

論文内容の要旨

Effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in Japanese patients with severe obesity

(日本人高度肥満症患者における非アルコール性脂肪性肝炎と肝線維化に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の効果)

(二階春香, 石田和之, 梅邑晃, 馬場誠朗, 新田浩幸, 菅井有, 佐々木章)

(Obesity Surgery, 2020 年掲載予定)

I. 研究目的

近年, 世界中で肥満人口は増加傾向にあり, 社会的問題となっている. 日本では, 欧米に比べ高度肥満の割合は低いものの, ライフスタイルの変化により増加傾向にある. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) はわが国で最も頻度の高い肝疾患であり, 肥満発症リスク因子である. 肥満を伴う NAFLD は体重減少により改善することが知られているが, 内科治療では長期的に減量を維持することは困難である. Metabolic surgery (MS) は, 良好な減量成績が得られるとともに, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM), 脂質異常症や高血圧などの肥満関連健康障害も改善することが報告されている. NAFLD も同様に MS により改善するとの報告があるが, 肝組織学的所見を長期的に観察した報告は少ない. NAFLD の治療は減量とインスリン抵抗性の改善が主であり, 減量効果と糖尿病改善効果が示されている MS は, NAFLD の有効な治療手段となり得ると考えられる.

NAFLD は, 病態が進行することが稀な非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL) と肝硬変や肝細胞癌に進行することのある非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) からなり, NASH の予後規定因子としては肝線維化の重症度が重要である.

本研究では, 高度肥満症に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 (laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG) の NASH, 肝線維化に対する効果を評価するために, 臨床データと病理組織学的変化を経時的に検討した.

II. 研究対象ならび方法

2008 年 4 月から 2019 年 3 月までの期間に, 岩手医科大学附属病院で LSG を施行した高度肥満症 79 名 (男性 44 名, 女性 35 名) のうち, 術中肝生検を施行した患者 68 名を対象とした. 9 名は手術時に肝生検を施行せず, 2 名は術中肝生検で検体不適切のため評価不能であったため除外した. 術中肝生検では, NASH 43 名, NAFL 14 名, 正常肝 1 名の診断であった. その他に, 脂肪化は消失していたが線維化は残存し, 術前減量前は NASH

であったと推測された症例を 10 名認め、NASH とともに術後肝生検の適応とした。術後 6 か月、12 か月、24 か月に術後肝生検を施行した。

また、術中、術後 6 か月、12 か月と 24 か月の体重、BMI、HbA1c、血清インスリン、C ペプチド、HOMA-IR、フェリチン、4 型コラーゲン 7S、ヒアルロン酸、AST、ALT、CT により測定された肝容積・内臓脂肪量と L/S 比、病理組織学的所見では NASH activity score (NAS) と細胞周囲線維化スコアの変化について、前向きに登録されたデータベースから収集した。加えて、初診時データから算出した NAFIC score と FIB4 index、NAFLD fibrosis score (NFS) を使用して、術前の NASH 診断と肝線維化進展を評価した。

統計学的解析は、JMP® statistical software 14 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を使用して行った。患者背景の比較は、 χ^2 検定、Student's t test、Mann-Whitney U test で行われ、各パラメータの術前/術後の比較には、paired t test、Wilcoxon test を用いた。肝線維化改善の術前予測因子の検討には、単変量および多変量のロジスティック回帰分析を用いた。単変量解析で有意差を認めた因子について、多変量解析を施行した。p<0.05 を有意差ありとした。

III. 研究結果

術中肝生検では、NASH 43 名、NAFL 14 名、正常肝 1 名の診断であった。その他に、脂肪化は消失していたが、線維化は残存し、術前減量前は NASH であったと推測された患者を 10 名に認めた。術後 6 か月、12 か月と 24 か月の臨床・代謝パラメータについて NASH 群と非 NASH 群とで比較した。総体重減少率は、NASH 群で 26.4%、非 NASH 群で 31.4% と両群で良好な体重減少を認めた。両群において、代謝のパラメータも良好に改善し、特に NASH 患者では、CT による内臓脂肪量と肝容積と糖代謝パラメータと肝酵素は有意に低下した。しかし、肝線維化マーカーであるヒアルロン酸や 4 型コラーゲン 7S は改善を認めなかった。

次に、NASH の診断、および線維化進展例の術前予測スコアリングの検討を行った。NAFIC score において、カットオフ値を 2 点とした場合には、感度は 33.3%、特異度は 76.0%、陽性的中度は 70.0%、陰性的中度は 40.4%、正診率は 48.5%であった。FIB4 index においてカットオフ値を 2.67 とした場合には、感度は 16.6%、特異度は 94.8%、陽性的中度は 25.0%、陰性的中度は 91.6%、正診率は 87.5%であった。NFS の low cut off 値 (<-1.455)、high cut off 値 (>0.676) におけるそれぞれの感度は 83.3%、16.6%、特異度は 24.1%、81.0%、陽性的中度は 9.6%、8.3%、陰性的中度は 93.7%、90.3%、正診率は 29.4%、75.0%であった。また、中間値をとる患者が 62.5%存在した。

病理組織学的変化の検討では、術後 24 か月までに術中肝生検で NASH と診断された 29 名中 25 名 (86.2%) が改善し、術後肝生検で NASH の診断基準を満たさなかった。平均 NAS は、術中 3.40 ± 1.98 、術後 6 か月 1.4 ± 1.7 (p<0.001)、術後 12 か月 1.0 ± 1.2 (p<0.001)、術後 24 か月 0.8 ± 1.3 (p<0.001) と有意な改善を認めた。Steatosis, lobular inflammation, hepatocyte ballooning のそれぞれにおいても、術後 6 か月から有意な改善を認めた。肝細胞周囲線維化は、術中 1.62 ± 0.84 、術後 6 か月 1.50 ± 1.10 (p=0.069)、術後 12 か月 1.00 ± 1.00 (p<0.001)、術後 24 か月 0.78 ± 0.91 (p<0.001) と有意な改善を認めたが、脂肪化や炎症と比較すると改善に時間を要した。

肝細胞周囲線維化の改善における術前予測因子の検討では、単変量解析で初診時体重 (p=0.037)、HbA1c (p=0.037)、血清インスリン (p=0.036) で有意差を認めた。多変量解析

では HbA1c のみが独立した線維化改善の術前予測因子であった ($p=0.004$, odds 比 0.440, 95%CI 0.229-0.842).

IV. 結 語

日本人高度肥満患者における NAFLD の有病率は高かった。現時点では、日本人高度肥満症患者において非侵襲的なスコアリングシステムによる NASH の術前予測は困難であり、NASH の診断には肝生検が重要であると考えられる。本研究では、効果的な体重減少と代謝改善とともに、肝組織学的所見では脂肪化と炎症は術後早期に改善し、肝線維化はそれに続き改善することが示された。外科治療は長期的に高い減量効果が維持でき、内科治療と比較して NASH の予後規定因子である肝線維化の改善が期待できる。また、線維化改善予測因子として初診時の HbA1c が最も重要であったことから、T2DM に対しての効果が確立している LSG は NASH や肝線維化の予後を改善することが期待される。

患者の集積と長期成績の観察が重要であるが、LSG は NASH に対しても考慮される治療選択肢となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 滝川康裕（内科学講座：消化器内科肝臓分野）

副査 教授 石垣 泰（内科学講座：糖尿病・代謝・内分泌分野）

副査 教授 岩谷 岳（外科学講座）

近年、過栄養および肥満に起因する疾患（Metabolic syndrome: MS）の増加が世界的な健康問題となっている。脂肪性肝疾患（Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）はMSの肝における表現型とされ、一部が脂肪肝炎（Non-alcoholic steatohepatitis: NASH）から肝硬変や肝細胞癌に進展する。このため肝炎ウイルスに代わる重要な慢性肝疾患として注目を集めているが、未だに体重減量以外の有効な治療法が確立されていないのが現状である。本論文は、高度肥満患者に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術（LSG）のNAFLD改善効果を、病理組織学的、画像診断的、血液生化学的に検証した。その結果、高度肥満患者のNASH合併率が約80%と極めて高いこと、LSGが短期間で高率（86%）にNASHを解消させること、ただし肝線維化の改善がやや遅延することを明かにした。さらに、NASHの唯一の予後因子とされる肝線維化の改善に、術前のHbA1cが最も寄与することを示した。体重減量はNAFLDの根本治療と言われながらも一般的には実現困難とされている。本論文はLSGが短期間に確実に体重減量を実現するのみならず、NASHを極めて高率に治癒させることを科学的に証明し、その術前予測因子も明らかにした。学位に値する研究である。

試験・諮問の結果の要旨

肥満、インスリン抵抗性に基づく病態や合併症、人を対象とする医学研究の意義や研究デザインの仕方、研究結果の解析手法などについて諮問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考え。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ないことを確認した。

参考論文

- 1) 大腸癌における術中腹腔洗浄細胞診の有用性（二階 春香, 小山 基, 諸橋 一, 坂本 義之, 村田 暁彦, 袴田 健一）
日本臨床外科学会雑誌, 76 巻, 3 号 (2015) : p466-471.
- 2) Damage control surgery が有効であった腹部鈍的外傷による IIIb 型脾損傷の 1 例（二階 春香, 梅原 豊, 森田 隆幸）
日本臨床外科学会雑誌, 77 巻, 3 号 (2016) : p638-643.
- 3) 食道胃接合部癌術後再発に対し Ramucirumab + nab-Paclitaxel 療法施行中に胸部大動脈解離を発症した一例（二階 春香, 秋山 有史, 藤澤 良介, 遠藤 史隆, 馬場 誠朗, 肥田 圭介, 佐々木 章）
癌と化学療法, 47 巻, 6 号 (2020) 掲載予定.