日消外会誌　27（1）：30～36，1994年

十二指腸潰瘍症例の胃内pHに及ぼす迷走神経切離術の影響

東京慈恵会医科大学第2外科

小村　伸朗　柏木　秀幸　福地　康紀　木村　恵三
古賀紳一郎　渡辺　正光　石橋　由朗　鈴木　裕
高岡　徹　守屋　佑介　金　哲宇　青木　照明

十二指腸潰瘍16症例の胃内pH環境に及ぼす選択的近位迷走神経切離術（SPV）および選択的迷走神経切離術＋幽門洞切除術（SV＋A）の影響を胃内pHモニタリング法を用いて評価し，潰瘍再発予防におけるpHの意義を健常人と比較検討した．健常人12例の平均pHは1.86±0.46，中央pHは1.46±0.30，pH＞3 holding time(%)は12.0±7.53であった．SPV群（8例）は術前，それぞれ1.75±0.47，1.46±0.31，9.1±8.8であり，術後は1.90±0.36，1.44±0.28，12.9±7.9へ変化したが有意ではなく，健常人とも差を認めなかった．一方，SV＋A群（8例）では術前はSPV群と同様であったが，術後は3.79±1.40，3.54±1.69，61.4±33.7へとそれぞれ有意に上昇し，著しく低酸環境となった．以上からSPVは胃内PH環境に及ぼす影響は少なく健常人と同様の胃内環境を保ちながら潰瘍の再発を予防する．SV＋Aでは胃内pHの持続的上昇という非生理的なpH環境下で再発が予防されることが示された．

Key words: duodenal ulcer, selective proximal vagotomy, selective vagotomy plus antrectomy, intragastric pH monitoring

I　はじめに

十二指腸潰瘍発生の病因の1つとして酸分泌の亢進を指摘でき，治療における減酸はきわめて有用である．そして，十二指腸潰瘍の治癒に，患者の胃内pHの有意な上昇が重要であるとされている[1]．ヒスタミンH_2レセプター拮抗薬（以下H_2-RAと略記）は強力な減酸作用を有し，十二指腸潰瘍の治療成績を著しく向上させた．また，十二指腸潰瘍の再発予防にもH_2-RAによる維持療法の有用性が指摘されており，胃内pHの上昇は潰瘍の再発予防においても重要な役割を果たしているものと思われる．しかし他方，胃内pHの持続的上昇の胃内細菌叢に及ぼす影響[2]やガストリン，ソマトスタチンなどの胃内分泌動態に及ぼす影響[3]が検討されており，胃内pHの上昇に伴なう功罪も問題視されている．

教室では十二指腸潰瘍症例に対してアドレナリン負荷試験[4]ならびにインスリン負荷試験[4]の2種類の胃分泌機能検査を施行し，各症例の酸分泌動態を術前に十分に評価したうえで，選択的近位迷走神経切離術（selective proximal vagotomy以下，SPVと略記）もしくは選択的迷走神経切離術＋幽門洞切除術（selective vagotomy＋antrectomy以下，SV＋Aと略記）のいずれかの術式を選択している[5]．その結果，術後の潰瘍の再発率をSPVで約3.5%に抑えることに成功し，SV＋Aでは再発を経験していない[6]．そこで，これらの迷走神経切離術が胃内pH環境にどのような影響を与え，潰瘍の再発を予防しているのか，24時間胃内pHモニタリング検査より健常人と対比しながら検討を加えた．

II　対象および方法

A．対象

1990年7月より1993年6月までに経験し，手術適応となった十二指腸潰瘍症例のうち，術前後で24時間pHモニタリング検査を施行できた16例を対象とした（**Table 1**）．症例の内訳は難治性潰瘍11例，穿孔4例，狭窄1例であった．平均年齢は37歳（18～72歳），男性14例，女性2例であった．穿孔例にはまず穿孔部大網充塡術ならびに腹腔内ドレナージ術を施行し，約2週間の回復期間をおいてから術前対象とした．術前の胃分泌機能検査より，SPVの適応となった症例（以下，SPV群と略記）が8例，SV＋Aの適応となった症例

＜1993年10月13日受理＞別刷請求先：小村　伸朗
〒105　港区西新橋3－25－8　東京慈恵会医科大学第2外科

Table 1 Sex and age distribution of patients in duodenal ulcer

	SPV indicated group	SVA indicated group
M : F	7 : 1	7 : 1
Age	42.8 (22～72)	32.0 (18～55)
Intractable ulcer	6	5
Perforation	2	2
Pyloric stenosis	0	1

(以下，SV＋A群と略記）が8例であった．なお，手術術式の選択は教室の選択基準に準拠した[5]．また，胃・十二指腸疾患の既往のない健常人21例（男性16例，女性5例，平均年齢42.4歳)に24時間pHモニタリング検査を施行し，十二指腸潰瘍症例の胃内pH環境と対比した．

B．方法

胃内pH環境の評価は24時間胃内pHモニタリング法によって行った．術前の評価は入院後約1週間で，術後の評価は手術後約3週間で行った．術前後ともに，検査施行前に制酸剤や粘膜保護剤を服用している場合は少なくとも3日以上の休薬期間を設け（プロトンポンプ阻害剤［以下，PPIと略記］の場合は7日以上)，薬剤のwash outを行った．原則として朝9時にアンチモン電極pHカテーテル（Synectics Medical, Sweden)を経鼻的に挿入し，X線検査にてカテーテルの先端が胃体部に位置していることを確認し，24時間の胃内pHモニタリング検査を行った．検査施行中は8時，12時，17時30分の3回の食事のほかは飲水のみ可とした．データはDigitrapper Mark II Gold (Synectics Medical, Sweden) に記録し，解析はGastrosoftにて行った．検討事項は胃内平均pH値，中央pH値，pH＞3およびpH＞4のholding timeを取り上げた．

統計学的処理はWilcoxonの符号順位検定を用いて施行し，5％の危険率をもって有意とした．

III 成　績

(1) 健常人の胃内pH環境

健常人の胃内pH環境は睡眠時胃内pH上昇現象の有無によって大きく2つのタイプに分類された．21例の中で典型的な睡眠時pH上昇現象を認めた症例は9例で，残りの12例ははっきりとした睡眠時pH上昇現象を認めなかった．21例の胃内平均pH値，中央pH値，pH＞3およびpH＞4のholding timeはそれぞれ2.90±1.32, 2.73±1.68, 34.4±27.9%, 28.3±25.8%であった．このうち，典型的な睡眠時pH上昇現象を認めない12例の結果はそれぞれ1.86±0.46, 1.46±0.30, 12.0±7.5%, 7.9±6.9%であった．十二指腸潰瘍手術症例16例の術前における24時間胃内pHパターンはいずれも睡眠時pH上昇現象を認めず，対照群(以下，C群と略記）も睡眠時pH上昇現象を認めない12例とした．

(2) SPV群とSV＋A群の術前における胃内pH環境の評価

① 胃内平均pH値および中央pH値について

術前SPV群の胃内平均pH値および中央pH値は1.75±0.47, 1.46±0.31であった．一方，SV＋A群はそれぞれ1.64±0.39, 1.26±0.25であった．胃内平均pH値および中央値に関してSPV群とSV＋A群との間に有意差は認められなかった．また，この2群とC群との間にも有意差を認めなかった（**Fig. 1**)．

② pH＞3 holding timeおよびpH＞4 holding timeについて

術前SPV群のpH＞3 holding timeおよびpH＞4 holding timeはそれぞれ9.1±8.9%, 4.7±5.3%であった．一方，SV＋A群はそれぞれ6.2±4.2%, 3.5±3.4%であった．pH＞3 holding timeおよびpH＞4 holding timeに関しても，C群，SPV群およびSV＋A群の間に有意差は認められなかった（**Fig. 1**)．

(3) SPV群の術前後における胃内pH環境の評価

① 胃内平均pH値および中央pH値について

胃内平均pH値は術前1.75±0.47，術後1.90±0.36であり，術前後で有意な変化は認められなかった．一方，中央pH値は術前1.46±0.31，術後1.44±0.28であり，平均pH値と同様に術前後で有意差はなかった（**Fig. 2**)．

② pH＞3 holding timeおよびpH＞4 holding timeについて

術前のpH＞3 holding timeは9.1±8.9%，術後は12.9±7.9%であった．術後に上昇傾向を認めたが，有意ではなかった．また，術前のpH＞4 holding timeは4.7±5.3%，術後は8.9±6.0%であった．pH＞3 holding timeと同様に，術後にpH＞4 holding timeの軽度な増加を認めたが有意差はなかった（**Fig. 2**)．

(4) SV＋A群の術前後における胃内pH環境の評価

① 胃内平均pH値および中央pH値について

Fig. 1 Preoperative evaluation of intragastric pH in selective proximal vagotomy indicated group and selective vagotomy plus antrectomy indicated group based on 24 hour continuous pH monitoring

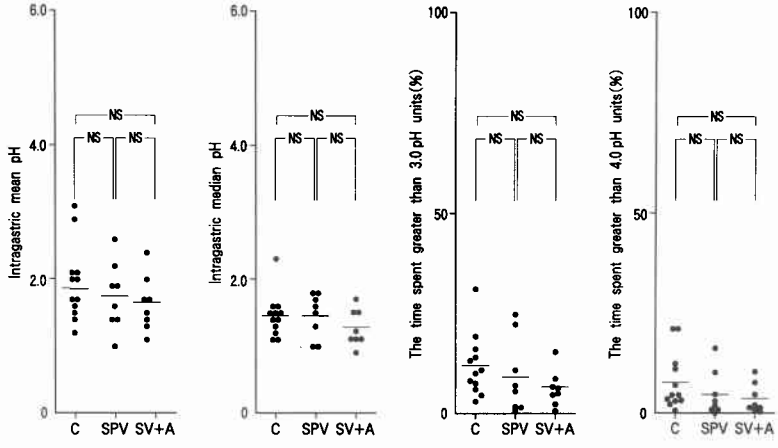
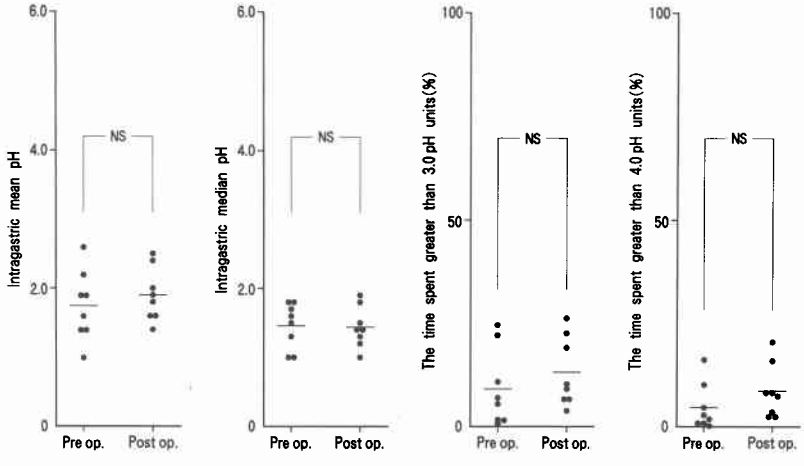


Fig. 2 Evaluation of intragastric pH in selective proximal vagotomy indicated group before and after operation based on 24 hour continuous pH monitoring



術前平均 pH 値は1.64±0.39であったが，術後には3.79±1.40となり，明らかに平均 pH 値の上昇を認めた．中央 pH 値も術前1.26±0.25であったものが術後には3.54±1.69へと有意に上昇した（**Fig. 3**）．

② pH＞3 holding time および pH＞4 holding time について

術前 pH＞3 holding time は6.2±4.2%であったが，術後には61.4±33.7%へと有意に約12倍の増加を示した．pH＞4 holding time も同様な傾向を示した．すなわち，術前は3.5±3.4%であったものが，術後には49.0±32.8%へと明らかに増加した（**Fig. 3**）．

(5) SPV 後と SV＋A 後における胃内 pH 環境の比較

① 胃内平均 pH 値および中央 pH 値について

SV＋A 後では C 群および SPV 後と比較して，平均 pH 値，中央 pH 値はいずれも有意に上昇した．一方，C 群と SPV 後との間には有意差は認められなかった（**Fig. 4**）．

② pH＞3 holding time および pH＞4 holding time について

SV＋A 後では C 群および SPV 後と比較して，各 holding time の有意な増加がみられた．一方，C 群と SPV 後との間には平均 pH 値および中央 pH 値と同様に有意差は認められなかった（**Fig. 4**）．

Fig. 3 Evaluation of intragastric pH in selective vagotomy plus antrectomy indicated group before and after operation based on 24 hour continuous pH monitoring

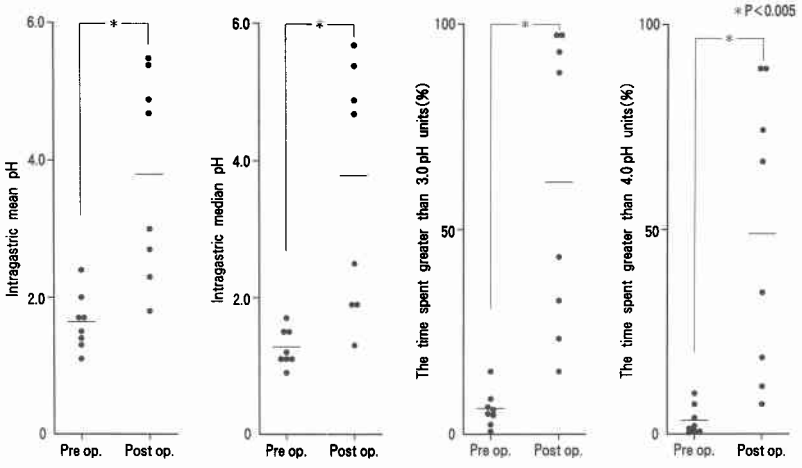
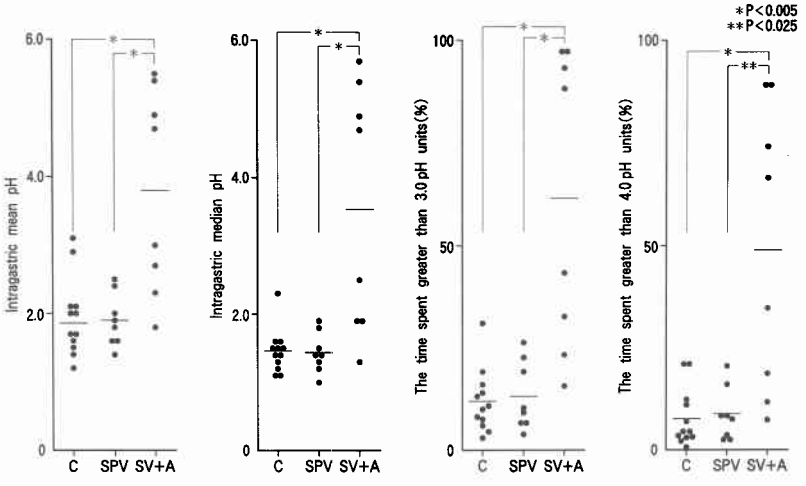


Fig. 4 Postoperative evaluation of intragastric pH in selective proximal vagotomy indicated group and selective vagotomy plus antrectomy indicated group based on 24 hour continuous pH monitoring



IV 考　察

十二指腸潰瘍症の発生要因としては攻撃因子の増強，すなわち酸分泌の亢進が重要である．したがって，十二指腸潰瘍の病態の把握および治療を考えるうえで，症例の酸分泌の機能的な評価はきわめて有用となる．胃酸分泌機能の量的検査に関してはインスリン負荷試験やテトラガストリン負荷試験が一般的に知られており臨床的応用がなされている．一方，1980年代に入りpHモニタリング法がわが国に普及し始め，新しい胃内環境の質的評価方法として注目されている．一般に健常人の胃内pHモニタリング曲線は基礎pHが1.35～1.85で推移し[7]，その約半数に睡眠時pH上昇現象をみるとされている．今回の健常人における検討でも約40%に睡眠時pH上昇現象が観察された．睡眠時pH上昇現象の有無が潰瘍発生のnatural historyに関してどのような影響を及ぼすかは明確ではないが，健常人の胃内pH環境には大きく2つのタイプが存在する．そこで今回の検討では健常人の中でも睡眠

時pH上昇現象を認めずに，十二指腸潰瘍症例の胃内pH環境に比較的類似すると思われるタイプを対照群（C群）とし，比較を行った．また，胃内pHモニタリング法はH_2-RAやPPIなどの薬剤を用いた十二指腸潰瘍に対する治療効果の検討に頻用されている[8)~12)]．Celleら[13)]は十二指腸潰瘍症例に対してラニチジン150mgの1日2回投与もしくはファモチジン20mgの1日2回投与を行った結果，両薬剤ともにプラセボに比較して明らかに日中および夜間の胃内pHを上昇させたことを報告している．十二指腸潰瘍の治癒と胃内pHに関して山形[14)]は，十二指腸潰瘍の治癒促進には夜間のpHを上昇させることが重要であると報告している．さらに，1日を通したpH＞3 holding timeもしくはpH＞4 holding timeの割合を増加させ，減酸をはかることが重要であるとする報告も多数みられる[9)15)~17)]．いずれにせよ十二指腸潰瘍の治癒促進は胃内の酸濃度の低下（pHの上昇）が大切であるとする報告が多く，この点でH_2-RAやPPIは優れた薬剤と考えられる．一方，十二指腸潰瘍治癒後の維持療法中のH_2-RAの効用について，中村[18)]はH_2-RA半量による維持療法が再発率を有意に抑制し，1年で20～30%程度になったことを報告している．またBresciら[19)]はシメチジン1日400mg投与の1年後の再発率は22.5%，ラニチジン1日150mg投与では25%であるのに対し，H_2-RAを用いない制酸剤での再発率は60%と有意に高かったことを報告している．浅香ら[20)]もファモチジン1日20mg投与の維持療法を行い，1年後の再発率が14.4%と低率であったことを報告している．これと同主旨の報告[21)]も多数みられH_2-RAを用いた維持療法がH_2-RAを用いない場合と比較して，十二指腸潰瘍の再発を有意に抑制するという考えが一般的である．この点において維持療法中の胃内pHの上昇は十二指腸潰瘍再発予防の1つの因子と考えられる．そこで今回，教室で施行しているSPVもしくはSV＋Aがどのように胃内pH環境を変えているのかを検討し，潰瘍再発予防における胃内pHのもつ意義に関して考察した．今回の検討において，SPVの適応となった十二指腸潰瘍8症例の胃内pH環境に関して，胃内平均pH値，中央pH値，そしてpH＞3およびpH＞4 holding timeは術前後で有意な変化を示さず，またC群と比較しても有意差は認められなかった．したがって，SPV前後では十二指腸潰瘍症例の胃内pH環境は大きな変動を受けないこと，そして睡眠時pH上昇現象を認めないタイプの健常人に近い胃内pH環境を維持することが示唆された．そして，教室にて行っている術式選択がなされたSPVの潰瘍再発率が4%以内[6)]であることを考慮すると，潰瘍の再発の予防に関して胃内pH値の上昇や各holding timeの増加は必ずしも必要ではないと考えられる．このように胃内pH環境を著しく変えることなく，生理的環境を保ちながら潰瘍の治療を計れることの意義は大きい．H_2-RAやPPIによる異常な胃内pHの上昇により危ぐされる細菌叢の変化[2)]，胃内分泌動態の異常変動[3)]は防止されうると考えられる．迷走神経切離術後の胃内pHに関して，旭ら[22)]は幹迷走神経切離術（以下，TVと略記）あるいはSPV後の胃内pHモニタリングを施行し，著者らと同様な結果を報告している．またBouchouchaら[23)]も食道癌の術後に再建胃管のpH monitoringを行っているが，その結果，迷走神経切離術を行っても胃内の酸性環境（pH）を持続するに十分な酸の産生がされていたと報告している．これに対して，SV＋A後には1日を通した持続的な胃内のpHの上昇がみられた．その結果，胃内平均pH値と中央pH値の上昇，さらにpH＞3およびpH＞4 holding timeの著しい増加が認められ，胃内pH環境は大きく変化していた．そして，SPV後の症例と比較しても各パラメータ上有意な低酸環境になることが示唆された．

Pensonら[24)]は過去に報告されたTV＋AもしくはSV＋Aの十二指腸潰瘍に対する成績をまとめたが，のべ約8,000人の症例の再発率は0.9%であった．このことは，十二指腸潰瘍の治療，特に再発予防に関して胃内pHを上昇させることの意義の重要さを示唆すると思われる．SV＋A後の胃内pH環境に関してはほかの報告がなく比較できないが，潰瘍の再発を完全に抑制するためには確実な減酸と胃内pHの上昇が重要であることは相違ない．しかし，その代償として失う胃の生理機能と術後障害の発生率の高さはすでに多数報告されているところであり[25)]，欧米ではquality of lifeの低下からこうした術式は第1選択とはされていない．そして，一方ではSPVのように胃内pH環境を大きく変動させない術式でも，その適応さえ適正であれば潰瘍の再発率を抑制することが期待できる．今回SPVの対象となった8症例も平均で1年9ヵ月の観察期間において再発を認めていない．SPVは文献的には術後10年で5.5～39.3%の再発率をきたす可能性のある術式ではあるが[24)]，術前に症例の病態，酸分泌機能を十分に評価し，SPVの適応を吟味することにより改

善していくものと推測される．したがって，十二指腸潰瘍の術式は単に胃内pHを上昇させることを目標とするのではなく，各症例の病態を十分に把握し適切な術式を選択することにあると思われ，この点において胃内pH環境をほとんどかえることなく胃の生理的機能を保持するSPVは理想的な術式といえる．

文　献

1) Molgora M, Basilisco G, Bozzani A et al: Intragastric and intraoesophageal pH monitoring in duodenal ulcer patients: effect of the new histamine H2-receptor antagonist ramixotidine. Eur J Clin Pharmacol 37：405—407, 1989
2) 加藤直樹，渡辺邦友，上野一恵ほか：ヒスタミンH_2受容体拮抗剤投与症例における胃吸引液の細菌叢について．感染症誌　63：726—731, 1989
3) 小村伸朗，柏木秀幸，青木照明：幽門狭窄下のG細胞，D細胞ならびに胃粘膜中プロスタグランジンE_2濃度に及ぼすファモチジンの影響に関する実験的研究．日消病会誌　89：2754—2761, 1992
4) 柏木秀幸，青木照明：刺激分泌—B：Insulin刺激とAdrenalin刺激．青木照明，榊原幸雄，島津久明ほか編．Vagotomy—基礎と臨床．協和企画通信，東京，1988, p68—73
5) 青木照明：消化性潰瘍の病態と外科治療—十二指腸潰瘍を中心に．日消外会誌　18：841—850, 1985
6) 柏木秀幸，渡辺正光，鈴木　裕ほか：十二指腸潰瘍症例の難治化と再発予防—酸・gastrin分泌動態より見て—．クリニカ　19：589—594, 1992
7) Merki HS, Witzel L, Kaufmann D et al: Assessment of intragastric acidity in man: modern aspects, reproducibility, of intragastric pH monitoring, and pharmacodynamic results obtained with H2 receptor antagonists. Scand J Gastrenterol Suppl 146：142—152, 1988
8) Savarino V: Continuous intragastric pH monitoring: a real progress in the assessment of antisecretory drugs. Ital J Gastroenterol 22(Suppl 2)：20—23, 1990
9) Bianti PG, Parente F, Sangaletti O: Inhibition of nocturnal acidity is important but not essential for duodenal ulcer healing. Gut 31：397—400, 1990
10) Merki HS, Bender W, Labs R: Safety and efficacy of roxatidine acetate. Evidence from pharmacodynamic and clinical trials. J Clin Gastroenterol 11(Suppl 1)：S20—23, 1989
11) 本郷道夫，大原正一，浅木　茂ほか：24時間胃内pHの解析—Cimetidine 200mg QIDおよび800 mg UIDの影響．日消病会誌　85：659—666, 1988
12) Savarino V, Mela GS, Scalabrini P et al: Continuous 24-hour intragastric pH monitoring in the evaluation of the effect of a nightly dose of famotidine, ranitidine and placebo on gastric acidity of patients with duodenal ulcer. Digestion 37：103—109, 1987
13) Celle G, Savarino V, Mela GS et al: Once and twice daily doses of H2 antagonists revisited, using continuous intragastric pH monitoring. Scand J Gastroenterol 23：385—390, 1988
14) 山形　迪：夜間胃分泌抑制効果の比較．消化性潰瘍—基礎と臨　7：146—150, 1988
15) Okada M, Arita M, Iida M et al: A comparative study of once-a-day morning and once-a-day bedtime administration of 40mg famotidine in treating duodenal ulcers. Gastroenterol Jpn 27：179—186, 1992
16) Savarino V, Mela GS, Zentilin P et al: Single morning and nightly doses of ranitidine 300mg: an appraisal of their antisecretory effects by continuous pH monitoring. Digestion 48：141—148, 1991
17) Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH et al: Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer hea:ing and acid suppression. Gastroenterology 99：345—351, 1990
18) 中村孝司：治療促進と再発の問題について．Prog Med 2：873—880, 1982
19) Bresci G, Capria A, Rindi G et al: Ranitidine, cimetidine and antacids in the prevention of recurrence after healed duodenal ulcer: one-year experience. Int J Tissue React 5：345—348, 1983
20) 浅香正博，武田宏司，大滝敏裕ほか：消化性潰瘍再発に対するFamotidine維持療法の臨床的意義．臨成人病　18：1189—1193, 1988
21) Bianti PG, Petrillo M: Long-term prophylactic treatment with cimetidine in duodenal ulceration. Ital J Gastroenterol 11：181—183, 1979
22) 旭　博史，渡辺正敏，阿部　正ほか：消化性潰瘍症例に対する胃内pH24時間連続測定．日消外会誌　19：887—892, 1986
23) Bouchoucha M, Cugnenc PH, Drevillon C et al: Functional evaluation of gastric transplants used in esophageal reconstruction. Dysphagia 4：53—57, 1989
24) Penston JG, Boyd EJS, Wormsley KG: Complications associated with ulcer recurrence following gastric surgery for ulcer disease. Gastroenterol Jpn 27：129—141, 1992
25) Tytgat GNJ, Offehaus GJA, Mulder CJJ et al: Consequences of gastric surgery for benign conditions: an overview. Hepatogastroenterology 35：271—278, 1988

Effect of Vagotomy on Intragastric pH of Duodenal Ulcer Patients

Nobuo Omura, Hideyuki Kashiwagi, Yasunori Fukuchi, Keizo Kimura, Shinichiro Koga,
Masamitsu Watanabe, Yoshio Ishibashi, Yutaka Suzuki, Toru Takaoka,
Yusuke Moriya, Tetsuu Kin and Teruaki Aoki
Second Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

We determined the effect of selective proximal vagotomy (SPV) or selective vagotomy plus antrectomy (SVA) on the intragastric pH of 16 duodenal ulcer patients by continuous pH monitoring, and investigated the significance of the intragastric pH on duodenal ulcer relapse compared with healthy volunteers. Twelve healthy volunteers had an intragastric mean pH of 1.86 ± 0.46, median pH of 1.46 ± 0.30, and the greater than 3.0 pH units 12.0 ± 7.5%. Preoperatively, the SPV group (8 patients) had an intragastric mean pH of 1.75 ± 0.47, median pH of 1.46 ± 0.31, and the greater than 3.0 pH units 9.1 ± 8.8%. Postoperatively, these changed to 1.90 ± 0.36, 1.44 ± 0.28 and 12.0 ± 7.9, respectively, with no significant difference. On the other hand, in the SVA group (8 patients) the values were 1.64 ± 0.39, 1.26 ± 0.25, 6.2 ± 4.2 before the operation and increased markedly to 3.79 ± 1.40, 3.54 ± 1.69, 61.4 ± 33.7, respectively after the operation. Our results indicated that effects of SPV on intragastric pH were very little because the intragastric pH stayed the same that of healthy volunteers. However, SVA prevented ulcer relapse by continuous intragastric pH elevation under non-physiological pH conditions.

Reprint requests: Nobuo Omura　Second Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishishinbashi, Minatoku, Tokyo, 105 JAPAN