

吉元（原村） 智子 論文内容の要旨

主 論 文

A Simple Rapid Method for Measuring Liver Steatosis Using Bioelectrical Impedance

インピーダンス法を用いた肝脂肪率の簡易迅速測定法

吉元（原村） 智子、原 貴信、曾山明彦、釘山統太、松島 肇、松隈国仁、
今村一步、田中貴之、足立智彦、日高匡章、岡部修一、村田昌一、江口 晋

in vivo 36(2): 570-575 (2022) doi:10.21873/invivo.12739

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻
(主任指導教員：江口 晋教授)

緒言

肝移植医療におけるドナー不足と移植待機患者の死亡率の上昇はグローバルな課題であり、近年では標準的ドナー条件を満たさないドナー（マージナルドナー）からの肝提供も増加している。マージナルドナーのなかで、脂肪肝は最も頻度の高い疾患の一つである。脂肪肝の程度は、肝細胞質中の脂肪滴の割合が 30%未満で軽度、30%以上 60%未満で中等度、60%以上で高度と定義されており、高度脂肪肝では肝移植後のグラフト機能不全が有意に高いと報告されている。

脳死下臓器提供の際には、臓器摘出術中に外科医の視触診によりグラフトの使用可否について初期評価を行っている。脂肪肝が疑われた際は肝生検による迅速病理組織学的診断を行うが、生検によりグラフトを損傷すること、一部の検体で全体の肝脂肪率を推測するしかないこと、病理医が必ずしも常駐していないなどの問題点が指摘されている。

インピーダンス (bioelectrical impedance: BI) 法は、生体に微弱な電流を流して非侵襲的かつ簡便に体組成を評価する方法である。電流は水分や電解質に富む細胞は容易に通過する一方、水分をほとんど含まない脂肪組織は通過できないため、脂肪組織が多いと電気抵抗値が高くなる。この手法を用いて肝臓のインピーダンスを測定することで、脂肪肝の程度を予測できる可能性があると考えた。実際、動物モデルを用いた過去の研究では BI 測定値と肝脂肪率の相関があることが報告されている。本研究では、肝切除術を施行された非肝硬変患者の摘出標本を用いて、ヒトの肝臓における肝脂肪率の評価に BI 法を用いることが可能であるかを検討した。

対象と方法

標本は、2016年1月から2017年12月までに当院で肝切除を行われた16症例より採取した。採取した検体は BI 測定時の温度条件を標準化するため 4°C で 20 分以上冷却した。フィッシュアナライザー DFA100 (大和製衡株式会社) を用いて肝 BI 値を様々な周波数 (2, 5, 20, 50,

100kHz) で測定した後、約 1g の肝組織を用いて Folch 法により脂質を抽出し、トリグリセリドおよび総コレステロール値を測定して含量を mg/g で定量化した。また切片を作成し、顕微鏡を用いて 100 倍で 5 視野ずつ撮影。解析ソフトウェア (BZ-H4 ソフトウェア、Keyence 社) を用いて 1 視野あたりの脂肪沈着面積を測定し脂肪沈着率を算出した。統計には各々の標本の 5 視野の平均値を使用した。BI 値 (2, 5, 20, 50, 100kHz) と脂肪沈着率との相関を統計学的に検討した。

結果

16 症例の内訳は男性 7 人、女性 9 人で、手術対象となった疾患は、肝細胞癌 6 例、肝内胆管癌 5 例、大腸癌肝転移 4 例、肝内結石症 1 例であった。既往症として 7 例に高血圧、3 例に糖尿病、1 例に高脂血症が認められていた。

肝組織の総コレステロール含量の中央値は 0.3 mg/g (0.2 - 0.5 mg/g)、トリグリセリド含量の中央値は 1.0 mg/g (0.3-11.5 mg/g) であった。肝脂肪率との相関を調べたところ、肝脂肪率の中央値は 0.4% (0.01-8.1%) で、トリグリセリド含量との間に有意な相関が見られた ($r=0.82$, $p<0.001$)。

BI 値の中央値は、2kHz で 324.5 Ω (179.2-600.7 Ω)、5kHz で 290.9 Ω (173.0-517.0 Ω)、20kHz で 216.5 Ω (155.6-344.7 Ω)、50kHz で 160.4 Ω (123.3-259.0 Ω)、100kHz で 127.5 Ω (98.6-201.6 Ω) であった。肝脂肪率との関係を線形回帰分析で解析した結果、100kHz での測定値にて $r^2=0.63$ ($p<0.001$) が得られ、肝脂肪率の予測式は $[0.054 \times (100\text{kHz での BI 値}) - 6.0832]$ となった。

考察

BI 法は小型の携帯機器で簡便かつ迅速に測定でき、客観的な評価が可能であることから体脂肪計として広く利用されている。2010 年には体脂肪計を用いて患者の総体脂肪組成を算出し、肝脂肪率の程度を予測した研究結果が報告されたが、両者の間に相関はみられなかった。その後肝の BI 値を直接測定することが試みられ、Parramon らはラット肝を用いた研究で、BI 値が肝の大滴性脂肪沈着の程度と相関することを報告した。一方 Bhati らは 2009 年にヒトの肝臓の BI 値と肝細胞の大滴性脂肪変性との関係性を評価し、両者に相関は見られなかったと報告している。この結果は本研究とは異なる結果であるが、BI 値を 50kHz でのみ測定していること、術中に肝血流が保持された状態で測定していることが影響した可能性が考えられた。そこで本研究では体温や血流の影響を排除するため、バックテーブルで肝臓を 4°C に氷冷した上で BI を測定した。実臨床においてドナー肝グラフトは摘出時および摘出後に氷冷されていることから、今回の測定条件は妥当であると考えている。また様々な周波数で BI 値を測定し、100kHz での測定値が最も肝脂肪率と相関する結果であることを報告した。パイロット研究であったため症例数が限られていること、肝切除が実際に施行された症例が対象であったために高度脂肪肝が少なかったこと、BI 測定を 1 台の装置で行ったことが本研究の limitation ではあるものの、ヒト肝臓の BI 値から肝脂肪率の予測式を求めることができた最初の研究となっている。

本研究の結果、ヒトの肝臓において BI 法により肝脂肪率の程度を安全、迅速、かつ簡便に予測できることが示された。BI 法は脳死ドナー手術中にグラフト肝の適性を評価する際の新しい手法となる可能性がある。