

# 肝障害時における胃粘膜障害に関する研究

## 第 2 編

### — ヒト肝硬変症における臨床的検討 —

岡山大学医学部第一内科学教室 (主任: 長島秀夫教授)

杉 原 徹

**Key words:** 肝硬変症, 胃粘膜障害,  
胃粘膜血流, potential difference,  
Prostaglandin E<sub>2</sub>

#### 緒 言

近年, 水素ガスクリアランス法<sup>1)</sup>や臓器反射スペクトル法<sup>2)</sup>などが開発され, 内視鏡下に胃粘膜血流が測定されるようになり, また生検材料による胃粘膜内 prostaglandins の測定も可能となり<sup>3)</sup>, ヒトでの応用も容易になってきた。このため胃粘膜の防御機構の研究は大きく進歩し, 肝硬変症における胃粘膜病変発生についても胃粘膜防御因子の重要性が注目をあつめていく<sup>4,5)</sup>。

そこでヒト肝硬変症における胃粘膜病変発生要因について明らかにするため, 肝硬変患者を対象として門脈圧亢進状態および肝障害の程度との関連について胃粘膜病変の有無と比較検討した。門脈圧亢進状態の指標としては門脈圧および食道静脈瘤を, 肝障害の程度には Child の分類<sup>6)</sup>を用いた。さらに内視鏡下に胃粘膜血流(以下BFと略す), 胃粘膜 potential difference(以下PDと略す)を測定し, 内視鏡下生検材料を用い胃粘膜内 prostaglandin E<sub>2</sub>(以下PGE<sub>2</sub>と略す)を測定し検討を加えた。

#### 対象および方法

##### 1) 胃内視鏡所見による検討

病理組織学的または臨床的所見, 画像診断をもとに肝硬変症と診断された症例を対象として, Child 分類による重症度の程度, 食道静脈瘤の有無および形態(以下Fと記す), percutaneous

transhepatic portography(以下PTPと略す)施行時に測定した門脈圧と胃内視鏡所見との関係を検討した。食道静脈瘤の有無やFの程度については過去5年間に教室で胃内視鏡検査を行った肝硬変症患者277例(平均年齢54.8才)について初回内視鏡所見との関係を検討し, 重症度は277例のうち重症度の判明した207例(平均年齢55.1才)について同様に検討した。また門脈圧についてはPTPを行った肝硬変症患者のうち同時期に内視鏡検査を行った31例(平均年齢53.5才)を対象とした。なお, 粘膜欠損を有する胃潰瘍と胃びらんを胃粘膜病変とした。

##### 2) PGE<sub>2</sub>, BF, PD の測定

38才から69才までの肝硬変症患者について行い, ほぼ同年代の基礎疾患がなく胃内視鏡にて胃粘膜病変を認めなかった症例を対照とした。

(1) BF: 肝硬変症患者28例, 対照12例について, 電解式水素ガスクリアランス法にて内視鏡下に体中部大弯, 前庭部大弯を測定した。単位は ml/min/100g で表示した<sup>7)</sup>。装置は UNIQUE MEDICAL 社製電解式組織血流計 (PHG-201, UHU-100), 刺入式内視鏡電極 (UHE-001) を用い, 通電は 25 $\mu$ A, 20 秒間行った。

(2) PD: 肝硬変症患者34例, 対照11例について, 内視鏡下に体中部大弯, 前庭部大弯を測定し, 単位は mV で表示した<sup>8)</sup>。装置は富士化学計測社製 pH メーター (FL-5 W), UNIQUE MEDICAL 社製内視鏡型 PD 電極 (USE-008d) を用いた。

(3) PGE<sub>2</sub>: 肝硬変症患者20例, 対照10例について, Olympus社製ファイバースコープ(GIF-Q10)を用いOlympus社製生検鉗子(FB-25K)で体中部大弯, 前庭部大弯より2個ずつ採取し, 網岡ら<sup>9,10)</sup>の方法に従いethylacetateで抽出しケイ酸カラムにて精製分離した後, New England Nuclear社の<sup>125</sup>I RIA kitにて測定した. PGE<sub>2</sub>測定値は, 最終回収率及びLowry法<sup>11)</sup>による蛋白量で補正換算し, 単位はpg/mg proteinで表示した. 検体は-70°Cで保存し1週間以内に測定に用いた. 最終回収率は56±6%であった.

なお, 統計学的検討はstudent *t*-test, Mann-whitney *u*-testで行った.

### 成 績

肝硬変症患者277例中胃潰瘍は56例(20.2%)胃びらんは122例(44.0%)であり, 胃粘膜病変の発生率は178例(64.2%)と非常に高率であった. 胃粘膜病変の発生率と食道静脈瘤の有無やFの程度とは関連を認めなかったが(Table 1), PTPによる門脈圧との関係では胃粘膜病変は門脈圧の高い症例に多い傾向にあった(Fig. 1). Childの重症度分類で分け胃粘膜病変と比較すると, 重症になるほど胃潰瘍の発生率は増加しており, びらんを加えた胃粘膜病変でもその発生頻度は増加した(Table 2).

体部, 前庭部のBF(ml/min/100g)は, それぞれ対照では157±21(n=12), 144±23(n=10),

Table 1 Relationship between gastric mucosal lesions and esophageal varices in patients with liver cirrhosis.

(-): cirrhotic patients without esophageal varices

(+): cirrhotic patients with esophageal varices

NP: not particular,

GML: gastric mucosal lesion.

( ): %

Esophageal varices	Total		GML		
	Total	NP	Erosion	Ulcer	Total
(-)	47	19(40.4)	20(42.6)	8(17.0)	28(59.6)
(+)	230	80(34.7)	102(44.3)	48(20.9)	150(65.2)
F1	79	26(32.9)	34(43.0)	19(24.1)	53(67.1)
F2	80	29(36.3)	32(40.0)	19(23.8)	51(63.8)
F3	71	25(35.2)	36(50.7)	10(14.1)	46(64.8)
Total	277	99(35.7)	122(44.0)	56(20.2)	178(64.2)

Table 2 Relationship between gastric mucosal lesions and the degree of liver damage Classified by Child's classification in patients with liver cirrhosis.

NP: not particular,

GML: gastric mucosal lesion,

( ): %

\*: p<0.01, \*\*: p<0.05 Mannwhitney *u*-test

Child's classification	Total		GML		
	Total	NP	Erosion	Ulcer *	Total**
Child A	79	40(50.6)	28(35.4)	11(13.9)	39(49.4)
Child B	72	26(36.1)	30(41.7)	16(22.2)	46(63.9)
Child C	56	17(30.4)	19(33.9)	20(35.7)	39(69.6)
Total	207	83(40.1)	77(37.2)	47(22.7)	124(59.9)

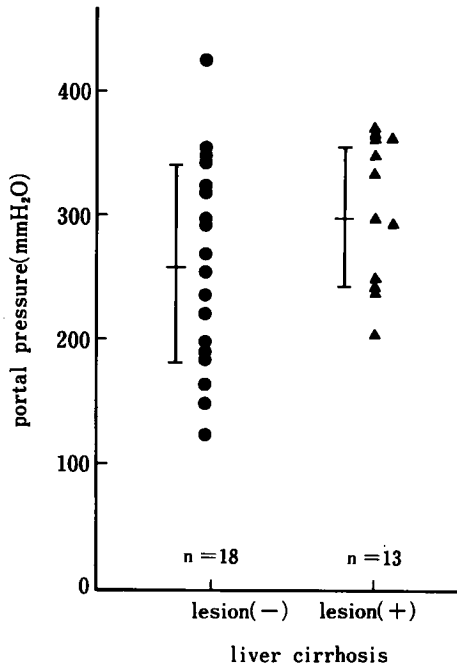


Fig. 1 Portal pressure in cirrhotic patients with or without gastric mucosal lesions.  
 lesion(-): cirrhotic patients without gastric mucosal lesions,  
 lesion(+): cirrhotic patients with gastric mucosal lesions,  
 mean±SD

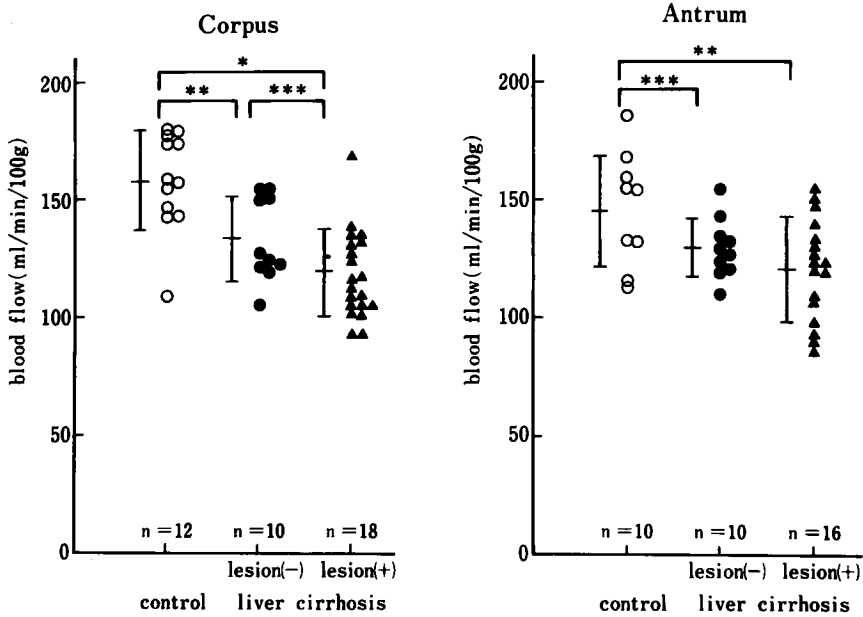


Fig. 2 Gastric mucosal blood flow in cirrhotic patients with or without gastric mucosal lesions.  
 lesion(-): cirrhotic patients without gastric mucosal lesion,  
 lesion(+): cirrhotic patients with gastric mucosal lesion,  
 mean±SD, \*: p<0.001, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.05

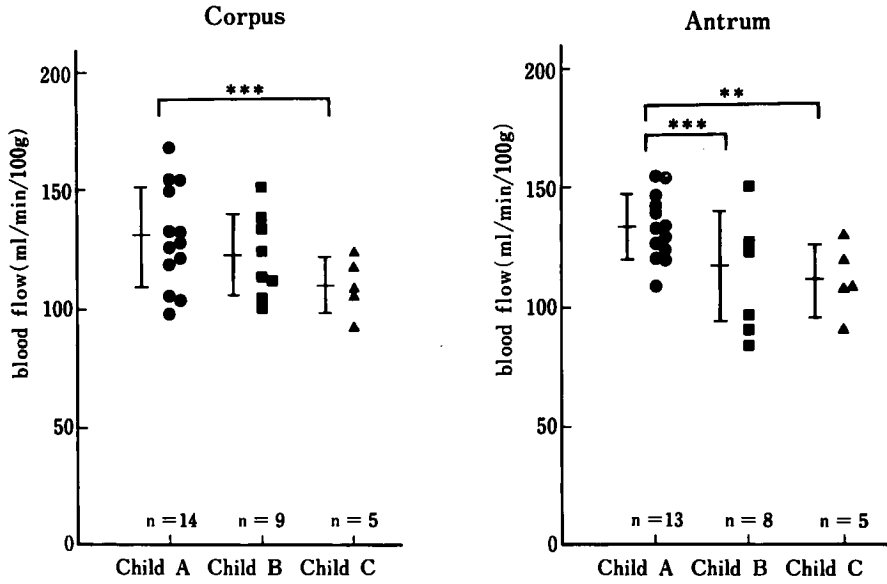


Fig. 3 Relationship between the degree of liver damage classified by Child's classification and gastric mucosal blood flow in patients with liver cirrhosis.  
 mean±SD, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.05

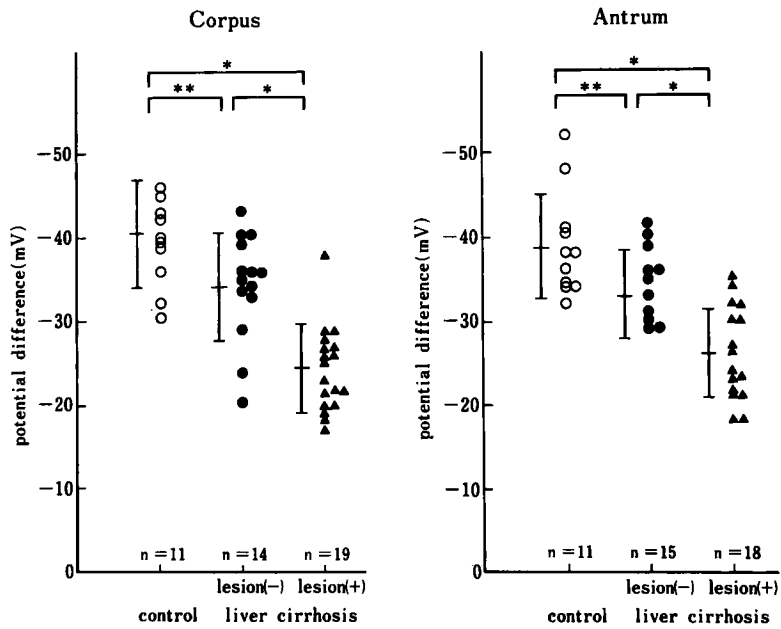


Fig. 4 Gastric mucosal potential difference in cirrhotic patients with or without gastric mucosal lesions.  
 lesion(-): cirrhoti patients without gastric mucosal lesion,  
 lesion(+): cirrhotic patients with gastric mucosal lesion,  
 mean±SD, \*:p<0.001, \*\*: p<0.01

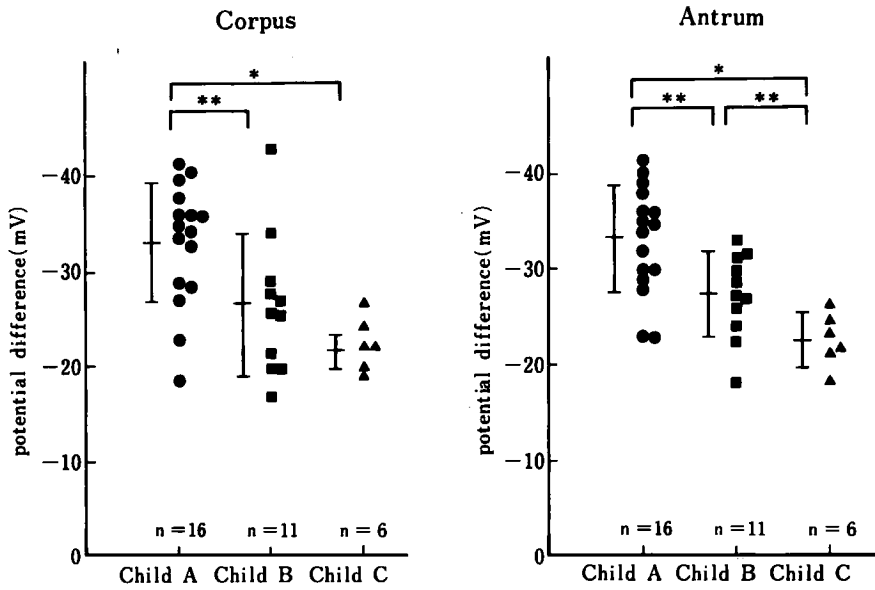


Fig. 5 Relationship between the degree of liver damage classified by Child's classification and gastric mucosal potential difference in patients with liver cirrhosis.  
 mean  $\pm$  SD. \*:  $p < 0.001$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.05$

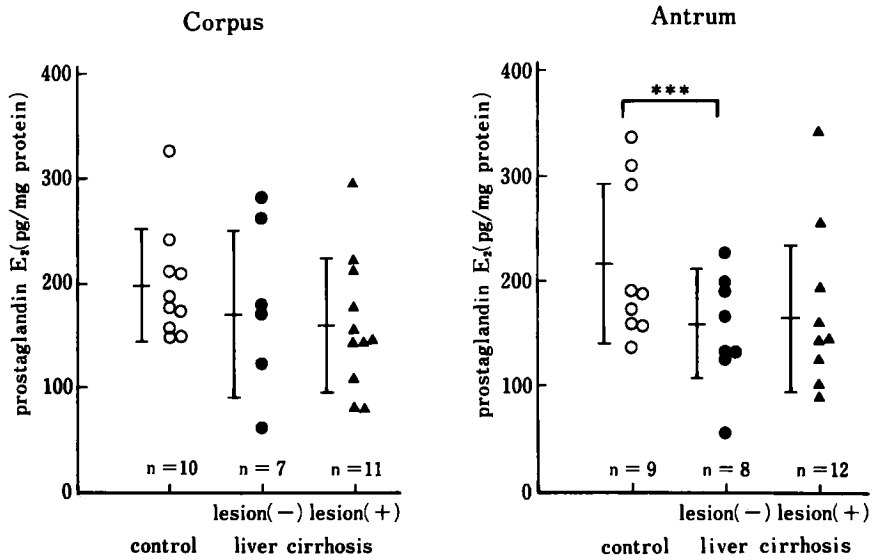


Fig. 6 Gastric mucosal prostaglandin  $E_2$  in cirrhotic with or without gastric mucosal lesions.  
 lesion(-): cirrhotic patients without gastric mucosal lesion,  
 lesion(+): cirrhotic patients with gastric mucosal lesion,  
 mean  $\pm$  SD, \*\*\*:  $p < 0.05$

胃粘膜病変を認めない肝硬変症では  $133 \pm 18$  ( $n = 10$ ),  $129 \pm 13$  ( $n = 10$ ), 胃粘膜病変を有する肝硬変症は  $119 \pm 19$  ( $n = 18$ ),  $120 \pm 22$  ( $n = 16$ ) であ

り, 対照に比して胃粘膜病変のない肝硬変症で体部, 前庭部ともに有意に低下し, 胃粘膜病変のある例では胃粘膜病変のない肝硬変症よりも

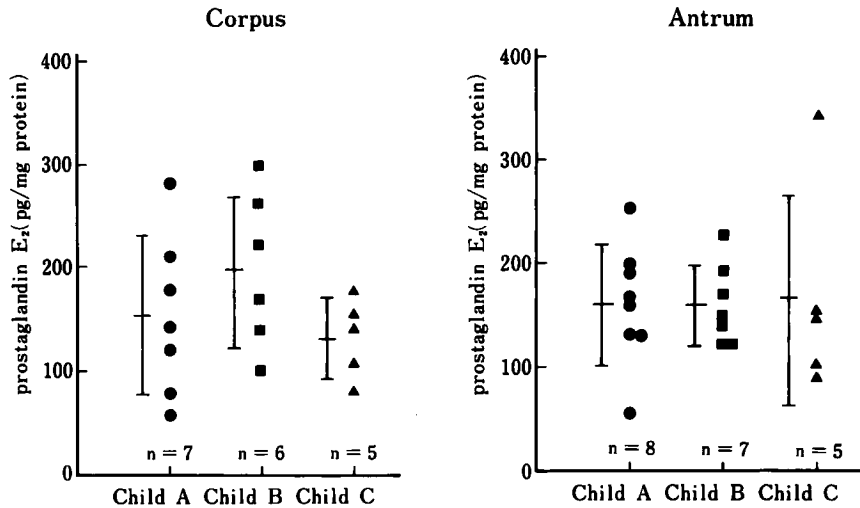


Fig. 7 Relationship between the degree of liver damage classified by Child's classification and gastric mucosal prostaglandin E<sub>2</sub> in patients with liver cirrhosis.  
mean±SD

体部, 前庭部ともさらに有意に低下していた (Fig. 2). 体部, 前庭部のBFをChild分類による重症度の程度でと比較するとChild Aで  $130 \pm 21$  (n=14),  $133 \pm 14$  (n=13), Child Bでは  $122 \pm 17$  (n=9),  $116 \pm 23$  (n=8), Child Cでは  $109 \pm 12$  (n=5),  $110 \pm 15$  (n=5)であり, 重症例ほど, 体部, 前庭部ともに有意に低値を示した (Fig. 3).

体部, 前庭部のPD(mV)は, それぞれ対照は  $-41 \pm 7$  (n=11),  $-39 \pm 6$  (n=11), 胃粘膜病変を認めない肝硬変症は  $-34 \pm 7$  (n=14),  $-33 \pm 5$  (n=15), 胃粘膜病変を有する肝硬変症では  $-25 \pm 5$  (n=19),  $-26 \pm 5$  (n=18)であった (Fig. 4). 重症度の程度と比較するとChild Aは  $-33 \pm 6$  (n=16),  $-33 \pm 6$  (n=16), Child Bは  $-26 \pm 7$  (n=11),  $-27 \pm 5$  (n=11), Child Cでは  $-22 \pm 2$  (n=6),  $-22 \pm 3$  (n=6)であった (Fig. 5). 対照に対して胃粘膜病変のない肝硬変症では体部, 前庭部のPDはともに低下し, 胃粘膜病変のある例では体部, 前庭部とも胃粘膜病変のない肝硬変症よりも体部, 前庭部ともさらに有意に低下していた. また重症例ほど体部, 前庭部のPDは低値を示し, BFと同様の傾向であった.

体部, 前庭部のPGE<sub>2</sub> (pg/mg protein)は, それぞれ対照は  $197 \pm 54$  (n=10),  $214 \pm 75$  (n=9),

胃粘膜病変を認めない肝硬変症では  $168 \pm 81$  (n=7),  $157 \pm 52$  (n=8), 胃粘膜病変のある肝硬変症では  $158 \pm 64$  (n=11),  $162 \pm 70$  (n=12)であった. 肝硬変症では体部, 前庭部ともに低下傾向を認め, 胃粘膜病変のない肝硬変症の前庭部では対照に比して有意に低値を示した. しかし, 肝硬変症においては胃粘膜病変の有無でPGE<sub>2</sub>の値に差を認めなかった (Fig. 6). また重症度の程度で比較すると, 体部, 前庭部のPGE<sub>2</sub>はそれぞれChild Aで  $152 \pm 77$  (n=7),  $159 \pm 58$  (n=8), Child Bで  $199 \pm 73$  (n=6),  $159 \pm 39$  (n=7), Child Cでは  $131 \pm 38$  (n=5),  $164 \pm 101$  (n=6)であり, 有意な傾向を認めなかった (Fig. 7).

## 考 案

肝硬変症患者に胃粘膜病変が高頻度に合併することは古くから報告<sup>12-17)</sup>されており, 今回の検討でも肝硬変患者の20.2%に胃潰瘍の合併を認め, びらんを含めた胃粘膜病変では64.2%と高頻度であった. 従来よりその成因としては, 胆汁酸分泌低下による胃液中和作用の低下<sup>13,14)</sup>, 門脈圧による胃腸壁の血流障害<sup>12,13)</sup>, アルコールによる胃酸分泌亢進および直接の起炎作用<sup>15)</sup>, 栄養障害と血清蛋白の低下<sup>14)</sup>, 胃酸分泌促進物質

の不活性化の障害<sup>16)</sup>等の諸説が提唱されている。しかし、いずれも単独では胃粘膜病変の発生機序について十分には説明できず、これらの要因が複雑に関与していると思われるが、いまだ十分に解明されたとは言えない。

今回の検討で、PTP施行時に測定した門脈圧と胃粘膜病変との関係では門脈圧の高い例に胃粘膜病変の発生率が高い傾向にあり、肝硬変症における胃粘膜病変の発生に門脈圧亢進状態の関与が示唆された。食道静脈瘤の有無やFの程度と胃粘膜病変の有無との間には関連が認められなかったが、これは食道静脈瘤の発生が門脈血行動態、特に側副血行路の発生状態に左右され、必ずしも門脈圧亢進の程度のみを反映しているとは限らないためと思われる。一方大橋ら<sup>17)</sup>の報告と同様に今回の検討でも肝障害の重症例ほど胃粘膜病変の発生は高頻度であり、さらに特発性門脈圧亢進症においては胃粘膜病変の発生率は一般に上昇しないという報告<sup>18)</sup>とあわせると、門脈圧亢進状態のみで肝硬変症に胃粘膜病変が高率に発生することを十分に説明することはできず、門脈圧亢進以外の因子も重要であると思われる。

なお、著者は第一編においてラットにおける基礎的検討を行い門脈狭窄ラット、肝障害ラットとも対照群に比してBF, PD, PGE<sub>2</sub>がいずれも低値を示し、肝障害ラットでは門脈狭窄ラットよりBF, PDがさらに低下していることを証明した。この結果より胃粘膜病変の発生には門脈圧亢進状態のみならず肝実質障害も関与していることを報告した。

BFは従来から門脈圧亢進との関連で肝硬変時の胃粘膜障害の原因の一つとして重視されている。肝硬変症患者において、宮本ら<sup>19)</sup>はBFは増加するとし、平松ら<sup>20)</sup>は低下するとし相反する測定結果を報告しており、増減については一定の見解が得られていない。肝障害ラットではBFは低下し、今回のヒトを対象とした検討でも、BFは体部、前庭部ともに有意に低下しており、胃粘膜障害の一因と成りうると考えられた。またPDは肝障害ラットにて低下し、今回のヒトでの検討でも肝硬変症患者のPDは体部、前庭部ともに低下していた。BF, PDともに門脈

循環動態の影響を受け易いと思われる胃体部で前庭部よりさらに低下しており、体部から胃角にかけて胃粘膜病変の発生頻度が高いという報告<sup>21,22)</sup>もあることから、BF, PDの低下が胃粘膜病変発生に関与していると思われる。また、Child分類による重症例でBF, PDは有意に低下しており、重症例ほど胃粘膜防御因子が低下している可能性が示唆され、胃内視鏡所見と重症度との関係即ち重症例ほど有意に胃粘膜病変が多いという事実を支持するものと思われる。

PGE<sub>2</sub>についても肝障害ラットにおいて低下を認め、今回のヒトでの検討でも肝硬変症患者のPGE<sub>2</sub>は前庭部で有意に低下し体部で低下傾向を示した。PGE<sub>2</sub>にはcytoprotectionと呼ばれる胃粘膜に対する細胞保護作用があり<sup>23)</sup>、肝硬変症ではPGE<sub>2</sub>のこの作用が低下していることが示唆された。さらに今回の検討でBF, PDの低下を認めており、肝硬変症では胃粘膜防御能が低下していると考えられ、これら防御因子の低下にPGE<sub>2</sub>の低下が関与している可能性があると思われる。PGE<sub>2</sub>はBF, PDと異なり重症度の程度との関連は認めなかった。肝硬変症では胃粘膜の萎縮性変化が強いとされ<sup>24)</sup>、PGE<sub>2</sub>が胃粘膜萎縮があると低下するとする報告<sup>25)</sup>がある。また肝硬変症では酸分泌は低下するという報告<sup>4,5)</sup>が多く、PGE<sub>2</sub>の低下は肝硬変症における門脈圧亢進状態、肝障害のほか胃粘膜の萎縮や胃酸低下などさまざまな因子の影響を受けている可能性が考えられた。

## 結 語

肝硬変症患者において門脈圧、食道静脈瘤、およびChild分類による肝障害の程度と胃粘膜内視鏡所見との関係を検討した。さらにBF, PD, PGE<sub>2</sub>を測定し、肝硬変症における胃粘膜障害の原因について胃粘膜防御機能の面から検討し以下の結果を得た。

1) ヒト肝硬変症における胃粘膜病変はChild分類の重症例ほど高率に認められ、また門脈圧の高い例に多い傾向にあった。

2) 胃粘膜血流は対照に比して肝硬変症では体部、前庭部とも低下し、胃粘膜病変を認める例では認めない例に比してさらに低下していた。ま

た Child 分類による重症度とも関連して低下していた。

3) PD も対照に比して肝硬変症では体部, 前庭部とも低下し, 胃粘膜病変を認める例では認めない例に比してさらに低下していた。また, Child 分類による重症度とも関連して低下していた。

4) PGE<sub>2</sub> は対照に比して肝硬変症では体部, 前庭部ともに低下傾向を認め, 胃粘膜病変のない肝硬変症の前庭部では対照に比して有意に低値

を示した。

本論文の要旨およびその一部は, 第72回日本消化器病学会総会ならびに第30回日本消化器内視鏡学会総会にて発表した。

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました長島秀夫教授に深謝致します。また, 直接御指導いただいた友田 純博士ならびにご協力頂いた教室の諸先生に心から感謝致します。

## 文 献

1. 宮本二郎, 高瀬靖広, 竹島 徹, 中原 朗, 川北 勲, 福富久之, 崎田隆夫: 内視鏡を応用した胃粘膜下組織血流量の測定 — 動物による基礎的検討 —. *Gastroenterol Endosc* (1980) 22, 353—364.
2. 阿部 裕, 七里元亮, 佐藤信紘, 鎌田武信: 臓器反射スペクトル解析装置. *映像情報* (1978) 10, 57—63.
3. Peskar B M and Peskar B A: On the metabolism of prostaglandins by human gastric fundus mucosa. *Biochim Biophys Acta* (1976) 424, 430—438.
4. Ostrow J D, Timmerman R J and Gray S J: Gastric secretion in human hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* (1960) 38, 303—313.
5. Mazzacca G, Budillon G, De Marco F and De Ritis F: Serum gastric in patients with cirrhosis of the liver. *Digestion* (1974) 11, 232—239.
6. Child C G III and Turcotte J G: The liver and portal hypertension; in *Surgery and Portal hypertension*. Cap I Saunders, Philadelphia (1964)
7. 西脇英樹, 康市 損, 曾和融生, 梅山 馨: 電解式血流計を用いた内視鏡下胃粘膜血流の測定 — 特に吸入式との血液量の差について —. *日消誌* (1984) 81, 2925—2929.
8. 大沢 勉: 内視鏡下測定による諸種条件下の胃粘膜 potential difference (PD) 変化とその臨床的意義. *日医大誌* (1980) 47, 515—527.
9. 網岡逸男: 胃液 Prostaglandin E の研究, 第1編: 測定法と健常者における意義. *日消誌* (1981) 78, 2087—2086.
10. 網岡逸男, 有馬輝勝, 岡本 伸, 長島秀夫: Phenylbutazone 潰瘍ラットにおける胃粘膜 Prostaglandin の研究. *日消誌* (1982) 79, 782—789.
11. Lowry O H, Rosebrough N J, Far A L and Randall R J: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* (1951) 193, 265—275.
12. Retonoff O D and Patek A J: The natural history of Laennec's cirrhosis of the liver, an analysis of 386 cases. *Medicine* (1942) 21, 207—268.
13. Swisher W P, Baker L A and Bennett H D: Peptic ulcer in Laennec's cirrhosis. *Am J Dig Dis* (1955) 22, 291—294.
14. 西本幸弘: 肝癌, 肝硬変, その他の肝疾患における胃・十二指腸の潰瘍性疾患の合併症についての研究. *最新医学* (1959) 14, 1482—1500.
15. Sun D C H: *Gastroenterology* 3rd. Saunder, Philadelphia (1974) 583,
16. Clarke J S, Ozeran R S, Hart J C, Cruze K C and Creving V: Peptic ulcer flowing portacaval shunt. *Ann Surg* (1958) 148, 551—566.



17. 大橋淑人, 友田 純, 山田淳智, 高井研一, 山本 俊, 松本緑郎, 安原高志, 国司研介, 網岡逸男, 河合公三, 岡本 伸, 且 明良, 榊 祥二郎, 洲脇謹一郎, 清利省三, 北 昭一, 長島秀夫: 肝疾患と消化性潰瘍. 医学と薬学(1979) 1, 55-65.
18. 稲垣芳則: 門脈圧亢進 rat の胃粘膜変化に関する実験的研究. 慈医誌(1981) 96, 197-211.
19. 宮本二郎, 高瀬靖広, 福富久之, 岩崎洋治, 崎田隆夫: 食道静脈瘤患者における胃血行動態に関する内視鏡的検討. Gastroenterol Endosc(1981) 23, 497-502.
20. 平松 新, 水野孝子, 鮫島美子: 差温式熱電対法および水素ガスクリアランス法による胃粘膜血流測定 — 胃潰瘍ならびに肝硬変について —. 胃粘膜血流の基礎と臨床. 羊土社, 東京(1983) p175-184.
21. 生田目 公夫: 肝硬変症における胃消化性潰瘍の合併に関する病理学的研究. 関西医誌(1981) 33, 380-388.
22. 占部一喜: 肝硬変症における胃液酸・ペプシン分泌の検討. 日消誌(1980) 77, 750-757.
23. Robert A: Antisecretory, antiulcer, cytoprotective and diarrheogenic properties of prostaglandins; in *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Reserch*. Vol. 2, Samuelsson and Paolettieds, Raven Press(1976) p507.
24. 飯塚美伸, 安島裕之, 近藤祐一郎, 鈴木 秀, 金子隆一, 新妻一直, 浜田明子, 佐治紘炳: 肝硬変症に合併せる消化性潰瘍の発生機序に関する検討. 福島医誌(1984) 34, 323-333.
25. 小林絢三, 荒川哲男, 中村 肇: 慢性胃炎とプロスタグランディン. プロスタグランディン, 臨床応用の進歩. 現代医療社(1983) pp123-127.

**Studies on gastric mucosal lesions in liver damage  
Part 2: A clinical study of patients with liver cirrhosis**

**Toru SUGIHARA**

**The First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School**

**(Director: Prof. H. Nagashima)**

In order to clarify the pathogenesis of gastric mucosal lesions in patients with liver cirrhosis(LC), gastric mucosal blood flow (BF), potential difference (PD) and prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) of patients with LC were analyzed.

Of 277 patients with LC, gastric ulcer or gastric erosions were observed in 178 patients (64.2%). The incidence of gastric mucosal lesions in patients with LC correlated with the degree of liver damage estimated by Child's classification. BF, PD and PGE<sub>2</sub> in patients with LC were lower than in control patients without liver disease. BF and PD decreased as the liver damage progressed.

These results support the view that the impairment of the defensive factors of gastric mucosa represented by BF and PD play an important role in the pathogenesis of gastric mucosal lesions in patients with LC. PGE<sub>2</sub> was also implicated to be related to the pathogenesis of such lesions.