

原 著

## 胃全摘後の骨病変についての臨床的ならびに組織学的研究

新潟大学第1外科 (指導: 武藤輝一教授)

広 田 正 樹

### A CLINICAL AND HISTOLOGICAL EVALUATION OF BONE DISEASES FOLLOWING TOTAL GASTRECTOMY

Masaki HIROTA

First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Terukazu Muto)

胃全摘後の36症例に対し、血清生化学的および骨組織学的な面より、胃全摘後の骨病変について検討した。血清 Alkaline Phosphatase のアイソザイム分画を検索した結果、骨由来のアイソザイムが強く出現していた割合は90.5%にも及び、また、ほとんど骨由来のアイソザイムで占められていた症例は全例が骨軟化症例であった。骨組織学的には、全例が low turnover bone の状態であり、さらに69.2%に骨軟化症様骨病変、77%に典型的骨軟化症、46.2%に osteopenia と呼ぶべき骨病変がみられた。これらの骨病変の発現について検討してみると、胃全摘後には、再建術式に関係なく骨病変が出現することが判明した。

索引用語: 胃全摘術, 腸骨骨生検, 骨軟化症, osteopenia, vitamin D

#### I. 緒 言

1941年に Sarasin<sup>1)</sup> によって胃切除後の胃軟化症が初めて報告されて以来、欧米では、数多くの症例が報告されている。Thompson<sup>2)</sup> らは、ヨーロッパにおける骨軟化症の原因の第1は胃切除であるとまで述べている。

一方、本邦では、すでに1959年に池田ら<sup>3)</sup>によって胃全摘後の骨変化の研究成績が報告されているが、本症に対する認識が浅かったためか、その後の報告はほとんどみられなかった。しかし、1967年に教室の堺ら<sup>4)</sup>が幽門側胃切除後の骨軟化症を本邦第1例として報告して以来、当教室を中心として、胃切除後の骨病変について系統的検索がすすめられてきた。教室の庭山<sup>5)</sup>は胃切除後症例の4.9%に骨軟化症および骨粗鬆症を認めたとし、その後、教室の福田ら<sup>6)</sup>は胃切除後症例の1.2%に骨軟化症がみられ、これらの症例は、いずれも十二指腸および空腸上部が by-pass された症例であり、さらに、術後の下痢や牛乳不耐症を高率に伴っていたことを報告している。

今回、著者らは胃全摘後の骨病変を血清生化学的お

よび骨組織学的な面から検討し、興味ある知見を得たので報告する。

#### II. 対象および方法

##### 1. 対象

対象は1950年1月より1977年12月までの28年間に教室で胃全摘術をうけ、外来にて種々の検索に応じた36例 (男子26例, 女子10例) である。原疾患は胃潰瘍5例, 胃癌31例であり、胃癌例では1980年12月現在再発の徴候のない症例だけを対象とした。年齢は30歳より81歳でその平均は61.4歳であった。術後経過年数は3年より30年で平均10.6年であった。再建術式は Billroth II型食道空腸吻合兼 Braun 吻合法 (B-II型食道空腸吻合法) 21例, Roux-en-Y 法10例, 空腸間置法4例, Double Tract 法1例であった。胃全摘後症例の血清生化学検査成績の比較の対象として健常人15人 (男子7人, 女子8人, 平均61.7歳) を選んだ。

##### 2. 方法

###### 1) アンケート調査

胃全摘後の36症例に対し、骨代謝に関する愁訴、すなわち、下痢、牛乳不耐症、腰痛や四肢の疼痛、し

びれ感および骨折の有無について調査を行った。なお、週2～3回以上下痢のあるものを下痢症例とし、また牛乳1本摂取時に下痢や腹痛などの腹部症状を来たすものを牛乳不耐症症例とした。

## 2) 血清生化学的検査

早朝空腹時に採血し、以下に述べる血清生化学検査を行った。

① Ca (正常範囲: 4.2~5.1mEq/l) ② 無機 P (P, 正常範囲: 2.5~4.6mg/dl) ③ Alkaline Phosphatase (ALP, 正常範囲: 男子98~265 IU/l, 女子72~199 IU/l) ④ ALP のアイソザイム分画 (セルロースアセテート膜 (セロゲル RS: 生化学工業) による電気泳動でインドキシル基質による染色で分析した) ⑤ 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D, 三菱油化メディカルサイエンスに測定を依頼した, 測定方法は competitive protein binding assay 法であり, 正常範囲は14~42 ng/ml である) ⑥  $1\alpha, 25\text{-dihydroxyvitamin D}$  ( $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ , 東京生化学研究所臨床薬理部に測定を依頼した, 測定方法は Eisman らの変法であり, 左常範囲は38.8~47.8pg/ml である)

なお, 測定の有意差検定は Student t test で行い,  $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。

## 3) Index Bone Area (I.B.A. の測定)

胸部 X線写真より Kocián ら<sup>7)</sup>の方法で計測した。

### 4) 骨生検による組織学的検査<sup>8)</sup>

胃全摘後の36症例中, 同意の得られた13例にテトラサイクリン (TC) の2重骨標識下 (3日間投与, 10日間休み, 3日間投与) で腸骨骨生検を施行し, 採取した骨切片より非脱灰薄切標本を作成し, 表1に示す種々の parameters を計測した。なお, 計測は骨梁部で行い, parameters の正常値は Detroit の Henry Ford 病院で使用しているものを用いた<sup>9)</sup>。

## III. 成 績

### 1. アンケート調査

骨代謝と関係ある術後愁訴の発現頻度は, 下痢10例 (28%), 牛乳不耐症19例 (53%), 腰痛や四肢の疼痛・しびれ感23例 (64%), 骨折2例 (6%) であった (表2)。

### 2. 血清生化学的検査成績

#### 1) Ca 濃度

Ca 濃度は胃全摘群 (36例) で  $4.50 \pm 0.27\text{mEq/l}$ , 対照群 (15例) で  $4.84 \pm 0.14\text{mEq/l}$  であり, 対照群に比べ, 胃全摘群で有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。また Ca 濃度の低下は胃全摘群で6例 (16.7%) にみられた

表1 骨組織学的動態計測 parameter

1) Total bone volume (%)
2) Relative osteoid volume (%)
3) Osteoid surface (%)
4) Resorption surface (%)
5) Thickness of osteoid seam ( $\mu$ )
6) Labelled osteoid surface (%)
7) Mineral appositional rate ( $\mu/\text{day}$ )
* 8) Radial closure rate ( $\mu/\text{day}$ )
** 9) Bone formation rate ( $\text{mm}^3/\text{mm}^3/\text{yr}$ )

$$* 8) = 6) \times 7)$$

$$** 9) = \frac{7) \times \frac{365}{1000} \times \text{total tetra intersects}}{(\text{Bone} + \text{osteoid}) \text{ hits} \times "a"}$$

"a" = 倍率による定数

が対照群ではみられなかった (図1)。

#### 2) P 濃度

P 濃度は胃全摘群 (36例) で  $3.54 \pm 0.53\text{mg/dl}$ , 対照群 (15例) で  $3.43 \pm 0.46\text{mg/dl}$  であり, 両群の間に有意差はみられなかった。また P 濃度の低下は胃全摘群で1例 (2.8%) にみられたが対照群ではみられなかった (図1)。

#### 3) ALP 活性値

ALP 活性値は胃全摘群 (36例) で  $22.6 \pm 80.1\text{ IU/l}$ , 対照群 (15例) で  $171.1 \pm 48.7\text{ IU/l}$  であり, 対照群に比べ, 胃全摘群で有意に上昇していた ( $p < 0.05$ )。また ALP 活性値の上昇は胃全摘群で14例 (38.9%), 対照群で2例 (13.3%) にみられた (図2)。

#### 4) ALP のアイソザイム分画

胃全摘群のうち21例で ALP のアイソザイム分画の検索を行った。2例 (9.5%) では主に肝由来のアイソザイムで占められていたが, 11例 (52.4%) では骨由来のアイソザイムが増加しており, 残りの8例 (38.1%) は, ほとんど骨由来のアイソザイムで占められていた。すなわち19例 (90.5%) に骨由来のアイソザイムが増加していたことになる。また, ほとんど骨由来のアイソザイムで占められていた8例の ALP 活性値をみると, 6例は上昇していたが2例では正常であり, 後者は, ALP 活性値そのものでは, 異常を認め得ない症例であった。

一方, 対照群 (15例) では全例, 主に肝由来のアイソザイムで占められていた (表3)。

#### 5) 25-OH-D 濃度

25-OH-D 濃度は胃全摘群 (27例) で  $28.2 \pm 17.1\text{ ng/}$

図1 血清Ca濃度および血清P濃度の比較

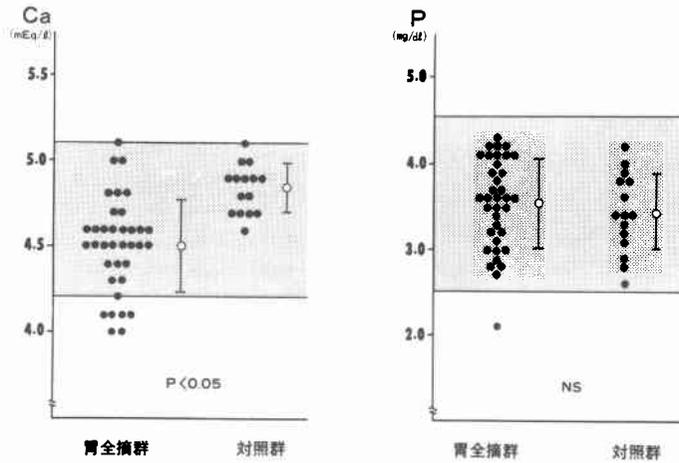


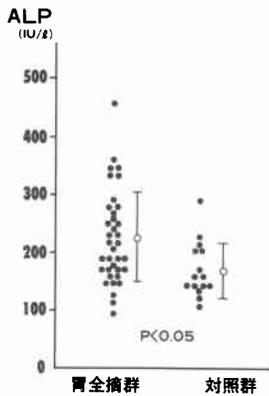
表2 術後愁訴

症例数	下痢	牛乳不耐症	腰痛, 四肢の疼痛としびれ	骨折
36	10(28%)	19(53%)	23(64%)	2(6%)

表3 血清ALPアイソザイム分画

1) 健常者	15例
a) 主に肝由来	15/15 (100%)
2) 胃全摘後症例	21例
a) 主に肝由来	2/21 (9.5%)
b) 骨由来が強く出現	11/21 (52.4%)
c) ほとんど骨由来	8/21 (38.1%)
	(90.5%)

図2 血清ALP活性値の比較

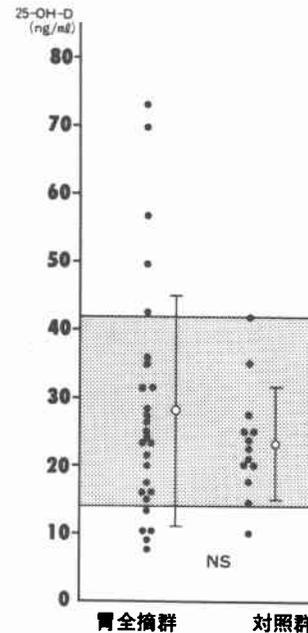


ml, 対照群 (13例) で  $23.2 \pm 8.2$  ng/ml であり, 両群の間に有意差はみられなかった. また 25-OH-D 濃度は胃全摘群では 17例 (63.0%) が正常値, 5例 (18.5%) が低値, 5例 (18.5%) が高値を示した. 一方, 対照群では 12例 (92.3%) が正常値, 1例 (7.7%) が低値を示した (図3).

6)  $1\alpha, 25-(OH)_2-D$  濃度

胃全摘群 (9例) の  $1\alpha, 25-(OH)_2-D$  濃度は,  $66.9 \pm 17.9$  pg/ml であった. これら 9例のうち 1例 (11.1%) は通常より低い値であり, 残りの 8例 (88.9%) は高

図3 血清25-OH-D濃度の比較



い値を示した (図4).

3. I.B.A. 値

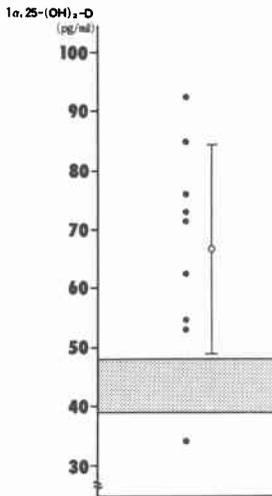
I.B.A. 値の正常範囲は福田ら<sup>6)</sup>が健常人より性別, 年

表4 骨生検施行症例の概略

症例	性	年齢	術後年数	術式	Ca mEq/l	P mg/dl	ALP IU/l	ALP アイソザイム	25-OH-D ng/ml	1 $\alpha$ , 25-(OH) $_2$ -D pg/ml	I.B.A.	下痢	牛乳 不耐症	腫 痛 し じ れ	骨折
1	男	30	3	J-I	4.8	4.0	216	骨由来のみ	16.0		0.65	-	-	-	-
2	女	54	3	J-I	4.5	4.3	293	骨由来のみ	16.0	71.3	0.62	-	-	-	-
3	男	54	6	R-Y	4.0	2.1	456	骨由来のみ	9.5	34.4	0.68	+	+	+	-
4	女	61	7	R-Y	4.7	3.6	243	肝由来 >骨由来	19.6		0.51	-	-	+	-
5	男	68	7	B-II	4.5	2.9	337	肝由来 >骨由来			0.56	-	+	-	-
6	男	65	8	B-II	4.6	3.6	172	骨由来のみ			0.62	+	-	+	-
7	男	45	8	B-II	4.1	3.3	276	肝由来 =骨由来				-	+	+	-
8	女	52	12	B-II	4.1	4.2	249	骨由来のみ	15.0	62.4	0.57	+	+	+	-
9	男	65	14	B-II	4.6	4.1	334	肝由来 >骨由来	8.0	73.0	0.61	-	-	+	-
10	男	72	15	B-II	4.6	2.8	347	肝由来 >骨由来	23.5		0.34	-	-	-	-
11	男	54	19	B-II	4.8	4.1	216	骨由来 >肝由来	42.5		0.56	-	+	-	-
12	女	54	20	B-II	4.5	3.6	361	肝由来 >骨由来	34.9		0.75	-	+	-	-
13	男	73	26	R-Y	4.4	3.0	263	肝由来 >骨由来	35.7		0.52	-	-	+	-
平均値		57.5	11.4		4.48	3.51	287.5		22.1	60.3					
±標準偏差		±11.4	±6.8		±0.26	±0.66	±76.2		±11.8	±17.9					

\* J-I: 空腸置法 R-Y: Roux-en-Y法 B-II: B-II型食道空腸吻合法  
 \*\* 対照群に比べ有意差あり (P<0.001)

図4 胃全摘後症例の1 $\alpha$ , 25-(OH) $_2$ -D濃度



代別に作成したものをを用い、この正常範囲よりI.B.A.値が低下している症例をosteopeniaと判定した。胃全摘後の32症例の中でosteopeniaの発現率は71.9%(23例)であり、これを性別でみると男子73.9%(17/23例)、女子66.7%(6/9例)であった(図5)。

4. 骨生検

骨生検を施行した胃全摘後の13症例(男子9例、女子4例)の詳細は表4の通りである。これら13例の骨

組織学的動態に関する各parameterの計測結果は下記の如くであった(表5)。

1) Total Bone Volume (T.B.V., %)

T.B.V.は骨髓腔を含めた全骨組織量に対する石灰化骨と類骨とを合わせた骨量(total bone)の割合である。これが減少しているものがosteopeniaである。osteopeniaは6例(46.2%)にみられた。またI.B.A.の測定でosteopeniaでないと判定された2例は、骨組織学的にも同様の結果が得られた。

図6は腸骨標本にtoluidine blue染色を施したものである。枠内でT.B.V.を計算した。図6(a)は健常人(62歳、男子)の標本で、T.B.V.は17%と正常値であった。図6(b)は症例9(65歳、男子)の標本で、T.B.V.は8.1%と低値であり、この症例は骨組織学的にosteopeniaと判定された。

2) Relative Osteoid Volume (R.O.V., %)

R.O.V.はtotal boneに対する類骨量の割合である。これは7例(53.8%)で増加、2例(15.4%)で減少していた。

3) Osteoid Surface (O.S., %)

O.S.は骨梁表面で類骨におおわれた面の割合である。これは9例(69.2%)で増加、1例(7.7%)で減少していた。

4) Resorption Surface (R.S., %)

図5 胃全摘後症例のI.B.A.値

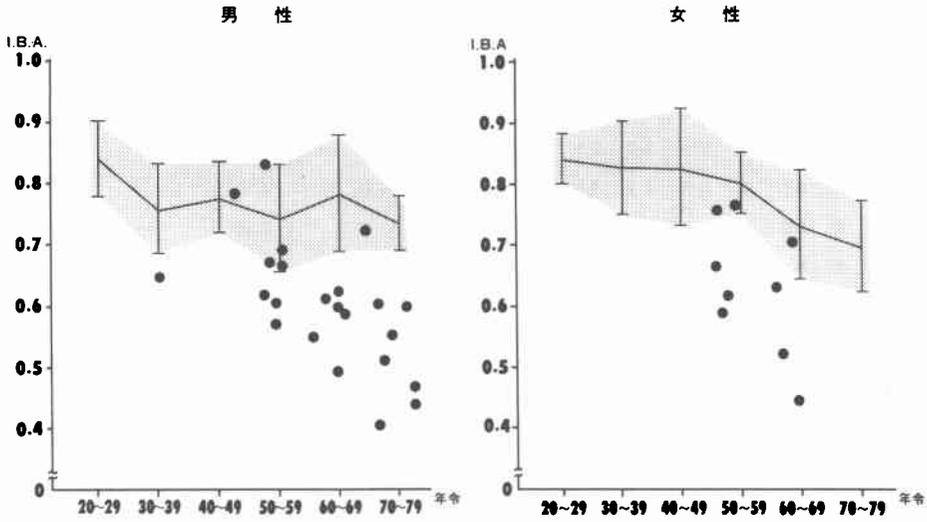


表5 骨組織学的動態検査成績

症例	Total bone volume (%)	Relative osteoid volume (%)	Osteoid surface (%)	Resorption surface (%)	Thickness of osteoid seam (μ)	Labelled surface (%)	Mineral appositional rate (μ/day)	Radial appositional rate (μ/day)	Bone formation rate (μ <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> /yr)	骨量減少度 (osteopenia)	骨中に閉鎖するparametersの上昇	Low turnover bone	I.B.A.
1	22 (22.3±3.38)	3.6 (2.76±1.44)	22.9 (13.5±5.38)	3.4 (4.96±3.88)	12.3 (12.6±2.66)	50 (72.8±16.6)	0.70 (0.94±0.16)	0.35 (0.73±0.16)	0.10 (0.599±0.113)	-	+	+	↓
2	17 (17.5±4.48)	3 (2.30±1.25)	27 (13.5±4.78)	4.7 (6.30±2.60)	12 (16.4±3.78)	37 (76.9±22.5)	1.0 (0.75±0.14)	0.37 (0.58)	0.07 (0.4626)	-	+	+	↓
3	24.4 (17.5±4.48)	49.3 (2.30±1.25)	96.5 (13.5±4.78)	0 (6.30±2.60)	72.8 (16.4±3.78)	0 (76.9±22.5)	0 (0.75±0.14)	0 (0.58)	0 (0.4626)	-	+++	+	→
4	9.8 (14.8±4.1)	5.2 (2.30±1.25)	39.8 (13.5±4.78)	11 (7.30±3.88)	12.5 (16.4±3.78)	17 (75)	0.63 (0.63±0.13)	0.11 (0.58)	0.11 (0.4164)	+	++	+	↓
5	11.3 (14.8±4.1)	1.3 (2.30±1.25)	9.6 (13.5±4.78)	1.4 (7.30±3.88)	11.6 (16.4±3.78)	0** (75)	0.20 (0.66±0.13)	0 (0.58)	0 (0.4164)	-	-	+	↓
6	19.1 (14.8±4.1)	8.3 (2.30±1.25)	55.2 (13.5±4.78)	0.6 (7.30±3.88)	12.7 (16.4±3.78)	12.8 (75)	0.5 (0.66±0.13)	0.06 (0.58)	0.13 (0.4164)	-	++	+	↓
7	14.5 (22.3±3.38)	7.6 (2.76±1.44)	46 (13.5±4.78)	0 (6.30±2.60)	10.5 (12.1±3.88)	7.8 (76.9±22.5)	0.5 (0.94±0.16)	0.04 (0.73±0.16)	0.06 (0.599±0.113)	+	++	+	↓
8	12.8 (17.5±4.48)	5.3 (2.30±1.25)	34 (13.5±4.78)	2.1 (6.30±2.60)	10 (16.4±3.78)	53 (76.9±22.5)	0.70 (0.75±0.14)	0.37 (0.58)	0.25 (0.4626)	+	++	+	↓
9	8.1 (14.8±4.1)	6.5 (2.30±1.25)	33.8 (13.5±4.78)	2.1 (7.30±3.88)	9 (16.4±3.78)	44.2 (75)	0.48 (0.66±0.13)	0.21 (0.58)	0.27 (0.4164)	+	++	+	↓
10	7.6 (14.1±3.8)	8.2 (19.2±9.88)	66.5 (6.30±3.88)	2.1 (16.4±4.4)	12.1 (78)	31.5 (0.66±0.13)	0.45 (0.66)	0.14 (0.46)	0.12 (0.4099)	+	++	+	↓
11	6.3 (17.5±4.48)	0.7 (2.30±1.25)	10.5 (13.5±4.78)	10.5 (6.30±2.60)	5 (16.4±3.78)	5 (76.9±22.5)	0.20 (0.75±0.14)	0 (0.58)	0 (0.4626)	+	-	+	↓
12	16.8 (17.5±4.48)	0.5 (2.30±1.25)	6.2 (13.5±4.78)	0.4 (6.30±2.60)	13.3 (16.4±3.78)	19 (76.9±22.5)	0.74 (0.75±0.14)	0.21 (0.58)	0.04 (0.4626)	-	-	+	→
13	13 (14.1±3.8)	0.9 (2.30±1.25)	12.1 (13.5±4.78)	3.3 (19.2±9.88)	15.8 (16.4±3.78)	18.9 (78)	0.5 (0.66±0.13)	0.09 (0.46)	0.02 (0.4099)	-	+	+	↓

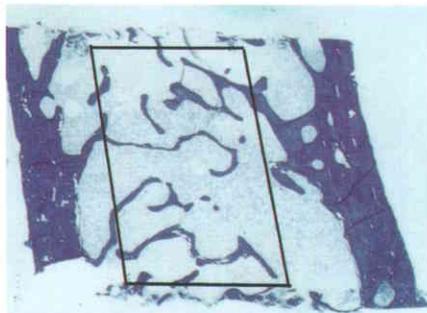
( )内の数値はテロイトのヘンリー・フォード病院で使用している正常値  
 数値の右の矢印は、正常値に比し増加(↑)、減少(↓)を示している。  
 ※T.Cが骨にほとんど取り込まれていない。 ※※T.Cが骨に1量にしか取り込まれていない。

\*\*\* +: 1つのparameterの上昇  
 \*\*: 2つのparametersの上昇  
 #: 3つのparametersの上昇

R.S. は骨梁表面で Howship's lacunae のある吸収面の割合である。これは2例(15.4%)で増加, 8例(61.5%)で減少していた。

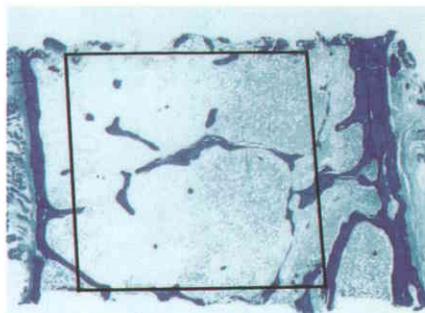
5) Thickness of Osteoid Seam (T.O.S., μ)  
 T.O.S. は類骨層の平均的な幅を示している。これは2例(15.4%)で増加, 1例(7.7%)で減少していた。

図6 腸骨骨標本(toluidine blue 染色) 枠内で T.B.V. を計測した.



a.

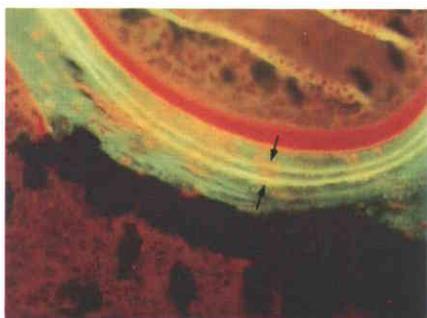
(a) 健常人(62歳, 男子)



b.

(b) 胃全摘後の osteopenia 症例(症例 9, 65歳, 男子)

図7 TC 2重標識下での腸骨骨標本の蛍光顕微鏡所見(Villanueva bone 染色, ×100) 黄色の蛍光(↑)が TC の沈着を示す.



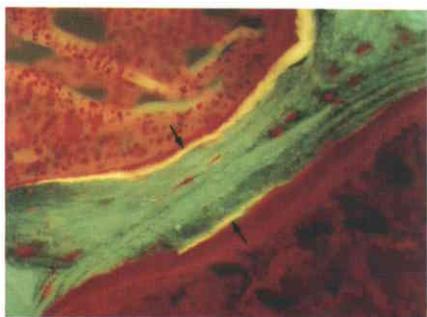
a.

(a) 健常人



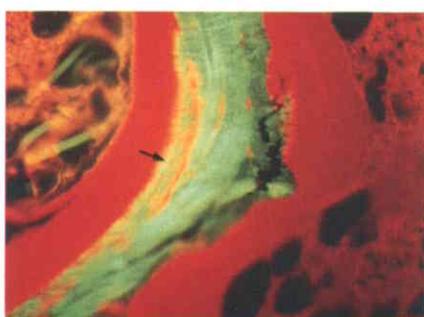
b.

(b) 胃全摘後症例(症例 9). 黄色い 2 重の蛍光がみられるが, その幅は狭い.



c.

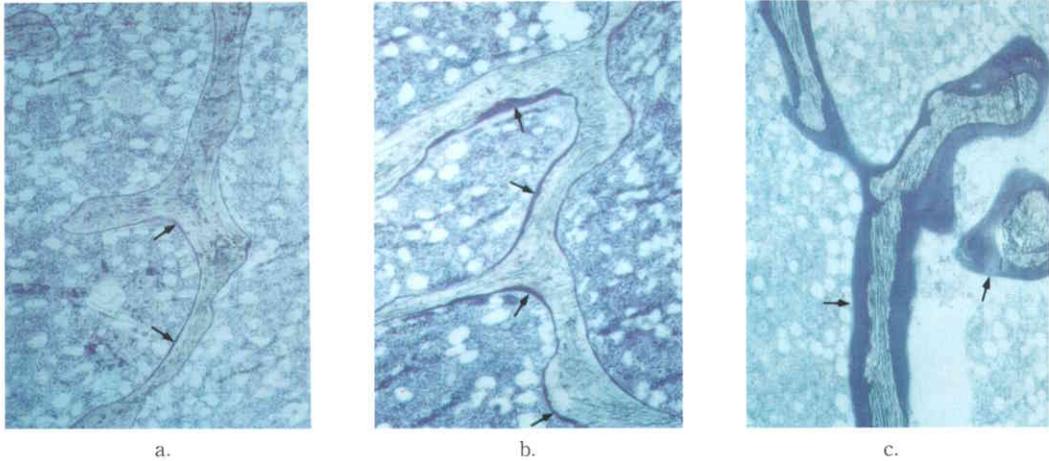
(c) 胃全摘後症例(症例 5). 黄色い蛍光が一重である.



d.

(d) 典型的骨軟化症例(症例 3). びまん性の淡い黄色い蛍光がみられる.

図8 腸骨骨標本における類骨(Villanueva bone 染色,  $\times 40$ ) 薄紫色の部分( $\uparrow$ )が類骨である。



(a) 健常人

(b) 骨軟化症様骨病変(症例6) R.O.V. と O.S. の増加はみられるが T.O.S. の増加はみられない。

(c) 典型的骨軟化症(症例3) 類骨に関する3つの parameters はすべて著明に増加している。

#### 6) Labelled Osteoid Surface (L.O.S., %)

L.O.S. は O.S. の中で TC で 2 重標識された面の割合である。これは全例で減少していた。

#### 7) Mineral Appositional Rate (M.A.R., $\mu$ /day)

M.A.R. は CT の 2 重の蛍光間の平均距離を TC 投与日数の合計の1/2と休薬日数の和で除して算出したものである。1重にしか標識されていない場合は、蛍光の全幅の平均距離を TC 投与日数と休薬日数の和で除して算出した。これは9例(69.2%)で減少していた。

図7はTC2重骨標識下での腸骨骨標本(Villanueva bone 染色)の蛍光顕微鏡所見である。黄色い蛍光はTCの沈着を示している。図7(a)は健常人の標本であり、TC投与間隔に応じた幅で黄色い2重の蛍光がみられる。図7(b)は症例9の標本であり、図7(a)と同様に黄色い2重の蛍光はみられるが、その幅は狭く、このことはM.A.R.の低下を意味している。図7(c)は症例5の標本であり、TCの2重投与にもかかわらず黄色い蛍光は1重にしかみられなく、このことはM.A.R.の高度の低下を意味している。図7(d)は典型的骨軟化症と判定した症例3の標本であり、びまん性の淡い黄色い蛍光しかみられなく、このことはM.A.R.  $\approx 0$ を意味している。

#### 8) Radial Closure Rate (R.C.R., $\mu$ /day)

R.C.R. は M.A.R. に L.O.S. を乗じたものである。

全例に R.C.R. の減少がみられた。これは全例に石灰化障害が存在したことを意味している。

#### 9) Bone Formation Rate (B.F.R., $\text{mm}^3/\text{mm}^3/\text{yr}$ )

B.F.R. の計算式は表1に示した通りである。全例に B.F.R. の減少がみられた。また B.F.R. が減少している骨は low turnover bone と定義される<sup>10)</sup>。従って、検索した胃全摘後症例の13例全例が骨組織学的動態の点からは low turnover bone であると判定された。

上に述べた parameters のうち R.O.V., O.S., T.O.S. の3つを使って、骨軟化症の診断基準—すなわち、石灰化障害を伴っていることを基本として、1~2つの parameter の増加がみられるものを骨軟化症様骨病変、3つの parameters すべてが増加がみられるものを典型的骨軟化症をとした一を作成した。これによると、骨生検を施行した13例の中で9例(69.2%)が骨軟化症様骨病変、1例(7.7%)が典型的骨軟化症であった(表6)。

図8は Villanueva bone 染色による腸骨骨標本である。薄紫色にみえる部分が類骨である。図8(a)は健常人の標本であり、類骨に関する3つの parameters (R.O.V., O.S., T.O.S.) すべてが正常であった。図8(b)は骨軟化症様骨病変例(症例6)の標本であり、R.O.V. と O.S. の増加はみられたが T.O.S. の増加はみられなかった。図8(c)は典型的骨軟化症例(症例3)の標本であり、類骨に関する3つの parameters はす

表6 骨病変の発現頻度 (13例)

1) Total bone volume の減少	: 骨量減少症 (= osteopenia)	6/13例 (46.2%)
2) Bone formation rate の減少	: Low turnover bone	13/13例 (100%)
3) 石灰化障害 + 類骨に関する parameter* の1~2項目の増加	: 骨軟化症様骨病変	9/13例 (69.2%)
4) 石灰化障害 + 類骨に関する parameter* の3項目すべての増加	: 典型的骨軟化症	1/13例 (7.7%)

1)~4)のなかで重複している症例あり。

\* 表1の2),3),5)に相当

べて著明に増加していた。

以上の胃全摘後症例の骨病変に関する組織学的診断基準およびその発現頻度をまとめたものが表6である。

#### IV. 考 察

##### 1. 自覚症状について

胃切除後の骨軟化症は患者が骨、関節の痛み、四肢の疼痛やしびれ感、筋力低下および骨折を訴えて来院した際に発見されることが多い。

Eddy<sup>11)</sup>は消化性潰瘍で胃部分切除を受けた群(胃部分切除群)と保存的療法を受けている群(保存的療法群)において、骨の自発痛および圧痛の発現頻度を比較した結果、胃部分切除群で26.3%、保存的療法群で4.4%と、胃部分切除群で明らかに高率であったことを報告している。当教室では、庭山<sup>9)</sup>は胃部分切除後、骨や関節に痛みが生じた患者は Billroth I 法 (B-I) で31%、Billroth II 法 (B-II) で29%であり、疼痛部位では腰痛を訴えたものが圧倒的に多かったという。福田ら<sup>12)</sup>は胃切除例の検索で、これらの症状は術後経過とともに増加し、術後10年以上経過例では60%にも及んでいると報告しているが、今回の著者の胃全摘例での同様の調査では、腰痛、四肢の疼痛としびれ感は64%と胃部分切除に比べ高率に発現していることがわかった。

##### 2. 血清生化学検査値の変動

胃部分切除後の血清 Ca 濃度の低下は、庭山<sup>9)</sup>は1.2%、Eddy<sup>11)</sup>は7.3%にみられたとしている。また胃全摘後では、池田ら<sup>9)</sup>は0%、Koga ら<sup>13)</sup>は7.4%にみられたと述べている。さらに教室の相場ら<sup>14)</sup>は胃切除後患者の術前、術後の血清 Ca 濃度は、牛乳を飲まない患者および B-II 法再建患者で有意に低下していることを報告した。今回の著者らの検討では、胃全摘群の血清 Ca 濃度は健常群のそれに比べ有意に低下していた。また胃全摘群で血清 Ca 濃度が正常以下の値を呈

した症例は6例(16.7%)であったが、これらの症例の血清 Ca 濃度の低下は全例軽度であった。

以上のことより、胃切除症例では、明らかに Ca 代謝障害は存在するものと思われるが、生体に存在する血清 Ca 濃度の平衡維持機構により、血清 Ca 濃度は正常または正常の下限に維持されているため、見かけ上は、変動していない様に見えるものと思われた。

胃部分切除後の血清 P 濃度の低下は、Eddy<sup>11)</sup>は4.1%にみられたとしているが、一方、庭山<sup>9)</sup>は42%にみられたとしている。また胃全摘後では、Koga<sup>13)</sup>らは26%にみられたとしている。自験例では、血清 P 濃度の低下は2.8%にみられただけであり、また胃全摘群の血清 P 濃度は健常群のそれと差はみられなかった。以上のことより、胃切除後には、血清 P 濃度は変動しにくいものと考えられた。

胃部分切除後の血清 ALP 活性値の上昇は、庭山<sup>9)</sup>は25%、Eddy<sup>11)</sup>は28%にみられたとしている。また胃全摘後では、池田ら<sup>9)</sup>は50%、Koga ら<sup>13)</sup>は32%にみられたと報告しているが自験例では38.9%であった。また他に報告がみられないが著者が ALP のアイソザイム分画を検索した結果、骨由来のアイソザイムが強く出現している割合は胃全摘後症例の90.5% (19/21例)にも及んでいることが判明した。また、骨組織学的に検討を加えてみると、これらの症例で骨由来のアイソザイムの増加する機序は、石灰化障害による類骨の増加のためであると考えられた。以上のことより、血清生化学検査の中で、胃全摘後に最も顕著に変動するのは ALP 活性値およびそのアイソザイム分画であると思われるが、著者はその中でも特に ALP のアイソザイム分画を検索する重要性を強調したいと考えている。

Lilienfeld-Toal ら<sup>15)</sup>は B-II 型胃切除例で、Imawari ら<sup>16)</sup>は胃全摘例で、血清 25-OH-D 濃度の低下がみられたと報告しているが、著者が胃全摘群で検討した結果

では、血清25-OH-D濃度には一定の傾向にはみられず、また胃全摘群と健常群の間でも有意差はみられなかった。また著者の測定した血清1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D濃度は、1例(11.1%)で低下し、8例(88.9%)では逆に上昇していた。以上のことより、胃切除後の血清ビタミンD(V.D)濃度の変動に関しては疑問の点が多く、測定法などを含め、今後さらに検討する必要がある様に思われた。

### 3. 診断について

Frostら<sup>17)</sup>は骨軟化症の診断にあたり、血清生化学検査における定型的所見として、1)血清P濃度の低下、2)血清Ca濃度の低下ないし正常、3)血清ALP活性値の上昇を上げている。Alexander-Williams<sup>18)</sup>は胃切除後の骨軟化症で最も信頼できるスクリーニングテストは血清ALP活性値の上昇であるとしている。一方、教室の堺ら<sup>4)</sup>は血清ALP活性値が正常であった胃切除後の骨軟化症例を報告し、また福田ら<sup>19)</sup>も、胃切除後の骨軟化症例の血清ALP活性値の上昇は軽度であることが多いことや、その上昇は骨由来のアイソザイムの増加によるものであることを指摘した。今回、著者が骨生検を施行した13例中5例のALPのアイソザイム分画はほとんど骨由来で占められており、これらの症例では全例が骨組織学的に骨軟化症様骨病変や典型的骨軟化症の所見を示していた。さらに興味深いことは、これら5例中2例の血清ALP活性値は正常であり、ALPのアイソザイム・パターンのみで異常を認めたことである。以上のことより、胃切除後の骨軟化症の診断においては、血清ALP活性値の上昇の有無を検索することは、もちろんであるが、それ以上にALPのアイソザイム分画の検索が重要であると考えられた。

骨生検による組織学的検索は骨病変の確定診断に使われる。しかし、骨軟化症は「骨中の類骨の過剰状態」と漠然と定義されており、骨軟化症の組織学的診断基準は、肋骨を対象としたものでは高橋ら<sup>20)</sup>の、腸骨を対象としたものではMelvinら<sup>21)</sup>の報告があるが、現在のところ確立された診断基準はみられない。また最近、骨軟化症の診断には、石灰化障害を伴っていることが必要であるといわれている。以上のことより、著者は前述の骨軟化症に関する組織学的診断基準を作成し、胃全摘後の骨軟化症について検討を行った。また著者の計測したparametersの正常値は、本邦にはないため、今回はHenry Ford病院のものを使用した。これが、そのまま本邦で使用できるか否かについては疑

問の点が多い。現在、われわれは骨代謝の面で正常と思われる症例に対し骨生検を行っている。この点について、今後さらに検討してゆくつもりである。

### 4. 骨病変の発現頻度および発現までの期間

胃部分切除後の骨軟化症の発現頻度について、Morganは<sup>22)</sup>は男性で1%以下、女性で3%、Eddy<sup>11)</sup>は25%、Harvaldら<sup>23)</sup>は7.9%であったと報告しているが当教室の成績では、庭山<sup>9)</sup>は1.1%、福田ら<sup>6)</sup>は1.2%で、さらに福田ら<sup>24)</sup>はI.B.A.による調査で59%にosteopeniaがみられたと報告している。著者の検討した胃全摘後症例における骨病変の発現頻度は、1)組織学的検索でlow turnover boneが100%、骨軟化症様骨病変が69.2%、典型的骨軟化症が7.7%、osteopeniaが46.2%に発現しており、2)I.B.A.でみると、71.9%の症例でosteopeniaがみられた。以上より、胃全摘後には、胃部分切除後に比べ、骨病変が高率に発現するものと考えられた。

Dellerら<sup>25)</sup>は胃部分切除後6年以上経過すると骨病変の発現頻度が高くなるとしている。またBairdら<sup>26)</sup>は胃部分切除後3年で発生した骨軟化症の1例をあげ、術後2~3年で骨軟化症が発生し得ると述べており、庭山<sup>9)</sup>も同様の報告をしている。福田ら<sup>12)</sup>は、胃切除後、術後経過とともに橈骨の骨塩含有量の低下症例が多くなり、10年以上経過するとその割合は40%以上にも及ぶと報告している。著者が検討した胃全摘後症例の中でも、術後3年で既に骨軟化症様骨病変を呈するものがみられ、またosteopeniaは術後7年以上経過例に多くみられた。

### 5. 胃切除後骨病変の成因について

胃切除後の骨病変は、CaおよびV.Dの欠乏によって生ずると一般に考えられている。

ここでまず胃切除後にCa欠乏の生ずる機序について考えてみよう。

Dellerら<sup>27)</sup>は、胃切除例におけるCa摂取不足を指摘し、一方、Schwartzら<sup>28)</sup>は胃全摘例におけるCa需要の増大を報告している。

胃切除後には脂肪性下痢を生じやすいことについては一般によく知られているが、これを胃切除後の骨軟化症の原因とみなす報告も多い。これらの報告は、脂肪の消化吸收障害の結果、腸管内に残存した脂肪酸とのCaの間に不溶性のCa石ケンが作られ、Caの吸収が障害されると同時に脂溶性ビタミンであるV.Dの吸収も当然、障害されているであろうと考えるものである。

腸管内の pH と Ca 吸収との関係については、従来より多くの研究者によって注目されている。宮尾<sup>29)</sup>は pH 9.0 における Ca の吸収量は pH 4.0 の時のほぼ 1/2 にすぎないと報告している。大野<sup>30)</sup>は一定量の Ca を含む試験食を投与して Ca 出納を検索した結果、健常人では Ca 平衡が正であったのに比べ、胃全摘例では負であり、さらに胃部分切除例でも胃液遊離塩酸欠如例では負であったことより、胃全摘後に Ca 平衡が負になる主な原因として、胃液分泌欠如が考えられるとしている。以上のことや、胃部分切除後には胃液酸度には低酸、無酸に傾き、また胃全摘後では腸管内が完全なる無酸状態になることなどより、腸管内の pH の面からも、胃切除、特に胃全摘後には Ca 吸収が障害されることが推測される。

Ca の主要吸収部位は十二指腸および上部空腸であり、特に active transport は同部でしか行なわれないと一般にいわれている。福田ら<sup>9)</sup>は、胃部分切除術前後の血清 Ca 濃度を比較した結果、この部が by-pass された B-II 法症例にのみ血清 Ca 濃度の有意の低下がみられたとし、更に胃部分切除後の骨軟化症は B-II 法症例にのみ発現していたことを報告している。

また福田ら<sup>9)</sup>は、胃切除後の骨軟化症例の大多数が牛乳不耐症例であったこと、およびラットを使った彼らの実験で、牛乳中に含まれている乳糖は腸管からの Ca 吸収を促進し、さらに吸収された Ca を骨へ良く沈着させるという結論が得られたことより、牛乳不耐症が胃切除後の骨軟化症の成因に大きく関与しているのではないかと推測している。

次に V.D 欠乏について考えてみたい。

胃切除後の骨軟化症の主な成因の 1 つとして、V.D の欠乏が一般にいわれている。また事実、胃切除後の骨軟化症例が V.D 剤投与で改善している報告<sup>32)</sup>が数多くなされていることは、この考え方の正しいことを示すように思われる。

Thompson ら<sup>2)</sup>は<sup>3</sup>H-V.D を使い、胃切除後の骨軟化症例に対し、腸管からの V.D の吸収について検討した結果、ほとんどの症例が軽度の吸収障害にとどまっていたとし、これら症例における V.D の欠乏は食餌からの V.D の摂取不足と V.D の吸収障害の両方が重なり合って起こることが考えられると報告している。

V.D の代謝産物としては、25-OH-D、24, 25-(OH)<sub>2</sub>-D、1 $\alpha$ -25-(OH)<sub>2</sub>-D の 3 つが主なものである。このうち、1 $\alpha$ -25-(OH)<sub>2</sub>-D が最終的な活性型物質であり、これが V.D としての生理作用を発揮すると一般に信じ

られている。しかし、最近、Eastwood ら<sup>33)</sup>は、栄養性骨軟化症例の血清 25-OH-D や 24, 25-(OH)<sub>2</sub>-D は低値を示していたが、1 $\alpha$ -25-(OH)<sub>2</sub>-D は、正常値を示していたと報告している。著者は骨軟化症様骨病変症例 3 例と典型的骨軟化症例 1 例の計 4 例に血清 25-OH-D および 1 $\alpha$ -25-(OH)<sub>2</sub>-D の測定を行った。3 例の骨軟化症様骨病変症例の血清 1 $\alpha$ -25-(OH)<sub>2</sub>-D はいずれも高値を示し、25-OH-D は 1 例が低値、2 例が正常値を示した。一方、典型的骨軟化症例では、血清の 1 $\alpha$ -25-(OH)<sub>2</sub>-D および 25-OH-D はともに低値を示していた。

以上のことより、胃切除後の骨病変の成因と V.D との関連性については不明の点が多く、今後、両者の関連性について、より一層の検討が望まれる。

胃切除後の骨病変の成因については、上記のごとく、種々の因子が考えられるが絶対唯一のものではなく、Ca および V.D の摂取不足や吸収障害などの因子が重なり合って、骨病変が生じるものと考えられる。

また福田ら<sup>9)</sup>は胃部分切除例では十二指腸および空腸上部が by-pass された B-II 法症例にのみ骨軟化症が発現していたと報告しているが、著者の検討した胃全摘例では、同部が by-pass されていない空腸間置法でも骨軟化症様骨病変がみられることがわかった。胃部分切除例と胃全摘例との間での骨病変の発現に、このような相違が出る理由については、著者は先に述べた腸管内 pH の問題が最も重要であると考えており、この点に関して、今後さらに検討を加えてゆくつもりである。

## V. 結 語

胃全摘後の 36 症例に対し、血清生化学的および骨組織学的な面から、胃全摘後の骨病変について検討し、次のような結論を得た。

1) 胃全摘後症例で、高率に異常を示す血清生化学的検査は ALP のアイソザイム分画であった。

2) ALP のアイソザイム分画がほとんど骨由来であった症例は全例が骨組織学的には骨軟化症例であった。したがって、その診断には ALP のアイソザイム分画の検索が重要であると思われた。

3) I.B.A. でみると、胃全摘後の osteopenia の発現率は 71.9% と高率であった。

4) 胃全摘後症例に対する腸骨骨生検による組織学的な検討では、全例に low turnover bone がみられ、さらに 69.2% に骨軟化症様骨病変、7.7% に典型的骨軟化症、46.2% に osteopenia という骨病変が認められ

た。

5) 胃全摘後の骨病変は、再健術式に関係なく、ほとんどすべての症例において出現していた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った武藤輝一教授に深基なる謝意を捧げるとともに、直接御指導をいただいた本学整形外科高橋栄明助教授と、白根健生病院外科福田稔博士に深謝する。本論の要旨は第17回日本消化器外科学会総会において発表した。

#### 文 献

- 1) Sarasin, C.: Osteomalacie und hypochrome Anaemie nach Magenresektion, *Gastroenterologia* 66 : 182—197, 1941
- 2) Thompson, G.R., Lewis, B. and Booth, C.C.: Vitamin-D absorption after partial gastrectomy. *Lancet* 1 : 457—458, 1966
- 3) 池田恵一, 古賀順一: 胃全摘出患者の骨変化について. *外科* 21 : 1245—1253, 1959
- 4) 界 哲郎, 番場道夫, 庭山昌明: 胃切除後の骨病変. *臨外* 22 : 1711—1720, 1967
- 5) 庭山昌明: 胃切除後の骨病変について. *日外会誌* 72 : 549—573, 1971
- 6) 福田 稔, 畠山勝義, 柴田晴夫ほか: 胃切除術 Billroth I法及びII法の相違. *外科治療* 39 : 381—386, 1978
- 7) Kocián, J., Vulterinova, M., Bejblovd, O., et al.: Influence of lactose intolerance on the bones of patients after partial gastrectomy. *Digestion* 8 : 324—335, 1973
- 8) 高橋栄明: 腸骨骨梁の組織学的動態の解析法. 高橋栄明編, 骨形態計測. 東京, 医歯薬出版, 1981, p9—18
- 9) Jaworski, Z.F.G.: In proceeding of the First Workshop on Bone Morphometry. Ottawa, University of Ottawa Press, 1976, p1—395
- 10) 高橋栄明: 骨の回転と代謝性骨疾患, 榊原仔総監修, 今日の臨床外科. 14巻, 東京, メジカルビュー社, 1979, p291—304
- 11) Eddy, R.L.: Metabolic bone disease after gastrectomy. *Amer J Surg* 50 : 442—449, 1971
- 12) 福田 稔, 山岸良男, 広田正樹ほか: 胃切除後の骨障害とう歯についての検討. *日消外会誌* 15 : 7—12, 1982
- 13) Koga, S., Nishimura, O., Iwai, N., et al.; Clinical evaluation of long-term survival after total gastrectomy. *Amer j Surg* 138 : 635—639, 1979
- 14) 相場哲朗, 福田 稔, 小山 真ほか: 胃手術後の血清Ca値の変動と骨病変についての検討. 術後代謝研究会誌 10 : 169—173, 1975
- 15) Lilienfeld-Toal, H.V., Mackes, K.G., Kodrat, G., et al.: Plasma 25-hydroxyvitamin D and urinary cyclic AMP in german patients with subtotal gastrectomy (Billroth II). *Digestive Diseases* 22 : 633—636, 1977
- 16) Imawari, M., Kozawa, K., Akanuma, Y., et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein levels and mineral metabolism after partial and total gastrectomy. *Gastroenterology* 79 : 255—258, 1980
- 17) Frost, H.M., Frame, B., Ormond, R.S., et al.: Atypical axial osteomalacia. A report of three cases. *Clin Orthop* 23 : 283—295, 1962
- 18) Alexander-Williams, J.: Effects of upper gastro-intestinal surgery on blood formation and bone metabolism. *Brit J Surg* 51 : 125—135, 1964
- 19) 福田 稔, 畠山勝義, 山岸良男ほか: 胃切除後の骨軟化症と骨粗鬆症の治療. *日外会誌* 80 : 774—780, 1979
- 20) 高橋栄明, 榊 京三, 外川 裕ほか: 種々な原因による骨軟化症の組織学的検討. *骨代謝* 9 : 357—366, 1976
- 21) Melvin, K.E.W., Hepner, G.W., Bordier, P., et al.: Calcium metabolism and bone pathology in adult coeliac disease. *Quart J Med New Series* 39 : 83—113, 1970
- 22) Morgan, D.B., Paterson, C.R., Woods, C.G., et al.: Search for osteomalacia in 1228 patients after gastrectomy and other operations on the stomach. *Lancet* 11 : 1085—1088, 1965
- 23) Harvald, B., Krogsgaard, A.R. and Lous., P.: Calcium deficiency following partial gastrectomy. *Acta Med Scand* 172 : 497—503, 1962
- 24) 福田 稔, 山岸良男, 畠山勝義ほか: 胃切除後の骨障害とその治療について. *新潟医学会誌* 95 : 497—503, 1981
- 25) Deller, D.J., Begley, M.D., Edwards, R.G., et al.: Metabolic effects of partial gastrectomy with special reference to calcium and folic acid, Part I Changes in calcium metabolism and the bones. *Gut* 5 : 218—225, 1964
- 26) Baird, I.M. and Oleesky, S.: Osteomalacia following gastric surgery. *Gastroenterology* 33 : 284—292, 1957
- 27) Deller, D.J., Edwards, R.G. and Addison, M.: Calcium metabolism and the bones after partial gastrectomy, II The nature and cause of bone disorder. *Aust Ann Med* 12 : 295—309, 1963
- 28) Schwartz, M.K., Bodansky, O. and Randall, H. T.: Metabolism in surgical patients II. Fat and mineral metabolism in totally gastrectomized patients. *Amer J Clin Nutr* 4 : 51—60, 1956
- 29) 宮尾益英: カルシウムの腸管吸収, *小児臨* 18 :

961—970, 1965

- 30) 大野 勉：胃全摘出後のCa及びCl代謝について。日外会誌 57：35—46, 1956
- 31) 福田 稔, 山岸良男, 畠山勝義ほか：胃切除後の骨病変と牛乳不耐症の関連について, 消化と吸収 1：84—86, 1978
- 32) Morgan, D.B., Paterson, C.R., Woods, C.G., et

al.; Osteomalacia after gastrectomy, A response to very small doses of vitamin D. Lancet 11：1089—1091, 1965

- 33) Eastwood, J.B., de Wardener, H.E., Gray, R.W., et al.: Normal plasma 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D concentrations in nutritional osteomalacia. Lancet 1377—1378, 1979
-