

術式別にみた胃切除術後骨代謝障害に関する研究

奈良県立医科大学第1外科学教室

奥村 徹, 渡辺 明彦, 澤田 秀智, 中野 博重

済生会御所病院外科

中谷 勝紀

EFFECT OF SURGICAL PROCEDURES ON METABOLIC BONE DISEASE AFTER GASTRECTOMY

TOHRU OKUMURA, AKIHIKO WATANABE, HIDETOMO SAWADA and HIROSHIGE NAKANO

The First Department of Surgery, Nara Medical University

KATSUNORI NAKATANI

The Department of Surgery, Saiseikai Gose Hospital

Received May 29, 1992

Summary: To study the effect of surgical procedures on metabolic bone disease (MBD) after gastrectomy, the incidence of MBD was examined with Microdensitometry in 210 gastrectomized patients. In 97 (46.2%) of 210 patients MBD was found. The incidence in female patients was significantly higher than in males ($p < 0.01$). The incidence did not correlate with the length of time after gastrectomy, age group or primary diseases. In relation to extent of gastrectomy, MBD in patients with total gastrectomy was significantly higher than in those with distal gastrectomy ($p < 0.05$). In relation to reconstructive procedures, MBD in patients with pylorus preserving gastrectomy (PPG) was significantly lower than in those with Birrloth-I (B-I) or Birrloth-II (B-II) ($p < 0.05$); MBD in patients with pylorus preserving nearly total gastrectomy (PPNTG) was significantly lower than in those with Roux-en-Y (R-Y) or interposition (I. P) ($p < 0.05$). The level of serum alkaline phosphatase in patients with PPG was significantly lower than the level in those with B-I or B-II ($p < 0.01$). The level of serum calcium in patients with PPNTG was significantly higher than level in those with R-Y or I. P ($p < 0.05$). The calcitonin level in patients with total gastrectomy was significantly higher than the level in patients with distal gastrectomy or subtotal gastrectomy ($p < 0.05$). This study reveals that the incidence was low in the procedure involving a small extent of gastric resection and in reconstructive procedures with pyloric preservation, such as pylorus preserving gastrectomy or pylorus preserving nearly total gastrectomy. It is concluded that metabolic bone disease after gastrectomy is attributable to physical and chemical decrease in digestive and absorptional function influenced by gastrectomy.

Index Terms

metabolic bone disease after gastrectomy, microdensitometry, pylorus preserving gastrectomy, pylorus preserving nearly total gastrectomy

I. 緒 言

消化器外科手術の進歩にともない、胃切除術が安全におこなわれるようになった現在、患者の quality of life (QOL)を考慮した術式、すなわち胃の生理的機能が温存され、術後障害の少ない術式が切望されている。胃切除術後には下痢、体重減少、貧血、ダンピング症状など様々な術後障害が発現するが、骨代謝障害(以下骨障害)もその一つと考えられている。胃切除術後の骨軟化症の発症例を報告し、本邦においても1959年に池田ら²⁾が胃全摘術後の骨障害の発症例を報告している。その後今日まで様々な面から検討が加えられ、胃切除手術によって生じる消化吸収機能の低下が生体内におけるCa代謝に複雑な生理的変化を与え、その結果Caと脂溶性VitaminD(VD)の欠乏が生じ、骨障害が発生すると推測されている³⁾。

本稿では胃切除術後症例を対象としてMicrodensitometry法(以下MD法)^{4)~6)}をもちい、胃切除術後における骨障害の発生頻度について、主として切除術式および再建方法の面より検討し若干の知見が得られたので報告する。

II. 対象と方法

1. 対象

対象症例は1970年4月から1989年3月までの間に、当教室および関連施設において胃切除術が施行され術後経過を観察している210例(男性152例、女性58例)である。

対象症例の年齢分布は24歳から86歳(平均62.5歳)で、男性は平均62.2歳、女性は平均63.2歳であり、60歳台が最も多く、ついで50歳台、70歳台、40歳台の順であった(Fig. 1)。

原疾患別の症例数は胃癌160例(男性109例/女性51例)、胃および十二指腸潰瘍50例(男性43例/女性7例)である。なお胃癌症例は治癒切除が施行され再発徴候を認めない症例を選択した(Fig. 2)。

胃切除術式における切除範囲の分類は胃癌取扱規約⁷⁾に準拠し、胃全摘術(以下全摘)、4/5以上切除した胃亜全摘術(以下亜全摘)、4/5未満の幽門側普通胃切除術(以下胃切)とした。胃切除術式別の症例数は、胃切150例(男性112例/女性38例)、亜全摘31例(20例/11例)、全摘29例(20例/9例)であった(Fig. 3)。

胃切除術後の再建術式別の症例数は、Billroth-I法(以下B-I)が60例(男性が43例/女性17例)、Billroth

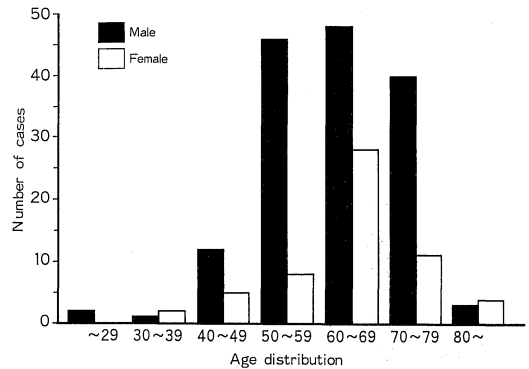


Fig. 1. Age distribution of cases underwent gastrectomy.

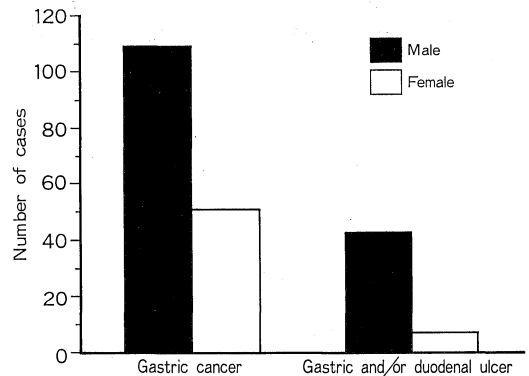


Fig. 2. Primary disease of cases underwent gastrectomy.

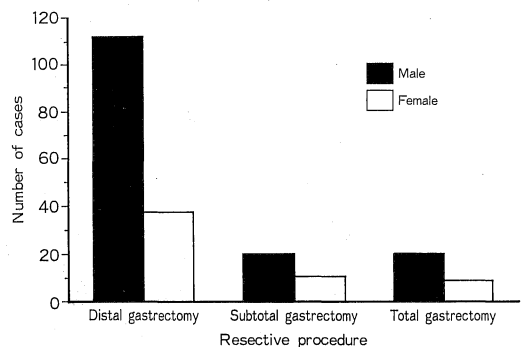


Fig. 3. Resective procedures of cases.

-II法(以下B-II)が95例(68例/27例)、幽門保存胃切除術(Pylorus Preserving Gastrectomy-以下PPG)が12例(11例/1例)、幽門保存胃亜全摘兼有茎空腸移植術(Pylorus Preserving Nearly Total Gastrectomy-以下PPNTG)が12例(8例/4例)、有茎空腸移植(Interposition-以下I.P)が11例(6例/5例)、Roux-en-Y法(以

下 R-Y)が 20 例(16 例/ 4 例)であった(Fig. 4).

各症例の胃切除術時より検査実施時までの経過期間は 1.2 か月から 19 年(平均 5.3 年), 男性は平均 5.2 年, 女性は平均 5.4 年であった. 術後経過期間を分類すると 2

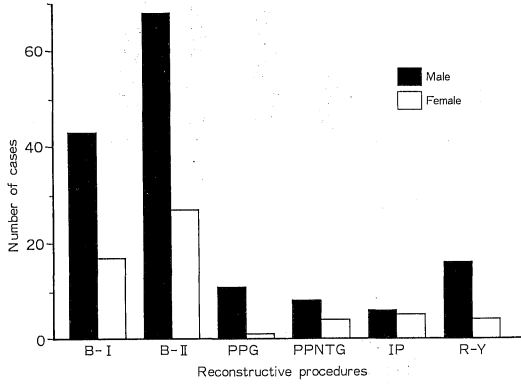


Fig. 4. Reconstructive procedures of cases.
 B-I : Billroth-I, B-II : Billroth-II, PPG : pylorus preserving gastrectomy, PPNTG : pylorus preserving nearly total gastrectomy, IP : interposition, R-Y : Roux-en-Y

年未満の症例が 37 例(男性 27 例/女性 10 例), 2 年以上 5 年未満が 76 例(55 例/21 例), 5 年以上 10 年未満が 61 例(45 例/16 例), 10 年以上が 36 例(25 例/11 例)であった(Fig. 5).

2. 方法

1) MD 法による骨障害の検索

骨障害の検索は 1966 年 Higgins ら⁴⁾により始められ,



Fig. 5. Distribution of postoperative years after gastrectomy.

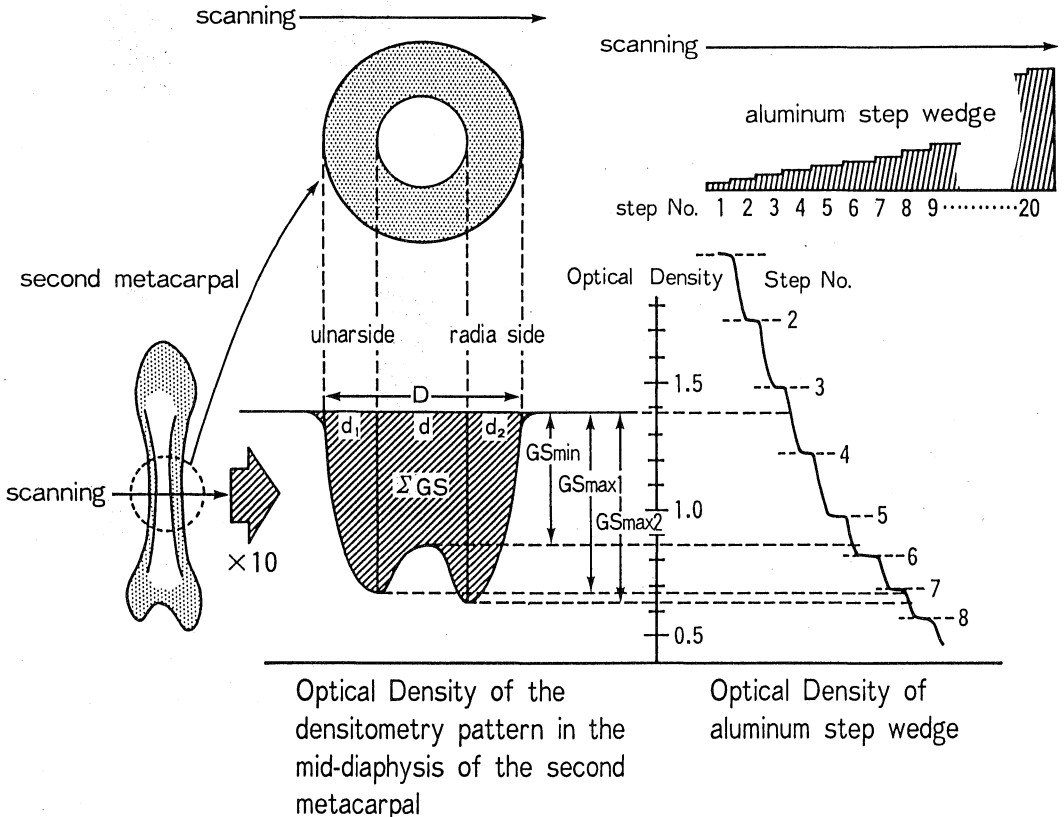


Fig. 6. The scanning pattern of the second metacarpal and aluminum step wedge.

1980年井上ら²⁰⁾により応用されたMD法を用いておこなった。その方法とは、まず両手骨をX線フィルムに乾板の上に乗せ、骨陰影濃度の指標となるアルミ階段板とともにX線撮影し、第二中手骨の骨陰影濃度を光の透過度としてdensitometer(阿部設計製, Microphotometer 2011型)により走査する。Fig. 6にこの走査図を示した。これを健康正常人について作製された男女別、年齢別の標準曲線をもとに骨皮質幅指数、骨髄質幅、(骨皮質+骨髄質)の密度の指数、骨皮質部分のみの密度の指数、単位長さ当りの骨密度の指標、骨の状態の指標の6項目を点数化し、重症度判定基準を作製した。被検者についても同様の計測をおこない、重症度判定基準に基づいて各指標の合計点を算出し、骨障害の程度を正常(0-3点)、初期(4点-6点)、I度(7点-9点)、II度(10点-12点)、III度(13点-18点)の5段階に分類した。なお、今回の研究においては便宜上MD正常を正常群(normal)、MD異常群のうちMD初期を初期群(grade 0)、またI度(grade I)、II度(grade II)、III度(grade III)をまとめてI-III度群(grade I-III)とし、3群に分けて検討した。

上記の指標をもちいて胃切除術後における骨障害の発生頻度および重症度を、性、年齢、原疾患、術後経過期間、切除術式、再建術式などの各項目について検討した。なお、有意差検定はStudent-t検定をもちいておこない、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

2) 血液生化学的検査

胃切除術後骨障害における血清骨代謝関連因子として以下の項目について測定し、骨障害発生頻度および重症度との相関を検討した。

- 血清カルシウム(以下s-Ca)(正常域8.6-10.3 mg/dl)
- 血清リン(以下s-p)(正常域2.5-4.5 mg/dl)
- 血清アルカリホスファターゼ(以下s-Al-p)(正常域4.3-12.5 KAU)
- 活性型ビタミンD: $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (以下 D_3)(正常域20-76 pg/ml)
- 副甲状腺ホルモン(パラソルモン)(以下PTH-C)(正常域0.5 ng/ml以下)
- サイロカルチニン(以下CT)(正常域100 pg/ml以下)

以上の項目について切除および再建術式別に検討をおこなった。有意差検定は χ^2 検定法を用いておこない、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

III. 成 績

1. 骨障害発生頻度

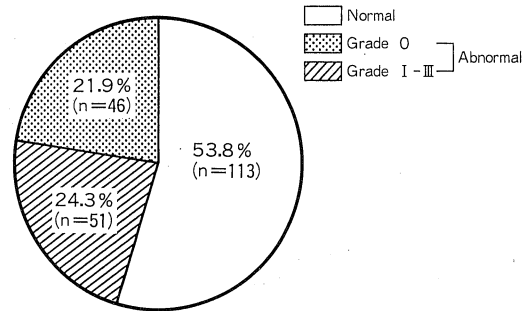


Fig. 7. Incidence of metabolic bone disease after gastrectomy.

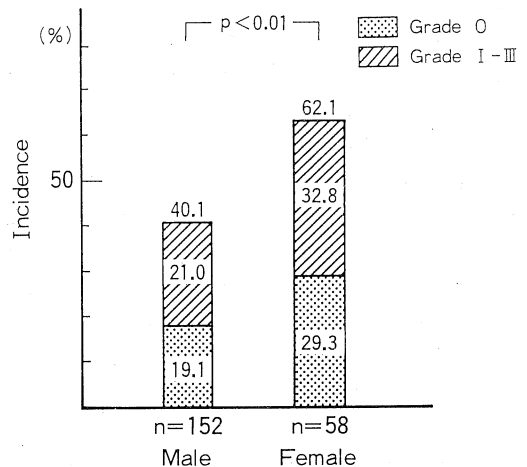


Fig. 8. Incidence of metabolic bone disease in relation to sex.

骨障害発生頻度は今回対象とした210例のうち正常例は113例、異常例は97例であり、全症例での骨障害発生頻度は46.2%であった。重症度別にみた骨障害発生頻度はGrade 0が46例(21.9%)、Grade I-IIIが51例(24.3%)であった(Fig. 7)。

2. 性別骨障害発生頻度

性別の骨障害発生頻度では男性では152例のうち正常91例、異常61例で、その発生頻度は40.1%であり、重症度別ではGrade 0が29例(19.1%)、Grade I-IIIが32例(21.0%)であった。女性では58例のうち正常22例、異常36例でその発生頻度は62.1%であり、Grade 0が17例(29.3%)、Grade I-IIIが19例(32.8%)であった(Fig. 8)。両者を比較すると女性の発生頻度が男性に比べて有意($p < 0.01$)に高かった。

3. 年齢層別骨障害発生頻度

年齢層別骨障害発生頻度は最も若い年齢層である20歳台では骨障害の発生を認めず、30歳台では5例中2例

(40%), 40歳台では17例中4例(23.5%), 50歳台では54例中19例(35.2%), 60歳台では76例中38例(50%), 70歳台では51例中31例(60.8%), 80歳台では7例中3例(42.9%)に骨障害を認めた(Fig. 9). 症例数の少ない30歳台と80歳台を除くと、年齢層が高くなるにしたがって骨障害の発生頻度や重症度は高くなる傾向を認めた.

4. 疾患別骨障害発生頻度

疾患別にみた骨障害発生頻度は胃癌160例のうち正常82例, 異常78例で, その発生頻度は48.8%であり, Grade 0が36例(22.5%), Grade I-IIIが42例(26.3%)であった. また胃, 十二指腸潰瘍50例のうち正常31例, 異常19例で, 発生頻度は38%であり, Grade 0が10例(20%), Grade I-IIIが11例(18%)であった(Fig. 10). 両者を比較すると, 胃癌症例のほうが高い発生頻度を示したが, 有意差はなかった.

5. 術後経過期間別骨障害発生頻度

術後経過期間別にみた骨障害発生頻度は2年未満の症例では37例のうち正常18例, 異常19例で, その発生頻度は51.3%であり, 重症度ではGrade 0が8例(21.6%), Grade I-IIIが11例(29.7%)であった. 2年以上5年未満では76例のうち正常42例, 異常34例で発生頻度は44.8%であり, Grade 0が17例(22.4%), Grade I-IIIが17例(22.4%)であった. 5年以上10年未満では61例のうち正常33例, 異常28例で, 発生頻度は45.9%であり, Grade 0が13例(21.3%), Grade I-IIIが15例(24.6%)であった. 10年以上では36例のうち正常20例, 異常16例で発生頻度は44.4%であり, Grade 0が8例(22.2%), Grade I-IIIが8例(22.2%)であった(Fig. 11). 以上のことから, 2年未満症例の発生率が51.3%と最も高く, 各経過期間を通じて発生頻度に差を認めないことより術後の比較的早い時期に骨障害が発生すると考えられた.

6. 切除範囲別骨障害発生頻度

切除範囲別の骨障害発生頻度は胃切群では正常87例, 異常63例で, その発生頻度は42%であり, Grade 0が27例(18%), Grade I-IIIが36例(24%)であった. 亜全摘群では, 正常16例, 異常15例で, その発生頻度は48.4%であり, Grade 0が10例(32.3%), Grade I-IIIが5例(16.1%)であった. 全摘群では正常10例, 異常19例で, 発生頻度は65.5%であり, Grade 0が9例(31.0%), Grade I-III 10例(34.5%)であった(Fig. 12).

胃切群, 亜全摘群, 全摘群の3者の骨障害発生頻度を比較すると, 全摘群が最も高く, 続いて亜全摘群で, 胃切群の発生頻度が最も低く, 全摘群は胃切群に比べて有

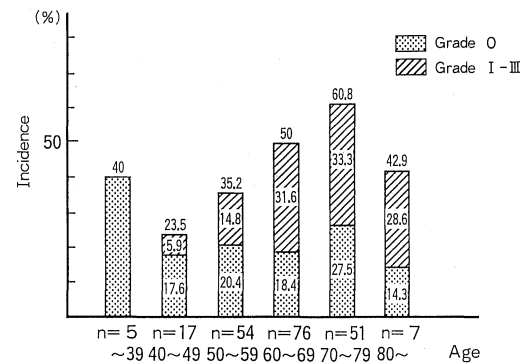


Fig. 9. Incidence of metabolic bone disease in relation to age.

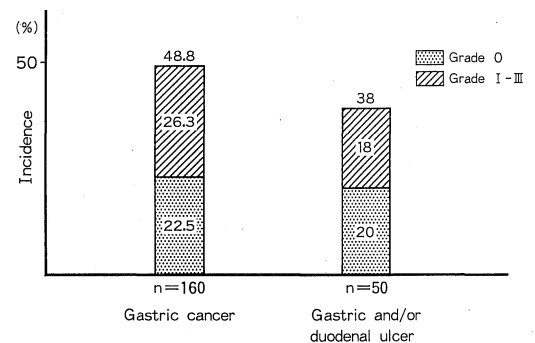


Fig. 10. Incidence of metabolic bone disease in relation to primary disease.

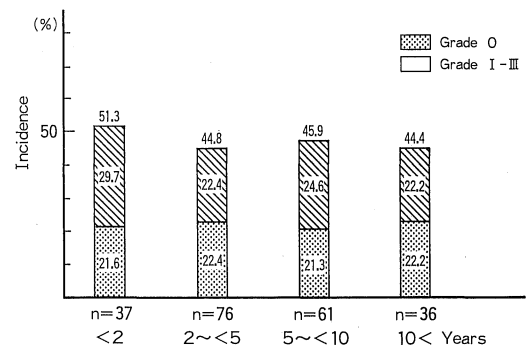


Fig. 11. Incidence of metabolic bone disease in relation to postoperative period.

意(p<0.05)に骨障害の発生頻度が高かった.

7. 再建術式別骨障害発生頻度

再建術式別の骨障害発生頻度はB-Iでは正常36例, 異常24例で, その発生頻度は40%であった. 重症度別ではGrade 0が11例(18.3%), Grade I-IIIが13例

(21.7%)であった。B-IIでは正常46例, 異常49例で, その発生頻度は51.6%であり, Grade 0が24例(25.3%), Grade I-IIIが25例(26.3%)であった。PPGでは正常11例, 異常1例で, その発生頻度は8.3%であり, Grade Iのみの発生であった。R-Yでは正常8例, 異常12例で, その発生頻度は60%であり, Grade 0が6例(30%), Grade I-IIIが6例(30%)であった。I.P.では正常3例, 異常8例で, その発生頻度は72.8%であり, Grade 0が4例(36.4%), Grade I-IIIが4例(36.4%)であった。PPNTGでは正常9例, 異常3例で, その発生頻度は25%で, Grade 0が1例(8.3%), Grade I-IIIが2例(16.7%)であった(Fig. 13)。再建術式間の比較ではI.P.での発生率が最も高く, つづいてR-Y, B-II, B-I, PPNTG, PPGの順であり, PPGはB-I, B-IIに対し, またPPNTGはR-Y, I.P.に対しそれぞれ有意($p < 0.05$)に発生頻度が低かった。

8. 骨代謝関連因子

切除術式別に比較した血清骨代謝関連因子はFig. 14, 15に示すように, 胃切, 亜全摘, 全摘の順に, s-Caは 9.1 ± 1.2 mg/dl, 9.2 ± 1.4 mg/dl, 8.7 ± 1.3 mg/dl, s-Pは 3.2 ± 0.6 mg/dl, 3.1 ± 0.4 mg/dl, 3.3 ± 0.6 mg/dl, s-Al-pは 9.3 ± 2.7 KAU, 10.1 ± 3.1 KAU, 10.1 ± 3.6 KAUといずれも術式間に有意差を認めなかった。また D_3 は 48.3 ± 18.4 pg/ml, 51 ± 24.2 pg/ml, 38.7 ± 21.4 pg/ml, PTH-Cは 0.7 ± 0.5 ng/ml, 0.5 ± 0.1 ng/ml, 0.7 ± 0.1 ng/ml, CTは 46.1 ± 21.8 pg/ml, 48.3 ± 23.9 pg/ml, 60.1 ± 16.2 pg/mlであり, D_3 やPTH-Cには術式間での差は認めなかったが, CTに関しては全摘群が胃切, 亜全摘群に比べて有意($p < 0.05$)に高値を示した。

再建術式別に比較した血清骨代謝関連因子をFig. 16, 17に示す。B-I, B-II, PPG, R-Y, I.P, PPNTGの順に, s-Caは 8.8 ± 1.5 mg/dl, 9.1 ± 1.0 mg/dl, 9.4 ± 0.3 mg/dl, 9.1 ± 0.5 mg/dl, 8.0 ± 2.1 mg/dl, 9.9 ± 1.2 mg/dlとPPNTGではI.P.やR-Yに比べて有意($p < 0.05$)に高値を示した。s-Pは 3.2 ± 0.5 mg/dl, 3.2 ± 0.6 mg/dl, 3.2 ± 0.5 mg/dl, 3.2 ± 0.5 mg/dl, 3.6 ± 1.0 mg/dl, 3.1 ± 0.4 mg/dlであり, 再建術式間に差を認めなかった。s-Al-pは 9.2 ± 2.4 KAU, 9.6 ± 2.9 KAU, 7.1 ± 1.7 KAU, 9.1 ± 2.7 KAU, 11.8 ± 4.6 KAU, 8.9 ± 4.6 KAUであり, PPGではB-I, B-IIに比べて有意($p < 0.01$)に低値を示した。

また D_3 は 40.1 ± 15.4 pg/ml, 47.1 ± 18.0 pg/ml, 52 pg/ml, 47 ± 24.6 pg/ml, 25 ± 22.6 pg/ml, 58.8 ± 27.9 pg/ml, PTH-Cは 0.7 ± 0.4 ng/ml, 0.6 ± 0.6 ng/ml, 0.6 ± 0.1 ng/ml, 0.7 ± 0.1 ng/ml, 0.6 ng/ml, 0.5 ± 0.2

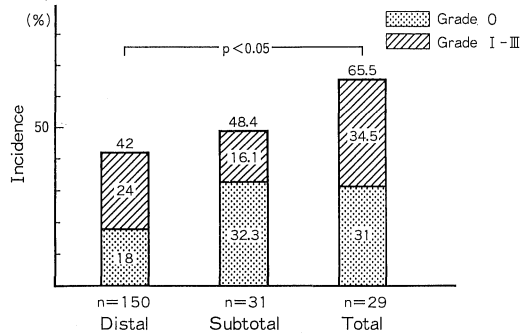


Fig. 12. Incidence of metabolic bone disease in relation to extent of gastrectomy.

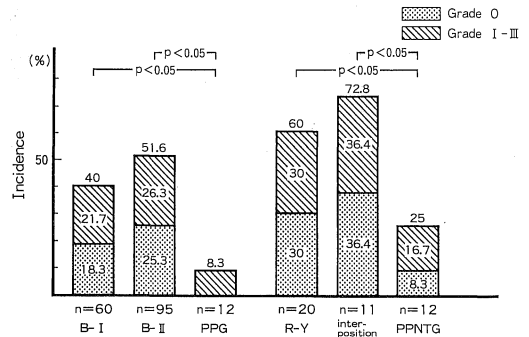


Fig. 13. Incidence of metabolic bone disease in relation to reconstructive method.

ng/ml, CTは 42.5 ± 23.5 pg/ml, 44.8 ± 21.5 pg/ml, 53.9 ± 17.6 pg/ml, 61.3 ± 17.3 pg/ml, 56 pg/ml, 49.8 ± 25.3 pg/mlであり, いずれの再建術式間にも差を認めなかった。

IV. 考 察

胃切除術後に発生する骨障害の発生機序としては, まず胃切除による食事摂取量の減少と胃酸低下によるCaの吸収障害が存在し, さらに脂肪性下痢や乳糖不耐症⁹⁾などにより脂溶性 vitamin D(VD)の吸収障害や体内での生成が低下することにより腸管からのCa吸収が低下し, 血清Caの低下による二次性の副甲状腺機能亢進により骨吸収が促進され, その結果として骨障害が発生するものと推測されている⁹⁾。一方, 胃切除術後骨障害の病態としては, 骨粗鬆症 osteoporosisあるいは骨軟化症 osteomalacia, また両者の要素が加わった混合型や移行型の存在が指摘され, それぞれの頻度は報告者によって様々である¹⁰⁻¹⁷⁾。Clrakら¹⁴⁾は胃切除術後術後の骨障害を, I型(典型的骨軟化症), II型(骨粗鬆症), III型(骨軟

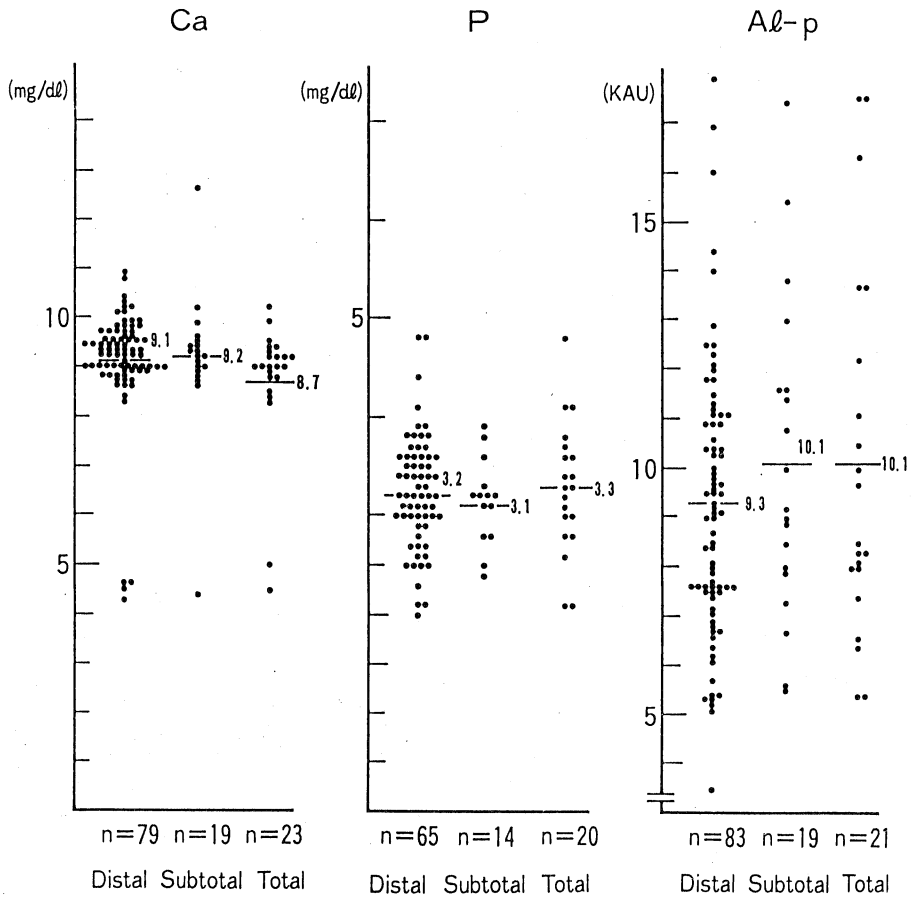


Fig. 14. Serum calcium, phosphate and alalinephosphatase levels in relation to extent of gastrectomy.

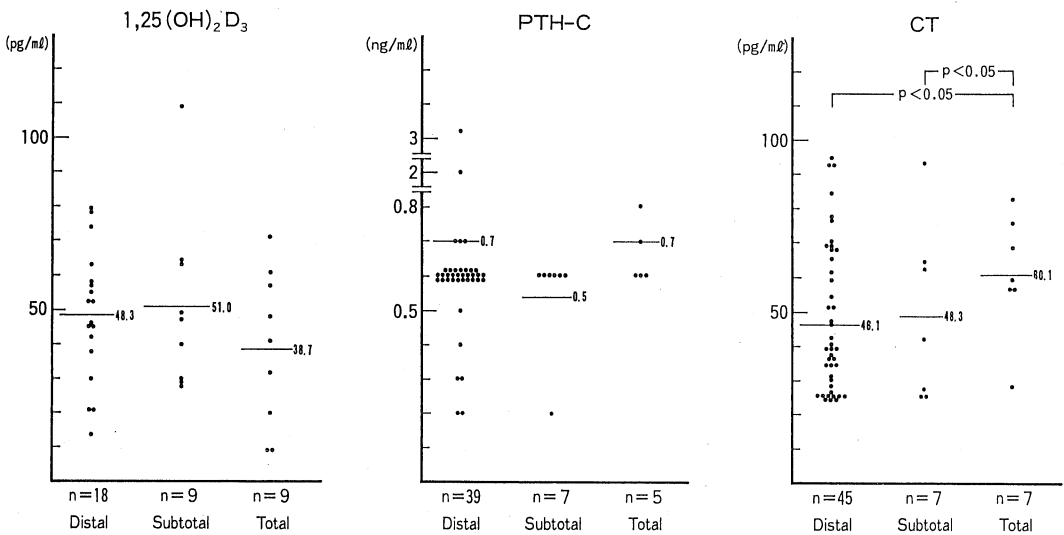


Fig. 15. Serum 1, 25(OH)₂D₃, PTH-C and CT levels in relation to extent of gastrectomy.

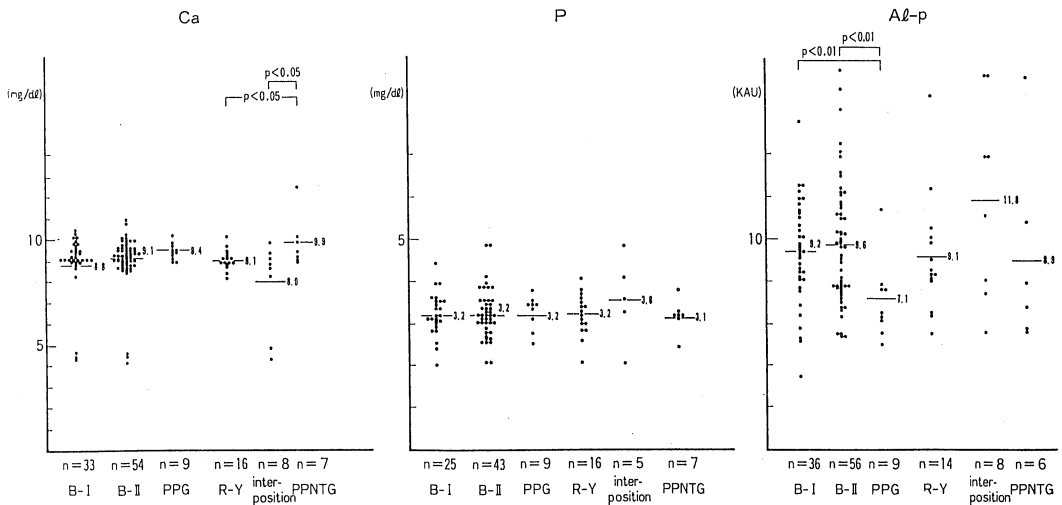


Fig. 16. Serum calcium, phosphate and alkalinephosphatase levels in relation to reconstructive method.

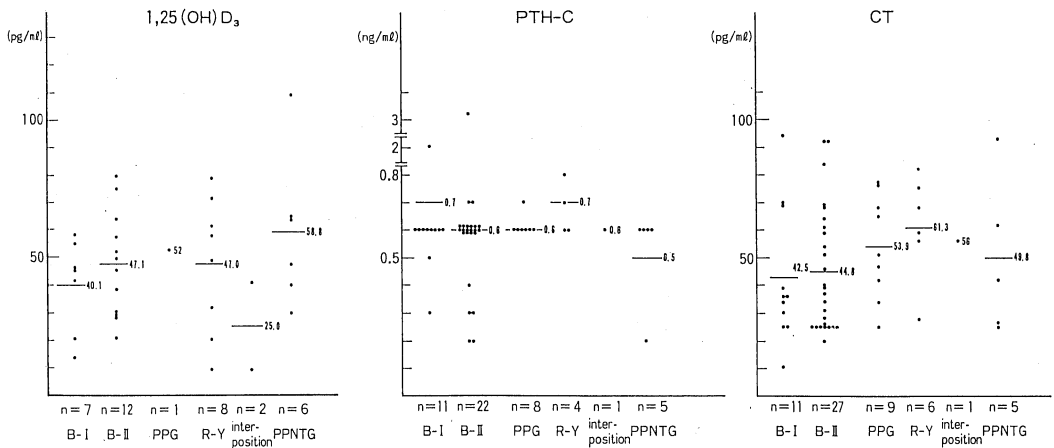


Fig. 17. Serum 1,25(OH)₂D₃, PTH-C and CT levels in relation to reconstructive method.

化症と骨粗鬆症の混在した状態)の3型に分け、それぞれ同程度の発生頻度を認めたとしている。Dellerら¹³⁾はこのIII型(骨軟化症と骨粗鬆症の混在した状態)が胃切除術後の特徴であるとし、postgastrectomy osteomalacic syndromeと呼んだ。またNordinら¹⁸⁾は胃切除術後の骨障害はosteomalaciaの要素が強く、osteoporosisは術後経過期間が、osteomalaciaはVD欠乏が大きく関わっていると述べ、福田ら¹⁹⁾も胃切除術後にはosteopeniaが先行し、その状態にVDの吸収障害が加わってosteomalaciaに移行するのではないかと述べている。これらを分類するために、Frostら²⁰⁾は骨軟化症の定型的所見として1)血清Pが低下、2)血清Caが正常もしくは低下、3)血清Al-pの上昇を挙げ、Nordinら¹⁸⁾はcal-

cium infusion testが有効であるとし、福田ら¹⁹⁾はこれらを組み合わせることですらにその病態を詳しく判定し得るとしている。

胃切除術後の骨障害発生頻度は報告者、報告された時期、測定方法などにより異なる。初期の報告においては1~13%¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾²¹⁾²³⁾と比較的低い発生頻度であったが、最近の報告例では38~56%¹⁰⁾²¹⁾²²⁾と高い発生頻度が報告されている。今回著者らがおこなった検討では46.2%と最近の報告例と同様に高い発生頻度を示した。この第一の理由としては、近年の医療技術の進歩により胃切除術が安全に施行されるようになった結果、長期生存例が増加してきたことがあげられる。Clarkら¹⁴⁾は手骨や大腿骨のX線撮影が骨障害の早期発見に有効であるとし

ているが、一般的にX線フィルム上で骨の異常を確認するには骨のCa含有量が正常の1/2以下に減少していなければならず²⁴⁾、またあきらかな臨床症状が発現するのは重症例に限られることが多い²¹⁾ので、診断は困難であった。しかし最近、骨障害の検索方法が急速に進歩し³⁾、骨障害の比較的初期の段階での発生を検知することが可能になったことが骨障害の発生頻度が高くなった第二の理由であると考えられる。

性別の骨障害発生頻度に関する諸家の報告¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾では、いずれも男性より女性の発生頻度が高かったとしている。今回著者らがおこなった検討でも女性の発生頻度が62.1%と高値を示した。伊沢ら²⁵⁾は閉経後の女性では男性に比べpostmenopausal osteoporosis²⁶⁾として知られている骨粗鬆症の発生頻度が高いことから、estrogenが骨代謝障害に大きく関わっていると述べ、Priorら²⁷⁾はprogesterone低下による障害が骨粗鬆症の要因となるとしている。一方、Wastellら²⁸⁾は女性は男性に比べ胃切除術後に骨無機質が低下しやすいと述べており、女性では、骨代謝の基礎となる骨のCa含有量がhormonalな因子の関与により変化を受けやすい状態であり、さらに胃切除術による影響が加わって女性の骨障害発生頻度が高くなると推察された。

年齢別発生頻度に関する報告をみると加齢とともに骨障害の頻度が高くなる傾向を認めたとしている²²⁾²³⁾²⁹⁾。今回の著者らによる検討でも、若年者層よりも中・高齢者層に多く発生する傾向が認められた。骨塩量は加齢により変化を示し、男性では50~60歳台、女性では40歳台以降骨塩量は減少することが明らかにされ³⁰⁾、胃切除術を受けていない健康人でも加齢現象に伴って骨障害の発生が増加することが知られている³¹⁾。今回の検討にもちいたMD法では健康者を対象として比較検討し、生理的退行変化を加味して骨障害発生頻度を判定しており、そのことを考慮すれば胃切除術は骨の加齢現象の進行に強く影響していると考えられた。

疾患別発生頻度では杉山ら¹⁰⁾は良性、悪性疾患での発生頻度に差は認めなかった。今回の検討では、胃癌のほうが胃および十二指腸潰瘍に比べ若干発生頻度が高かったが、有意差は認めなかった。進行した消化器癌患者では、術前より食事摂取量の減少や担癌による栄養状態の低下が存在しており、これに胃切除術による消化吸収障害が加わり骨障害発生頻度が高くなると考えられるが、今回対象とした胃癌症例はすべて治癒切除例であったため著明な差が認められなかったと推察された。

術後経過期間からみた発生頻度については多くの報告で経過期間と共に発生頻度が高くなるとしてい

る¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾²⁹⁾。これについて福田ら³²⁾は胃切除術後におきるCa、Vitamin Dの吸収障害は軽度のものであり、長期にわたり血清Ca濃度を維持するためにごくわずかずつ骨吸収がおこなわれ、その結果骨障害の完成まで長い年月がかかるためであると述べている。しかし一方で、胃切除術後1年半から3年以内の比較的早期に骨障害発生を認めたとする報告²²⁾²⁴⁾³³⁾もあり、今回著者らの検討では2年未満の骨障害発生頻度が最も高く、術後年数を経過しても発生頻度はほぼ同じであった。Nicolaouら³⁴⁾は胃切除術後比較的早期の症例に、晩期の症例に較べて腸管でのCa吸収が低下している場合が多く、またSkálaら³⁵⁾は胃切除術後のCa代謝障害は胃切除術後数年の間が最も頻度が高いとしており、このことから胃切除術後比較的早期に骨障害は発生するのではないかと考えられた。

切除範囲別での発生頻度については胃切例に比べて全摘例での発生頻度が高いと報告されている¹⁰⁾²²⁾。著者らによる検討でも全摘例は胃切例に較べて有意に発生頻度が高かったことより、貯留、攪拌、排出という胃の持つ物理的消化機能の胃切除に伴う欠損とともに、胃酸分泌量の低下が骨障害発生の大きな要因であると考えられる。すなわち、胃酸の低下にともない、Caのactive transportの部位である十二指腸や空腸上部内でのpHに変化が生じ、摂取されたCaは腸管内で難溶性となって吸収されにくい状態³⁶⁾となり、さらに腸管内細菌叢の変化³⁷⁾や腸管粘膜の絨毛に形態的、機能的な変化が生じ腸管側の吸収能も低下する³⁸⁾³⁹⁾。また、腸管内に流入する食物のアルカリ化によるCCK-PZやsecretin分泌の低下にともない膵外分泌が低下し、脂肪の消化吸収が低下する⁴⁰⁾。金子ら⁴¹⁾は胃切後においては有酸例よりも無酸例での脂肪吸収が障害されていたと述べており、脂肪吸収の低下は腸管でのCaの吸収に深く関与しているVDの吸収にも影響を与えることが推測される。以上述べたような事象が重なりあって腸管でのCaの吸収が阻害され、その結果骨障害が発生すると考えられた。

再建術式からの検討では多くの報告において、胃切後および全摘後の再建術式では、経路が十二指腸を通過する生理的な再建経路であるB-IやI.Pのほうが、非生理的な再建経路を通過するB-IIやR-Yよりも発生頻度が低く骨障害の予防になるとしている¹⁰⁾²⁰⁾²²⁾。今回の著者らの検討によると、胃切除術後の再建経路としては食餌が十二指腸を通過する生理的な経路をとり、かつ幽門輪を温存した術式のほうが骨障害の発生頻度が低いという結果を得た。これには幽門輪の持つ機能が大きく関与していると考えられた。幽門輪はpropulsion,

grinding, retropulsion という機能を持つとされている⁴²⁾。幽門輪を温存しない術式では食物は十分に攪拌されないまま急速に腸管に排出され、また腸管内の通過停留時間も短縮されるため、膵外分泌や胆汁分泌における postcibal asynchronism⁴³⁾が生じて、Ca や VD の消化吸収障害が引き起こされ、骨障害が発生すると考えられた。また白鳥ら⁴⁴⁾⁴⁵⁾は、幽門輪を温存した PPG や PPNTG では、術後の消化管の運動機能や消化吸収能が保持されていたと述べており、幽門輪の存在が骨障害発生の予防に重要な役割を果たしていることが推測された。

以上の結果から、胃切除術後の骨障害の発生頻度は、切除範囲が小さく、幽門輪を温存した再建術式の方が低いことが判明し、Ca や VD の欠乏は食事量や Ca 摂取量の減少¹²⁾よりもむしろ、胃の物理的、化学的消化機能の低下による消化吸収障害に起因すると考えられた。

骨代謝に最も関係の深い血中 Ca 濃度の平衡の維持には PTH-C と D_3 および CT が関与すると考えられている。PTH-C は血中 Ca 濃度の低下により骨吸収を促進し、血中 Ca 濃度を高めると同時に近位尿細管に作用して D_3 産生を促進する。 D_3 は腸管における Ca や P の吸収を促進するとともに遠位尿細管に作用して Ca の再吸収を促進する作用を持つ⁴⁶⁾。また CT は甲状腺 C 細胞から分泌され、高 Ca 血症や Ca 過剰状態において分泌され、骨に対しては骨吸収を抑制する方向に働くと考えられている⁴⁷⁾。胃切除術後には Ca の摂取不足や腸管での吸収障害により血中 Ca 濃度は低下している⁹⁾と考えられるが、血中の Ca は生体内における分布の 0.03% を占めるに過ぎず、大半は骨組織内に貯蔵されている。そして必要に応じて血中に流出し、血中 Ca 濃度を維持しているが、通常その平衡状態は容易に崩れることなく、一時的な Ca 吸収不良では血中 Ca 濃度の低下は起こりにくいと考えられる⁹⁾。今回著者らがおこなった検討でも血中 Ca 濃度の平均値は術式間では差はみられるものの、正常範囲内に維持されていた。しかし PTH-C 値は亜全摘、PPNTG を除いてわずかではあるが基準値をこえて上昇しており、血中 Ca 濃度維持のために calcium homeostasis が作用し、PTH-C の分泌を促進させ続発性の副甲状腺機能亢進状態を発現させた⁴⁸⁾ことによると考えられた。亜全摘、PPNTG で PTH-C 値が正常範囲であるにも関わらず血中 Ca 濃度が維持されていたのは、亜全摘後の再建術式に PPNTG が多くもちいられたこと、また PPNTG は幽門輪が温存された術式であることが関与していると考えられた。

胃切除術後に生じる VD の欠乏について Thompson¹⁷⁾らは胃切除術後の VD の吸収障害は軽度で

あり、むしろ摂取不足により VD の欠乏が生じるとしている。VD に関する今回の著者らの検討ではいずれの術式でもその平均値は正常範囲内で有意差を認めなかった。今回測定をおこなったのは calcium homeostasis に最も影響するとされている活性型 VD である $1,25(OH)_2D_3(D_3)$ のみの測定であった。小沢ら⁴⁹⁾は胃切除術後には VD の体内貯蔵量は減少していたが、その活性は亢進していたと報告しており、生体内での VD の変化を捕らえるには川上ら⁵⁰⁾の述べているように腎で生成される $24,25(OH)_2D_3$ と $1,25(OH)_2D_3$ の前段階であり、肝で水酸化されて生成される $25-OHD_3$ の測定が必要であると考えられた。

CT 値については今回の著者らの検討では、再建術式では有意差は認められず、切除術式においては全摘群で有意に高値を示したが、いずれも正常範囲内の値であり、一定の傾向は得られなかった。CT は血中 Ca 濃度の病的な高度の上昇、過剰状態により分泌されるが、今回の検討では血清 Ca 値は平衡状態が維持されており、このことが CT 値に大きな変化のみられなかった原因であると考えられた。

血清 P 値については福本ら⁵¹⁾は骨障害発生例においては低 P 血症を認めたと報告し、これは腸管における P の吸収障害よりもむしろ VD 欠乏による腎における P 再吸収の低下が主因だったとしている。また川上ら⁵⁰⁾は術後には高値を示す傾向を認めたとしているが、今回の著者らの検討では平均値はいずれの術式をとっても正常範囲内であった。

血清 Al-p 濃度について今回の検討ではいずれの術式においても平均値は正常範囲内であったが、発生頻度の高い R-Y, I. P では高値を、PPG, PPNTG では低値を示した。Williamas ら⁵²⁾は骨障害の発生とともに Al-p の上昇が最も早く認められるとし、堺²⁹⁾らも骨障害時には Al-p の上昇を認め、isozyme の検討によりその大部分が骨由来のものであったと述べている。また Al-p 値は骨軟化症では上昇傾向をとり、骨粗鬆症では変化が少ないとされており¹⁴⁾²¹⁾、これらのことから Al-p はその isozyme の測定と共に胃切除術後の骨障害の診断指標となりうることが示唆された。

V. 結 語

胃切除術後症例を対象とし、Microdensitometry 法をもちいて、胃切除術後における骨代謝障害の発生頻度に関し、主として切除術式および再建術式の面より検討し、以下の結果を得た。

1. 胃切除術後の骨障害の発生は 210 例中 97 例(46.2

%)に認められ、重症度別にみた発生頻度では、Grade 0が21.9%，Grade I-IIIが24.3%であった。

2. 性別よりみた骨障害発生頻度は、男性40.1%，女性62.1%で、女性の発生頻度が有意($p < 0.01$)に高かった。

3. 年齢層別にみた骨障害発生頻度は症例の少ない30歳台、80歳台を除くと70歳台が60.8%と最も高く、年齢層が上がるにしたがって発生頻度や重症度が高くなったが有意差は認めなかった。

4. 疾患別にみた骨障害発生頻度は胃癌48.8%，胃、十二指腸潰瘍38%であり、胃癌の発生頻度が高かったが有意差は認めなかった。

5. 術後経過期間からみた骨障害発生頻度は2年未満の症例が51.3%と最も高かったが、経過年数と発生頻度との間に相関関係は認めなかった。

6. 切除範囲別にみた骨障害発生頻度は胃切42%，亜全摘48.4%，全摘65.5%であり、全摘は胃切に比べ有意($p < 0.05$)に発生頻度が高かった。

7. 再建術式別にみた骨障害発生頻度はB-Iが40%，B-IIが51.6%，PPGが8.3%，R-Yが60%，I.Pが72.8%，PPNTGが25%であり、PPGはB-I，B-IIに比べ、またPPNTGはI.P，R-Yに比べ、それぞれ有意($p < 0.05$)に発生頻度が低かった。

8. 骨代謝関連因子についてそれぞれの平均値を比較すると、切除術式別ではCTにおいて、全摘が胃切、亜全摘に比べ有意($p < 0.05$)に高値を示した。また再建術式別ではs-Al-pにおいて、PPGはB-IIに比べ有意($p < 0.01$)に低値を、s-CaにおいてPPNTGはI.P，R-Yに比べ有意($p < 0.05$)に高値を示した。

以上の結果より、胃切除術後の骨障害は女性に高頻度に発生し、術後比較的早期より出現すると考えられ、術式からみると胃の切除範囲が小さく、幽門輪を温存した再建術式の方が発生頻度が低いことが判明した。骨障害の発生に大きく関与する体内のCaやVitamin Dの欠乏は、食事量やCa摂取量の減少よりもむしろ胃の物理的、化学的消化機能の低下による消化吸収障害に起因すると考えられた。最近重視されている患者のquality of lifeの充実面からも、適切な切除再建術式を選択することにより胃切除術後の骨代謝障害の発生を予防できる可能性が示唆された。

(本研究の要旨は第29回日本消化器外科学会総会、第88回日本外科学会総会、第1回胃術後障害研究会、第70回日本消化器病学会総会で発表した。)

文 献

- 1) Sarasin, C.: Osteomalacie und hypochromenanemie nach magenresektion. Gastroenterologia 66: 182, 1941.
- 2) 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, 1959.
- 3) 杉山 貢, 徐張嘉源, 土屋周二: 胃切除後骨障害. 外科治療 56: 50, 1987.
- 4) Higgins, P. M. and Pridie, R. B.: Postgastrectomy osteomalacia: Incidence after the no-loop and other types of gastrectomy. Brit. J. Surg. 53: 881, 1966.
- 5) 井上哲郎, 串田一博, 山下源太郎: 手部 X 線像による方法. 骨代謝 14: 91, 1981.
- 6) 井上哲郎, 串田一博, 宮本繁仁, 矢島秀世, 伊丹康人, 山下源太郎: X 線像による骨萎縮度判定の試み. 骨代謝 13: 187, 1980.
- 7) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約, 改訂第11版. 金原出版, 東京, 1985.
- 8) Kocián, J., Vulterinová, M., Bejblová, O. and Skála, I.: Influence of lactose intolerance on the bones of patients after partial gastrectomy. Digestion 8: 32-4, 1973.
- 9) 徐張嘉源: 胃切除後骨障害についての実験的臨床的研究. 日外会誌. 91: 1581, 1990.
- 10) 杉山 貢, 徐張嘉源, 中山 研, 施 清源, 山本俊郎, 門口幸彦, 片村 宏, 佐藤芳樹, 土屋周二: 胃切除後骨代謝異常の発生と病態. 日消外会誌. 19: 2129, 1986.
- 11) Barnett, E. and Nordin, B. E. C.: Radiological assessment of bone density. Acta Radiol. Stockh. suppl. 11: 166, 1960.
- 12) Deller, D. J.: Radiocalcium absorption after partial gastrectomy. Am. J. Dig. Dis. 11: 10, 1966.
- 13) Deller, D. J., Edwards, R. G. and Addison, M.: Calcium metabolism and the bones after partial gastrectomy, II. The nature and cause of the bone disorder. Austral. Ann. Med. 112: 295, 1963.
- 14) Clark, C. G., Crooks, J., Dawson, A. A. and Mitchell, P. E. G.: Disorders calcium metabolism after poly partial gastrectomy. Lancet I: 734, 1964.
- 15) Morgan, D. B., Woods, C. G., Pulvertaft, C. N.

- and **Fourman, P.** : Search for osteomalacia in 1228 patients after gastrectomy and other operations on the stomach. *Lancet* II : 7422, 1965.
- 16) **Bussabarger, R. A., Freeman, S. and Ivy, A. C.** : Experimental production of severe homogenous osteoporosis by gastrectomy in puppies. *Am. J. Physiol.* **121** : 137, 1938.
- 17) **Thompson, G. R., Lewis, B. and Booth, C. C.** : Vitamin-D absorption after partial gastrectomy. *Lancet* I : 457, 1966.
- 18) **Nordin, B. E. C. and Fraser, R.** : A calcium-infusion test, I. Urinary excretion data for recognition of osteomalasia. *Lancet* I : 823, 1956.
- 19) 福田 稔, 畠山勝義, 柴田春夫, 相場哲朗, 山岸良男, 吉川恵次, 藤 光明, 吉川和子, 小山 真, 武藤輝一, 高橋英明, 外川 裕, 清水春夫 : 胃切除術 Billroth I 法及びII法の相違-Ca 代謝及び牛乳不耐症を中心にして. *外科治療* **39** : 381, 1978.
- 20) **Frost, H. M., Frame, B., Ormond, R. S. and Hunter, R. B.** : Atypical axial osteomalacia. A report of 3 cases. *Clin. Orthop.* **23** : 282, 1962.
- 21) 庭山昌明 : 胃切除後の骨病変について. *日外会誌*. **72** : 549, 1971.
- 22) 西村興亜, 酒本秀夫, 古賀豊和, 野坂仁愛, 河野菊弘, 日前敏子, 古賀成昌 : 胃切除術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, 1987.
- 23) 今村幹雄, 山内英生, 正宗良知, 福島浩平, 松田好郎, 佐々木巖, 大内明夫 : 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, 1989.
- 24) **Hall, G. H. and Neale, G.** : Bone rarefaction after partial gastrectomy. *Ann. Intern. Med.* **59** : 455, 1963.
- 25) 伊沢義弘, 大沼規男, 日野修一郎, 相良 潔, 小山保, 吉光寺まゆ美, 蒔田徳太郎, 橋本喜信, 折茂 肇 : 卵巣摘出ラットにおける骨代謝異常に関する研究. *骨代謝* **14** : 271, 1981.
- 26) 井上哲郎 : 閉経後骨粗鬆症. *日本臨牀* **36** : 1598, 1978.
- 27) **Prior, J. C., Vigna, Y. M., Schechter, M. T. and Burgess, A. E.** : Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *NEJM.* **323** : 1221, 1990.
- 28) **Wastell, C.** : Long term clinical and metabolic effects of vagotomy with either gastrojejunostomy or pyroloplasty. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* **45** : 193, 1961.
- 29) 堺 哲郎, 番場道夫, 庭山昌明 : 胃切除後の骨病変. *臨外*. **22** : 1711, 1967.
- 30) 山本吉蔵, 岸本英彰 : Bone mineral analyzer による骨塩定量. *整形外科MOOK* **34** : 36, 1984.
- 31) 江口正雄, 塩田悦仁 : 老人性骨粗鬆症の臨床. *整形外科MOOK* **34** : 142, 1984.
- 32) 福田 稔, 広田正樹 : 胃切除後の骨障害に対する治療. *日消外会誌*. **15** : 1513, 1982.
- 33) **Baird, M. and Oleesky, S.** : Osteomalasia following gastric surgery. *Gastroenterology* **33** : 284, 1957.
- 34) **Nicolaou, A., Alevizaki, C. C. and Philokyprou, G.** : Intestinal calcium absorption after partial gastrectomy. *Am. J. Gastroenterol.* **62** : 516, 1974.
- 35) **Skála, I. and Mašek, J.** : The role of the stomach in nutrition. *Bibliothca Nutr. Dieta* **22** : 17, 1975.
- 36) 宮尾益英 : カルシウムの腸管吸収. *小児科臨床* **18** : 961, 1965.
- 37) **Duncombe, V. M. and Reeve, J.** : Calcium homeostasis indigestive disorders. *Clin. Gastroenterol.* **10** : 653, 1981.
- 38) **Scott, G. B., Williams, M. J. and Clark, C.G.** : Comparison of jejunal mucosa in postgastrectomy states, idiopathic steatorrhea, and controls using the dissecting microscope and conventional histological methods. *Gut* **5** : 553, 1964.
- 39) 為我井芳郎 : 胃切除術後消化吸収障害の病態—特に小腸粘膜の形態学的, 酵素組織化学的観察について. *日消誌*. **87** : 39, 1990.
- 40) 渡部洋三 : 外科医のための生理学, 胃—消化吸収の生理. *臨外*. **30** : 581, 1975.
- 41) 金子靖征 : 各種胃切除術における術後消化吸収機能の検討. *日消誌*. **68** : 940, 1981.
- 42) **Kelly, K. A.** : Gastric motility after gastric surgery. *日消外会誌*. **11** : 600, 1978.
- 43) 青木洋三, 植阪和修, 島田浩介, 上田耕臣, 川嶋寛昭, 勝見正治 : 胃切除後の postcibal asynchronism. *外科治療* **56** : 59, 1987.
- 44) 白鳥常男, 桑田博文, 村田省吾, 森本洋一, 岡田二郎, 金泉年郁, 康 謙三 : 幽門保存胃切除術の機能的予後. *外科診療* **22** : 1637, 1980.
- 45) 白鳥常男, 中谷勝紀 : 幽門保存胃全摘除有茎空腸

移植術. 外科治療 51:727, 1984.

- 46) 松本俊夫, 尾形悦郎: 血清カルシウム濃度の調節系. *Medicina* 25:1482, 1988.
- 47) 藤田拓男: カルシウム代謝と活性型ビタミンD. 中外製薬, 1986.
- 48) 山口晃弘, 蜂須賀喜多男, 近藤 哲, 堀 明洋, 広瀬省吾, 山田育男, 深田伸二, 宮地正彦, 碓永章彦, 渡辺英世: 臍頭十二指腸切除術後のカルシウム代謝異常一とくに胃切除術後との比較検討. *外科* 46:182, 1984.
- 49) 小沢邦寿, 島津久明, 小堀鷗一郎: 胃切除後患者の
- 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*. 19:205, 1986.
- 50) 川上泰正: 胃切除後骨障害の検討. *日消外会誌*. 20:2286, 1987.
- 51) 福本泰明, 市原紀久雄, 垂井清一郎, 清野佳紀: 消化管切除後の低リン血症初発現機序—ビタミンDとの関連について. *薬理と治療* 11:545, 1983.
- 52) Williams, J. A.: Effect of gastrointestinal surgery on blood formation and bone metabolism. *Brit. J. Surg.* 51:125, 1964.