

胃癌, 大腸癌切除後の骨塩量の推移に関する検討

神戸大学医学部第1外科

金丸 太一 宇佐美 真 笠原 宏 磯 篤典
小谷 穰治 阪田 和哉 山本 正博 斎藤 洋一

胃癌32例 (以下, GC群), 大腸癌15例 (以下, CC群) の切除症例を対象に, dual energy X-ray absorptiometry 法を用いて, 術前, 1年後に腰椎の bone mineral density (BMD, g/cm²) を測定し, その変動につき経時的な検討を行った。

1年後 BMD は GC 群男性で 0.89 ± 0.15 (術前 0.93 ± 0.17), GC 群女性 0.65 ± 0.13 (0.68 ± 0.13), CC 群男性 0.88 ± 0.16 (0.97 ± 0.20) で術前に比べて有意に低下していた ($p < 0.05$). GC 群, CC 群の男性対女性の1年 BMD 変化率 (%) は, -4.1 ± 6.7 ; -5.7 ± 5.3 , -2.3 ± 2.9 ; -0.3 ± 4.0 で差はなかった。

胃全摘例の BMD 変化率は -9.5 ± 5.7 で Billroth I の -1.8 ± 5.5 , Billroth II の -4.5 ± 4.8 , 結腸直腸切除例の -1.7 ± 3.3 に比べ有意に低かった ($p < 0.05$). Billroth I, Billroth II, 結腸直腸切除例との間に BMD 変化率の差はなかった。

消化器外科術後1年で BMD は低下しとくに胃全摘例ではその程度は強く, 経時的な BMD の測定を行い, 低下例に対しては早期からの対策が必要であると考えられた。

Key words: longitudinal analysis of bone mineral density, dual energy X-ray absorptiometry, gastrointestinal surgery

はじめに

消化器外科術後には各種ホルモン代謝の変動¹⁾, 一定期間の安静に伴う骨格筋萎縮²⁾, さらに術後の食事摂取不良や吸収障害³⁾にともない, 骨代謝の障害を受けやすい状態にある。実際, 胃切除後には, 骨塩量の減少に伴い, 骨粗鬆症もしくは骨軟化症をきたすことが多数報告されている⁴⁾⁻⁷⁾。しかしこれらの報告は胃切除後5年以上経過例の骨塩量の変動について検討したものがほとんどで, 個々の患者の経時的な骨代謝変動を検討した報告はみられない。その理由として, 従来の骨塩定量法では, 必ずしも骨塩量を正確に再現性をもって評価する方法がなかったことも要因の1つであると考えられる。そこで今回, 全身各部の骨塩量を短時間にかつ精度よく測定できる dual energy X-ray absorptiometry⁸⁾ (以下, DXA) を用いて, 消化器外科術後早期に骨代謝は変動するか, 変動するとすれば疾患, 性, 術式に差異はあるかを明らかにする目的で, 胃癌, 大腸癌切除症例を対象に, 術前, 術後1

年目に骨塩量を測定し, その変動について検討を行った。

対象と方法

1991年から1993年までに当科で経験した男性18例,

Table 1 Patients characteristics

	Gastric cancer		Colorectal cancer	
	male	female	male	female
No. of cases	18	14	10	5
Mean age (years)	63	62	64	59
Hospitalization (days)	36	47	32	41
stage 1	9	7	4	1
2	4	1	5	2
3	4	5	1	1
4	1	1	0	1
Operative procedures				
partial gastrectomy				
Billroth I	8	5		
Billroth II	5	5		
total gastrectomy	5	4		
colectomy			7	2
anterior resection			1	2
Miles operation			2	1

<1996年1月10日受理>別刷請求先: 金丸 太一
〒650 神戸市中央区楠町7丁目5-2 神戸大学医学部第1外科

Table 2 Changes of laboratory data after surgery

	Gastric cancer		Colorectal cancer	
	before operation	1 year after operation	before operation	1 year after operation
Alb(g/dl)	3.9±0.3	4.2±0.6	3.7±0.4	4.1±0.3
ALP(IU/l)	178±70	267±84	190±40	266±72
Corrected Ca(mg/dl)	8.8±0.4	8.7±0.9	9.1±0.6	8.8±0.3
P(mg/dl)	3.6±0.5	3.3±0.8	3.5±0.6	3.0±1.0
Cr(mg/dl)	0.7±0.2	0.7±0.2	0.8±0.4	1.0±0.3

女性14例の胃癌切除症例(以下、GC群)32例、男性10例、女性5例の大腸癌症例15例(以下、CC群)を対象とした。各群の平均年齢、入院日数、組織学的進行度、術式を示した(Table 1)。なお、術前には骨代謝に影響を与えるホルモン製剤の投与や、女性付属器手術の既往、さらには腰椎に強度の変形を有する症例はなかった。また、術後重篤な合併症をきたした症例や、明らかな再発症例は除外した。これら症例に対して術前、術後1年目にそれぞれ以下の測定を行った。

1) 血液生化学検査として、血清アルブミン(Alb)、血清アルカリフォスファターゼ(ALP)、血清カルシウム(Ca)、血清リン(P)、血清クレアチニン(Cr)を測定した。なお血清カルシウムはPayneの方法⁹⁾に準じて補正血清カルシウム(補正Ca) = (4 + 血清カルシウム値 - 血清アルブミン値)を算出した。

2) 骨塩量の測定はHologic社製

QDR2000を使用して、腰椎(L₁~L₄)の前後方向で測定し、骨塩量を骨面積で除したbone mineral density(BMD, g/cm²)で表した。術前BMDと年齢との関連性につき各疾患、男女別に検討した。さらに1年後の変化をとらえるため、変化率(%) = (1年後BMD - 術前BMD) / 術前BMD × 100を算出した。

3) 体重の測定はBMDと同様、1年後の変化率として算出した。

4) 検定は連続変量はすべて平均±標準偏差(mean±SD)で表した。ピアソンの相関係数、対応あるt検定、ANOVAの分散分析を行い、p<0.05を有意差ありと判定した。

結 果

1) 血液生化学検査：1年後血液生化学検査において、GC群のAlb値の上昇、ALP値の上昇、P値の低下を認め(p<0.05)、CC群は術前に比べてAlb値の上

昇(p<0.01)、ALP値の上昇(p<0.01)を認めた(Table 2)。

2) BMD：術前のBMDを個々の症例で検討すると、男性では一定の傾向はなく、女性では年齢とBMDとの間にr=-0.55, p<0.05で負の相関を認めた。日本人の各年代ごとのmean(実線)±2SD(破線)¹⁰⁾より低下した症例を、女性胃癌症例2例、男性大腸癌症例、

Fig. 1 BMD before operation

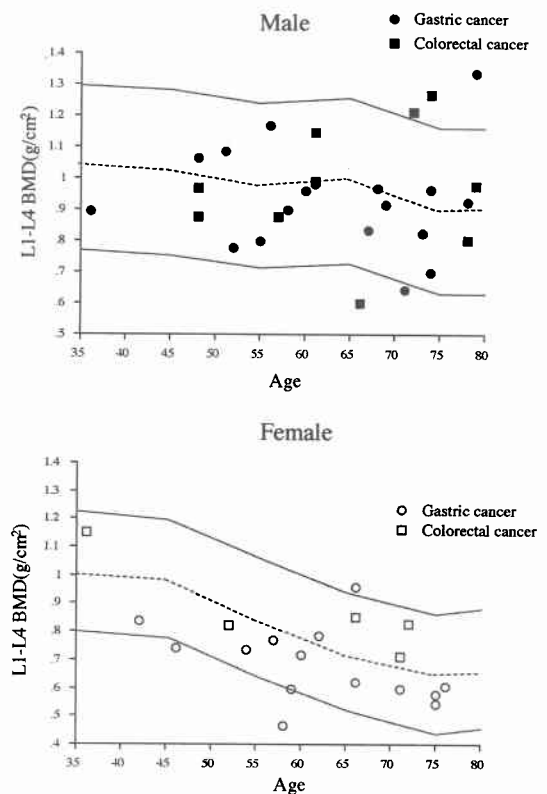
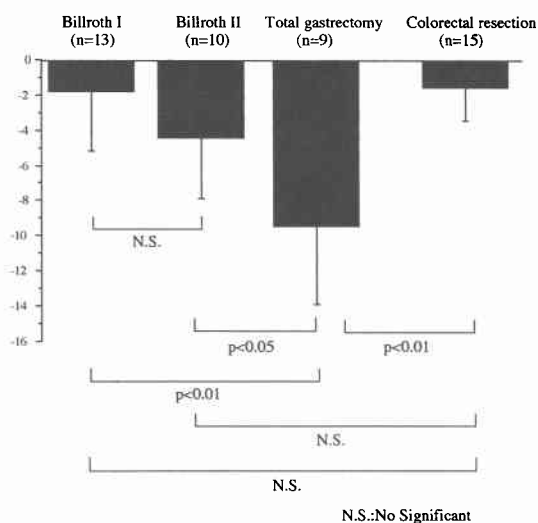


Table 3 Changes of BMD after surgery

		BMD, before operation	BMD, 1 year after operation	% changes of BMD
Gastric cancer	Male (n=18)	0.93±0.17	0.89±0.15	-4.1±6.7
	Female (n=14)	0.68±0.13	0.65±0.13	
Colorectal cancer	Male (n=10)	0.97±0.20	0.88±0.16	-2.3±2.9
	Female (n=5)	0.95±0.20	0.87±0.15	

N.S.: No Significant

Fig. 2 Percent change of BMD 1 year after surgery



胃癌症例各 1 例に認めた (Fig. 1).

BMD の術前後の変化について男女別に検討した。GC 群では男性、女性ともに 1 年後の BMD は術前に比べて有意に低下していた ($p < 0.05$)。CC 群では男性で低下していた ($p < 0.05$)。また、GC 群、CC 群ともに 1 年の BMD 変化率には男性対女性に有意差は認められなかった (Table 3)。

術式別に BMD 変化率について検討した。Billroth I は $-1.84 \pm 5.5\%$ 、Billroth II は $-4.5 \pm 4.8\%$ 、胃全摘群では $-9.5 \pm 5.7\%$ 、結腸直腸切除群では $-1.7 \pm 3.3\%$ で、胃全摘群は Billroth II と $p < 0.05$ 、Billroth I、結腸直腸切除群と $p < 0.01$ でそれぞれ有意差を認めた。ほかの 3 群間に差はなかった (Fig. 2)。

BMD 変化率を各術式別に体重変化率と検討した。Billroth I、Billroth II、胃全摘群では一定の傾向は認

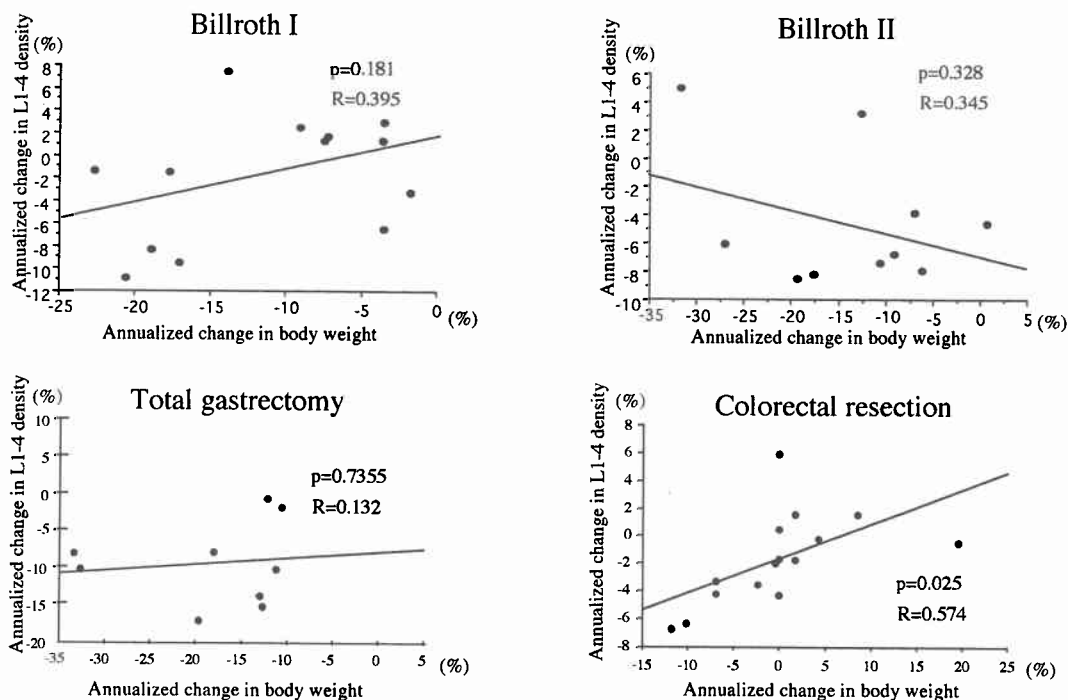
めなかったが、結腸直腸切除群では体重変化率と $r = 0.574$, $p < 0.05$ で正の相関を認めた (Fig. 3)。

考 察

従来より、非侵襲的な骨塩定量として microdensitometry (MD) 法, single energy X-ray absorptiometry 法, quantitative CT 法など種々の方法が試みられていたが、いずれの方法も客観性あるいは再現性が必ずしも良好でなく、ある程度進行した骨粗鬆症の診断は可能でも、軽度の骨代謝障害や経時的な骨代謝変化をとらえることは困難であった。消化器外科術後の骨代謝障害に関する従来の報告^{4)~7)}も同様で、術前術後を通じての患者個々の BMD の変化について検討した報告はきわめて少ない。近年開発された DXA は 2 種類のエネルギーピークを持った X 線を対象に照射し、通過後のエネルギー減衰率よりコンピュータ解析して骨量を定量するもので、その測定精度は 1% 以下で、従来の骨塩量測定装置の中ではきわだって優れていることが報告されている¹¹⁾¹²⁾。そこで今回、DXA を用い胃癌切除症例の術前と術後 1 年の BMD を測定し、術後早期の骨代謝変動につき経時的な検討を行った。測定部位は $L_1 \sim L_4$ 腰椎を選択した。腰椎は海綿骨が豊富で、骨代謝異常時に最も鋭敏に変動し、全身骨塩量と十分な一致率¹³⁾が得られることより反復測定部位として最適である。

BMD は 20 歳代をピークとして、以後、加齢とともに減少し¹⁴⁾、とくに女性では閉経前後より急激に低下することが一般的に知られている¹¹⁾。今回の検討においても、女性では $r = -0.55$ で年齢と負の相関を認め、従来の報告と一致する結果となった。しかし、個々の症例において観察すると、術前の血液生化学検査では全例異常ないものの、GC 群女性 2 例、男性 1 例、CC 群男性 1 例がすでに、同性、同年齢健康者を基準として骨粗鬆症の判定基準である $mean - 2SD$ ¹⁰⁾ 以下にあ

Fig. 3 Percent change of BMD and body weight



り、骨粗鬆症の範ちゅうに属する症例もあることが判明した。

1年後血液生化学検査においては、GC群でAlb値、ALP値の上昇、P値の低下を認め、CC群では術前に比べてAlb値、ALP値の上昇を認めたが、それぞれの変化はともに正常範囲内の増減であり、血液生化学所見からは術前後に明らかな骨代謝変動を示唆する所見は得られなかった。しかし、BMDは術後1年でGC群では男性女性症例ともに、CC群では男性症例で術前より有意に低値を示し、術後1年で骨代謝の変動がみられることが判明した。また、男女間では各疾患群においてBMD変化率に差はなく、今回の対象のように比較的高齢者においては、男女ともに性差なく骨代謝変動が起こっていることが明らかとなった。

Leblancら²⁾は健常者の17週間の臥床後、腰椎のBMDが3.9%、踵骨では10.4%減少し、その後6か月間の運動療法後にも腰椎のBMDは前値までは回復しなかったと報告しており、一定期間の臥床、安静が必要な消化器外科術後では、BMDの変動が起こりうることは推測できる。さらに消化器外科術後では、一定期間の絶食期間があり、退院後も食事摂取量は不良となる。Body Mass Index (BMI)の低いものほどBMD

は低値¹¹⁾との報告や、CaやビタミンDの摂取不良、微量元素の不足¹⁵⁾によりBMDの変動が引き起こされる可能性がある。また、今回の症例はすべて悪性疾患であり、stage 1を除いてGC群16例、CC群10例に抗癌剤投与が行われており、社会復帰の遅延、QOLの低下がもたらされる¹⁶⁾。運動量不足¹⁷⁾、日光浴¹⁸⁾の不足からもBMDは影響を受けると考えられる。事実、従来術後長期経過例においてBMD低下はないとされるCC群のBMDも男性症例では有意に低下しており¹⁹⁾、その変化率は体重変化率と相関を認めた。下部消化管術後では、周術期を過ぎて食事摂取の回復やQOLの改善にともない、BMDも回復するものと考えられた。

術式別の検討において、1年での変化率は胃全摘群において有意に低下しており、胃切除後2～5年経過した胃切除後症例における検討⁶⁾²⁰⁾での、胃部分切除より胃全摘のほうがBMDが低下するという報告と一致した。胃切除後とくに胃全摘症例では、食事摂取量、術後1定期間の安静に加え、従来より胃切除後障害として検討されている小腸内pHのアルカリ化によるCa吸収障害²¹⁾、脂肪の消化吸收障害にともなう脂溶性ビタミンDの吸収障害²²⁾なども発生し、この結果につながったと考えられた。Wetscherら²³⁾は、胃全摘後3

年でBMDの有意な低下をみたと報告しているが、すでに1年で骨代謝変動が生じていることが判明した。一方、胃部分切除例(全例、幽門側切除)ではBillroth I, Billroth IIのBMD変化率いずれも結腸直腸切除群のBMD変化率と差はなく、少なくとも術後1年での胃部分切除による骨代謝の影響は認められなかった。Inoueら¹⁹⁾は胃部分切除後の骨代謝変動は、術後2～5年と報告しており、今後の経過観察が必要であると考えられた。

日本人のCa摂取量は欧米のそれと比較して約1/2から1/3と低く、BMDの各年代ごとの平均値も低いことが知られている²⁴⁾。一方で高齢化社会を迎えて、高齢者に対する消化器外科手術も積極的に行われるようになった²⁵⁾。消化器外科手術後には、検査所見上異常がなくても、骨代謝変動が生じており、経時的にBMDの測定を行うとともに、低下例においてはビタミンDの投与など対策を講じる必要があると考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導いただきました神戸大学第3内科、故深瀬正晃教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Delcore R, Cheung LY: Surgical options in post gastrectomy syndromes. *Surg Clin North Am* 71: 57—59, 1991
- 2) Leblanc AD, Schneider US, Evans HJ et al: Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. *J Bone Miner Res* 5: 843—850, 1990
- 3) Williams JA: Effects of upper gastrointestinal surgery on blood formation and bone metabolism. *Br J Surg* 51: 125—135, 1964
- 4) Morgan DB, Paterson CR, Woods CG et al: Osteomalacia after gastrectomy. *Lancet* ii: 1089—1091, 1965
- 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) 杉山 貢, 徐張嘉源, 山中 研ほか: 胃切除骨代謝異常の発生と病態. *日消外会誌* 19: 2129—2133, 1986
- 7) Nilas L, Christiansen C, Christiansen J: Regulation of vitamin D and calcium metabolism after gastrectomy. *Gut* 26: 252—257, 1985
- 8) Sartoris DJ, Resnick D: Dual-Energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: Current status and perspective. *Am J Roentgenol* 152: 241—246, 1989
- 9) Payne RB: Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 4: 643—646, 1973
- 10) 山本吉蔵: 骨粗鬆症の概念と定義. *医のあゆみ* 165: 499—501, 1993
- 11) Kin K, Kushida K, Yamazaki K et al: Bone mineral density of the spine in normal Japanese subjects using dual-energy X-ray absorptiometry: Effect of obesity and menopausal status. *Calcif Tissue Int* 49: 101—106, 1991
- 12) Laskey MA, Flaxman ME, Barber RW et al: Comparative performance in vitro and in vivo of lunar DPX and Hologic QDR-1000 dual-energy X-ray absorptiometers. *Br J Radiol* 64: 1023—1029, 1991
- 13) 大村亮宏, 串田一博, 山崎 薫ほか: 全身骨骨塩量. 福永仁夫編. 骨粗鬆症と骨塩定量—DXAによる骨塩定量. 第1版, メディカルレビュー社, 東京, 1994, p71—80
- 14) Hagiwara S, Miki T, Nishizawa Y et al: Quantification of bone mineral content using dual-photon absorptiometry in a normal Japanese population. *J Bone Miner Res* 4: 217—222, 1989
- 15) Angus RM, Sambrook PN, Pocock NA et al: Dietary intake and bone mineral density. *Bone Miner* 4: 265—277, 1988
- 16) 荻野和功, 大柳治正, 宇佐美真ほか: 胃切除後のquality of life. *日外会誌* 88: 1444—1451, 1987
- 17) Nilsson BE, Westrin NE: Bone density in athletes. *Clin Orthop* 77: 179—183, 1971
- 18) Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J et al: Sunscreens suppress cutaneous Vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 1165—1168, 1987
- 19) Inoue K, Shiomi K, Higashide S et al: Metabolic bone disease following gastrectomy: Assessment by dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Surg* 79: 321—324, 1992
- 20) Koga S, Tsuchiya S, Mutou T: Bone disease after gastric surgery: Cooperative, multi-hospital study in Japan. *Dig Surg* 7: 19—25, 1990
- 21) 山岸良男, 福田 稔, 広田正樹: カルシウムの腸管吸収に関する実験的検討(胃切除後の骨障害発生機序に関連して). *J. Bone Mineral Metab* 3: 29—32, 1985
- 22) 畠山勝義, 広田正樹, 薛 光明ほか: 胃全摘術後の消化吸収能について. *消化と吸収* 3: 108—109, 1980
- 23) Wetscher G, Redmond E, Watfah C et al: Bone disorders following total gastrectomy. *Dig Dis Sci* 39: 2511—2515, 1994
- 24) Pollitzer WS, Anderson JJ: Ethnic and genetic differences in bone mass: A review with hereditary vs environmental perspective. *Am J Clin Nutr* 50: 1244—1259, 1989
- 25) 宇佐美真, 大柳治正, 斎藤洋一: 高齢者の癌手術. *臨科学* 28: 285—291, 1992

Longitudinal Analysis of Bone Mineral Density after Gastrectomy and Colo-rectal Resection by Dual Energy X-ray Absorptiometry

Taichi Kanamaru, Makoto Usami, Hiroshi Kasahara, Atsunori Iso, Joji Kotani,
Kazuya Sakata, Masahiro Yamamoto and Yoichi Saitoh
First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

Thirty-two cases after gastrectomy and 15 cases after colo-rectal resection were studied before and 1 year after surgery to determine the changes in bone mineral density (BMD, g/cm²) by dual energy X-ray absorptiometry. BMD in 1 year after gastrectomy was significantly lower than preoperative BMD (0.93 ± 0.17 vs. 0.89 ± 0.15 in males, 0.68 ± 0.13 vs. 0.65 ± 0.13 in females) ($p < 0.01$) and BMD in males after colo-rectal resection was lower than preoperative BMD (0.97 ± 0.20 vs. 0.88 ± 0.16) ($p < 0.05$). The rates of bone loss, expressed as the percent change in preoperative BMD was no difference between males and females, -4.1 ± 6.7 vs. -5.7 ± 5.3 after gastrectomy, and -2.3 ± 2.9 vs. -0.3 ± 4.0 after colo-rectal resection. The rates of bone loss in patients with after total gastrectomy, Billroth I, Billroth II and colo-rectal resection were -9.5 ± 5.7 , -1.8 ± 5.5 , -4.5 ± 4.8 and -1.7 ± 3.3 , respectively. Only the rate of bone loss in patients with after total gastrectomy was greater than that in patients with other three operation methods ($p < 0.05$). We suggest that bone mineral disorders occur in a year after gastro-intestinal surgery, especially after total gastrectomy and it is necessary to evaluate BMD longitudinally.

Reprint requests: Taichi Kanamaru First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-city, 650 JAPAN
