

膵頭十二指腸切除後の脂肪肝の発生と制御

山崎 慎太郎

Postoperative liver steatosis in pancreatoduodenectomy: treatment strategy

Shintaro YAMAZAKI

要旨

膵頭十二指腸切除後の患者が数か月の間に肝の脂肪化が高率かつ急速に起こる現象に着目し、肝脂肪化の原因を突き止め、脂肪肝の発生を考察し治療に結び付ける事を目的とする。膵頭十二指腸切除後は、過大侵襲と消化経路の大幅な人為的変更のために、代謝経路が大きく変化する。また、摂食障害と膵機能不全が急激におこり、これが栄養失調としての肝の脂肪化を引き起こすと考えられている。高力価膵酵素とアミノ酸製剤の投与により本病態を改善し患者のQOL向上に貢献できた。

1. はじめに

ヒトにおける代謝異常研究のほとんどのアプローチは、肝生検などの組織診断を行い、これと臨床データや背景因子と比較する後ろ向きの研究である。代謝異常に対して確立された治療薬は無く、血中脂質や糖尿病治療および食事療法と運動療法が治療の基本で、その副次的効果として脂肪肝の治療を期待する方法がスタンダードである。

しかし、疫学的な後ろ向きデータの集積では個体の発症と進行の起点が明らかにされる事は無く病態や成因が明らかにされず根本的治療が確立されない。

同一人物が、短期間の間に急速に肝臓が脂肪化することは通常の臨床では考えにくく、そのような病的状況を人間で解析する事は臨床的・倫理的に不可能と考えられてきた。

しかし、我々は手術を契機として急速に肝脂肪化がすすむ事に注目した。これは、同一の人間が短期間で脂肪代謝、アミノ酸代謝、糖質代謝が劇的に変化する事に由来する。つまり通常臨床ではおおよそ得られない検体を定期的に、確実に入手できることで脂肪肝、各種のアミノ酸代謝の変化を遺伝子レベ

ルで解析することが可能である。

我々は、膵頭十二指腸切除後の患者が高率に脂肪肝に起こることに注目した。膵頭十二指腸切除術における脂肪肝の原因は不明であるが、摂食が良好で健康な患者にも高率に起こっている。これらの患者は短期間で①高率に脂肪肝を発症する。②治療に抵抗性であり薬物療法も著効しない。③栄養状態や脂肪肝が免疫力の低下を引き起こしている。という現実には代謝疾患に非常に近接した状態が、通常的生活を送っている中で短期間に発症し進行している点に着目しこの解析を逆向きに治療に応用する事を目的とすることは他の研究とは域を異にする独創的な研究である。

2. 対象・方法

対象患者

2008年から2014年に日本大学医学部 外科学系 消化器外科分野で肝胆膵悪性腫瘍によって膵頭十二指腸切除術を施行した患者を対象とした。患者の術前・膵頭十二指腸切除術後、術後1か月、膵-空腸吻合術後(膵外瘻後3か月)、外瘻終了後3か月および6か月の合計8点を基準に経時的に血液サ

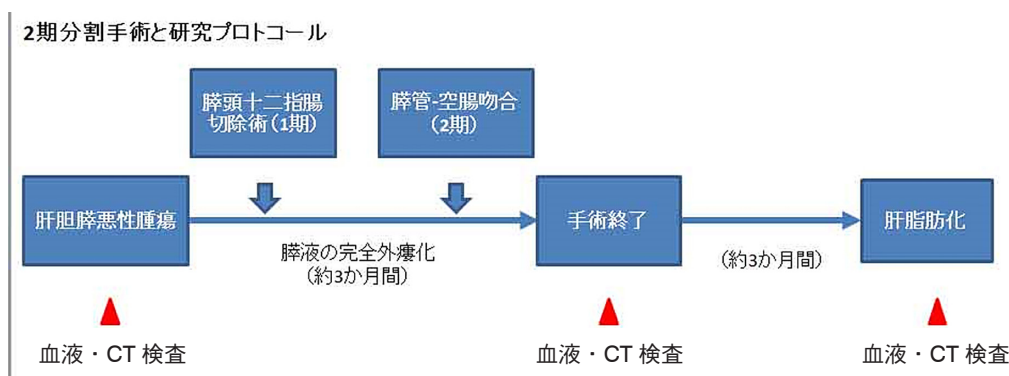


図1 本試験における分割膵頭十二指腸切除のプロトコル

ンプルを収集する。又、血液以外の客観的な指標として肝臓のCT値を測定した。本研究は日本大学板橋病院IRBで承認された。

介入

高力価の膵酵素製剤とアミノ酸の早期投与の効果を判定する。

分割膵頭十二指腸切除（二期手術）のプロトコル（図1）

二期分割による膵頭十二指腸切除術は、第一期目に消化管吻合および胆管吻合を行い膵液は完全外瘻とし肝障害度の判定のために肝の一部を楔状切除する。第二期目に膵管-空腸の吻合を行い、術中超音波を用いて肝の脂肪化の程度をエコー・レベルで判定後、脂肪沈着の一番高度な部分より肝生検を行う。二期手術までの待機期間は2～3ヶ月とし、定期採血と、各時点のCT撮影を行い、血液生化学データと画像診断で、肝の脂肪化を判定する。

CT値の計測

正常肝では肝臓のCT値は約60HU程度である。また、脾臓のCT値は約50HUである。脂肪肝では、肝実質への脂肪沈着がすすみ、肝実質と肝内脈管のCT値が逆転して、脈管が高CT域としてみえる。結果、肝臓のCT値が脾臓と逆転する。CT画像から肝臓・脾臓両断面の存在する1枚を選び、肝臓・脾臓それぞれを約30mm²の円形に3点抽出し、その平均CT値を測定した。次に肝臓・脾臓それぞれの3点の平均値の比より、脂肪肝の評価を行った。

血液検査

非アルコール性の脂肪肝では、ASTやALTが基準値の2倍から4倍程度に上昇していることが多く、さらにはALT>ASTのことが多い特徴を持つ。さらに、血清総蛋白、アルブミン値もまた、患者の周術期の栄養状態、または、代謝異常を示すパラメーターとして重要である。これらを経時的に計測することにより高力価の膵酵素製剤とアミノ酸の早期投与の効果を判定する。

3. 結果

本研究期間に膵頭十二指腸切除術を行った患者は139例であった。胃切除の既往のあり患者（11名）、アミノ酸製剤による下痢（4名）、高度肥満患者（1名、肝硬変患者（1名）を除く122名を対象に解析をおこなった。アミノ酸製剤+高力価膵酵素補充薬のコンビネーションは2012年4月より膵頭十二指腸切除後の早期経腸栄養治療として移行31名に投薬された。それ以前の患者データはコントロール（91名）として使用した。術前の腫瘍条件、栄養障害の程度、血液生化学的所見に有意差を認めなかった。（表1）

膵頭十二指腸切除周術期データを投与群とコントロール群で比較した。（表2）介入群では100%の高力価膵酵素補充剤が投与されていたが、コントロール群では79例（86.8%）の患者に術後低力価の膵酵素補充剤が投与されていた（P=0.03）ことを除けば周術期データ（手術時間、出血量、膵実質の堅さ、術後膵液瘻の発生頻度、下痢、感染性合併症、および術後在院日数）に有意差を認めなかった。

表 1 patient characteristics

		Pancrelipase+BCAA (n=31)	Control (n=91)	p value
Age*	(year)	70 (47-79)	66 (33-83)	0.07
Gender Male	(%)	20 (64.5)	59 (64.8)	0.93
Body mass index*	(Kg/m ²)	23.0 (15.5-30.5)	22.7 (16.9-34.8)	0.82
Metabolic syndrome	(%)	9 (29.0)	22 (24.2)	0.59
Diabetes	(%)	9 (29.0)	23 (25.3)	0.68
Preoperative biliary drainage	(%)	20 (64.5)	63 (69.2)	0.88
Histopathology				
Pancreatic cancer		13	32	
Bile duct cancer		10	31	
Adenocarcinoma of papilla of Vater		3	20	
Duodenal cancer		1	4	
Neuroendocrine tumor		1	2	
Intraductal papillary carcinoma		2	0	
Gastrointestinal stromal tumor		1	1	
Others		0	1	
Hemoglobin*	(g/dL)	12.6 (7.9-15.7)	12.4 (10.2-16.0)	0.54
Platelets*	(mm ³ /μL)	19.2 (10.7-51.0)	17.9 (9.1-67.1)	0.43
Total protein*	(g/dL)	7.0 (4.9-8.0)	6.7 (3.5-8.4)	0.15
Albumin*	(g/dL)	3.1 (1.7-4.5)	3.4 (2.1-4.9)	0.25
Aspartate aminotransferase*	(IU/L)	39 (19-52)	42 (17-73)	0.68
Alanine aminotransferase*	(IU/L)	39 (19-59)	38 (22-57)	0.89
Cholinesterase*	(IU/L)	257 (128-405)	256 (58-510)	0.88
Bilirubin*	(mg/dL)	1.13 (0.31-4.29)	0.99 (0.25-7.75)	0.29
Total cholesterol*	(mg/dL)	194 (92-341)	180 (100-337)	0.20
Triglyceride*	(mg/dL)	129 (52-564)	86 (76-269)	0.54
Insulin*	(μU/ml)	11.5 (3.8-20.9)	8.8 (1.2-15.4)	0.43
HbA1c*	(%)	5.7 (3.7-8.4)	5.6 (3.7-14.9)	0.59
Prothrombin INR*		0.99 (0.85-1.44)	1.01 (0.87-1.27)	0.27

*: median with range,

表 2 Perioperative outcomes

		Pancrelipase+BCAA (n=31)	Control (n=91)	p value
Operation time*	(min)	520 (362-986)	558 (365-864)	0.26
Intraoperative blood loss*	(mL)	370 (155-1375)	450 (148-1220)	0.41
Blood transfusion	(%)	7 (16.1)	18 (19.8)	0.57
Pancreas parenchymal texture	(soft)	9 (29.0)	29 (31.9)	0.63
Post operative pancreatic fistula	(%)	8 (25.8)	26 (28.6)	0.77
Grade B		7	21	
Grade C		1	5	
Delayed Gastric emptying	(%)	6 (19.4)	23 (25.3)	0.76
Infectious complication	(%)	8 (25.8)	36 (39.6)	0.25
abdominal abscess		1	8	0.27
surgical site		5	16	0.85
drain fluid		4	19	0.33
Clavien-Dindo ≥3	(%)	7 (16.1)	18 (19.8)	0.57
Postoperative hospital stay*	(day)	28 (15-61)	23 (14-125)	0.11
Pancreatic juice output (1M)*	(mL)	146 (68-880)	91 (4-320)	0.04
Pancreatic duct diameter (Pre)*	(mm)	2.3 (1.2-8.2)	2.8 (1.3-9.9)	0.43
Pancreatic duct diameter (3M)*	(mm)	1.9(1.2-3.8)	2.1 (1.3-4.2)	0.62

*: median with range,

一方、術後1か月後の膵液量 (P=0.03)、10%以上の体重減少頻度 (P=0.02)、又、術後3か月後におけるCT値におけるNAFLD (非アルコール性脂肪肝) の発生頻度 (P < 0.001) と投与群において良好な結果を得た。

術前後のCT値の変化を投与群、コントロール群別に示す。(図2) 術前の肝臓のCT値は投与群、コントロール群において有意差を認めなかった。一方、術後3か月のCT値では、投与群においてCT値は術前と同様に保たれており、コントロール群

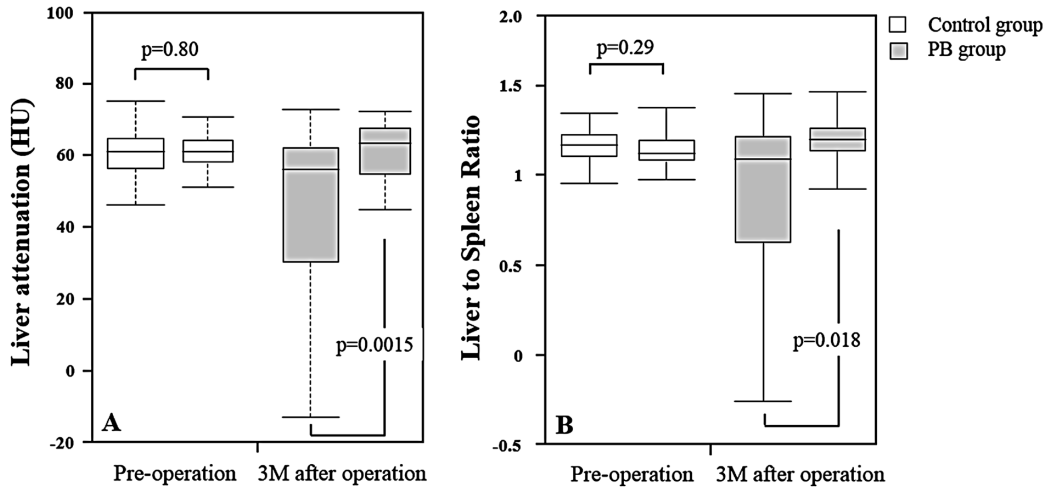


図2 術前後における肝CT値と肝臓/脾臓CT値の変化

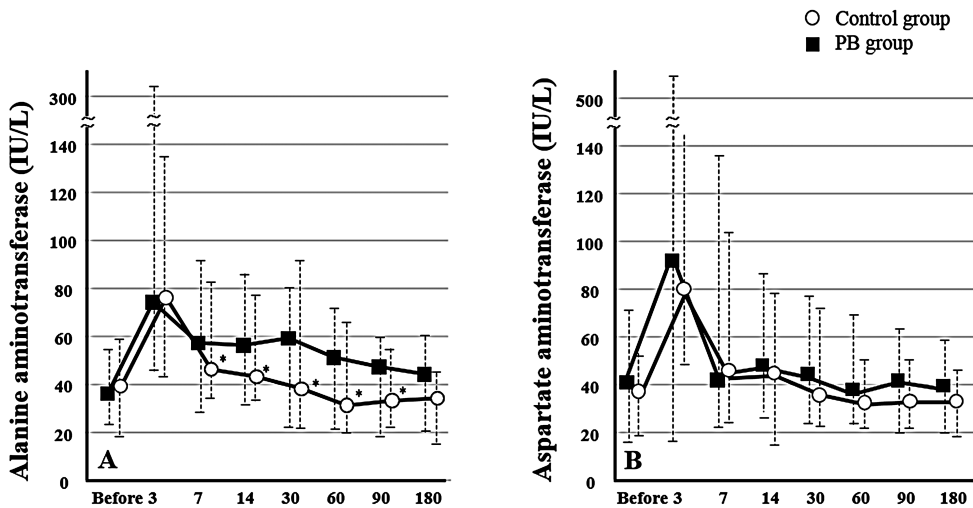


図3 各群における肝機能の推移

と比較さいて有意差をもって良好であった。[56 HU (-13-73) vs. 61 (26-69), $p=0.015$] 投与群のCT値における肝臓/脾臓比も有意差をもって保たれていた。[1.12 (-0.38-1.48) vs. 1.24 (0.89-1.49), $p=0.018$] また、alanine aminotransferaseの推移は投与群で有意差をもって良好であった。($p<0.05$, at POD 14, 30, 60 and 90)。 (図3)

4. 考察

早期経腸栄養は、膵頭十二指腸切除などの、過大侵襲手術では一般的となっている管理法である。早期栄養による腸管免疫の維持や、消化管機能低下の防止に貢献すると言われている。膵臓切除は、膵癌

や胆管癌などよりの閉塞性の慢性膵炎などが併存するケースが多く、慢性的な膵外分泌機能不全がベースである事が多い。さらに、膵切除による侵襲によりさらに膵機能が一時的に低下することによって更なる、栄養代謝障害が起こると予想される。また、膵頭十二指腸切除術では、胃内容の排泄遅延が20-30%程度の患者に起こると言われている。長期の摂食障害により術後の栄養低下が予想される病態であり、本手術を受けた患者集団は膵機能・摂食が同時に一定期間障害を受けた状態といえる。よって、積極的に本病態を改善することで、患者のベネフィットにつながると考えられる。

5. 結 語

本研究により，高力価膵酵素補助薬＋アミノ酸製剤による早期経腸栄養の効果が示された。

文 献

- 1) Kato H, Nakao A, Kishimoto W, Nonami T, Harada A, Hayakawa T, Takagi H. 13C - labeled trioctanoin breath test for exocrine pancreatic function test in patients after pancreatoduodenectomy. *Am J Gastroenterol.* 1993; **88**:64 - 69.
- 2) Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Laméris JS, Dijkgraaf MG, Huijbregtse K, Bruno MJ. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 2007; **356**:676 - 684.
- 3) Riediger H, Adam U, Fischer E, Keck T, Pfeffer F, Hopt UT, Makowicz F. Long - term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J Gastrointest Surg.* 2007; **11**:949 - 959.
- 4) Tran TC, van 't Hof G, Kazemier G, Hop WC, Pek C, van Toorenenbergen AW, van Dekken H, van Eijck CH. Pancreatic fibrosis correlates with exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy. *Dig Surg.* 2008; **25**:311 - 318.
- 5) Lindkvist B, Domínguez - Muñoz JE, Luaces - Regueira M, Castiñeiras - Alvaríño M, Nieto - García L, Iglesias - García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2012; **12**:305 - 310.
- 6) Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapy after pancreatic surgery: a northern European survey: enzyme replacement after surgery. *J Gastrointest Surg.* 2012; **16**:1487 - 1492.
- 7) Tanaka N, Horiuchi A, Yokoyama T, Kaneko G, Horigome N, Yamaura T, Nagaya T, Komatsu M, Sano K, Miyagawa S, Aoyama T, Tanaka E. Clinical characteristics of de novo nonalcoholic fatty liver disease following pancreatoduodenectomy. *J Gastroenterol.* 2011; **46**:758 - 768.
- 8) Nakagawa N, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Kondo N, Sasaki H, Okano K, Sueda T. Nonalcoholic fatty liver disease after pancreatoduodenectomy is closely associated with postoperative pancreatic exocrine insufficiency. *J Surg Oncol.* 2014; **110**:720 - 726.
- 9) Sato R, Kishiwada M, Kuriyama N, Azumi Y, Mizuno S, Usui M, Sakurai H, Tabata M, Yamada T, Isaji S. Paradoxical impact of the remnant pancreatic volume and infectious complications on the development of nonalcoholic fatty liver disease after pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; **21**:562 - 572.
- 10) Nomura R, Ishizaki Y, Suzuki K, Kawasaki S. Development of hepatic steatosis after pancreatoduodenectomy. *Am J Roentgenol.* 2007; **189**:1484 - 1488.
- 11) Yu HH, Shan YS, Lin PW. Effect of pancreatoduodenectomy on the course of hepatic steatosis. *World J Surg.* 2010; **34**:2122 - 2127.
- 12) Kato H, Isaji S, Azumi Y, Kishiwada M, Hamada T, Mizuno S, Usui M, Sakurai H, Tabata M. Development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreatoduodenectomy: proposal of a postoperative NAFLD scoring system. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010; **1**:296 - 304.
- 13) Nagai M, Sho M, Satoi S, Toyokawa H, Akahori T, Yanagimoto H, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Kinoshita S, Nishiwada S, Ikeda N, Kwon AH, Nakajima Y. Effects of pancrelipase on nonalcoholic fatty liver disease after pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; **21**:186 - 192.
- 14) Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Ogiwara M. Second - stage pancreatojejunostomy following pancreatoduodenectomy in high - risk patients. *Am J Surg.* 1994; **168**:66 - 68.
- 15) Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Seyama Y, Aoki T, Ikeda M, Hashimoto T, Beck Y, Imamura H, Sugawara Y, Makuuchi M. Two - stage pancreatojejunostomy in pancreatoduodenectomy: a retrospective analysis of short - term results. *Am J Surg.* 2008; **196**:3 - 10.
- 16) Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Reduced pancreatic parenchymal thickness indicates exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy. *J Surg Res.* 2011; **171**:473 - 478.
- 17) Ahmad SA, Edwards MJ, Sutton JM, et al. Factors influencing readmission after pancreatoduodenectomy: a multi - institutional study of 1302 patients. *Ann Surg.* 2012; **256**:529 - 537.
- 18) Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Predictive factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Gastrointest Surg.* 2009; **13**:1321 - 1327.
- 19) Song SC, Choi SH, Choi DW, Heo JS, Kim WS, Kim MJ. Potential risk factors for nonalcoholic steatohepatitis related to pancreatic secretions following pancreatoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2011; **17**:3716 - 3723.
- 20) Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka - Panas E, Gubergrits N, Shen Y, Sander - Struckmeier S, Caras S. Pancrelipase delayed - release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double - blind randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2010; **105**:2276 - 2286.