

原 著

胃十二指腸潰瘍穿孔術後死亡の危険因子解析

山口県立中央病院外科, 黒田クリニック*

須藤隆一郎 黒田 豊* 永吉 茂樹 神保 充孝
川添 康 池田 祐司 縄田 純彦 倉田 悟
中安 清 江里 健輔

はじめに: 胃十二指腸潰瘍は, 良性疾患にもかかわらず穿孔, 出血などの術後に不幸な転帰をたどる症例が存在する. **方法:** 1983年1月より2001年8月に胃十二指腸潰瘍穿孔に対して手術を施行した92例(死亡9例)を対象とし, 手術死亡の危険因子について統計学的に検討した. **結果:** 生存群と死亡群間の検討で有意差を認めた項目は, 年齢 $p = 0.04$, performance status (PS) $p < 0.0001$, 肝硬変の有無 $p = 0.001$, 透析の有無 $p < 0.0001$, 癌合併の有無 $p = 0.006$, 手術までの時間 $p = 0.016$, 穿孔径 $p = 0.001$, 術後縫合不全の有無 $p < 0.0001$, 術後消化管出血の有無 $p = 0.001$ であった. 術式では, 単純縫合, 単純縫合 + 迷走神経切離および胃切除のそれぞれの群間に有意差を認めなかった. 多変量解析結果は, 術前重篤合併症, 術後縫合不全や消化管出血, PS, 穿孔径, 手術待機時間の順でオッズ比が大きく有意差を認めた. また, 術後縫合不全または消化管出血発生の有無とその他の因子との検討では, 死亡例の検討とほぼ一致する結果であった. ただし, 胃切除術では縫合不全, 単純縫合では出血の合併が多かった. **考察:** 術後死亡は, 穿孔径, 手術待機時間など穿孔による侵襲に関与する因子よりも, 術後合併症, PS低下などの患者因子とより強く関係していた. これは, 合併症を含めた術前の患者の状態把握の重要性を示していた. また手術待機時間のみがわれわれの努力により変えうる因子であり, 早期診断と迅速な手術につとめることが重要となる.

はじめに

胃十二指腸潰瘍は, 近年 H2 ブロッカー, プロトンポンプ阻害剤など有効な治療薬の出現で手術適応となる症例は著明に減少した. しかし, いまだに穿孔, 出血など外科治療が必要となる例も認められ, これらの症例の中には術後に良性疾患であるにもかかわらず不幸な転帰をたどる症例が少なからず存在する. 今回, 我々は H2 ブロッカーが導入された 1983 年 1 月以降に, 胃十二指腸潰瘍穿孔に対し手術を施行した症例を retrospective に検討し, 手術死亡の危険因子について統計学的に解析した.

対象と検討項目

1983 年 1 月より 2001 年 8 月までに当施設では胃十二指腸潰瘍に対して 184 例に手術を施行した. 手術が必要となった主因で分類すると, 穿孔 93 例, 出血 52 例, 狭窄 17 例, 難治性 17 例, その他 5 例であった.

< 2002 年 6 月 25 日受理 > 別刷請求先: 須藤隆一郎
〒747 8511 防府市大崎 77 7 山口県立中央病院外科

術後死亡例を, 潰瘍および手術に関連した在院死亡とすると, 穿孔 10 例, 出血 6 例であった. 術中所見にて遊離腹腔側に潰瘍穿孔を認めた 93 例のうち詳細不明の 1 死亡例をのぞいた 92 例(死亡例 9 例)を対象とした. 性別, 年齢, 潰瘍発生の部位, performance status (PS), 潰瘍の既往, 術前合併症, 常用薬, 発症から手術までの期間, 穿孔径, 術式, 術後合併症について生存例と死亡例を比較し術後死亡との関係について検討した. 統計学的有意差検定は t 検定, U 検定, ロジスティック回帰分析を用い危険率 5% 未満をもって有意差ありと判定した.

結 果

92 例中術後死亡例は 9 例で死亡原因として縫合不全からの臓器不全 5 例, 消化管出血 2 例, ARDS からの呼吸不全 1 例, 肝硬変からの肝不全 1 例であった (Table 1). 潰瘍の部位では, 胃潰瘍 25 例中死亡 4 例 (16%), 十二指腸潰瘍 67 例中死亡 5 例 (8%) であった (Table 2). 92 例を術後生存群と死亡群に分け各因子について統計学的に検討した (Table 3). 術前の因子

Table 1 Analysis of nine patients who died during hospitalization

Age	Sex	PS	Specific illness	Ulcer history	Specific Medicament	Time from onset to operation	Ulcer location**	Diameter (mm)	Operative procedure	Postoperative complication
86	F	2	(-)	(+)	(-)	36	S	30	simple closure	GI bleeding***
63	M	0	Diabetes	(-)	(-)	18	S	25	gastrectomy	anastmotic leak
75	F	2	Active malignancy	(+)	NSAID*	36	S	17	gastrectomy	anastmotic leak
61	F	3	(-)	(-)	steroid	4	S	15	gastrectomy	pulmonary failure
86	M	1	(-)	(-)	(-)	9	D	15	simple closure	GI bleeding
59	M	1	Active malignancy Renal insufficiency	(+)	(-)	> 72	D	10	gastrectomy	anastmotic leak
69	M	1	Liver cirrhosis Renal insufficiency	(+)	(-)	> 72	D	8	gastrectomy	anastmotic leak
67	F	1	Liver cirrhosis	(+)	NSAID	36	D	20	gastrectomy	liver failure
75	M	4	(-)	(+)	(-)	> 72	D	8	simple closure	anastmotic leak

* NSAID : nonsteroid antiinflammatory agent

** S : stomach. D : duodenum

*** GI bleeding : bleeding in the gastrointestinal tract

Table 2 The result of a therapeutic procedure in gastroduodenal ulcer*

Procedure	Number of patients		
	Gastric ulcer	Duodenal ulcer	Total
Simple closure	9(11%)	14(14%)	23(13%)
Simple closure & vagotomy	0	2(0)	2(0)
Gastrectomy	1(19%)	3(9%)	4(12%)
Total	2(16%)	6(8%)	9(10%)

* The mortality rate is in parentheses.

としては平均年齢で、生存群 50 歳に対し死亡群 71 歳， $p = 0.04$ 、術前 PS で、生存群 0.3 に対し死亡群 1.7 となり $p < 0.0001$ で有意差を認めた。術前に有していた合併症や常用薬では、糖尿病の有無，ステロイドまたは鎮痛剤常用の有無では有意差を認めなかったが、肝硬変合併の有/無で生存群 1 例/82 例に対し死亡群 2 例/7 例 $p = 0.001$ 、透析の有/無で生存群 0 例/83 例に対し死亡群 2 例/7 例 $p < 0.0001$ 、癌合併の有/無でも生存群 2 例/81 例に対し死亡群 2 例/7 例 $p = 0.006$ で有意差を認めた。合併した癌は、生存群では、乳癌の胸壁再発と同時性の大腸癌、死亡群では、肺癌の骨転移と膀胱癌の肝転移であった。発症から手術までの平均待機時間では生存群 10.5 時間に対し死亡群 36 時間 $p = 0.016$ 、潰瘍の穿孔最大径では生存群 8mm に対し死亡群 14mm $p = 0.001$ で有意差を認めた。術式別では、迷走神経切離群に死亡例を認めなかったものの、単純閉鎖、単純閉鎖 + 迷走神経切離および胃切除群間で有意差は認めなかった(Table 2, 3)。術後の合併症では術

後縫合不全の有/無では生存群 1 例/82 例に対し死亡群 5 例/4 例 $p < 0.0001$ 、術後消化管出血の有/無では生存群 1 例/82 例に対し死亡群 2 例/7 例 $p = 0.001$ で有意差を認めた。

以上の解析で有意差のある項目のうち肝硬変、透析中および癌合併を術前重篤合併症としてまとめ、術後縫合不全と消化管出血をまとめロジスティック回帰分析を行うと、術前因子としては術前重篤合併症、PS、穿孔径、手術待機時間の順にオッズ比が大きく、これらの因子が術後死亡の危険度を有意に高くする因子として選択された。また、術後因子である縫合不全/消化管出血の発生も術前重篤合併症について p 値が小さく有意差を持って危険因子として選択された(Table 4)。また、術後縫合不全/消化管出血の発生とその他の因子との関係の検討では死亡例の検討では有意差のなかった胃穿孔例で有意に術後縫合不全/消化管出血の発生を多く認めたが、その他の因子では平均年齢 $p = 0.0011$ 、PS $p = 0.0001$ 、透析の有無 $p < 0.0001$ 、癌合併の

Table 3 Patients Characteristics

Factors		Discharged alive n = 83	Died(ratio) n = 9	p value
Mean age(years)		71	50	0.0036
Sex	Male	62	5(7%)	0.2246
	Female	21	4(16%)	
Site of perforation	Stomach	21	4(16%)	0.2246
	Duodenum	62	5(7%)	
Performance status		0.3	1.7	<0.0001
Ulcer history	+	68	6(8%)	0.278
	-	15	3(6%)	
Specific illness				
	Diabetes			
	+	4	1(20%)	0.4346
	-	79	8(9%)	
Liver cirrhosis	+	1	2(33%)	0.0008
	-	82	7(8%)	
Active malignancy	+	2	2(50%)	0.0059
	-	81	7(8%)	
Renal insufficiency	+	0	2(100%)	<0.0001
	-	83	7(8%)	
Steroid/NSAID* use	+	10	3(23%)	0.08
	-	73	6(8%)	
Time from onset to operation		10.5	36	0.016
Diameter of perforation		8	14	0.001
Operative procedure				
1)Simple closure		20	3(13%)	1)2): 0.2359
2)Simple closure & Vagotomy		20	0	2)3): 0.1708
3)Gastrectomy		43	6(12%)	1)3): 0.9999
Postoperative complication				
Anastomotic leak	+	1	5(83%)	<0.0001
	-	82	4(5%)	
GI Bleeding**	+	1	2(67%)	0.0008
	-	82	7(8%)	
Infection	+	5	2(29%)	0.45
	-	78	7(8%)	

* NSAID : nonsteroid antiinflammatory agent

** GI bleeding : bleeding in the gastrointestinal tract

Table 4 Multivariate analysis(Logistic Regression Analysis)

Factors	ratio	p value
Age	0.245	0.6208
Time from onset to perforation	4.288	0.0384
Diameter of perforation	6.614	0.0101
Performance status	8.576	0.0034
Spesific illness	10.542	0.0012
Postoperative complication	9.783	0.0018

有無 p = 0.0059 , 手術までの時間 p = 0.0006 , 穿孔径 p = 0.0031 と有意差を認め、術後死亡例の検討とほぼ一致する結果となった(Table 5) . 術後縫合不全または消化管出血の発生は各術式間で有意差を認めなかったが、術後縫合不全は6例中5例で胃切除術が施行され、逆に消化管出血の2例はいずれも単純縫合例であり、術式により発生する合併症が異なっていた .

考 察

胃十二指腸潰瘍に対する手術例数はH2 ブロッカーの登場により急速に減少してきた . しかし、その後も穿孔、出血、狭窄などを合併する潰瘍の手術件数とし

Table 5 Factors contributing to complications

Factors		No complication n = 83	complication(ratio) n = 9	p value
Mean age(years)		50	74	0.0011
Sex	Male	61	6(9%)	0.6636
	Female	22	3(12%)	
Site of perforation	Stomach	20	5(20%)	0.0451
	Duodenum	63	4(6%)	
Performance status		0.3	1.7	<0.0001
Ulcer history	+	68	6(8%)	0.2756
	-	15	3(17%)	
Specific illness				
Diabetes	+	4	1(20%)	0.4216
	-	79	8(9%)	
Liver cirrhosis	+	2	1(33%)	0.165
	-	81	8(9%)	
Active malignancy	+	2	2(50%)	0.0059
	-	81	7(8%)	
Renal insufficiency	+	0	2(100%)	<0.0001
	-	83	7(8%)	
Steroid/NSAID* use	+	11	2(15%)	0.4656
	-	72	7(9%)	
Time from onset to operation		11	35	0.0006
Diameter of perforation		8	14	0.0031
Operative procedure				
1)Simple closure		19	4(17%)	1)2): 0.1110
2)Simple closure & Vagotomy		20	0	2)3): 0.3115
3)Gastrectomy		44	5(10%)	1)3): 0.4537

* NSAID : nonsteroid antiinflammatory agent

では、内視鏡的止血術の進歩による出血性潰瘍手術の減少を除けばそれほど変化していない¹⁾。また、当施設同様に他の施設における消化性潰瘍術後死亡例の検討でも全体の10%~18%の手術関連死亡を認めている²⁾⁻⁴⁾。

消化性潰瘍穿孔に対する治療は、1)原疾患である消化性潰瘍の治療、2)消化管の連続性の破綻である穿孔に対する治療、3)消化管内容の腹腔内逸脱による腹膜炎の治療の3つの組み合わせより成り立つが、治療法の選択には腹膜炎の状態が最も重要となる。穿孔の臨床経過をChalstreyは第1期(腹膜刺激期)、第2期(腹膜反応期)、第3期(細菌性腹膜炎期)に分類し2~6時間で第1期から第2期に移行し、12時間を以上経過すると第3期に移行し、通常穿孔後4~5日で死亡すると報告している⁵⁾。今回の我々の検討でも、穿孔径の大きさおよび手術待機時間の長さは、術後死亡の危険度を有意に増加させるとの結果であった。しかし、臨床的には発症からの時間経過にすべて左右される訳

だけではなく、周囲組織により被覆され限局性となり保存的に治癒できる症例も認められる一方で、腹腔内に流出した消化液による化学的刺激や細菌とその産物の刺激による各種サイトカインの過剰産生状態(SIRS)から早期にプレショック、ショックに至る症例も存在する^{6,7)}。このため個々の症例の細かい診察が必要である。

治療方針としては、胃管による減圧、抗潰瘍剤投与、抗生物質投与による保存的治療は、手術や麻酔を行わないというメリットがある。従来は開腹手術の困難な全身状態不良の患者に行われてきたが、近年積極的に保存的治療が行われるようになりその有用性が報告されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。しかし、症例によってその全身状態や経過が大きくことなることや、限局的とはいえ腹膜炎があり、禁食期間の長期化や膿瘍形成などの危険性などの報告もあり現時点での保存的療法の適応や安全性は充分確立されているとは言えない^{8,11)}。術式としては、一般に胃潰瘍の穿孔においては、広範囲胃切除術

を第1選択にし、十二指腸潰瘍では単純閉鎖術または迷走神経切離術の組み合わせや広範囲胃切除術が選択される¹¹⁾¹²⁾。今回の我々の検討では術式の違いによる術後死亡の危険率に有意差は認めなかったが、術式により発生する合併症が異なっていた。Tsugawa¹³⁾らの検討では胃潰瘍は広範囲胃切除術、十二指腸潰瘍では単純閉鎖術に迷走神経切離術を付加する術式が最も危険性が少ないと報告している。しかし、単純閉鎖術に迷走神経切離術を付加した手術よりも単純閉鎖術のみのほうが予後良好とする報告もあり¹⁴⁾、特に十二指腸潰瘍に関しては一定の見解は示されておらず今後の検討が必要であると言える。

各因子の検討では、術前に全身状態の低下している症例、すなわちPS低下例や肝硬変、腎不全による透析中の患者、癌などの重篤な術前合併症を持つ患者で術後死亡例が有意に増加する結果となった。これはHamby⁴⁾らの示した他疾患にて入院中であることが危険因子であるとの解析や、Boey⁶⁾らにより示された重篤な合併疾患の個数が重要であるとする結果と一致するものであると言える。さらに、高齢者や穿孔から手術までの時間が重要であるとする結果も他の報告と一致するものであった²⁾³⁾。これらの結果より術後死亡の危険率を上昇させる因子の重みについてロジスティック回帰分析をもちいた多変量解析では、術後因子を除くと術前重篤合併症、PS、穿孔径、手術待機時間の順にオッズ比が大きく、この順に術後死亡の危険度を有意に高くする因子として選択された。このことは、穿孔の大きさや、穿孔から手術までの時間といった消化管穿孔によって引き起こされる生体に対する侵襲の大きさに関する因子よりも、肝硬変、透析中または担癌状態といった重篤な合併症やPSの低下といった術前の患者状態を示す因子の方が統計学的には術後死亡により強く影響を及ぼす因子であると言える。これは、消化管穿孔によって侵襲を受ける患者自身の状態の把握がいかに重要であるかを示している。また、術後の縫合不全や消化管出血などの重篤な術後合併症が手術死亡を有意に増加させるという結果であったが、術後縫合不全および消化管出血の発生には術前合併症やPSなどのとの有意な関係を認めており、このことは術前の患者の状態や病態把握が術後重篤な合併症の発生を予防し、ひいては手術死亡の予防に非常に重要であると言える。しかしながら、これらの因子は患者が来院した時にはすでに存在しておりそれらを十分に把握することは重要であるがわれわれの努力で

その事実を変えることはできない。今回の検討で唯一われわれの努力によってその危険度を低下させることができる因子は手術待機時間のみであった。われわれが早期診断と迅速な手術につとめることの重要性を示している。

文 献

- 1) 田宮洋一, 畠山勝義: H. pylori 時代の消化性潰瘍の外科的治療. 外科治療 80:76-80, 1999
- 2) 赤木真治, 角重 信, 川口正晴ほか: 消化性潰瘍術後死亡例の検討. 広島医 48:993-995, 1995
- 3) 大橋広文, 三沢恵一, 古市信明ほか: H2 受容体拮抗剤時代, 消化性潰瘍緊急手術例, 非減少の一理由. 岐阜病年報 16:3-6, 1995
- 4) Hamby LS, Zweng TN, Strodel WE: Perforated gastric and duodenal ulcer; An analysis of prognostic factors. Am Surg 59:319-323, 1993
- 5) Chilstrey LJ: Perforated peptic ulcer. Edited by Schwartz SI, Ellis H. Maingot's abdominal operations. vol 1. 8th ed. Appleton-Century-Crofts, Connecticut, 1980, p775-795
- 6) Boey J, Choi SK, Poon et al: Risk stratification in perforated duodenal ulcers. A prospective validation of predictive factors. Ann Surg 205:22-26, 1987
- 7) 杉山 貢, 森脇義弘: 消化性潰瘍穿孔. 救急医 23:786-791, 1999
- 8) 山本俊郎, 杉山 貢: 胃および十二指腸潰瘍穿孔の診断と治療法の選択. 日腹部救急医学会誌 17:931-934, 1997
- 9) 大森浩明, 旭 博史, 井上義博ほか: 十二指腸潰瘍に対する保存的治療法の選択基準. 日腹部救急医学会誌 17:931-934, 1997
- 10) 能浦真吾, 中口和則, 古川順康ほか: 胃十二指腸潰瘍穿孔に対する保存的治療. 臨外 54:939-943, 1999
- 11) 大谷吉秀, 大上正裕, 久保田哲朗ほか: 胃・十二指腸潰瘍穿孔. 救急医 22:649-653, 1998
- 12) 長町幸雄: 消化性潰瘍治療法の変遷. 消化器科 15:297-303, 1992
- 13) Tsugawa K, Koyanaga N, hashizume et al: The therapeutic strategies in performing emergency surgery for gastroduodenal ulcer perforation in 130 patients over 70 years of age. Hepatogastroenterology 48:156-162, 2001
- 14) Guitierrez de Pena C, Marquez R, Fakh F et al: Simple closure or vagotomy and pyloroplasty for the treatment of a perforated duodenal ulcer: comparison of results. Dig Surg 17:225-228, 2000

Perforated Gastroduodenal Ulcer : An Analysis of Risk Factors Related to Operative Mortality

Ryuichiro Suto, Yutaka Kuroda*, Shigeki Nagayoshi, Mitsutaka Jinbo, Yasushi Kawazoe,
Yuji Ikeda, Sumihiko Nawata, Satoru Kurata, Kiyoshi Nakayasu and Kensuke Esato
Department of Surgery, Yamaguchi Prefecture Hospital
Kuroda Clinic*

Background : A perforation is a serious, potentially fatal complication of gastroduodenal ulcers. The incidence of perforated gastroduodenal ulcers has not decreased, although evidence shows a decrease in the surgery for gastroduodenal ulcers after an H2-receptor blocker is used. We studied risk factors related to operative mortality in perforated gastroduodenal ulcer patients. **Methodology :** From January 1983 to August 2001, 92 patients with perforated gastroduodenal ulcers underwent emergency surgery at our clinic. We studied ; performance status (PS) medical illness, preoperative risk factor, surgical procedure, and postoperative morbidity. **Results :** Factors correlating significantly with mortality were age ($p = 0.0036$) PS ($p < 0.0001$) perforation size ($p = 0.0008$) the time from onset to operation ($p = 0.016$) severe preoperative complication in either the liver ($p = 0.0008$) or kidney ($p < 0.0001$) and active malignancy ($p = 0.0059$) Mortality in patients with postoperative complications such as anastomotic leakage ($p < 0.0001$) or bleeding in the gastrointestinal tract ($p = 0.0008$) was significantly high. No significant correlation was seen between mortality and surgical procedure. Multivariate analysis indicated that a patient 's likelihood of death could be predicted using 5 variables : preoperative risk factor, postoperative anastomotic leakage/bleeding in the gastrointestinal tract, PS, perforation size, and the time from perforation to operation. A significant correlation was also seen between preoperative condition and postoperative anastomotic leakage/bleeding in the gastrointestinal tract. Patients outcome after operation for a perforated ulcer thus depends on preoperative condition of the patient and appears to be independent of surgical procedures.

Key words : gastroduodenal ulcer, perforation, mortality

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 1599 1604, 2002]

Reprint requests : Ryuichiro Suto Department of Surgery, Yamaguchi Prefecture Hospital
77 Osaki, Hofu, 747 8511 JAPAN
