

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 横山 邦彦  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 1084 号  
学位授与の日付 令和4年9月20日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 Hydrogen-producing small intestinal bacterial overgrowth is associated with hepatic encephalopathy and liver function.  
(水素型小腸内細菌異常増殖は肝性脳症や肝機能と関連する)

論文審査委員 主査 教授 松本 壮吉  
副査 教授 高塚 尚和  
副査 講師 島田 能史

### 博士論文の要旨

#### 背景と目的：

肝性脳症とは、重篤な急性あるいは慢性肝障害に基づいて出現し、意識障害を中心とする精神神経症状の総称と定義されており、肝硬変患者の予後不良およびQOL悪化に関連する。肝性脳症には臨床的に症状に乏しく診断が困難な、不顕性と呼ばれる前段階が存在し、高率に顕性に移行することが知られている。そのため不顕性の段階での診断と効果的な治療介入は予後改善につながる可能性があるが、ガイドラインにおいてもどのような症例に治療を行うべきであるかは一定の見解が得られていない。

一方で、肝疾患の進行や肝性脳症に関与する要因として、小腸内細菌異常増殖 (SIBO) が注目されている。SIBOとは、小腸における細菌が過剰に増殖している状態をさし、粘膜炎症や吸収不良を介して肝硬変患者の Bacterial translocation を悪化させることが知られているが、SIBOの診断法は確立していない。

申請者らは、間接的なSIBO診断法である呼気試験を用い、水素およびメタン産生型のSIBOの診断と、不顕性肝性脳症との関連および治療反応性についての調査を行った。

#### 方法：

2019年5月から2020年12月に新潟大学医歯学総合病院に肝硬変の合併症 (肝癌、胃食道静脈瘤、顕性肝性脳症、腹水など) で入院し、検査の同意が得られた121例を対象とした。SIBO検査時に合成二糖類や難吸収性抗菌薬が開始されていた14名を除外し、107名を解析対象とした。

SIBOの診断にはBGA2000D (呼気生化学栄養代謝研究所) を用い呼気中の水素濃度、メタン濃度を測定した。使用する糖基質はブドウ糖液を原則とし、コントロール不良の糖尿病患者はラクツロースを使用した。SIBOの診断にはNorth American consensusに従い、負荷後90分以内に基礎値との差が20ppm以上の場合を水素型SIBO陽性、呼気中メタン値が10ppm以上の場合をメタン型SIBO陽性と定義した。不顕性肝性脳症の診断には、ナンバーコネクションテストAおよびBを実施し、両方もが陽性の場合を脳症ありとした。

#### 結果：

本検討における107名の対象患者の年齢の中央値は70歳、男性が81例 (75.7%) であり、SIBO陽性は31

例(29.0%)であった。SIBOの有無で2群に分類しクラスター解析を施行したが両群に有意な差のある項目は認められなかった。そこで、SIBOの水素型とメタン型の違いに注目し、水素型SIBO陽性16例と水素型SIBO陰性91例に再分類し解析を行ったところ、水素型SIBO陽性で肝癌合併率が低く(50.0% vs 75.8%,  $P=0.034$ )、肝予備能の一般的な評価指標であるChild-Pughスコア(中央値7 vs 5,  $P=0.037$ )および不顕性肝性脳症の頻度(50.0% vs 24.2%,  $P=0.034$ )が有意に高値であった。さらにメタン型SIBO陽性19例とメタン型SIBO陰性88例に分類し、同様に解析を行ったが、肝予備能や不顕性肝性脳症の頻度に有意差は認められなかった(Child-Pughスコア中央値5 vs 5,  $P=0.384$ , 不顕性肝性脳症31.6% vs 27.3%,  $P=0.705$ )。以上より水素型SIBOのみが肝予備能および不顕性肝性脳症に関連することが示された。

さらに、8名のSIBO陽性かつ不顕性肝性脳症陽性の患者(メタン型5名、水素型3名)に対し、難吸収性抗菌薬であるリファキシミン内服による治療反応性を検討した。メタン型5名ではリファキシミン内服後にSIBO改善がみられたのは5例中1例(20.0%)である一方で、水素型では3例中2例(66.7%)で改善がみられ、ごく少数例の検討ではあるが、水素型で難吸収性抗菌薬の治療反応性が良いことが示唆された。

考察：

SIBOはメタ解析において肝硬変で高頻度に合併することが報告されているが、本検討においてはSIBO全体では有意な関連は認められなかった。これは申請者らが調べた限りでは、メタ解析に用いられた論文では水素型のみを測定し、SIBOと診断していたため、本検討の水素型SIBOのみのサブ解析の結果と一致しており、既報と矛盾しないものと考えられた。一方で、本検討ではメタン型SIBOについても解析しており、これらは肝硬変の病態進展に影響しないことが示された。過敏性腸症候群や心疾患においてもメタン型と水素型はその病的意義が異なると報告されており、肝硬変においても同様にその病的意義は異なると考えられた。SIBOの治療においては肝性脳症の治療と同様、難吸収性抗菌薬が有効であると報告されている。症例数は少ないが本検討においても、水素型SIBOはリファキシミンの治療反応性が高いことが推測され、SIBO診断は不顕性肝性脳症患者における難吸収性抗菌薬の治療適応決定において有用である可能性が示唆された。

審査結果の要旨

肝性脳症は、重篤肝障害の際に出現し、意識障害を中心とする精神神経症状の総称と定義され、肝硬変患者の予後不良およびQOL悪化に関係する。一方で、肝疾患の進行や肝性脳症に関与する要因として、小腸内細菌異常増殖(SIBO)が注目されている。本研究では、水素およびメタン産生型のSIBOの診断と、不顕性肝性脳症との関連および治療反応性についての調査を行った。試験では、新潟大学医歯学総合病院に肝硬変の合併症(肝癌、胃食道静脈瘤、顕性肝性脳症、腹水など)で入院し、検査の同意が得られた121例のうち、投薬経験のない107例を対象とした。その結果、水素型SIBO陽性16例と水素型SIBO陰性91例に分類し解析を行ったところ、水素型SIBO陽性で肝癌合併率が低く(50.0% vs 75.8%,  $P=0.034$ )、肝予備能の一般的な評価指標であるChild-Pughスコア(中央値7 vs 5,  $P=0.037$ )および不顕性肝性脳症の頻度(50.0% vs 24.2%,  $P=0.034$ )が有意に高値であった。さらに8名のSIBO陽性かつ不顕性肝性脳症陽性の患者(メタン型5名、水素型3名)に対し、難吸収性抗菌薬であるリファキシミン内服による治療反応性を検討した結果、水素型の3例中2例(66.7%)で改善がみられた。一方でメタン型では改善が認められなかった。本結果やこれまでの報告から、水素型で難吸収性抗菌薬の治療反応性が良いことが示唆された。肝性脳症における原因と治療法を示唆した貴重な研究であり、学位論文としての価値があると判断した。