

## 学位論文の要旨

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)

Yosuke Atsumi

渥美 陽介

Department of Surgery  
Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 外科治療学

(Doctoral Supervisor: Munetaka Masuda, professor)

( 指導教員：益田 宗孝 教授 )

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

【リンク先 URL】<https://link.springer.com/article/10.1007/s10120-018-0835-9>

【キーワード】胃癌，骨密度，DEXA 法

【背景】胃癌は本邦において死亡者数・罹患数ともに高い癌であり，2014 年の統計では悪性腫瘍での罹患率は 2 位(男性 1 位，女性 3 位)，2016 年の統計では死亡数は 3 位(男性 2 位，女性 4 位)である。早期に胃癌を発見することができれば手術治療により根治が期待でき，5 年生存率も 90%以上と報告されているが，胃切除施行後患者において食事量減少，胃内容物排泄促進，胃酸分泌低下が起こり，ビタミン D や Ca の吸収能が低下し，その結果二次的に副甲状腺ホルモンの血中濃度が上昇し，機能亢進による過剰な骨吸収の結果，骨密度低下や骨折といった骨障害が発生するということが知られており胃切除術後合併症の一つとして問題視されている。また，胃切除術後の骨障害はその発生時期や程度など明らかになっていない点も多く，未だ予防法や治療法が確立されていない。

【目的】胃癌手術前後の骨代謝の変化を前方視的に評価すべく本研究を立案した。

【方法】 2009 年 4 月～2015 年 3 月の間に早期胃癌の診断に対し手術の方針となった男性患者のうち，同意書が取得できた 39 名を対象とした。閉経の影響を除外するため女性症例は対象外とした。透析を要する腎疾患または重症肝疾患患者，ビスホスホネート製剤やその他骨粗鬆症治療薬を既に

内服している患者は除外した。また、再発、抗癌剤の影響を除外するため進行癌も対象外とした。

本研究は当院の倫理委員会で承認され(IRB number: B160201009)、すべての対象患者にインフォームドコンセントが行われた。治療開始直前、治療開始後 12、24 か月後の時点で二重 X 線吸収法 (dual-energy X-ray absorptiometry: DEXA 法)を用いて骨密度を測定した。血清アルカリフォスファターゼ(以下 ALP)、血清 25-ヒドロキシビタミン D(以下 25(OH)VD)、血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D(以下 1,25(OH)2VD)、血清エストラジオールの値を手術前と、手術後 3 か月ごとに 2 年間計測した。さらに体重や退院時摂取カロリーなどの臨床病理学的データも収集した。臨床病理学的用語は胃癌取り扱い規約 15 版に準じた。

**【結果】**平均年齢は  $67.2 \pm 10.1$  歳、術前平均 BMI は  $23.3 \pm 3.0$  kg/m<sup>2</sup> であった。全対象は Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 であり全身状態良好であった。施行された術式は幽門側胃切除 24 例、胃全摘 11 例、噴門側胃切除 3 例、胃局所切除 1 例であり、再建方法は Billroth-I 法 23 例、Roux-en-Y 法 12 例、食道残胃吻合 3 例であった。体重は術後 12 か月の時点で平均  $7.0 \pm 12.1$  kg、24 か月の時点で平均  $7.9 \pm 11.5$  kg 減少していた。術後 2 年間のフォロー中に胃癌の再発を認めた症例はいなかった。術前の骨密度や T スコア、血清ビタミン値などで術前に基準値から大きく逸脱している項目はなかった。骨密度は術前と比較し、術後 1 年の時点で有意に低下していた( $-0.036 \pm 0.033$  g/cm<sup>2</sup>,  $P < 0.001$ )。血清 ALP は術後 2 年の時点で有意な上昇を認めた( $+38.88 \pm 6.42$  IU/l,  $P = 0.013$ )。血清 25(OH)VD は術後 2 年の時点で有意な低下を認めた( $-4.88 \pm 6.42$  ng/ml,  $P < 0.001$ )が骨密度の変化量との相関は認めなかった。

血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 値は術後 2 年間ほぼ正常範囲内で推移していた。血清エストラジオールは術後 1 年の時点で有意な上昇を認めた(2.94±7.49 pg/ml)が骨密度の変化量との相関は認めなかった。術式間で骨密度変化量に有意差は認めなかった。術前の body mass index (以下 BMI)と術後骨密度変化量との間には統計学的に有意な正の相関関係を認めた(相関係数+0.37, P=0.025)。

**【考察】**本研究では胃癌の術後骨密度の変化について男性のみを対象として前向きにデータを集積し解析を行った。その結果として骨密度は胃癌術後 1 年の時点で統計学的に有意な低下を認めたことが示された。過去の観察横断研究では、Riggs らは健常男性の骨密度は 20 代から 80 代にかけて直線的に減少し、その割合は-0.0021g/cm<sup>2</sup>/年であったと報告しており(Riggs et al., 1981)、Kin らは本邦の健常男性の腰椎骨密度は 30 代から 70 代にかけて 10 年間で-5%という緩徐な割合で低下していた、と報告している(Kin et al., 1991)。これらの報告と比較すると本研究で示された術後 1 年の時点での骨密度減少(- 0.036 ± 0.033 g/cm<sup>2</sup>, - 4.03%)は非常に大きな変化であると考えられる。また本研究で術前の低 BMI と術後 1 年の時点での骨密度低下量との間に統計学的に有意な相関を認めた。WHO からの報告では原発性骨粗鬆症において骨密度低下のリスクの一つとして低体重が報告されている(Kanis et al., 2007)。その原因として骨密度強化に必要な負荷の不足や成長期の栄養摂取量不足などが挙げられているが、胃癌術後の骨密度低下においても原発性骨粗鬆症と同様に低 BMI が骨密度低下のリスク因子となる可能性が示唆された。

**【結語】**胃癌術後 1 年の時点で骨密度は大きく低下していた。また、術前の BMI は術後骨密度変化

と関連していた。

## 引用文献

Kanis, J. A., Oden, A., Johnell, O., Johansson, H., De Laet, C., Brown, J., Burckhardt, P., Cooper, C., Christiansen, C., Cummings, S., Eisman, J. A., Fujiwara, S., Gluer, C., Goltzman, D., Hans, D., Krieg, M. A., La Croix, A., McCloskey, E., Mellstrom, D., Melton, L. J., 3rd, Pols, H., Reeve, J., Sanders, K., Schott, A. M., Silman, A., Torgerson, D., van Staa, T., Watts, N. B. & Yoshimura, N. 2007. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*, 18(8), pp 1033-46.

Kin, K., Kushida, K., Yamazaki, K., Okamoto, S. & Inoue, T. 1991. Bone mineral density of the spine in normal Japanese subjects using dual-energy X-ray absorptiometry: effect of obesity and menopausal status. *Calcif Tissue Int*, 49(2), pp 101-6.

Riggs, B. L., Wahner, H. W., Dunn, W. L., Mazess, R. B., Offord, K. P. & Melton, L. J., 3rd 1981. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest*, 67(2), pp 328-35.

## 論文目録

### I 主論文

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

Yosuke Atsumi, Yasushi Rino, Hiroo Wada, Yuichi Kitani, Yukihiro Ozawa, Toru Aoyama, Takashi Oshima, Norio Yukawa, Takaki Yoshikawa, Munetaka Masuda: *Gastric Cancer* Vol. 22, Page 237-243, 2019

### II 副論文

なし

### III 参考論文

Aoyama, T., Katayama, Y., Murakawa, M., Atsumi, Y., Yamaoku, K., Kanazawa, A., Higuchi, A., Shiozawa, M., Kobayashi, S., Ueno, M., Morimoto, M., Yamamoto, N., Oshima, T., Yoshikawa, T., Rino, Y., Masuda, M. & Morinaga, S. 2015. Safety and feasibility of S-1 adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer in elderly patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 75(6), pp 1115-20

Aoyama, T., Kazama, K., Miyagi, Y., Murakawa, M., Yamaoku, K., Atsumi, Y., Shiozawa, M., Ueno, M., Morimoto, M., Oshima, T., Yukawa, N., Yoshikawa, T., Rino, Y., Masuda, M. & Morinaga, S. 2017. Predictive role of human equilibrative nucleoside transporter 1 in patients with pancreatic cancer treated by curative resection and gemcitabine-only adjuvant chemotherapy. *Oncol Lett*, 14(1), pp 599-606.

Aoyama, T., Kazama, K., Murakawa, M., Atsumi, Y., Shiozawa, M., Kobayashi, S., Ueno, M., Morimoto, M., Yukawa, N., Oshima, T., Yoshikawa, T., Rino, Y., Masuda, M. &

Morinaga, S. 2016. The Surgical Apgar Score Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Pancreatic Cancer Undergoing Pancreatoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemotherapy. *Anticancer Res*, 36(5), pp 2497-503.

Aoyama, T., Miyagi, Y., Murakawa, M., Yamaoku, K., Atsumi, Y., Shiozawa, M., Ueno, M., Morimoto, M., Oshima, T., Yukawa, N., Yoshikawa, T., Rino, Y., Masuda, M. & Morinaga, S. 2017. Clinical implications of ribonucleotide reductase subunit M1 in patients with pancreatic cancer who undergo curative resection followed by adjuvant chemotherapy with gemcitabine. *Oncol Lett*, 13(5), pp 3423-3430.

Atsumi, Y., Rino, Y., Sato, T., Cho, H., Yoshikawa, T., Yamamoto, N., Oshima, T., Yukawa, N., Shiozawa, M., Morinaga, S. & Masuda, M. 2016. Effectiveness of alendronate for bone disorder after gastrectomy for gastric cancer. *Asian J Surg*, 40(6), pp 470-4.

Atsumi, Y., Rino, Y., Wada, H., Kitani, Y., Ozawa, Y., Aoyama, T., Oshima, T., Yukawa, N., Yoshikawa, T. & Masuda, M. 2018. Changes in bone metabolism after gastric cancer surgery in male patients: a prospective observational study. *Gastric Cancer*, 22(1), pp 237-43.

Atsumi, Y., Tokunaga, S., Yasuda, S., Fushimi, K. & Masuda, M. 2013. Mitral valve surgery in a patient with dextrocardia and 180 degrees counter-clockwise rotated heart due to congenital agenesis of the right lung. *J Card Surg*, 28(6), pp 635-7.

Fujikawa, Y., Sato, T., Rino, Y., Uchiyama, M., Atsumi, Y., Kanazawa, A., Hayashi, T., Hasegawa, S., Tamagawa, H., Tsuchida, K., Yamamoto, N., Oshima, T., Yukawa, N., Yoshikawa, T. & Masuda, M. 2015. [A case of stage IV gastric cancer resected after chemotherapy with capecitabine plus cisplatin]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 42(2), pp 221-3.

Morinaga, S., Nakamura, Y., Atsumi, Y., Murakawa, M., Yamaoku, K., Aoyama, T., Kobayashi, S., Ueno, M., Morimoto, M., Yokose, T. & Miyagi, Y. 2016. Locked Nucleic Acid In Situ Hybridization Analysis of MicroRNA-21 Predicts Clinical Outcome in Patients After Resection for Pancreatic Cancer Treated with Adjuvant Gemcitabine Monotherapy. *Anticancer Res*, 36(3), pp 1083-8.

Murakawa, M., Aoyama, T., Miyagi, Y., Atsumi, Y., Kazama, K., Yamaoku, K., Kanazawa, A., Shiozawa, M., Kobayashi, S., Ueno, M., Morimoto, M., Yamamoto, N., Oshima, T.,

Yoshikawa, T., Rino, Y., Masuda, M. & Morinaga, S. 2017. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase expression in patients with pancreatic cancer who undergo curative resection with S-1 adjuvant chemotherapy. *Oncol Lett*, 14(2), pp 1505-1511.

Nemoto, H., Sato, T., Rino, Y., Uchiyama, M., Atsumi, Y., Hasegawa, S., Tamagawa, H., Oshima, T., Yukawa, N., Yoshikawa, T., Imada, T. & Masuda, M. 2013. [Curative resection of a case of advanced gastric cancer with peritoneal dissemination responding well to combination chemotherapy of docetaxel, cisplatin and S-1]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 40(9), pp 1221-4.

Rino, Y., Yukawa, N., Sato, T., Yamamoto, N., Tamagawa, H., Hasegawa, S., Hayashi, T., Atsumi, Y., Oshima, T., Yoshikawa, T., Masuda, M. & Imada, T. 2014. Vitamin E deficiency begins within 6 months after gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg*, 38(8), pp 2065-9.

Tokunaga, S., Yasuda, S., Atsumi, Y. & Masuda, M. 2012. An easy and useful exposure technique using a malleable ring for the distal anastomosis in total arch replacement. *Ann Thorac Surg*, 94(2), pp 666-7.