日消外会誌　32（12）：2631～2636，1999年

**原　　著**

# DXA 法と骨代謝マーカーを用いた幽門側胃切除術前後の骨障害の検討

久留米大学外科
孝冨士喜久生　武田　仁良　青柳慶史朗　矢野正二郎
村上　直孝　堀　晴子　寺崎　泰宏　白水　和雄

幽門側胃切除術を行った根治度 A 男性胃癌患者 9 例を対象として，胃切除術の骨塩量と骨代謝に及ぼす影響について検討した．Dual X-ray absorptiometry（DXA）法による Bone mineral density（BMD），BMD Y%，血中の bone specific alkaline phosphatase（B-Alp），intact-osteocalcin（I-TC），intact-parathyroid hormone（I-PTH），$1_{\alpha}25(OH)_2D_3$，Ca，P，尿中の pyridinoline（Pyd），deoxy-pyridinoline（D-Pyd）を術前，術後（6か月，12か月）に測定した．術前の BMD，BMD Y%は，術前体重と有意な相関がみられ（$p<0.05$），術前の Pyd および D-Pyd は年齢と有意な相関がみられた（$p<0.05$）．術前後の推移では，BMD，BMD Y%とも術後に減少した．一方，I-OC は術後 6 か月，B-Alp は術後12か月でそれぞれ有意な増加がみられ（$p<0.05$），Pyd も術後 6 か月，12か月で有意な増加がみられた（$p<0.05$）．以上より胃切除後早期に骨形成と骨吸収が同時に亢進しており，骨障害対策が必要と思われた．

**Key words：** gastric cancer, distal gastrectomy, dual X- ray absorptiometry, matabolic bone disease, markers of bone matabolism

## 緒　　言

胃癌術後に骨障害が生じることはよく知られているが，術後の骨塩量，骨代謝を retrospective に検討した報告がほとんどである．著者ら[1]も，以前に胃切除後の患者の骨塩量と骨代謝を検討したが，術前に測定していないために術後の骨障害が胃切除によって進行したのか否かを明らかにすることができなかった．そこで，今回，同一胃癌患者において術前後の骨塩量と骨代謝の変動を経時的に計測して，骨障害が胃切除後早期に進行するか否かを prospective に検討したので報告する．

## 対象と方法

幽門側胃切除術（$D_2$郭清）を行った根治度 A の男性胃癌患者10例中術後前立腺癌の骨転移をきたした 1 例を除く 9 例（年齢：47歳～77歳，62.1±9.5歳）を対象とした．全例，Billroth I 法で再建が行われた．なお，術前の段階で骨代謝異常のためビタミン D 剤やカルシウムの投与が必要とされた患者，高度の肝，腎，心疾患を合併する患者，そのほか医師が不適当と判断した患者は対象から除外した．

骨塩量は，dual X-ray absorptiometry（DXA）法で測定した．DXA 装置は Norland 社製の DPX を用い，腰椎（$L_{2\sim4}$）の Bone mineral density（BMD）（g/cm$^2$），BMD Y%（BMD を若年者成人平均値で除した値）を術前（1週間以内），術後（6か月，12か月）と経時的に測定した．

また，骨代謝マーカーとして尿中の pyridinoline（Pyd）濃度（pM/μM・Cr），deoxy-pyridinoline（D-Pyd）濃度（pM/μM・Cr），血中の intact-osteocalcin（I-OC 濃度（ng/ml），bone specific alkaline phosphatase（B-Alp）濃度（IU/L），骨代謝関連検査として血中の intact-parathyroid hormone（I-PTH）濃度（mg/ml），$1_{\alpha}25(OH)_2D_3$濃度（pg/ml），Ca 濃度（mg/dl），P 濃度（mg/dl）についても術前（1週間以内），術後（6か月，12か月）に測定を行った．尿中 Pyd と尿中 D-Pyd の測定は，逆相高速液体クロマトグラフィー法（帝人バイオ・ラボラトリーズ社）で行い，Pyd の基準値を20～46 pM/μM・Cr，D-Pyd の基準値を2.9～9.7pM/μM・Cr とした．血中 I-OC は，酵素免疫測定法（帝人バイオ・ラボラトリーズ社，基準値：6.8ng/ml 以下），B-Alp はレクチン沈殿酵素法（ベーリンガー・マンハイム

＜1999年 7 月28日受理＞別刷請求先：孝冨士喜久生
〒830-0011　久留米市旭町67　久留米大学外科

**Fig. 1**　Correlation between age and BMD, BMD Y%

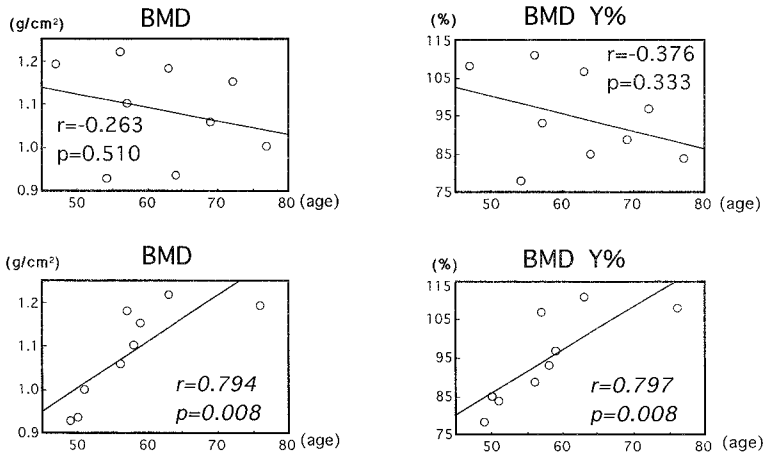
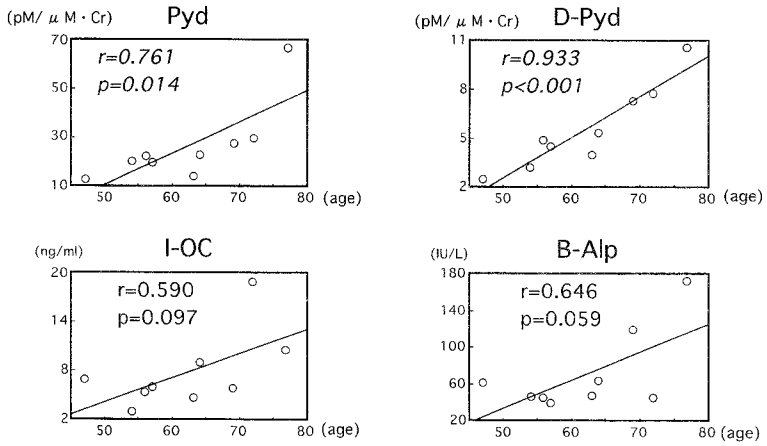



**Fig. 2**　Correlation between age and markers of bone metabolism




社，アイソALP測定用試薬，基準値：150IU/L以下），I-PTHはイムノラジオメトリックアッセイ法（日本メジフィジックス社，アレグロI-PTHキット，基準値：10～65mg/ml），$1_{\alpha}$，25(OH)$_2D_3$はラジオレセプターアッセイ法（帝人バイオ・ラボラトリーズ社，基準値：20～70pg/ml）でそれぞれ測定した．

臨床病理学的用語は胃癌取扱い規約[2]に準じ，統計学的有意差の判定はStudentt検定で行い，$p<0.05$を有意とした．

## 結　果

I．術前値

1．年齢，体重とBMD，BMD Y%

年齢とBMD，BMD Y%との有意な相関はみられなかった．術前体重は57.7±8.3kgで，体重とBMD，BMD Y%との間に有意な相関がみられた（$p<0.01$）．BMD Y%が80%以下の骨塩減少症の症例は1例認められた（**Fig. 1**）．

2．年齢と骨代謝マーカー

I-OC，B-Alpは年齢とともに増加傾向がみられたが（$p<0.1$），有意な相関はみられなかった（**Fig. 2**）．一方，Pydは年齢と有意な相関がみられ（$p<0.05$），D-Pydも年齢と有意な相関がみられた（$p<0.001$）．

3．年齢と骨代謝関連検査

年齢とI-PTH濃度，$1_{\alpha}$,25(OH)$_2D_3$濃度，Ca濃度，P

**Fig. 3** Correlation between age and markers with refference to bone metabolism

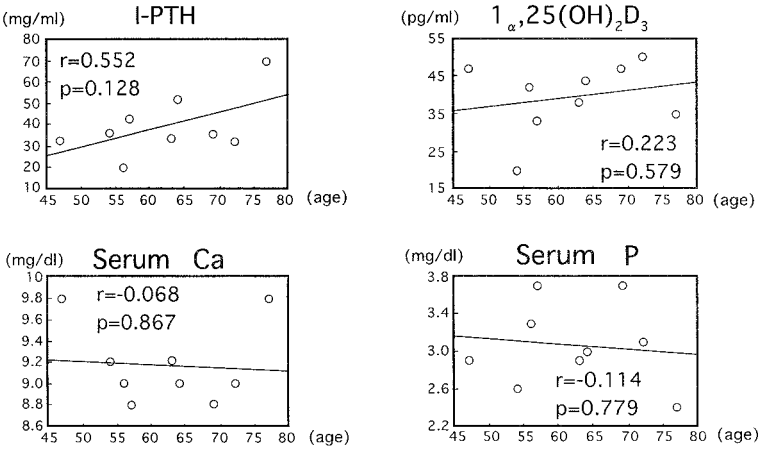
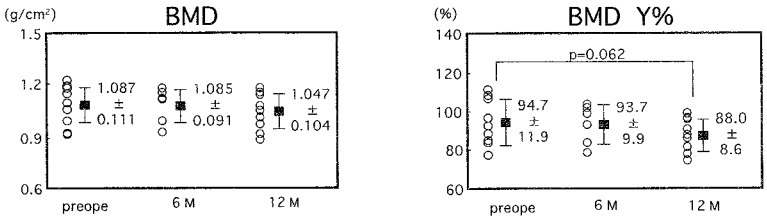



**Fig. 4** Changes in BMD, BMD Y%




濃度との間には有意な相関がみられなかった(**Fig. 3**).

II. 術前後の推移

1. BMD, BMD Y%の術前後の推移

BMD, BMD Y%とも術後に有意な減少はみられなかったが, BMD Y%は術前：94.7±9.9%, 術後12か月：88.0±8.6%で減少傾向(p=0.062)がみられた(**Fig. 4**).

2. 骨代謝マーカーの推移

B-Alp は術後12か月, I-OC は術後 6 か月で, それぞれ有意な増加がみられた($p<0.05$). Pyd は, 術後 6 か月, 12か月で有意な増加がみられたが($p<0.05$), D-Pyd は術後増加したものの有意な増加はみられなかった(**Fig. 5**).

3. 骨代謝関連マーカーの推移

血中 I-PTH は, 術後12か月で増加したが, 有意な増加ではなかった. $1_{\alpha}25(OH)_2D_3$と血清 Ca 濃度は有意な変化がみられず, 血清 P 濃度も術後 6 か月で有意($p<0.05$)な増加がみられたものの基準値内で, 術後12か月では術前値近くに復していた(**Fig. 6**).

4. 術後体重の変化と各因子との相関

術後 6 か月の体重は, 53.9±8.3kg, 術後12か月の体重は53.2±7.8kg であった. 術後 6 か月と12か月における体重の変化率(術前体重－術後体重/術前体重×100%)と BMD, BMD Y%, 骨代謝マーカー, 骨代謝関連マーカーの推移との相関関係を共分散解析で検討すると, B-Alp とのみ術後 6 か月, 術後12か月で有意な相関関係が認められた($p<0.05$).

## 考　察

胃切除後の骨障害は, 1941年に Sarasin[3]によりはじめて報告されて以来, 本邦でもよく知られている胃切除後後遺症のひとつである. しかしながら, 胃切除後骨障害に関する報告の多くは, 術前に骨密度や骨代謝を測定されていないために胃切除後に骨障害を証明しても骨障害が胃切除により生じたものかは明らかでない. 加藤[4]は, QCT 法, MD/MS 法を用いて胃切除後の骨塩量変化を検討した結果術後 1 年半までの間に大きな骨塩量の減少を認めたと報告し, 北原ら[5]も術後 2 年未満に比べて 2 年以上では骨塩量低下速度の鈍化がみられたと述べており, 術後比較的早期に骨障害が進行した可能性を示唆しているが, これらの報告でも同一

**Fig. 5**　Changes in markers of bone metabolism

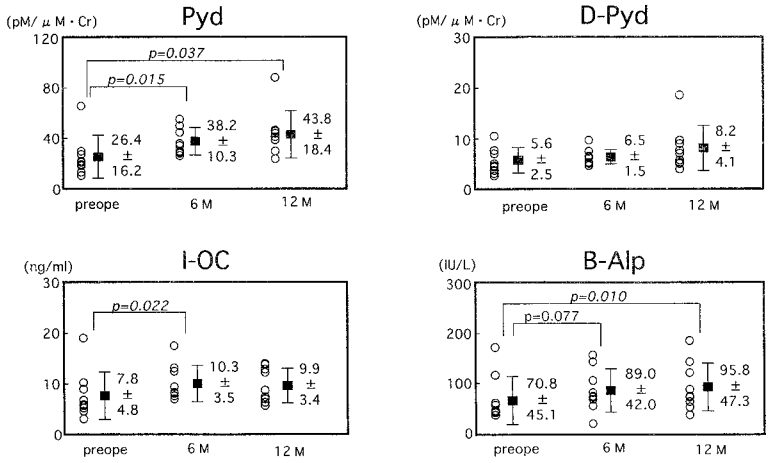
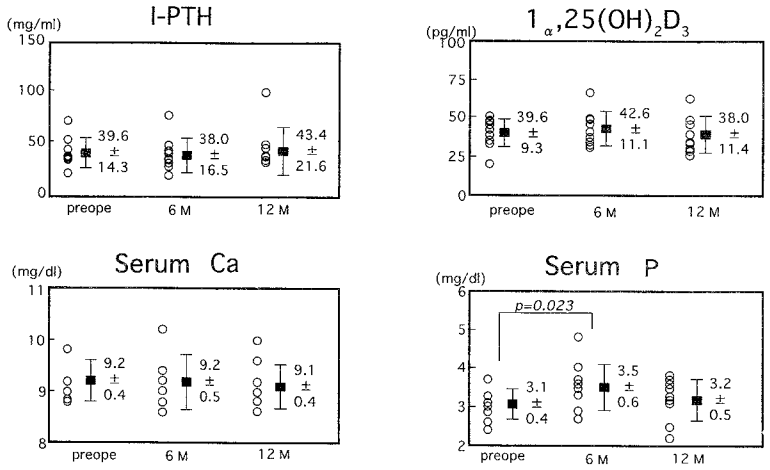



**Fig. 6**　Changes in markers with refference to bone metabolism




例での術前の骨塩量計測が行われていない．骨代謝に影響を与える因子として，胃切除以外にも年齢，性差，日常活動，食餌，運動，日照，ホルモンなどが考えられ，個人差もかなり影響している[5]ことから，術前にすでに骨障害を伴っている場合が少なくなく，術後の骨障害が術前より存在していた可能性を否定できないと思われた．そこで，今回，同一症例において術前，術後6か月，術後12か月と経日的に骨塩量と骨代謝マーカーを測定した．また，性差の影響を避けるために男性のみを対象とし，癌再発の危除性を除くために根治度Aの症例とした．さらに，胃切除範囲[6)7)]や再建術式[8)~10)]によっても骨障害の程度が異なることから，対象を幽門側胃切除例で，Billroth I 法再建例とした．

骨塩量測定に用いたDXA法は，2種の異なる波長をもつ単波長に近いX線でスキャンし，組織によるX線の吸収量の差を用いて組織量を定量する方法である．腰椎DXAは，脊髄骨折と最もよく相関し，薬物などの影響を敏感に反映するので治療効果判定にも応用されており，再現性，分解能，簡便性のすべての面から現時点で最も優れた骨塩量測定法とされている[8]．胃切除後骨代謝をDXA法で測定した岡田ら[11]の報告では，胃切除後の脊椎骨塩量の異常率は25.6%で骨塩量と術後経過期間との間に有意な相関がみられている．そこで，本研究ではDXA法を用いて骨塩量の測定

を行った. 術前の BMD 値は, 術前体重と有意な相関がみられ, 患者の栄養状態と関連があるものと思われた. 術前に骨塩量減少がみられたのは1例のみであったのは, 根治度 A 症例を対象としているために術前の栄養状態が良好な症例が多かったためと思われた. 術前後の推移では, BMD, BMD Y%とも有意ではないものの術後に減少し, 胃切除により骨塩量減少がみられることが明らかとなった.

骨代謝マーカーは, 測定時点における動的な指標であり, 過去から現在までの骨代謝の結果を反映する骨塩量とは異なった意義を有する. また, 骨形態計測では局所の骨代謝動態が評価されるのに対し, 骨代謝マーカーで得られるのは骨格全体の代謝情報の総和である[12]. 骨形成マーカーとして, B-ALP, I-OC を測定したが, B-ALP は基質形成を, I-OC は石灰化を主に反映するものと想定されている[12]. 年齢との関係では B-ALP, I-OC とも年齢とともに増加する傾向がみられた. また, 術前後の推移では B-Alp は術後12か月, I-OC は術後6か月でそれぞれ有意な増加がみられたことから術後に骨形成が亢進していたことが明らかとなった.

骨吸収マーカーとしては現在, コラーゲンの代謝産物が主に用いられている. 今回, 骨吸収マーカーとして用いた Pyd, D-Pyd はコラーゲン線維の構造を保持しており, 骨吸収により分解されると, Pyd と D-Pyd は血中, 尿中に放出される. 術前の尿中 Pyd, D-Pyd 値は, 年齢とともに増加し, 年齢との有意な相関がみられた. 術前後の推移では, Pyd, D-Pyd とも術後増加しており, 胃切除後は骨形成とともに骨吸収も亢進していたことが明らかとなった.

骨代謝関連検査として, I-PTH, $1_{\alpha}25(OH)_2D_3$, Ca, P を測定した. I-PTH は, 骨芽細胞を介して骨吸収の担い手である破骨細胞の誘導や活性化を促し, 骨からの Ca の放出を促進する. また, 腎においては遠位尿細管に作用し, Ca の再吸収を促進し, 近位尿細管では活性化ビタミン D の誘導や P, 重炭酸イオンの排泄促進をもたらし, 総和としては, I-PTH 過剰状態では血中 Ca 濃度上昇, P 濃度低下, 代謝性アシドーシスが起こる. I-PTH は, 骨芽細胞に作用して骨形成を促進するので, Alp と I-OC の増加がみられる[13]. また, 骨芽細胞を介して間接的に破骨細胞を活性化するので Pyd, D-Pyd などの増加がみられる[13]. 本研究では, 血中 I-PTH は有意ではないものの術後12か月で増加し, I-OC, B-Alp, Pyd, D-Pyd の増加に関与していた可能性が示唆された.

一方, $1_{\alpha}25(OH)_2D_3$は術前後で有意な変化がみられなかったが, 小沢ら[14]も胃切除後には$25(OH)D_3$は術後低下するが活性型の$1_{\alpha}25(OH)_2D_3$はほぼ正常域にあったと報告している. また, 岡田ら[11]は, $1_{\alpha}25(OH)_2D_3$は骨塩量と有意な相関がみられなかったと述べている. 血清 Ca 濃度も術前後で有意な変化がみられなかったが, I-PTH が術後増加し, 血清 Ca 濃度の低下を防止したものと思われた. また, 血清 P 濃度も術後6か月で有意な増加がみられたものの基準値内であり, 術後12か月では術前値近くに復していた.

以上より, I-OC, B-Alp, Pyd, D-Pyd が術後早期に増加を示し, 骨吸収と骨形成が同時に亢進していることが明らかとなった. 胃切除後骨代謝障害の予防には, 消化吸収障害の少ない切除・再建術式を選択すると同時に, 術後早期より積極的な日光浴や運動を促し, カルシウム製剤と活性型ビタミン D 製剤の十分量の投与が必要と思われた[15].

この調査研究には帝人株式会社学術部の橋詰博志氏の協力を得たことを記し, 謝意を表する次第である.

## 文　献

1) 孝冨士喜久生, 武田仁良, 児玉一成ほか：MD/MS 法と骨代謝マーカーを用いた胃切除後骨障害の検討. 臨と研 **72**：227―230, 1995
2) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約. 改訂第12版. 金原出版, 東京, 1993
3) Sarasin C：Osteomalacie and hypochrome Aneaemie nach Magenresektion. Gastroenterology **66**：182―197, 1941
4) 加藤一彦：胃切除術後骨代謝障害の解析―特に骨塩量の解析―. 外科と代謝・栄 **26**：434―443, 1992
5) 北原信三, 野中杏栄, 磯原政博ほか：胃切除後骨障害の検討. 日消外会誌 **26**：18―25, 1993
6) 富田正雄, 三浦敏夫, 下山孝俊ほか：胃切除術後骨病変発生に関する臨床的検討. 新薬と臨 **37**：1712―1717, 1988
7) 百瀬隆二：胃切除術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
8) 福田　稔, 畠山勝義, 柴田晴夫ほか：胃切除術 Billroth・I 法及び Billrtth・II 法の相違. 外科治療 **39**：381―386, 1978
9) 伊藤昌子, 林　邦昭, 上屋雅孝ほか：CT による胃切除後患者の腰椎骨塩量の評価. 日放医線会誌 **50**：1335―1342, 1990
10) 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
11）岡田憲三，尾方信也，柏木　豊ほか：DEXA 法を用いた胃切除後骨障害に関する検討―その1―．国立高知病医誌　**3**：15―18, 1994
12）曽根照喜：骨代謝マーカーによる骨代謝動態の評価．Medicina **35**：985―992, 1998
13）山本通子：原発性副甲状腺機能亢進症．医のあゆみ　**183**：197―200, 1997
14）小沢邦寿, 島津久明, 小堀鴎一郎ほか：胃切除後患者ビタミン D, カルシウム代謝, 副甲状腺機能および骨変化．日消外会誌　**19**：198―205, 1986
15）川瀬敦之：胃切除後骨代謝障害の検討―特にビタミン D 製剤，カルシウム製剤投与の及ぼす胃切除後の骨塩量変化について―．東京女医大誌　**65**：902―913, 1995

## A Study on Metabolic Bone Disease before and after Distal Gastrectomy in Gastric Cancer Patients by Dual X-ray Mineral Absorptometry Measurements and Markers of Bone Metabolism

Kikuo Koufuji, Jinryo Takeda, Keishirou Aoyagi, Shoujirou Yano, Naotaka Murakami, Haruko Hori, Yasuhiro Terasaki and Kazuo Shirouz
Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

We studied the effect of gastrectomy on bone minerals and bone metabolism in 9 male patients with gastric carcinoma who underwent distal gastrectomy with curability A. Bone mineral density（BMD）and BMD Y%which were measured by the dual X-ray mineral absorptiometry measurement（DXA）method. Serum bone specific alkaline phosphatase(B-Alp)，intact-osteocalcin(I-OC)，intact-parathyroid hormone(I-PTH)，$1_{\alpha}$,25$(OH)_2D_3$,Ca, P and urinary pyridinoline（Pyd)，and deoxy-pyridinoline（D-Pyd）were evaluated before surgery, 6 and 12 months after surgery. A statistically significant correlation between preoperative BMD, BMD Y%and body weight was recognized（$p<0.05$）.
A statistically significant correlation between preoperative Pyd, D-pyd and patients' age was also recognized（$p<0.05$）. Both BMD and BMD Y%reduced after surgery. On the other hand, I-OC and B-Alp significantly increased at both 6 and 12 months after surgery($p<0.05$). Pyd also significantly increasel 6 and 12 months after surgery. These results suggested that both osteogenesis and bone resorption increased in the early phase of the postoperative course of gastrectomy, so we have to consider carefully the prevention of bone disorders after gastrectomy.

**Reprint requests**：Kikuo Koufuji　Department of Surgery, Kurume University School of Medicine
67 Asahi-machi, Kurume, 830-0011 JAPAN