

令和 5 年 5 月 18 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08951

研究課題名(和文) 内臓脂肪による免疫老化と慢性炎症が手術侵襲に及ぼす影響とオステオポンチンの関与

研究課題名(英文) The involvement of visceral fat-induced immune aging and chronic inflammation in surgical stress and the role of osteopontin

研究代表者

古川 勝規 (Furukawa, Katsunori)

千葉大学・大学院医学研究院・特任准教授

研究者番号：00400987

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：膵頭十二指腸切除術(PD)を施行した440例の患者の術前腹部CT画像を解析し、骨格筋指数、内臓脂肪量、皮下脂肪量を測定した。また、求められた危険因子を用いて感染性合併症の予測モデルを作成し、予測性能の検証を行った。単変量、多変量解析の結果、胆管癌、術前immunonutrition未施行、膵性状soft、骨格筋指数低値、内臓脂肪量高値であることがPD後の感染性合併症に対する独立した危険因子として抽出された。上記5因子を用いた感染性合併症の予測モデルは、ブートストラップ法による検証により良好な予測性能であることが示された(C index: 0.771, 95%CI: 0.767-0.775)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

外科手術において、来るべき超高齢者社会での高齢者手術における増加するであろう合併症対策が重要とされている。高齢者は加齢により骨格筋の減少や内臓脂肪の増加が進むことが報告されている。今回の研究によって、骨格筋の減少や内臓脂肪の増加が侵襲の大きな手術での感染性合併症を増やす因子となり得ることが示された。これらのことは、手術前の栄養療法や運動療法が術後の合併症を減少させる可能性を示唆するものである。

研究成果の概要(英文)：We analyzed preoperative abdominal CT images of 440 patients who underwent pancreaticoduodenectomy (PD) and measured skeletal muscle index, visceral fat volume, and subcutaneous fat volume. Using the identified risk factors, we developed a predictive model for infectious complications and validated its predictive performance. Univariate and multivariate analyses revealed that bile duct cancer, lack of preoperative immunonutrition, soft pancreatic texture, low skeletal muscle index, and high visceral fat volume were independent risk factors for infectious complications after PD. The predictive model for infectious complications using these five factors demonstrated good predictive performance as validated by the bootstrap method (C index: 0.771, 95% CI: 0.767-0.775).

研究分野：外科代謝栄養

キーワード：内臓脂肪 術後合併症 慢性炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 外科臨床の分野では、来るべき超高齢者社会での高齢者手術における増加するであろう合併症対策が急務とされている。我々は加齢に関連する代表的病態であるサルコペニア(筋肉量減少)が周術期合併症に与える影響に着目し、サルコペニアでは高度侵襲手術である膵頭十二指腸切除術における感染性合併症発生率が高いこと、サルコペニアでは手術に対する血漿 IL-6 が高値で侵襲反応が高いことを国内外の学会で報告し、高い評価を受けた。(2017年日本静脈経腸栄養学会 Young Doctors Award)

(2) サルコペニアは筋肉量・筋力に着目した概念であるが、サルコペニアの中にはサルコペニア肥満 (sarcopenic obesity) という状態があり、単なる肥満以上にインスリン抵抗性やメタボリック症候群のリスクが高いことが知られている。肥満からサルコペニアへの進展がサルコペニア肥満の主体と考えられているが、肥満・加齢とサルコペニアをつなぐ分子メカニズムの解明が注目されている。

(3) 一方で、様々な加齢関連疾患の発症や病態の形成に内臓脂肪蓄積による免疫老化 (immunosenesescence) と慢性炎症 (inflammaging) がその要因の一つとして注目されている。高齢者では自然免疫・獲得免疫とともに低下がみられ、いわゆる免疫老化の状態に陥る。最近、免疫老化が T リンパ球全体の機能劣化ではなく、若齢マウスにはほとんど存在しない抗原特異的な免疫応答ができない老化した T 細胞 (CD153⁺PD-1⁺T リンパ球) が、老齢マウスでは主要な T リンパ球集団となることによって、引き起こされることが明らかとなり大変注目されている (Proc Natl Acad Sci U S A. 106:15807-12, 2009)。また、高齢者ではヘルパー T 細胞分化は Th2 優位となり、炎症性疾患のみならず自己免疫性疾患、がん・骨粗鬆症などの発症リスクが増加し、慢性炎症を発症しやすくなることが報告されている (Immun Ageing 15:11, 2018)。

(4) 生体における脂肪は内臓脂肪と皮下脂肪に大きく分けられるが、内臓脂肪と皮下脂肪とでは全身の代謝に与える影響の違いが詳細に研究されており、内臓脂肪組織における免疫細胞の増加や活性化は、慢性炎症やインスリン抵抗性を引き起こすことが知られている。近年、内臓脂肪蓄積と免疫老化の関連についても明らかとなっており、高脂肪食を摂取した若齢マウスの内臓脂肪の T リンパ球には、痩せたマウスの内臓脂肪にはほとんど存在しない前述の CD153⁺PD-1⁺T リンパ球が出現することが報告された (J Clin Invest. 126:4626-4639, 2016)。更には、CD153⁺PD-1⁺T リンパ球は正常な T リンパ球の持つ獲得免疫能を失い、細胞老化の特徴を持ち、強力な炎症性サイトカインであるオステオポンチン (osteopontin) を産生することも明らかとなった (J Clin Invest. 126:4626-4639, 2016)。

2. 研究の目的

(1) 本研究では内臓脂肪蓄積に着目し、内臓脂肪蓄積による免疫老化と慢性炎症が外科周術期の合併症発症にどのような影響を及ぼすかを検討し、さらに内臓脂肪組織中の CD153 陽性 PD-1 陽性リンパ球から産生され、免疫老化に深く関与していることが示され注目されているオステオポンチンの関連を臨床的に解明することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 前述したサルコペニアに関する研究で培った手技を用いて、国内でも肝胆膵外科手術症例数で有数の high volume center である当施設にて、代表的な高度侵襲手術である膵頭十二指腸切除術を施行した 440 例の患者の術前の腹部 CT 画像を解析した。具体的には、腹部 CT の第 3 腰椎レベルでの内臓脂肪 (Visceral fat area) と皮下脂肪 (Subcutaneous fat area)、筋肉内脂肪組織 (Intermuscular adipose tissue) の面積を画像解析ソフト SYNAPSE VINCENT® を用いて測定する (図 2, 3)。SYNAPSE VINCENT® を用いたこれらの測定は、国際的にも確立された手法であり (Pecorelli N, et al. Br J Surg. 103:434-42, 2016; Looijaard WG, et al. Crit Care. 20:386, 2016)、それらが膵頭十二指腸切除術における合併症に与える影響を検討する。

(2) 我々は、これらの患者の細胞性免疫能の指標としての Con A/PHA 刺激リンパ球幼若化能を経時的に測定しデータを蓄積している。これらの貴重なデータから免疫老化の状態を検討した上で、本研究ではこれらの患者の周術期に経時的に採取し、-80℃ で保存された申請者らしか持ち得ない血漿サンプルを用いて、代表的な炎症性サイトカインである interleukin-6 (IL-6)、tumor necrosis factor- α (TNF- α) などと、今回注目しているオステオポンチンを ELISA 法にて測定する。

4. 研究成果

(1) 440 人の患者背景は表 I の如くであった。当該研究の対象人口では、感染性合併症は 48.4% の患者に発生した。SMI および VFA は男性の方が女性よりも有意に大きかった。逆に、SFA は女性の方が男性よりも有意に大きかった。これらのパラメータは男女差を認めたため ($P < 0.001$)、ROC 分析を用いて各性別に対して異なるカットオフ値が設定した (表 II)。男性と女性の SMI のカットオフ値はそれぞれ 44.6 cm²/m² (AUC = 0.64) および 34.1 cm²/m² (AUC

= 0.63) であった。男性と女性の SFA のカットオフ値はそれぞれ 54.7 cm² (AUC = 0.52) および 57.3 cm² (AUC = 0.57) であった。男性と女性の VFA のカットオフ値はそれぞれ 85.8 cm² (AUC = 0.55) および 36.7 cm² (AUC = 0.57) であった。

背景	
年齢 (年)	67.6 ± 9.8
性別 (男/女)	267/173
BMI (kg/m ²)	21.9 ± 3.1
喫煙 (n, %)	166 (37.7)
糖尿病 (n, %)	111 (25.2)
SMI (cm ² /m ²)	42.5 ± 7.7
VFA (cm ²)	98.6 ± 70.4
SFA (cm ²)	88.1 ± 47.2
術前減黄 (n, %)	213 (48.4)
術前化学療法 (n, %)	59 (13.4)
診断 (n, %)	
膵癌	195 (44.3)
胆管癌	75 (17.0)
乳頭部癌	46 (10.4)
膵管内乳頭状精液性腫瘍	93 (21.1)
その他	31 (7.0)
手術時間 (分)	475.9 ± 97.6
出血量 (g)	1032.7 ± 1156.4
輸血の有無 (n)	114 (25.9%)
主膵管径 (mm)	3.2 ± 1.7
残膵性状 (soft/hard)	253/187
感染性合併症 (n, %)	213 (48.4)

表 II Cut-off 値

	男性 (n = 267)		女性 (n = 173)		P value
	Mean ± SD	Cut-off (AUC)	Mean ± SD	Cut-off (AUC)	
SMI (cm ² /m ²)	45.6 ± 7.1	44.6 (0.64)	37.8 ± 5.7	34.1 (0.63)	<0.001
SFA (cm ²)	80.3 ± 43.0	54.7 (0.52)	100.1 ± 51.0	57.3 (0.57)	<0.001
VFA (cm ²)	118.9 ± 75.4	85.8 (0.55)	67.3 ± 47.1	36.7 (0.57)	<0.001

(2) 単変量および多変量解析により、膵頭十二指腸切除後の術後感染性合併症の独立した危険因子を抽出した (表 III)。単変量解析では、男性、胆管癌、胆道ドレナージ、主膵管径の低さ、残存膵性状が軟、低 SMI、高 VFA、高 SFA が有意な危険因子として特定された。多変量解析では、低 SMI、高 VFA、胆管癌、および残存膵性状が軟が独立した危険因子として特定された。

(3) これらの 4 つの変数を使用した感染合併症の予測式は次のように得られた。p = 1/1 + exp (1.83 - 1.14 × (胆管癌、あり = 1、なし = 1) - 0.52 × (残存膵性状、柔 = 1、硬 = 0) - 1.42 × (SMI、低い = 1、高い = 0) - 1.11 × (VFA、高い = 1、低い = 0))。 (p は多変量ロジスティック回帰による感染合併症の予測確率を示す)。このモデルは良好な識別能を示した (C 統計量 = 0.730、95%信頼区間、0.684-0.776)、また、ブートストラップ再標本化法による優れた検証も示した (C 統計量 = 0.739、95%信頼区間、0.735-0.744) (表 IV)。また、キャリブレーション曲線を作成し、当モデルのプロットは良好なキャリブレーションを示した (Hosmer-Lemeshow 検定、p = 0.164) (図 1)。

(4) 血漿オステオポンチンは感染性合併症の有無に関連を認めなかった。

表 III 単変量解析、多変量解析

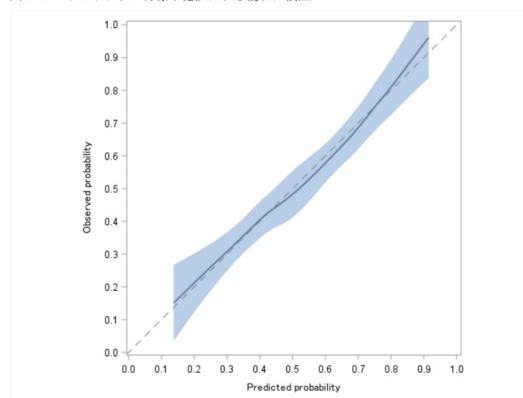
項目	n	単変量解析		多変量解析	
		OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
性別	267	1.98 (1.34-2.93)	0.004	1.42 (0.92-2.21)	0.111
男	173	1		1	
女	173				
年齢 (年)	209	1.19 (0.81-1.73)	0.356		
≥70	231	1			
<70	231				
BMI (kg/m ²)	72	1.23 (0.71-2.04)	0.417		
≥25	368	1			
<25	368				
胆管癌	74	3.81 (2.17-6.67)	<0.001	2.37 (1.11-5.06)	0.024
Yes	366	1		1	
No	366				
術前化学療法	59	1.21 (0.69-2.09)	0.494		
Yes	381	1			
No	381				
糖尿病	111	1.19 (0.77-1.84)	0.411		
Yes	329	1			
No	329				
減黄処置	213	1.48 (1.02-2.16)	0.038	1.29 (0.79-2.10)	0.279
Yes	227	1		1	
No	227				
手術時間 (分)	345	1.38 (0.87-2.18)	0.164		
≥404	95	1			
<404	95				
出血量 (g)	219	1.43 (0.98-2.09)	0.056		
≥725	321	1			
<725	321				
輸血	114	1.08 (0.71-1.66)	0.693		
Yes	326	1			
No	326				
残存膵性状	253	2.17 (1.47-3.19)	<0.001	1.73 (1.05-2.85)	0.029
軟	187	1		1	
硬	187				
主膵管径 (mm)	194	2.02 (1.37-2.96)	<0.001	1.32 (0.84-2.06)	0.219
<3	245	1		1	
≥3	245				
SMI (cm ² /m ²)	167	3.18 (2.12-4.76)	<0.001	3.98 (2.48-6.40)	<0.001
Low	273	1		1	
High	273				
VFA (cm ²)	294	2.00 (1.33-3.01)	<0.001	2.57 (1.43-4.60)	0.001
High	146	1		1	
Low	146				
SFA (cm ²)	326	1.89 (1.22-2.93)	<0.001	1.52 (0.80-2.86)	0.198
High	114	1		1	
Low	114				

表 IV 多変量ロジスティック回帰による感染合併症の予測確率

項目	OR	95% CI	P value	
胆管癌				
Yes	74	3.14	1.66-5.93	0.001
No	368	1.00	Referent	
残存膵性状				
軟	253	1.70	1.09-2.65	0.002
硬	187	1.00	Referent	
SMI				
Low	167	4.17	2.64-6.56	<0.001
High	273	1.00	Referent	
VFA				
High	294	3.06	1.91-4.92	<0.001
Low	146	1.00	Referent	

Hosmer Lemeshow test (p = 0.16)
C statistics = 0.730 (95% CI, 0.684-0.776)

図 1 ブートストラップ再標本化法による優れた検証



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 古川勝規、鈴木大亮、吉富秀幸、高屋敷吏、久保木知、高野重紹、酒井望、賀川真吾、三島敬、中台英里、大塚将之
2. 発表標題 Perioperative infection control based on nutritional management in extended hepatectomy of biliary tract cancer
3. 学会等名 第32回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古川勝規、鈴木大亮、吉富秀幸、高屋敷吏、久保木知、高野重紹、酒井望、賀川真吾、細川勇、三島敬、小西孝宣、大塚将之
2. 発表標題 Effect of immunonutrition as a nutritional intervention on infectious complications in sarcopenic patients after pancreaticoduodenectomy
3. 学会等名 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古川勝規、鈴木大亮、高屋敷吏、久保木知、高野重紹、酒井望、細川勇、三島敬、小西孝宣、西野仁恵、大塚将之
2. 発表標題 当科での胆道癌に対する胆管切除を伴う肝葉切除術における周術期管理
3. 学会等名 日本外科代謝栄養学会第58回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 文陽起、古川勝規、鈴木大亮、青木優、吉富秀幸、高屋敷吏、久保木知、高野重紹、酒井望、賀川真吾、三島敬、中台英里、大塚将之
2. 発表標題 膵頭十二指腸切除術後の感染性合併症に与える体組成のcut off値とブートストラップ法を用いた検証
3. 学会等名 第35回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古川勝規, 鈴木大亮, 吉富秀幸, 高屋敷吏, 久保木知, 高野重紹, 酒井望, 賀川真吾, 三島敬, 大塚将之
2. 発表標題 胆道癌拡大肝切除における栄養管理に基づく周術期感染対策の方法
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下和志、鈴木大亮、古川勝規
2. 発表標題 膵癌における筋力を組み入れた新たな予後予測マーカーの検討
3. 学会等名 第37回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仲田真一郎、鈴木大亮、古川勝規、高屋敷吏、久保木知、高野重紹、酒井望、細川勇、三島敬、小西孝宣部、西野仁恵、大塚将之
2. 発表標題 Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol with preoperative immunonutrition in hepato-biliary-pancreatic surgery
3. 学会等名 第34回 日本肝胆膵外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下和志、鈴木大亮、古川勝規、高屋敷吏、久保木知、高野重紹、酒井望、細川勇、三島敬、小西孝宜、西野仁恵、仲田真一郎、大塚将之
2. 発表標題 膵頭十二指腸切除術を施行した膵癌における握力とinflammation-based prognostic scoreを組み合わせた新たな予後予測因子の検討
3. 学会等名 第59回日本外科代謝栄養学会学術集会
4. 発表年 2022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
研究分担者	高屋敷 史 (Takayashiki Tsukasa) (30456024)	千葉大学・大学院医学研究院・講師 (12501)	
研究分担者	三島 敬 (Mishima Takashi) (70802560)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	
研究分担者	大塚 将之 (Ohtsuka Masayuki) (90334185)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	鈴木 大亮 (Suzuki Daisuke) (90422229)	千葉大学・大学院医学研究院・助教 (12501)	

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
---------	---------