

CPC

十二指腸潰瘍からの出血で加療中に死亡した一例

盛岡赤十字病院 消化器科¹⁾・病理部²⁾

発表者：坂本 そら（研修医）

指導医：藤原 隆雄¹⁾・門間 信博²⁾

【はじめに】

2016年1月23日に盛岡赤十字病院記念講堂で行われたclinicopathological conference (CPC)での発表内容のまとめである。出血性十二指腸潰瘍に対して内視鏡的止血術を施行して経過観察をしていたが、再出血によるショックで死亡した症例である。

【症 例】

患 者：85歳男性。

主 訴：めまい，黒色便。

既往歴：高血圧，腰痛。

内服歴：ロキソプロフェンナトリウム水和物60mg 1錠/回 3回/日，ファモチジン10mg 2錠/回 2回/日，マーズレンS配合顆粒（1g中：アズレンスルホン酸ナトリウム3mg，L-グルタミン990mg），ヨウラーゼE配合顆粒（0.4g=1カプセル中：サナクターゼM，メイセラーゼ，プロクターゼ，オリパーゼ2S，膵臓性消化酵素TA），酸化マグネシウム，エナラプリルマレイン酸塩，アジルサルタン，アムロジピンベシル酸塩，ピルシカイニド塩酸塩水和物，センノシド錠12mg

現病歴：2016年1月9日にめまいを訴えて，葛巻病院に救急搬送された。5日前から黒色便を自覚していた。血液検査結果で貧血が認められたため上部消化管出血の疑いで当院に紹介，救急外来に搬送となった。以前から腰痛のためnon-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) を服用していた。

上部消化管出血の疑いで血液検査，輸血，緊急内視鏡検査を準備し，入院加療の方針となった。

入院時現症：身長150.5cm，体重43kgでbody mass indexが20の普通体重であった。体温37.0℃，脈拍81回/分，血圧152/73mmHg，SpO₂ 98%（room air）。Japan coma scale 0（意識清明），顔色不良であったが自立歩行は可能であった。

入院時検査所見：末梢血白血球数は $10.70 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ，赤血球数 $1.94 \times 10^6 / \mu\text{l}$ ，ヘモグロビン5.6g/dl，ヘマトクリット17.2%，血小板数 $29.6 \times 10^3 / \mu\text{l}$ で貧血が認められた。生化学で総ビリルビン，トランスアミナーゼは正常範囲で，血清総蛋白とアルブミン値がそれぞれ5.0g/dlと3.1g/dlで低値を示した。尿素窒素（BUN）73.3mg/dl，血清クレアチニン（CRE）1.47mg/dlは上昇していた。ナトリウム，クロール，カリウムの電解質は正常範囲であった。

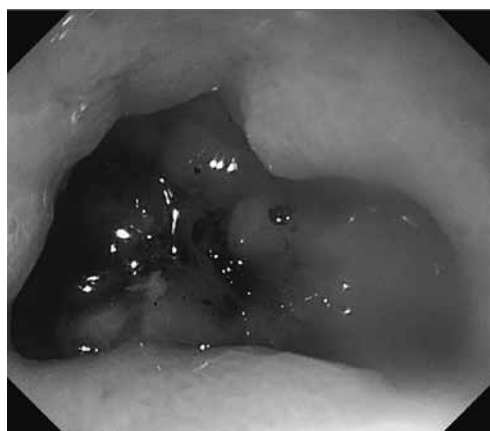


図1：入院時の上部消化管内視鏡検査所見。十二指腸球部に広い潰瘍があり、潰瘍周囲の粘膜は浮腫状であった。

表：末梢血のヘモグロビン値とヘモグロビン測定後の輸血量

	1 病日目	2 病日目	4 病日目	5 病日目	第5 病日の急変時
ヘモグロビン (g/dl)	5.6	8.1	7.3	8.4	7.1
輸血	RBC 4 単位	RBC 2 単位	RBC 4 単位	RBC 2 単位	RBC 4 単位, FFP 4 単位

画像所見：上部消化管内視鏡検査（EGD）で食道，胃，十二指腸の球部まで観察した。胃は食物残渣のため十分に観察できなかったが明らかな潰瘍，出血，血液貯留は認められなかった。十二指腸球部に広い潰瘍があり，潰瘍周囲は浮腫状であった。活動性出血はなく，露出血管は確認されなかった（図1）。

入院経過：A1ステージ（活動期，急性期）の十二指腸潰瘍からの出血と診断した。絶食とし補液・Proton pump inhibitor（PPI）・止血剤の点滴を開始し，貧血に対して照射赤血球液（RBC）4単位を輸血した。以降も輸血を繰り返すことになるがその際の末梢血ヘモグロビン値と入院後の輸血量を表にまとめて示した。2病日目の血液検査結果では前日と比べて貧血，BUN/CREの解離が軽度改善していたが，RBC 2単位を輸血した。また，入院後から尿閉があり泌尿器科に紹介したところ，前立腺肥大症，前立腺癌疑いで血清prostate specific antigenが155ng/mlと基準値を越えて高値であった（結果は後日に判明）。4病日目の血液検査結果で2日前と比べてBUN/CREの解離は改善傾向だが貧血は進行したためRBC 4単位を輸血した。この日に検索した抗ヘリコバクターピロリ抗体が陽性であった（結果は後日に判明）。EGDで十二指腸球部の浮腫は改善傾向にあった。血液の貯留はないが，潰瘍底は潰瘍辺縁に比較してやや汚く，露出血管が疑われる部分があり，その辺縁部にごく軽度であるが血液が滲出していたためヒータープローブ焼灼による止血術を施行した。処置中には活動性の出血を認めなかった。5病日目，血液検査で貧血とBUN/CREの解離はいずれも改善傾向にあったがさらにRBCを2単位輸血した。EGDで出血・露出血管は確認できないが，念のためヒータープローブ焼灼による止血術を追加し，活動性出血がないことを確認

して操作を終了した。その夜に外見上は変わった様子もなく，患者からの訴えは何もなかったが，看護師による定期的測定で血圧が88/57mmHgまで低下しているのが判明した。直後の血液検査の結果，RBC 2単位輸血後にもかかわらずヘモグロビンが前回8.4g/dlから7.1g/dlまで低下していた。RBC 4単位と新鮮凍結血漿（FFP）4単位を輸血開始した。EGDで胃体部大彎に大きな凝血塊が認められた。また，拍動性の出血は認めなかったが潰瘍底に凝血塊の付着と滲出様の出血が認められた（図2）ため同部位にヒータープローブ焼灼による止血術を追加施行した。止血状態を確認し終了した（図2）。夜中の緊急EGDから帰室後に暗赤色様の水様便が排泄された。6病日目の朝方輸血中に上腹部および下腹部の膨満を訴えた。その後に嘔気を訴え，続いて血圧測定不能となり，呼吸速迫，手指冷感，顔色不良を呈したため6時30分にドパミン・酸素投与を開始した。血圧が40～60mmHgで経過し，7時20分に意識低下して呼吸も停止した。心肺蘇生開始し，7時35分，7時40分，7時48分にアドレナリン1Aずつ投与するも心拍再開せず，9時00分に家族の同意のもと心肺蘇生中止して死亡確認となった。

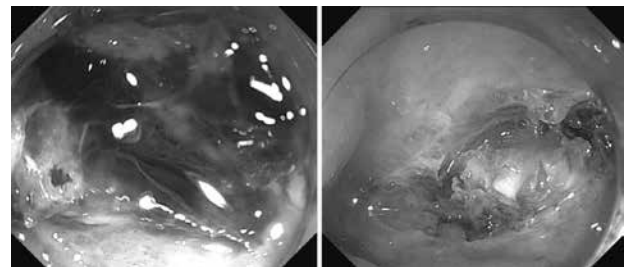


図2：第5病日の夕方、血圧が低下したときの上部消化管内視鏡所見。潰瘍底に凝血塊の付着と滲出様の出血を認めたため（左図）、ヒータープローブ止血術試行し止血を確認した（右図）。

【剖検所見】

1. 前立腺癌，ラテント癌

左右径が4 cm，前後径が3 cm大の前立腺水平断の組織標本で浸潤性に増殖する癌が認められる。腫瘍の一水平断での大きさは2.5x1.2cm大であり，ほとんど左葉に局限しているが，離れた部位の右葉にも径2 mmの範囲で浸潤性に増殖するcarcinomaが認められた（図3）。腫瘍発生部は2カ所である。腫瘍は前立腺内に局限しており，前立腺被膜を越えた浸潤はなく，周囲リンパ節腫大はなく，また，他臓器への転移はみられない。腫瘍細胞は癒合性の腺管や腺管構造が崩れた小胞巣を形成していて，Gleason score 4+4=8であった（図4）。

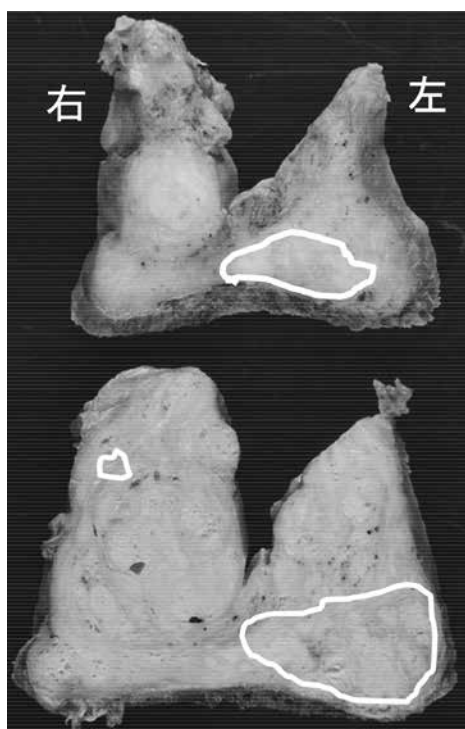


図3：前立腺の水平断。主に左葉に癌が認められる。右葉の一部にも小さな癌病変が認められる。線で囲った部分が腫瘍分布範囲。

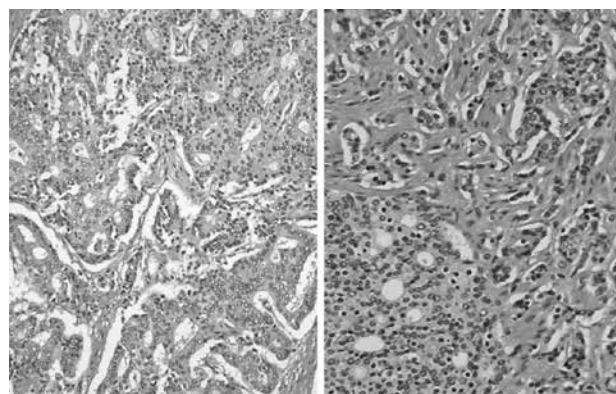


図4：前立腺癌の組織像。腫瘍細胞は癒合性の腺管や腺管構造が崩れた小胞巣を形成している。

2. 穿孔性および穿通性十二指腸潰瘍および潰瘍底からの出血：直接死因

- a. 腹腔を開いた際に幽門輪の直下の十二指腸の前壁に径1.5cmの穿孔が認められたが穿孔周囲の腸管壁，腹腔に炎症像はみられなかった。同部位の十二指腸後壁に4 x 3 cm大の潰瘍があり，潰瘍底に肉眼で観察できる血管の断面が認められた（図5）。潰瘍下縁から十二指腸乳頭まではおよそ4 cmの距離があった。固定後の潰瘍の断面では潰瘍底は臍頭で覆われている所（臍頭部への穿通）と線維性結合組織で覆われている所があり，臍臓からの動脈が潰瘍底に露出しているのが確認された（図6）。潰瘍部組織標本のルーペ像では臍臓からの2本の動脈が潰瘍底で1本に合わさって露出して動脈壁が破綻している所が潰瘍底に露出して血管壁が破綻した可能性が高い（図7,8）。臍に腫瘍性病変はなく，臍周囲リンパ節，肝門部リンパ節，腹大動脈リンパ節の腫大はみられなかった。
- b. 腸管，主として大腸に暗黒色の液体（タール便）がおよそ1,500ml含まれていた。糞便はほとんどなかった。胃内には150ml程の凝血塊が存在していた。
- c. 腰痛のためNSAIDを服用していたとのことであるが，胃粘膜にはびらん，潰瘍はなく，雛壁は萎縮していなかった。
- d. 腹腔内には100ml程度の淡い暗赤色の液体が

貯留していて、腸管から腹腔内に濾出したもののように思えた。十二指腸前壁の潰瘍穿孔部から腹腔内への血液流出はなかった。

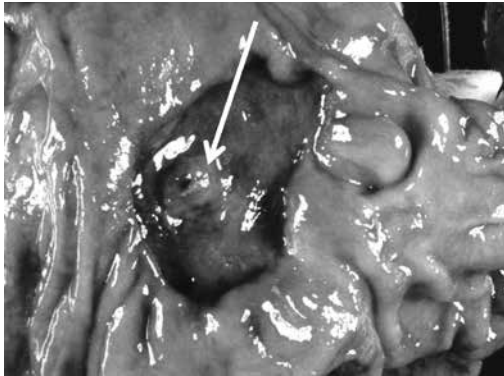


図5：十二指腸球部後壁の潰瘍。矢印は潰瘍底に露出した血管断面を示す。

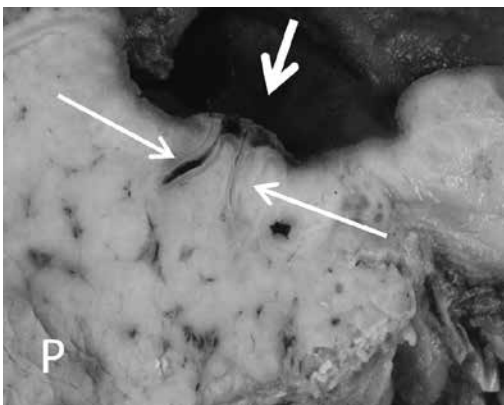


図6：潰瘍部断面。潰瘍底は膵臓で覆われている。2本の血管（細い矢印）が潰瘍底に向かっており、ひとつに癒合して潰瘍底に露出しているように見える（太い矢印）。P：膵臓。

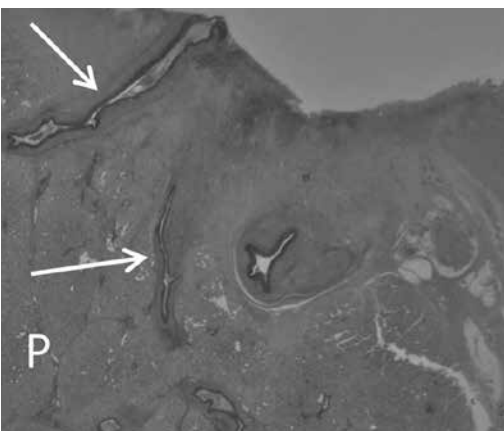


図7：潰瘍部組織標本のルーペ像。図6とほぼ同様な所見で、2本の動脈（矢印）が潰瘍底に向かって走り、1本は潰瘍底に露出している。P：膵臓。Elastica-Masson染色。

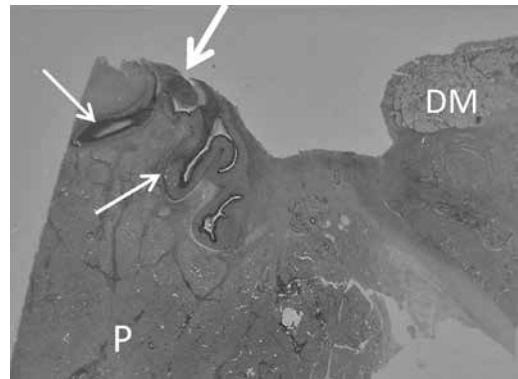


図8：潰瘍底組織標本のルーペ像。2本の動脈（矢印）が出ているが、彎曲した1本の動脈の彎曲部が潰瘍底に露出して血管壁が破綻（太い矢印）しているように見える。DM：十二指腸粘膜。

3. 腸管の壊死

- a. 空腸の一部を除いて小腸の大部分と大腸のほぼ全領域は漿膜面からみて暗赤色調であった。腸管内のタール便のためと考えていたが固定後の観察では腸管は壊死に陥っているように見えた。腸管の癒着はなかった。
- b. 組織像：空腸，回腸末端，上行結腸，大腸（部位不明），直腸の組織標本を作製して検索したところ，空腸には自己融解による粘膜上皮の部分的な脱落が見られるが壊死はなく，回腸から直腸までの腸管は腸管壁全層が壊死に陥っていた（図9）。有意の炎症性細胞浸潤を認めなかった。回腸末端は大腸よりは変化が多少軽度であった。虚血によるものと思われた。

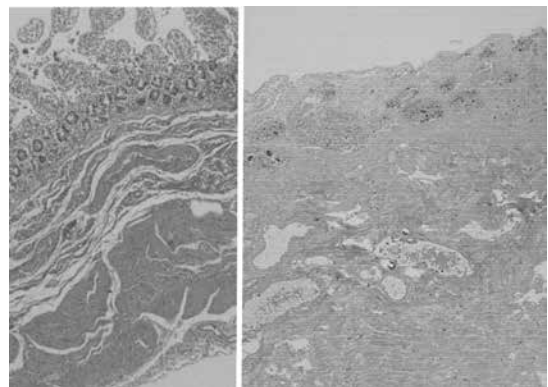


図9：左が空腸で、粘膜上皮の表層側は固定不良で脱落消失しているが粘膜深部から漿膜までは壊死は認められない。右は直腸で粘膜から平滑筋も含めて全層が壊死に陥っている。

- c. 腸間膜動脈の血栓には認識されていない。
 (血栓の有無を注意深くは観察していないが通常の剖検手順で血栓を疑わせる所見はなかった。)

4. 肺うっ血

- a. 両側肺は湿潤しており、暗赤色調であった。特に左肺の下葉で顕著であった。右肺上葉は背側で軽度の線維性癒着が認められた。肺重量：左、490g；右、390g。左右の胸腔にそれぞれ50mlの暗赤色調の液体、濾出液あるいは浸出液が貯留していた。剖面ではうっ血部位は暗赤色調であった。
- b. 組織像：左右肺とも上葉では肺胞内に濾出液、浸出液や出血がみられなかった。左右肺の下葉では肺胞内にエオジンで淡く染まる濾出液が貯留していた。液が貯留した肺胞内に莢膜を有する桿菌が増殖しているのが認められたが白血球浸潤がまったくなく、死後の細菌増殖像と考えられた。莢膜を有する桿菌はKlebsiella pneumoniaeが疑われた。

5. 中等度の大動脈粥状硬化

【考 察】

剖検で認められた今回の症例の死亡に影響する主な所見は①穿孔性および穿通性十二指腸潰瘍および潰瘍底からの出血、②腸管の壊死の二つである。まず十二指腸前壁に認めた穿孔についてだが、一般的に前壁が十二指腸潰瘍の好発部位のため、十二指腸潰瘍による穿孔は胃潰瘍による穿孔より多い。穿孔すると突然急激な腹痛を生じ、腹部は板状硬となり反跳痛も見られ、腸音は消失する。今回の症例では組織像で穿孔周囲の腸管壁、腹腔に潰瘍や炎症像は明らかではなく、臨床的にも経過中に激しい腹痛などの消化管穿孔を疑うような身体症状は一度もなかった。また、画像検査でも明らかなfree airを認めていない。よって最も考えられる原因は最後のEGD時の医原性の穿孔であるが、直接死因に起因しているとは考えにくい。十二指腸後壁の穿通性十二指腸潰瘍および潰瘍底からの出血は肉眼でも組

織的にも明らかであった。次に腸管壊死についてだが、虚血による壊死と思われる。腸間膜領域臓器の虚血の原因は大きく次の3項目に分けられる。1) arterioocclusive mesenteric ischemia, 2) mesenteric venous thrombosis, 3) nonocclusive mesenteric ischemiaである。今回の症例は剖検で動脈、静脈に血栓を含めた器質的な狭窄を認めていないが、回腸から直腸にわたる広汎な壊死を認めたことから上記3項目とも否定しきれない。臨床的にも画像検査など試行しておらず、剖検でもはっきりした原因は認めなかったため可能性を示唆するに留まる。よって直接死因は十二指腸潰瘍からの出血とした。

十二指腸潰瘍の原因はH. pylori感染、NSAIDs投与が主要な原因であり胃・十二指腸潰瘍発症要因の98%をも占める。その他2%はストレス、肝硬変や糖尿病などの組織血行障害、ビスホスホネート製剤の投与、抗癌薬の肝動注療法、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、結核、梅毒などの感染症、クローン病、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病などの血管炎となっている¹⁾。今回の症例でもヘリコバクターピロリ感染、NSAIDs内服が明らかになっており、また内服薬にPPIの処方なかったことも複合的に発症に関与していたのではないかと考えられる。

次に治療について考察する。消化管出血に対する治療法の第1選択は内視鏡的止血術であり、上部消化管出血に対する止血法の止血率は90%以上である。しかし再出血例、止血困難例も存在し、止血困難と判断した場合はinterventional radiology (IVR) や外科的治療を施行する必要がある¹⁾。再出血をきたしやすリスクとしてEGD所見で、1) 拍動性または噴出性出血をきたしている場合、2) 露出血管の突出度が高い場合、3) 発赤の強い太い露出血管を認めた場合、4) 深い潰瘍を有する場合、5) 球後部や胃体部小弯後壁などスコープ操作が困難な部位に存在する場合、6) 前処置不良のため内視鏡で出血部位の同定が困難な場合などが挙げられる²⁾。患者の背景因子としてはa. 心疾患や糖尿病などの重篤な合併疾患を持つ場合、b.

出血傾向を認めた場合， c. 栄養状態不良の場合，
d. 75歳以上の高齢者である場合などが挙げられる²⁾。これらの所見や因子を多く有する場合は再出血の可能性が高いと考えられるが，今回の症例では4回のEGD所見を通して拍動性の出血を認めることなく，露出血管もはっきりしなかった。また，背景因子としては高齢で低栄養状態だったが合併疾患は高血圧のみである。よって止血困難となる高リスクな症例とは考えにくかったが3度の止血術を施行しており，今後の方針として外科的治療やIVRを検討する余地があったとも考えられる。

【結 語】

出血性十二指腸潰瘍の加療中に死亡した一例を経験したので報告した。EGD所見上は十二指腸潰瘍に明らかな活動性出血や露出血管を認めなかったが剖検結果では穿孔性および穿通性十二指腸潰瘍と消化管出血が認められた。通常3回の内視鏡的止血術でも十分な止血が得られないと判断した場合はIVRや外科的治療を検討するべきだが，今回の症例はEGDの観察では止血されていたため判断が難しい症例であったと考えられる。

文 献

- 1) 藤城光弘, 井口幹崇, 角嶋直美, 他; 非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡診療ガイドライン 日本消化器内視鏡学会 5-12, 2015
- 2) 北川智之, 佐藤浩一郎, 吉田有輝, 他; 消化性潰瘍に対する内視鏡的止血術における再出血危険因子の検討 Progress of Digestive Endoscopy 82 : 60-62, 2013