

## 胃癌に対する胃切除術が術後骨代謝と骨粗鬆症発症に及ぼす影響の検討

瀬川武紀, 肥田圭介, 天野 怜,  
西成 悠, 千葉丈広, 佐々木章

岩手医科大学医学部, 外科学講座

(Received on January 23, 2017 & Accepted on February 14, 2017)

### 要旨

胃切除術後の骨代謝障害は生活の質に影響し, 生命予後にも関連する合併症である. 今回, 胃切除が骨代謝に及ぼす影響とその関連因子を解明するため, 胃切除術を施行した胃癌患者を対象とし, 骨粗鬆症有病率を検討する後方視研究 (n=200), 術前後の骨密度変化と骨粗鬆症発症率を検討する前方視研究 (n=118) を行った. Dual-energy X-ray absorptiometry 法による腰椎・大腿骨頸部骨密度測定, tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP5b) を含む血液生化学検査, CT を用いた骨格筋肉量測定を施行した. 後方視研究では骨粗鬆症を 29.5% に認め, 女性

( $p<0.001$ ), 70 歳以上 ( $p=0.001$ ), TRACP5b 基準値以上 ( $p=0.018$ ) において有意に高かった. 前方視研究では, 術後骨粗鬆症の発症を 5.0% に認め, 女性 ( $p=0.005$ ), 術後化学療法 ( $p=0.006$ ) で有意に高く, 骨密度は体重減少率 10% 以下 ( $p=0.042$ ), 術後化学療法 ( $p<0.001$ ), TRACP5b 基準値以上 ( $p<0.001$ ) で有意に減少する傾向を認めた. 胃切除術後は骨粗鬆症発症のリスクが高く, 危険因子として女性, 70 歳以上, 体重減少, 化学療法が挙げられ, 術後十分な注意と早期の治療介入が必要と考えられた.

**Key words :** osteoporosis, gastric cancer, gastrectomy, bone mineral density, sarcopenia

### I. 緒 言

胃切除術後患者の合併症の一つとして, 骨代謝障害は以前から注目されており, 過去にいくつかの先行研究がなされている<sup>1-10)</sup>. 胃切除後患者において術後 1 年の骨密度は術前と比較し減少し<sup>9)</sup>, 健常人と比較しても有意に骨密度が減少しているといった報告がある<sup>2)</sup>. しかし, これまでの報告は対象となる症例数が少なく, さらに胃切除術後の前方視的な研究はなされておらず, その実状について不明な点も多い. 一方, 本邦における骨粗鬆症患者は 1,280 万人と

推定されているが, 実際の治療介入率はそのうちの 20 ~ 30% と言われている<sup>11)</sup>. 骨粗鬆症の罹患により, 脆弱性骨折 (椎体, 大腿骨等の部位) の発生リスクが高まることは広く知られており, 特に大腿骨近位部骨折を起こした場合の Activities of Daily Living (ADL), Quality of Life (QOL) の低下は著しく, 生命予後にも関連するとされている<sup>12)</sup>.

胃癌の生存率は 1960 年代から 1990 年代にかけて検診の普及による早期発見, 手術手技の確立並びに化学療法の進歩により飛躍的に向上した<sup>13)</sup>. 近年胃癌患者の高齢化が進行し, 胃切除後患者の術後 QOL の改善がより重要となり, 胃癌に対する胃切除術後骨代謝障害の実態

Corresponding author: Takenori Segawa  
t.segawa23@gmail.com

の解明は早急に解決すべき課題と考えられる。

そこで今回, 胃癌患者を対象として胃切除関連因子と術後骨代謝障害との関連を明らかにするため後方視ならびに前方視的検討を行い, 胃癌に対する胃切除術が術後骨代謝障害および骨粗鬆症に及ぼす影響とその要因につき解析を行った。

## II. 研究対象および方法

### 1. 対象

岩手医科大学外科において2001年8月から2015年9月に胃癌の診断で胃切除術が施行された患者318例を対象とした。主要臓器に重篤な合併症を有する症例, ステロイド, ホルモン剤の投与既往を有する症例, 骨粗鬆症の診断ですでに治療介入されている症例18例は除外した。

本研究はヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施され, 岩手医科大学倫理委員会の承認のうえ施行された。また, University Hospital Medical Information Network Clinical Trial Registry (UMIN-CTR) に登録済みである (Number 000023957, 000023958)。

### 2. 方法

本研究では, 胃切除術がすでに施行された症例における骨粗鬆症有病率と各臨床的因子との関連を検討する後方視研究と, 胃切除術を施行し術後骨密度値の推移と骨粗鬆症発生状況を調査する前方視研究に分け, 各々検討を行った。

#### 1) 骨密度測定

骨密度の測定はDiscovery A (HOLOGIC社, Marlborough, MA, USA) を用いて, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 法により腰椎 (L1-4) および左右の大腿骨近位部における骨密度測定を行った。骨粗鬆症の診断は, World Health Organization (WHO) 骨粗鬆症診断基準に従い<sup>14)</sup>, 若年成人の平均値の-2.5SD以下 (T-score  $\leq$  -2.5) を骨粗鬆症と診

断した。

#### 2) 血液検査

カルシウム, リン, アルブミン, ヘモグロビン, 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ [Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP5b)] を骨密度測定と同時期に測定した。TRACP5bはenzyme immunoassay (EIA) 法により測定し, 男性基準値上限を590 mU/dl, 閉経前女性基準値上限を420 mU/dl, 閉経後女性基準値上限を760 mU/dlとした。

#### 3) 骨格筋面積

前方視研究において術後筋肉量推移の指標として, 術前, 術後1年に撮像したCT画像 [64列マルチスライスCT (東芝メディカルシステムズ製 Aquilion Advance, 太田原, 栃木)] を用いて, digital imaging and communication in medicine (DICOM) 形式で Osirix MD 7.5.1 に取り込み, 腸骨最頭側レベルの水平断像で大腰筋, 腹直筋, 腹斜筋, 脊柱起立筋の輪郭を region of interest: ROI としてトレースし面積の測定を行った。測定した面積を身長<sup>2</sup>で除した値を, 骨格筋量指標 skeletal muscle index (SMI) ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) とした。さらに, Prado らの診断基準に基づき<sup>15)</sup>, SMIが男性で  $52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  以下, 女性で  $38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  以下の症例をサルコペニアと定義した。

#### 3. 統計学的検討

統計学的検討は, 統計ソフト JMP 12.0.1 を使用して行った。質的変数, 量的変数の比較は Wilcoxon 検定,  $\chi^2$  検定, Fisher の正確確率検定を用いて, 多変量解析はロジスティック回帰分析を行い,  $p < 0.05$  をもって有意差ありとした。

## III. 結 果

### 1. 後方視研究

#### 1) 患者背景

対象患者は男性132例, 女性68例, 計200例。年齢  $69.6 \pm 10.4$  歳 (平均  $\pm$  SD), 術前化学療法施行例は16例, 術後補助化学療法施行例は

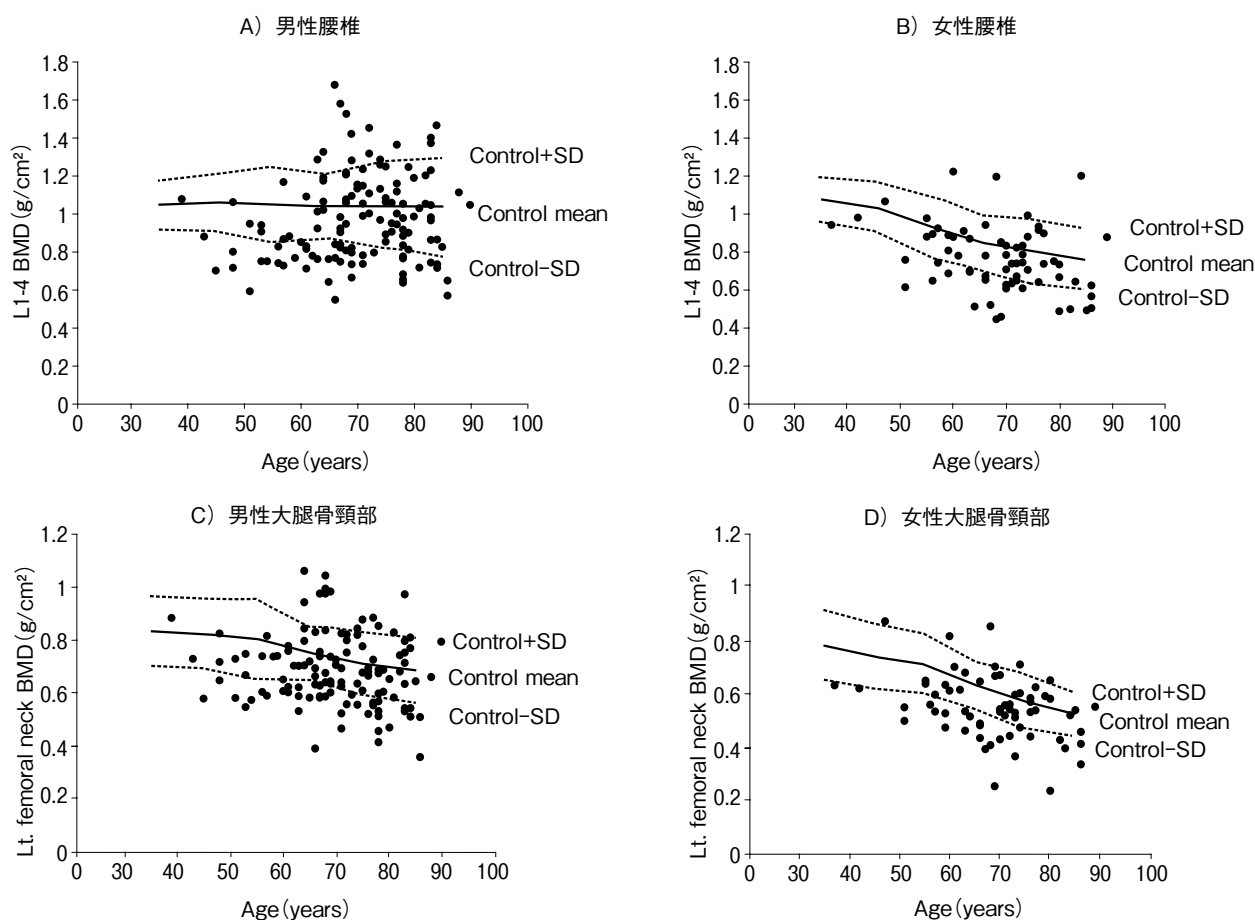


図1. 年齢別 BMD の分布

表1. 患者背景 (後方視研究)

Variable	n	%
Sex		
Male	132	66.0
Female	68	34.0
Neo adjuvant chemotherapy	16	8.0
Adjuvant chemotherapy	47	23.5
pStage		
I	132	66.0
II	38	19.0
III	17	8.5
IV	10	5.0
Type of gastrectomy		
TG	59	29.5
DG	112	56.0
PG	11	5.5
PPG	18	9.0

TG: Total gastrectomy, DG: Distal gastrectomy, PG: Proximal gastrectomy, PPG: Pylorus preserving gastrectomy

47例. 術式別では胃全摘術59例, 幽門側胃切除術112例, 噴門側胃切除術11例, 幽門保存胃切除術18例, 術後観察期間は $36.6 \pm 22.8$ か月であった(表1).

## 2) 骨密度値の分布

性別, 年齢別の各ポイントにおける腰椎・大腿骨頸部骨密度 bone mineral density (BMD) 値 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) を示す(図1A-D). 図内に本邦一般成人のBMD平均値 $\pm$ SDを併記した<sup>16)</sup>. 今回の検討では男性で腰椎平均BMD値は $0.973 \text{ g}/\text{cm}^2$ , 平均値-SD以下の症例を49例(37.1%)に認めた. 女性では腰椎平均BMD値は $0.761 \text{ g}/\text{cm}^2$ , 一般成人の平均値-SD以下の症例を21例(30.8%)に認めた. 一方, 男性で大腿骨頸部平均BMD値は $0.683 \text{ g}/\text{cm}^2$ , 平均値-SD以下の症例を46例(34.8%)に認めた. 女性では大腿骨

表 2. 骨粗鬆症有病率に関する単変量解析

Variable	Osteoporosis		Odds ratio	p-value
	(+)	(-)		
Sex (n)				
Male	18	114	9.98	<0.001
Female	41	26		
Age (n)				
70 years $\leq$	40	64	2.50	0.004
<70 years	19	76		
Postoperative periods (n)				
36 months $\leq$	26	64	0.93	0.83
<36 months	33	76		
Body weight loss (n)				
-10%<	20	64	1.68	0.10
$\leq$ -10%	38	72		
Type of gastrectomy (n)				
Total	20	39	1.32	0.39
Partial	39	101		
Neo adjuvant chemotherapy (n)				
(+)	5	11	1.08	0.54
(-)	54	129		
Adjuvant chemotherapy (n)				
(+)	14	33	1.00	0.55
(-)	45	107		
Albumin (n)				
4 g/dl $\leq$	46	124	2.19	0.052
<4 g/dl	13	16		
Hemoglobin (n)				
12 g/dl $\leq$	34	111	2.91	0.001
<12 g/dl	25	28		
TRACP5b (n)				
upper limit* $\leq$	31	44	2.48	0.004
<upper limit*	25	88		

Type of gastrectomy; Total: total gastrectomy, Partial: distal gastrectomy, proximal gastrectomy, pylorus preserving gastrectomy

\*Male 590 mU/dl, premenopausal female 420 mU/dl, postmenopausal female 760 mU/dl

平均 BMD 値は  $0.552 \text{ g/cm}^2$ , 一般成人の平均値 -SD 以下の症例を 28 例 (41.1%) に認めた.

3) 骨粗鬆症有病率及び各臨床的因子との関連  
骨粗鬆症を男性 18 例 (13.6%), 女性 41 例 (60.2%) の計 59 例 (29.5%) に認めた. 性別・部位別の骨粗鬆症有病率は, 男性腰椎 6.8%, 男性大腿骨頸部 9.0%, 女性腰椎 54.4%, 女性大腿骨頸部 33.3% であった. 骨粗鬆症有病率と各臨床的因子との関連性を単変量解析に

て検討したところ, 女性 ( $p < 0.001$ ), 年齢 70 歳以上 ( $p = 0.004$ ),  $\text{Hb} < 12 \text{ g/dl}$  ( $p = 0.001$ ), TRACP5b 基準値上限以上 ( $p = 0.004$ ) で有意に高い傾向を認めた (表 2). 血清カルシウム値はほぼ全ての症例で基準範囲内であった. 上記 4 因子のうち, 貧血は女性と有意に関連する因子であるため ( $p < 0.001$ ), 独立した因子である女性, 年齢 70 歳以上, TRACP5b 基準値上限以上の 3 因子に関し, 多変量解析で検

表3. 骨粗鬆症有病率に関する多変量解析

Variable	Odds ratio [95% CI]	p-value
Female	11.09 [5.21 ~ 25.18]	<0.001
Age $\geq$ 70 years	3.43 [1.56 ~ 8.04]	0.001
TRACP5b upper limit* $\leq$	2.46 [1.16 ~ 5.33]	0.018

\* Male 590 mU/dl, premenopausal female 420 mU/dl, postmenopausal female 760 mU/dl

表4. 患者背景 (前方視研究)

Variable	n	%
Sex		
Male	83	70.3
Female	35	29.6
Preoperative osteoporosis	19	16.1
Men	4	4.8
Women	15	42.8
Neo adjuvant chemotherapy	9	7.6
Adjuvant chemotherapy	24	20.3
pStage		
I	85	72.0
II	12	10.1
III	17	14.4
IV	3	2.5
Type of gastrectomy		
TG	26	22.0
DG	77	65.2
PG	9	7.6
PPG	6	5.0

表5. 骨粗鬆症発症率 (術前骨粗鬆症除外)

Variable	n	%
Postoperative osteoporosis	5 / 99	5.0
Male	1 / 79	1.2
Female	4 / 20	20.0

存胃切除術6例であった。術前の骨密度測定において19例(16.1%)に骨粗鬆症を認め、その内訳は男性4例(4.8%)、女性15例(42.8%)であった(表4)。

## 2) 骨粗鬆症発症率及び各臨床的因子との関連

術前骨粗鬆症症例19例を除外した99例のうち、術後新たな骨粗鬆症発症を5例(5.0%)、男性1例(1.2%)、女性4例(20.0%)に認めた(表5)。また、術前骨粗鬆症を含む全118例における術後1年での骨粗鬆症症例は男性5例(6.0%)、女性19例(54.2%)、計24例(20.3%)であった。術後骨粗鬆症発症率と各臨床的因子との関連性を単変量解析にて検討したところ、女性( $p=0.005$ )、術後化学療法施行例( $p=0.006$ )において発症率が有意に高く(表6)、オッズ比[95%信頼区間]はそれぞれ19.5[2.04~186.19]、18.11[1.90~172.47]であった。血清カルシウム値はほぼ全ての症例で基準範囲内であり、明らかな傾向は認めなかった。

## 3) 術後 TRACP5b の推移

男性における術前、術後6ヵ月、術後1年のTRACP5bは、術後6ヵ月において有意に増加( $p<0.001$ )し、術後1年においても有意差を認めていた( $p<0.001$ )(図2A)。同様の傾向は女性でも認められ、術後6ヵ月において有

討したところ、女性( $p<0.001$ )、年齢70歳以上( $p=0.001$ )、TRACP5b基準値上限以上( $p=0.018$ )と全ての因子で有意差を認め、それぞれのオッズ比[95%信頼区間]は11.96[5.21~25.18]、3.47[1.65~7.75]、2.46[1.16~5.33]であった(表3)。

## 2. 前方視研究

### 1) 患者背景

対象患者は男性83例、女性35例、計118例。年齢 $68.28 \pm 9.98$ 歳(平均 $\pm$ SD)、術前化学療法を9例、術後補助化学療法を24例に施行していた。術式別では胃全摘術26例、幽門側胃切除術77例、噴門側胃切除術9例、幽門保

表 6. 骨粗鬆症発症率に関する単変量解析

Variable	Osteoporosis		Odds ratio	p-value
	(+)	(-)		
Sex (n)				
Male	1	78	19.5	0.005
Female	4	16		
Age (n)				
70 years $\leq$	0	53	-	0.079
<70 years	5	60		
Body weight loss (n)				
-10%<	2	51	1.37	0.78
$\leq$ -10%	3	62		
Type of gastrectomy (n)				
Total	2	24	2.46	0.30
Partial	3	89		
Neo adjuvant chemotherapy (n)				
(+)	1	8	2.68	0.38
(-)	4	86		
Adjuvant chemotherapy (n)				
(+)	4	17	18.11	0.006
(-)	1	77		
Albumin (n)				
4 g/dl $\leq$	5	89	-	0.58
<4 g/dl	0	23		
Hemoglobin (n)				
12 g/dl $\leq$	2	68	2.60	0.27
<12 g/dl	3	44		
%Change of SMI* (n)				
-10%<	2	54	2.45	0.29
$\leq$ -10%	3	33		
Sarcopenia (n)				
(+)	5	75	-	0.48
(-)	0	12		
TRACP5b (n)				
upper limit* <sup>2</sup> $\leq$	1	40	0.42	0.90
<upper limit* <sup>2</sup>	3	51		

\*SMI: skeletal muscle index ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ )\*<sup>2</sup> Male 590 mU/dl, premenopausal female 420 mU/dl, postmenopausal female 760 mU/dl

意に増加 ( $p=0.016$ ) し, 術後1年においても有意差を認めていた ( $p=0.008$ ) (図 2B).

#### 4) 術後骨密度変化率及び各臨床的因子との関連

腰椎 BMD 値は, 男性術前  $1.06 \pm 0.19 \text{ g/cm}^2$  に対し, 術後1年  $1.02 \pm 0.20 \text{ g/cm}^2$  であった (図 3A). 男性腰椎 BMD 減少率は平

均-3.5% であり, 術前後で5%以上 BMD 値が低下した症例を 27 例 (32.9%) に認めた. 女性では術前  $0.84 \pm 0.14 \text{ g/cm}^2$  に対し, 術後1年  $0.82 \pm 0.14 \text{ g/cm}^2$  であった (図 3B). 女性腰椎 BMD 減少率は平均 -2.8% であり, 術前後で5%以上 BMD 値が低下した症例を 9 例 (25.7%) に認めた. 男女を合わせた全 118 例

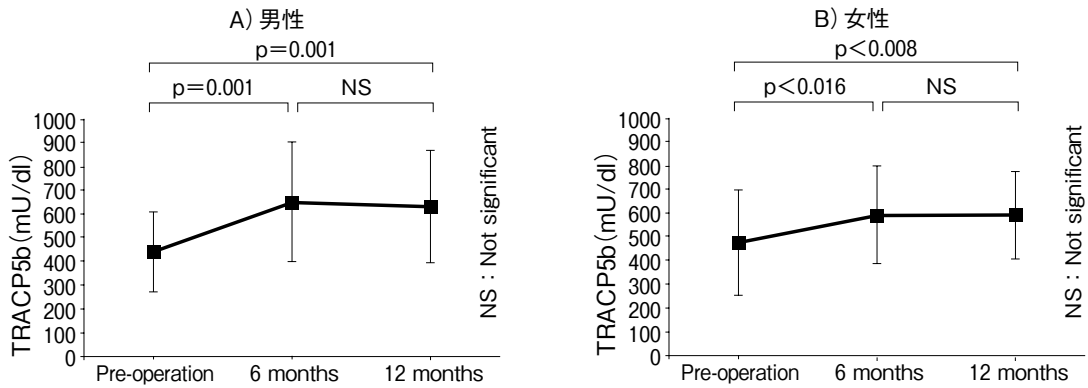


図2. TRACP5bの推移

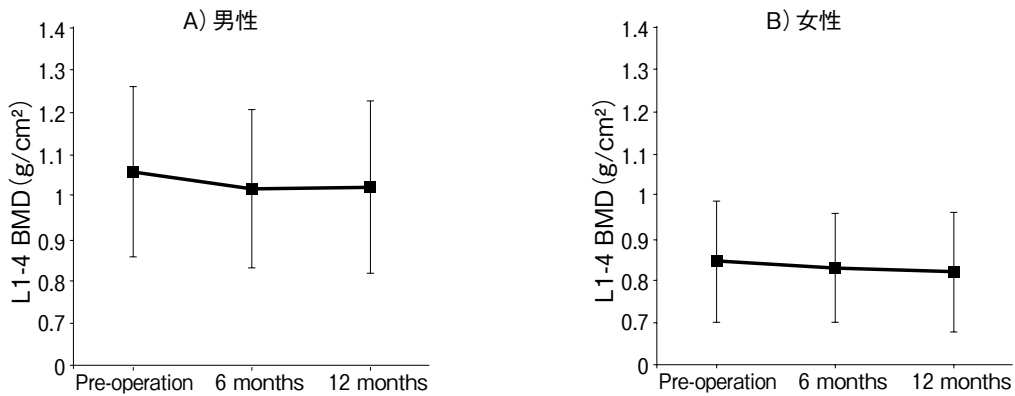


図3. 腰椎BMDの推移

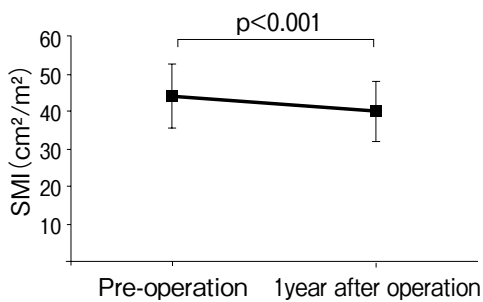


図4. SMIの推移

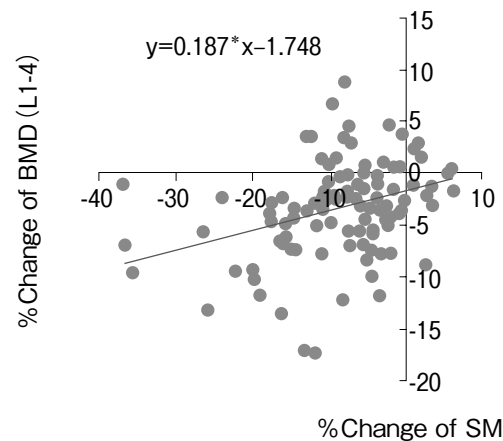


図5. 腰椎BMD変化率及びSMI変化率の回帰

では、術後1年におけるBMD変化率は、腰椎で平均-3.3%，左大腿骨頸部-3.4%，右大腿骨頸部-3.5%であった。術後1年におけるBMD変化率と各臨床的因子について単変量解析を行った結果、体重減少率10%以上

( $p=0.005$ )，術前化学療法施行例 ( $p=0.003$ )，術後化学療法施行例 ( $p=0.001$ )，SMI減少率10%以上 ( $p=0.021$ )，TRACP5b基準値上限以上 ( $p=0.001$ ) で有意にBMDの減少率が大きかった(表7)。上記5因子のうち、術前化学

表 7. 骨密度減少率に関する単変量解析

Variable	%Change of BMD		Odds ratio	p-value
	≤-5%	-5%<		
Sex (n)				
Male	18	55	0.70	0.43
Female	41	26		
Age (n)				
70 years ≤	40	36	0.78	0.35
<70 years	19	45		
Body weight loss (n)				
-10%<	26	43	3.39	0.005
≤-10%	33	38		
Neo adjuvant chemotherapy (n)				
(+)	20	2	9.53	0.003
(-)	38	79		
Adjuvant chemotherapy (n)				
(+)	20	10	4.51	0.001
(-)	39	71		
Albumin (n)				
4 g/dl ≤	5	68	2.49	0.051
<4 g/dl	54	12		
Hemoglobin (n)				
12 g/dl ≤	14	50	1.33	0.47
<12 g/dl	45	30		
%Change of SMI* (n)				
-10%<	46	50	2.60	0.021
≤-10%	13	23		
Sarcopenia (n)				
(+)	34	59	2.37	0.15
(-)	25	14		
TRACP5b (n)				
upper limit* ≤	31	22	4.07	0.001
<upper limit*	25	53		

\* Male 590 mU/dl, premenopausal female 420 mU/dl, postmenopausal female 760 mU/dl

表 8. 骨密度減少率に関する多変量解析

Variable	Odds ratio [95% CI]	p-value
Body weight loss ≤ -10%	2.64 [1.03 ~ 7.22]	0.042
Adjuvant chemotherapy (+)	6.49 [2.12 ~ 21.99]	<0.001
TRACP5b upper limit* ≤	4.95 [1.95 ~ 13.61]	<0.001

\* Male 590 mU/dl, premenopausal female 420 mU/dl, postmenopausal female 760 mU/dl



療法と術後化学療法 ( $p < 0.001$ ), SMI 減少率は体重減少率と有意に関連する因子であるため ( $p < 0.001$ ), 独立した因子である体重減少率, 術後化学療法, TRACP5b 基準値上限以上の 3 因子に関し多変量解析で検討したところ, 体重減少率-10% 以上 ( $p = 0.042$ ), 術後化学療法施行例 ( $p < 0.001$ ), TRACP5b 基準値上限以上 ( $p < 0.001$ ) と全ての因子で有意差を認め, それぞれのオッズ比[95%信頼区間]は 2.64 [1.03 ~ 7.22], 6.49 [2.12 ~ 21.99], 4.95 [1.95 ~ 13.61]であった(表 8).

#### 5) SMI 値の推移, サルコペニア発症率, SMI 変化率と BMD 変化率の相関

術後 1 年におけるサルコペニア合併症例は男性 81.9%, 女性 62.8%であった. また, SMI の術前平均値は  $44.1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , 術後 1 年における平均値は  $40.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  であり, 術後平均 -8.6% と有意な減少を認めた ( $p < 0.001$ ) (図 4). 術後 1 年における SMI 変化率と腰椎・大腿骨頸部 BMD 変化率の相関を検討したところ, 腰椎に有意な正の相関 ( $p < 0.001$ , 相関係数 = 0.338) を認めた (図 5).

## IV. 考 察

胃切除後骨粗鬆症の存在は以前から知られており, 胃切除後患者では健常人と比較し有意に骨密度の低下を認め<sup>2, 17)</sup>, 胃切除術後骨粗鬆症の有病率は約 40%, 部位別では腰椎 22% ~ 37%, 大腿骨頸部 10 ~ 61% と報告されている<sup>4, 6-8)</sup>. WHO による骨粗鬆症に関する報告でも, 胃切除後骨粗鬆症は二次性骨粗鬆症として分類されているが, その実態, 関連因子は未だ明らかではない. 近年, 胃切除後の骨代謝障害は胃癌患者の高齢化に伴い, 術後 ADL・QOL を左右する因子として重要性が認識されているが, これまでの報告は症例数が少なく後方視的検討が中心である. 本研究における後方視的検討の症例数は 200 例と胃切除後骨粗鬆症の有病率に関する先行研究の症例数 (11 ~ 139 例)<sup>4, 6-8)</sup>

と比較し十分に大きな症例数であり, さらに前方視研究の症例数は 118 例と胃切除後骨粗鬆症発症に関して十分な症例数であると考えられた.

本研究では胃切除後骨粗鬆症有病率は全体で 29.5%, 部位別で腰椎 23.1%, 左大腿骨頸部 17.6%, 右大腿骨頸部 18.1% であり, 過去の胃切除後骨粗鬆症有病率の報告とほぼ同様の結果であった<sup>4, 6-8)</sup>. さらに, 一般成人における性別部位別の骨粗鬆症有病率 (男性腰椎 3.4%, 男性大腿骨頸部 12.4%, 女性腰椎 19.2%, 女性大腿骨頸部 26.5%)<sup>16)</sup> と比較すると, 男性大腿骨頸部を除く各部位において胃切除後患者で有病率が高く, 特に腰椎においては男女ともに一般成人の約 2 倍の骨粗鬆症有病率であった.

骨粗鬆症有病率と各因子との関連を検討したところ, 高齢女性, TRACP5b 基準値以上で有意に有病率が高値であった. 高齢女性では骨粗鬆症有病率が高いことは過去に報告されており<sup>3, 7, 8)</sup>, 胃切除後患者においても原発性骨粗鬆症と同様の傾向を示していた. しかし, 本検討における 70 歳以上女性の骨粗鬆症有病率は腰椎 68.5%, 大腿骨頸部 42.8% であり, 本邦一般住民の高齢女性の有病率 (腰椎 29.8 ~ 43.8%, 大腿骨頸部 26.0 ~ 36.7%) に対し<sup>16)</sup>, 特に腰椎で有病率が高いことが明らかとなった. さらに, BMD が -4SD 以下の症例が 14.2% 含まれており, 高齢女性においても胃切除後患者でより重篤な骨代謝障害が存在することが明らかとなった.

胃切除後骨粗鬆症と骨代謝マーカーの関連については, これまでいくつかの報告がある<sup>9, 10)</sup>. Beak らは骨吸収マーカーとして用いられるコラーゲン分解産物である I 型コラーゲン C-テロペプチド pyridinoline crosslinked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) が術後早期に上昇し, その後術後 1 年の間に基準値範囲内まで緩やかに下降し, 骨形

成マーカーであるオステオカルシンは術後3か月から緩やかに上昇すると報告している<sup>9)</sup>。これは、胃切除後骨代謝障害が、術後早期に起こる骨吸収と骨形成の不調和を一因としていることを示唆するものである。しかし、ICTPは腎機能による影響を受けやすく、腎機能障害を併存し易い高齢者などにおいては、測定結果が不正確となることが問題点として指摘されている。そのため本研究では腎機能の影響を受けない骨吸収マーカーとして、骨吸収時に破骨細胞から放出される酵素であるTRACP5bに着目し検討を行った。TRACP5bは腎機能の影響が少ない他、破骨細胞に特異的であり、日内変動、食事の影響も少ないなどの点で有用なマーカーであるが、これまで胃切除後骨粗鬆症の発生とTRACP5bとの関連についての報告はない。今回、TRACP5bの上昇は後方視研究で胃切除後骨粗鬆症有病率と、前方視研究で骨密度変化率と有意に関連する因子であることが明らかになった。特に、前方視研究におけるTRACP5b値の推移は、術後6ヵ月後までに上昇した後も高値を維持しており、胃切除後比較的早期から骨吸収が促進され、一定期間経過後も骨吸収が継続することを示唆するものであった。

前方視研究における胃切除後の新たな骨粗鬆症発症率は全体で5.0%、男性では1.2%、女性20.0%であり、部位別には腰椎3.0%、大腿骨頸部4.0%であった。本邦一般住民では、成人男性の発症率は非常に低いため推定困難であるが、成人女性での3年間に及ぶ縦断研究における骨粗鬆症の累積発症率は腰椎0.76%、大腿骨頸部1.8%と報告されており<sup>18)</sup>、今回の検討では一般成人よりも胃切除後患者でより高い発症率を認めていた。

術後1年におけるBMD変化率は腰椎で平均-3.3%、左大腿骨頸部で-3.4%、右大腿骨頸部で-3.5%であり、術後減少する傾向を認めた。閉経後早期には、1年間に0.5~0.75%の骨

密度減少を示すと報告がなされているが<sup>21)</sup>、これらと比較し胃切除後患者では女性のみならず男性においてもBMD減少率が大きかった。

術後BMD値の推移と化学療法との関連では、術前・術後化学療法を施行した症例でBMDが有意に減少する傾向を認めた。Beakらは同様に、術後補助化学療法を施行した胃切除後患者において有意にBMDが減少率することを報告している<sup>9)</sup>。この要因として、今回の検討において施行された化学療法は、術前・術後いずれも5-FU製剤であるTS-1を含んでおり、さらに術前化学療法9例はいずれもシスプラチン併用、術後化学療法24例中1例にシスプラチンが併用されていた。ラットを用いた過去の研究では、5-FU製剤が投与早期に骨芽細胞と前骨芽細胞をアポトーシスに導くとの報告がある<sup>19)</sup>。また、シスプラチンが骨形成に与える影響について、シスプラチンの投与によるリモデリングでの破骨細胞の活性化と骨形成の遅延によって、骨形成と骨吸収のバランスが不均衡になるとの報告がある<sup>20)</sup>。以上より、化学療法を併用することにより、これらの要因が骨代謝に影響を及ぼし、より骨密度が減少した可能性が示唆された。

一方、担癌患者において、周術期合併症や予後とサルコペニアとの関連性が注目されている。サルコペニアとは、進行性及び全身性の骨格筋量・筋力の低下を特徴とし、QOLの低下や死などの有害な転帰を招く症候群として定義されている<sup>22)</sup>。サルコペニアは、加齢を原因とする一次性サルコペニア<sup>23)</sup>と、低栄養や疾患を原因とする二次性サルコペニア<sup>24)</sup>に分類され、本邦における65歳以上の有病率は男性8.2%、女性6.8%と報告されている<sup>25)</sup>。サルコペニアは高齢者においてADL低下や骨粗鬆症の危険因子であり<sup>26)</sup>、胃切除後患者では高齢に加え、異化亢進や食事量低下のためサルコペニアを合併している症例が多く存在していることが予想され、胃癌患者の予後との関連に

についても報告されている<sup>27)</sup>。また、胃切除後に体重減少を認めることは広く知られており、胃切除後骨粗鬆症に関する先行研究でも、BMIが低値である患者において骨粗鬆症を多く認めるとの報告がある<sup>8)</sup>。これまで体重減少を伴う胃切除後の栄養障害の結果として、骨量、筋肉量、脂肪量の関連を検討した報告は存在しない。今回、前方視研究において、サルコペニアの代理指標としてSMIを用いて検討を行った。胃全摘後1年においてSMIは6.2%、内蔵脂肪面積は65.8%減少すると報告されているが<sup>28)</sup>、今回の検討でも胃切除後1年においてSMIは術前と比較し8.6%の減少を認めた。さらに術後1年におけるSMI減少率と腰椎BMD変化率との間に有意な正の相関関係を認め、胃切除後の経口摂取量減少が骨格筋量と骨密度の低下を招いている可能性が示唆された。しかし、SMI減少率と大腿骨頸部BMD変化率の間には有意な相関は存在せず、またサルコペニア症例とSMI変化率は胃切除に関する臨床的因子と有意な関連を認めなかった。これらのことから、胃切除後骨代謝障害は胃切除後の経口摂取量減少に伴う栄養状態低下の影響のみだけではなく、胃切除によるカルシウム吸収低下による独自の機序の影響を受けている可能性が考えられた。すなわち、胃切除後は胃酸分泌の低下によりカルシウムのイオン化が障害されるとともに、脂肪の吸収障害により残胃内または腸管内遊離脂肪が増加しカルシウムがキレート化されることなどにより、カルシウムの吸収が阻害される。また、TRACP5bの結果からも前述の機序により不足したカルシウムを補充すべく、骨吸収が促進され骨軟化症を含めた骨代謝障害が引き起こされたと推察された。そのため、胃

切除後早期からの栄養指導におけるカルシウム摂取の励行やカルシウム製剤・ビタミンD製剤の投与が必要であると考えられた。また、本研究結果から胃切除後骨粗鬆症においては骨吸収が促進しており、骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネート製剤の併用などが有用であり<sup>29)</sup>、胃切除後骨代謝障害の予防あるいは進行を抑制することが重要と考えられた。

今回の研究において、胃切除後骨代謝障害は、胃癌患者においてより頻度の高い合併症であり、その発症ならびに骨密度減少率に関連する因子として女性、体重減少率、化学療法が明らかになった。胃癌に対する補助化学療法においては、5-FU製剤であるTS-1が最も頻用されているキードラッグであり、5-FUは骨形成を抑制する危険性があるため、胃切除後患者の中でも補助化学療法を必要とする症例では、術後骨粗鬆症発症に特に注意を要すると考えられた。よって、今回明らかとなった危険因子を有する症例では、骨密度及びTRACP5bの定期的な測定による骨代謝障害の早期発見ならびに、骨吸収抑制剤の予防的投与を含めた早期の治療介入が必要と考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究の御指導御協力を頂きました岩手医科大学放射線医学講座・江原 茂教授、同整形外科講座・土井田稔教授、安藤貴信講師に深く感謝申し上げます。

利益相反：著者には開示すべき利益相反はない。

## References

- 1) **Filipponi P, Gregorio F, Cristallini S, et al.:** Partial gastrectomy and mineral metabolism: effects on gastrin-calcitonin release. *Bone Miner* **11**, 199-208, 1990.
- 2) **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.
- 3) **Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, et al.:** A review of postgastrectomy bone disease. *J Gastroenterol Hepatol* **7**, 639-645, 1992.
- 4) **Liedman B, Bosaeus I, Mellstrom D, et al.:** Osteoporosis after total gastrectomy. Results of a prospective, clinical study. *Scand J Gastroenterol* **32**, 1090-1095, 1997.
- 5) **Tougaard L, Rickers H, Rodbro P, et al.:** Bone composition and vitamin D after Polya gastrectomy. *Acta Med Scand* **202**, 47-50, 1977.
- 6) **Schmiedl A, Schwille PO, Stuhler C, et al.:** Low bone mineral density after total gastrectomy in males: a preliminary report emphasizing the possible significance of urinary net acid excretion, serum gastrin and phosphorus. *Clin Chem Lab Med* **37**, 739-744, 1999.
- 7) **Adachi Y, Shiota E, Matsumata T, et al.:** Osteoporosis after gastrectomy: bone mineral density of lumbar spine assessed by dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* **66**, 119-122, 2000.
- 8) **Lim JS, Kim SB, Bang HY, et al.:** High prevalence of osteoporosis in patients with gastric adenocarcinoma following gastrectomy. *World J Gastroenterol* **13**, 6492-6497, 2007.
- 9) **Baek KH, Jeon HM, Lee SS, et al.:** Short-term changes in bone and mineral metabolism following gastrectomy in gastric cancer patients. *Bone* **42**, 61-67, 2008.
- 10) **Krupski W, Tatara MR, Bury P, et al.:** Negative effects of total gastrectomy on bone tissue metabolism and volumetric bone mineral density (vBMD) of lumbar spine in 1-year study in men. *Medicine (Baltimore)* **95**, e2817, 2016.
- 11) 細井孝之, 伊木雅之, 石橋英明, 他: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版 (骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編), 1版, ライフサイエンス出版, 東京, 2015.
- 12) **Suzuki T and Yoshida H:** Low bone mineral density at femoral neck is a predictor of increased mortality in elderly Japanese women. *Osteoporos Int* **21**, 71-79, 2010.
- 13) 荒井邦佳, 篠原 尚, 改元 香, 他: 胃外科のすべて (胃外科・術後障害研究会編), 1版, メジカルビュー社, 東京, 2014.
- 14) **Genant HK, Cooper C, Poor G, et al.:** Interim report and recommendations of the World Health Organization task-force for osteoporosis. *Osteoporos Int* **10**, 259-264, 1999.
- 15) **Prado CM, Lieffers JR, Mccargar LJ, et al.:** Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* **9**, 629-635, 2008.
- 16) **Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al.:** Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab* **27**, 620-628, 2009.
- 17) **Heiskanen JT, Kroger H, Paakkonen M, et al.:** Bone mineral metabolism after total gastrectomy. *Bone* **28**, 123-127, 2001.
- 18) **Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al.:** Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship--is osteoarthritis a predictor for osteoporosis or vice versa?: the Miyama study. *Osteoporos Int* **20**, 999-1008, 2009.
- 19) **Xian CJ, Cool JC, Pyragius T, et al.:** Damage and recovery of the bone growth mechanism in young rats following 5-fluorouracil acute chemotherapy. *J Cell Biochem* **99**, 1688-1704, 2006.
- 20) **Ehrhart N, Eurell JA, Tommasini M, et al.:** Effect of cisplatin on bone transport osteogenesis in dogs. *Am J Vet Res* **63**, 703-711, 2002.
- 21) The American College of Obstetricians and Gynecologists: Osteoporosis. *Obstet Gynecol* **104**, 66s-76s, 2004.
- 22) **Rosenberg IH:** Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* **127**, 990s-991s, 1997.
- 23) **Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al.:** Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* **147**, 755-763, 1998.
- 24) **Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, et al.:** Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia

- in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* **29**, 154-159, 2010.
- 25) **Yoshida D, Suzuki T, Shimada H, et al.:** Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int* **14** (Suppl 1), 46-51, 2014.
- 26) **Lloyd BD, Williamson DA, Singh NA, et al.:** Recurrent and injurious falls in the year following hip fracture: a prospective study of incidence and risk factors from the sarcopenia and hip fracture study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **64**, 599-609, 2009.
- 27) **Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, et al.:** Sarcopenia is an independent predictor of severe postoperative complications and long-term survival after radical gastrectomy for gastric cancer: analysis from a large-scale cohort. *Medicine (Baltimore)* **95**, e3164, 2016.
- 28) **Yamaoka Y, Fujitani K, Tsujinaka T, et al.:** Skeletal muscle loss after total gastrectomy, exacerbated by adjuvant chemotherapy. *Gastric Cancer* **18**, 382-389, 2015.
- 29) **Lim JS, Jin SH, Kim SB, et al.:** Effect of bisphosphonates on bone mineral density and fracture prevention in gastric cancer patients after gastrectomy. *J Clin Gastroenterol* **46**, 669-674, 2012.

## Bone metabolism in patients with gastric cancer following gastrectomy

Takenori SEGAWA, Keisuke KOEDA, Satoshi AMANO,  
Yutaka NISHIKORI, Takehiro CHIBA and Akira SASAKI

Department of Surgery, School of Medicine,  
Iwate Medical University, Morioka, Japan

*(Received on January 23, 2017 & Accepted on February 14, 2017)*

---

### Abstract

Osteoporosis after gastrectomy leads to poorer quality of life and is associated with a poor prognosis. We retrospectively investigated the prevalence of osteoporosis after gastrectomy in 200 patients with gastric cancer and prospectively evaluated the incidence and changes in bone mineral density (BMD) in 118 patients with gastric cancer. We measured BMD of the lumbar vertebrae and femoral neck by dual-energy X-ray absorptiometry and collected data on age, sex, body weight loss (BWL), tumor stage, operation type, history of chemotherapy, and laboratory data including tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP5b). The prevalence of osteoporosis was 29.5%. Female gender ( $p < 0.001$ ), age  $\geq 70$  years ( $p = 0.001$ ), and TRACP5b  $\geq$ upper

limit ( $p = 0.017$ ) showed significant correlation with osteoporosis. The incidence of osteoporosis at 1 year after surgery was 5.0%; female gender ( $p = 0.005$ ) and chemotherapy ( $p = 0.008$ ) correlated significantly with the presence of osteoporosis. BMD levels in the lumbar vertebrae were significantly decreased in patients with BWL  $\leq -10\%$  ( $p < 0.001$ ), chemotherapy ( $p = 0.030$ ), and TRACP5b  $\geq$ upper limit ( $p < 0.001$ ). These results suggest that patients have a high risk of osteoporosis after gastrectomy. Female gender, older age, marked BWL, and chemotherapy are risk factors for post-operative osteoporosis. Careful management and early therapeutic intervention is warranted for patients with these conditions.

---