

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 渥美 陽介

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻 外科治療学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 寺内 康夫

副査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 緒方 一博

副査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 稲葉 裕

博士の学位論文審査結果の要旨

Changes in bone metabolism after gastric cancer surgery in male patients: a prospective observational study

(男性胃癌患者における術後骨代謝異常：前向き観察研究)

これまでの研究で胃癌術後に代謝性骨障害が発生することが報告されてきているが、術前から骨密度を測定し前方視的に追跡調査を行った研究は少なく、骨密度低下の程度や発症時期が未だ明らかになっていないことが問題である。本論文では閉経の影響を除外するため女性症例は対象外とし、術後再発の可能性が少ない早期胃癌に対し手術の方針となった男性患者のみを対象とした。手術直前、術後1, 2年後の時点で二重X線吸収法(DEXA法)を用いて骨密度を測定し前方視的にデータを収集した。その結果、胃癌術後1年の時点で統計学的に有意な骨密度低下が発生し得ることが示され、胃癌術後において定期的な骨密度測定と、骨密度低下症例に対する治療介入が必要となる可能性が示された。

上記論文の研究内容説明に続き、以下のような質疑応答がなされた。

まず、稲葉副査から以下の質問があり、下記の回答がなされた。

1. 臨床的に術後の骨密度低下が及ぼす影響はあるのか。

術後に骨痛や骨折をきたす症例は少なくなく、その影響で術後補助化学療法が完遂できない事例も経験した。

2. 原発性骨粗鬆症は女性に多く、男性の骨粗鬆症による骨折は比較的少ないと考えるが、胃癌術後の骨折症例は男性の症例は多いのか。

本研究では骨折症例はなかった。実臨床では、骨折する症例は女性の方が多いと思われるが、男性においても骨折はごくまれな事象ではなく通常の原因製骨粗鬆症によって発生する頻度よりも高いのではないかという印象がある。

3. 今回の研究では骨代謝マーカーは計測されていないとのことだが、胃癌術後の骨代謝回転の異常についての知見はあるか。

過去には、症例数は少ないが骨代謝マーカーを計測した研究があり、胃癌術後は高回転型の骨粗鬆症が発生していたと報告されている。しかし長期に骨代謝回転の変化をフォローしたものはない。現在当教室関連施設である神奈川県立がんセンターにて、より症例数の多い前向き観察研究で骨密度および骨代謝マーカーを計測しており、骨代謝回転の異常についても新たな知見が得られるのではないかと考えている。

4. 今後は治療介入の対象となりうるハイリスク症例の囲い込みが重要となると思われ

るが、何か危険因子は同定されたか。

本研究のデータでは術前の低 BMI がリスク因子として同定された。しかし症例数が少なく多変量解析を行うことができなかつたので、より症例数の多い研究での統計解析が必要と考える。

5. 術後1年で大きく体重が減ったとのことだが、体重変化量と骨密度変化量の間には相関はあるのか。

今回の解析では有意な相関は認めなかつた。しかし、術後の食事摂取量低下と骨密度低下の間には密接な関係があると考えている。より症例数の大きな研究では多変量解析で独立リスク因子として残るのではないかと考える。

6. 最も骨密度が低下した症例はどの程度の変化率であったのか。また、何か特徴はあったか。

最大で14%の低下を認めた症例があつた。特にステロイド使用や喫煙歴など、原発性骨粗鬆症のリスクを持っていたわけではなかつた。今後、症例数をさらに集めてリスク解析を行う予定である。

7. 骨折は女性で多いと思われるが、今後女性も含めた術後骨障害の研究は予定されているか。

現在神奈川県立がんセンターで行われている観察研究では女性も含めた胃癌術後症例を対象として前向きに骨密度の計測を行っている。

次に、緒方副査 から以下の質問があり、下記の回答がなされた。

1. 骨密度低下の原因として、カルシウムやビタミンDだけでなく蛋白質の摂取量の低下も原因としてありうるか。

十分ありうると思われる。骨を形成する因子として蛋白質は非常に重要であるが、胃癌術後は脂肪を多く含む肉や魚は腹痛や下痢の原因となりうるので避けられることが多い。退院後栄養科外来で食事内容を聴取しているため、今後は術後のたんぱく質摂取量を調べることで骨密度低下との相関を調査することを検討している。

2. 骨密度低下の原因としてカルシウムの関与はありうるか。

ありうると思う。胃切除後には胃酸分泌量が低下しカルシウムのイオン化が妨げられること、吸収部位である十二指腸や上部小腸を食物が急速に通過すること、などからカルシウムの吸収障害がおきる。カルシウムは骨を形成する重要な因子であるので上記機序から骨密度の低下をきたすと考える。今回の研究では血清のカルシウム値や副甲状腺

ホルモン値は計測されていないが、現在神奈川県立がんセンターで行われている前向き
の観察研究ではそれらの値も計測されており新たな知見が得られると考えている。

最後に寺内主査から以下の質問があり、下記の回答がなされた。

1. 胃切除後の残胃内容物排出促進は骨密度低下にどのように寄与するのか.

幽門側胃切除や胃全摘の後に胃の貯留能が喪失されることにより、カルシウムやビタミン
D の吸収部位である十二指腸や上部小腸を食物が急速に通過するようになり吸収障害がお
きる。その結果、血清カルシウムの低下、副甲状腺ホルモン値の上昇が発生し、骨吸収が促
進され骨密度低下が発生すると考えられる。

2. 体重や筋肉量の変化と骨密度の変化との間には関係があるのか.

本研究の解析では体重変化量と骨密度変化量の間には相関は見いだせなかったが、術前
の低 BMI が術後骨密度低下のリスク因子として同定された。筋肉量は測定されていない
が今後の研究の課題とする予定である。

3. 術後の骨密度低下は胃に限って発生するものなのか.

胃切除以外では、卵巣摘出術後にも骨密度低下が発生することが知られている。卵巣を
摘出ことにより、骨形成を促進するエストロゲンの産生が低下することが原因と考えら
れている。

**4. 術後の食事摂取量の低下が骨密度低下に関与しているとの考察があったが、術後食
事摂取量の低下は術式から予測ができるものなのか.**

胃全摘は幽門側胃切除と比較し、より食事摂取量が低下することが知られているが本研
究では術式間で骨密度変化量に有意差は見いだせなかった。症例数が少なく、多変量解
析が行えなかったことが本研究の限界点の一つとして挙げられるが、現在進行中の、よ
り症例数の多い観察研究で術式と骨密度変化量との関係が明らかになる可能性はある。

5. 本研究の対象に術後補助化学療法を行った症例は含まれているのか.

術後補助化学療法による食事摂取量の低下や、進行癌の術後再発が骨代謝に与える影響
は大きいと予測されたため、本研究では除外し早期癌のみを対象としている。胃切除そ
のものが骨密度に与える影響を調査する研究デザインとした。

その他、いくつかの質問がなされたがいずれに対しても適切な回答がなされ、申請者
がこの領域において深く正確に理解していることが伺えた。また、本研究は学術的かつ
臨床的に高く評価できる内容である。以上より、本申請は博士（医学）の学位を授与す
るに値すると総合的に判断された。