

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790560

研究課題名(和文) 腹腔鏡下減量手術後の非アルコール性肝疾患改善の定量的評価

研究課題名(英文) Qualitative assessment of the advantage of laparoscopic weight loss surgery against nonalcoholic liver disease

研究代表者

馬場 誠朗 (Baba, Shigeaki)

岩手医科大学・医学部・研究員

研究者番号：90573064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：腹腔鏡下スリーブ状胃切除術を35例施行。術前平均BMI(kg/m<sup>2</sup>)45は術後1年で30へと低下。FD比は術後に上昇(術前 0.032/術後6か月0.189, p=0.0002)。肝容積(術前/術後6か月)は全体(2,276/1,741ml, p=0.008)、右葉(1,482/1,156ml, p=0.017)、左葉(794/576ml, p=0.007)で、術後6か月で健常人レベルに低下した。肝繊維化マーカー(術前/術後6か月)は Ⅳ型コラーゲン(4.4/3.9ng/m, p=0.047)で有意な減少を認めた。術中肝生検で非アルコール性脂肪性肝炎を10例認めたが術後にNASスコアは改善した。

研究成果の概要(英文)：We performed laparoscopic sleeve gastrectomy against 35 patients. The average BMI dropped 45kg/m<sup>2</sup>, preoperatively, to 30kg/m<sup>2</sup>, after the operation. Comparing preoperative state to 6 months after the operation, the FD ratio increased 0.032 to 0.189(p=0.0002), the liver volume decreased 2,276ml (rt. 1,482ml, lt. 794ml) to 1,741ml (rt. 1,156ml, lt. 576ml) (p=0.008); almost the same size of healthy individuals. Type IV collagen, as hepatic fibrosis marker, dropped 4.4ng/m to 3.9ng/m in the same period of time (p=0.047). 10 cases has been diagnosed as NASH by perioperative liver biopsy and found remarkable improvement in NAS score postoperatively.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学 病態検査学

キーワード：高度肥満症 腹腔鏡下減量手術 非アルコール性肝疾患 肝容積 ASQ 肝繊維マーカー

1. 研究開始当初の背景

Buchwaldらは、世界で1998年に年間4万件であった減量手術が、2003年には14.6万件、2008年には34.4万件に増加したと報告した。わが国の体格指数(BMI)値別の肥満人口の割合は、BMI 25以上(24%)、30以上(3%)、35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、肥満に起因する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。欧米では高度肥満症に対して、胃内バルーン留置術、調節性胃バンディング術、スリーブ状胃切除術や胃バイパス術が行われている。世界で多く実施されている減量手術は、胃バイパス術(43%)と胃バンディング術(42%)とであり、超過体重減少率(%EWL)は、胃バイパス術62%、胃バンディング術48%と報告されている。しかし、アジア人では西洋人に比較して胃癌発生が高率であり、胃バイパス術は残胃が観察できない問題、鉄・ビタミンの吸収障害による晩期合併症の可能性があり、わが国では推奨されていない。この背景から、わが国の腹腔鏡下減量手術は、10数施設で行われているのみで、内視鏡下肥満外科治療研究会のアンケート調査では、2009年の1年間に施行された70例中、50例(71%)が腹腔鏡下スリーブ状胃切除術であり、術式が欧米とは大きく異なっていた。

腹腔鏡下減量手術を安全に実施するためには、減量と肝容積の減少が特に注意する必要がある。術前の食事療法(フォーミュラ食)による減量が重要である。また、腹腔鏡下減量手術では、噴門部の手術視野を得るために肥大・硬化した脂肪肝の圧排操作ができるかが、手術の重要なポイントとなる。また、手術の難度評価と術後のNAFLD改善を肝実質の硬度(線維化)と肝容積の点から定量的に評価することは、今後の肥満症に対する内科的そして外科的治療戦略に重要と考えられる。

2. 研究の目的

肥満を基盤に発症する非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)は、わが国で最も頻度の高い肝疾患となり、その対策が急務となった。NAFLDの中の非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)は、徐々に進行して肝硬変や肝細胞癌と進行することがあるが、その診断は肝組織検査を必要とし簡便ではない。NASHの有病率は、BMI 30kg/m<sup>2</sup>以上で25%、40kg/m<sup>2</sup>以上で70%と報告され、肥満度とNASHの頻度は相関している。本研究では、高度肥満症に対する腹腔鏡下減量手術後のNAFLDの改善を定量的に評価するために、下記の方法で経時的に検討する。

- 1) 生体内音響的特徴量を定量化する Acoustic Structure Quantification(ASQ)
- 2) 腹部CT volumetryによる肝容積(肝全体/左葉/右葉)

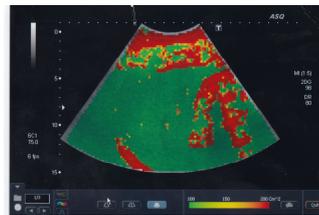
3. 研究の方法

1) ASQによる肝実質の定量化

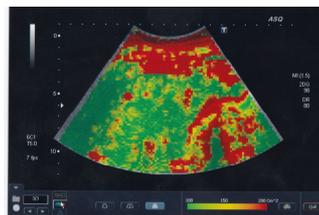
エコー信号のレイリー分布から逸脱度を分散値で評価し、生体内音響的特徴量を定量化するツールである。解析時には「Cm<sup>2</sup>」という指標を用いる。

Cm<sup>2</sup> = 実測した振幅値の分散 / 組織が均一(正常)だと推定された時の分散(%)。

局所不均一性サンプルを青のヒストグラムに配置、他のサンプルを赤のヒストグラムに配置し、青と赤のヒストグラムの面積率を求めることで Focal Disturbance-Ratio(FDR)を算出。FDRは、均一の度合いを示す指標として用いられ、脂肪肝の定量化診断に有用なパラメータである。

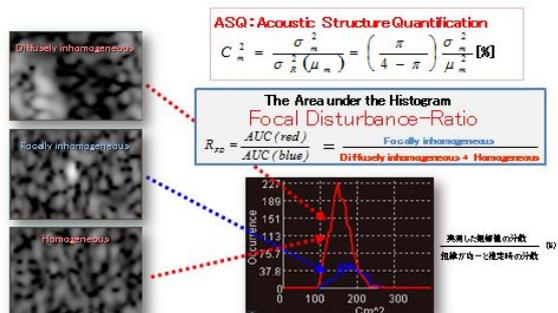


初診時(BMI 44 kg/m<sup>2</sup>)



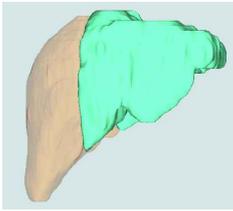
術後6か月(BMI 30 kg/m<sup>2</sup>, %EWL 25%)

ASQによる生体内音響的特徴量の定量化



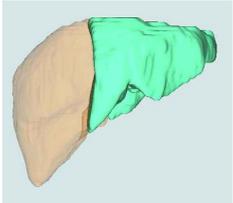
2) 腹部CTによる肝容積の定量的評価

SYNAPSE VINCENT(富士フィルム)を使用して、肝容積(全肝、左葉、右葉)を算出する。



初診時 BMI 46kg/m<sup>2</sup>

肝容量：2385ml



術後1年 BMI 30kg/m<sup>2</sup>

肝容量：1644ml

#### 4. 研究成果

高度肥満症患者(BMI 35+肥満に起因する健康障害)に対して腹腔鏡下減量手術を施行し、良好な成績を得ている。腹腔鏡下減量手術を安全に実施するためには、術前の減量と肝容積の減少が重要である。また、術後の非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の改善を肝容積と肝実質硬度(線維化)の点から定量的に評価することは、今後の肥満症に対する内科的そして外科的治療戦略に重要と考えられる。本研究では、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術後の減量による肝容積の変化を腹部CTで経時的に測定し、NAFLDの改善を、超音波音響放射圧を用いた肝硬度と肝実質の定量的評価と肝線維化マーカーで検討した。

2014年3月までに35例に同手術を施行した。患者背景(平均値)は、年齢40.8歳、初診時体重127.5kg、BMI44.8kg/m<sup>2</sup>であった。

#### 患者背景

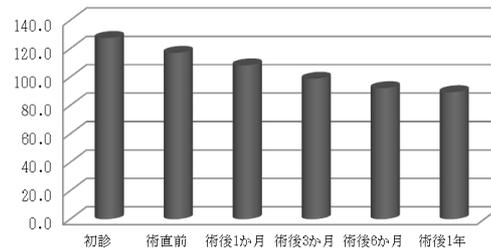
症例 35例	
年齢(歳)	40.8±13.2
性(男性/女性)	18/17
初診時体重(kg)	127.5±24.6
初診時BMI(kg/m <sup>2</sup> )	44.8±5.6
NAFLD(例)	33

\* BMI 35 kg/m<sup>2</sup>+肥満随伴疾患

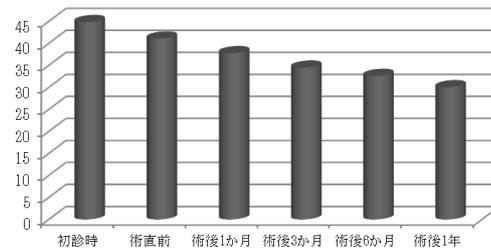
Mean ± SD

術後は良好な体重減少が得られており、術前平均体重(kg)127.5が術後1年では89.3へ、平均BMI(kg/m<sup>2</sup>)44.8が30へと低下している。

#### 体重(kg)

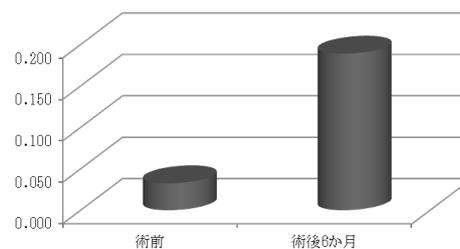


#### BMI

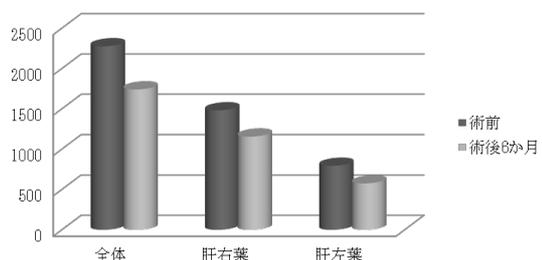


FD比は術後に上昇(術前 0.032/術後6か月 0.189, p=0.0002)。肝容積(術前/術後6か月)は全体(2,276/1,741ml, p=0.008)、右葉(1,482/1,156ml, p=0.017)、左葉(794/576ml, p=0.007)で、術後6か月で健常人レベルに低下した。

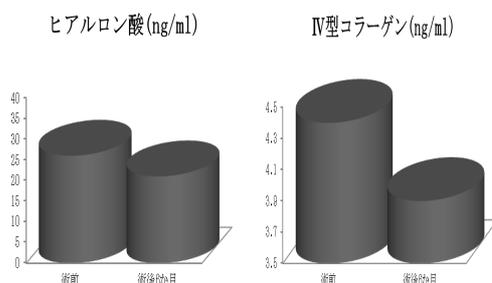
#### FD比



#### 肝容積(ml)



肝繊維化マーカー(術前/術後 6 か月)はヒアルロン酸で(26/21ng/ml, p=0.563)と減少傾向を示すのみであったが, Ⅳ型コラーゲン(4.4/3.9ng/ml, p=0.047)では有意な減少を認めた。



術中肝生検では NAFLD を 33 例 (単純性脂肪肝 23 例、非アルコール性脂肪性肝炎 10 例) に認めたが、術後に NAS スコアは改善した。その他、術後に肥満関連健康障害 (閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS)、肝機能障害、高血圧症、脂質異常症、高尿酸血症、2 型糖尿病 (T2DM)) の改善も得られている。

腹腔鏡下スリーブ状胃切除術は有効な減量が得られ、高度肥満合併の NAFLD に対して短期間で改善が認められた。また、metabolic surgery として、NAFLD も腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の適応となる可能性を秘めていると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 7 件)

馬場誠朗、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術後の非アルコール性肝疾患改善の定量的評価、第 67 回日本消化器外科学会総会、2012 年 7 月 18 日、富山国際会議場

馬場誠朗、高度肥満症に対する肥満外科手術と周術期の栄養管理、第 27 回東北静脈経腸栄養研究会、2012 年 12 月 15 日、岩手医科大学付属病院循環器医療センター 8F

馬場誠朗、2 型糖尿病・非アルコール性脂肪性肝疾患に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の効果と可能性、第 113 回日本外科学会定期学術集会、2013 年 4 月 12 日、マリンメッセ福岡

馬場誠朗、非アルコール性脂肪性肝疾患に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の効果、第 31 回日本肥満症治療学会学術集会、2013 年 6 月 28 日、東京 学術総合センター

馬場誠朗、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の脂肪量と肝容積に対する効果、第 68 回日本消化器外科学会総会、2013 年 7 月 17 日、サンホテルフェニックス

Shigeaki Baba, Effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease、INTERNATIONAL SURGICAL WEEK ISW 2013、2013 年 8 月 27 日、Helsinki Exhibition and Convention Centre

馬場誠朗、高度肥満症に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の効果、第 32 回日本肥満症治療学会学術集会、2014 年 7 月 5 日、滋賀県立県民交流センター  
ピアザ淡海

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

馬場 誠朗 (BABA, Shigeaki)

岩手医科大学・医学部・研究員

研究者番号：90573064