日消外会誌　40（11）：1763～1768，2007年

原　著

胃癌術後のビタミンA，Eの変化とその臨床学的意義について

横浜市立大学一般外科，同　神経内科*，横浜市立大学附属病院**

利野　靖　上田　直久*　湯川　寛夫　佐伯　博行
金成　正浩　藤井　慶太　鈴木　ゆめ*　黒岩　義之*
益田　宗孝　今田　敏夫**

我々は胃癌手術患者の術後の血中の脂溶性ビタミンの変化について検討した．**対象・方法**：再発を認めない胃癌術後55例（男性35例，女性20例，平均年齢；66.7歳，術式；胃亜全摘術Billroth-I法再建術23例，胃亜全摘術Billroth-II法再建術5例，胃亜全摘術Roux-Y再建術1例，胃全摘術Roux-Y再建術26例）を対象とした．血中ビタミンA，Eおよびビタミン B12，葉酸，総コレステロール，中性脂肪，総タンパク，アルブミン，白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板と身長，体重を測定しBMIを算出した．**結果**：55例中1例（1.8%）に血中ビタミンA値の低下が，12例（21.8%）に血中ビタミンE値の低下がみられた．食物が十二指腸を通過しない再建術式でビタミンEの有意な低下を認めた．ビタミンEの低下は再建術式と術後経過期間，およびビタミンA，総コレステロール値の低下，白血球数の増加が関連していた．その中で，特にビタミンEの低下は総コレステロール低下が最も関連が強かった．**まとめ**：胃癌術後のビタミンEの低下はまれな病態ではないことが明らかとなった．今後，症例を重ね，さらなる詳細な分析の必要性があると考える．

緒　言

胃癌術後の経過観察において，さまざまな後遺症が生じ，それに伴っていろいろな不定愁訴が出現する．多くはdumping症候群の症状として扱われていると考えられる．めまいやふらつきなどの訴えもよく外来診療で経験するが，確実な対処ができているとは言えない．最近，我々はめまいやふらつきを訴える症例を精査し，その原因がビタミンEの欠乏であった症例を経験した[1]．胃癌術後に脂肪吸収が障害されることが報告されているにもかかわらず，脂溶性ビタミンであるビタミンAやビタミンEの低下について，詳細な検討を加えた報告はない．そこで，胃癌手術後に脂溶性ビタミン，特にビタミンEが低下するのか否かをみるため，またどのような因子との関連性を持つのかを明らかにすることを目的として本研究を行った．

＜2007年5月30日受理＞別刷請求先：利野　靖
〒236-0004　横浜市金沢区福浦3―9　横浜市立大学附属病院一般外科

対象・方法

再発を認めない胃癌術後症例55例を対象とした．男性35例，女性20例，平均年齢66.7±8.0歳であった．手術術式は胃亜全摘術Billroth-I法再建術23例，胃亜全摘術Billroth-II法再建術5例，胃亜全摘術Roux-Y再建術1例，胃全摘術Roux-Y再建術26例であった．術後の平均観察期間は5.6±3.0年（1.1～18.2年）であった．以下の項目について検査を行った．血中ビタミンA（HPLC法），E（蛍光法）およびビタミンB12，葉酸，総コレステロール，中性脂肪，総タンパク，アルブミン，白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板と身長，体重を測定しbody mass index（以下，BMI）を算出し術前BMIとの比を計算した．ビタミンA，Eの測定は今回が初回であった．血中のビタミンA，Eの正常値下限はおのおの65IU/dl，0.75mg/dlであり，その測定値を正常・高値群と正常値未満であった低下群に分け，臨床

検査所見や前述したビタミンB12を含む生化学検査およびビタミンE低下症例の神経症状などの臨床症状の発現との関連性を検討した．ビタミンEが低下した症例を対象として神経症状について神経内科医が診断した．統計学的処理は$\chi 2$検定(Fisher's)，student's t-test，多変量解析を用いた．数値は平均値±標準偏差で表記した．また，危険率5%未満を統計学的有意とした．

結　果

1）ビタミンA，Eと臨床病理および検査所見

血中ビタミンE値の正常値未満の症例は55例中12例（21.8%）に認められた．一方，血中ビタミンA値は55例中1例（1.8%）のみに認められた．ビタミンEと年齢，BMI，術後の経過年数，手術術式，再建法の関連をみるとビタミンE低下群は術後経過期間が7.3年とビタミンE正常・高値群の5.1年に比べ有意に長くなっており，特に術後3年以後に多く認められた．手術術式では，ビタミンE低下群においては12例中11例に胃全摘術が施行され，有意に胃全摘術が多く，再建術式では食物が十二指腸を通過しない再建術式が12例中11例と有意に食物が十二指腸を通過しない再建術式が多かった(**Table 1**)．また，ビタミンE低下群ではビタミンA値が134.3IU/dl，総コレステロール値が147.3mg/dlとビタミンE正常・高値群でのビタミンA値171.8IU/dl，総コレステロール値206.7mg/dlと比較し有意な低下がみられ，白血球数はビタミンE低下群では6,717/μl，ビタミンE正常・高値群では5,674/μlと有意な増加がみられた(**Table 2**)．さらに，血清総コレステロール値と血清ビタミンE値の間には有意な正の相関が見られた（r＝0.697，p＜0.001)(**Fig. 1**)．総蛋白，アルブミン，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，血小板数はほとんど差がみられなかった．ビタミンB12と中性脂肪は有意差はないもののビタミンE低下群で低値を示した（**Table 2**)．ビタミンE低下に関連する因子，すなわち術後経過年数，術式，総コレステロール値，白血球数について多変量解析を行ったところ，総コレステロール値低下と白血球数増加の2項目が最もビタミンE低下に関連していた（**Table 3**)．

Table 1　Patient characteristics

Test items	Normal or high vitamin E group (n = 43)	Low vitamin E group (n = 12)	P-value
BMI loss（%）	11.3±10.5	17.3±7.5	NS
Age（y/o）	67.4±8.2	64.1±6.7	NS
Years after surgery（years）	5.1±2.4	7.3±4.2	0.024
≦3 years/＞3 years after surgery	7/36	1/11	NS
Surgical procedure (number) subtotal/total gastrectomy	26/17	3/9	0.048
Reconstruction (number) with /without food passage through the duodenum	22/21	1/11	0.009

Values indicated are the mean±standard deviation.
Normal or high vitamin E group；vitamin E level ≧ 0.75mg/dl, low vitamin E group；vitamin E level ＜ 0.75mg/dl.
Comparisons between the two group were performed by unpaired Student's t-test or Chi-square method.
BMI；body mass index

2）ビタミンE低下と臨床症状

ビタミンE低下と確定診断された12例のうち11例が神経内科を受診し，神経症状に関する診断を受けた．1例は神経内科の受診を拒否した．11例中7例（63.6%）で6例に眩暈症（54.5%），2例にpolyneuropathyがみられた（18.2%）．この7例にビタミンE(ユベラ；150mg-300mg/day)を投与したところ全例，神経症状が改善した．

考　察

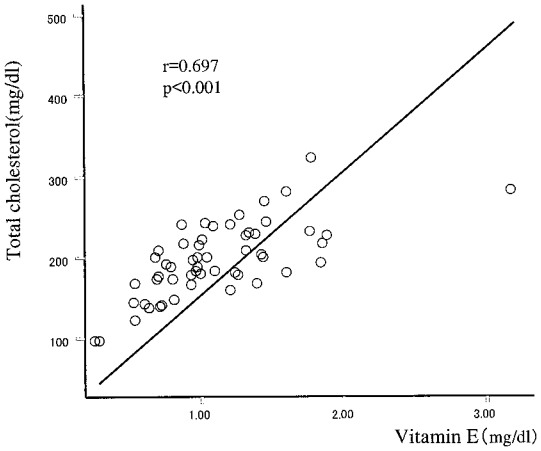
我々は胃手術後の症例においてビタミンE低下による神経症を来した症例を経験した[1]．医中誌，PubMedで1960～2007年までで「胃切除」，「ビタミンA，D，E，K」,「骨障害」をキーワードに検索すると，胃全摘術後にビタミンAが低下し，ビタミンKが低下している可能性があるという報告[2]，胃全摘術後のほうが胃切除術後よりビタミンEの低下が著明になるという報告[3]がみられたのみで胃全摘以外の因子との関連を示した報告はみられなかった．また，胃切除，骨障害で検索すると胃切除後ではビタミンDの1,25-(OH)2-

Table 2 Comparison between normal or high vitamin E group patients and low vitamin E group

Test items（normal range）	Normal or high vitamin E group（n = 43）	Low vitamin E group（n = 12）	P-value
Vitamin A（65–276IU/dl）	171.8 ± 52.2	134.3 ± 51.9	0.032
Vitamin E（0.75–1.41mg/dl）	1.2 ± 0.4	0.6 ± 0.1	0.001
Vitamin B12（249–938pg/ml）	572.7 ± 408.3	399.2 ± 263.9	NS
Folic acid（2.4–9.8ng/ml）	11.1 ± 3.0	12.9 ± 5.2	NS
Triglycerides（136–266mg/dl）	100.0 ± 50.7	73.4 ± 38.0	NS
Total cholesterol (male41–201, female24–134mg/dl)	206.7 ± 39.3	147.3 ± 35.8	0.001
Total protein（6.9–8.3g/dl）	7.3 ± 0.5	7.4 ± 0.7	NS
Albumin（4.4–5.4g/dl）	4.4 ± 0.3	4.4 ± 0.3	NS
WBC（3,300–9,400/μl）	5,674 ± 1,206	6,717 ± 2,029	0.028
RBC (male414–534, female365–490 × 10^4/μl)	388.5 ± 54.0	387.5 ± 60.3	NS
Hemoglobin (male13.8–17.2, 11.3–14.5g/dl)	12.5 ± 1.6	12.8 ± 1.6	NS
Hematocrit (male40–50, female34–43%)	36.9 ± 4.7	38.2 ± 4.9	NS
Platelets（18–39 × 10^4/μl）	22.0 ± 6.2	24.5 ± 10.4	NS

Values indicated are the mean ± standard deviation.
Normal or high vitamin E group；vitamin E level ≧ 0.75mg/dl, low vitamin E group；vitamin E level < 0.75mg/dl.
Comparisons between the two group were performed by unpaired Student's t-test.
WBC；white blood cells, RBC；red blood cells

Fig. 1 Serum level of total cholesterol was significantly correlated with that of vitamin E.



vitamin D はかえって増加しているが，25-(OH)-vitamin D は減少していたという報告[4]があった．そこで，脂溶性ビタミンであるビタミン A，E の異常が胃癌の手術後に，どの程度見られるか，またどのような因子と関連があるかを検討した．

一般的に，ビタミン A 欠乏症は肝障害，甲状腺機能亢進症，消化器疾患(吸収不良症候群など)などでみられることが知られており，夜盲症，不妊，皮膚乾燥を発症する[5)~7)]．今回，ビタミン A の正常値未満の低下がみられた 1 例ではこのような臨床症状はみられなかった．

Table 3 Multivariate analysis (Logistic regression) for factors lowering Vitamin E after gastrectomy

Variables	Significance probability	Exp（B）
Total cholesterol (≧ 200 vs < 200)	0.026	11.986
WBC（≧ 6,000 vs < 6,000）	0.033	0.188

ビタミン E の欠乏は吸収運搬障害[8)~10)]，脂肪吸収障害[11)~13)]，外分泌障害[13)]，そして遺伝性疾患[10)]で起こり，その欠乏により筋力低下(歩行障害)，運動機能失調，眼筋麻痺，感覚障害などの神経症状が起こるとされている[1)14)]．

ビタミンの吸収に関して食餌摂取により水溶性のビタミンであるビタミン C およびビタミン B 群は容易に吸収されるが，脂溶性ビタミンであるビタミン A，D，E および K は胆汁酸や膵リパーゼがないとほとんど吸収されない．また，ある程度の食餌による脂肪の摂取も必要である[5)15)]．さら

に，ビタミンAおよびEは人の体内では合成できず，すべて食餌に依存しているなどの特徴を有している．

したがって，胃切除術をうけた症例では食事摂取量，特に脂肪摂取量が減少し，再建術式によっては胆汁酸と食餌が混ざりにくい状態になるため，術後に脂溶性ビタミンの低下が生じる可能性があることが容易に予想される．

健常人が普通に生活しているうえではほとんどビタミンEの欠乏に至ることはないとされている[16]．今回，対象となった症例において術前飢餓状態となっていた症例はなく術前からビタミンEが低下していた症例はないと考えている．今回の検討では，ビタミンEが低下していた症例において関連のある手術関連因子は術後経過年数，手術術式および再建方法であった．切除範囲と再建方法は消化吸収に影響する重要なポイントである．胃亜全摘・Billroth-II再建術や胃全摘・Roux-Y再建術のような食物が十二指腸を通過しない症例でビタミンE低下症例が有意に多く見られた．これらの症例では食物が十二指腸を通過しないため胆汁酸と脂溶性ビタミンであるビタミンEのミセル化が障害され，小腸粘膜におけるビタミンE吸収障害が生じた結果，ビタミンEが低下したと考えられる．術後経過が長い症例ほど吸収障害の影響が著明となりビタミンEが正常値未満に低下したと考えられた．さらに，今回の検討でビタミンEの低下と関連した因子としてはビタミンAの低下，総コレステロール低下，白血球数の増加があげられた．ビタミンAの正常値未満の低下は1例のみであったが，ビタミンEの低下と関連し，ビタミンAも正常値ではあるものの低下傾向を示していることがわかった．ビタミンAが正常値内での低下を保っている理由はビタミンEと異なりその吸収に胆汁によるミセル化があまり重要な因子ではないからかもしれない．白血球増加に関してはこれまでの報告にもなく，また理論的に説明できるものはみつからなかった．ビタミンEの低下により免疫能が低下する可能性もあるが，これではビタミンE低下と白血球増加との関係が説明できない．今後，症例を重ねて，さらに検討をしていく必要があると考える．ビタミンE低下例で総コレステロール値は有意に低下しており，ビタミンEと総コレステロール値とは正の相関があるというこれまでの報告[14]のように胃癌術後にも正の相関があることが明らかとなった．その原因としてビタミンE吸収障害と同時に脂質吸収障害が考えられる．胃癌術後に脂質吸収障害が起こることはすでに報告[17]されている．

ビタミンEとneuropathyの関連性についてみると，胃切除後にビタミンE低下が起こると必ずneuropathyを起こすわけではないが，今回の検討ではビタミンE低下の見られた11例中7例(63.6%)にneuropathyを生じた．一般的に，neuropathyの主な理学的検査所見と症状は深部腱反射，小脳失調，筋力低下，色素沈着性網膜症，位置覚，振動覚の低下など[10]と報告されているが，今回のneuropathyの症例はしびれを主とする症状を呈した．他の消化器疾患症例でもビタミンE欠乏に起因するneuropathyの報告[11)12)18)~21]が散見される．このneuropathyの治療はビタミンEの投与が効果的であるとされている[1)22]．その投与は食後が効果的と報告されている[15]．今回の対象となった症例でもビタミンEの投与で症状が改善した．

胃癌術後の症例でめまいやしびれなどの症状が見られたときはビタミンEの低下についても考慮する必要があると考えられた．

文　献

1) 上田直久，鈴木ゆめ，高橋竜哉ほか：胃摘出術後のビタミンE欠乏による神経合併症の治療．脳と神　**57**：145―148, 2005
2) Adams JF：The clinical and metabolic consequences of total gastrectomy. III. Notes on metabolic functions, deficiency status, changes in intestinal histology, and radiology. Scand J Gastroenterol **3**：152―159, 1968
3) 寺嶋雅史：胃全摘術後長期生存患者の栄養評価．日消外会誌　**27**：1737―1746, 1994
4) Zittel TT, Zeeb B, Maier GW et al：High prevalence of bone disorders after gastrectomy. Am J Surg **174**：431―438, 1997
5) 星　猛：エネルギー平衡，代謝，栄養．星猛，林　秀生，菅野富夫ほか訳．医科生理学展望原書．第18版．丸善，東京，1998，p287―326
6) 武藤泰敏：ビタミンA　1・5ビタミンAの体内

輸送とレチノール結合タンパク質．日本ビタミン学会編．ビタミン学 I．東京化学同人，東京，1980，p52—62
7）美濃　真：ビタミンA　1・9ビタミンAの臨床．日本ビタミン学会編．ビタミン学 I．東京化学同人，東京，1980，p92—98
8）Linton MF, Farese RV Jr., Young SG：Familial hypobetalipoproteinemia. J Lipid Res **34**：521—541, 1993
9）Sharp D, Blinderman L, Combs KA et al：Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinaemia. Nature **365**：65—69, 1993
10）Traber MG, Sokol RJ, Burton GW et al：Impaired ability of patients with familial isolated vitamin E deficiency to incorporate α-tocopherol into lipoproteins secreted by the liver. J Clin Invest **85**：397—407, 1990
11）Weder B, Meienberg O, Wildi E et al：Neurologic disorder of vitamin E deficiency in acquired intestinal malabsorption. Neurology **34**：1561—1565, 1984
12）Brin MF, Fetell MR, Green PHA et al：Blind loop syndrome, vitamin E malabsorption, and spinocerebellar degeneration. Neurology **35**：338—342, 1985
13）Muller DPR, Lloyd JK, Wolff OH：Vitamin E and neurological function. Lancet **1**：225—228, 1983
14）美濃　真，中川茂男，北川　真ほか：Bioavailable Tocopherol．ビタミン　**57**：165—175, 1983
15）藤田　孟，長谷川二郎，朝野芳郎ほか：α-Tocopheryl nicotinate の吸収に対する食事の効果．薬理と治療　**8**：410—414, 1980
16）有田　誠，新井洋由，井上圭三：家族性ビタミン欠乏症とビタミンE輸送タンパク質．ビタミン　**72**：557—560, 1998
17）Walther B, Clementsson C, Vallgren S et al：Fat malabsorption in patients before and after total gastrectomy, studied by the triolein breath test. Scand J Gastroenterol **24**：309—314, 1989
18）Banerji NK, Hurwitz LJ：Nervous system manifestation after gastric surgery. Acta Neurol Scand **47**：485—513, 1971
19）Ghalaut VS, Ghalaut PS, Kharb S et al：Vitamin E in intestinal fat malabsorption. Ann Nutr Metab **39**：296—301, 1995
20）Ko HY, Park-Ko I：Electrophysiologic recovery after vitamin E-deficient neuropathy. Arch Phys Med Rehabil **80**：964—967, 1999
21）Bousvaros A, Zurakowski D, Duggan C et al：Vitamins A and E serum levels in children and young adults with inflammatory bowel disease：effect of disease activity. J Pediatr Gastroenterol Nutr **26**：129—135, 1998
22）Enrione EB, Weeks OI, Kranz S et al：A vitamin E-deficient diet affects nerve regeneration in rats. Nutrition **15**：140—144, 1999

Clinical Impact of Change of Vitamin A and E after Gastrectomy for Gastric Cancer

Yasushi Rino, Naohisa Ueda*, Norio Yukawa, Hiroyuki Saeki, Masahiro Kanari,
Keita Fujii, Yume Suzuki*, Yoshiyuki Kuroiwa*,
Munetaka Masuda and Toshio Imada**
Department of Surgery and Department of Neurology*, Yokohama City University, School of Medicine
Yokohama City University Hospital**

Introduction：We evaluated serum vitamin A and E in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer. **Patients and Methods**：Subjects were 55 patients—35 men and 20 women with a mean age of 66.7 years—who had undergone gastrectomy for gastric cancer and had no evidence of recurrence. Surgery involved subtotal gastrectomy in 29 and total gastrectomy in 26. We measured postoperative white（WBC）and red blood cell counts, hemoglobin, hematocrit, platelets, and serum levels of vitamins E, vitamin B12, folic acid, total cholesterol, triglycerides, total protein, albumin, and body mass index. **Results**：Serum vitamin A levels decreased in 1（1.8%）of the 55 and serum E levels in 12（21.8%）. Low vitamin E was associated significantly with low total cholesterol, low vitamin A, and high WBC count. Low vitamin E was significantly more frequent in the total gastrectomy group than in the subtotal gastrectomy group. In light of reconstruction procedures, the incidence of low vitamin E was significantly higher in patients without food passage through the duodenum. **Discussion**：While we assume that vitamin E deficiency is more common than thought, further assessment is needed to determine the relationship between gastrectomy for gastric cancer and vitamin A and E levels.

Key words：vitamin A, vitamin E, gastrectomy, gastric cancer

〔Jpn J Gastroenterol Surg 40：1763—1768, 2007〕

Reprint requests：Yasushi Rino　Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236-0004 JAPAN

Accepted：May 30, 2007

©2007 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　　Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/