



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1557号
学位記番号	第1112号
氏名	佐藤 崇文
授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位論文の題名	Factors that predict the occurrence of and recovery from non-alcoholic fatty liver disease after pancreatoduodenectomy (膵頭十二指腸切除患者における非アルコール性脂肪肝の発症危険因子と回復予測因子)  Surgery. Vol.160 : P 318-330, 2016
論文審査担当者	主査： 城 卓志 副査： 竹山 廣光, 田中 靖人

## 論文内容の要旨

【背景と目的】 膵頭十二指腸切除術 (pancreatoduodenectomy, 以下 PD) は最も侵襲性の高い消化器外科手術の一つだが, 手術手技と周術期管理の向上により, PD 術後の長期生存例が増加している. それに伴い, 近年になって PD 術後に非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, 以下 NAFLD) を発症する症例が散見されるようになった. その中には肝不全などの重篤な病態に陥る症例も認め, PD 術後の長期管理における大きな問題点となっている. 一方, PD 術後 NAFLD 患者の栄養状態は非常に悪いことが多く, 肥満や過栄養によって惹起される通常の NAFLD とは異なる病態で発症していることが推測された. 膵酵素補充療法の有効性を示唆する複数の報告を認めることから, NAFLD の発症には膵外分泌機能障害の関与が推測されるが, その詳細な機序はまだ解明されていない. また, 発症した NAFLD が自然に軽快する症例も日常診療では多く認め, PD 術後の NAFLD に対する統一した方針は定まっていない. そこで我々は, PD の術後管理の改善を目的に, NAFLD 発症に関連する危険因子を抽出し, 各オッズ比に基づくスコア化からリスク分類を試みた. さらに, 発症した NAFLD が改善する要因についても追加で検討を行った.

【方法】 2004 年から 2013 年に PD を行った 120 症例を対象とした. 年齢・性別・既往歴・術前診断・手術術式・手術時間・出血量・再建方法・術後合併症・膵酵素補充療法の有無・血液検査データ・CT 画像所見 (肝の CT 値・術前膵体積・残膵体積・主膵管径等)・発症までの期間等の臨床病理学的因子を後ろ向きに検討した. 各カットオフ値は Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を用いて決定した. 単純 CT での肝の CT 値が 40HU 未満を NAFLD と定義した. NAFLD からの回復は CT 値の上昇を基準とした. 各因子は, 単変量および多変量のロジスティック回帰分析で評価した.

【結果】 PD 術後の NAFLD は, 38% (45/120) の症例で発症していた. そのうち 80% が術後 1 年以内に発症していた. 術後早期から膵酵素補充療法を受けていた群と受けていない群での発症率は, それぞれ 27% (11/41) と 43% (34/79) であった ( $p=0.082$ ). NAFLD 発症期間中は, 栄養状態の指標である血清総タンパク・アルブミン・総コレステロール・中性脂肪および血清アミラーゼ値の全てが有意に低く, 肝逸脱酵素であるトランスアミナーゼ (AST と ALT) は有意に上昇していた. NAFLD 発症例のうち, 膵酵素補充療法を受けたのは 6 例で, この群での NAFLD の改善率は 100% であった. 一方, 膵酵素補充療法を受けていない群での改善率は 58% であった ( $p=0.069$ ). 多変量解析の結果から抽出された NAFLD 発症の独立したリスク因子は, 高 BMI ( $\geq 22.0 \text{ kg/m}^2$ , OR 12.2, Score 3)・膵の体積が小さいこと ( $< 53.4 \text{ mL}$ , OR 9.85, Score 2)・長時間手術 ( $\geq 583 \text{ 分}$ , OR 6.35, Score 1)・術後 1 か月時点での高 AST/ALT 比 ( $\geq 0.86$ , OR 10.1, Score 2), の 4 項目であった. NAFLD からの回復予測因子は, 主膵管径が細いこと ( $< 2.3 \text{ mm}$ , OR 7.6)・血清アミラーゼ値が低いこと ( $< 43 \text{ IU/L}$ , OR 18.3)・CT 値の最低値が高いこと ( $\geq 14.2 \text{ HU}$ , OR 17.5), の 3 項目であった. リスクスコア分類では, 高リスク群 (合計スコア 4 以上) で有意に NAFLD の発症が多かった (Log-rank test,  $p < 0.0001$ ).

【結論】 PD 後の NAFLD の発症率は高いが, 約半数の症例では自然に軽快することが期待できる. PD 術後の患者に対する予防的な膵酵素製剤の投与は NAFLD 発症の危険因子に基づいて判断し, NAFLD を発症した患者に対する膵酵素補充療法は回復因子に基づいて判断すべきである.

## 論文審査の結果の要旨

膵頭十二指腸切除術 (PD) は侵襲の高い消化器外科手術だが、近年になって術後に非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) が発生するという報告が散見され、注目されていた。この病態に対しては膵酵素補充療法が有効であったという報告が複数あることから、膵外分泌機能障害が主たる原因かと推定されるが、PD 術後症例の全てで NAFLD が発症するわけでもなく、また自然軽快例も多く、その病態はまだ解明されていなかった。本研究は、PD 術後 NAFLD 発症に関連するリスク因子の抽出と、発症した NAFLD の改善に関連する因子の抽出とを目的としている。

2004 年から 2013 年に本学附属病院で PD を行った 120 症例を対象とし、年齢・性別・手術術式・手術時間・膵酵素補充療法の有無・血液検査データ・CT 画像所見(肝の CT 値・膵体積・主膵管径)等の因子を後ろ向きに検討した。NAFLD の定義は、単純 CT での肝の CT 値が 40HU 未満であることとした。NAFLD からの回復は CT 値の上昇を基準とした。各カットオフ値は ROC 曲線を用いて決定し、単変量および多変量解析を行った。

PD 後 NAFLD の発症率は 38% (45/120) であった。そのうち 80% が術後 1 年以内に発症していた。術後早期から膵酵素補充療法を受けていた群と受けていない群での発症率はそれぞれ 27% (11/41) と 43% (34/79) であった ( $p = 0.082$ )。NAFLD 発症期間中は、栄養状態の指標である血清総タンパク・アルブミン・総コレステロール・中性脂肪の全てが有意に低かった。NAFLD 発症例のうち膵酵素製剤での治療を受けたのは 6 例で、この群での NAFLD の改善率は 100% であった。一方、膵酵素補充療法を受けていない群での改善率は 58% であった ( $p = 0.069$ )。多変量解析の結果から抽出された NAFLD 発症の独立したリスク因子は、高 BMI ( $\geq 22.0 \text{ kg/m}^2$ )・小膵体積 ( $< 53.4 \text{ mL}$ )・長時間手術 ( $\geq 583 \text{ 分}$ )・高 AST/ALT 比 ( $\geq 0.86$ )、の 4 項目であった。NAFLD からの回復予測因子は、主膵管の拡張が無いこと ( $< 2.3 \text{ mm}$ )・低血清アミラーゼ値 ( $< 43 \text{ IU/L}$ )・CT 値の最低値が高いこと ( $\geq 14.2 \text{ HU}$ )、の 3 項目であった。リスクスコアに基づく分類では、高リスク群で有意に NAFLD の発症が多かった ( $p < 0.0001$ )。

主査の城教授からは PD 術後の NAFLD の臨床的意義はあるのか、慢性膵炎では発症しないのか、消化管ホルモンの関与は検討したか、など 10 項目の臨床的な質問があった。第一副査の田中教授からは、NAFLD になるメカニズムは何か、膵外分泌機能の低下が主たる原因なのか、脂肪肝のほかに線維化について検討したか、など 9 項目の質問があった。第二副査の竹山廣光教授からは、borderline resectable 膵癌の外科治療について、肝胆膵領域での鏡視下手術の今後の展望について 2 項目の質問があった。いずれの質問にも、満足すべき回答が得られ、学位論文の主旨を十分理解していると判断した。本論文は、膵頭十二指腸切除術後に発生する脂肪肝の発症と回復の予測因子を検討し、臨床的な有用なリスク分類を提示した。よって本論文の著者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 城 卓志 副査 竹山 廣光 田中 靖人