが現状である。1968年、Katzら¹⁾が臨床的に内視鏡的診断に基づく定義を初めて明記した。それは、① acute erosive gastritis, ② acute gastric ulcer, ③ hemorrhagic gastritisの3病態に分類されているが、彼らも“acute gastric lesion”という言葉と同時に使用しておりその病態の複雑さを物語っていると言えよう。本疾患は、徐々にではあるが、症候群としての認識がなされているが、個々の病態によりその発生要因が少しずつ異なっており、病態に即した診断名あるいは適切な治療方針が要求される。本邦では、川井ら²⁾、竹本ら³⁾がそれぞれの立場から本病態に対する臨床的あるいは病理学的な定義を述べており、合理的かつ包括的なものと考えられるが、非常に多くの病態を含んでいることは否めない。外科臨床上では、外科的侵襲後特に閉塞性黄疸、腎不全、敗血症などの胃粘膜が低酸素状態に陥った病態で本症を発症しやすいとされており⁴⁾⁻⁶⁾、著者らの今回の検討でも合併症を有している症例が多く、AGMLに対する high risk groupと考えられた。本病態の発生に胃粘膜の虚血が大きな比重を占めていることは疑う余地がないところであり、その主座を占めるといっても過言ではない。また、虚血という現象は胃のみならず他の消化管でも生じうるのであり、虚血性大腸炎がその代表的な変化と思われる。この虚血性大腸炎の病理組織学的所見は本病態にきわめて類似しており、その同様な発生病態生理から“虚血性胃炎”と呼称してはどうかとの意見⁷⁾もある。さらに、H₂-receptor antagonistが一般的に普及して

以来その発生率が著しく減少して来たことから判るように、酸分泌の存在自体が本病態発生に寄与していることも忘れてはならない。すなわち、他臓器には存在しない酸の存在が防御因子の減弱化に加え増悪因子となるものと考えられる。これは消化吸收の最初の関門臓器としての胃の宿命なのかもしれない。これらの観点から、Hollander⁸⁾やShay⁹⁾の唱えた balance theory は現在でも十分に納得しうるものである。最近の検討では、虚血による防御因子の減弱化のみならず、それに伴う攻撃因子としての活性酸素^{10)~13)}や胃粘膜内ライソゾーム酵素の活性化¹⁴⁾¹⁵⁾が指摘され、その病態の複雑さが改めて認識されたといえよう。したがって、酸分泌を抑制しかつ、虚血を防止し防御因子の減弱化を抑制することは本症の発生を抑制する上できわめて重要な課題となる。これまでの著者らの検討でも H₂-receptor antagonist の前投与は実験的急性胃粘膜病変の発生を抑制し、酸分泌抑制のみならず胃粘膜血流量の低下を抑制するという dual action を示した¹⁶⁾¹⁷⁾。また、粘膜防御因子増強剤の一種である teprenone の前投与は胃粘膜血流量、胃粘膜内ヘキソサミン量、transmucosal potential difference などの各防御因子の減弱化を抑制し、2次的に攻撃因子である活性酸素、胃粘膜内ライソゾーム酵素の活性化を抑制した。また、今回の著者らの臨床的な検討から、AGML の発症およびその死亡率が低下した理由は、AGML という疾患に対する認識とともに合併症を有する患者に対する H₂-receptor antagonist の予防的な投与や粘膜防御因子増強剤の投与が時期を逸せずに行われるようになったためにほかならないと考えられた。もちろん、栄養管理を初めとする周術期管理の著しい進歩や内視鏡的治療法の進歩もその発症率および死亡率の低下に大きく寄与したことも忘れてはならない。

次に、死亡症例を検討すると、すべての症例が保存的治療に抵抗し出血を繰り返している。死亡症例では外科的治療を施行しえたのは1例のみであり、さまざまな合併症を有している症例では1度出血を起こすと治療に抵抗し、さらに全身状態不良のために外科的治療に至らずに死亡してしまうことが多いことを物語っている。したがって、外科的治療を決断するタイミングも重要であるが、それに加えその発症を予防することが何よりも大切なことと考えられる。また、出血を繰り返すことにより合併症が悪化し DIC や多臓器不全に陥る症例が多いことから、その予防が重要と思われる。今回の検討からも、年次的に H₂-receptor

antagonist の予防的投与が増加するにつれて AGML の発症率、死亡率が低下してきたことからその有用性が再確認された。

著者らは、保存的治療が無効な症例に対して vagotomy+ulcerectomy を第一選択としてきたが、本法は侵襲の少ない点や減酸効果の点から他の術式に比較して遜色のない術式であり、今回の検討からも有用と考えられた。

今回の臨床的な検討から、時代の流れとともに本病態に対する概念および H₂-receptor antagonist を初めとする薬物治療が広く理解されてきたと思われた。また、それによりその発症が著しく低下し、治療成績が向上したと考えられ、H₂-receptor antagonist や粘膜防御因子増強剤が AGML に対する第1選択薬として有用と考えられた。

文 献

- 1) Katz D, Siegel HI: Erosive gastritis and acute gastrointestinal mucosal lesions. Edited by Glass GB, Gastroenterology. vol 1. Grune and Stratton, New York, 1968, p67-96
- 2) 川井啓市, 赤坂裕三, 木本邦彦ほか: 急性胃病変の臨床—胃出血の面から—。胃と腸 8: 17-23, 1973
- 3) 竹本忠良: 急性胃病変とその関連疾患概念について。竹本忠良編。急性胃病変の臨床。医学図書出版, 東京, 1979, p1-28
- 4) 今野喜郎, 佐々木巖, 成井英夫ほか: 閉塞性黄疸時における急性潰瘍についての実験的研究—特に胃粘膜血流からみて—。日外会誌 86: 298-303, 1985
- 5) 亀山仁一, 八木 聡, 石山秀一ほか: MOF における消化管出血の成因。最新医 39: 2519-2522, 1984
- 6) Tani n, Harusawa S, Suzuki S et al: Lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with chronic renal failure. Gastroenterol Jpn 15: 480-484, 1980
- 7) 渡辺英伸, 本山梯一, 岩瀨三哉ほか: 急性胃病変 (AGL) とは—病理の立場から—。最新医 44: 2022-2026, 1989
- 8) Hollander F: Two component mucous barrier. Its activity in protecting the gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. Arch Int Med 93: 107-120, 1954
- 9) Shay H: Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. Edited by Bockus HL. Gastroenterology. vol 2. WB Saunders Philadelphia, 1963, p420-465
- 10) Granger DN, Rutilli G, Mccord JM: Superox-

- ide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 88 : 1162—1167, 1985
- 11) Yoshikawa T, Miyagawa H, Yoshida N et al : Increase in lipid peroxidation in rat gastric mucosal lesions induced by water immersion restraint stress. *J Clin Biochem Nutr* 1 : 271—277, 1986
- 12) 末松 誠, 土屋雅春 : 微小循環障害における活性酸素の関与—血管内皮細胞障害における oxidative stress の意義—. *医のあゆみ* 142 : 729—732, 1987
- 13) 伊藤 誠, 武内俊彦 : フリーラジカルによる虚血—再灌流胃粘膜障害の発生機序. *医のあゆみ* 157 : 310—314, 1991
- 14) 国崎主税, 杉山 貢, 土屋周二 : 急性胃粘膜病変における glycosidase 活性の変化. *Prog Med* 10 : 587—591, 1990
- 15) 国崎主税, 杉山 貢, 土屋周二 : 急性胃粘膜病変における Glycosidase 活性と粘膜内 Glycosaminoglycan の変化. *Therapeutic Res* 11 : 137—144, 1990
- 16) 杉山 貢, 山中 研, 渡辺桂一ほか : 急性出血性胃病変を含む急性胃潰瘍の成因と対策. *日消外会誌* 12 : 417—424, 1979
- 17) 杉山 貢, 山中 研, 衛藤俊二ほか : ストレス潰瘍の病態と対策—血管構築と粘膜血流量の変化からみた迷切および H₂ 受容体拮抗剤の効果—. 土屋雅春, 長尾房大, 浅野牧茂 編. *消化器微小循環障害*. 日本医学館, 東京, 1985, p41—48

Clinical Evaluation for Acute Gastric Mucosal Lesion

Chikara Kunisaki, Mitsugi Sugiyama*, Toshiro Yamamoto, Hiroshi Katamura, Shigeyoshi Ito,
Masafumi Kin and Yoshiki Sato
Second Department of Surgery, Critical Care and Emergency Medicine*,
Yokohama City University School of Medicine

A clinical evaluation of 72 patients with acute gastric mucosal lesion (AGML) seen at the Second Department of Surgery and the Department of Critical Care and Emergency Medicine from August 1979 to December 1991 was performed to establish prophylactic treatment and therapy. Clinical variables such as etiology, diagnosis, therapy and prognosis were analyzed statistically, dividing the cases into two time periods, the first 6 years and the last 6 years. Fifty-six patients (38 had undergone surgery, 18 had not) were included in the first time period and 16 (7 had undergone surgery, 9 had not) in the second. Mortality during the first time period was 43.1%; this decreased dramatically to 14.3% in the second time period. In both periods, AGML was likely to occur in complicated cases such as those with obstructive jaundice, renal failure or cerebrovascular disease in which the gastric mucosal blood flow decreased. In addition to improved management of patients pre- and postoperatively, the widespread acceptance and use of H₂-receptor antagonists such as cimetidine has led to a gradual decrease in AGML, and the number of operations and the mortality rate have decreased dramatically. From these results, it was concluded that H₂-receptor antagonists or agents such as teprenone that increase defensive factors have clinical effectiveness as prophylaxis and therapy for AGML.

Reprint requests: Chikara Kunisaki Department of Surgery, Fujisawa City Hospital
2-6-1 Fujisawa, Fujisawa City, 251 JAPAN