授与番号　甲第1734号

論文内容の要旨

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
(Bone metabolism in patients with gastric cancer following gastrectomy)
(瀬川武紀，肥田圭介，天野怜，西成悠，千葉丈広，佐々木章)
(岩手医学雑誌　69巻，4号　平成29年10月掲載)

Ⅰ．研究目的

胃切除術後骨代謝障害は生活の質に影響するばかりでなく，生命予後にも関連する合併症のひとつである．過去にいくつかの先行研究がなされているものの，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．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．

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の解明は早急に解決すべき課題と考えられる．

本研究では，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について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．研究対象ならび方法

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を対象とした．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（200名）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（118名）に分け，各々検討を行った．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，若年成人の平均値の-2．5SD以下を骨粗鬆症と診断した．酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ [Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP5b)]を含む血液生化学検査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．また，前方視研究において，術前と術後1年にCTを用いた骨格筋面積を測定し，測定した面積を身長の2乗で除した値を，骨格筋量指標skeletal muscle index (SMI) (cm^2/m^2) とした．統計学的検討は，単変量解析は

Wilcoxon 検定，X^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．研究結果

1. 後方視研究における骨粗鬆症有病率は 29．5%であった．
2. 骨粗鬆症有病率は女性(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．
3. 前方視研究における術後骨粗鬆症発症率は 5.0%であった．
4. 骨粗鬆症発症率は女性（p=0.005），術後化学療法（p=0.006）で有意に高かった．
5. 前方視研究での術後 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．
6. 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）で有意に減少率が大きかった．
7. 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．

Ⅳ．結　　語

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．

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者
主査　教授　土井田　稔（整形外科学講座）
副査　教授　江原　　茂（放射線医学講座）
副査　講師　岩谷　　岳（外科学講座）

胃切除術後患者の合併症のひとつとして，骨代謝障害が注目されており，胃切除後患者においては，術後１年の骨密度は健常者と比較して有意に減少しているとする報告がある．一方，これまではまとまった症例数の報告は少なく，前方視研究の報告もなく，その病態は不明な点が多い．本研究は，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に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および骨粗鬆症に及ぼす影響とその要因につき解析した論文である．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）と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）を施行した．Dual-energy X-ray absorptiometry 法（DEXA 法）による腰椎・大腿骨頚部骨密度測定，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，70 歳以上，TRACP5b 基準値以上において有意に高く，前方視研究では，術後骨粗鬆症の発症を 5.0%に認め，女性，術後化学療法で有意に高いことを初めて示した論文である．

本論文は，胃切除術後は骨粗鬆症の発症のリスクが高く，その危険因子として女性，70 歳以上，体重減少，化学療法であることを示し，胃切除術患者の骨粗鬆症発症を予防するための早期治療必要性とその指標を示した有益な研究である．学位に値する論文である．

試験・試問の結果の要旨

術後経過年数と骨粗鬆症の発症率との関係，化学療法においてホルモン療法の影響や術後化学療法の期間との関係，胃切除術後の骨代謝の病態，胃切除患者に対する予防的な骨粗鬆症に対する治療方法とその適応などについて試問を行い，適切な回答を得た．学位に値する学識を有していると考える．また，学位論文の作成にあたって，剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した．

参考論文

1)　Intracorporeal reconstruction after laparoscopic pylorus-preserving gastrectomy for middle-third early gastric cancer: a hybrid technique using stapler and manual suturing（胃中３分の１の早期胃癌に対する腹鏡視下幽門温存胃切除術術後の体内再建：吻合器と徒手縫合を用いたハイブリッド技術）（肥田圭介，他 10 名と共著）
Langenbeck’s Archives of Surgery　401 巻（2016）：p397-402.
2)　キチンを利用した癌局所化学療法の試み（千葉丈広，他 10 名と共著）
癌と化学療法　42 巻，12 号（2015）：p1561-1563