

閉塞性黄疸に対する手術後に併発する

急性上部消化管出血

——発生助長因子に関する臨床的研究——

柴 徳 郎

信州大学医学部第1外科学教室
(指導: 林 四郎教授)

Clinical Study on the Precipitating Factors for the Development of Postoperative Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in Cases with Obstructive Jaundice

Norio SHIBA

Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. Shiro HAYASHI)

Studies on the precipitating factors for the development of postoperative acute upper gastrointestinal hemorrhage were carried out after 204 operations on 171 patients with icterus caused by obstruction of the biliary tract.

Acute upper gastrointestinal hemorrhage developed within 30 days after surgery on forty occasions after the 204 operations.

Three-quarters of these bleeding episodes occurred within the first week.

Acute gastrointestinal hemorrhage and also other grave postoperative complications such as hepatorenal syndrome, acute cholangitis, peritonitis and shock developed more frequently in cases with preoperative elevation of serum bilirubin over 10 mg/dl.

Incidences of acute gastrointestinal hemorrhage and the other grave postoperative complications were higher in cases without evident improvement of jaundice after surgery. The development of postoperative acute gastrointestinal hemorrhage was much more closely related to grave postoperative complications.

Relative increase in gastric acid secretion and adverse decrease in the concentration of gastric mucus were also observed in cases with severe jaundice.

In cases with postoperative acute upper gastrointestinal hemorrhage, the preoperative values of gastric acid secretion were increased compared with the values in cases without postoperative hemorrhage.

These findings might suggest that postoperative acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with obstructive jaundice was induced by various factors, including the severity of preoperative jaundice, the therapeutic results as to jaundice after biliary surgery and, especially, grave postoperative complications. The hemorrhages probably occurred in a situation involving an imbalance between the relatively increased gastric acid secretion and the reduced concentration of mucus in the gastric juice. *Shinshu Med. J.*, 36: 107-123, 1988

(Received for publication May 11, 1987)

Key words: obstructive jaundice, acute upper gastrointestinal bleeding, gastric acid secretion, gastric mucus, postoperative complication

閉塞性黄疸, 急性上部消化管出血, 胃酸分泌, 胃粘液, 術後合併症

I はじめに

閉塞性黄疸に対する手術後には, 消化管出血, 腎不全, 腹腔内感染など重症合併症の発生頻度が高く, 手術成績に多大の影響を与える¹⁾²⁾。これらの合併症の中でも, 胃・十二指腸の急性粘膜障害に由来する上部消化管出血は重篤であり, 閉塞性黄疸症例の治療成績を向上させるためには, その発生機序を明らかにし, 適切な治療方針を樹立することが必要である。

閉塞性黄疸時の急性潰瘍の発生に関連した研究は, すでに1930年前後の Berg と Jobling³⁾ や Bollman と Mann⁴⁾ による総胆管結紮黄疸犬の潰瘍発生実験があげられる。わが国でも, 玉熊ら⁵⁾ による24例の閉塞性黄疸例における術後消化管出血例の報告以来, 次第に注目されるようになった。閉塞性黄疸の術後上部消化管出血の発生要因としては, 十二指腸内への胆汁排泄の欠如⁶⁾, 胃酸分泌亢進⁷⁾, 胃液・胃粘膜のムコ物質の変化⁸⁾⁹⁾, 胃粘膜の血流や代謝障害¹⁰⁾¹¹⁾, 胃粘膜関門の破綻¹¹⁾など, 胃自体の局所的因子に加えて, 黄疸の程度¹²⁾¹³⁾, 術後合併症¹⁴⁾¹⁵⁾ など臨床を背景にした全身的因子があげられている。これらの因子のなかで, 胃の局所的因子については研究者によりさまざまな主張があり, 今日でも統一の見解に達していない。また, その他の臨床上的諸因子については消化管出血との単一な関係を求めた報告が多い。そこで筆者は閉塞性黄疸に伴う胃・十二指腸の急性粘膜傷害による消化管出血の発生機序を明らかにするため, 臨床例を対象にして胃分泌のほか, 術前黄疸の程度, 術後黄疸の推移, 術後合併症など消化管出血の発生を助長する可能性がある複数の臨床的背景因子に関連させて検討した。

II 対象と方法

A 対 象

昭和42年から昭和57年の16年間に信州大学第1外科に入院した血清ビリルビン値 2.0 mg/dl 以上の閉塞性黄疸171例を対象とした。この171例の原因疾患は表1のように, 肝癌20例(肝細胞癌16例, 胆管細胞癌4例), 胆管癌46例, 胆嚢癌12例, 脾癌53例, 胃癌の肝

表1 対 象

肝	癌	20例	134例	
胆	管	癌		46例
胆	嚢	癌		12例
脾		癌		53例
胃癌	肝門部転移	2例		
肝門部	神経鞘腫	1例	37例	
胆	石	症		26例
その他の良性疾患		11例		
			計 171例	
年齢25歳から82歳				
平均58.3±12.1歳				

門部転移2例, 肝門部悪性神経鞘腫1例, 計134例の悪性疾患例と胆石症26例, その他の良性疾患11例, 計37例の良性疾患例で, 年齢分布は25歳から82歳にわたり, 平均58歳である。

これらの症例に経皮経肝胆管ドレナージ(以下PTCDと略す), 胆嚢外瘻造設, 総胆管外瘻造設, 総胆管・消化管吻合, 病巣切除, 胆管再建術などを行った(これらの手術をまとめて以下減黄術と略す)。その内訳は, PTCDのみ施行例20例, PTCD後, 胆道変更術あるいは胆管外瘻造設術施行例9例(うち1例に同手術が2回施行されている), PTCD後, 根治的手術施行例5例, 胆管外瘻造設術後, 姑息的黄疸軽減手術施行例12例, 胆管外瘻造設後, 根治的手術施行例6例, 姑息的黄疸軽減手術のみ施行例89例, 根治的手術のみ施行例30例である。なお手術回数を求める際, PTCDを試みたが, 胆管ドレナージの効果を示さなかった7例については, PTCDの実施日より3日以内に開腹下減黄術が実施されているので, これらは開腹下の減黄術施行例として取り扱った。その結果, 閉塞性黄疸症例171例のうち手術が1回のみの症例は139例で, 残りの32例には手術が複数回(31例には2回, 1例には3回の手術)実施されており, 総手術回数は204回であった。以下の検討は手術前後について行ったので, 204手術例を対象とした。手術の実施時期は黄疸発症時から第1回目の手術までの黄疸持続期間が1カ月未満76例, 1カ月以上2カ月未満73例, 2カ月以上45例,

発症時期が判然としない症例10例であった。1回目の手術と2回目以後の手術が実施された間隔は全例1週間以上であり、1カ月以内に2回目の手術が実施された症例は10例で、最短15日、最長101日、平均37日であった。

この204手術例を術前の血清ビリルビン値（複数回の各種減黄術が実施された症例では各減黄術直前に測定した血清ビリルビン値を指す）が10 mg/dl以上の高度黄疸群、9.9～5.0 mg/dlの中等度黄疸群、4.9～2.0 mg/dlの軽度黄疸群の3群に分けた。各群における減黄術の効果を判定する基準として、減黄術後の血清ビリルビン値の平均的低下曲線から判断して、減黄術後第7病日までに認められた血清ビリルビン値の低下の程度が高度黄疸群では3 mg/dl以上、中等度黄疸群では1.3 mg/dl以上、軽度黄疸群では0.5 mg/dl以上であった症例を黄疸軽快例とみなした。他方いずれの群でも、減黄術後に血清ビリルビン値が術前値よりもむしろ上昇した例を増悪例、あるいは上述した基準に達しないビリルビン値の低下例を不変例とした。

これらの基準により分類した対象例のそれぞれについて、閉塞性黄疸の術後消化管出血の誘発に関すると考えられる要因を、術後消化管出血が多発する術後第7病日までの期間について求めた。なお、消化管出血の発生率および発生要因の検討の際、術後第7病日までの死亡例14例、および第8病日以後、第30病日までの死亡例18例もそれぞれの検討対象に含めた。また、複数回の手術例において、初回手術後に出血があり、第2回目の手術後にも出血があった場合にはその都度出血発生例として取り扱った。

ここで対象にした上部消化管出血とは、血性の嘔吐、経鼻的に挿入した胃チューブからの血液排出に対して400 ml以上の輸血を必要とした場合、あるいは内視鏡検査で、胃・十二指腸粘膜病変とともに顕性出血が認められた場合を指している。この基準が消化管粘膜の病変をどの程度的確に表現しているかを知るために、消化管出血が発生した症例について、剖検により、胃・十二指腸粘膜の病変を検索した。その成績は表2のように、減黄術後1カ月以内に消化管出血を伴った後、数日以内に死亡した症例においては、胃・十二指腸粘膜病変の合併頻度は12剖検例中10例（83%）であった。これに対して、消化管出血がなかった症例の剖検で確認された胃・十二指腸粘膜病変の合併頻度は14剖検例中4例（29%）であり、胃・十二指腸粘膜病変の発生頻度は前者に明らかに高率であった（ $p<0.01$ ）。この中には死亡直前の死戦期に発生したものも一部含まれていると考えられるが、前述した基準による消化管出血の場合、急性潰瘍ないしびらんが存在、あるいは慢性潰瘍が増悪した症例が多く、高率に粘膜病変を伴っていると判断できよう。

今回対象にした症例中、術前に吐血歴があった症例は2例のみで、そのうち1例は術後も吐血し、剖検で慢性胃潰瘍が確認された。

一方、術前に胃潰瘍の併存が確認された2例では減黄術と胃切除術が行われ、術後出血はなかった。

さらに、出血が確認された時点では緊急内視鏡検査が施行された症例は3例にすぎないが、1例に急性十二指腸潰瘍、他の2例に多発性胃びらんが確認されている。このように剖検および内視鏡所見から出血に関

表2 閉塞性黄疸の剖検例における消化管粘膜病変

		剖検26例	
消化管出血あり	12例		
急性胃潰瘍	3例*	ULII ULIII	10例 (83%)
胃びらん	5例		
急性十二指腸潰瘍	1例*	ULIII	
慢性胃潰瘍	2例	ULIII	
潰瘍なし	2例		
消化管出血なし	14例		
急性胃潰瘍	0例		4例 (29%)
胃びらん	3例		
慢性胃潰瘍	1例	ULIV	
潰瘍なし	10例		

*：重複例

する前述の基準で胃・十二指腸の急性粘膜病変の発生をかなりの確に判定できるといえる。

閉塞性黄疸症例の胃分泌能について、基礎分泌および pentagastrin 6 μ g/kg 筋注による刺激分泌下の胃酸分泌量、胃液内ペプシン分泌量、胃液中の中性糖量を高度黄疸例の減黄術前後で比較し、さらに対照とした健康成人5例の測定値とも比較した。

B 測定方法

1 血中ガストリン値

早朝空腹時に採血・分離した血清について DAIN-ABOT gastrin RIAKIT を使用して血中ガストリン

値を求めた。

2 胃酸度、ペプシン、胃液粘液成分の測定

基礎分泌状態下の30分間と pentagastrin 6 μ g/kg 筋注による刺激分泌状態下の60分間にわたり、経鼻的に挿入した胃チューブを介して、10分ごとに用手的吸引法で胃液をできるだけ完全に採取し、氷水中に浸した胃液採取用試験管に集めて、10分間に分泌された胃液量を計量した。採取した胃液を4℃、3,000 r.p.m.の条件下で、10分間遠沈し、可視粘液を除去した胃液について Töpfer-Michaelis 法により遊離酸度を求め、また日本消化器病学会胃液測定検討委員会の方法¹⁶⁾

表3 術前黄疸の程度と各種術後合併症の発生頻度

術前 黄疸の程度 術後合併症	軽度黄疸群 48例 (%)	中等度黄疸群 33例 (%)	高度黄疸群 123例 (%)	204例 計 (%)
消化管出血	5例 (10) 3例 (6)	5例 (15) 3例 (9)	30例* (24) 24例** (20)	40例 (20) 30例 (15)
肝腎症候群	6例 (13) 2例 (4)	3例 (9) 2例 (6)	19例 (15) 14例 (11)	28例 (14) 18例 (9)
ショック	3例 (6) 3例 (6)	4例 (12) 2例 (6)	18例 (15) 12例 (10)	25例 (12) 17例 (8)
急性胆管炎	1例 (2) 0例	2例 (6) 1例 (3)	17例 (14) 10例 (8)	20例 (10) 11例 (5)
急性腹膜炎	2例 (4) 1例 (2)	2例 (6) 2例 (6)	8例 (7) 8例 (7)	12例 (6) 11例 (5)
急性脾炎	1例 (2) 1例 (2)		4例 (3) 4例 (3)	5例 (3) 5例 (3)
縫合不全	1例 (2) 0例	2例 (6) 1例 (3)	3例 (2) 3例 (2)	6例 (3) 4例 (2)
腹腔内出血		3例 (9) 3例 (9)	5例 (4) 5例 (4)	8例 (4) 8例 (4)
胆道出血			1例 (1) 1例 (1)	1例 (1) 1例 (1)
創合併症	2例 (4) 1例 (2)		2例 (2) 2例 (2)	4例 (2) 3例 (2)
出血傾向			3例 (2) 3例 (2)	3例 (2) 3例 (2)
肺炎	1例 (2) 1例 (2)		6例 (5) 6例 (5)	7例 (3) 7例 (3)
その他	2例 (4) 1例 (3)	2例 (6) 1例 (3)	1例 (1) 1例 (1)	5例 (3) 3例 (2)

多発合併症例については各合併症ごとに算出した。

各合併症 { 上段：術後1ヵ月以内発生数
下段：術後第1週以内発生数

(* P<0.01, ** P<0.05)

に準じてペプシン活性値を求めた。胃液粘液成分については、中性糖を Honda ら¹⁷⁾、林ら¹⁸⁾の方法に従って抽出し、phenol 硫酸法¹⁹⁾で測定したのち、標準物質 glucose に換算した中性糖の濃度を求めた。なお各検討項目で得られた成績について、平均値±標準偏差を求め、測定値間の差については t 検定により有意差の有無を求めた。

III 成 績

A 術前の黄疸の程度別に求めた各種術後合併症の発生頻度

閉塞性黄疸症例の術後には各種の合併症が同一例で発生することが多いが、それぞれの合併症の発生数を求めると、表3のように術後1カ月以内では、前述した基準に合致した上部消化管出血の発生が対象とした204例中40例(20%)と最も多かった。ついで肝腎症候群、ショック、急性胆管炎、急性腹膜炎の順となる。吻合部縫合不全は6例に発生し、そのうち1例が胃空腸吻合部の縫合不全であったが、消化管出血は認められなかった。また術後第7病日までの期間においても、各種術後合併症の発生頻度の順位は術後1カ月以内と同様であり、消化管出血が最も多く、204例中30例(15%)に発生していた。このような全般的に発生率の高い重篤な合併症はとくに術前血清ビリルビン値10mg/dl以上の高度黄疸群でより高頻度に発生する傾向が認められた。

減黄術後の合併症として最も発生頻度の高い、上部消化管出血について、術前の黄疸の程度別に術後1カ月以内に認められた消化管出血の頻度を求めると、術前黄疸が高度なほど、術後消化管出血の出現頻度が高

く、とくに高度黄疸群では軽度黄疸群に比べて消化管出血の出現頻度が明らかに高かった($p<0.01$)。また術後第7病日までの期間に発生した消化管出血の頻度についても同様の傾向が認められた。

術後消化管出血例40例の出血の発生時期は術後第1週に30例、第2週に4例、第3・4週に6例であった。術後第7病日までの消化管出血の発生率が204例中30例(15%)であるのに対して、術後第8病日から第30病日までの出血発生率は術後第7病日までの死亡例14例および術後第7病日までに出血し、その後も継続して出血していた11例の計25例を除いた残り179例中10例(6%)であり、術後第7病日までの期間の消化管出血の発生頻度は術後第8病日以後第30病日までのそれより有意に高かった($p<0.01$)。このように術後消化管出血の発生が明らかに多い術後第7病日までの期間に限定して本合併症の発生要因を検討した。

B 年齢・術前黄疸持続期間・術式別にみた消化管出血の発生頻度

上部消化管出血の年齢別発生頻度は49歳以下では44例中7例(16%)、50歳以上69歳まででは123例中18例(15%)、70歳以上では37例中5例(14%)であり、いずれの年齢層間にも差は認められなかった。

術前黄疸持続期間については表4のように黄疸の発症時期が判然としない10例を除く、194例のうち、1カ月未満の76例中8例(11%)、1カ月以上、2カ月未満の73例中17例(23%)、2カ月以上の45例中5例(11%)に術後消化管出血が発生しており、1カ月以上、2カ月未満の消化管出血発生頻度は1カ月未満例の値に比べて有意に高かった($p<0.01$)。しかし、2カ月以上例の発生頻度は他の2群との間に差は認めら

表4 術前黄疸持続期間と術後消化管出血の発生頻度
——術後第7病日まで——

術前 黄疸の程度	術前黄疸持続 期間	1 カ 月 未 満	1 カ月以上2 カ月未満	2 カ 月 以 上
高 度 黄 疸 群		7 例/58例 (12%)	14 [*] 例/49例 (29%)	3 例/14例 (21%)
中 等 度 黄 疸 群		0 例/9 例 (0%)	2 例/7 例 (29%)	1 例/15例 (7%)
軽 度 黄 疸 群		1 例/9 例 (11%)	1 例/17例 (6%)	1 例/16例 (6%)
計		8 例/76例 (11%)	17 [*] 例/73例 (23%)	5 例/45例 (11%)

分母は各群の総数、分子は出血例、() 内出血の発生頻度 * $P<0.01$
発黄時期の判然としない10例を除外

れなかった。

術前の黄疸の程度を加味して検討すると、高度黄疸群において、術前黄疸持続期間が1カ月以上、2カ月未満例の消化管出血発生頻度は1カ月未満例の値に比べて有意に高かった ($p<0.01$)。しかし中等度・軽度黄疸群では術前黄疸持続期間と消化管出血発生頻度との間に相関は認められなかった。

術式別に検討した消化管出血は臍頭十二指腸切除術後では10例中2例 (20%) に、胆嚢あるいは胆管外瘻術後では85例中17例 (20%) に認められ、消化管出血の発生頻度は両群で同率であった。また、胆管結石除去術・Tチューブドレナージ後は26例中1例 (4%) に、あるいはPTCD後は34例中1例 (3%) に消化管出血が認められたにすぎず、消化管出血発生頻度は低かった。

C 減黄術後第7病日までの黄疸の推移と消化管出血の発生頻度

減黄術後第7病日までの期間における血清ビリルビン値の低下の程度が高度黄疸群では最高 35.3 mg/dl, 最低 3.0 mg/dl, 平均 10.9 mg/dl, 中等度黄疸群では最高 7.2 mg/dl, 最低 1.3 mg/dl, 平均 5.9 mg/dl, 軽度黄疸群では最高 2.8 mg/dl, 最低 0.5 mg/dl, 平均 2.3 mg/dl であった黄疸軽快例と術後黄疸の軽快

表5 減黄術後の黄疸の推移と消化管出血の発生頻度——術後第7病日まで——

術前黄疸の程度	術後黄疸の推移		
	軽	快	増悪・不変
高度黄疸群	8例 / 75例 (11%)	16例* / 48例 (33%)	**
中等度黄疸群	1例 / 23例 (4%)	2例 / 10例 (20%)	
軽度黄疸群	1例 / 29例 (3%)	2例 / 19例 (11%)	
計	10例 / 127例 (8%)	20例* / 77例 (26%)	

分母は各群の総数、分子は出血例、() 内は出血の発生頻度

軽 快：術前の血清ビリルビン値にくらべて高度黄疸群 3 mg/dl 以上、中等度黄疸群 1.3 mg/dl 以上、軽度黄疸群 0.5 mg/dl 以上の低下

増悪・不変：術前の血清ビリルビン値より上昇あるいは上述の基準に達しないビリルビン値の低下

* $P<0.01$, ** $P<0.05$

が得られなかった増悪あるいは不変例の2群に分けて、消化管出血の発生頻度を検討すると、表5のように、黄疸増悪あるいは不変例の消化管出血の発生率は軽快例のそれに比べて明らかに高率であった ($p<0.01$)。また術前の黄疸の程度別による検討でも、高度・中等度・軽度黄疸の各群の黄疸増悪あるいは不変例における術後消化管出血の発生頻度はそれぞれの黄疸軽快例に比べて高く、とくに高度黄疸群において、黄疸増悪あるいは不変例と軽快例の消化管出血発生頻度の間に有意の差が認められた ($p<0.01$)。

さらに黄疸増悪あるいは不変例において、高度黄疸群と軽度黄疸群との間にも消化管出血発生頻度に有意の差が認められた ($p<0.05$)。

D 術前黄疸の程度、術後黄疸の推移と消化管出血以外の術後合併症の発生頻度

術後第7病日までの消化管出血以外の術後合併症 (肝腎症候群、ショック、急性胆管炎、腹膜炎など) の発生頻度を黄疸症例全体について検討すると、表6の最下段のように、術後黄疸軽快例に比べて術後黄疸増悪あるいは不変例で有意に高かった ($p<0.05$)。

また高度・中等度・軽度黄疸の各群ごとに検討しても、術後合併症の発生頻度は黄疸軽快例に比べて黄疸増悪あるいは不変例で高かった。この傾向は高度あるいは中等度黄疸群において、とくに著明であった (いずれも $p<0.01$)。一方、術後黄疸の推移から術後合併症の発生頻度を比較すると、黄疸軽快例では術後合

表6 術前黄疸の程度、術後黄疸の推移と消化管出血以外の術後合併症の発生頻度——術後第7病日まで——

術前黄疸の程度	術後黄疸の推移		
	軽	快	増悪・不変
高度黄疸群	5例 / 75例 (7%)	27例* / 48例 (56%)	**
中等度黄疸群	2例 / 23例 (9%)	6例* / 10例 (60%)	
軽度黄疸群	1例 / 29例 (3%)	4例 / 19例 (21%)	
計	8例 / 127例 (6%)	37例** / 77例 (48%)	

分母は各群の総数、分子は術後合併症発生例、() 内は術後合併症発生頻度

黄疸の推移の判定基準：表5と同じ

* $P<0.01$, ** $P<0.05$

併症の発生率に術前の黄疸の程度は影響していないが、術後黄疸増悪あるいは不変例では高度黄疸群と中等度黄疸群におけるそれぞれの合併症の発生頻度は軽度黄疸群における発生頻度に比べて有意に高かった（いずれも $p < 0.05$ ）。以上の成績を総合すると、消化管出血以外の術後合併症も黄疸除去を目的とした手術により除黄疸効果が得られない場合、とくに術前血清ビリルビン値 5 mg/dl 以上の高度あるいは中等度黄疸例で出現しやすいことがわかる。

E 上部消化管出血と他の術後合併症との関係

1 消化管出血以外の術後合併症の有無と消化管出血の発生頻度

術後消化管出血が発症する以前にすでに発生した術後消化管出血以外の合併症（以下本稿では術後合併症と略す）の有無、術前の黄疸の程度および術後黄疸の推移から、それぞれの群における術後第7病日までの期間の消化管出血の発生頻度を求めた。その結果、表7のように、術後黄疸増悪あるいは不変例77例のなかで、合併症を発生した37例のうち17例（46%）が消化

管出血を発生しており、合併症が発生しなかった40例では、消化管出血が3例（8%）に発生しているにすぎず、術後合併症が発生した群における消化管出血の発生率が明らかに高かった（ $p < 0.01$ ）。

また黄疸軽減効果が得られた黄疸軽快例127例のうちでも、合併症が発生した8例のうち4例（50%）に消化管出血が認められたのに対して、合併症が発生しなかった119例における消化管出血の発生は6例（5%）であり、合併症発生例における消化管出血の発生率は明らかに高かった（ $p < 0.01$ ）。

術前の黄疸の程度を加味して各群で同様の検討をすると、高度黄疸群における術後黄疸増悪あるいは不変例と黄疸軽快例のいずれでも、術後合併症発生例では合併症非発生例に比べて消化管出血の発生頻度が有意に高かった（ $p < 0.01$, $p < 0.02$ ）。しかし合併症発生例と合併症非発生例のそれぞれにおける術後黄疸増悪あるいは不変例の中の各群間および術後黄疸軽快例の中の各群間には消化管出血の発生率に有意な差がなかった。このように術後第7病日までの期間に術後合併症を発生しなかった症例でも、消化管出血の発生が低率ながら認められ、麻酔や手術による直接的な影響で消化管出血が発生する可能性もあるが、重篤な術後合併症が出現すると、黄疸軽減効果の有無にかかわらず、出血の発生頻度は著しく増えることが示された。

2 術後の各種合併症と消化管出血

減黄術後第7病日までに発生する頻度の高い術後合併症、すなわち肝腎症候群、急性胆管炎、腹膜炎、ショックなど、個々の合併症と上部消化管出血の関係をみると、図1に示すように、消化管出血は肝腎症候群では、術後黄疸増悪あるいは不変例の17例中8例に、黄疸軽快例1例中1例、計18例中9例（50%）、急性胆管炎では、前者の8例中6例、後者の3例中1例、計11例中7例（64%）に、腹膜炎では、前者の9例中6例、後者の2例中1例、計11例中7例（64%）に、ショック症状（出血後ショック症状を生じた4例を除く）では前者の12例中8例、後者の1例中1例、計13例中9例（69%）に認められ、これらの重篤な術後合併症を発生した時の消化管出血の発生率はいずれも高かった。

同一症例で複数の術後合併症が発生することもあるので、この合併症の数別に消化管出血の発生頻度を求めると、図2のように、術後第7病日までの期間に黄疸軽減効果が得られなかった黄疸増悪あるいは不変例においては重複して発生した合併症の種類が多いほど、

表7 術後合併症の有無と消化管出血の発生頻度
——術後7病日まで——

	術前黄疸の程度	術 後 合 併 症	
		あ り	な し
術後黄疸の推移	高度黄疸群	14例／27例(52%)	2例 [*] ／21例(11%)
	中等度黄疸群	1例／6例(17%)	1例／4例(25%)
	軽度黄疸群	2例／4例(50%)	0例／15例(0%)
	小 計	17例／37例(46%)	3例 [*] ／40例(8%)
	高度黄疸群	3例／5例(60%)	5例 ^{**} ／70例(7%)
軽	中等度黄疸群	1例／2例(50%)	0例／21例(0%)
	軽度黄疸群	0例／1例(0%)	1例／28例(8%)
	小 計	4例／8例(50%)	6例 [*] ／119例(5%)
計		21例／45例(47%)	9例 [*] ／159例(6%)

分母は各群の総数、分子は出血例、()内は出血の発生頻度
* $P < 0.01$, ** $P < 0.02$

[illegible]

図1 各種術後合併症と消化管出血——術後第7病日まで——
多発合併症例については各合併症ごとに出血の有無を記載した。

●消化管出血例 ○非出血例

減黄術後黄疸増悪 あるいは不変例	合併症数	減黄術後黄疸輕快例
* ○ ● ● ● ● *	4	
* ○ ● ● ● ● *	3	●
○ * ○ ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	2	● ● ● ○
○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ● ● ● ● ● ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	1	● ● ○ ○ ○
● 3例 ○ 37例	0	● 6例 ○ 113例

●出血例 } *ショックの合併例
○非出血例

消化管出血の発生頻度は高く、とくに4種の合併症発生例と3種の合併症発生例の消化管出血発生頻度は単数の合併症発生例のそれよりも有意に高かった（前者； $P<0.02$ ，後者； $P<0.05$ ）。なお消化管出血以外の原因によりショック症状を併発した13症例について、同様の分析を行うと、図2の中で*印を付けた症例のように、術後黄疸の増悪あるいは不変例においては同一症例で発生する術後合併症の種類が多いと、ショック症状の発現頻度も増加した。また、術後黄疸軽快例においても、対象となる症例数こそ少ないが、同様な傾向が認められた。

さらに、このように術後合併症に伴って出現するショック症状が消化管出血の発生に及ぼす影響を検討

すると、表8のように、全対象例204例中減黄術後第7病日までの期間に合併症が発生した症例は45例で、このうち消化管出血以外の原因でショック症状が出現した13例中ショック症状の出現後5時間以上経過したから顕性の消化管出血が発生したものは9例(69%)であった。これに対して、合併症があってもショック症状が出現しなかった32例では12例(38%)に消化管出血が発生したのみで、術後合併症発生例の中でも、ショック症状に続発する消化管出血の発生頻度はショック症状を伴わない症例のそれよりも有意に高率であった($p<0.05$)。一方、術後合併症が発生しなかった159例については9例(6%)に消化管出血が発生したにすぎず、その消化管出血発生率は術後合併症発生例におけるショック症状の有無による2群のいずれよりも有意に低率であった(いずれも $p<0.01$)。さらに術後黄疸の推移を加味して消化管出血の発生頻度を比較すると、術後黄疸増悪あるいは不変例において、術後合併症発生例のショック症状を伴った例では合併症のなかった例に比べて消化管出血頻度は有意に高かった($p<0.01$)。このように閉塞性黄疸の術後消化管出血の発生にショック症状の合併が関与していることがうかがわれた。

F 術後消化管出血を引き起こす因子

これまでの項であげた因子のうち、術後消化管出血を助長する可能性が高いと考えられる術前黄疸の程度、術後黄疸の推移、術後合併症の有無を表9のように総合して消化管出血の発生頻度を比較した。減黄術後第7病日までの期間における消化管出血の発生頻度が有

閉塞性黄疸に対する手術後に併発する急性上部消化管出血

表8 ショック症状出現の消化管出血発生への影響——術後第7病日まで——

		術 後 黄 疸 の 推 移		計
		増 悪・不 変	軽 快	
合併症あり	ショックあり	8例/12例 (67%)	1例/ 1例 (100%)	9例/ 13例 (69%)
	ショックなし	9例/25例 (36%) *	3例/ 7例 (43%)	12例/ 32例 (38%) **
合併症なし		3例/40例 (8%) *	6例/119例 (5%)	9例/159例 (6%) *

分母は各群の総数, 分子は出血例, ()内は出血の発生頻度

*: $P < 0.01$ **: $P < 0.05$

表9 術後消化管出血を引き起こす因子——術後第7病日まで——

術前黄疸の程度	術後黄疸の推移	術 後 合併症	術後消化管出血の発生頻度
高度黄疸群	軽 快	あり	3例/ 5例 (60%) **
		なし	5例/70例 (7%) ***
	増悪・不変	あり	14例/27例 (52%) ***
		なし	2例/21例 (11%) ***
中等度黄疸群	軽 快	あり	1例/ 2例
		なし	0例/21例 (0%)
	増悪・不変	あり	1例/ 6例 (17%)
		なし	1例/ 4例
軽度黄疸群	軽 快	あり	0例/ 1例
		なし	1例/28例 (8%)
	増悪・不変	あり	2例/ 4例
		なし	0例/15例 (0%)

分母は各群の総数, 分子は出血例, ()内は出血の発生頻度

** $P < 0.02$, *** $P < 0.05$

表10 高度黄疸例の胃分泌能

	基 礎 分 泌 下 Mean±S.D.			刺 激 分 泌 下 Mean±S.D.		
	胃 酸 量 mEq/30分	ペプシン量 mg tyrosine /30分	中 性 糖 量 mg glucose /30分	胃 酸 量 mEq/1時間	ペプシン量 mg tyrosine /1時間	中 性 糖 量 mg glucose /1時間
高度黄疸例 (血清ビリルビン値 10 mg/dl 以上)	0.46±0.74 (n=10)	16.97±16.93 (n=7)	1.20±0.39 (n=7)	7.53±5.10 (n=10)	94.02±55.60 (n=7)	5.08±3.49 (n=7)
健康成人	0.36±0.53 (n=5)	15.44±7.67 (n=5)	5.83±2.05 [*] (n=5)	10.63±4.59 (n=5)	79.94±22.38 (n=5)	12.14±2.12 [*] (n=5)

* $P < 0.01$

意に高い群は高度黄疸群に限定される。高度黄疸群の術後合併症発生例では、黄疸軽快例の5例中3例(60%)、黄疸増悪あるいは不変例の27例中14例(52%)に消化管出血が発生しているのに対して、術後合併症非発生例では消化管出血の発生は前者の70例中5例(7%)、後者の21例中2例(11%)であり、術後合併症発生例における消化管出血の発生率が有意に高かった。また、術後合併症が発生した場合の消化管出血発生率に術後黄疸の推移による影響は認められなかった。

なおこのように3因子についての組み分けを行った今回の検討では、高度、中等度、軽度黄疸群のいずれにおいても、術後黄疸軽減効果があり、術後合併症がなかった群で消化管出血の発生率は低かったが、黄疸軽減効果がなく、術後合併症が発生した群で、出血の発生率は一般に高い傾向が全体として認められ、この3つの因子のいずれも出血の発生に関連することがう

かがわれた。しかし高度黄疸群以外では、細分された群の対象になる症例数も少なく、各群間の発生率の差は有意でなかった。

G 胃分泌能の術後上部消化管出血に及ぼす影響

表10のように血清ビリルビン 10 mg/dl 以上の高度黄疸症例の基礎分泌と刺激分泌における胃酸分泌量は健康成人女性5人の Volunteer (22歳から23歳、平均年齢22.8歳)で得られたそれぞれの値と比べていずれも差がなかった。胃液中へのペプシン分泌量も基礎分泌、刺激分泌のいずれの条件下でも、閉塞性高度黄疸症例と健康成人の間に差が認められなかった。しかし黄疸症例における基礎分泌、刺激分泌の胃液中の中性糖量は健康成人におけるそれぞれの値と比べて明らかに低値であった(いずれも $P < 0.01$)。

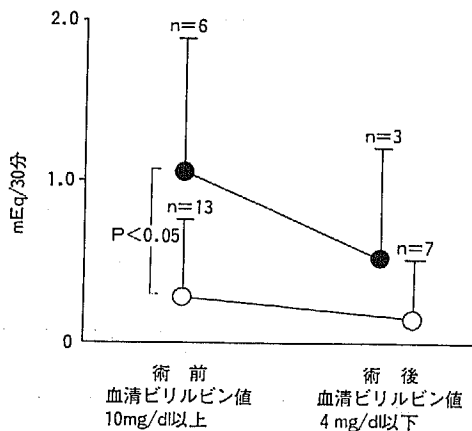
つぎに表11のように術前血清ビリルビン値 10 mg/dl 以上の高度黄疸例について、減黄術前後の測定値を比較すると、減黄術前には、胃酸量は基礎分泌で0.46

表11 高度黄疸例の減黄術前後の胃分泌能

	基礎分泌下 Mean±S.D.			刺激分泌下 Mean±S.D.		
	胃酸量 mEq/30分	ペプシン量 mg tyrosine /30分	中性糖量 mg glucose /30分	胃酸量 mEq/1時間	ペプシン量 mg tyrosine /1時間	中性糖量 mg glucose /1時間
減黄術前 (血清ビリルビン値 10 mg/dl 以上)	0.46±0.74 (n=10)	16.97±16.93 (n=7)	1.20±0.39 (n=7)	7.53±5.10 (n=10)	94.02±55.60 (n=7)	5.08±3.49 (n=7)
減黄術後 (血清ビリルビン値 4 mg/dl 以下)	0.29±0.53 (n=10)	26.91±53.35 (n=7)	2.84±0.98 [*] (n=7)	6.91±6.17 (n=10)	84.28±66.07 (n=7)	8.14±5.29 (n=7)

* $P < 0.01$

基礎酸分泌量



最高酸分泌量

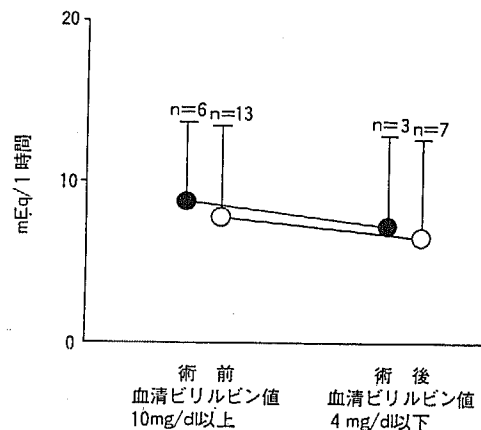


図3 高度黄疸例における術後消化管出血と胃酸分泌量

●術後消化管出血発生例 ○術後消化管出血発生例

± 0.74 mEq/30 分 ($n=10$), 刺激分泌で 7.53 ± 5.10 mEq/1 時間 ($n=10$) であるのに対して, 血清ビリルビン値が 4 mg/dl 以下に軽減した減黄術後 4 週前後の時点においては基礎分泌と刺激分泌の胃酸量はそれぞれ 0.29 ± 0.53 mEq/30 分, 6.91 ± 6.17 mEq/1 時間で, 基礎分泌の胃酸量は減黄術後減少傾向を示した。胃液ペプシン分泌量は基礎分泌と刺激分泌のいずれにおいても減黄術前後で有意差は認められなかった。一方, 胃液中性糖量は減黄術前には基礎分泌で 1.20 ± 0.39 mg glucose/30 分, 刺激分泌で 5.08 ± 3.49 mg glucose/1 時間であり, 減黄術後はそれぞれ 2.84 ± 0.98 mg glucose/30 分, 8.14 ± 5.29 mg glucose/1 時間 ($n=7$) となり, とくに減黄術後は基礎分泌における中性糖量は有意に増加した ($P < 0.01$)。

つぎに, 高度黄疸例について術後消化管出血の有無と減黄術前後の胃酸分泌量との関係を求めると, 図 3 のように, 術後消化管出血例の基礎酸分泌量は減黄術前後でそれぞれ 1.08 ± 0.73 mEq/30 分 ($n=6$), 0.55 ± 0.67 mEq/30 分 ($n=3$) であるのに対して, 非出血例ではそれぞれ 0.31 ± 0.46 mEq/30 分 ($n=13$), 0.18 ± 0.35 mEq/30 分 ($n=7$) であり, 出血例の術前基礎酸分泌量は非出血例のその値に比べて有意に高値であった ($P < 0.05$)。しかし止血後黄疸が軽減した時点で求めた基礎酸分泌量は減黄術前値より減少傾向を示し, 出血例と非出血例との間には差は認められなかった。出血例の最高酸分泌量は減黄術前後とも, 非出血例のそれに比べていずれも差は認められなかった。そこで, 術後消化管出血の有無を問わず, 高度黄疸例 19 例について求めた基礎胃酸分泌量の平均値 0.55 mEq/30 分に標準偏差値 0.66 mEq/30 分を加算した最高値 1.21 mEq/30 分を基準にして, 対象例のうちで, 胃酸量が基準値以上である高酸例と基準値未

満である低酸例における術後消化管出血発生頻度を求めると, 高酸例 5 例中 3 例 (60%), 低酸例 14 例中 3 例 (21%) に消化管出血が発生しており, 高酸例の消化管出血発生頻度は高いが, 対象症例数が少なく, 有意な差ではなかった。さらに術後合併症の有無を加味して消化管出血の発生頻度を比較すると, 術後合併症が発生した高酸例 2 例と低酸例 2 例のすべての例に消化管出血がみられたのに対して, 術後合併症が発生しなかった症例では, 消化管出血は高酸例 3 例中 1 例 (33%), 低酸例 12 例中 1 例 (8%) で認められたにすぎなかった。推計学的には術後合併症が発生した高酸群および低酸群と術後合併症が発生しなかった低酸群間のみ消化管出血発生頻度に有意の差が認められた。なお術後消化管出血が発生した症例における術前中性糖は 2 例に測定されているのみであったので, 出血例と非出血との間でその影響の有無を検討できなかった。

以上の成績を総合すると, 高度黄疸例では高齢者が多いことも関連してか, 健康成人に比べて胃酸量が増加していないが, 黄疸の軽減に伴って胃酸量は減少する点特徴的であり, 黄疸がある場合には胃酸量が相対的に増加していると考えられる。また, 術後出血例では減黄術前の胃酸量増加がより顕著といえるし, このように相対的に増加した胃酸分泌は術後合併症と比べて消化管出血の発生に関与することは少ないものの, 発生助長因子として考慮されるべきである。一方胃液中の中性糖量は黄疸が高度な時点では多少とも減少しており, 黄疸の軽減に伴って逆に増加することが目立っている。

H 空腹時血中ガストリン値の術後上部消化管出血に及ぼす影響

閉塞性黄疸症例 13 例における空腹時血中ガストリン

表 12 術前の各種生化学検査成績と術後消化管出血

生化学検査項目	術前黄疸の程度		術後消化管出血			
	高度黄疸群		中等度黄疸群		軽度黄疸群	
	あり	なし	あり	なし	あり	なし
血清総蛋白 (g/dl)	6.4 ± 1.0 ($n=24$)	6.4 ± 0.8 ($n=94$)	7.1 ± 0.9 ($n=3$)	6.7 ± 0.8 ($n=29$)	6.5 ± 0.9 ($n=3$)	6.9 ± 0.8 ($n=44$)
GOT (Karmen)	91 ± 57 ($n=24$)	109 ± 71 ($n=96$)	82 ± 49 ($n=3$)	69 ± 51 ($n=30$)	72 ± 39 ($n=3$)	82 ± 86 ($n=44$)
BUN (mg/dl)	20 ± 13 ($n=24$)	15 ± 13 ($n=96$)	8 ± 3 ($n=3$)	13 ± 6 ($n=28$)	14 ± 7 ($n=3$)	13 ± 5 ($n=41$)

値は 244.5 ± 163.4 pg/ml であった。これらを出血例 4 例と非出血例 9 例に分けて検討すると、前者は 196 ± 156 pg/ml、後者は 281 ± 171 pg/ml であり、両者間に有意差は認められなかった。また血中ガストリン値と血清ビリルビン濃度や胃酸量との間にも相関は認められなかった。

I 血液凝固能・各種生化学検査成績の上部消化管出血に及ぼす影響

高度黄疸例のうち術後第 7 病日までの上部消化管出血例におけるプロトロンビン時間値は 11.4 ± 0.9 秒 ($n=13$) であり、非出血例の 11.4 ± 1.0 秒 ($n=36$) との間に差を認めなかった。また術後消化管出血例の術前と術後 1 週のプロトロンビン時間値はそれぞれ 11.3 ± 0.8 秒、 12.0 ± 0.9 秒 ($n=7$) と両者間に差は認められなかった。血小板数もそれぞれ $19.8 \pm 6.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、 $24.9 \pm 6.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ ($n=4$) であり、差はみられなかった。このように凝固能と消化管出血との間には直接的関係は認められなかった。

また、術前の血清総蛋白値、GOT 値、BUN 値は表 12 のように、高度・中等度・軽度黄疸のいずれの群においても、消化管出血の有無との間に関係はみられなかった。

IV 考 察

閉塞性黄疸の症例で手術を契機として発生する術後急性潰瘍、それに伴う上部消化管出血の出現率はこれまでの報告¹²⁾¹³⁾²⁰⁾²¹⁾では 11~30%とされており、筆者の検討でも手術例の 20%で、全般的にみてその発生率は高く、臨床上重要な術後合併症の一つである。閉塞性黄疸患者に対する手術後出現する急性粘膜障害、消化管出血の発生機序としては、粘膜に対する攻撃的因子の増強とともに、粘膜に対する防禦的因子の減弱という両面で、いろいろな要因があげられているが、なお統一した見解に達していない。また臨床上の諸因子については単一な因子を対象にした検討が多い。そこで筆者は臨床例について胃酸分泌、胃液ムコ物質など局所的因子と、術前の黄疸の程度、黄疸軽減手術による黄疸の推移、術後合併症とくにショックなど臨床を背景とした全身的因子の両面より、術後消化管出血の発生に及ぼす可能性がある因子ならびに胃酸分泌に関係する血中ガストリン値を中心に考察した。

術前の黄疸の程度と術後消化管出血の発生との関係について、金山と玉熊¹²⁾、深井ら¹³⁾、高田ら²²⁾は術前の黄疸の程度が高度であるほど、また黄疸の持続期

間が長いほど、術後の消化管出血の発生率が高いことを示している。筆者の検討でも、術前血清ビリルビン値が 10 mg/dl 以上の高度黄疸例では術後消化管出血の発生頻度が 24% と最も高く、術前黄疸が高度な症例ほど術後に消化管出血が発生しやすく、しかも黄疸軽減手術後第 7 病日までの期間に発生することが多かった。

一方、全対象例のうちで、術前黄疸持続期間が 1 カ月以上 2 カ月未満であった例の術後消化管出血発生頻度は 1 カ月未満例あるいは 2 カ月以上例のそれに比べて高かったことは消化管出血の発生頻度と術前黄疸持続時間は比例するという既報の成績¹²⁾¹³⁾と異なる。また術前黄疸の程度からみると、中等度・軽度黄疸群では術前黄疸持続期間と術後消化管出血発生頻度とは関係が認められなかった。高度黄疸群では全対象例と同様に術前黄疸持続期間が 1 カ月以上、2 カ月未満例の消化管出血発生頻度が最も高率であり、術前黄疸持続期間も術後消化管出血の発生に多少とも関係していることは否定できないが、他のより重視すべき因子として術前黄疸の程度以外に減黄術後の黄疸の推移、術後合併症の有無などが考えられた。

すなわち減黄術後の消化管出血が高頻度に発生している術後第 7 病日までの期間において、どのような減黄手術後でも、術後の黄疸軽快群では、黄疸増悪あるいは不変群に比べて、術後消化管出血の発生頻度は低かった。

術前の黄疸の程度、減黄術後の黄疸の推移が消化管出血の発生に影響しているのみならず、他の術後合併症の発生にも関与しており、今回の検討では、とくにこの術後合併症の発生が消化管出血の発生に大きな影響を与えていることを明らかにした。すなわち減黄術後第 7 病日までの期間において、術前の黄疸の軽重にかかわらず、術後黄疸増悪あるいは不変例では黄疸軽快例に比べて術後合併症の発生率が高く、しかも術後合併症を発生しなかった症例に比べて、術後合併症発生例では消化管出血の発生率が高かった。術後黄疸増悪あるいは不変例のうちでは高度黄疸群における術後合併症と消化管出血の発生率は軽度黄疸群におけるそれぞれの発生率に比べていずれも高かった。

このように複数の因子が存在している場合に消化管出血を発生しやすいことが示唆されたが、さらに、術前の黄疸の程度および減黄術後の黄疸の推移と合併症の有無について組み分けを行い、消化管出血の発生頻度を比較した結果では、術後消化管出血に直接関連する

因子としては術前の黄疸の程度や減黄術後の黄疸の推移に比べて、術後合併症の発生をとくに重要視すべきであることが示されており、術後合併症の発生が消化管出血の発生を左右する最も重要な因子と考えられた。

閉塞性黄疸時には、胆道閉塞に伴い、胆汁感染、胆道内圧の上昇が生じる。胆道内圧が 250 mmH₂O に達すると、胆管内より静脈への逆流現象 (cholangiovenous reflux) を招き、細菌性ショックを発現する可能性があげられ²³⁾、さらに肝細胞の ATP 生成障害あるいは重症感染症にみられるショック準備状態が潜在している²⁴⁾など、閉塞性黄疸ではいろいろな重篤な病態が存在している。これまでに閉塞性黄疸では手術を契機にして、肝不全や腎不全、胆道感染症、細菌性ショックなど、重篤な術後合併症が出現しやすいことが示されている¹²⁾²⁵⁾。これらの合併症と消化管出血との関連について、黄疸に敗血症やショック症状を合併している場合 (Skillman ら¹⁴⁾、沖永と金山²⁵⁾、あるいは創感染、腹膜炎など感染症を伴っている場合 (Lucas ら¹⁵⁾) に潰瘍の発生頻度は 32~75% と高率なことが示されている¹⁴⁾¹⁵⁾²⁵⁾。総胆管結紮による実験的閉塞性黄疸動物にエンドトキシンショックや出血性ショックを誘発させると、急性胃粘膜障害の発生が助長されることも指摘されており、その原因を黄疸群ではショックに伴う胃粘膜血流量減少の著しいことに求めている¹¹⁾²¹⁾。筆者の検討でも、同様に黄疸軽減手術後早期に各種合併症、たとえば肝腎症候群、急性胆管炎や腹膜炎などの感染性合併症、細菌性ショックなどがしばしば認められ、この種の合併症によって消化管出血を誘発される。しかもこの種の合併症は術前高度黄疸例に多発する傾向があり、消化管出血の発生頻度が高度黄疸例で高い理由として、この高率な合併症発生が関連していることが推測される。なお単独の合併症では消化管出血を誘発する率は低く、複数の合併症が重複して発生するほど、消化管出血を発生しやすくなり、とくに同時に発生したいくつかの術後合併症のためにショック症状が出現した場合、このショック症状に消化管出血が続発していることが多く、消化管出血の発生にショック症状の関与が示唆された。

このような個々の症例における臨床像、臨床経過のほかに閉塞性黄疸症例では全般的に胃粘膜病変を発生させやすい基盤が存在し、そこに上述した要因が加わって、消化管出血を誘発させることが推測される。

一般に消化性潰瘍の発生要因として、急性、慢性を問わず、胃酸・ペプシンなど、胃粘膜を障害する攻撃

的因子と逆に粘膜自体の抵抗性、粘液、局所粘膜血流、胃酸分泌を調整する内因的機構など、胃粘膜を保護する防禦的因子との間の平衡失調もあげられてきた²⁶⁾。

閉塞性黄疸における術後急性胃粘膜病変や上部消化管出血の発生に関連する胃自体の局所的因子に関するこれまでの多くの検討も胃粘膜に対する攻撃的因子の増強と防禦的因子の減弱におおよそ分けられる^{6)~11)}。

閉塞性黄疸に伴う胃分泌能の変化として、これまでに報告されている成績を通覧すると、臨床例については、深井ら¹³⁾は黄疸指数が 80 以上の 16 例中 9 例で胃液が高酸で、黄疸の持続が 40 日以内の場合では、黄疸指数の増加と平行して胃酸酸度も高くなることを示し、豊田²⁷⁾も高度黄疸例では基礎、最高、ピーク酸量のいずれも非黄疸例に比べて高いことを記載した。一方佐藤ら¹⁰⁾によれば黄疸症例では基礎酸量のみが非黄疸例よりも高く、金山⁸⁾も黄疸例と非黄疸例間で胃酸分泌量に差がないことを述べ、さらに水本ら²⁸⁾によれば黄疸例 18 例中 15 例で低酸状態であったと記載している。このように黄疸症例における胃酸分泌については成績が一致していない。筆者の検討では、閉塞性黄疸症例が全般的に高酸であるのかかわらず、基礎、最高酸分泌量は健康成人と同じレベルにある。また黄疸例の術後消化管出血例は非出血例に比べて術前から酸分泌量が増加している。さらに高度黄疸例で減黄術後に 8~82% の減酸が得られたという豊田²⁷⁾の記載と同様、今回の検討でも高度黄疸例の減黄術後約 4 週を経過して、血清ビリルビン値が 10 mg/dl 以上から 4 mg/dl 以下に低下した時点で、胃酸分泌量が減少していた。これらの成績を総合すると、黄疸例の胃液は絶対的な高酸ではないが、非黄疸時に比べて高度黄疸の時点では胃酸分泌量が相対的に亢進しているといえる。さらに対象とした黄疸症例は対照の健康成人に比べてより高齢層であることを考慮すると、黄疸に伴って胃酸量が相対的に増加しているといえよう。とくに黄疸例のうちでも消化管出血例で胃酸量の増加が著しいという成績から考えて、この術後消化管出血の発生には胃酸分泌量の相対的なないし絶対的な増加も関与していると考えられる。水野²⁹⁾が急性胃粘膜病変は粘膜表層粘液の減少、ショックによる胃粘膜阻血など防禦的因子の減弱だけで発生するのではなく、酸が胃内腔に存在することを重視しているように、閉塞性黄疸に急性粘膜病変を発生させやすい基盤として、胃酸量の相対的な増加を考慮すべきであろう。このような黄疸時の胃酸分泌に関する特徴は総胆管結紮による実験的

閉塞性黄疸などについても認められ、総胆管結紮による黄疸犬において総胆管結紮後3週経過した時点で胃液分泌量の増加と胃液酸度の亢進を認めた筆者ら⁹⁾の実験成績を含めて、全般的に胃酸分泌の相対的亢進を示す実験成績が数多く記載⁷⁾⁸⁾³⁰⁾されている。また新井²⁰⁾は黄疸症例に対して迷走神経幹切離術を加えることで、また筆者ら³¹⁾も実験的閉塞性黄疸犬に壁細胞領域迷走神経切離術を併用することで黄疸に伴う胃酸分泌増加を抑制させるとともに潰瘍発生をも防止させることを示しており、これらの成績も黄疸に伴う胃酸分泌の相対的亢進の意義を裏付けるものである。

このような閉塞性黄疸によって認められる胃酸分泌亢進の機序として、正常肝では胃液分泌刺激物質が不活性化されるのに対して、障害肝ではこの物質が不活性化されないことも考えられている³²⁾が、なお解明が求められている点も多い。Anrep ら³³⁾や Silen ら³⁴⁾により提唱された総胆管結紮黄疸犬における血中ヒスタミンやヒスタミン様物質の関与などについても、なお全面的な賛意が得られていない³⁵⁾。

閉塞性黄疸に伴う血中ガストリンの消長についても、金山と玉熊¹²⁾や児玉ら³⁶⁾のように高ガストリン血症が胃酸分泌を亢進させ、潰瘍発生を助長するという見解もある。しかし臨床例を対象にした筆者の検討では消化管出血例4例の空腹時血中ガストリン値は 196 ± 156 pg/ml であり、非出血例9例の 281 ± 171 pg/ml と差がなかった。また全症例13例中8例に空腹時血中ガストリン値が 200 pg/ml 以上の高値を示しているが、これらの症例では酸分泌亢進が認められず、高ガストリン血症は酸分泌亢進をもたらすものでなく、逆に抑制された酸分泌に対する反応ともいえる。なお動物実験による成績でも、筆者ら³⁷⁾の報告を含めて、黄疸の発現に伴う血中ガストリン値上昇は認められていない¹³⁾²⁷⁾³⁰⁾。このような成績を総合すると、閉塞性黄疸に伴う胃酸分泌の相対的亢進の機序として、佐々木ら³⁰⁾が述べたような GIP, VIP など、胃酸分泌を抑制するホルモンの減少などに求めることも必要であろう。

閉塞性黄疸に伴う急性胃粘膜障害の発生要因をこのような粘膜に対する攻撃の因子ばかりでなく、粘膜に対する防禦の因子の消長如何によっては、軽度な酸分泌の増加でも胃粘膜障害や潰瘍形成を招くと考えられる³⁸⁾³⁹⁾ので、胃粘液や粘膜自体など粘膜を保護する因子の変化を考慮することも必要であろう。

胃粘膜細胞で生成・分泌される胃粘液の主成分は糖

蛋白であり、ヒトの表在粘液細胞、噴門腺細胞、幽門腺粘液細胞には主として中性糖蛋白が、胃固有腺腔部の粘液細胞には中性糖蛋白とシアロ糖蛋白が多く含まれている⁴⁰⁾。なおヒトの胃液と胃粘膜のいずれでも、糖蛋白の構成成分、N-acetyl galactosamine, N-acetyl glucosamine, galactose, fucose の比率は $1:3:4:2$ であると報告⁴¹⁾され、林ら¹⁸⁾も胃液、胃粘膜の粘液成分の構成として同様な成績を示している。これらの成績から胃液中の粘液物質は粘膜表層粘液を反映しているといえよう。

さてストレス状態下にさらされた臨床例や実験動物の胃では、胃液や粘膜中の粘液成分は変化しないという報告⁴²⁾⁴³⁾があるが、一方ではストレス下では胃液中の hexosamine や fucose の減少⁴⁴⁾や、被覆粘液層と表層上皮細胞の PAS 陽性物質の減少⁴⁵⁾が認められている。また、拘束ストレス下の動物では胃液や胃壁の被覆粘液層の hexosamine 量の減少⁴⁶⁾など、ストレス潰瘍の発生に関連した胃粘液の変化を示している報告も多い。また慢性十二指腸潰瘍症例でも酸分泌亢進に対して防禦的に働くことが期待される粘液物質の分泌が実際には低下している¹⁸⁾⁴⁷⁾ように、急性・慢性のいずれでも、消化性潰瘍の発生機序の1つとして粘液を中心とした粘膜防禦機構の減弱を推定させる成績も数多く記載されている。

閉塞性黄疸の胃粘液分泌への影響を示す所見として、実験的黄疸犬の幽門前庭部に造設された pouch 内の粘液分泌量を検討した金山の報告⁸⁾によれば、総胆管結紮後、胃液中の hexosamine は20%, sialic acid は25%減少している。筆者ら⁹⁾もイヌの総胆管結紮後3週で胃液中の hexosamine 濃度が結紮前値に比べて明らかに減少することを示した。臨床例について筆者が行った今回の検討では、高度黄疸例の胃液中の中性糖量が基礎分泌でも、刺激分泌でも、健康成人に比べていずれも減少しており、さらに減黄術により黄疸が軽快した時点における測定値と比べて、低値を示している。健康な胃では酸分泌の増加に拮抗するように粘液細胞からの粘液分泌が増し、攻撃的因子と防禦的因子との間に平衡を維持する合目的ともいえる反応⁴⁸⁾⁴⁹⁾が出現するのに反して、閉塞性黄疸例では酸分泌が増しているにもかかわらず、胃粘液成分の分泌はむしろ低下しているという事実は粘膜防禦機構上、不都合な病態といえよう。このような成績から、閉塞性黄疸時には胃粘膜に働く胃酸分泌の相対的ないし絶対的増加とともに胃粘液成分の相対的減少という、粘

膜病変を発生させやすい2つの要因が加わり、粘膜障害を発生しやすい素地が惹起されていることを強く示唆している。

このように今回得た検討結果は術前から術後にかけての複数の臨床上の要因が術後消化管出血を誘発させる因子としてあげられる。そのうちとくに術後合併症による影響が大きいことがうかがわれ、複数の因子が複合して消化管出血の発生を助長することを強調した。消化管出血の発生要因として多くの因子が関与していることがうかがわれ、今後複数の要因間で、「重要さ」、「重みづけ」についても検討することが必要である。

しかし閉塞性黄疸症例において術後消化管出血の危険性を術前に推測させる因子として、術前の黄疸と胃酸分泌量の程度も無視できないことを強調するとともに、胃酸分泌の抑制、黄疸除去効果を確実に得るような手術の実施、術後合併症の発生防止に全力を注ぐなど、複数の因子の存在に配慮し、対処することが大切なことを今回の検討により明らかにした。

V 結 語

閉塞性黄疸の術後に発生しやすい消化管出血について、誘発・助長因子を臨床例について分析した。

- 1) 対象にした閉塞性黄疸171例に対する204手術例中40例(20%)に術後消化管出血が発生しており、そのうち30例では術後第7病日までに出血が認められた。
- 2) これらの症例では術前の高度黄疸、減黄術後の黄疸の持続、さらにこれらが関与して発生が助長されている術後合併症の発生など複数の因子が複合して消化管出血の発生率を高めていることが判明した。
- 3) 上部消化管出血以外の術後合併症としては、肝腎症候群、急性胆管炎、腹膜炎、ショック症状などの発

生率が高く、これらの重症合併症が消化管出血を誘発しやすい。とくに重複して発生した合併症の種類が多いほど、消化管出血の発生率は高く、本症の発生に術後合併症の関与が強く示唆された。

4) 高度な閉塞性黄疸症例では全般的にみて、胃酸分泌量が相対的に増加しているが、とくに消化管出血発生例で胃酸分泌量の増加が多い。一方、胃液中の中性糖量は減少しており、胃粘膜に作用する攻撃の因子が増強し、防禦的因子が弱体化している傾向が認められた。

以上より閉塞性黄疸症例における術後消化管出血の発生には複数の因子が関与している。したがって、とくに高度黄疸例では胃酸分泌の抑制対策とともに確実な減黄手技に徹し、またこのような症例で発生しやすい術後合併症の発生防止に全力を注ぐことが術後消化管出血の予防に大切であることが結論された。

稿を終えるにのぞみ、終始心からの御指導、御校閲いただいた林 四郎教授に深く感謝の意を表します。

本研究の一部は文部省科学研究補助金の補助を受けて実施された。また本論文の要旨は第18回(1976年10月、三重)、第21回日本消化器病合同秋季大会(1979年10月、前橋)、第80回日本外科学会総会(1980年4月、仙台)、第17回日本消化器外科学会総会(1981年2月、長崎)、第27回日本老年医学会総会(1985年9月、東京)、第27回 Congress of Societe Internationale de Chirurgia(1979年9月、京都)、第7回 World Congress, Collegium Internationale Chirurgie Digestivae(1982年9月、東京)で発表した。

文 献

- 1) Wittenstein, B. H., Giacchino, J. L., Pickleman, J. R., Geis, W. P., Rajagopalan, A. E., Hadcock, W. E. and Freeark, R. J.: Obstructive jaundice: The necessity for improved management. *Amr Surg*, 47: 116-120, 1981
- 2) Dixon, J. M., Armstrong, C. P., Duffy, S. W. and Davies, G. C.: Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: A review of 373 patients. *Gut*, 24: 845-852, 1983
- 3) Berg, B. N. and Jobling, J. W.: Biliary and hepatic factors in peptic ulcers. An experimental study. *Arch Surg*, 20: 997-1015, 1929
- 4) Bollman, J. L. and Mann, F. C.: Peptic ulcer in experimental obstructive jaundice. *Arch Surg*, 24: 126-135, 1932
- 5) 玉熊正悦, 荷見秋彦, 中山夏太郎, 小泉澄彦, 石山 賢, 中野春雄, 金山知新: 閉塞性黄疸と術後合併症. *臨外*, 24: 81-89, 1969
- 6) Kirtley, J. A., Scott, H. W., Sawyers, J. L., Graves, H. A. Jr. and Lawler, M. R.: The surgical

- management of stress ulcers. *Ann Surg*, 169 : 801-809, 1969
- 7) Silen, W., Skillman, J. J., Hein, M. and Harper, H. A. : The effect of biliary obstruction upon canine gastric secretory activity. *JSR*, 11 : 197-200, 1962
- 8) 金山知新 : 閉塞性黄疸患者に出現する急性胃・十二指腸潰瘍の臨床ならびに実験的研究. *日消会誌*, 74 : 133-147, 1973
- 9) 刈部徳郎, 市川英幸, 志賀知之, 小池 洵, 宮沢幸一, 林 四郎 : 閉塞性黄疸に伴う上部消化管粘膜ムコ多糖の変化. *術後代謝研究会誌*, 11 : 259-263, 1977
- 10) 佐藤寿雄, 佐々木 巖, 亀山仁一, 宮川英喜, 乾 秀 : 閉塞性黄疸と術後急性潰瘍. *消化器外科*, 5 : 1993-1998, 1982
- 11) 沖永功太 : 閉塞性黄疸に併発する急性胃潰瘍の実験的研究. *日外会誌*, 77 : 1325-1341, 1976
- 12) 金山知新, 玉熊正悦 : 閉塞性黄疸とストレス潰瘍. 並木正義編, *ストレス潰瘍*, pp. 169-185, 新興医学出版, 東京, 1980
- 13) 深井泰俊, 豊田哲郎, 内本 泉, 堀内敦夫, 菊川政男, 中野博重 : 閉塞性黄疸と上部消化管出血の実態と対策. *手術*, 33 : 677-689, 1979
- 14) Skillman, J. J., Bushnell, L. S., Goldman, H. and Silen, W. : Respiratory failure, hypotension, sepsis and jaundice. *Am J Surg*, 117 : 523-530, 1969
- 15) Lucas, C. E., Sugawa, C., Riddle, J., Rector, F., Rosenberg, B. and Walt, A. J. : Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding. *Arch Surg*, 102 : 266-273, 1971
- 16) 第13回胃液測定法検討委員会報告 : *日消誌*, 71 : 206-207, 1974
- 17) Honda, S., Kakimoto, K., Kakeki, K. and Takiura, T. : A sensitive fluorometric detection of carbohydrates with ethylenediamine sulfate. *Anal Chim Acta*, 64 : 310-312, 1973
- 18) 林 四郎, 刈部徳郎, 小池秀夫, 水野 正, 市川英幸, 畑山善行 : 胃潰瘍の発生, 治療に関連した胃粘液成分の意義. *日消外会誌*, 12 : 387-392, 1979
- 19) Dubois, M., Gilles, K. A., Hamilton, J. K., Rebers, P. A. and Smith, F. : Colorimetric method for determination of sugars and related substances. *Anal Chem*, 28 : 350-356, 1956
- 20) 新井正美 : 閉塞性黄疸における術後胃, 十二指腸潰瘍—治療と予防対策について. *医学のあゆみ*, 90 : 821-830, 1974
- 21) 中川浩之 : 閉塞性黄疸の合併症, とくに上部消化管出血に関する臨床的, 実験的研究. *日消外会誌*, 17 : 45-54, 1984
- 22) 高田孝好, 裏川公章, 内藤伸三, 松永雄一, 河合登夫, 高瀬信明, 中山康夫, 香川修司, 長畑洋司 : 閉塞性黄疸時における上部消化管出血の臨床的, 実験的検討. *日臨外会誌*, 44 : 1162-1169, 1983
- 23) Huang, T., Bass, J. A., Williams, R. D. and Tex, G. : The significance of biliary pressure in cholangitis. *Arch Surg*, 98 : 629-632, 1969
- 24) 玉熊正悦 : 閉塞性黄疸の病態と術後合併症ならびに対策. 現代日本外科学大系年刊追補 1975-D, pp. 277-304, 中山書店, 東京, 1975
- 25) 沖永功太, 金山知新 : ショックと消化管出血. *医学のあゆみ*, 92 : 670-680, 1975
- 26) Shay, H. and Sun, D. C. H. : Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. In: Bochar, H. L., (ed.), *Gastroenterology*, pp. 420-465, E. B. Saunders, Philadelphia, 1966
- 27) 豊田哲郎 : 閉塞性黄疸時に発生した潰瘍とそれに対する全迷走神経切離術の影響に関する臨床的・実験的研究. *奈医誌*, 29 : 575-585, 1978
- 28) 水本龍二, 倉塚 均, 吉良勝正, 本庄一夫 : 黄疸における消化管出血. *最新医学*, 28 : 546-551, 1973
- 29) 水野 正 : 大腸菌生菌浮遊液静注に伴う急性胃粘膜障害とその発生助長因子. *信州医誌*, 34 : 605-624, 1986
- 30) 佐々木 巖, 関根 毅, 亀山仁一, 桃野 哲 : 閉塞性黄疸兼膵外分泌障害時における胃酸分泌についての実験的研究. *日外会誌*, 81 : 247-255, 1980
- 31) 刈部徳郎, 畑山善行, 小池秀夫, 市川英幸, 林 四郎 : 閉塞性黄疸と胃分泌能. *胃分泌研究会誌*, 10 : 3-4, 1978
- 32) Thompson, J. C., Reeder, D. D., Davidson, W. D., Charters, A. C. and Brückner, W. L. : Effect of hepatic transit of gastrin, pentagastrin, and histamine measured by gastric secretion and by

- assay of hepatic vein blood. *Ann Surg*, 170 : 493-505, 1969
- 33) Anrep, G. V., Barsoum, G. S. and Talaat, M.: Release of histamine by the liver. *J Physiol*, 120 : 419-426, 1953
 - 34) Silen, W., Hein, M. F., Albo, R. J. and Harper, H. A.: Influence of liver upon canine gastric secretion. *Surgery*, 54 : 29-36, 1963
 - 35) Goksen, Y. and Hardy, J. D.: Histamine in the gastric hypersecretion following biliary obstruction in dogs. *Arch Surg*, 96 : 104-108, 1968
 - 36) 児玉 求, 田村泰三, 松山敏哉, 加藤良隆, 小川喜輝, 児玉 治: 閉塞性黄疸, 腎不全における急性出血性胃十二指腸潰瘍とガストリン, セロトニンの動態. *日外会誌*, 77 : 1187-1189, 1976
 - 37) 刈部徳郎, 志賀知之, 市川英幸, 宮沢幸一, 小池 冽, 林 四郎: 閉塞性黄疸と消化管の急性潰瘍. *日消会誌*, 74 : 986, 1977
 - 38) 林 四郎: 粘膜防禦因子としての胃粘液の意義. 第2回胃防禦因子研究会誌, 1-14, 1979
 - 39) Menguy, R.: Gastric mucus and the gastric mucous barrier. *Am J Surg*, 117 : 806-812, 1969
 - 40) Sheahan, D. G. and Jervis, H. R.: Comparative histochemistry of gastrointestinal mucosubstances. *Am J Anat*, 146 : 103-132, 1976
 - 41) Schrager, J. and Oates, M. D. G.: The isolation and partial characterization of a glycoprotein isolated from human gastric aspirates and from extracts of gastric mucosae. *Biochim Biophys Acta*, 372 : 183-195, 1974
 - 42) Lucas, C. E., Sugawa, C., Friend, W. and Walt, A. J.: Therapeutic implications of disturbed gastric physiology in patients with stress ulcerations. *Am J Surg*, 123 : 25-34, 1972
 - 43) McClelland, R. N., Shires, G. T. and Prager, M.: Gastric secretory and splanchnic blood flow studies in man after severe trauma and hemorrhagic shock. *Am J Surg*, 121 : 134-142, 1971
 - 44) Robbins, R., Idjadi, F., Stahl, W. M. and Essiet, G.: Studies of gastric secretion in stressed patients. *Ann Surg*, 175 : 555-562, 1972
 - 45) Cathcart, III, R. S., Fitts, C. T., Mcalhaney, J. C. and Spicer, S. S.: Histochemical changes in gastric mucosubstances in patients with acute and chronic ulcer disease. *Ann Surg*, 180 : 1-8, 1974
 - 46) 村上 学, 桶谷 清, 藤崎秀明, 若林庸夫, 大郷利治, 川井啓市: 寒冷拘束ストレスによる胃ムコ物質の変動に関する基礎的研究. *京府医大誌*, 90 : 443-451, 1981
 - 47) Donaldson, J. D., Macrae, K. D. and Parks, T. G.: The assessment of mucus substances in gastric juice from duodenal ulcer patients and normal subjects. *Scand J Gastroenterol*, 16 : 235-239, 1981
 - 48) Kowalewski, K.: Effect of a histamine liberator on gastric hexosamine in rats. *Gastroenterology*, 102 : 11-15, 1964
 - 49) Wise, L. and Ballinger, II, W. F.: Effect of change in the hydrogen ion content of gastric juice on gastric mucus secretion. *Surgery*, 66 : 723-733, 1969

(62. 5. 11 受稿)