

胃全摘術後の骨代謝障害に関する研究

東京女子医科大学消化器外科 (主任: 羽生富士夫教授)

竹内成子

胃全摘術後症例の骨代謝障害の病態を明らかにすることを目的として、胃全摘術後の54例を対象として、血液生化学的検査および、multiple scanning X-ray photodensitometry (MD/MS) 法と、quantitative computed tomography (QCT) 法を用いて骨の定量的測定を行った。胃全摘術後症例では、対照群と比べ血清 Ca 値の低下、血清 A1-P 活性値の上昇を認めた(p<0.05)。血清 P 値は有意差はなかった。QCT 法による第3腰椎骨塩量は、60歳以上の女性の87.5%で健常例に比べ低下していた。MD/MS 法による骨評価の結果、骨塩量は、男性では健常例とほぼ等しかったが、60歳以上の女性の88.9%が健常例よりも低値を示し、皮質骨密度は男女とも高値を示した。以上より、60歳以上の女性の胃全摘術後症例では、生理的な骨萎縮が加速され、しかも、その病態は、骨軟化症よりも骨粗鬆症に近いことが示唆された。

Key words: metabolic bone diseases after total gastrectomy, multiple scanning X-ray photodensitometry, quantitative computed tomography

はじめに

胃切除術後の障害の1つとして、骨代謝障害が生じることが、以前から指摘されていた^{1)~4)}が、その病態については十分な検討がなされていない。その理由の1つとして、骨代謝障害の計量的な診断法が確立されていないことがあげられる⁵⁾。著者は、胃全摘術後の骨代謝障害の病態を明らかにするために、著者の調べた限り、今までに、胃全摘術後症例に対して用いられていない multiple scanning X-ray photodensitometry 法 (MD/MS 法)⁶⁾と、quantitative computed tomography 法 (QCT 法)⁷⁾⁸⁾の2種類の方法を用いて、胃全摘術後症例を対象として骨の定量的測定を行い、健常例と比較検討したので報告する。

対象および方法

対象: 1968年(昭和43年)から1985年(昭和60年)までに、東京女子医科大学消化器病センターで、胃癌にて胃全摘術を受け、1989年(平成1年)に行った検査に協力の得られた54例を検討対象とした。54例の背景因子は、次のとおりである。術後経過年数は、満5年以下15例、6~10年31例、11~15年5例、満16年以上3例である。性別は男性34例、女性20例である。検査施行時の年齢は、30歳代2例、40歳代5例、50歳代

12例、60歳代17例、70歳代14例、80歳代4例である。原疾患はすべて胃癌で、術式はすべて胃全摘術である。胃全摘術後の再建方法は、Roux-en-Y 吻合47例、空腸有茎移植6例、 β 吻合1例である (Table 1)。

胃全摘術後症例の血清 calcium (以下 Ca), phosphate (以下 P), alkaline-phosphatase (以下 A1-P) 値の比較の対照として、骨代謝異常がなく、胃切除術または胃全摘術を受けていない入院患者50例を選んだ。その原疾患の内訳は胃癌32例、大腸癌4例、食道癌2例、肝癌2例、胆石6例、胃十二指腸潰瘍2例、胃粘膜下腫瘍1例、鼠径ヘルニア1例である。

検討方法:

Table 1 Background factors of this study

Sex	Male	Female	Total				
	34	20	54				
Age	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	
	2	5	12	17	14	4	
	Years after operation	~5	6~10	11~15	16~20	21~	
		15	31	5	2	1	
		Primary disease					
		Gastric cancer					
54							
Reconstructions	Total gastrectomy						
	Roux-en-Y anastomosis						
	47						
	Jejunal interposition						
	6						
β -anastomosis							
1							
Total							
54							

<1992年1月8日受理> 別刷請求先: 竹内成子

〒162 新宿区河田町8-1 東京女子医科大学消化器外科

1. 自覚症状について

検討対象とした54例に対して、骨代謝障害に関する症状、すなわち、骨関節痛、腰痛、骨折の経験、う歯の増加、牛乳摂取時の下痢および腰痛の有無についての調査を行った。また、体重減少の有無についても調べた。

2. 血液生化学検査

対象症例54例の血清 Ca, P, Al-P 値を測定した。このうち肝機能異常を認めた1例は Al-P 値の検討から除外した。対象症例のうち49例に対して血清 parathyroid hormone (以下 PTH) と 1α -25(OH)₂-D を測定した。なお血清 Ca の正常範囲は8.8~10.6mg/dl, P の正常範囲は2.5~4.3mg/dl, Al-P の正常範囲は70~260IU である。血清 PTH の正常範囲は180~560 pg/ml, 1α -25(OH)₂-D の正常範囲は20~76pg/ml である。

測定値の有意差検定は Student's t test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。測定値は、平均値±標準偏差で表わした。

3. Quantitative computed tomography 法 (以下 QCT 法)⁷⁾⁸⁾ による第3腰椎骨塩量の測定

対象症例のうち協力の得られた35例 (男23例, 女12例) に対して QCT 法により、第3腰椎骨塩量を測定した。すなわち、computed tomography (以下 CT) スキャンにて、対象とする症例の第3腰椎の中央を骨量測定用ファントム B-MAS (Chugai) とともにスキャ

ンし、第3腰椎海綿骨部およびファントム内の5個の標準物質の CT 値を測定する。ファントム内の5個の標準物質の炭酸カルシウム値はすでに決められており、その CT 値から、炭酸カルシウム値と CT 値との回帰直線を作成する。測定した第3腰椎海面骨部の CT 値から、骨塩量を炭酸カルシウム相当量として求める。胃全摘術後症例の骨塩量と年齢との関係を、男女別に回帰直線に示し、藤井の示した日本人健常例の回帰曲線⁹⁾と比較した。

4. Multiple scanning X-ray photodensitometry 法 (以下 MD/MS 法)⁹⁾ による骨評価

対象症例のうち協力の得られた47例 (男30例, 女17例) に対して MD/MS 法を用いて骨評価を行った。MD/MS 法は従来用いられている Microdensitometry 法⁹⁾¹⁰⁾ (以下 MD 法) を発展させて考案されたものである。MD 法とは、対象症例の左右第2中手骨の X 線写真を撮影し、右第2中手骨正面像の X 線写真濃度を Microdensitometer にてよみとり、20段のアルミ階段の X 線写真濃度により標準化し、骨幅、皮質骨幅などの形態および骨塩量を求める方法である (Fig. 1)。MD 法が中手骨の中央の点でしか測定を行っていないのに対して、MD/MS 法はコンピューターを利用して、中手骨全体の情報を得ることができ、第2中手骨正面像 X 線写真をビデオカメラを用いて、多数回スキャンを行い、コンピューター画像処理装置により、X 線写真濃度を、小口⁶⁾の示した楕円骨モ

Fig. 1 The scanning pattern of the second metacarpal and aluminum step wedge

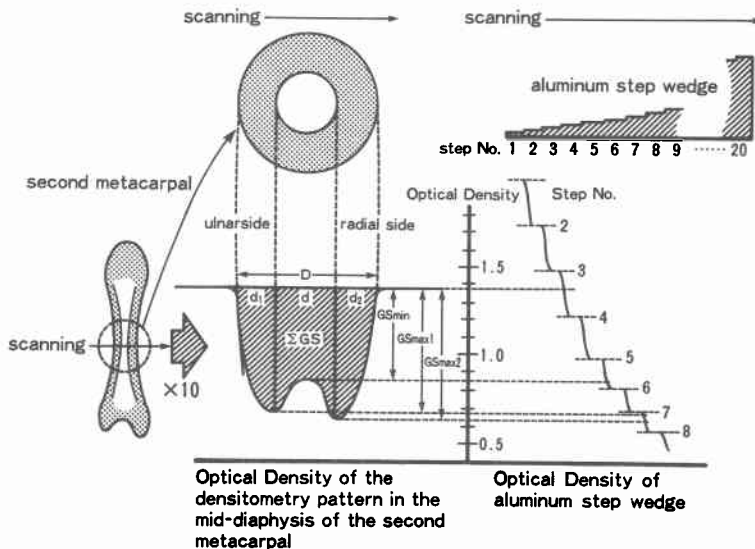
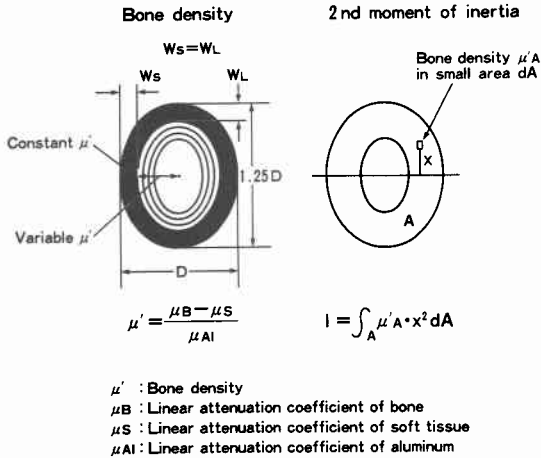


Fig. 2 Elliptical bone model for the second metacarpal. The measured bone density pattern is processed to determine the optimal bone mineral distribution (μ' in each layer) to represent the original density pattern. The second moment of inertia I is calculated as a parameter of the physical efficiency of the bone mineral distribution.



デルにあてはめて、皮質骨密度(μ')および骨塩の力学的分布効率を示す断面2次モーメント(I)を算出する(Fig. 2)。このようにして、骨を量的のみならず質的にも評価することができる。このMD/MS法により求められる指標のうち、骨皮質幅指数(MCI)、骨塩量(ΣGS)、皮質骨密度(μ')の3つの指標(以下3指標と記す)それぞれについて、年齢との関係を男女別に回帰直線に示し、小口⁶⁾の示した健常例の平均値の回帰曲線と比較検討した。また、3指標と術後経過年数の関係についても検討した。

成績

1. 自覚症状について

骨代謝障害に関係のある症状についてみると、手術後、骨関節の痛みがあるもの7例(13.0%)、腰痛があるもの14例(25.9%)、骨折を経験したもの4例(7.4%)、う歯が増えたもの12例(22.2%)、牛乳を飲むと下痢をするもの9例(16.7%)、牛乳を飲むと腹痛があるもの1例(1.9%)、術前よりも体重が減少したものの14例(25.9%)であった(Table 2)。

2. 血液生化学的検査成績

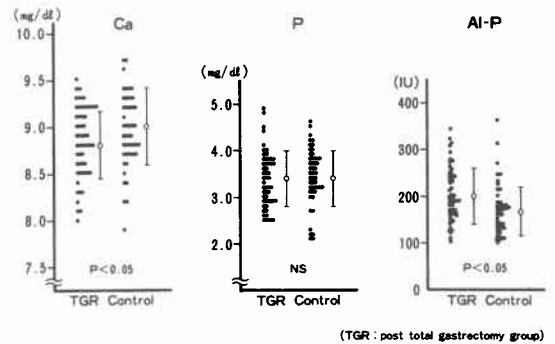
1) 血清Ca濃度

胃全摘群(54例)では $8.8 \pm 0.37 \text{mg/dl}$ 、対照群(50例)では $9.0 \pm 0.39 \text{mg/dl}$ で、対照群に比べ胃全摘群で

Table 2 Subjective symptoms of fifty four patients who underwent total gastrectomy

Bone pain or joint pain	7 (13.0%)
Lower back pain	14 (25.9%)
Fracture	4 (7.4%)
Decayed teeth	12 (22.2%)
Diarrhea after drink milk	9 (16.7%)
Abdominal pain accompanying with taking milk	1 (1.9%)
Body weight loss after the operation	14 (25.9%)

Fig. 3 Comparison of serum levels of calcium, phosphate, and alkaline-phosphatase between post total gastrectomy group and control.



有意差をもって低下していた ($p < 0.05$)。

2) 血清P濃度

胃全摘群(54例)では $3.4 \pm 0.59 \text{mg/dl}$ 、対照群(50例)では $3.4 \pm 0.60 \text{mg/dl}$ で、両群の間に有意差はなかった。

3) Al-P活性値

胃全摘群のうち、肝機能異常の認められた1例を除いた53例では $203 \pm 57.4 \text{IU}$ 、対照群(50例)では $168 \pm 53.4 \text{IU}$ で、対照群に比べ胃全摘群で有意に上昇していた ($p < 0.05$) (Fig. 3)。

4) 血清PTH濃度

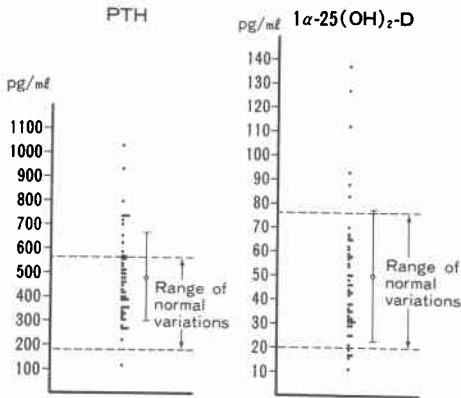
胃全摘群(49例)の測定値は 104pg/ml から 1023pg/ml までで、平均 $477.8 \pm 184.5 \text{pg/ml}$ であった。正常範囲より低値を示したものは1例(2.04%)、正常範囲より高値を示したものは13例(26.5%)であった(Fig. 4)。

5) 血清 $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{-D}$ 濃度

胃全摘群(49例)の測定値は 11pg/ml から 137pg/ml までで、平均 $49.6 \pm 27.3 \text{pg/ml}$ であった。正常範囲より低値を示したものは5例(10.2%)、正常範囲より高値を示したものは6例(12.2%)であった(Fig. 4)。

3. QCT法による第3腰椎骨塩量の測定結果

Fig. 4 Parathyroid hormone (PTH) and 1α - $25(\text{OH})_2\text{D}$ after total gastrectomy.



男性では、第3腰椎骨塩量は、炭酸カルシウム濃度で $31.96\sim 170.38\text{mg}/\text{cm}^3$ 、平均 $105.5\pm 43.7\text{mg}/\text{cm}^3$ であった。これを、年齢との関係でみると、胃全摘群の回帰直線は、 $Y=155-0.77X$ 、 $r=-0.173$ で示され、第3腰椎骨塩量と年齢との間に有意な相関は認めなかった。日本人健常例の回帰直線は、 $Y=267-2.28X$ 、 $r=-0.922$ で示される⁹⁾。これと胃全摘群の測定値を比較してみると60歳未満では、健常例の回帰直線よりも低値を示したものが5例(83.3%)、高値を示したものの1例(16.7%)であり、60歳以上では、回帰直線より低値を示したものの9例(52.9%)、高値を示したものの8例(47.1%)であり、一定の傾向を示さなかった。女性では、 $0.53\sim 170.38\text{mg}/\text{cm}^3$ 、平均 $79.8\pm 58.8\text{mg}/\text{cm}^3$ であった。年齢との関係でみると、胃全摘群の回帰直線は $Y=323-3.64X$ 、 $r=-0.673$ 、 $p<0.02$ で示され、第3腰椎骨塩量と年齢との間に負の有意な相関を認めた。日本人健常例の回帰曲線は、 $Y=202+0.96X-0.06X^2+0.00035X^3$ 、 $r=-0.866$ 、 $p<0.01$ で示される。これと胃全摘群の測定値を比較してみると、40~50歳代では、回帰曲線より高値を示したものの2例(50%)、低値を示したものの2例(50%)であるが、60歳以上では、回帰曲線より高値を示したものは1例(12.5%)のみで、低値を示したものは7例(87.5%)であった (Fig. 5)。

4. MD/MS 法による骨評価の結果

1) 測定結果

骨皮質幅指数 (MCI) は、男性では $0.250\sim 0.519$ 、平均 0.404 ± 0.061 であった。女性では、 $0.221\sim 0.558$ 、平均 0.403 ± 0.101 であった。骨塩量 (ΣGS) は、男性

Fig. 5 Relationship between bone mineral content in trabecular bone of the third lumbar spine and age. Solid lines show the means in two-dimensional regression lines in post total gastrectomy group. Perforated lines show the means in two-dimensional regression curves in healthy males and females which measured by Y. Fujii.

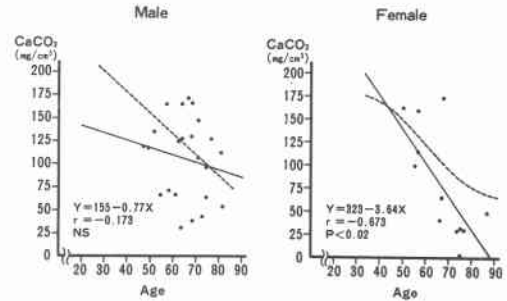


Table 3 Metacarpal cortical index, bone mass, and cortical mineral density after total gastrectomy

	Male	Female
Metacarpal cortical index (MCI)	0.404 ± 0.061	0.403 ± 0.101
Bone mass (ΣGS)	24.86 ± 3.10	18.68 ± 5.26
Cortical bone mineral density (μ')	0.624 ± 0.066	0.674 ± 0.118

では $15.66\sim 31.08$ 、平均 24.86 ± 3.10 、女性では $9.73\sim 25.23$ 、平均 18.68 ± 5.26 であった。皮質骨密度 (μ') は、男性では $0.489\sim 0.743$ 、平均 0.624 ± 0.066 、女性では $0.446\sim 0.869$ 、平均 0.674 ± 0.118 であった (Table 3)。

2) 3指標と年齢との関係

骨皮質幅指数(MCI)と年齢の関係は、男性では $Y=0.475-0.00112X$ 、 $r=-0.195$ の回帰直線で表わされ、相関はなかった。女性では $Y=0.751-0.00566X$ 、 $r=-0.834$ 、 $p<0.001$ で表わされた (Fig. 6)。骨塩量 (ΣGS) と年齢の関係は、男性では $Y=31.22-0.100X$ 、 $r=-0.344$ 、 $p<0.1$ の回帰直線で表わされ、女性では $Y=36.88-0.296X$ 、 $r=-0.836$ 、 $p<0.001$ で表わされた (Fig. 7)。皮質骨密度 (μ') と年齢の関係は、男性では $Y=0.452+0.00270X$ 、 $r=0.160$ で表わされ、有意の相関は認めず、女性では $Y=0.999-0.00528X$ 、 $r=-0.671$ 、 $p<0.01$ で表わされ、負の相関を認めた

Fig. 6 Relationship between metacarpal cortical index (MCI) and age. Solid lines show the means in two-dimensional regression lines in post total gastrectomy group. Perforated lines show the means in two-dimensional regression curves in healthy males and females which measured by Dr. Oguchi.

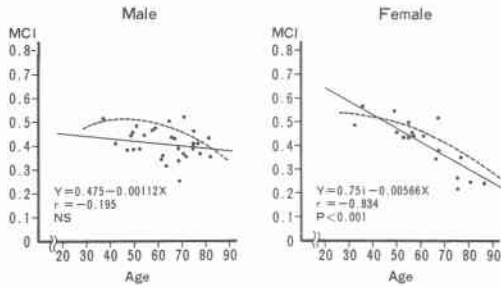


Fig. 7 Relationship between bone mass (Σ GS) and age. Solid lines show the means in two-dimensional regression lines in post total gastrectomy group. Perforated lines show the means in two-dimensional regression curves in healthy males and females which measured by Dr. Oguchi.

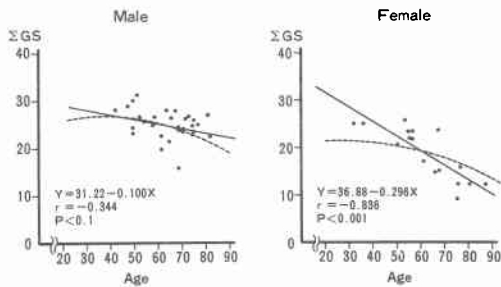


Fig. 8 Relationship between cortical bone mineral density (μ') and age. Solid lines show the means in two-dimensional regression lines in post total gastrectomy group. Perforated lines show the means in two-dimensional regression curves in healthy males and females which measured by Dr. Oguchi.

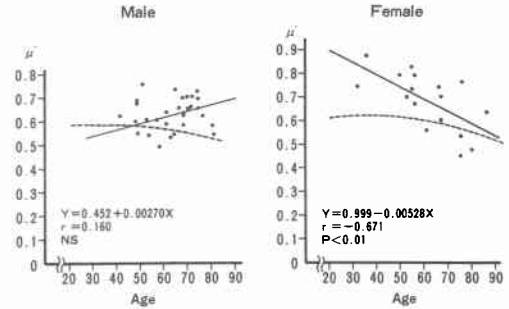
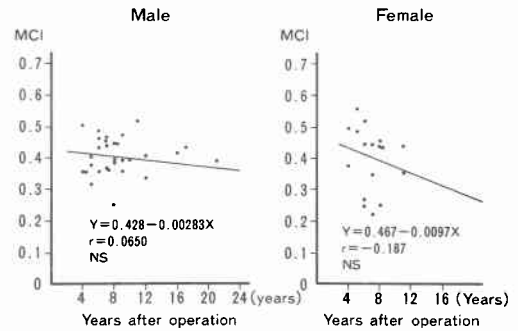


Fig. 9 Relationship between metacarpal cortical index (MCI) and years after operation.



(Fig. 8).

3) 健常例との比較

以上の結果を健常例(男性 n=289, 女性 n=326)の平均値の回帰曲線⁶⁾と比較した。骨皮質幅指数(MCI)は、男性では健常例より高値を示したものは4例(13.3%)で、26例(86.7%)は低値であった。女性では健常例よりも高値を示したものは3例(17.6%)で、14例(82.4%)は低値であった。骨塩量(Σ GS)は、男性では健常例とほぼ等しい分布を示したが、女性では60歳未満では8例全てが健常例よりも高値を示したが、60歳以上では、健常例よりも高値を示したものは1例(11.1%)のみで、8例(88.9%)は低値であった。皮質骨密度(μ')は、男性では健常例よりも高値を

示したものが25例(83.3%)であった。女性では健常例よりも高値を示したものが13例(76.5%)であった(Fig. 6, 7, 8)。

4) 3指標と術後経過年数との関係

骨皮質幅指数(MCI)と経過年数の関係は、男性では $Y=0.428+0.00283X$, $r=0.0650$ の回帰直線で表わされ、相関はなかった。女性では $Y=0.467-0.0097X$, $r=-0.187$ で表わされ、相関はなかった(Fig. 9)。骨塩量(Σ GS)と経過年数の関係は、男性では $Y=24.96-0.0122X$, $r=-0.0156$ で表わされ、女性では $Y=20.79-0.306X$, $r=-0.122$ で表わされ、男女とも相関はなかった(Fig. 10)。皮質骨密度(μ')と経過年数の関係は、男性では $Y=0.614-0.00116X$, $r=-0.0112$ で表わされ、女性では $Y=0.609+0.00949X$, $r=0.154$ で表わされ、男女とも、相関はなかった(Fig.

Fig. 10 Relationship between bone mass (Σ GS) and years after operation.

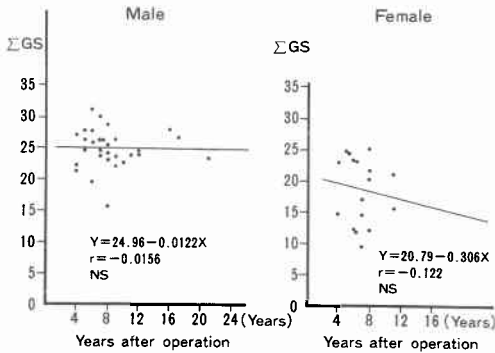
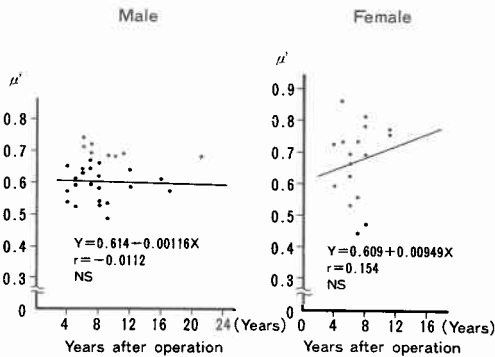


Fig. 11 Relationship between cortical bone mineral density (μ') and years after operation.



11).

考 察

胃切除術後の障害の1つとして骨代謝障害が生じることは以前より指摘されていたが、その病態については、まだ十分な検討がなされていない。

胃切除後にみられる骨代謝障害には、いわゆる骨軟化症と骨粗鬆症のほかその移行型、混合型も指摘されている¹¹⁾。Hallら¹²⁾は、112例の調査を行い、2例に骨軟化症、3例に骨粗鬆症を認めたという。庭山ら⁴⁾は、263例中3例が骨軟化症、10例が骨粗鬆症および骨軟化症を混じたものであったと報告している。

骨代謝障害の正確な診断は、骨生検による組織学的検索によらねばならない¹³⁾が、臨床的に日常的に行うことは困難である。このため、骨代謝障害の診断法として、いろいろな方法²⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾が行われている。骨塩量の測定方法として、わが国ではX線撮影による方法が広く用いられてきた。X線像で骨梁の変化などの骨萎縮度を検討する方法は、定性的であり、しかも、骨の

Ca含有量が正常のほぼ半分には減少しないと異常所見として認められない¹⁴⁾。このため、骨代謝障害の早期発見や治療効果の判定には、骨塩量の定量が必要である。骨塩量の定量化には、四肢骨で測定する方法 (microdensitometer, photon absorptiometry など) と、軀幹骨で測定する方法 (dual photon absorptiometry, CT スキャナーなど) がある。骨塩量の減少は末梢骨より軀幹骨の方に早期に出現するので、四肢骨で測定するよりも軀幹骨 (脊椎骨) で測定する方が、より早期に骨塩量の減少を検知することができる¹⁵⁾。しかし、軀幹骨では、海綿骨内の軟部組織の影響を受けるため測定値にばらつきが大きいという欠点もある。このように、各種の検査法には種々の長所、短所があるため、1つの診断法だけでなく複数の診断法による検討が必要と考えた。

胃切除後の骨代謝障害の検討方法として、従来用いられてきたMD法では、杉山ら¹⁶⁾が述べているように、骨障害が骨粗鬆症か骨軟化症かの区別はできない。近年、小口⁹⁾によりMD法を発展させてMD/MS法が考案された。この方法の第1の利点は、MD法の指標に加えて骨密度や力学的モーメントを算出することができる点であり、骨を量的かつ質的に評価することが可能となった。

今回、著者は、胃全摘術後の症例54例を対象として、血液検査のほか、MD/MS法を用いて末梢骨である第2中手骨の測定と、QCT法を用いて体幹骨である第3腰椎骨塩量の測定を行い、その結果を検討した。

自覚症状について：

胃切除後骨代謝障害時にみられる症状として、腰背部痛、四肢の筋痛、関節痛、う歯などがあげられている。西村ら⁵⁾は、胃切除例88例中16例 (18.2%)、胃全摘術例43例中10例 (23.3%) に、腰背部痛、四肢痛、う歯などの症状がみられたという。川上¹⁷⁾は、胃切除後265例の調査で、体重減少129例 (48.7%)、骨関節痛の増加75例 (28.3%)、う歯の増加33.2%を認めたという。著者の行った調査でも、体重減少25.9%、骨関節痛13.0%、腰痛25.9%、骨折の経験7.4%、う歯の増加22.2%であり、西村らと同様であった。また、貧血、低蛋白血症、著しい体重減少を来した群での骨病変発現率は、対照群に比べて非常に高いといわれており⁴⁾、胃全摘術後では、骨障害の発生に対する注意が必要と思われる。

血液生化学的検査成績について：

胃切除後に骨病変が生じる原因について、武藤¹⁸⁾、小

山ら¹⁹⁾は、次のような仮説を示した。つまり、胃切除後にいくつかの原因により Ca 吸収の低下を生じ、低 Ca 血症が持続し、この低 Ca 血症がより高度な場合、2 次性副甲状腺機能亢進症が持続し、骨病変が生じるといふものである。そして、胃切除後に低 Ca 血症が生じる原因としては、①食物が十二指腸、空腸上部を通過しないような手術を行ったための Ca 吸収低下。②脂肪の吸収障害による下痢に伴うビタミン D や K の吸収低下。③牛乳不耐症による牛乳摂取量の減少などが考えられている¹³⁾¹⁹⁾。

体内における Ca の 97~99% は骨組織内に貯蔵されており、これが適宜血中に流されて、血中 Ca 濃度の平衡を保っているが、通常その平衡は容易にくずれることはなく、血中 Ca の測定値より骨病変を発見することは非常に困難とされている⁴⁾。血清 Ca 濃度の調節上最も重要な役割をもつものは PTH であるが、正常な Ca 代謝平衡の維持には 1α -25(OH)₂-D の存在が必須である。PTH は、骨塩溶解を促進し血中 Ca 濃度を高める。同時に、近位尿細管での 1α -25(OH)₂-D 産生を促進し、間接的に腸管からの Ca 吸収を高める。 1α -25(OH)₂-D の最も重要な作用は、腸管からの Ca, P 吸収の促進である。同時に、自らが腎遠位尿細管での Ca 再吸収を促進するという作用も持っている²⁰⁾。

これらのことから、胃切除後には、Ca 吸収の低下により PTH の分泌が促進され、血中 Ca 濃度を増加させる反応がおき、同時に PTH の作用により 1α -25(OH)₂-D の産生が増え、腸管からの Ca 吸収を増やそうとする反応が生じると考えられる。しかし一方、脂肪性下痢に伴うビタミン D 吸収障害も生じているとすれば、それらの程度の違いにより、血清 Ca, PTH, 1α -25(OH)₂-D の値はさまざまになると予想される。

血清 Ca 濃度について；胃部分切除後の血清 Ca 濃度の低下は、庭山⁴⁾は 1.2%、Eddy²¹⁾は 7.3% にみられたとしている。また、胃全摘後では、Koga ら²²⁾は 7.4% にみられたとしているが、池田ら²⁾は、胃全摘症例で血清 Ca はほぼ正常範囲内であると述べた。広田¹⁹⁾は、胃全摘群の血清 Ca 濃度は対照群に比べて有意に低下していたという。著者の検討でも、血清 Ca 濃度は胃全摘群で対照群に比べ有意に低下していた。しかし、正常範囲より低下していたものは 38.9% で、61.1% は正常範囲内であった。

血清 P 濃度について；胃部分切除後の血清 P 濃度の低下は、Eddy²¹⁾は 4.1%、庭山⁴⁾は 42% にみられたとしている。胃全摘術後では、Koga ら²²⁾は 26% に低下が

みられたとしているが、広田¹⁹⁾の報告では 2.8% にみられたのみで健常例と差がなかったという。池田ら²⁾は、胃全摘症例で血清 P 濃度はほぼ正常範囲内であると述べた。著者の検討でも、血清 P 濃度は正常範囲より低下していたものはなく、92.6% が正常範囲内で、胃全摘群と対照群で有意差は認めなかった。

血清 Al-P 活性値について；胃部分切除後の血清 Al-P 活性値の上昇は、庭山⁴⁾は 25%、Eddy²¹⁾は 28% にみられたという。胃全摘後では、池田ら²⁾は 50%、Koga ら²²⁾は 32%、広田¹⁹⁾は 38.9% にみられたという。著者の検討では、血清 Al-P 活性値は胃全摘群で対照群に比べて有意に上昇していたが、正常範囲より高かったものは 15.1% で、84.9% は正常範囲内であった。

Frost²³⁾は、骨軟化症の典型的所見として、血清 P の低下、血清 Ca の低下ないし正常、血清 Al-P の上昇をあげている。一方、骨粗鬆症ではこのような変化を示さないという。著者の検討では、血清 P は正常、血清 Ca は低下または正常、血清 Al-P は正常または上昇しており、典型的な骨軟化症の所見とは異なっていた。血清 Ca, P, Al-P 値は、それぞれ、61.1%、92.6%、84.9% が正常範囲内であり、これらの測定値だけから骨障害の有無を推定することは難しいと思われる。

血清 PTH, 1α -25(OH)₂-D について；今回の測定結果では、血清 PTH の平均値は正常範囲内であり、正常範囲より低値を示したものは 1 例 (2.04%) のみで、正常範囲より高値を示したものは 13 例 (26.5%) で、正常範囲から正常より高値を示す傾向がみられ、武藤ら¹⁸⁾や小山ら¹³⁾の仮説を支持する結果であった。

広田¹⁹⁾は、胃全摘後症例の 1α -25(OH)₂-D 濃度は 1 例 (11.1%) で低下し、8 例 (88.9%) では上昇しており、血清ビタミン D 濃度の変動に関しては疑問の点が多いとしている。著者の検討では、血清 1α -25(OH)₂-D の平均値は正常範囲内であるが、正常範囲より低値を示したものが 5 例 (10.2%)、高値を示したものが 6 例 (12.2%) で、一定の傾向はみられず、広田の結果と同様であった。これらの測定値は、個人差が大きく正常範囲も広いため、臨床的意義は乏しく、各個人の経過を追う際に参考となるとと思われる。

QCT 法による第 3 腰椎骨塩量測定について；

胃切除後の症例に QCT 法を行った報告は少ないが、本研究では、第 3 腰椎の骨塩量は、男性では年齢との間に相関はみられず、健常例と比較しても一定の傾向はみられなかった。女性では、年齢との間に負の相関を認めた。健常例と比較すると、40 から 50 歳代で

は健常例とほぼ同様の値であったが、60歳以上では87.5%が健常例の平均より低値であり、胃全摘術を受けたことにより、60歳以上の女性では、生理的な骨萎縮がさらに加速されることがわかった。

MD/MS法による骨代謝障害の評価について：

胃切除後の骨代謝障害の検討方法として、1985年頃からMD法が用いられるようになった。MD法では、骨代謝障害の程度を重症度判定基準により、正常、初期、Ⅰ度、Ⅱ度、Ⅲ度と分類し、初期以上のものを骨代謝障害ありと判定することが多い。これまでの報告では、この重症度判定基準により、骨代謝障害の重症度や発生頻度についても検討したものが多^い^{11)16)24)~26)}。しかし、これだけでは、MD法から得られる各指標の意味の違いや重要度が考慮されていない。また、胃切除後症例の多くは中年から高齢者であり、胃切除術を受ける以前から、ある程度生理的な骨萎縮が生じている可能性がある。また、術後長期間経過すると、加齢による骨萎縮が加わることも考えられる。これらの点から、純粋に手術後の影響を調べるためには、各個人の術前と術後の骨評価を行い、比較することが望ましい。しかし、今回の検討では、術前の測定はできなかったため、次善の方法として、胃全摘群の検査結果と日本人健常例のデータを男女別に比較検討した。これにより、術後という要因が、骨の変化にどう影響するかわかると考えた。また、従来用いられていたMD法では、骨代謝障害が骨粗鬆症か骨軟化症かの区別はできない¹⁶⁾。しかし、本研究で用いたMD/MS法では骨密度の測定が可能であるので、胃切除後の骨代謝障害が骨粗鬆症か骨軟化症かの鑑別を試みた。

性別、年齢について；杉山¹⁶⁾は、MD法による検討で、胃切除後骨病変の発生率の対象年齢による差は、男性では明らかな関連性はみられなかったが、女性では年をとるほど骨代謝障害の発生率が高くなり、特に閉経期をさかいにして著しく上昇したと述べている。本研究では、男性では、骨塩量は加齢とともに低下していたが、骨皮質幅指数と皮質骨密度は年齢と有意の相関は認めなかった。女性では、骨皮質幅指数、骨塩量、皮質骨密度ともに、年齢とのあいだに有意の負の相関を認めた。このことから、男性よりも女性のほうが、加齢による骨の萎縮性変化が生じやすいことがわかる。

経過期間について；3つの指標を術後経過期間について検討したが、明らかな相関関係は認めなかった。

これまで、術後経過年数が長くなるほど、骨代謝障害の頻度が高くなるという報告¹⁶⁾が多かったが、田中¹¹⁾は、手術後の経過期間と骨病変発生率についてみると、経過した期間が長いほど、その発生率は上昇していたが有意の差はみられなかったとしている。百瀬²⁷⁾は、術後長期経過しても骨代謝障害発生率は変わらなかったとしている。今村²⁵⁾は、MD score からみた骨代謝障害度は、術後経過期間よりも遠隔調査時の年齢と相関を示したと述べた。これらの違いは、報告者により検討対象の術後経過年数と症例数が異なるためであると思われる。著者の検討結果は今村²⁵⁾の報告と同様であったが、検討対象が術後5年以下15例、6~10年31例、11年以上8例で、比較的長期経過した例が多いことから、術後短期間でおこる変化はとらえられなかった可能性はあると思われる。

病態について；胃切除後の骨代謝障害は、単位容積当たりの骨量（基質+無機物）が減少している骨粗鬆症と、基質は形成されるが石灰化が障害される骨軟化症に分けられる¹⁵⁾。杉山¹⁶⁾が述べたように、MD法では骨代謝障害が骨粗鬆症か骨軟化症かの鑑別はできない。このため、従来の報告では、Ca infusion testにより判定されることが多く、杉山²⁶⁾、徐張²⁴⁾は、胃切除後の骨障害の多くは骨軟化症であるとした。Caの静脈内点滴負荷における尿中のCaの増加の程度をみるCa infusion testは、骨軟化症の診断に価値ある方法である²⁸⁾が、骨粗鬆症の場合でも、Al-Pの上昇しているものでは、Ca貯留率が高く、また、閉経期骨粗鬆症では約90%の例にCa貯留率の増加が認められるとの報告もある²⁹⁾。田中¹¹⁾は、血清Al-P値やCa×Pの値から多くは骨軟化症であるとした。しかし、前述のごとく血清Ca、P、Al-P値は正常範囲内の場合が多く、これらの値だけから骨代謝障害の有無や、そこ鑑別を行うことは無理があると思われる。

小口⁶⁾は、MD/MS法において、骨塩量が骨の量的指標とすれば、皮質骨密度は骨の質的指標であると述べた。ただ、X線の透過度をみている以上、皮質骨密度の低下が、porosityの増加なのか石灰化障害なのかの区別は理論的にはできない。しかし、通常の老人性骨粗鬆症では比較的高い皮質骨密度を示しており、この指標が異常に低値を示した場合は、石灰化障害の関与を疑うに十分であるとしている⁶⁾。

本研究では、MD/MS法を用いて得られた骨塩量と皮質骨密度の値を、健常人の平均値と比較検討したところ、骨塩量は、男性では健常例とほぼ等しい分布を

示したのに対し、女性で60歳以上では、90%近くが健常例よりも低値であった。皮質骨密度は、男女とも健常例よりもやや高値を示しており、胃全摘術後症例の骨変化は骨軟化症型ではなく、骨粗鬆症に近い変化であると考えられた。つまり、胃全摘術後症例では、男性では健常例に比べて大きな差は生じないが、女性では、60歳以上では、健常例でもおこる骨粗鬆症の変化がさらに起きやすくなることがわかった。いわゆる骨粗鬆症は、post menopausal osteoporosisとして知られるように、ほとんどが女性にみられる病態といわれる。その発生機序としては、estrogenを中心とするhormonalな因子が関与する。このような病態またはその準備状態の女性に、胃全摘術が行われることにより、骨萎縮がさらに加速されるのではないかと推測される⁹⁾。

以上より、胃全摘術後患者の経過を追う際には、癌再発の有無についてだけでなく、性別や年齢を考慮して、骨代謝障害の早期発見、さらにその予防についても十分な注意が必要であると考えられる。胃切除後の骨代謝障害の、予防としては、消化吸収障害の改善に務めることが重要であり¹³⁾、また、適度の運動と日常曝射、カルシウムやビタミンDの多く含まれる食物(牛乳、魚類など)を十分摂取することなどである³⁰⁾。治療としては、カルシウムの多い食物の摂取、特に牛乳を飲むことがすすめられており、薬物治療としては、活性型ビタミンD製剤とカルシウム製剤の併用が推奨されている¹¹⁾。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました羽生富士夫主任教授に深謝致します。また、直接御指導をいただいた鈴木博孝教授、喜多村陽一講師に深謝致します。また、本研究に、御助言をいただいた東京女子医科大学整形外科小口茂樹講師に御礼申し上げます。

本論文の要旨は第3回胃術後障害研究会において発表した。

文 献

- Sarasin C: Osteomalacie und hypochrome Anaemie nach Magenresektion. Gastroenterologia 66: 182-197, 1941
- 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
- 堺 哲郎, 番場道夫, 庭山昌明: 胃切除後の骨病変. 臨外 22: 1711-1720, 1967
- 庭山昌明: 胃切除後の骨病変について. 日外会誌 72: 549-573, 1971
- 西村興亜, 坂本秀夫, 古賀成昌ほか: 胃切除後骨障害に関する検討—とくに骨塩量からみた長期生存例の実態—. 日外会誌 88: 1684-1694, 1987
- 小口茂樹: 第2中手骨X線写真を用いた骨評価方法の研究. 日整外会誌 61: 1389-1404, 1987
- 福永仁夫, 大塚信昭, 曾根照喜ほか: 脊椎骨 Phantomを用いたCT Scanによる第3腰椎海綿骨の骨塩量測定法. 日医放射線会誌 46: 659-664, 1986
- 藤井芳夫: Quantitative Computed Tomograph (QCT)による骨量測定. QCTを用いた骨量測定法の意義. 藤田拓男, 井上哲郎監修. 第4回骨粗鬆症シンポジウム骨量の変化は本当に測定できるか. 協和企画通信, 東京, 1988, p63-68
- 井上哲郎, 串田一博, 宮本繁仁ほか: X線像による骨萎縮判定の試み. 骨代謝 13: 187-195, 1980
- 井上哲郎, 串田一博, 山下源太郎ほか: 骨量測定の諸問題. 一手部X線による方法. 骨代謝 14: 91-104, 1981
- 田中千凱, 大下裕夫, 伊藤隆夫ほか: 胃切除後骨病変と活性型ビタミンD製剤による治療. 日臨外医会誌 49: 2073-2078, 1988
- Hall GH, Neale G: Bone rarefaction after partial gastrectomy. Ann Int Med 59: 455-463, 1963
- 小山 真, 武藤輝一, 福田 稔ほか: 胃切除後の骨病変の発生とその対策. 消外 3: 1701-1709, 1980
- 藤巻雅夫, 堺 哲郎: 胃切除後の合併症と後遺症. 本木誠二監修. 現代外科学大系, 中山書店, 東京, 1973, p319-401
- 田宮洋一, 真部一彦, 武藤輝一ほか: 胃切除後の晩期後遺症とその対策. 消外 10: 1839-1845, 1987
- 杉山 貢, 徐張嘉源, 土屋周二ほか: 胃切除後骨代謝異常の発生と病態. 日消外会誌 19: 2129-2133, 1986
- 川上泰正: 胃切除後骨障害の検討. 日消外会誌 20: 2286-2294, 1987
- 武藤輝一, 小山 真, 福田 稔ほか: 胃切除後の骨障害. 臨外 30: 541-546, 1975
- 広田正樹: 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. 日消外会誌 15: 1716-1727, 1982
- 松本俊夫, 尾形悦郎: 血清カルシウム濃度の調節系. Medicina 25: 1482-1484, 1988
- Eddy RL: Metabolic bone disease after gastrectomy. Am J Surg 50: 442-449, 1971
- Koga S, Nishimura O, Iwai N et al: Clinical evaluation of long-term survival after total gastrectomy. Am J Surg 138: 635-639, 1979
- Frost HM, Frame B, Ormond RS et al: A typical axial osteomalacia. A report of three cases. Clin Orthop 23: 282-295, 1962
- 徐張嘉源, 杉山 貢, 土屋周二ほか: 胃切除後骨障

- 害と活性型ビタミンDの効果, 日臨外医学会誌 49:2066-2072, 1988
- 25) 今村幹雄, 山内英生, 正宗良知ほか: 胃切除後における骨代謝障害と牛乳不耐症の検討, 日消外会誌 22:760-766, 1989
- 26) 杉山 貢, 徐張嘉源, 土屋周二ほか: 胃全摘後遠隔時における骨障害の病態と生理, 日外会誌 89:1410-1413, 1988
- 27) 百瀬隆二: 胃全摘後長期経過例における骨代謝障害, 消化吸収障害ならびに貧血に関する検討, 日消外会誌 24:779-787, 1991
- 28) 松木 久, 武藤輝一, 庭山昌明ほか: 消化管術後の骨病変, 臨整外 6:929-937, 1971
- 29) 藤田拓男: カルシウム代謝とその異常, 裕文社, 東京, 1979, p104-106
- 30) 杉山 貢, 徐張嘉源, 土屋周二: 胃切除後骨障害, 外科治療 56:50-58, 1987

Studies on Metabolic Bone Disease after Total Gastrectomy

Shigeko Takeuchi

Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

To investigate metabolic bone diseases after total gastrectomy, 54 patients who underwent total gastrectomy were studied in regard to serum biochemistry, mineral content of the trabecular bone of the third lumbar spine measured by the quantitative computed tomography method, bone mass and cortical bone mineral density measured by the multiple scanning X-ray photodensitometry method. In the patients who underwent total gastrectomy, serum calcium levels were lower and alkaline phosphate levels were higher than in the healthy controls ($p<0.05$). No significant difference was found in the serum phosphate levels. In 87.5% of women over 60 years old who underwent total gastrectomy, the mineral content of the trabecular bone was lower, and in 88.9% of women, the bone mass was less than in healthy women. In the patients who underwent total gastrectomy, cortical bone mineral density was higher than that of healthy subjects. These results show that in women over 60 years old who have undergone total gastrectomy, bone atrophy is more rapid than in healthy persons and that the bone disorder after total gastrectomy is osteoporosis rather than osteomalacia.

Reprint requests: Shigeko Takeuchi Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College
8-1 Kawadacho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 JAPAN