

## 論文内容の要旨

Effects of changes in adipocyte hormones and visceral adipose tissue and the reduction of obesity-related comorbidities after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients with severe obesity

(日本人の病的肥満患者における腹腔鏡下スリーブ状胃切除術後の脂肪細胞ホルモンと内臓脂肪の変化と肥満関連合併症の改善について)

(梅邑晃, 佐々木章, 新田浩幸, 大塚幸喜, 須藤隆之, 若林剛)

(Endocrine Journal 61 巻, 4 号 平成 26 年月掲載 (予定))

### I. 研究目的

病的肥満症は、心血管疾患や 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus : T2DM), そして癌のリスクとなることが報告されている。減量手術は体重減少と肥満関連疾患の改善に貢献することが多くの研究で示されてきた。欧米における減量手術は laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) が主流であったが、2012 年には腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 (laparoscopic sleeve gastrectomy : LSG) が減量手術全体の 36% と台頭してきている。国内の減量手術の半数以上は LSG であるが、体重減少と肥満関連疾患の改善の面からみた日本人に対する LSG の有効性は十分に検討されているとは言えない。

また、病的肥満症において内臓脂肪 (visceral adipose tissue : VAT) は、アディポカインと呼ばれる脂肪細胞ホルモンを分泌することで T2DM をはじめとした肥満関連疾患を発症させることが知られている。よって、アディポカイン分泌の自律性を検証することは病的肥満症においても重要であると考えられる。血中アディポカインと患者の大網由来の脂肪細胞 (patient's omentum-derived adipocytes : PODA) のアディポカイン産生能を比較するとともに、病的肥満症患者に対する LSG の肥満関連疾患の改善効果について検討した。

### II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学外科学講座で 2008 年 8 月から 2013 年 11 月までに経験した 29 例の LSG 症例のうち 23 例 (以下 LSG 群), また非悪性疾患で腹部手術を施行した非肥満患者 23 例 (以下 control 群) に対して血中アディポカイン濃度を測定し、さらに PODA の培養液上清中のアディポカイン濃度を測定して比較検討した。LSG 群では、術前、術後 1 ヶ月、術後 6 ヶ月の時点での減量効果や肥満及び炎症パラメーターと肥満関連疾患の改善効果を検討した。

### III. 研究結果

1. LSG 群 23 例を control 群 23 例と患者背景について比較したところ、体格指数 (body mass index : BMI) が  $44.1 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$  と有意に高く ( $p < 0.001$ ), VAT ( $p < 0.001$ ) と皮下脂肪 (subcutaneous adipose tissue : SAT) も同様に control 群と比較して有意に高値であった。
2. 血中アディポカイン濃度を比較するとレプチン ( $p < 0.001$ ) と plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ( $p < 0.001$ ) は LSG 群で有意に高値であった。逆に、アディポネ

クチン濃度はLSG群で有意に低値であった ( $p < 0.001$ ). PODAの培養上清中濃度の測定では、レプチン ( $p < 0.001$ )、PAI-1 ( $p = 0.020$ ) 及び tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ( $p = 0.003$ ) はLSG群がcontrol群に比較して有意に高く、アディポネクチンは有意に低値であった ( $p < 0.001$ ).

3. VATと血中及びPODA培養上清中のレプチン濃度はLSG群とcontrol群で有意な分布差を示し ( $p < 0.001$ )、アディポネクチンでも同様に分布差を示した ( $p < 0.001$ ).
4. LSG群23例における減量効果は、術前と術後6ヵ月の比較では、体重 $-34.9\text{kg}$  ( $p < 0.001$ ), BMI $-12\text{ kg/m}^2$  ( $p < 0.001$ ), VAT $-135.5\text{cm}^2$  ( $p < 0.001$ ), SAT $245.9\text{cm}^2$  ( $p < 0.001$ ) と良好な成績であった. レプチン ( $p = 0.003$ ) と PAI-1 ( $p < 0.001$ ) は有意に減少し、アディポネクチンは上昇を認めた.
5. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD), 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea : OSA), 高血圧症, 高脂血症, T2DM 及び高尿酸血症は、それぞれ23例 (100%), 23例 (100%), 16例 (70%), 15例 (65%), 11例 (48%) 及び11例 (48%) に認めた. LSG術後6ヵ月のNAFLD, T2DM, 高脂血症及び高尿酸血症の100%, 高血圧症の91%, OSAの71%で治療改善効果を認めた.

#### IV. 結 語

今回の研究では、日本人の病的肥満症患者と非肥満患者における in vivo と in vitro のアディポカイン濃度を測定した. アディポカインの分泌量はVATに相関して分泌量が多くなり、それが肥満関連疾患の発症と悪化に寄与していると考えられた. また、LSGは日本人における術後6ヵ月後の減量効果と肥満関連疾患の改善効果を含めて結論付けると、VATの減少が病的肥満症の治療に不可欠であると考えられた.

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 中村 元行(内科学講座：心血管・腎・内分泌内科分野)

副査 教授 滝川 康裕(内科学講座：消化器内科肝臓分野)

副査 教授 岡林 均(心臓血管外科学講座)

本研究は病的肥満に対する外科治療法としての腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の効果を脂肪細胞ホルモンと内臓脂肪量の面から検討した研究である。対象例は 23 例であり、同数の非肥満例を対照とし、術前、術後 1 ヶ月、半年後と内臓脂肪量や各種血液指標などの計測も計画的になされており例数や研究デザインに問題はない。その結果、術後に内臓脂肪量が減少し、血中アデポネクチンが増加し、血中レプチンや炎症指標が改善し、動脈硬化促進因子が減少・改善することを明らかにした。また、糖尿病を合併した例においても耐糖能異常やインスリン抵抗性を改善することも示した。病的肥満者は糖尿病や虚血性心疾患に罹患しやすく、その要因と考えられているこれらの因子を同胃切除術後により改善させる事を示すことにより同術の臨床的有効性の一部を明らかにした意義ある研究である。学位に値する論文である。

## 試験・試問の結果の要旨

病的肥満に対する外科治療法の現状や今後の方向性などに関してや脂肪細胞ホルモンと病態との関連に関して試問し、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える。

## 参考文献

1) Laparoscopic splenectomy for the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura (血栓性血小板減少性紫斑病に対して腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した 1 例) (梅邑 晃, 他 5 名と共著). *Clinical Journal of Gastroenterology*, 6 巻, 6 号 (2013)

2) Pure laparoscopic posterior sectionectomy for liver metastasis resulting from choroidal malignant melanoma: a case report (脈絡膜悪性リンパ腫の肝転移に対して完全腹腔鏡下後区域切除術を施行した 1 例) (梅邑 晃, 他 5 名と共著). *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, 6 巻, 4 号 (2013)