

## 胃切除後骨障害の検討

昭和大学藤が丘病院外科 (指導: 鈴木快輔教授)

川 上 泰 正

### CLINICAL STUDY OF POSTGASTRECTOMY BONE DISEASE

Yasumasa KAWAKAMI

Dept. of Surgery Showa University Fuji-gaoka Hospital

(Director: Prof. Kaisuke Suzuki)

胃切除後の骨代謝について、臨床症状ならびに諸検査成績から検討した。その結果、アンケート調査から、術後2年以内に10%以上のう歯の増加や骨関節痛がみられ、比較的短期間に骨障害を示唆するデータが得られた。骨塩量は経年的に低下したが、その他の生化学的検査値には有意な変動はみられなかった。しかし、骨塩量と25-OH・D<sub>3</sub>、パラソルモン(PTH)、カルチトニン(CT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、血清カルシウムとの間には相関がみられ、特に25-OH・D<sub>3</sub>、CT、ALP、CT/PTH比は $p < 0.01$ 、PTHは $p < 0.05$ で有意な相関がみられた。なお、ALPとPTHは骨塩量に対し逆の相関であった。

索引用語: 胃切除後症候群, 骨代謝障害, 橈骨骨塩量, ビタミンD<sub>3</sub> (25-OH・D<sub>3</sub>)

#### 緒 言

近年、胃切除後の成績は著しく向上し、胃病変、特に悪性腫瘍に対して積極的に胃切除が行われるようになり、胃切除後におこる骨代謝障害が注目されるようになってきた。胃切除後の骨代謝障害は腸管上皮の活動性の減弱や、カルシウムの吸収異常によるものとされてきたが、最近では生体内における加齢上の変化と吸収不良とが重なりあい、さらに食事摂取のかたよりなどが影響して骨代謝障害を引き起こすという考えが主流を占めてきた<sup>1)</sup>。そこで著者はこれらのことを究明する目的で胃切除患者にアンケート調査、ならびに骨塩定量、血液生化学的検査を行い検討したので報告する。

#### 研究方法

1) アンケート調査による胃切除後患者の術後状態の検討

アンケート調査の対象は昭和50年より昭和57年までの8年間に昭和大学藤が丘病院において胃切除を行った480例のうち、生存者387名中、消息不明者を除き327名にアンケートを送付し265名(81.0%)の回答を得た。

これら265名の各データについて解析を行ったが、癌による骨への影響や再発などの問題、および性別や加齢による影響を考慮に入れ、疾患別、性別、年齢別に検討を行った。アンケート調査対象265名の疾患分布は表1のごとく、胃良性疾患136名(51.3%)、悪性疾患129名(48.7%)である。このうち早期胃癌は73名、進行胃癌は56名である。手術術式としては、すべて広範囲切除および亜全摘症例であり全摘症例は除外した。性差は男性が195名(73.6%)を占めた。年齢分布は20歳以上40歳未満をA群、40歳以上60歳未満をB群、60歳以上をC群とし、全体を3群に分け検討を行った。その結果、B群が最も多く48.3%を占めた。しかし、悪性疾患ではC群が42.6%と最も多かった。術後経過年数は1年未満26名、1年以上3年未満100名、3年以上5年未満69名、5年以上70名であった。

アンケートの内容は表2のごとく、(1)術後の自覚的健康状態、(2)体重の変化、(3)う歯の増加、(4)骨関節痛の増加、の4項目について詳しくアンケート調査を行い、不十分な回答例には電話での追加調査を行った。

2) Bone mineral analyzerによる骨塩定量

骨塩定量はNorland-Cameron社製のbone mineral analyzer Type 178を使用した。この装置は<sup>125</sup>Iを

表1 年齢分布 (アンケート回答症例)

		A群 20歳~	B群 40歳~	C群 60歳~	合計
良 性 疾 患	胃潰瘍	10 (15.4)	40 (61.5)	15 (23.1)	65 (24.5)
	十二指腸潰瘍	23 (45.1)	25 (49.0)	3 (5.9)	51 (19.2)
	胃・十二指腸潰瘍	4 (33.3)	5 (41.7)	3 (25.0)	12 (4.5)
	その他の良性疾患	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	8 (3.0)
悪 性 疾 患	早期胃癌	11 (15.1)	37 (50.7)	25 (34.2)	73 (27.5)
	進行胃癌	7 (12.5)	19 (33.9)	30 (53.6)	56 (21.1)
合 計		58 (21.9)	128 (48.3)	79 (29.8)	265 (100)

( ) 内%

表2 胃切除後アンケート

I) 手術後の健康状態 (健康時に比べて)	IV) 骨関節痛について a) 術後関節痛等の痛みの有無
1) 良好・やや良好	1) ない
2) 不変	2) ある
3) 不良	★ 痛み始めた時期 (術後__カ月頃より)
II) 手術後の体重の変化 (健康時に比べて)	b) 痛む部位
1) 増加	1) 上肢
2) 不変	2) 下肢
3) 減少	3) 軀幹
III) 手術後の歯の変化	4) その他 (部位__)
1) 悪くならない	
2) むし歯が増えた	
3) もろくなった	
★ 悪くなり始めた時期 (術後__カ月頃より)	

使用した200mCiの密封線源, およびγ線ディテクターと自動計測装置よりなっている。測定部位は利き腕反対側の橈骨末端より10cmの部位であり, 4回計測を行いその平均値を用いた。また, 同時に骨幅を測定し, 骨塩量 (bone mineral content 以下 B.M.C.) は B.M.C./Bone Width (g/cm<sup>2</sup>) で表示した。対象患者は表3のごとく良性疾患86名, 悪性疾患49名, 合計135名である。性別では男性105名, 女性30名である。年齢分布はA群36名, B群66名, C群33名でB群が最も多く48.9%を占めた。

これら135名の患者について, 術前術後にわたり検査を行い, 延315回の検査を行った。術後経過年数は表4のごとく短く, 術後5年以上の症例は5.4%であった。

3) 生化学的検査

B.M.C. を測定した症例全員に同時に後述の生化学

表3 疾患分布 (骨塩量測定症例)

良 性 疾 患	胃潰瘍	37 (27.3)	86 (63.7)
	十二指腸潰瘍	39 (28.9)	
	胃・十二指腸潰瘍	6 (4.4)	
	その他の良性疾患	4 (3.0)	
悪 性 疾 患	早期胃癌	38 (28.1)	49 (36.3)
	進行胃癌	11 (8.1)	

( ) 内%

表4 術後経過年数

		術前	1カ月	1年~	3年~	5年~
良 性 疾 患	胃潰瘍	27 (33.3)	23 (28.4)	17 (21.0)	7 (8.6)	7 (8.6)
	十二指腸潰瘍	29 (36.7)	28 (35.4)	8 (10.1)	5 (6.3)	9 (11.4)
	胃・十二指腸潰瘍	6 (35.3)	5 (29.4)	5 (29.4)	1 (5.9)	0
	その他の良性疾患	3 (30.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	0	0
悪 性 疾 患	早期胃癌	38 (41.3)	28 (30.4)	19 (20.7)	6 (6.5)	1 (1.1)
	進行胃癌	14 (38.9)	9 (25.0)	8 (22.2)	5 (13.9)	0
合 計		117 (37.1)	96 (30.5)	61 (19.4)	24 (7.6)	17 (5.4)

( ) 内%

検査を行った。

a) 25-OH・D<sub>3</sub>

Competitive protein binding assay (C.P.B.A. 法) により測定, その正常値は14~42ng/mlである。

b) パラソルモン (PTH-C 以下 PTH)

帝人バイオサイエンスラボラトリー, 自家製キットによる R.I.A. 法により測定, 正常値は0.43~1.86ng/ml である。

c) カルチトニン (CT)

第1ラジオアイソトープ社, カルチトニンキットにより測定, 正常値は<300pg/ml である。

d) 血清カルシウム (S-Ca)

o-CPC 法により測定, 正常値は8.0~9.7mg/dl である。

e) 血清リン (S-P)

酵素法により測定, 正常値は2.6~4.4mg/dl である。

f) 血清アルカリフォスファターゼ (ALP)

Kind-King 法により測定, 正常値は2.9~9.0K-Ku. である。

研究結果

1) アンケート調査の結果

a) 健康状態不良例

アンケート調査による術後の健康状態不良例は表5のごとく男性4.2%, 女性2.9%であり, 合計3.8%に相当した。疾患別では早期胃癌が最も高率であった。年齢別にみると, A群0名, B群5名3.8%, C群6名7.6%でC群に高率にみられた。これは高年齢者では手術侵襲や術後合併症などにより回復が遅れるためと思われる。

b) 体重減少

術後の体重減少は表6のごとく男性47.7%, 女性51.4%, 合計48.7%にみられた。疾患別には, 良性疾患では35.3%と低い値を示したが, 早期胃癌では67.1%, 進行胃癌では57.1%といずれも高い値を示した。年齢別ではA群20名34.5%, B群60名46.9%, C群49名62.0%で加齢とともに体重減少例が増加した。

c) う歯の増加

表5 術後健康状態不良例(アンケート症例)

	良性疾患	早期胃癌	進行胃癌	合計
男性	5/116(4.3)	3/54(5.6)	1/46(2.1)	9/216(4.2)
女性	0/21	1/23(4.3)	1/26(3.8)	2/70(2.9)
合計	5/137(3.6)	4/77(5.2)	2/72(2.8)	11/286(3.8)

( ) 内%

表6 術後体重減少例(アンケート症例)

	良性疾患	早期胃癌	進行胃癌	合計
男性	42/115(36.5)	33/50(66.0)	18/30(60.0)	93/195(47.7)
女性	6/21(28.6)	16/23(69.6)	14/26(53.8)	36/70(51.4)
合計	48/136(35.3)	49/73(67.1)	32/56(57.1)	129/265(48.7)

( ) 内%

術後経過年数とう歯の増加例の累積曲線をみると, 男女別では図1のごとく, 術後1年~2年まで有意の差をもって男性にう歯の発現が多いことがわかった。しかし, 3年以後では男女の間には有意な差はみられなかった。年齢別とう歯の増加例を検討すると, 図2のごとく, 各年齢層とも同様な曲線を示し, AB群とC群との間に発現率の差は認められたが有意差は認められなかった。C群では術後5.5年以上でう歯の増加例はほとんどみられなかった。これは加齢により義歯を使う症例が多くなったためと思われる。疾患別にみると, 図3のごとく進行胃癌群は早期胃癌群, 良性疾患群に比べう歯の増加が高頻度にみられた。とくに, 術後5年では有意に進行胃癌群に多いことがわかった。

d) 骨関節痛の増加

骨関節痛についてみると, 男性では27.2%, 女性では31.4%に骨関節痛の増加を認めたが有意の差は認められなかった。年齢別にみるとA群13名22.4%, B群38名29.7%, C群24名30.4%であった。術後経過年数と年齢との関係は図4のごとくA群では術後2年までに骨関節痛が発現する率が多いが, その後はほとんど

図2 う歯増加例, 年齢別(累積)

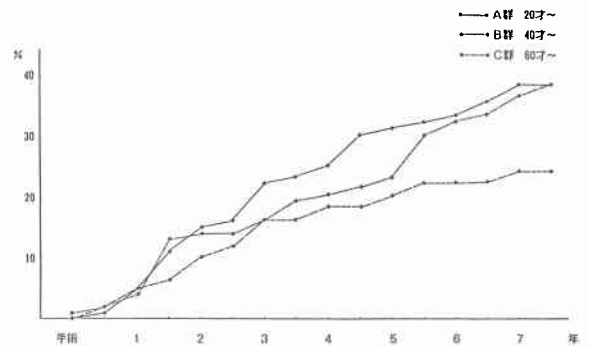


図1 う歯増加例, 男女別(累積)

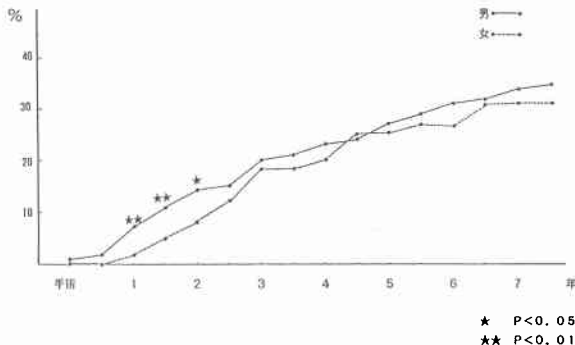
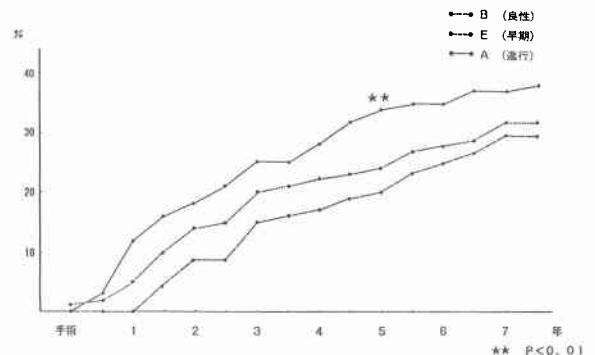


図3 う歯増加例, 疾患別(累積)



増加しない。B群では術後2年まではA群と同様の増加傾向を示すがその後も増加の傾向を示した。術後7年では有意の差をもってB群がA群に比べ多いことがわかった。術後経過年数と疾患との関係を見ると図5のごとく、術後2年までは進行胃癌群、良性疾患群、早期胃癌群の順に発生率が高い。術後5年以上では早期胃癌群と良性疾患群では、ほぼ平行に増加がみられるが、進行胃癌群では増加はみられない。このことは死亡例の増加が関与しているものと思われる。

2) 検査成績

a) 骨塩量 (B.M.C.)

図4 骨関節痛発現例、年齢別 (累積)

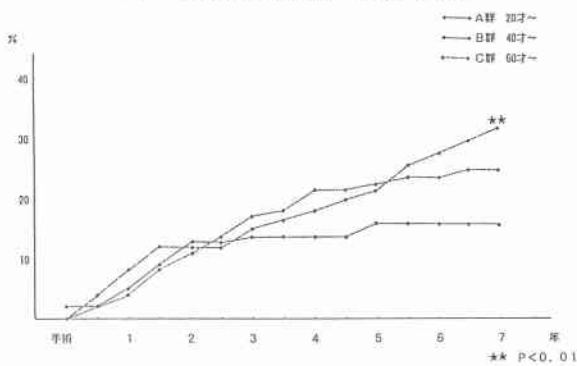
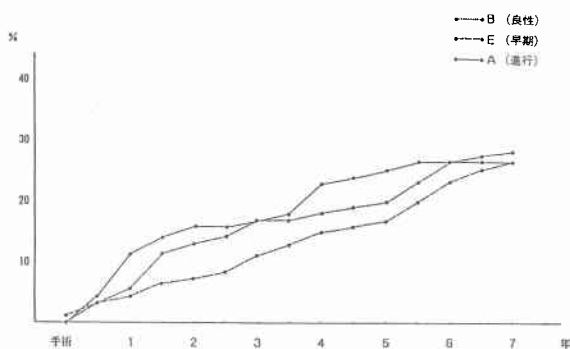


図5 骨関節痛発現例・疾患別 (累積)



性、年齢別に B.M.C. を比較検討してみると、女性では  $0.542 \pm 0.084$ 、男性では  $0.740 \pm 0.084$  で有意に ( $p < 0.01$ ) 女性が男性に比べて低値を示した。年齢別では、A群  $0.753 \pm 0.087$ 、B群  $0.716 \pm 0.099$ 、C群  $0.635 \pm 0.075$  で加齢とともに低値を示すことがわかった。術後経過を追って疾患別に分けてみると、表7のごとく良性疾患群では術前に比べ、術後3年値、5年値で有意の差をもって減少した。また早期胃癌群でも術前に比べ術後5年値で有意の差をもって減少した。しかし進行胃癌群では有意の差はみられなかった。術前値を各疾患別にみると、良性疾患群と悪性疾患群との間に有意差がみられた。

b) 25-OH・D<sub>3</sub>

B.M.C. と同様に男性が女性に比べ高値を示した。また年齢別では A群  $26.86 \pm 15.58$ 、B群  $23.98 \pm 11.94$ 、C群  $21.57 \pm 27.46$  で加齢とともに低い値を示していた。手術前後の経過を疾患別にみると、表8のごとく良性疾患群では術後1年以後に術前値より高い値を示したが、早期胃癌群では術後1カ月から術前値より高い値を示した。しかし進行胃癌群では大きな変化はみられなかった。

c) パラソルモン (PTH)

女性が男性に比べ高値を示した。年齢別にみると、A群  $0.92 \pm 0.33$ 、B群  $0.73 \pm 0.38$ 、C群  $0.80 \pm 0.36$  で若年層が比較的高い値を示したが一定の傾向は認められなかった。手術前後の経過を各疾患別にみると表9のごとく、術前値では良性疾患群が最も低く、次いで進行胃癌群、早期胃癌群の順になっている。良性疾患群では、術後1カ月ではやや低値を示すが、その後経過とともに高値を示した。早期胃癌群ならびに進行胃癌群では術後1カ月で高値を示し、その後低値を示した。

d) カルチトニン (CT)

男女別には有意の差はみられなかったが男性の方がやや高い値を示した。年齢別にみると A群  $48.28 \pm$

表7 B.M.C. 値の経時的変化

	術前	1カ月	1年～	3年～	5年～
良性疾患	0.748 ±0.106	0.738 ±0.088	0.733 ±0.102	0.675* ±0.151	0.636** ±0.135
早期胃癌	* 0.655 ±0.125	0.742 ±0.077	0.737 ±0.128	0.591 ±0.148	0.542* ±0.098
進行胃癌	* 0.612 ±0.140	0.713 ±0.109	0.550 ±0.099	0.632 ±0.124	

\*P<0.05    \*\*P<0.01

表8 25-OH・D<sub>3</sub> 値の経時的変化

	術前	1ヵ月	1年～	3年～	5年～
良性疾患	25.88 ±17.56	19.65 ±11.39	27.79 ±9.68	27.70 ±14.80	24.41 ±14.78
早期胃癌	17.89 ±10.62	19.90 ±10.24	26.12 ±16.41	42.90 ±18.31	39.39
進行胃癌	22.47 ±16.31	21.07 ±17.56	14.04 ±1.03	19.26 ±9.39	

表9 PTH 値の経時的変化

	術前	1ヵ月	1年～	3年～	5年～
良性疾患	0.66 ±0.33	0.64 ±0.40	0.74 ±0.14	0.82 ±0.32	0.89 ±0.30
早期胃癌	1.14 ±0.71	1.78 ±0.73	1.03 ±0.53	1.00 ±0.31	
進行胃癌	0.81 ±0.32	1.28	1.04	0.91	

表10 Calcitonin 値の経時的変化

	術前	1ヵ月	1年～	3年～	5年～
良性疾患	39.01 ±20.21	40.01 ±33.14	38.20 ±21.64	35.92 ±19.56	42.03 ±26.08
早期胃癌	35.16 ±16.63	32.23 ±12.14	35.13 ±14.53	62.33 ±25.31	
進行胃癌	36.94 ±15.24	38.80	39.09 ±16.48	32.34 ±20.46	

30.50, B群38.04±21.43, C群32.21±16.57で加齢とともにやや低値を示す傾向がみられたが、女性では一定の傾向はみられなかった。手術前後の経過を疾患別にみると、表10のごとく術前値では良性疾患群が最も高値を示し、次いで進行胃癌群、早期胃癌群の順であった。術後1ヵ月値は良性疾患群、進行胃癌群では術前値に比べ高値を示した。しかしその後の経過では一定の傾向は示さなかった。

#### e) 血清カルシウム (S-Ca)

男女別では女性に高く、年齢別にみるとA群9.33±0.51, B群9.09±0.49, C群8.94±0.47で加齢とともに低値を示した。手術前後の経過を疾患別にみると、表11のごとく良性疾患群では術後1年まで上昇傾向がみられ、その後、減少の傾向がみられた。しかし、早期胃癌群ではわずかながら上昇傾向がみられた。進行胃癌群では一定の傾向はみられなかった。

#### f) 血清リン (S-P)

性、年齢別ともに有意差はみられなかった。手術前後の経過を疾患別にみると、表12のごとく術前値では早期胃癌群が最も高く、次いで良性疾患群、進行胃癌

表11 血清Ca 値の経時的変化

	術前	1ヵ月	1年～	3年～	5年～
良性疾患	9.00 ±0.58	9.26 ±0.51	9.33 ±0.46	9.18 ±0.39	8.91 ±0.49
早期胃癌	9.02 ±0.48	9.22 ±0.71	9.15 ±0.29	9.23 ±0.34	9.80 ±0.41
進行胃癌	8.87 ±0.35	8.80 ±0.29	9.03 ±0.60	9.02 ±0.53	

表12 血清P 値の経時的変化

	術前	1ヵ月	1年～	3年～	5年～
良性疾患	3.40 ±0.55	3.45 ±0.54	3.40 ±0.47	3.32 ±0.67	3.27 ±0.41
早期胃癌	3.52 ±0.63	3.57 ±0.66	3.48 ±0.92	3.48 ±0.88	3.30 ±0.51
進行胃癌	2.92 ±0.48	2.95 ±0.67	3.62 ±0.66	3.38 ±0.92	

表13 血清Al-P 値の経時的変化

	術前	1ヵ月	1年～	3年～	5年～
良性疾患	6.84 ±1.85	6.89 ±1.81	8.74 ±1.96	8.34 ±1.30	7.97 ±2.07
早期胃癌	6.72 ±2.28	7.35 ±2.50	8.64 ±1.89	8.64 ±2.55	10.85 ±1.98
進行胃癌	7.49 ±2.25	7.54 ±1.88	9.55 ±0.83	7.38 ±1.36	

群の順となっている。

#### g) 血清アルカリフォスファターゼ (ALP)

男女別にみると女性は各年齢群ともに男性に比べ高値を示した。男女両群ともに、加齢とともに高値を示しA群7.20±2.12, B群8.38±3.04, C群9.94±4.58で各年齢群の間に統計的有意差を認めた。手術前後の経過を疾患別にみると表13のごとく、術前値では進行胃癌群、良性疾患群、早期胃癌群の順に高値を示した。またいずれの群でも、術後では高値を示す傾向を認めた。

#### h) CT/PTH 比

男女別にみると男性が高く、年齢別ではA群67.96±49.03, B群68.42±70.12, C群40.09±36.11で、A群C群およびB群C群間に有意差があった。手術前後の経過を各疾患別にみると表14のごとく良性疾患群では術後経過年数に従って有意に減少した。しかし早期胃癌群、進行胃癌群では減少の傾向を示したが症例数が少ないため有意差は認められなかった。

#### i) 骨塩量と各生化学検査値との相関

B.M.C. 測定値の0.5以下より0.9以上までの間を0.1

表14 CT/PTH の経時的変化

	術前	1ヵ月	1年～	3年～	5年～
良性疾患	85.64 ±90.00	80.92 ±70.31	55.48 ±36.84	46.64 ±19.95	42.55* ±24.61
早期胃癌	35.20 ±31.24	20.41 ±35.14	27.33 ±13.44	63.17 ±17.50	
進行胃癌	54.30 ±25.48	30.31	39.12 ±15.62	34.22 ±19.06	

\*P&lt;0.05

g/cm<sup>2</sup>ずつ6段階に分け、B.M.C. のそれぞれの値をとった時のおおのの生化学検査値を集計し検討を行った。その結果は図6のごとくで、25-OH・D<sub>3</sub>ではB.M.C. 値が上昇する程25-OH・D<sub>3</sub>の上昇がみられ、特に0.9g/cm<sup>2</sup>以上群では高い値を示し正の相関がみられた (p<0.01)。

PTHではB.M.C. 0.5g/cm<sup>2</sup>群でやや低い値を示したが、0.6g/cm<sup>2</sup>群で0.5g/cm<sup>2</sup>群より高い値を示し、その後漸減し負の相関を示した (p<0.05)。

CTでは0.5g/cm<sup>2</sup>群で低値を示したが正の相関を認めた (p<0.01)。

S-Caでは正の相関を示したが統計的有意差は認められなかった。

S-Pでは負の相関を示したが有意差は認められなかった。

ALPではB.M.C. 0.9g/cm<sup>2</sup>以上群でやや高い値を示したが負の相関を示した (p<0.01)。

CT/PTH比ではほぼ一次直線に近い相関を示し、r=0.976, p<0.01であった。

### 考 察

胃切除後遺症には種々の病相があり、全身的な消化吸収異常や、それに伴う諸臓器の変化と機能的な変化とがあげられる。

近年、胃癌の診断法が進歩するにつれて胃悪性腫瘍に対して積極的に胃切除が行われるようになり、それに伴い若年者でも胃切除を受ける患者が増加しつつある。これらの患者にとって、胃切除後の慢性的栄養、代謝障害は重大な問題である。教室では、1961年以来胃切除後の後遺症、ならびに代謝障害について系統的な研究を行ってきた<sup>2)~6)</sup>。そして著者はその一環として胃切除後患者の骨代謝障害について研究を行った。

Sarrasin<sup>7)</sup>は1941年に2例の胃切除患者に骨軟化症が発見したことを報告し、その後、多くの研究者によって胃切除後骨軟化症が報告され研究されてきた<sup>8)~10)</sup>。

Frost H.M. ら<sup>11)</sup>は骨軟化症の成因として、(1) カル

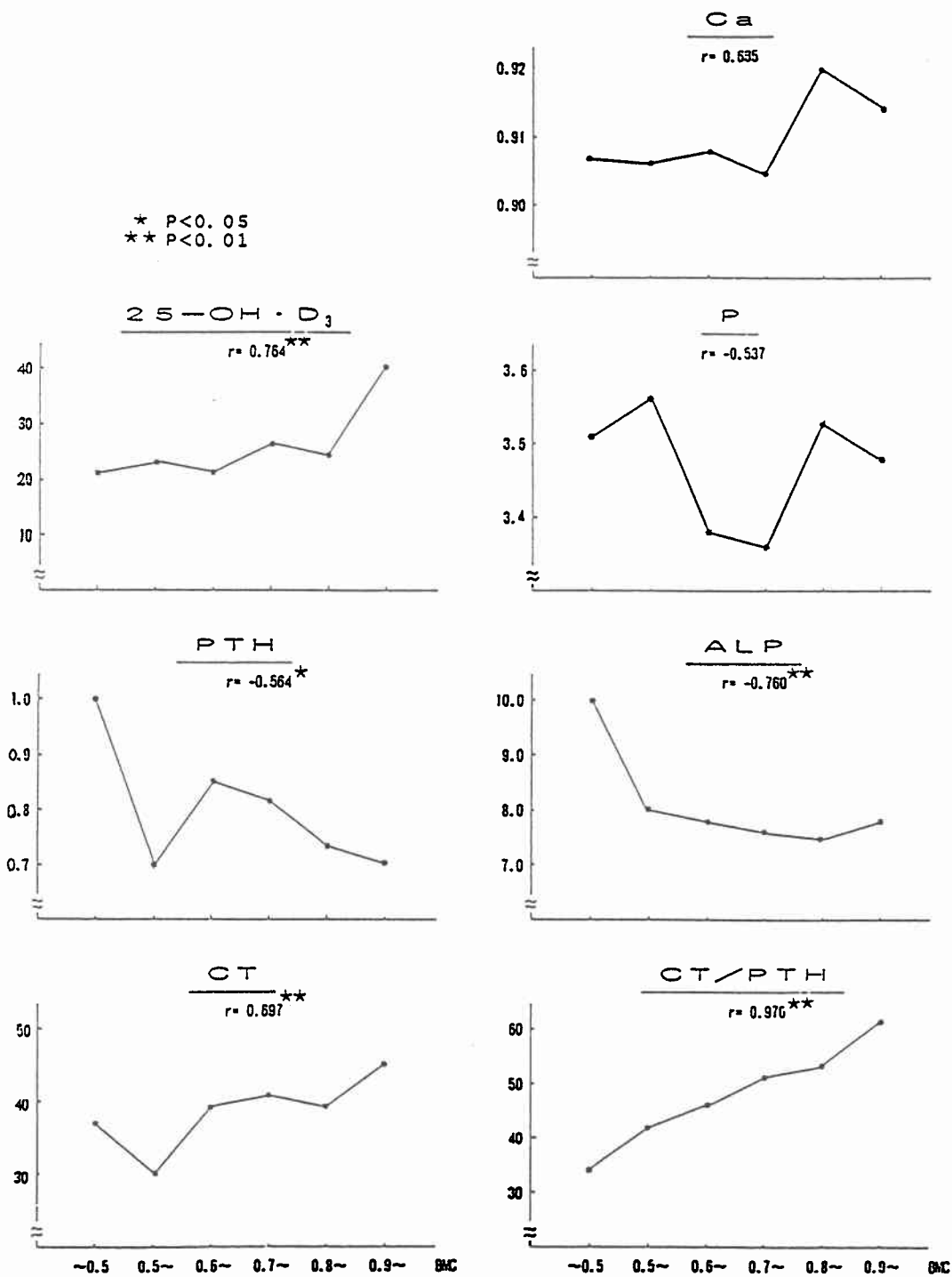
シウムおよびビタミンDの欠乏、(2) 腸管内吸収不全症候群、(3) 腎機能障害、(4) 低リン血症、の4つをあげている。

S-Ca, S-Pなどのミネラルの恒常性はホルモンやビタミンにより調節される<sup>12)</sup>。とくにS-Caの調節は重要であり、骨からの出納、腸管からの吸収、腎からの排せつにより調節される<sup>13)</sup>。これらに関するホルモンとしてはPTH, CT, 成長ホルモン、甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモンなどが重要であるといわれ、とくにPTHとCTが重要である。またビタミンでは、ビタミンA, C, Dが関与するといわれているが、とくにビタミンDの関与が大きい<sup>14)</sup>。PTHは主としてカルシウムイオンの低下、およびビタミンA, 交感神経系, CT, 副腎皮質ホルモンにより分泌が促進され、活性型ビタミンD、およびカルシウムイオン、マグネシウムイオンの上昇により分泌が抑制される。CTはS-Ca, マグネシウム, 消化管ホルモン(ガストリン, パンクレオザイミン, セルレイン), Cyclic-AMP, セロトニンなどにより分泌が促進されるといわれている<sup>15)</sup>。PTHは骨吸収を促進させ、腎に作用して25-OH・D<sub>3</sub>より1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に変化させ、1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>がフィードバックして上皮小体に働き、PTHの分泌を抑制させる。またCTは骨吸収の抑制に関与するが、一方において小腸に作用し、Caの吸収阻害を引き起こす<sup>16)</sup>。骨吸収が進んでS-Caが増加すると、甲状腺C細胞を經由してCTが増加し、骨吸収を抑制する。

また骨代謝に関与する主なホルモンであるPTHとCTに関与するビタミンとして、ビタミンDがあげられる<sup>16)</sup>。コレステロールの前駆物質として生体内で合成される7-dihydrocholesterolは紫外線によりビタミンD<sub>3</sub>となり、肝内で水酸化され25-OH・D<sub>3</sub>となる。さらに腎で24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に分かれる。1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>は活性型ビタミンで小腸に作用しCaの吸収を促進し、PTHの分泌を促し、骨吸収作用と相まってS-Caを上昇させる。24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>はさらに1-24, 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>となるがその作用は十分に解明されていない。これらS-Ca調節するPTH, CT, ビタミンDの均衡が破れると代謝性骨疾患が生じる。この代表的なものは原発性上皮小体機能亢進症によるPTH過剰分泌、甲状腺腫瘍によるCT過剰分泌、ビタミンD欠乏によるクル病や骨軟化症である。

胃切除後骨軟化症はこのうちカルシウムとビタミンDの欠乏からくる骨変化である<sup>17)18)</sup>ことに異論はないが、ビタミンD欠乏により引き起こされたPTH, CT

図6 B.M.C. と各生化学物質との相関



の変化を見逃すことはできない。そこで著者はアンケート調査によって、体重の変化、ならびに自覚的に最も骨変化を知りうる歯の変化、および骨関節痛について調査を行うと同時に、これらの骨関連ホルモンとビタミンD、ならびにS-Ca、P、骨代謝産物としての指標であるALPの調査を行った。その結果、体重の減少例は約50%であり、男性より女性の方がやや多い傾向がみられた。Woodwardら<sup>19)</sup>は、301名の胃切除後患者の体重をつぶさに観察し、55%に体重の減少を認めた。そして、その中の15%だけが体重が戻ったが、他は戻らなかったと報告している。

体重の減少例は、疾患別にみると、良性疾患群では少なく、早期胃癌群では高率にみられた。また年齢別では、加齢とともに減少例が多く、高齢者では体重回復が難しいことを物語っている。う歯の増加例は疾患別には差がみられず、年齢別ではB群がA群、C群に比べて高率であった。胃切除後経過年数では、う歯の累積係数をみると、5年で進行胃癌群が良性疾患群、早期胃癌群に比べて有意に増加していた。

術後骨関節痛の増加は265名中75名28.3%にみられ、女性にやや多い傾向がみられた。術後経過年数別に見るとA群ではほぼ術後2年後までに発現し、その後は発現しない。しかしB群では術後7年まで徐々に増加の傾向を示し、術後7年目でA群と有意の差がみられた。これはB群が骨関節の退行変化期に一致するためと思われる。

福田ら<sup>20)</sup>は胃切除後2年以上経過例240例を対象にう歯の増加を調べた。う歯の増加は44%にみられ、骨関節痛は45%にみられたと報告している。う歯の増加例については、古くは池田<sup>21)</sup>が胃全摘症例の56%にみられたと報告し、庭山<sup>22)</sup>は53.5%にみられたと報告している。著者の集計では33.2%にみられた。これは先人の報告例に比べ比較的低い発現率であるが、著者の症例は高齢者が多く義歯の使用例が多いことや、広範囲切除や亜全摘症例のみで胃全摘症例は含まれていないことがその原因として考えられる。

う歯の増加、ならびに骨関節痛の出現は骨代謝障害の自覚的な症状であるが、客観的に骨代謝障害を把握するためにB.M.C.を測定した。骨の退行性変化を調べるにはNoldikのメタルバル・インデックスを利用したMD法や、骨生検による骨重量測定法などがあるが、客観性に富んでいるbone mineral analyzerが近年よく使われるようになってきた。年齢別、疾患別、術後経過年数別に検討を行った結果、男女別では有意

の差を持って女性が低く、年齢別では加齢とともにB.M.C.は低くなっている。術後経過年数別では、良性疾患群では術後経過年数に比例して減少の傾向がみられるが、早期胃癌群、進行胃癌群では一定の傾向をみることはできなかった。Pääkkönenら<sup>23)24)</sup>によれば胃切除後3年ないし4年経過した患者では対照群に比べてB.M.C.の減少に有意の差はみられなかったが、胃切除後21年ないし27年経過した患者のB.M.C.は対照群に比べ有意の差をもって減少が認められたことを報告している。このことは、術後骨代謝障害は慢性退行性変化であり、5年以内ではあまり骨変性がおきないことを物語っている。著者のデータでも術後3年以内では骨塩量と経過年数との間にとくに関係は認められなかった。

Imawariら<sup>25)</sup>は胃切除後4カ月から11年経過した症例について、25-OH・D<sub>3</sub>、ビタミンD Binding Proteinの測定を行い、25-OH・D<sub>3</sub>は対照群に比べ、胃部分切除群では有意の差はみられなかったが、胃全摘群では有意の差をもって低いことを報告している。またHoikkaら<sup>26)</sup>は胃切除後5年ないし7年経過した患者42例に、25-OH・D<sub>3</sub>および24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の測定を行い、25-OH・D<sub>3</sub>は対照群に比べ低いことを報告した。著者のデータでは、術後経過年数による25-OH・D<sub>3</sub>は増加の傾向がみられ、とくに早期胃癌群ではその傾向が強くみられた。

Hoikkaら<sup>26)</sup>によると、S-Ca、P、ALPでは対照群、胃部分切除群、胃全摘群の間に有意差は認められないと述べている。著者のデータでも、S-Ca、P、ALPの経時的データでは有意差は認められなかった。

しかし著者のアンケート調査によれば、う歯の増加は術後経過とともに増加し、骨関節痛も術後経過とともに増加していること、またB.M.C.も術後経過とともに減少することから骨代謝障害をうかがわせるのに十分な結果が出た。そこでB.M.C.と各生化学的データとの相関を求めた。その結果、25-OH・D<sub>3</sub>・CT、S-CaがB.M.C.と正の相関を示し、25-OH・D<sub>3</sub>とCTは $p < 0.01$ であった。またPTHとS-P、ALPが負の相関を示し、ALPは $p < 0.01$ 、PTHは $p < 0.05$ であった。PTHは骨吸収を促進させ、S-Caを増加させる作用を持ち、これに対しCTは骨吸収を抑制させ、骨形成を促進させる働きを持っている。したがって、PTHとCTの比がB.M.C.に重要な役割を果たすと考え、CT/PTH比を算出した。そして、B.M.C.との相関を調べると、 $r = 0.976$ 、 $p < 0.01$ で正の相関を示した。



以上から、術後骨代謝異常を予防するためにはビタミンDの投与、ならびにカルシウムの摂取が重要であり、CT/PTH比は胃切除後骨障害を早期に予知しうる重要な値であることもわかった。

### 結 論

胃切除術の骨代謝障害について、アンケート調査ならびに諸検査成績から検討した結果、術後2年以内に10%以上のう歯の増加や骨関節痛がみられ、術後比較的早期に骨障害を示唆するデータが得られた。骨塩量は経年的に低下し、骨塩量と25-OH・D<sub>3</sub>、CTとは、正の相関を示し、PTH、ALPとは負の相関を示した。とくに、骨塩量とCT/PTH比では著明な正の相関を示した。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲賜りました恩師鈴木快輔教授に深甚なる謝意を表します。また、終始御指導、御鞭撻を賜わった成原健太郎講師ならびに教職員各位に深謝致します。

本論文の要旨は第86回日本外科学会総会および第25回日本消化器外科学会総会において発表した。

### 文 献

- Eddy RL: Metabolic bone disease after gastrectomy. *Am J Med* 50: 442-449, 1971
- 鈴木快輔, 坂田暉英, 葛西公平ほか: 胃切除後症候群. *外科* 34: 1194-1199, 1972
- 鈴木快輔, 木根淵光夫, 島田徹治ほか: ダンピング症候群. *臨外* 30: 533-539, 1975
- 鈴木快輔, 成原健太郎, 川上泰正ほか: 術後合併症と愁訴. *外科診療* 20: 945-949, 1978
- 鈴木快輔, 桜井 修, 清水浩二ほか: Postgastrectomy syndrome. *外科診療* 25: 401-404, 1983
- 成原健太郎: ダンピング症候群の病態に関する研究. *昭和医会誌* 43: 797-811, 1983
- Sarrasin C: Osteomalacie und hypochrome Anaemie nach Magenresektion. *Gastroenterologia* 66: 182-197, 1941
- 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
- Hall GH, Neale G: Bone rarefaction after partial gastrectomy. *Ann Int Med* 59: 455-463, 1963
- Karjalainen P, Alhava EM: Bone mineral content of the forearm in a healthy population. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 16: 199-208, 1977
- Frost HM, Frame B, Ormond RS et al: Atypical axial osteomalacia a report of three cases. *Clin Orthop* 23: 283-295, 1962
- Baud CA, Boivin G: Effects of hormones on osteocyte function and perilacunar wall structure. *Clin Orthop* 136: 270-281, 1978
- Jones CT, Cox EV, Cooke WT et al: Peptic ulceration some haematological and metabolic consequences of gastric surgery. *Lancet* 2: 425-428, 1962
- Larsson S, Lorentzon R, Boquist L: Low dose of 1,25-dihydroxycholecalciferol increase mature bone mass in adult normal rats. *Clin Orthop* 127: 228-235, 1977
- Heath H III, Sizemore GW: Plasma calcitonin in normal man. Difference between man and women. *J Clin Invest* 60: 1135-1140, 1977
- Lindholm TS, Sevastikoglou JA, Lindgren U: Interim report on treatment of osteoporotic patients with 1-hydroxy vitamin D and calcium. *Clin Orthop* 135: 232-240, 1978
- 福田 稔, 小山 真, 武藤輝一ほか: 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
- Thompson GR, Lewis B, Booth CC: Vitamin D absorption after partial gastrectomy. *Lancet* 1: 457-458, 1966
- Woodward ER: The postgastrectomy syndromes. Charles C Thomas, Illinois, 1963, p47
- 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
- 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
- 庭山昌明: 胃切除後の骨変化について. *日外会誌* 72: 549-573, 1971
- Pääkkönen M, Alhava EM, Karjalainen P: Bone mineral and intestinal calcium absorption after partial gastrectomy. *Scand J Gastroenterol* 17: 369-372, 1982
- Pääkkönen M, Alhava EM, Karjalainen P et al: Long-term follow up after billroth I and II partial gastrectomy. *Acta Chir Scand* 150: 485-488, 1984
- Imawari M, Kazawa 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
- Hoikka V, Alhava EM, Savolainen K et al: The effect of partial gastrectomy on bone mineral metabolism. *Scand J Gastroenterol* 17: 257-261, 1982