

## 中枢神経系疾患における上部消化管出血の臨床的検討

——特に H<sub>2</sub>-blocker に対する抵抗例に関して——

奈良県立医科大学脳神経外科

青木 秀夫, 榑 寿右, 角田 茂  
宮本 誠司, 京井 喜久男, 内海 庄三郎

### CLINICAL STUDIES OF CASES OF UPPER GASTRO-INTESTINAL BLEEDING ASSOCIATED WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASE —ESPECIALLY FOR CASES UNRESPONSIVE TO THE H<sub>2</sub>-BLOCKER—

HIDEO AOKI, TOSHISUKE SAKAKI, SHIGERU TSUNODA,  
SEIJI MIYAMOTO, KIKUO KYOI and SHOZABURO UTSUMI

Department of Neurosurgery, Nara Medical University

Received March 30, 1989

*Summary:* Upper gastro-intestinal bleeding (GI bleeding) associated with central nervous system disease has been known since the 19th century. In spite of clinical application of H<sub>2</sub> receptor blocker (Cimetidine), GI bleeding is never a rare complication.

In cases with an injured hypothalamus, the level of consciousness is low grade and the bleeding is difficult to control.

It may be that the impairment of the ascending reticular activating system (ARAS) is concerned with GI bleeding. We guess that the prevention of complications such as pneumonia and hepatic failure is significant for the prevention of GI bleeding.

#### Index Terms

bleeding, upper gastro-intestinal, H<sub>2</sub> blocker, hypothalamus

#### はじめに

脳内出血, 脳腫瘍, 脳挫傷等の中枢神経系疾患に上部消化管出血を合併することが1804年 Rokitanski<sup>1)</sup>により初めて報告された. 1932年 Cushing<sup>2)</sup>が副交感神経中枢である間脳・脳幹障害がその病態に大きくかかわっていることを指摘してから Neurogenic ulcer または Cushing ulcer として広く知られるようになった.

近年 H<sub>2</sub>-blocker である cimetidine の出現により上部消化管出血は著明に減少し, 脳神経外科領域でも予防的効果をねらって重症頭部外傷, 重症脳血管障害患者に投与されている. そして良好な結果を得られるようになったが今なおコントロールし難い上部消化管出血が合併

する症例の存在することも事実である.

過去2年間の脳神経外科入院患者のうち上部消化管出血をきたした23例につき病態, 局在および画像上の特徴につき検討したので報告する.

#### 方法および結果

症例は過去2年間で脳神経外科に入院し H<sub>2</sub>-blocker が投与されていたにもかかわらず, 上部消化管出血をきたした23例で男性10例女性13例である.

出血の確認はタール便, 便潜血反応, 胃管よりの新鮮血, 逆流した内容物の潜血反応により行った.

#### 1 頻度

高血圧性脳内出血27例のうち上部消化管出血をきたし

たものは男性 2 例女性 5 例で合計 7 例 (25.9%) であった。内分けは出血部位別に分類すると被殻出血 6 例中 1 例 (17%)、視床出血 7 例中 2 例 (29%)、被殻と視床の混合出血 3 例中 3 例 (100%)、小脳出血 3 例中 0 例 (0%)、その他 8 例中 1 例 (13%) に消化管出血がみられた (表 1)。

上部消化管出血をきたした残りの 16 例を表 2 に示す。腫瘍 4 例のうち多形性神経膠芽腫 3 例、悪性リンパ腫 1 例であり皮質下より脳深部に浸潤性に発育していた。8 例のくも膜下出血の中では 2 例が外傷に伴ったものであったが 6 例は脳動脈瘤破裂が原因で脳底部髄液槽およびシルビウス裂に著明な高吸収域がみとめられた。術後 2 週間以内に脳血管れん縮の発症したものが 2 例あり、大脳基底核から頭頂葉にかけて広範な低吸収域が CT で確認された。小脳梗塞と頸動脈海綿静脈洞瘻が 1 例ずつありいずれも大脳基底核に低吸収域陽性であった。外傷に起因する急性硬膜下血腫の 2 例は血腫の脳圧迫により CT で中心線偏位がみとめられ頭蓋内圧亢進は明らかで

あった。

2 重症度

消化管出血が生じた時点での意識レベルを 3-3-9 度方式のによって分類すると清明 0 例、1 桁 3 例、2 桁 7 例、3 桁 13 例であり重篤な意識障害の例に多かった。

3 発生時期

出血等の急激な発症ではその時点より、腫瘍などでは手術や検査といった生体にストレスがかかったと思われるより消化管出血が生じた時点までの期間を調べた。23 例中で 5 日以内が 9 例、6 日から 10 日以内が 5 例、11 日以降に発症したのが 9 例であった。

代 表 例

<症例 1> 78 歳 女性 左視床出血 (脳室穿破を伴う) 早朝寢室に倒れているところを発見され救急車で搬送された。CT で脳内出血を認めたため入院となる。来院時意識は半昏睡 (3-3-9 度方式で III-1) であった。瞳孔不同 (右<左) と眼球の左側への偏位があり眼底鏡にて

Table 1. Hematoma location and incidence of GI bleeding

	Putamen	Thalamus	Combined	Cerebellar	Others	Total
Case	6 (22%)	7 (26%)	3 (11%)	3 (11%)	8 (30%)	27
GI bleeding	1 (17%)	2 (29%)	3 (100%)	0 (0%)	1 (13%)	7 (26%)

Table 2. Diagnosis and CT findings except for ICH

No.	Diagnosis	high density area	low density area	IVH	midline shift
1	tumor	Lt. fronto-lateral		-	+
2	tumor	Lt. parietal~Corpus Callosum		-	-
3	tumor	Rt. thalamus		-	+
4	tumor		parietal	-	-
5	SAH	frontal lobe, basal cistern		+	-
6	SAH	Lt. sylvian fissure		+	-
7	SAH	temporal tip		+	-
8	SAH	Rt. sylvian f.~basal cistern	parietal	-	+
9	SAH	basal cistern		+	-
10	SAH	Lt. frontal subcortical		-	-
11	SAH	Rt. sylvian fissure		+	-
12	SAH	basal cistern		+	-
13	infarction		Lt. cerebellar, basal ggl.	-	-
14	CCF		Lt. putamen, frontoparietal	-	-
15	acute subdural h.	frontotemporal subdural		-	+
16	acute subdural h.	frontal contusion		-	+

SAH; subarachnoid hemorrhage, CCF; carotid cavernous fistula, IVH; intraventricular hemorrhage

うっ血乳頭を認められ頭蓋内圧が亢進していることを示唆した。緊急手術を行い血腫除去および外減圧術を施行した。翌日胃管よりの排液で潜血強陽性であった。意識レベルの改善をみることなく潜血反応も常に陽性で発症より第二カ月後突然呼吸停止し死亡した。発症時の CT で左視床から視床下部にかけて出血があり脳室内穿破と急性水頭症がみとめられた (図 1)。

<症例 2> 73歳 女性 くも膜下出血

約 1 カ月前より慢性心不全で内科入院中であった。突然意識レベルが低下し (3-3-9 度方式で II-2), CT 施行したところくも膜下出血を認めたため脳神経外科に紹介された (図 2 a)。脳血管撮影で右中大脳動脈瘤が確認された。意図的待期手術を予定していたが発症より 10 日目から更に意識レベルが下がり CT を撮影したところ水頭症および左頭頂部に低吸収域があり脳血管れん縮が疑われた。その日より便潜血反応陽性となった。以後昏睡状態が続き発症より 48 日目に心不全で他界した。

考 察

脳神経外科領域における疾患に対して CT の導入および microsurgery による手術手技の向上により早期診断ならびに救命率は近年目ざましく進歩している。しかし肺合併症とともに上部消化管出血は比較的頻度が高く H<sub>2</sub>-blocker 投与にもかかわらず現在でも治療困難な場合が多い。

脳疾患患者に発生する上部消化管出血は一種のストレス潰瘍によるもので、Selye<sup>9)</sup>、Gray ら<sup>10)</sup>によればストレス刺激が視床下部に働き脳下垂体に至り、ACTH の分泌を促進する。そして副腎皮質ホルモンの分泌を促進させ胃壁細胞、主細胞を刺激し塩酸とペプシンの分泌を促すという。また自律神経異常のため壁筋層のけいれんが

生じ局所血流障害が原因との報告もある。Rokitanski<sup>1)</sup>、Cushing<sup>2)</sup>らは視床下部に加えて間脳の障害および迷走神経あるいは副交感神経刺激が潰瘍発生に寄与していると報告している。並木<sup>3)</sup>、水島<sup>4)</sup>はストレス刺激が大脳皮質から視床下部へと伝わり自律神経系ついで内分泌系が関与、さらに交感神経の興奮による粘膜の虚血を生じ次に副交感神経系の刺激による攻撃因子の増強と血流障害が潰瘍発生に関係すると報告している。

頭蓋内疾患における合併症としての上部消化管出血の発生頻度は報告者により異なるが一般的に 20~30%といわれる。脳血管障害のうちでは高血圧性脳内出血に頻度が高い。当科での過去 2 年間の高血圧性脳内出血 27 例においても 7 例 (26%) であり諸家の報告とほぼ一致している。出血の部位別にみると視床出血あるいは被殻・視床の混合型出血において発生率が高い。高血圧性脳内出血に限らず視床・視床下部に障害のおよんだ例では胃十二指腸病変が発生しやすいといわれている。この点に関して Wilkins<sup>7)</sup>は視床下部への影響を示唆しているが、その原因として血腫による直接損傷、穿通枝の伸展、血液化学物質による支配領域の血管収縮あるいは脳血管れん縮による乏血などを挙げている。こういったさまざまな原因により視床下部に虚血性障害が生じ消化管出血に関与しているものと推測される。

脳障害の程度により消化管出血の出現率に差があることは既に報告されているが<sup>8)~10)</sup>、今回の検索においても 3-3-9 度方式で分類すれば明らかに意識障害の高度な例ほど消化管出血が多いことが認められた。このような相関は視床下部のみならず上行性脳幹網様体賦活系などの意識中枢の障害程度とも関連性のあることが推測される。

開頭術後の消化管出血は術後脳浮腫の強い時期に多



Fig. 1. CT of left thalamic hemorrhage extends to hypothalamus. Photograph also shows intraventricular hemorrhage and acute hydrocephalus.

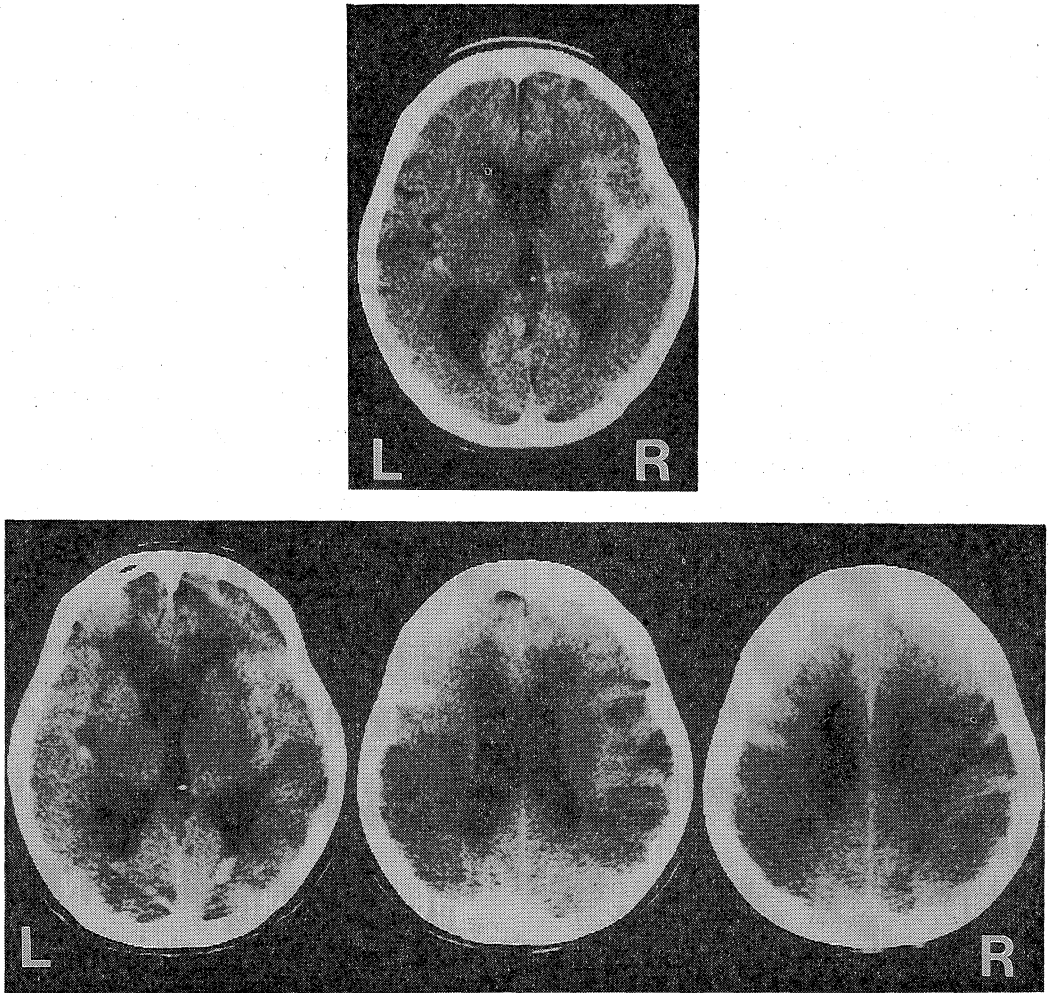


Fig. 2a. Typical CT of subarachnoid hemorrhage.

High density area exists in the Sylvian fissure.

2b. CT of 10 days after onset. Photograph shows marked hydrocephalus and left parietal low density area due to vasospasm.

く、古瀬ら<sup>11)</sup>は7日以内のストレスの強い時期に発生し、Beilら<sup>12)</sup>は74%が10日以内に出現し、重篤な潰瘍や吐血は48時間以内に発生することが多いと述べている。山田ら<sup>13)</sup>は高血圧性脳内出血では平均5.25日目に、頭部外傷では6.9日目に、脳動脈瘤破裂では平均7.2日目で血管れん縮と一致した時期の発生が多いとしている。今回我々の成績は23例中9例(39.3%)が5日以内にしかもその中の5例は24時間以内の急性期におこっている。

くも膜下出血では、出血後引き続いておこる脳血管れん縮により支配領域の虚血やがては梗塞をおこす。症例2に示す如く、れん縮のピークの10日目に消化管出血がおこりやすい。

肝不全合併例に消化管出血の頻度が高いという報告がある<sup>14)</sup>。これは幽門腺部から血中に入った gastrin が肝で非活性化されず、二次的に血中濃度が増し胃液分泌が亢進するためであろうという。

急性期の脳浮腫の治療および予防を目的に副腎皮質ステロイドホルモンを使用することが多い。ステロイドの副作用の一つに消化管出血があるとされるが、大量投与群にも消化管出血をおこさない例が多く直接の原因とは考えにくいとの報告が多い<sup>9)15)</sup>。我々の症例でも特に関連性は見出されなかった。

今回の検索では行いえなかったが消化管出血の診断として内視鏡および剖検にて直接胃腸管よりの出血、潰瘍

を確認すれば実際にはより多くの例があることは容易に想像される。

脳神経外科疾患に合併する上部胃腸病変は症例1に示すように出血はコントロールしにくい。これは、高血圧性脳内出血の場合は高血圧であるため腹部臓器への血流も豊富で一度破綻した胃粘膜下の血管より常時出血しているためと考えられる。また年齢的にみてもいわゆる消化性潰瘍の好発年齢より高く脆弱な血管壁であることがその理由の一つかもしれない。止血機能をも含めて全身状態が重篤であることがさまざまな要因を作り上げているのであろう。

### ま と め

H<sub>2</sub>-blocker の出現で確かに上部消化管出血の頻度は減少し、そのために死亡する症例も減っていることは確かである。しかし今回我々が示したように、なお脳神経外科領域での重篤な合併症の一つとして現存している事実には変わりはない。脳に存在する原因疾患(脳血管障害や脳腫瘍など)の上に、肺炎や肝不全などの合併が生ずればより発生しやすい状況となるので、H<sub>2</sub>-blocker の投与のみならずこうした合併症の発生を防ぐことが上部消化管出血の予防になると考える。

### 文 献

- 1) **Rokitanski, C.A.:** Manual of Pathologic Anatomy. Vol. 2, The Sydenham Society, London, p 39 (cited by 2), 1849.
- 2) **Cushing, H.:** Peptic ulcers and interbrain. Surg. Gynec. & Obst. 55: 1, 1932.
- 3) **Selye, H.:** Annual report on stress. Acta Inc. Medical Publishers, Montreal, Canada, p 403, 1951. (Gastrointestinal system.)
- 4) **Gray, S.J., Ramsey, C., Reifenstein, R.W. and Benson, J.A.:** The significance of hormonal factors in the pathogenesis of peptic ulcer. Gastroenterology 25: 156, 1953.
- 5) **並木正義:** 急性胃潰瘍の臨床. 胃と腸 13: 177, 1978.
- 6) **水島和雄, 岡本毅与志, 原田一道, 林 英樹, 並木正義:** 実験的急性胃病変. 胃と腸 13: 223, 1978.
- 7) **Willkins, R.H.:** Hypothalamic dysfunction and intracranial arterial spasms. Surg. Neurol. 4: 472, 1975.
- 8) **田中 悟, 辺 龍秀, 森 照明, 府川 修, 進藤健次郎, 高久 晃, 鈴木二郎:** 脳動脈瘤術後合併症の分析—直接手術1000例の検討. 第35回日本脳神経外科学会抄録集. p 195, 1977.
- 9) **北村竜男:** 急性期脳卒中に合併する胃病変. 1. 胃内視鏡所見による検討. 臨床神経 15: 541, 1975.
- 10) **土井章弘, 元木基嗣, 吉野公博, 馬場義美, 武本本久, 小林良一, 原田仁人, 片木義典:** 脳血管障害の超早期内視鏡所見と消化管出血. Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 21: 855, 1981.
- 11) **古瀬清次, 蝦名一夫, 石島 裕, 山崎 峻, 平山昭彦, 峠本勝司, 内田泰史, 唐沢 淳, 菊地晴彦:** 開頭術後の大量消化管出血に対する外科的適応. 手術 26: 1151, 1972.
- 12) **Beil, A.R., Mannix, H. and Beal, J.M.:** Massive upper gastrointestinal hemorrhage after operation. Amer. J. Surg. 108: 324, 1964.
- 13) **山田実紘, 坪川孝志, 植及裕恵:** 重症脳損傷による上部消化管出血の脳病変との関連と治療対策. Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 18, Part II 11: 821, 1978.
- 14) **山形 一:** 消化性潰瘍の病態生理と薬物療法. 日本医師会雑誌 63: 157-183, 1970.
- 15) **荒木千里:** 脳出血における胃・十二指腸潰瘍. 日本臨牀 28: 2480, 1970.