

# 病的肥満症の予後予測における 視床下部内側基底部MRI検査の有用性に関する検討

千葉大学大学院 医学研究院 細胞治療内科学

講師 小野 啓

## はじめに

BMI (体重 [kg] ÷ 身長 [m]<sup>2</sup>) が、35以上の高度肥満者では、糖尿病、高血圧、腎機能障害、睡眠時無呼吸症候群および膝関節症などの複数の合併症を来することが多く、減量は合併症の予防と進展阻止のために最も重要である。ところが、食欲抑制薬や減量薬は副作用のため一般的には投与できず、食事療法、運動療法および行動療法といった薬物療法以外の治療法が一般的に用いられる。これらの治療効果は良いとは言えず、一時的に減量に成功してもリバウンドにより体重が再上昇してしまう患者や、減量効果が軽度にとどまってしまう患者、ひいては通院を自己中断してしまう患者がかなりの頻度で存在することが問題点である。現時点では、どのような患者が減量と合併症の予防・進展阻止に成功し、どのような患者が失敗するかを治療前に予測する手法は確立していない。

この一方で最近、視床下部の摂食調節の中枢である弓状核に、過食や肥満に伴いミクログリアの増生などの変化が見られること、この変化によって通常なら満腹になるべき食事をして満腹にならず更なる過食・肥満を助長するのみならず、インスリン抵抗性をも惹起することが、動物実験を中心とした基礎的研究から明らかになってきている。さらに、この弓状核のある視床下部内側基底部の性質の変化が、ヒトにおいてもMRI画像で検出できることが最近発表され注目されている<sup>(1)</sup>。現時点で論文発表されていることは、肥満者では非肥満者に比べ、MRIのT2強調画像において左の視床下部内側基底部の輝度が高値であるということのみであり、高度肥満症患者の予後判定に、この検査が有用か否かは不明である。

ラットの先行研究においては、過食・肥満に伴う視床下部内側基底部の変化がさらなる過食と肥満およびインスリン抵抗性の原因となっていることが、研究代表者やその他の研究者らの報告で確立されてきている<sup>(2)</sup>。そこで本研究では、高度肥満症患者において左視床下部内側基底部のMRI T2強調画像における高輝度が、減量治療の予後不良を予測できる所見であることを仮説として打ち立て、これを立証することを目的とする。

この仮説が立証できれば、高度肥満症患者の治療開始時点において頭部MRIを撮像することで、治療への反応の良し悪しが推測できる。予後不良が予測される患者については診察頻度を増やしたり、早めに減量手術の方針を立てたりするなどの治療方針の決定に直接的に役立つ。

## 結 果

千葉大学附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科に通院中の患者の頭部MRIを撮影し、前頭断のT2強調画像の中で視交叉の後端が確認できるスライスにおいて、視床下部内側基底部分(MBH)の輝度を左右それぞれ測定した。コントロールとして同じスライスの左右の被殻および扁桃体の輝度も測定し、この平均値を分母として左右MBHの相対的な輝度を計算した。また、安静時基礎エネルギー代謝、および血液中の各種炎症マーカーを測定した。

その後、患者は当院における高度肥満症の標準治療を行った。当院では、内科医師、栄養士、運動療法専門医が月1回の来院時に患者とそれぞれ面接を行い、食事・運動および内科的治療をチーム医療で行っている。一部の患者は内科的治療に反応し、効果的な減量が得られる(①)。また一部の患者は、6ヶ月の内科的治療によっても効果が十分に得られず、手術適応のある場合は内科に術前入院の上、胃スリーブ状切除術を消化器外科で行う。減量手術後にはほぼ全ての患者が20-30kg程度の体重減少に成功する(③)が、一部の患者は1-2年後に体重の著明な再増加を認める(④)。また、一部の患者は減量に成功せず残念ながら通院を中断してしまうこともある(②)。

左右の視床下部内側基底部分のMRI T2強調画像における相対的な輝度、①～④の臨床的予後、治療中の体重減少率、体重変化の変動率、安静時基礎エネルギー代謝、炎症マーカーとその推移といった、各種パラメータの間にはどのような相関が認められるかについて解析を行った。

現在進行中の研究であるため、詳細については公表できないが、MBHのT2相対的な輝度と、治療前ベースラインの肥満度および血液中炎症性マーカーについては正の相関が認められた。また、治療中の体重減少率、安静時基礎エネルギー代謝およびMBHのT2輝度の間にはそれぞれ弱い相関の傾向が認められた。現時点では、外科手術の選択率、外科治療後の体重減少率、外科治療後のリバウンド、治療の中断率についてはMBHのT2輝度との間に相関は認められていない。

## 考 察

肥満は摂取エネルギーが消費エネルギーを上回る状態が継続することで、過剰な栄養が脂肪になり生じる。過食の原因として、生育環境、生活習慣、ストレス、精神的問題などが考えられている。ラットにおいては、過食に伴い短期間で視床下部内側基底部分のS6キナーゼの活性が亢進し、これが間接的にインスリン抵抗性を生じさせることを筆者らは以前報告した。同部位のIKK/NF $\kappa$ B経路の活性亢進による炎症が肥満やインスリン抵抗性に関与しているという報告や、脱リン酸化酵素であるPTP1B・TCPTPが同部位で亢進していることに関与も最近報告されている<sup>(3)</sup>。モデル動物のみならず、ヒトにおいても視床下部内側基底部分の炎症や繊維化が比較的短期間で生じ、肥満と関与していることが示されている。

本研究のこれまでの結果からは、ヒトにおいて視床下部内側基底部分の炎症または繊維化がMRI検査によって検出可能であり、肥満と関与しているという既報を支持する所見が認め

られた。それだけでなく、同部位の炎症が血中の炎症マーカーと相関していることも確かめられた。

視床下部内側基底部の変化が、肥満の原因なのか、それとも結果なのか。もともと視床下部に炎症を持つ人だからこそ努力しても痩せにくいのか、あるいは環境により太ったから視床下部に炎症が起きてしまうのか。この疑問を解決することが重要であり、今後、対象患者数を増やすとともに、減量率、予後とMBH所見の相関を経時的に観察していくことが解決に役立つと考えているため、引き続き本研究を継続する予定である。

## 要 約

高度肥満症は視床下部内側基底部の炎症や繊維化、および血中の炎症性マーカーとの関連があることが示された。視床下部内側基底部の変化はMRIでとらえることが出来るため、血中炎症性マーカーと組み合わせることにより高度肥満症の予後を予測したり、治療方針を決定する上で役立つ可能性があり、さらなる研究の発展が期待される。

## 文 献

1. Schur EA, Melhorn SJ, Oh SK, Lacy JM, Berkseth KE, Guyenet SJ, Sonnen JA, Tyagi V, Rosalynn M, De Leon B, Webb MF, Gonsalves ZT, Fligner CL, Schwartz MW, Maravilla KR. Radiologic evidence that hypothalamic gliosis is associated with obesity and insulin resistance in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 23 (11) :2142–8, 2015
2. Ono H, Pocai A, Wang Y, Sakoda H, Asano T, Backer JM, Schwartz GJ, Rossetti L. Activation of hypothalamic S6 kinase mediates diet-induced hepatic insulin resistance in rats. *J Clin Invest*. 118(8) :2959–68, 2008
3. Dodd GT, Andrews ZB, Simonds SE, Michael NJ, DeVeer M, Brüning JC, Spanswick D, Cowley MA, Tiganis T. A Hypothalamic Phosphatase Switch Coordinates Energy Expenditure with Feeding. *Cell Metab*. 26 (2) :375–393.e7, 2017