

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16473

研究課題名(和文) 膵頭十二指腸切除後の脂質吸収と脂質代謝異常の解明

研究課題名(英文) Analysis of lipid absorption and metabolism in patients undergoing pancreaticoduodenectomy

研究代表者

南野 佳英 (Nanno, Yoshihide)

神戸大学・医学部附属病院・特定助教

研究者番号：70714666

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、膵頭十二指腸切除(PD)後に生体内で起こる脂質吸収・代謝の変化の詳細を明らかにすることである。本研究では、PDを施行した患者100例の術前および術後3ヶ月血漿を質量分析計という新しい方法を用いて解析し(網羅的脂質メタボローム解析)、継時的かつ網羅的に脂肪代謝産物の血中濃度の変化を測定した。本研究の網羅的解析の結果、PD前後の検体から16種類の脂肪酸(9種類の必須脂肪酸、7種類の非必須脂肪酸)を検出し、術後には有意に必須脂肪酸濃度が低下していることが確認された。さらに、術後脂肪肝発症はPD術後の約30%に認められ、脂肪肝発症と必須脂肪酸濃度の間に相関関係が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究以前に実際に脂質吸収・代謝の変化を定性・定量的に評価した報告はなかった。また、術後の外分泌障害に対して実臨床では患者症状に基づいて膵消化酵素補充療法(PEI)を行っているが、PEI治療の目標となる適切かつ客観的な指標は長く不明であった。本研究の結果から、PD術後の外分泌機能障害のバイオマーカーとして必須脂肪酸濃度が有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to elucidate the metabolic changes of fatty acids after pancreaticoduodenectomy (PD) using mass-spectrometry (MS). We analyzed pre- and post-operative (3M) blood samples of 100 patients that underwent PD in our institute. The MS analysis found 16 fatty acids, which included 9 essential and 7 non-essential fatty acids, in the blood samples, and essential fatty acid concentrations were significantly decreased in the post-operative samples than pre-operative samples. Furthermore, the post-PD liver fatty liver was found in 30% of patients that underwent PD, and the analysis found significantly lower essential fatty acid concentrations in patients with fatty liver changes than those without it.

研究分野：膵臓外科

キーワード：膵切除 脂肪肝 脂肪酸 術後合併症 バイオマーカー

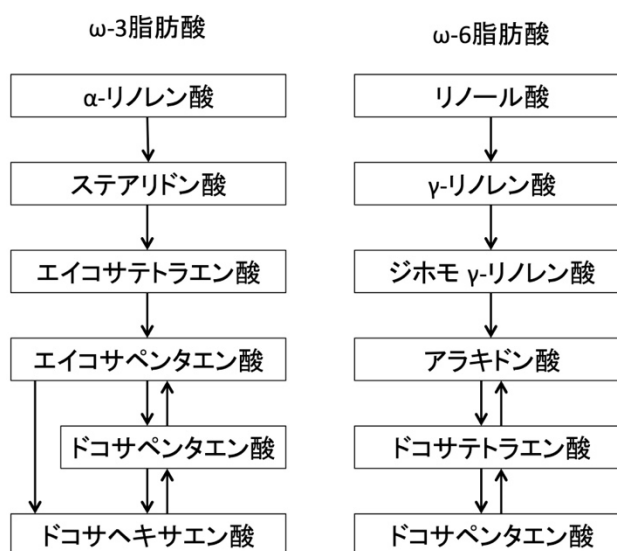
1. 研究開始当初の背景

膵頭十二指腸切除 (PD) は、膵癌をはじめ種々の膵頭部領域病変に対する根治的治療である。近年の診断技術向上に伴い境界悪性病変や前癌病変の検出が可能になり、PD の施行件数は年々増加傾向である。NCD を用いた解析では、本邦で 2018 年に施行された PD の件数は 11,626 件で、5 年前に比べ 15% 増加した¹。近年の PD 術後の予後向上にともない、術後合併症としての膵外分泌機能不全 (Pancreatic Exocrine Insufficiency: PEI) という問題が明らかになってきた。報告によりその頻度にばらつきがあるが、小松らは本邦の PD 術後のおよそ 25% で PEI を認めたと報告し²、また Allen らは 924 人の PD 術後患者の詳細な検討において、65% で PEI を認めたと報告している³。

膵外分泌酵素は脂肪吸収に重要な役割を果たすため、膵外分泌能が低下すると脂肪吸収・代謝障害が生じる。さらに PD では膵組織の切除だけでなく胃・十二指腸・下部胆管の切除を伴うため、脂肪吸収・代謝障害のメカニズムは複雑かつ広範である。PEI が起こると、腹痛・下痢などの消化器症状の他、脂溶性ビタミンや微量元素の欠乏、貧血、骨粗鬆症、脂肪肝などが認められる。これらはいずれも患者の生活の質 (QOL) を著しく低下させるだけでなく、生命予後に関わる非常に重要な合併症である。しかしながら、PD 術後の脂肪代謝の変化を体系的に調べた報告は存在せず⁴、また PD 術後の PEI に対する診断・評価基準も統一されたものはなく⁵、今後の詳細な報告が待たれている。

2. 研究の目的

本研究では、1) PD 術前と術後 3 ヶ月の血漿中の脂肪代謝産物について質量分析計を用いて網羅的な解析を行い (網羅的メタボローム解析)、その変化の推移を明らかにすることを目的とした。さらに近年、脂肪酸は悪性腫瘍の進展に非常に重要な役割を果たしている可能性が示唆されており、上記の解析に加えて、2) 膵癌術後の血漿中の各種脂肪代謝産物濃度の推移と患者予後の関連を明らかにすることを目的とした。術後合併症として近年問題となっている脂肪肝の発症と関連する新たなバイオマーカーが明らかになれば、今後の術後管理のあり方を大きく変える可能性があると考えた。



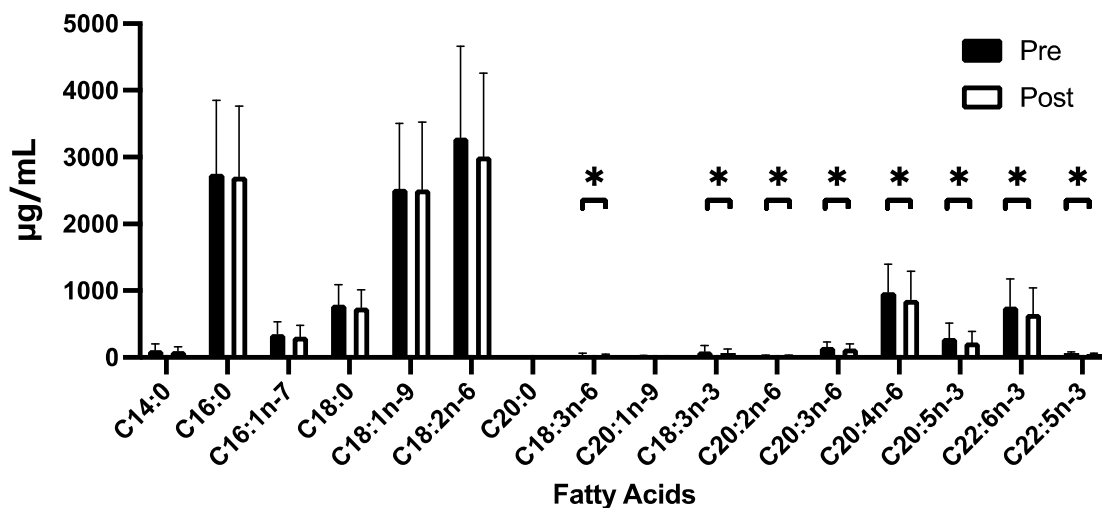
3. 研究の方法

本研究では 100 例の PD 患者について脂肪代謝産物の網羅的解析(メタボローム解析)を質量分析計を用いて行った。具体的には、血漿中の -3 と -6 系必須脂肪酸を含む網羅的な C12-22 脂肪酸解析を質量分析計を用いて行った。症例数は先行研究の -3 脂肪酸/ -6 脂肪酸比の術前と術後 3 ヶ月値の変化から、2 群の差を 0.3、共通標準偏差を 0.6、有意水準を両側の 1%、検出力 80%として計算した。



4. 研究成果

PD 前後の検体から 16 種類の脂肪酸(9 種類の必須脂肪酸、7 種類の非必須脂肪酸)を検出し、術後には有意に必須脂肪酸濃度が低下していることを確認した。さらに、術後脂肪肝発症が PD 術後の約 30%に認められ、脂肪肝発症と必須脂肪酸濃度の間に相関関係が認められることを確認した。本研究の結果からは、PD 術後の外分泌機能障害のバイオマーカーとして必須脂肪酸濃度が有用である可能性が示唆された。



参考文献

1. Kakeji Y, et al. Ann Gastrointest Surg 2020
2. 小松 通治, 他. 臨床検査 2013
3. Allen CJ, et al. Ann Surg 2018
4. Beger HG, et al. Ann Surg 2018
5. Pathanki AM, et al. World J Gastrointest Pathophysiol 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 南野 佳英, 外山 博近, 浅利 貞毅, 石田 潤, 大川 太資, 秋田 真之, 荒井 啓輔, 吉田 俊彦, 宗 慎一, 浦出 剛史, 福島 健司, 権 英寿, 津川 大介, 小松 昇平, 柳本 泰明, 木戸 正浩, 福本 巧
2. 発表標題 膵頭十二指腸切除術後外分泌不全に対する治療バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第124回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 南野 佳英, 福岡 裕貴, 阿見 勝也, 大宮 悟志, 福本 巧
2. 発表標題 質量分析計を用いた膵頭十二指腸切除術後外分泌不全に対する治療バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第39回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------