

論文タイトル)

膵頭十二指腸切除術後の非アルコール性脂肪肝出現の予測因子の検討

著者)

根本憲太郎, 和田慶太, 豊田啓恵, 渡邊理, 高橋秀樹, 近藤里江,  
肥沼隆司, 峯崎俊亮, 津嘉山博行, 澁谷誠, 三澤健之, 佐野圭二

所属)

帝京大学医学部外科学講座

キーワード)

1 Pancreaticoduodenectomy 膵頭十二指腸切除術

2 Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) 非アルコール性脂肪性肝疾患

3 Fatty liver 脂肪肝

4 Pancreatic cancer 膵癌

## 和文抄録

### ① 背景・目的

非アルコール性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease:, 以下 NAFLD と略記)は通常, メタボリックシンドロームの一病態と考えられているが, 膵頭十二指腸切除術(pancreaticoduodenectomy, 以下 PD と略記)術後に急速に発症することも知られている。しかしその予測因子や予後との関係は明らかでないためそれらを検討した。

### ② 対象・方法

当院にて PD を施行した 140 例を対象とし, 術前後の単純 CT から NAFLD の有無を判定, 術後 6 か月以内に新たに発症した NAFLD を Early-NAFLD と定義した上で, 術前後の採血のうち予測因子となりうる項目の検討と, 膵癌に対する PD 症例における予後への影響を後方視的に解析した。

### ③ 結果

PD 施行の原因疾患のうち非膵癌群に比べて膵癌群が有意に NAFLD の発症率が高かった(42.3%,  $p < 0.001$ )。採血項目と NAFLD 発症の検討では, 膵癌群と非膵癌群ともに肝機能を反映する項目, 栄養状態・糖尿病管理状態を反映する項目に相関が認められた。膵癌に対する PD 症例において周術期の化学療法の施行と NAFLD 発症の間には有意な相関は認めなかった。術後生存期間・術後無再発生存期間と NAFLD 発症との間にも有意な相関を認めなかった。

### ④ 結論

PD 術後の NAFLD は膵癌でより高率に発症し, 膵癌に限らず術前の栄養状態・糖尿

病のコントロール状態、術後はそれに加えて持続的な肝酵素上昇が NAFLD 発症の予測因子となりうる。PD 術後 NAFLD 発症が直接予後の悪化には関連しなかったが、死亡例も報告されており予後因子からの早期診断・早期治療介入が重要である。

## はじめに

非アルコール性脂肪肝(Nonalcoholic fatty liver disease, 以下 NAFLD と略記)は欧米諸国で多くアジアでは少ない疾患とされてきたが, 近年アジアにおいても増加傾向となり, 本邦を含め一般集団における有病率は約 25%とされ<sup>1, 2)</sup>、一般的には, 肥満, 糖尿病, 脂質異常症などを背景に発症すると考えられている<sup>3-6)</sup>。一方、それと異なり膵頭十二指腸切除術(pancreaticoduodenectomy, 以下 PD と略記)の術後に急速に発症することが知られており, その発症率は 8-40%と報告されている<sup>7-11)</sup>。また, 発症者のうち 10%は非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, 以下 NASH と略記)と診断されたと報告されている<sup>8)</sup>。通常の NAFLD と異なり膵切除後の急激な代謝障害が一因<sup>12, 13)</sup>であると考えられており, 膵切除に至った原因疾患が膵癌であることがその発症の大きなリスク因子であることなどが知られている<sup>14)</sup>が, そのほかの予測因子については明らかになっていない。重症例では進行性の肝不全を発症し死亡に至った症例も報告されている<sup>15)</sup>ものの, 予後への影響なども不明である。本研究では当院における PD 施行症例を対象として, 臨床データを後方視的に解析し PD 後 NAFLD 発症の予測因子および予後への影響を検討することを目的とした。

## 方法

### 1 対象

本研究は後方視的観察研究である。対象は当院にて 2012 年から 2018 年にかけて

PDを施行した全203例のうち、術後のコンピュータ断層画像(Computed Tomography, 以下CTと略記)、採血等の臨床データのない54例、多臓器合併切除症例の9例、術前よりCT所見にて本研究におけるNAFLD基準を満たしていた9例(うちアルコール摂取量がNAFLDの基準である男性30g/day以上、女性20g/day以上を超えていた2例を含む)を除外した140例である。対象症例のフローを図1に示す。

## 2 観察項目

本研究に使用したデータは全て実際の診療のために行われた検査データであり電子カルテ上に保存されているものを用いた。収集したデータの内訳は、性別、年齢、Body mass index(以下BMIと略記)、血小板数、白血球数、リンパ球分画、総蛋白(total protein, 以下TPと略記)、アルブミン(albumin, 以下Albと略記)、総ビリルビン(total bilirubin, 以下T-Bilと略記)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate transaminase, 以下ASTと略記)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase, 以下ALTと略記)、乳酸脱水素酵素(lactate dehydrogenase, 以下LDHと略記)、アルカリフォスファターゼ(alkaline phosphatase, 以下ALPと略記)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチターゼ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, 以下 $\gamma$ GTPと略記)、総コレステロール(total cholesterol, 以下T-Choと略記)、C反応性蛋白(C-reactive protein, 以下CRPと略記)、ヘモグロビンA1c(hemoglobin A1c, 以下HbA1cと略記)、疾患(病理診断による)、術式、とした。

採血データは、手術前、術後1か月・2か月の時点でのものをを用いた。手術前採血

は術前採血のうち最も手術日に近いものを用いた。術後の採血データ(1か月、2か月)は手術日を起点とし、±10日を基準として最も近いものをそれぞれのデータとして使用した。

画像データは電子カルテ上に保存されている手術前、術後3か月・6か月・9か月・12か月の腹部単純CTデータを用いた。腹部単純CTを用いて肝臓と脾臓のCT値を測定した。計測にはCentricity(GE Healthcare社製, Little Chalfont, UK)を用いた。肝臓内の脈管を避け直径2cmのRegion of interest(以下ROIと略記)を肝右葉で2か所、肝左葉で1か所、脾臓で2か所測定し、それぞれの平均値をとり肝臓と脾臓のCT値を決定した。それら肝臓と脾臓のCT値を用いて(肝臓のCT値)/(脾臓のCT値)(以下L/S比と略記)を算出した。NAFLD/NASH診療ガイドライン第1版によると、肝臓で測定するCT値は右葉と左様でそれぞれ1か所ずつの合計2か所となっている<sup>16)</sup>。本研究においては右葉内でのCT値の差が大きかったため、より均一化を目的として右葉では2か所の測定とし合計3か所の測定とした。Roldan-Valadez EらはL/S比のカットオフ値として1.1を提案している<sup>17)</sup>。またM. IwasakiらはL/S比の平均値は非脂肪肝1.20、軽度1.12、中等度1.01、重度0.90と報告している<sup>18)</sup>。本研究では後者の報告において重度と定義されたL/S比0.90以下をNAFLDと診断することとした。全観察期間中に1度でもL/S比が0.90を下回った群をAll-NAFLD群、術後6か月までの測定でNAFLDとなった群をEarly-NAFLD群と定義し、それぞれの発症率を調べた。またNAFLD発症の予測因子として、採血項目との相関を解析した。

さらに、疾患が膀胱癌であるもののみを対象として、Early-NAFLD発症と術前補助化学療法(Neo Adjuvant Chemotherapy, 以下NACと略記), Early-NAFLD・All-NAFLD

発症と術後補助化学療法(Adjuvant Chemotherapy, 以下 ACT と略記)との関係を検討し、その予後について全生存期間(Overall survival, 以下 OS と略記)と無再発生存期間(Recurrence free survival, 以下 RFS と略記)を検討した。

本研究は帝京大学病院倫理審査委員会の承認を得た(承認番号:帝倫 20-062 号)。インフォームドコンセントについては、当研究は後方視的観察研究のため、必ずしも文章によるインフォームドコンセントを必要としないが、情報公開文章を帝京大学病院倫理委員会ホームページに掲載し、情報公開を行い、拒否機会を保障している。

### 3 解析

データの解析には JMP pro 15(SAS Institute, USA)を使用した。NAFLD 発症と各種因子の解析は、連続変数の場合は Wilcoxon の順位和検定にて行い、結果は中央値(最小値～最大値)で表示した。名義変数の場合は  $\chi^2$  二乗検定を用い、結果は頻度(%)で示した。生存期間の解析には Kaplan-Meier 法を用い、log-rank 法で群間比較を行った。P 値は 0.05 以下を有意であるとした。

## 結果

### 1 患者背景

全研究対象症例の患者背景(表 1)と、疾患で最も多かった膵癌群(64 例)とそうで

ない群(非膵癌群:76 例)に分けた際のそれぞれの患者背景(表 2)を示す。膵癌群は年齢の中央値が 64.5 歳, 男性 31 例(48.4%), 女性 33 例(51.6%)の集団であり非膵癌群と差はなかった。術式は膵癌群において PPPD が 31 例(48.4%),SSPPD が 33 例(51.6%)であったのに対して, 非膵癌群では PPPD が 55 例(72.4 例)と有意に多かった( $P=0.0038$ )。膵癌群において, NAC は 33 例(51.6%)で施行、ACT は 54 例(84.4%)で施行しており, 非膵癌群と比較して NAC, ACT とともに有意に多かった(いずれも  $P<0.001$ )。

## 2 NAFLD の発症割合

研究対象 140 例のうち, Early-NAFLD 群は 36 例(25.7%), NAFLD とならなかった群は 104 例(74.3%)であった。All-NAFLD 群は 40 例(28.6%), NAFLD とならなかった群は 100 例(71.4%)であった。疾患別では、膵癌群においては Early-NAFLD 群 27 例(42.2%), All-NAFLD 群 31 例(48.4%)と、非膵癌群の 9 例(11.8%)、9 例(11.8%)に比べて有意に NAFLD 発症率が高かった(いずれも  $P<0.001$ ) (表 3)。

## 3 膵癌群および非膵癌群における NAFLD 発症と採血項目の検討

Early-NAFLD 群と非 Early-NAFLD 群と各時点での採血項目の関係を検討した(表 4)。膵癌群においては術前の AST 値, ALT 値, Amy 値, HbA1c 値(表 4A), 術後 1 か月の ALP 値,  $\gamma$  GTP 値, T-Cho 値, HbA1c 値(表 4B), 術後 2 か月の T-Cho 値



(表 4C)が相関を認めた。非膵癌群においては術前の TP 値と HbA1c 値(表 4D), 術後 1 か月の TP 値, AST 値, LDH 値(表 4E), 術後 2 か月のリンパ球数, AST 値, LDH 値, ALP 値(表 4F)が相関を認めた。

#### 4 膵癌群における術後 NAFLD と化学療法の検討

膵癌群における Early-NAFLD 発症と NAC, ACT 施行の有無との関係を検討した結果を表 5 に示す。Early-NAFLD 発症と NAC 施行の有無との間に相関は認められなかった( $P=0.119$ )。同様に ACT 施行の有無との間にも相関は認められなかった( $P=0.122$ )。All-NAFLD 発症と ACT 施行の有無との間の検討でも相関は認められなかった( $P=0.561$ )。

#### 5 膵癌群における Early-NAFLD 発症と予後の検討

膵癌群における Early-NAFLD 発症と予後の検討結果を示す(表 6, 図 2)。Early-NAFLD 群と非 Early-NAFLD 群との間で OS に有意な差は認められなかった( $P=0.583$ ) (図 2A)。同様に RFS でも 2 群間に有意な差は認められなかった( $P=0.488$ ) (図 2B)。

### 考察

PD 術後の NAFLD は臨床上発症頻度の高い病態である<sup>1-11)</sup>。通常の NAFLD は、

メタボリックシンドロームの一病態として出現するとされており<sup>3-6)</sup>、比較的緩徐に発症しその有病率はアジアでは約 25%程度と報告されている<sup>1-2)</sup>。しかしながら、PD 術後においては術後 3~6 か月程度と比較的急速に発症することから通常の NAFLD とは発症機序の異なることが推定されている。その発症機序としては、術後の膵外分泌能障害の関与が示唆されており<sup>12)</sup>、術後の膵酵素補充療法が、NALFD の予防・発症後の治療に有効と報告<sup>19, 20)</sup>されている。

PD 症例の中でも原因疾患が膵癌であることが NAFLD 発症のリスクファクターと報告<sup>14)</sup>されており、本研究においても、膵癌群が非膵癌群と比較して有意に NAFLD 発症率が高かった。PD の適応となる膵癌(膵頭部癌)では腫瘍により膵管狭窄を伴っている頻度が非膵癌に比べて高く、そのため残膵の慢性的な閉塞性膵炎により膵外分泌機能が低下している頻度が高いため、術後も消化不良による栄養状態悪化をきたし、NAFLD 発症が膵癌群で高かった可能性がある<sup>25)</sup>。その他、膵癌においては半数以上の症例で NAC が施行され、またほぼ全例で ACT を行っており、非膵癌群と比較して周術期の化学療法施行割合が高いことも理由として考えられる。すなわち周術期化学療法が NAFLD 発症に影響を与えている可能性が考えられたが、当研究において NAC の有無と Early-NAFLD 発症との間で、統計学的有意な差は得られず、ACT についても Early-NAFLD, All-NAFLD 双方とも相関を認めなかった。ただ NAC に関しては、近年その有用性が認められ急激に発展した比較的新しい治療方針<sup>22- 24)</sup>であり、症例数を増やした上で再検討の余地はあると思われる。

採血項目と NAFLD 発症の関連性を検討したところ、膵癌群においては術前から術後 1 か月の肝機能を反映する項目と HbA1c 値が、非膵癌群においては術後 1 か月

から2か月にかけての肝機能を反映する項目と術前から1か月にかけてのTP値が相関を示した。膵癌群と非膵癌群とでは相関を示した項目は共通のものが多かったが、膵癌群の方が非膵癌群よりも相関を示し始める時期は早い傾向があった。肝機能を反映する項目が相関を示したことについては、膵切除後の膵内・外分泌機能の急激な障害に伴い糖代謝の効率が急激に悪化し、脂肪分解が亢進し増加した遊離脂肪酸が肝臓で代謝しきれずに肝ミトコンドリア機能障害<sup>26-28)</sup>を来した結果、肝機能障害を来したと考えられる。また非膵癌群において相関を示したTP値は、同様の機序にて肝機能障害と共に栄養障害を来した結果とも推察される。ただし採血検査の性質上、各項目は日単位、場合によっては時間単位で術後胆管炎などの様々な理由により結果が大きく変化する可能性があり、それぞれの項目単独で相関を判断することは難しい。採血検査全体で肝機能を表す項目が複数上昇していることや、経時的に一定の変化をしている場合にNAFLDの発症を疑う必要があり、今後症例をさらに集積し検討する予定である。

本研究では、疾患による元来の予後の違いなどのバイアスを極力除外するために、膵癌群においてのみ、そして再発などの因子を極力排除するために、Early-NAFLD発症と予後との検討をおこなったが、統計学的有意な差は得られなかった。文献では術後のNAFLD発症によりRelative Dose Intensityが非NAFLD群と比較して低下したと報告<sup>29)</sup>されているが、本研究においては術後のNAFLD発症の頻度も予後も有意差を認めなかった。その原因としては、まず全体の症例数が不足していた可能性を当然考えるが、NAFLDが発症してもその後の栄養管理・投薬などにより予後悪化を予防できる可能性も示唆された。ただし、PD術後にNASHとなり、死亡した症例も報告され

ており、臨床上注意が必要な病態と考えられる。

本研究ではいくつか limitation があげられる。PD は胃切除の範囲や再建方法など、施設により術式が異なることも多く、また手術自体の難易度も高く施設ごとの成績も異なるため、術後の経過などに影響が強くなる可能性がある。本研究は当院での PD 症例を対象としており、異なる対象群では本研究の結果が適応できない可能性がある。また、術後の膵外分泌機能の測定ができればさらに詳細な検討ができた可能性があるが、当院では合併症対策として、膵切除の際に膵管再建を行わずに完全外瘻とし 3 か月後に二期的に再建する症例（二期再建）を一部症例に施行しているため施行できなかった。また当院では PD 術後 3POD より全例膵酵素補充療法を開始、退院後も外来で原則として継続しているが、特に退院後は患者それぞれの状況・服薬コンプライアンスの問題によりどこまで継続できているのか不明なことが多く、術後の採血・画像データはその影響により修飾されている可能性がある。

以上、PD 術後の NAFLD は膵癌でより高率に発症し、膵癌に限らず術前の栄養状態・糖尿病のコントロール状態、術後はそれに加えて持続的な肝酵素上昇が NAFLD 発症の予測因子となりうる。PD 術後 NAFLD 発症が直接予後の悪化にはつながっていなかったが、死亡例も報告されており予後因子からの早期診断・早期治療介入が大切であると考えられる。

## 引用文献

- 1) Fan JG, Kim SU, Wong VWS. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017; 67: 862-873.
- 2) Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United states for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018; 69: 896-904.
- 3) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84.
- 4) Jeong SK, Kim YK, Park JW, et al. Impact of visceral fat on the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 789-795.
- 5) Koda M, Kawakami M, Murawaki Y, et al. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies. *J Gastroenterol* 2007; 42: 897-903.
- 6) El-Serag HB, Tran T, and Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126:460-468.
- 7) Sato T, Matsuo Y, Shiga K, et al. Factors that predict the occurrence of and recovery from nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2016; 160: 318-330.
- 8) Kato H, Isaji S, Azumi Y, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy: proposal of a postoperative NAFLD scoring system. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 296-304.
- 9) Song SC, Choi SH, Choi DW, et al. Potential risk factors for nonalcoholic steatohepatitis related to pancreatic secretions following pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3716-3723.
- 10) Kishi Y, Shimada K, Nara S, et al. Administration of pancrelipase as effective treatment for hepatic steatosis after pancreatectomy. *Pancreas* 2015; 44: 983-987.
- 11) Sato R, Kishiwada M, Kuriyama N, et al. Paradoxical impact of the remnant pancreatic volume and infectious complications on the development of nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 562-572.
- 12) Nakagawa N, Murakami Y, Uemura K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy is closely associated with postoperative pancreatic exocrine insufficiency. *J Surg Oncol* 2014; 110: 720-726.
- 13) Nagaya T, Tanaka N, Kimura T, et al. Mechanism of the development of nonalcoholic steatohepatitis after pancreaticoduodenectomy. *BBA Clin* 2015; 3: 168-174.

- 14) Ito Y, Kenmochi T, Shibutani S, et al. Evaluation of predictive factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy. *Am Surg* 2014; 80: 500–504.
- 15) Nakanuma Y, Ohta G, Konishi I, et al. Liver injury with perivenular fibrosis and alcoholic hyalin after pancreatoduodenectomy for pancreatic carcinoma. *Acta Pathol Jpn.* 1987; 37: 1953–1960.
- 16) 日本消化器病学会 NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014. 渡辺純夫編, 東京: 南江堂; 2014. p.74-75
- 17) Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, et al. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2008; 7: 212–220.
- 18) Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M, et al. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1501–1505.
- 19) Nagai M, Sho M, Sato S, et al. Effects of pancrelipase on nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 186–192.
- 20) Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, et al. 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.
- 21) Tanaka N, Horiuchi A, Yokoyama T, et al. Clinical characteristics of de novo nonalcoholic fatty liver disease following pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol* 2011; 46: 758–768.
- 22) Seufferlein T and Ettrich TJ. Treatment of pancreatic cancer–neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer (PDAC). *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 27: 4–21.
- 23) Janssen QP, O’Reilly EM, van Eijck CHJ et al. Neoadjuvant treatment in patients with resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Front Oncol* 2020; 31: 10–41.
- 24) Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y et al. Clinical impact of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in borderline resectable pancreatic cancer: Analysis of 884 patients at facilities specializing in pancreatic surgery. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1629–1636.
- 25) Yasukawa K, Shimizu A, Yokoyama T, et al. Preventive effect of high-dose digestive enzyme management on development of nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Surg* 2020; 231: 658–669.
- 26) Gonçalves IO, Maciel M, Passos E, et al. Exercise alters liver mitochondria phospholipidomic profile and mitochondrial activity in non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 54: 163–173.
- 27) Simões ICM, Fontes A, Pinton P, et al. Mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2018; 95: 93–99.
- 28) Lee J, Park JS, Roh YS. Molecular insights into the role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Pharm Res* 2019; 42: 935–946
- 29) Okabe H, Yamashita YI, Inoue R, et al. Postoperative nonalcoholic fatty liver disease is correlated with malnutrition leading to an unpreferable clinical course for pancreatic cancer

patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2020; 50: 193–199.

## 図の説明

図 1) 本研究の対象症例のフロー

図2) 膵癌における Early-NAFLD 群、非 Early-NAFLD 群と予後との関係 (Kaplan-Meier 法)

2A) Early-NAFLD 群と非 Early-NAFLD 群との間の術後生存期間の検討

2B) Early-NAFLD 群と非 Early-NAFLD 群との間の術後無再発生存期間の検討



## Abstract

### Background and Objective

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is known to be caused by metabolic syndrome.

Pancreaticoduodenectomy (PD), is also reported to induce rapid development of NAFLD. However, its predictive factors and its relationship with survival are unclear.

### Patients and Methods

In 140 cases with PD at our institution, presence of NAFLD was diagnosed from the findings of CT after PD. Early-NAFLD was defined as that which was diagnosed with CT taken in 6 months after PD. Predictive factors were identified from postoperative blood sample data. In patients with PD for pancreatic cancer relationship between early-NAFLD and survival were analyzed.

### Results

NAFLD after PD developed in higher rate in patients with pancreatic cancer compared with those with other diseases (42.3%,  $p < 0.001$ ). In blood sample data, liver enzyme, nutritious factors, and HbA1c were significantly correlated to the development of post-PD NAFLD. In patients with PD for pancreatic cancer, the development of NAFLD and perioperative chemotherapy revealed to have no significant relationship, and it was also proven to be not significantly different in each survival.

### Conclusion

Post-PD NAFLD was diagnosed with higher rate in patients with pancreatic cancer,

and perioperative data of nutrition and diabetes, and postoperative liver enzyme data were its surrogates. Although post-PD NAFLD was not correlated with poorer survival, earlier diagnosis and prompter therapeutic intervention is necessary to prevent from NAFLD getting worse which was reported to induce mortality.

(表1) 胰頭十二指腸切除術施行症例患者背景		
		n=140
Age, year (median (range))		71 (30-89)
Sex, n (%)		
	男	78 (55.7)
	女	62 (44.3)
Pre-operative BMI, kg/m <sup>2</sup> (median (range))		22.3 (15.1-32.9)
Disease, n (%)		
	胰癌	64 (45.7)
	胆管癌	30 (21.4)
	十二指腸乳頭部癌	17 (12.1)
	IPMN	18 (12.9)
	Others	11 (7.9)
Operation method		
	PPPD	86 (61.4)
	SSPPD	54 (38.6)
BMI: Body Mass Index, IPMN: Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm,		
PPPD: Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy,		
SSPPD: Subtotal Stomach-Preserving Pancreaticoduodenectomy		

(表2) 胰頭十二指腸切除術施行胰腺癌群・非胰腺癌群症例患者背景		胰腺癌群	非胰腺癌群	P値
n		64	76	
Age, year (median [range])		72 [30-85]	71 [42-89]	0.460
Sex, n (%)				0.112
	男	31 (48.4)	42 (61.8)	
	女	33 (51.6)	29 (38.2)	
Pre-operative BMI, kg/m <sup>2</sup> (median [range])		22.0 [16.5-32.4]	22.4 [15.1 - 32.9]	0.834
Operation method, n (%)				0.004
	PPPD	31 (48.4)	55 (72.4)	
	SSPPD	33 (51.6)	21 (27.6)	
術前補助化学療法, n (%)				<0.001
	Yes	33 (51.6)	3 (3.9)	
	No	31 (48.4)	73 (96.1)	
術後補助化学療法, n (%)				<0.001
	Yes	54 (84.4)	25 (32.9)	
	No	10 (15.6)	51 (67.1)	
BMI: Body Mass Index				

(表3) 疾患別のNAFLD発症割合の比較				
	膵癌群 (n=64)	非膵癌群 (n=76)	合計 (n=140)	P値
Early-NAFLD	27	9	36	<0.001
非Early-NAFLD	37	67	104	
All-NAFLD	31	9	40	<0.001
非All-NAFLD	33	67	100	
NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease				



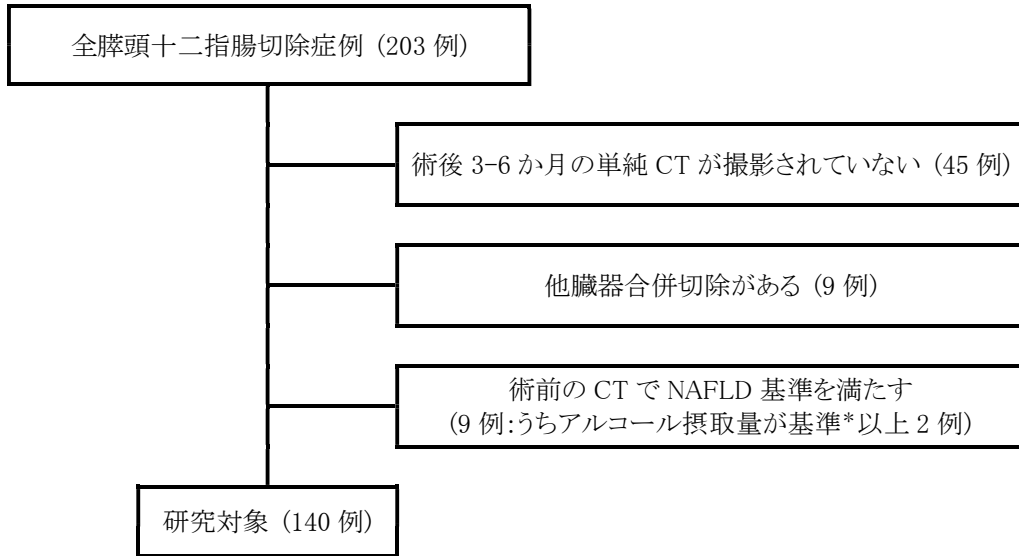
(表5) 肺癌群におけるNAFLDと化学療法との検討					(表5B) Early-NAFLDと術後補助化学療法との検討				
	Early-NAFLD	非Early-NAFLD	合計	P値		Early-NAFLD	非Early-NAFLD	合計	P値
NAFLDなし	10	21	31	0.119	ACTなし	2	8	10	0.122
NAFLDあり	17	16	33		ACTあり	25	29	54	
合計	27	37	64		合計	27	37	64	
(表5A) Early-NAFLDと術前補助化学療法との検討					(表5C) All-NAFLDと術後補助化学療法との検討				
						All-NAFLD	非All-NAFLD	合計	P値
					ACTなし	4	6	10	0.561
					ACTあり	27	27	54	
					合計	31	33	64	

NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease, NAC: Neo Adjuvant Chemotherapy, ACT: Adjuvant Chemotherapy

(表6) 膵癌群におけるEarly-NAFLDと予後との検討			
	Early-NAFLD	非Early-NAFLD	P値
術後生存期間 (中央値(月))	39.0	34.0	0.583
無再発生存期間 (中央値(月))	13.3	15.2	0.488
NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease			



図

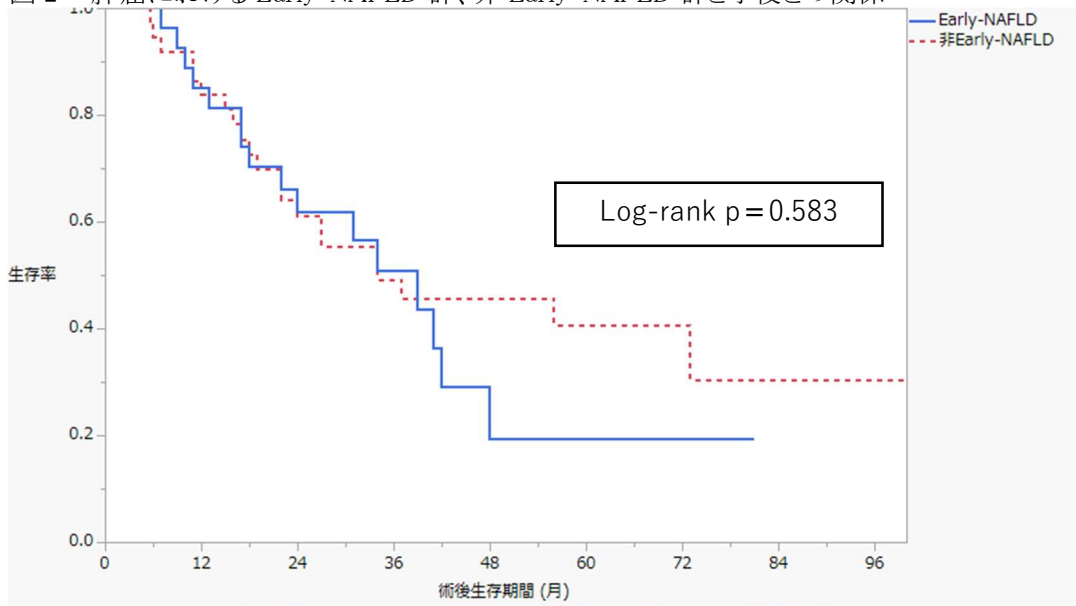


NAFLD:nonalcoholic fatty liver disease

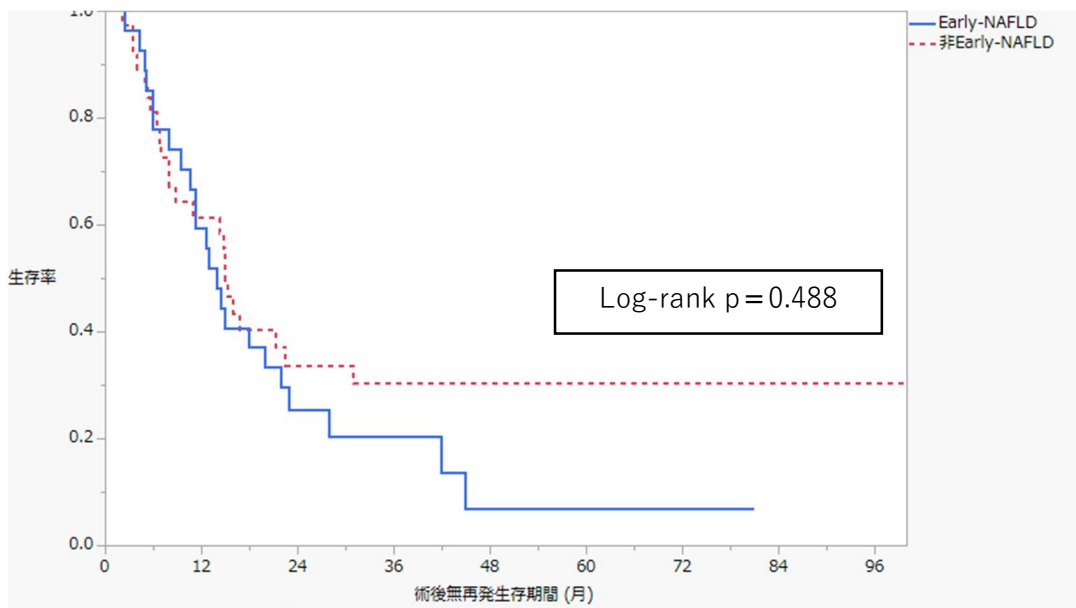
\*:NAFLD におけるアルコール摂取量の基準:男性 30g/日, 女性 20g/日

図 1) 本研究の対象症例のフロー

図2 膵癌における Early-NAFLD 群、非 Early-NAFLD 群と予後との関係



2A) Early-NAFLD 群と非 Early-NAFLD 群との間の術後生存期間の検討



2B) Early-NAFLD 群と非 Early-NAFLD 群との間の術後無再発生存期間の検討

NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease

共著理由

和田 慶太 論文の構想・立案

豊田 啓恵 データの収集

渡邊 理 データの収集

高橋 秀樹 データの収集

近藤 里江 データの収集

肥沼 隆司 データの収集

峯崎 俊亮 データの収集

津嘉山 博行 データの収集

渋谷 誠 データの収集

三澤 健之 論文の構想・立案

佐野 圭二 論文の構想・立案