

平成 30 年 9 月 5 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10065

研究課題名(和文) NASH合併高度肥満症に対する肥満外科手術後のインスリン抵抗性と肝組織学的変化

研究課題名(英文) Insulin resistance and hepatic histological changes after bariatric surgery for severe obesity with NASH

研究代表者

佐々木 章 (Sasaki, Akira)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：40275540

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術(LSG)の効果の評価することを目的とした。LSGを施行した74名中(平均BMI 43.1 kg/m²)、術中肝生検でNASH合併は51例(80%)と高率に認められた。LSG後1年において、平均超過体重減少率は57.0%、レプチン、HOMA-1R、内臓脂肪量、肝容積、平均NASの脂肪化、炎症細胞浸潤、肝細胞風船様変性は初診時に比較して有意に改善、Brunt分類による線維化も7例で寛解した。線維化を有する患者では、肝の脂肪沈着と風船様肝細胞が多く観察された。LSGは、肥満NASH患者に対して治療選択肢として考慮すべきである。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to evaluate the effect of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) on nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Seventy-four patients with severe obesity underwent LSG and concomitant intra-operative liver biopsies from 2008 to 2017. Fifty-one patients fulfilled criteria for NASH and 22 patients underwent repeat percutaneous liver biopsy at 1 year after LSG. Mean excess body weight loss at time of repeat biopsy was 57.0%. Mean NAFLD activity score was decreased from 4.7 to 0.2. At the second biopsy, steatosis resolved in 62%, lobular inflammation resolved in 39%, ballooning resolved in 69%, and fibrosis resolved in 39%. Significant differences were observed in the following variables pre- and post-LSG: HOMA-1R (6.3 vs 1.7), liver volume (2,265 vs 1,598 mL), and visceral adipose tissue (271 vs 148 cm²). Metabolic surgery-induced weight loss should be considered as a treatment of choice for NASH patients with severe obesity.

研究分野：消化器外科学、内分泌代謝外科学

キーワード：肥満症 非アルコール性脂肪性肝疾患 非アルコール性脂肪性肝炎 インスリン抵抗性 肥満外科手術

1. 研究開始当初の背景

わが国のBMI 値別の肥満人口の割合は、BMI 25 以上(24%)、30 以上(3%)、35 kg/m² 以上(0.5%)と報告され、欧米に比べ高度肥満は少ないが、WHO の専門グループは、肥満関連健康障害が発生する割合はアジア人種においてより高いと報告している¹⁾。わが国では、BMI 35kg/m² で肥満関連健康障害を有する内科治療無効の高度肥満症患者に対して、2014 年 4 月より腹腔鏡下スリーブ状胃切除術(LSG)が保険診療の適用となった。LSG は胃バイパス術のような吻合を必要としないので安全性は高く、減量効果は胃バイパス術に匹敵する²⁾。申請者らは、2008 年 6 月より高度肥満症 42 名に対して LSG を施行したが、良好な減量成績と肥満関連健康障害の改善を報告してきた³⁾。また、日本人に対する LSG は、胃バイパス術と同様に術後 GLP-1 値が上昇し、2 型糖尿病(T2DM)が高率に寛解する知見も得ている。アジア人種は他の人種よりも T2DM に対して GLP-1 の分泌を増やすペプチド分解酵素 4 阻害薬の効果が高いと報告されており⁴⁾、肥満外科手術後に分泌が低下している GLP-1 の持続的な上昇が期待できる LSG は T2DM の治療としての可能性を持っている。日本人に対する今後の T2DM の治療戦略を考える上でも、LSG の術後糖代謝改善のメカニズムを解析することは重要である。また、肥満を基盤に発症する非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は、わが国で最も頻度の高い肝疾患となり、その中で非アルコール性肝炎(NASH)は国内に 400 万人の患者がいると推測されている。NAFLD の 10-30%が肝硬変に進行し、肝癌の発症を増加させる。NASH の有病率は、BMI 30 kg/m² 以上で 25%、40 kg/m² 以上で 70%と報告され、肥満度と NASH の頻度は相関している。当院では、肥満合併 T2DM 20 名に LSG を施行したが、NASH 合併は 10 名(50%)と高率であり、病態解明や治療法の確立が急務である。

2. 研究の目的

本研究は、高度肥満症患者に対してメタボリックサージェリーである LSG を施行し、術中肝生検で NASH と診断された患者に対して、臨床・検査成績と超音波下肝生検による肝組織所見の変化を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

LSG の適応は、6 か月以上の内科治療で効果が得られない BMI 35kg/m² の患者で、糖尿病、高血圧症、脂質異常症のうち 1 つ以上を合併している高度肥満症で、十分なインフォームド・コンセント後に LSG を実施し、術後のインスリン抵抗性とインスリン標的臓器の変化、肝線維化の変化について病理組織学的に解析した。

研究項目は、1)NASH 患者の背景、2)LSG の減量成績、3) NASH 患者の血液検査・バイオマーカー値の推移、4)腹部 CT による内臓脂肪量

と肝容積の測定、5)肝生検による NAFLD Activity Score (NAS)の変化、6) Brunt 分類による肝線維化の変化について、LSG 前後で経時的に評価した。

腹部 CT による内臓脂肪量と肝容積の測定では、従来の腹部造影 CT による NAFLD の評価に加えて、腹部 CT 像を SYNAPSE VINCENT(富士フィルム)を用いて経時的に解析し、詳細に脂肪面積(総脂肪量内臓脂肪量/皮下脂肪量)と肝容積(全肝、左葉、右葉)を算出した。

NASH と診断された患者に対しては、術後 6・12 か月に超音波下肝生検を施行して肝生検スコアを比較する。検討項目は、脂肪化、肝実質の炎症、肝細胞の風船化、門脈域の炎症、Brunt 分類の staging とした。

4. 研究成果

(1)NASH 患者の背景

LSG の開始初期で肝生検を施行しなかった患者、肝生検を施行したが評価不能であった患者を除外して、66 例中 51 例(80%)に NASH の合併を認めた。初診時の平均年齢 44.9 歳(男性 26 例、女性 25 名)、体重 118.8 kg、BMI 43.6 kg/m²であった。NASH 患者では他の肥満関連健康障害の合併を高率に認めた(睡眠時無呼吸 98%、高血圧 84%、2 型糖尿病 75%、脂質異常症 69%)。

(2)LSG 後の減量成績

NASH 患者の超過体重減少率は、LSG 後 6 か月で 51.1%、1 年で 56.3%、2 年で 58.6%と良好な体重減少を認めた。

(3)NASH 患者の血液検査・バイオマーカー値の推移

AST/ALT、血小板数、LDL コレステロール、中性脂肪、血清インスリン、HOMA-IR 値は、術後 1 年に有意な低下を認めた(表 1)。また、酸化ストレスマーカーである MDA-LDL、レプチン値は有意な減少、アディポネクチン値は有意な増加を認めた(表 2)。

表 1 NASH 患者の血液検査所見

	初診	術後 6M	術後 12M	P 値
AST(IU/L)	41.5	18.8	18.8	<0.001
ALT(IU/L)	57.0	21.7	17.3	<0.001
Plt(×10 ⁴ /μL)	24.2	22.9	20.8	<0.001
Ferritin(ng/mL)	151.6	82.6	77.6	0.054
LDL-C(mg/dL)	119.9	110.0	108.2	<0.001
TG(mg/dL)	131.4	98.0	82.9	<0.001
IRI(pmol/L)	20.6	8.4	8.1	<0.001
HOMA-IR	6.5	1.9	1.9	0.001

表 1 NASH 患者のバイオマーカー所見

	初診	術後 6M	術後 12M	P 値
MDA-LDL(U/L)	146.9	116.3	104.5	<0.001
Adiponectin ($\mu\text{g/mL}$)	2.5	4.2	5.2	<0.001
Leptin($\mu\text{g/mL}$)	35.3	14.2	15.6	<0.001
H-CRP	9,018	2,123	3,484	0.315
PAI-1(ng/mL)	50.5	23.3	21.7	<0.001

* 6M, 6 か月; 12M, 12 か月

(4) 腹部 CT による内臓脂肪量と肝容積の変化
 総臓脂肪量(796/502 cm^2 , $p<0.001$)、皮下脂肪量(534/351 cm^2 , $p<0.001$)、内臓脂肪量(271/151 cm^2 , $p<0.001$) と全肝容積(2,265/1,620 mL, $p<0.001$)は、術後 1 年に有意な減少を認めた。

(5) 肝生検による NAS Score の変化
 NASH 患者 51 例のうち、42 例は術中肝生検で NASH の確定診断、他 9 例は術中肝生検で肝脂肪化は消失していたが、細胞周囲線維化が残存し、減量前は NASH であったと推測でき、臨床的に NASH と診断した。当院ではこの群を indeterminate NASH と定義し、NASH と同様に術後経過観察を行なった。また、術前の体重減少は、術中肝生検で NASH と診断された患者に比較し、Indeterminate NASH 患者では、術前体重減少が 16.3% と良好であった。

平均 NAS score は、脂肪化(1.5/0.5)、炎症細胞浸潤(1.1/0.6)、肝細胞風船様変性(1.6/1.3)と術後 1 年に有意な改善を認めた。

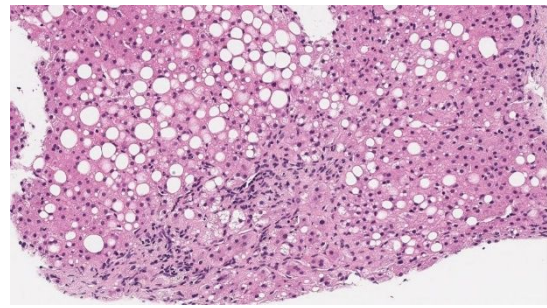
(6) Brunt 分類による肝線維化の変化
 Brunt 分類による線維化は、術後 1 年で改善 7 例、不変 2 例、術後 2 年で改善 6 例、不変 1 例あった。術中肝生検で線維化を有する患者では、肝の脂肪沈着が多く、風船様肝細胞が多く観察された。肝線維化が不変な患者は、術中肝生検で風船様肝細胞を有する患者が多かった。

また、体重減少別にみた肝線維化の変化では、術後 1 年の超過体重減少率が 50% 以上の体重減少良好群では、肝線維化が改善した患者が多かったのに対して、超過体重減少率が 50% 未満の体重減少不良群では、肝線維化の改善が不良であった。

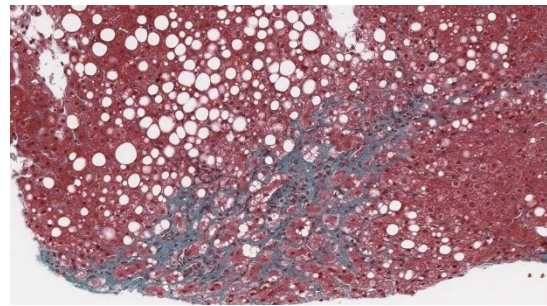
58 歳の女性で T2DM 合併の NASH 改善例 NASH 改善例の肝組織所見を示す(初診時の BMI 40.2 kg/m^2 、術後 2 年の BMI 28.1 kg/m^2)。術中肝生検では、60% の大滴性脂肪化、肝細胞の ballooning, リンパ球浸潤を認め、エラスチカ・マッソン染色(EM 染色)で中心静脈周囲の肝細胞周囲線維化を伴う F3 の NASH を認めた。LSG 後 2 年には中心静脈周囲の脂肪化、炎症、ballooning は認めず、中心静脈周囲には線維化も認められないように改善した(図 1)。

図 1 NASH 改善例の肝組織所見の変化

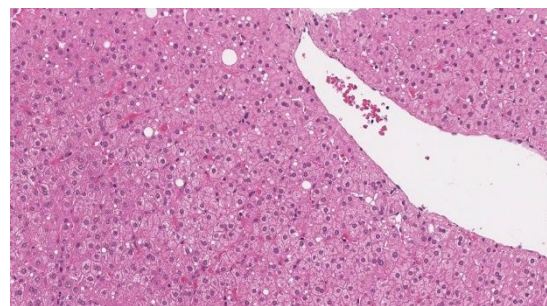
A 初診時(HE $\times 200$)



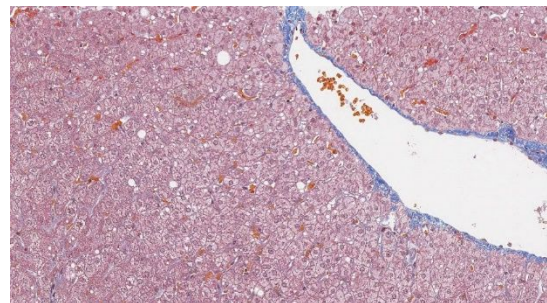
B 初診時(EM $\times 200$)



C LSG 後 2 年(HE $\times 200$)



D LSG 後 2 年(EM $\times 200$)



<引用文献>

Choo V, WHO reassesses appropriate body-mass index for Asian populations, Lancet, Vol. 360, 2002, 235
DOI:10.1016/S0140-6736(02)09512-0

Sasaki A, Wakabayashi G, Yonei Y, Current status of bariatric surgery in Japan and effectiveness in obesity and diabetes, J Gastroenterol, Vol. 49, 2014, 57-63

doi: 10.1007/s00535-013-0802-5

Sasaki A, Umemura A, Nishizuka S, Nakajima J, Uesugi N, Wakabayashi G, Asian J Endosc Surg, Vol. 3, 2010, 180-184

DOI:10.1111/j.1758-5910.2010.00057

Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, Park KS, Cho YM, Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis, Diabetologia, Vol. 56, 2013, 696-708

DOI: 10.1007/s00125-012-2827-3

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

Umemura A, Sasaki A, Nitta H, Baba S, Ando T, Kajiwara T, Ishigaki Y. Pancreas volume reduction and metabolic effects in Japanese patients with severe obesity following laparoscopic sleeve gastrectomy, Endocr J, 査読有, Vol. 64, No. 5, 2017, 487-498, DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0321.

佐々木 章、大塚 幸喜、新田 浩幸、肥田 圭介、水野 大、高度肥満症を伴う非アルコール性脂肪性肝炎に対する肥満外科手術の効果、外科と代謝・栄養、査読有、50巻、2016、213-216、https://www.jstage.jst.go.jp/article/jssmn/50/4/50_213/_article/-char/ja/

[学会発表](計4件)

Umemura A, Sasaki A, Nitta H, Baba S, Kimura T, Takahara T, Akiyama Y, Iwaya T, Otsuka K, Koeda K, Mizuno M. Diagnostic and therapeutic strategies of NASH in Japanese severely obese patients underwent laparoscopic sleeve gastrectomy, Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society Congress, 2018

Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Nikai H, Baba B, Umemura A, Takahara T, Akiyama Y, Iwaya T, Ishigaki Y. Current status and prospects for bariatric and metabolic surgery in Japan, Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society Congress, 2018

Sasaki A, Otsuka K, Nitta H, Baba S, Takahara T, Akiyama Y, Iwaya T, Nishizuka S, Koeda K, Mizuno M, Ishigaki Y, Ishida K, Sugai T. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on nonalcoholic steatohepatitis in Japanese patients with severe obesity, The 2016 Obesity Summit, 2016

Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Baba S, Umemura A, Takahara T, Iwaya T, Nishizuka S, Koeda K, Mizuno M. Laparoscopic sleeve gastrectomy improves nonalcoholic fatty liver disease in Japanese diabetes patients with severe obesity, 2nd Diabetes Surgery Summit, 2015

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐々木 章 (SASAKI Akira)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：40275540

(2)研究分担者

石垣 泰 (ISHIGAKI Yasushi)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：50375002

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

馬場 誠朗 (BABA Shigeaki)

梅邑 晃 (UMEMURA Akira)

二階 春香 (NIKAI Haruka)