ストレス潰瘍—頭蓋内病変および多臓器障害との関連性

岐阜大学医学部第2外科学教室

大橋 広文	土屋 十次	日野 輝夫	伊藤 善朗
野々村 修	林 幸貴	梶間 敏彦	操 尚
五島 秀行	吉田 明彦	坂田 一記	

STRESS ULCER—SPECIAL REFERENCE TO RELATIONSHIP WITH INTRACRANIAL LESIONS AND MULTIPLE ORGAN FAILURE

Hirofumi OHASHI, Juji TSUCHIYA, Teruo HINO,
Yoshiaki ITO, Osamu NONOMURA, Koki HAYASHI,
Toshihiko KAJIMA, Hisashi MISAO, Hideyuki GOSHIMA,
Akihiko YOSHIDA and Kazuki SAKATA

Second Department of Surgery, Gifu University School of Medicine

頭蓋内病変を有した67症例の autopsy survey より中枢性ストレス潰瘍の検討を行い、その発生機序を頭蓋内病変、多臓器障害(MOF)との関連において分析し、以下の結果を得た。1) 広義の潰瘍発生率は49.3%であった。2) 脳主病変の局在と潰瘍発生との間に明確な関係を認めなかった。3) 頭蓋内病変として、出血が潰瘍発生の引き金となる率が高く認められた。4) DIC、重症感染症は重要な位置を占める病態ではなかった。5) typical ulcer 発生例が高い MOF 発生率を示した。潰瘍発生の直接原因は中枢性ストレスに求められ、結果として MOF が発生したと考えられた。6) 中枢性ストレス潰瘍と MOF の一分症としての胃潰瘍の間には、同じストレス潰瘍と呼称しても隔りがあると考えられた。

索引用語：ストレス潰瘍，頭蓋内出血，多臓器障害，自律神経中枢

はじめに

近年，multiple organ failure (MOF) の概念が提唱され、注目されている¹⁾²⁾。この MOF の病態を構成する重要臓器障害の一分症として消化管とりわけ胃・十二指腸よりの出血が取りあげられ、この時みられる表層潰瘍病変をストレス潰瘍と呼称することが一般化している^{3)~6)}。この場合、重症感染症が MOF の重要な背景因子として指摘され、その病態は複雑である^{2)~10)}。

一方、著者らは中枢性ストレス潰瘍の実験的研究に従事し、その結果を発表してきたが^{11)~14)}、この場合、視床下部を介する交感神経、副交感神経がストレス潰瘍発生に重要な位置を占めており、その潰瘍発生機序はかなり明確に説明しえた。この立場から、ストレス

潰瘍発生を来すストレスは視床下部を介すると解釈している。

同じストレス潰瘍と呼称しても、上記両者間には隔りが認められる。この隔りの1つは臨床と動物実験の差に基因すると考えられる。

したがって、今回、当教室で経験した症例の autopsy survey より中枢性ストレス潰瘍の検討を行い、その発生機序を、1) 頭蓋内病変との関連、および、2) 多臓器障害 (MOF) または病変 (臓器障害は生前臨床データより、臓器病変は死後剖検データより決定した) との関連において分析、検討を加えたので報告する。

対象・方法

昭和41年1月から昭和54年12月までの14年間に脳に疾患があり、当教室 (昭和55年に脳外科が分離した) に入院加療後死亡、脳を含めた全身解剖を施行した症例67例 (男35例、女32例、少数例に脳室腹腔連絡を行った際の腹部小切開以外、腹部の手術操作は行われてい

ない)を検討対象とした。

潰瘍は広義にとらえ、UI-II, III, IV (UI), UI-Iのerosion (E), petechia (P), gastromalacia (G)のすべてを含めた。

Autopsy surveyを行った症例の病歴検索よりMOF, diffuse intravascular coagulation (DIC), 重症感染症発生の有無の分析を行った。

MOFの臓器別障害規準は、Fryら⁹⁾、玉熊ら¹⁰⁾のそれに従った。肺(呼吸)障害は持続的なレスピレーターによる呼吸管理を要するもの、肝障害は血清ビリルビン値3mg/dl以上、GOT、GPT、100KU以上、腎障害はBUN 50mg/dl以上、クレアチニン3mg/dl以上、消化管障害は吐血を認め、輸血を要するもの、心不全は梗塞、ブロック、停止、脳障害は疼痛のみに反応する以上の意識障害などとした。これらの規準に該当する2つ以上の臓器障害例をMOFとした。

DICは血小板数 $10 \times 10^4/\text{m}^3$ 以下、フィブリノーゲン150mg/dl以下、Fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上とした⁹⁾。

重症感染症は、1) 感染巣が明らかにあること、2) 白血球増多($15,000/\text{mm}^3$ 以上)または核の左方移動、3) 38°C 以上の発熱のうち2つ以上、および、4) 血中細菌培養陽性、5) リムルス反応陽性のうち1つ以上もつものとした⁹⁾。

一部の症例において、DIC、重症感染症発生の有無の判定に際し、剖検所見を参考にした。

今回、検討対象とした総数が67例と少ない故、統計学的解析に基づく断案はかえって危険と考え行われなかった。しかし、ある種の傾向は明らかにしえたと言える。

成 績

1) 年齢および性

潰瘍発生年齢は生後6日から72歳にわたり、30歳代9例と一番多かった。男は35例中15例(42.9%)、女32例中18例(56.3%)、全体で67例中33例(49.3%)の発生をみた。

2) 潰瘍の発生部位、程度およびその数

胃潰瘍29例、胃と十二指腸に潰瘍合併2例、十二指腸潰瘍2例で、大多数が胃潰瘍であった。胃潰瘍を部位別にみると、噴門部8例、中部7例、幽門部3例、胃全域13例であった。潰瘍の程度に関しては表1に示すようにUI, II, III, IV (UI) 7例、UI-Iのerosion (E) 15例、petechia (P) 10例、gastromalacia (G) 1例であった。潰瘍の数としては5個以上の多発例が23例

表1 頭蓋内病変とストレス潰瘍発生率

	総数	ストレス潰瘍発生	UI	E	P	G
脳腫瘍	40	20 (50.0%)	3	12	4	1
頭部外傷	7	6 (85.7%)	2	1	3	
水頭症	6	3 (50.0%)	1		2	
脳出血	3	3 (100%)	1	2		
脳動脈瘤奇形	2	1 (50.0%)			1	
その他	9	0				
	67	33 (49.3%)	7	15	10	1

UI: typical ulcer (UI-II, III, IV), E: erosion (UI-I), P: petechia, G: gastromalacia (以下の表も同じ)

表2 脳主病変の局在とストレス潰瘍発生率

	総数	ストレス潰瘍発生	UI	E	P	G
終脳	27 (60.0%)	15 (55.6%)	4	9	2	
間脳	7 (15.6%)	3 (42.9%)	1	1	1	
中脳	2 (4.4%)	2 (100%)		1	1	
菱脳	9 (20.0%)	3 (33.3%)	1	1		1
	45	23 (51.1%)	6	12	4	1

表3 間脳の病変とストレス潰瘍発生率

	総数	ストレス潰瘍発生	UI	E	P	G
病変有	22 (32.8%)	11 (50.0%)	3	3	4	1
出血	6	5 (83.3%)	2	1	2	
腫瘍浸潤	10	4 (40.0%)	1	2	1	
その他	6	2 (33.3%)			1	1
病変無	45 (67.2%)	22 (48.9%)	4	12	6	

(69.7%)を占めた。

3) 脳の疾患

脳腫瘍、頭部外傷、水頭症、脳出血の4疾患に集中して潰瘍発生がみられた(表1)。第1次疾患として、脳腫瘍が多く、潰瘍発生も20例を認めたが、その発生率は50.0%で、発生率としては脳出血100%、頭部外傷85.7%が高値であった。

4) 脳病変の局在

表2に示すごとく、脳に主病変の局在を確認し得たのは67例中45例(67.2%)で、終脳27例、間脳7例、中脳2例、菱脳9例であった。おのおの潰瘍発生率は55.6%、42.9%、100%、33.3%全体で51.1%であった。脳の主病変の局在と潰瘍発生の関連性は認めなかった。

表3に示すごとく、22例(32.8%)に間脳の病変を認めた。病変の有無で潰瘍発生率に差を認めなかった。しかし、間脳の病変中出血は83.3%の高い潰瘍発生率を示した。

表4に示すごとく、17例(25.4%)に下垂体の病変を認めた。病変の有無で潰瘍発生率の差は認めなかった。しかし、下垂体の病変中腫瘍浸潤は85.7%の高い

表4 下垂体の病変とストレス潰瘍発生率

	総数	ストレス潰瘍発生	UI	E	P	G
病変有	17 (25.4%)	9 (52.9%)	2	4	3	
出血	4	2 (50.0%)	1		1	
腫瘍浸潤	7	6 (85.7%)	1	3	2	
その他	6	1 (16.7%)		1		
病変無	50 (74.6%)	24 (48.0%)	5	11	7	1

表5 頭蓋内出血, および脳ヘルニアの有無とストレス潰瘍発生率

	総数	ストレス潰瘍発生	UI	E	P	G
頭蓋内出血						
有	29 (43.3%)	18 (62.1%)	6	6	6	
無	38 (56.7%)	15 (39.5%)	1	9	4	1
脳ヘルニア						
有	22 (32.8%)	10 (45.5%)		6	3	1
無	45 (67.2%)	23 (51.1%)	7	9	7	

表6 副腎の病変とストレス潰瘍発生率

	総数	ストレス潰瘍発生	UI	E	P	G
病変有	19 (28.4%)	9 (47.4%)	1	3	5	
一側	4	3 (75.0%)				
両側	15	6 (40.0%)				
出血	2	2 (100%)	1	1		
腫瘍転移	6	3 (50.0%)		2	1	
その他	11	4 (36.4%)			4	
病変無	48 (71.6%)	24 (50.0%)	6	12	5	1

潰瘍発生率を示した。

5) 頭蓋内出血, 脳ヘルニア

67例中29例(43.3%)に頭蓋内出血を認めた。頭蓋内出血例は高い潰瘍発生率を示し、特にUIの発生率が高かった。22例(32.8%)に脳ヘルニアを認めたが、その有無で潰瘍発生率に差を認めなかった。しかし、UIは脳ヘルニア無しのみみられた(表5)。

6) 副腎の病変

67例中19例(28.4%)に副腎の病変を認めた。

病変の有無で潰瘍発生率の差を認めなかった。しかし、一側病変有り、出血例での例数が少ないがおよそ75.0%、100%と高い潰瘍発生率を示した(表6)。

67例中32例(47.8%)に副腎皮質ホルモンが投与されていた。投与例の潰瘍発生率(56.3%)と非投与例の潰瘍発生率(42.9%)の間に大きな差を認めなかった。

7) 手術操作回数, および重篤な状態の期間

症例数に片寄りが認められたが、潰瘍発生率から見ると、手術操作回数の増加が潰瘍発生を誘起している傾向は認めなかった。

重篤な状態が発生してから死に至る期間と潰瘍発生頻度は次の通りであった。月単位で分析したが、1カ月以内26例、1～2カ月12例、3～5カ月8例、5カ月以上21例でおおの潰瘍発生率は53.8%、50.0%、62.5%、38.1%であった。潰瘍形成33例中20例(60.6%)は2カ月以内の部に入り、UI 5例、E 6例が1カ月以内に発生していた。

8) 剖検時, 肺, 腎, 肝, 心の病変の有無と潰瘍発生率

肺71.6%、腎44.8%、肝29.9%、心7.5%に病変を認めたが、肺、腎、肝では病変の有無で潰瘍発生率に大きな差は認めなかった(表7)。心は少数例ながら病変ありに高率の潰瘍発生を認めた。

9) MOFの規準による各臓器障害の有無と潰瘍発生率

臓器障害の発生率が高いのは脳、肺でおおの83.6%、16.4%の発生を認めた。この2臓器に関しては障害の有無で潰瘍発生率に差を認めなかった。心10.4%、消化管7.5%、腎4.5%、肝1.5%に障害を認めた。これらの臓器は障害発生数が少数であるが、障害有りの潰瘍発生率が高かった。消化管障害有りの5例は全例UI発生例であった(表8)。

10) DIC, 重症感染症と潰瘍発生率

DICの発生は1例で、UI発生例であった。重症感染症発生は5例で、そのうち4例に潰瘍発生を認めた。

表7 剖検時, 肺, 腎, 肝, 心の病変の有無とストレス潰瘍発生率

	総数	ストレス潰瘍発生	UI	E	P	G
肺						
有	48 (71.6%)	23 (47.9%)	5	10	8	
無	19 (28.4%)	10 (52.6%)	2	5	2	1
腎						
有	30 (44.8%)	16 (53.3%)	2	9	5	
無	37 (55.2%)	17 (45.9%)	5	6	5	1
肝						
有	20 (29.9%)	12 (60.0%)	1	8	2	1
無	47 (70.1%)	21 (44.7%)	6	7	8	
心						
有	5 (7.5%)	3 (60.0%)	3			
無	62 (92.5%)	2 (3.2%)	4	15	10	1

表8 MOFの規準による各臓器障害の有無とストレス潰瘍発生率

	総数	ストレス潰瘍発生	UI	E	P	G
肺						
有	11 (16.4%)	6 (54.5%)	2	1	3	
無	56 (83.6%)	27 (48.2%)	5	14	7	1
肝						
有	1 (1.5%)	1 (100%)		1		
無	66 (98.5%)	32 (48.5%)	7	14	10	1
腎						
有	3 (4.5%)	3 (100%)	3			
無	64 (95.5%)	30 (46.9%)	4	15	10	1
消化管						
有	5 (7.5%)	5 (100%)	5			
無	62 (92.5%)	28 (45.2%)	2	15	10	1
心						
有	7 (10.4%)	5 (71.4%)	3	1	1	
無	60 (89.6%)	28 (46.7%)	4	14	9	1
脳						
有	56 (83.6%)	27 (48.2%)	6	13	7	1
無	11 (16.4%)	6 (54.5%)	1	2	3	

表9 DIC, 重症感染症の有無とストレス潰瘍発生率

	総 数	ストレス潰瘍発生	UI	E	P	G
DIC						
有	1 (1.5%)	1 (100%)	1			
無	66 (98.5%)	32 (48.5%)	6	15	10	1
重症感染						
有	5 (7.5%)	4 (80.0%)	2	1	1	
無	62 (92.5%)	29 (46.8%)	5	14	9	1

表10 広義のストレス潰瘍とMOF (臨床データ)との関連性

	総数	障害臓器個数						多臓器障害発生数
		0	1	2	3	4	5	6
UI	7	1	1	1	1	2	1	5 (71.4%)
E	15	2	10	3				3 (20.0%)
P	10	1	7	2				2 (20.0%)
G	1	1						0
潰瘍なし	34	5	22	6	1			7 (20.6%)

表11 広義のストレス潰瘍と多臓器病変(剖検データ)との関連性

	総数	病変臓器個数						1個以上病変発生数	2個以上病変発生数
		0	1	2	3	4			
UI	7		4	2	1		7 (100%)	3 (42.9%)	
E	15	2	2	7	4		13 (86.7%)	11 (73.3%)	
P	10		6	3	1		10 (100%)	4 (40.0%)	
G	1		1				1 (100%)	0 (0%)	
潰瘍なし	34	7	9	13	5		27 (79.4%)	18 (52.9%)	

今回の分析ではDIC, 重症感染症は重要な位置を占める病態ではなかった(表9)。

11) 広義の潰瘍とMOF (臨床データ)との関連性

広義の潰瘍33例中10例(30.3%)にMOF発生を認めた。UIが7例中5例(71.4%)の発生率が高く、erosion (E), petechia (P) おおの20.0%, 潰瘍なし20.6%の発生率の間に差を認めた。UIの5例は臨床経過からみてその潰瘍発生の直接原因は中枢性ストレスに求められ、結果としてMOFを発生したと考えられた(表10)。

E, P, 潰瘍なしで1臓器障害例が多数認められたが、これらの大多数は脳障害例であった。

12) 広義の潰瘍と多臓器病変(剖検データ)との関連性

広義の潰瘍発生例は、潰瘍なしに比較して1個以上病変発生率が高い傾向を示した。しかし、2個以上病変発生率ではその傾向は認めなかった。また、UI, E, P, G間に著差を認めなかった(表11)。

考 察

Spencerら¹⁵⁾はpetechia, gastromalaciaも中枢性

ストレス潰瘍に含めて報告している。著者らも今回それに従い広義の潰瘍として取り扱った。Spencerら¹⁵⁾のautopsy surveyでは脳腫瘍274例中148例54%に潰瘍を認めた。今回のautopsy surveyにおける発生率49.3%もほぼそれに近かった。著者らの症例は67例中40例(59.7%)が脳腫瘍であり、種々の合併症を有していた。Spencerら¹⁵⁾の症例も種々の合併症を有していたので、両報告の背景因子に相似があると考えられ、また、潰瘍発生率も近似していたことは興味深い事実である。

沖中ら¹⁶⁾によると脳卒中剖検例の胃・十二指腸潰瘍発生率は69例中16例(23%)であった。また、荒川¹⁷⁾も日本病理剖検報より集計し、部位明記脳出血1,181例について、胃・十二指腸潰瘍(含むびらん)発生率は14%, 同じく部位明記脳軟化650例では10%と報告した。

上記両報告ではpetechiaを含めていなかったため、Spencerら¹⁵⁾や今回の報告より低い発生率ではなかったかと推測される。

今回のautopsy surveyから、中枢性ストレス潰瘍には次の特徴が認められた。1) 大多数が胃に発生し、胃全域、噴門、および胃中部に多発し、潰瘍深度の浅いものが多かった。2) その発生は急激な場合が多かった。3) 脳の主病変の局在と潰瘍発生との間に明確な関係を認め得なかった。4) 間脳、下垂体、副腎の病変の有無の間に潰瘍発生率の差を認めなかった。しかし、おのおの病変有りの中で、間脳の出血、下垂体の腫瘍浸潤、副腎の一側病変、および出血例が高い潰瘍発生率を示した。5) 頭蓋内病変として、出血が潰瘍発生の引き金となる率が高いことを示した。6) DIC, 重症感染症は今回の分析対象では重要な位置を占める病態ではなかった。開腹例がほとんどなかったことが理由と考えられた。7) MOF (臨床データ)はUI発生例に高い発生率を認めた。MOFの規準に合致するストレス潰瘍よりの多量出血を来した5例は、その潰瘍発生の直接原因は中枢性ストレスに求められ、結果としてMOFを発生したと考えられた。8) 剖検データよりみたとき、広義のストレス潰瘍は2個以上病変のある場合に発生率が高くなる傾向は認められなかった。

上記の特徴1), 2) からストレス潰瘍と、大井¹⁸⁾の慢性潰瘍の発生要因とは性質を異にすると考えられた。

特徴3)は、Spencerら¹⁵⁾、沖中ら¹⁶⁾の見解とも合致していた。

特徴4)と関連し、荒木¹⁷⁾も視床の出血が高い潰瘍発

生率を示すことを報告している。

Porter¹⁹⁾は視床下部刺激による胃酸分泌反応経路の1つとして、視床下部後部から下垂体、副腎皮質系を介する神経体液性の存在を猿を用いて指摘した。今回の autopsy survey で認めた下垂体、副腎の病変が、おのおの臓器の刺激として関与し、神経体液性胃酸分泌亢進による高い潰瘍発生率をもたらした可能性も否定出来ない。

人体剖検例では、ある部位の頭蓋内病変が頭蓋内の他の部位に影響を及ぼすために、一定の局所症状が出現するとは限らない。一方動物実験では French²⁰⁾により視床下部前部(迷走神経中枢)と視床下部後部(交感神経中枢)の2つの神経路が区別され、前者の刺激で潰瘍型が、後者の刺激で出血型の胃病変が生ずるとされており、現在のところ、人体と動物実験の成績は必ずしも完全に一致していない。

特徴5)の頭蓋内出血が潰瘍発生の引き金となる率が高いことと、著者らの教室で行ったラットストレス潰瘍発生実験¹²⁾とを対比して考察してみよう。

ラットに拘束水浸のみ負荷した時に発生する潰瘍はUI-1の erosion で胃体部を中心に腺胃部全体にみられた。拘束水浸時間が長くなる程、その発生する相対潰瘍長は大きくなった。

同腹ラットより得た動脈血の種々の量を水槽内へ注入し、実験的クモ膜下出血作製3日後、24時間絶食させて後、3時間の拘束水浸を負荷した。注入量0.2mlの場合に最大の潰瘍を作製しえた。これを中枢性ストレス潰瘍モデルとして報告してきた¹²⁾。

なお、実験的クモ膜下出血作製のみで、拘束水浸を負荷しない場合、動脈血注入量に関係なく、腺胃部にストレス潰瘍はほとんど形成されなかった¹²⁾。

拘束水浸によるストレス潰瘍モデルの開発者 Takagi²¹⁾は、その潰瘍発生機序は中枢を介する副交感神経系の刺激が主役を演じているとしたが、著者らのモデルは交感神経系の刺激も関与していると考えている¹¹⁾¹⁴⁾。

中枢性ストレス潰瘍モデルの相対潰瘍長は拘束水浸のみ9時間で発生する相対潰瘍長に匹敵した。0.2ml動脈血注入による実験的クモ膜下出血はそれのみでは潰瘍を発生する効力はなかったが、拘束水浸による潰瘍発生効力を時間でいえば3倍に高めたと考えられた。

ここで推定した潰瘍発生の機序は Gardner²²⁾の potentiation の理論に合致する点が多いと考える。実

験的クモ膜下出血は efficacy (拘束水浸のみの最大刺激により発生する相対潰瘍長; 15時間で43.70mm) を変える力はないが、potency (拘束水浸のみの half-maximal response としての相対潰瘍長21.08mmを得るのに9時間を要したが、0.2ml 動脈血注入による実験的クモ膜下出血と組合せることで、これに匹敵する相対潰瘍長22.33mmを得るのに拘束水浸時間を3時間に短縮できた)を変える力があつたと考えられた。

また、200~250gのラットにおいて、3時間拘束水浸の潰瘍発生効力(response)に対して、0.2ml 動脈血注入による実験的クモ膜下出血が最大の potency を発揮したも考えられた。

今回の autopsy survey, および臨床上みられる中枢性ストレス潰瘍症例の発生機序を解析しようと試みる場合、動物実験の成績に比べてあまりに複雑で、途方にくれることが多い。しかしながら、人体においても potentiation の理論は成立し、頭蓋内出血は potency を変える力を有するものと考え、新たな局面が開けると考えられた。

特徴6)に関して、MOFを取り扱った代表的文献である Fry³⁾の報告によると553緊急手術例中38例にMOFを発生、その内34例がsepticで17例が肺炎、15例が腹腔内感染であった。今回の autopsy survey では肺障害を有したのは16.4%であり、また、腹膜炎を認めたものはなかった。開腹例がほとんどなかったことが理由と考えられ、今回の autopsy survey の報告は多くのMOFを取り扱った報告^{1)~4)6)~10)}とは分析対象とした母集団の性状をいささか異にすることが明らかであった。

特徴7)として、MOFの基準に合致するストレス潰瘍よりの多量出血を来した5例は、その潰瘍発生の直接原因は中枢性ストレスに求められ、結果として、MOFを発生したと考えられた。

臓器障害と胃粘膜表層潰瘍病変との密接な関係はMOFの概念が1973年 Tilney¹⁾により提唱される以前から、Skillman²³⁾、McClelland²⁴⁾、Lucas²⁵⁾により指摘されている。

Lucas²⁵⁾は sepsis, 重症外傷, ショックと結びついて現われる急性びらん性胃炎のみをストレス潰瘍と呼称すべきであるとしている。この急性びらん性胃炎は酸産生領域の胃粘膜にみられ、原因がみられたとき24時間以内に発生した。重要な二次的合併症として、呼吸不全、肝細胞性黄疸、腎不全、創および腹腔内感染があり、これが単独、または組み合わせあって引き起こ

されることを指摘した。これすなわち MOF である。

ストレス潰瘍に結びついた複雑な変化を明らかにする場合、原因と結果を明確にすることに心をくだかねばならない。この原因、結果の点から、また、自律神経の関与の点からみて、中枢性ストレス潰瘍と MOF の一分症としての胃潰瘍との間には隔りがあると思われる。

特徴 8) として、広義の中枢性ストレス潰瘍は 2 個以上臓器病変 (剖検データ) のある場合に発生率が高くなる傾向は認められなかった。

MOF は死戦期近くに起る反応で、特に消化管出血がみられた時は治療を断念する時期であるとの考え方もある¹⁾。

この点からみても、中枢性ストレス潰瘍と MOF の一分症としての胃潰瘍との間には隔りがあると思われる。

MOF において、多くの臓器が同時に、また連続的に不全におちいる事実、組織または細胞レベルにおいて単一の病因を示すものかもしれない³⁾。現在、sepsis、重篤な代謝障害を MOF の発生主病因とする仮説が有力である²⁾。sepsis にともなう微小循環不全、阻血が各組織の酸素分配と、その利用に変化を起し、MOF 発生の主たる原因となり得る³⁾。このような状態下では酸産生粘膜の効率的血流量の不均衡の低下を認め、これが胃潰瘍病変発生につながると考えられる²⁵⁾。

著者らの中枢性ストレス潰瘍モデルにおいて、胃酸分泌能と胃粘膜血流量との関係をみるため、3 時間総酸分泌量を 3 時間累積胃粘膜血流量で除した値を酸血流比として算出したところ、対照群より高い値を得、胃酸分泌能と胃粘膜血流量の間に不均衡を認めた¹³⁾。

重篤な代謝障害も MOF の引き金となる²⁾。胃・十二指腸潰瘍の発生には胃酸を必要とするが、酸の産生は胃粘膜での代謝により行われる。この代謝過程で外からの CO₂ 供給を必要とするが、代謝異常による alkalosis 等で CO₂ を消費しつくと、胃粘膜は壊死におちいり、潰瘍を発生する²⁶⁾。

このように、中枢性ストレス潰瘍と MOF の一分症としての胃潰瘍との間には、その潰瘍発生機序において、共通する部分が多いのも事実である。

現今、「ストレス潰瘍」として論じられる分野は広範囲に及ぶ。これらを統一的に解釈する理論の確立がまたれるが、そのためには今回試みたような分析の積み重ねが必要と考える。

結 語

著者らの教室で経験した、頭蓋内病変を有した 67 症例の autopsy survey より中枢性ストレス潰瘍の検討を行い、その発生機序を頭蓋内病変、多臓器障害 (MOF) との関連において分析した。

脳主病変の局在と潰瘍発生との間に明確な関係を認めなかった。頭蓋内病変として、出血が潰瘍発生の引き金となる率が高く認められた。DIC、重症感染症は重要な位置を占める病態ではなかった。typical ulcer 発生例が高い MOF 発生率を示した。潰瘍発生の直接原因は中枢性ストレスに求められ、結果として MOF が発生したと考えられた。

中枢性ストレス潰瘍と MOF の 1 分症としての胃潰瘍の間には、同じストレス潰瘍と呼称しても隔りがあると考えられた。

本論文の要旨は、第 26 回日本消化器外科学会総会 (札幌市、1985) において報告した。

本研究に当って、岐阜大学医学部第 1 病理学教室 (主任：高橋正宜教授)、第 2 病理学教室 (主任：尾島昭次教授) の御協力を載いたことに深謝する。

文 献

- 1) Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP: Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: An unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 178: 117-122, 1973
- 2) Eiseman B, Beart R, Norton L: Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 144: 323-326, 1977
- 3) Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL et al: Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 115: 136-140, 1980
- 4) 亀山仁一, 今村幹雄, 宮川英喜ほか: 消化器手術後の多臓器障害の対策—特に術後急性潰瘍に対して—. *日外会誌* 83: 1136-1140, 1982
- 5) Borzotta AP, Polk HC Jr: Multiple system organ failure. *Surg Clin North Am* 63: 315-336, 1983
- 6) Norton LW: Does drainage of intraabdominal pus reverse multiple organ failure?. *Am J Surg* 149: 347-350, 1985
- 7) Fry DE, Garrison RN, Heitsch RC et al: Determinations of death in patients with intraabdominal abscess. *Surgery* 88: 517-523, 1980
- 8) 西村典亜, 小立寿成, 小川東明ほか: 消化器手術の多臓器障害—その実態と防止対策—. *日外会誌*

- 83:1108—1112, 1982
- 9) 小川嘉善, 原 孝彦, 上林純一ほか: 消化器手術後の多臓器の対策. 日外会誌 83:1113—1116, 1982
- 10) 玉熊正悦, 石山 賢, 渡辺千之ほか: 術後重症感染症とMOF. 外科診療 25:2—9, 1983
- 11) 大橋広文, 土屋十次, 日野輝夫ほか: ストレス実験潰瘍モデルに対する cimetidine の作用. 日消外会誌 14:1576—1582, 1981
- 12) 大橋広文, 伊藤善朗, 土屋十次ほか: ラット中枢神経原性ストレス胃潰瘍モデル—潰瘍発生部位と cimetidine 及び atropine の作用. 日消病会誌 80:147—155, 1983
- 13) 大橋広文, 伊藤善朗, 野々村修ほか: 実験的クモ膜下出血と拘束水浸の組合わせによるストレス潰瘍—潰瘍発生機序における総酸分泌量と累積胃粘膜血流量の関係. 自律神経 21:85—90, 1984
- 14) 大橋広文, 野々村修, 林 幸貴ほか: 実験的クモ膜下出血と拘束水浸の組合わせによるストレス潰瘍—ストレス潰瘍発生に及ぼす視床下部位別破壊の影響について. 自律神経 22:1—5, 1985
- 15) Spencer JA, Morlock CG, Sayre GP: Lesions in upper portion of the gastrointestinal tract associated with intracranial neoplasms. Gastroenterology 37:20—27, 1959
- 16) 沖中重雄, 松尾 裕, 関 敦子ほか: 脳卒中と胃腸出血. 老年病 4:837—844, 1960
- 17) 荒木千里: 脳出血における胃・十二指腸潰瘍. 日臨 28:2480—2485, 1970
- 18) 大井 実, 山口吉康: 潰瘍. 木本誠二編. 現代外科学大系, 胃・十二指腸 I. 35A, 東京, 中山書店, 1970, p257—319
- 19) Porter RW, Movius HJ, French JD: Hypothalamic influences on hydrochloric acid secretion of the stomach. Surgery 34:875—880, 1953
- 20) French JD, Porter RW, von Amerongen FK et al: Gastrointestinal hemorrhage and ulceration associated with intracranial lesions. Surgery 32:395—407, 1952
- 21) Takagi K, Okabe S: Studies of the mechanisms involved in the production of stress and stress-atropine ulcers in rats. Eur J Pharmacol 10:378—384, 1970
- 22) Gardner JD, Jackson MJ, Batzri S et al: Potential mechanisms of interacting among secretagogues. Gastroenterology 74:348—354, 1978
- 23) Skilman JJ, Gould SA, Chung RSK et al: The gastric mucosal barrier: Clinical and experimental studies in critically ill and normal man, and in the rabbit. Ann Surg 172:564—584, 1970
- 24) McClelland RN, Shires GT, Prager M: Gastric secretory and splanchnic blood flow studies in man after severe trauma and hemorrhagic shock. Am J Surg 121:134—142, 1971
- 25) Lucas CE, Sugawa C, Friend W et al: Therapeutic implications of disturbed gastric physiology in patients with stress ulcerations. Am J Surg 123:25—34, 1972
- 26) Davies RE: The metabolism of the acid-secreting stomach. Am J Dig Dis 4:173—183, 1959