

令和 4 年 4 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16978

研究課題名（和文）膵臓における異所性脂肪の臨床的意義の解明：脂肪膵は糖尿病や膵臓癌の危険因子か？

研究課題名（英文）Is fatty pancreas a risk factor of diabetes mellitus and pancreatic cancer?

研究代表者

山崎 大 (Yamazaki, Hajime)

京都大学・医学研究科・特定講師

研究者番号：90836032

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：研究目的は、脂肪膵が糖尿病や膵臓癌の危険因子であるかを明らかにすることである。CT検診受診者（肥満者735人、非肥満者1478人）を対象に、脂肪膵と将来の糖尿病発症を検討するコホート研究を行い、非肥満者でのみ脂肪膵が糖尿病の危険因子となることを示した。脂肪膵と膵臓癌発症については、膵臓癌の診断を受ける以前に何らかの理由でCTを施行していた膵臓癌患者38人と、年齢と性別をマッチングさせた非膵臓癌患者152人を対象としたケースコントロール研究を行ったところ、脂肪膵と膵臓癌との間に明らかな関連はみられなかった。本研究の知見を含め、脂肪膵の臨床的意義に関する総説をドイツの研究グループと共同で報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非肥満者における、糖尿病発症の高危険群の同定や予防法の確立が課題とされている。本研究から、脂肪膵が非肥満者における糖尿病発症の新たな危険因子であることが明らかになり、非肥満者における糖尿病予防のために、脂肪膵に着目する重要性を示した。脂肪膵は生活習慣介入で改善可能であり、非肥満者でも脂肪膵を有する場合には、生活習慣に介入することで糖尿病の発症者を減少できる可能性を示唆する結果であり、社会的意義が大きいと思われる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to investigate whether fatty pancreas is a risk factor for diabetes mellitus or pancreatic cancer. In a cohort study among individuals who underwent health examinations with computed tomography (735 obese individuals and 1478 non-obese individuals), we showed that fatty pancreas was a risk factor for diabetes mellitus only in non-obese individuals. We also conducted a case-control study among 38 patients who underwent computed tomography for any reason prior to pancreatic cancer diagnosis and 152 age- and sex-matched non-pancreatic cancer patients, and there was no apparent association between fatty pancreas and pancreatic cancer. Moreover, we published a review regarding fatty pancreas with a German research group.

研究分野：異所性脂肪に関する臨床疫学

キーワード：脂肪膵 異所性脂肪 膵臓 糖尿病 膵臓癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脂肪膵と糖尿病

異所性脂肪は、広義に「正常であれば、ほとんど脂肪を有さない臓器に蓄積する脂肪」と定義され、皮下脂肪・内臓脂肪に次ぐ第3の脂肪である。膵臓の異所性脂肪沈着が脂肪膵である。脂肪膵は健診時のエコーや、他疾患精査時のCT (computed tomography)などで発見される。18歳以上の地域住民の約16%が脂肪膵を有し、その半数以上は非肥満者だが、生活習慣への介入で改善可能である(1)。脂肪膵が膵細胞の機能異常を起こし、インスリン分泌能を低下させると考えられているが、我々が2016年に報告した縦断研究では脂肪膵と糖尿病発症に明らかな関連は見られなかった(2)。この研究が科学的に実証された方法で膵脂肪量を測定した唯一の縦断研究であったが、比較的少数例の検討であり、糖尿病発症に関する病態を考慮した解析は行っていなかった。実際、遺伝的に糖尿病リスクが高い集団で、脂肪膵がインスリン分泌低下と関連するという報告や、脂肪膵は非肥満者の糖尿病発症に関わるという仮説も出されていた(3; 4)。しかし、脂肪膵と糖尿病発症に関して、肥満者と非肥満者に分けて検討した縦断研究は存在しなかった。

脂肪膵と膵臓癌

がん死亡原因の第4位である膵臓癌は早期発見が困難なため、膵臓癌死の減少には危険因子の同定と改善による予防が重要である。しかし、喫煙や飲酒などの既知の改善可能な危険因子は、膵臓に特異的ではなく、膵臓に特異的かつ改善可能な膵臓癌の危険因子は不明である。脂肪膵は炎症性アディポカインなどを介した膵臓癌の惹起が推測されているが、臨床研究は切除検体を用いた横断研究が主体であり(5)、脂肪膵と膵臓癌の縦断的関連は不明であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脂肪膵が糖尿病や膵臓癌の危険因子であることを明らかにすることである。本研究で脂肪膵が糖尿病や膵臓癌の危険因子であることが判明すれば、肥満者だけでなく、非肥満者でも脂肪膵を有する場合には、生活習慣への介入を行うことで、糖尿病や膵臓癌の予防に貢献できる可能性がある。

3. 研究の方法

脂肪膵と糖尿病

・2008-2013年に単施設で単純CTによる検診を受けた糖尿病を有さない2213人(肥満者735人、非肥満者1478人)を対象としたコホート研究を行った。肥満の定義はBody mass index (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ を用い、非肥満者における脂肪膵と糖尿病発症の関連についての検討を主解析とし、肥満者における同様の検討を副次解析とした。

・膵脂肪沈着量は膵組織中の脂肪量を反映することが検証されているCT値法を用いて評価した。本研究では、膵臓の頭部・体部・尾部の3領域にそれぞれ 1cm^2 の範囲でCT値を測定し、その平均CT値(Hounsfield unit [HU])を膵脂肪沈着量と定義し、連続量と3分位で評価した。CT値が低いほど膵脂肪沈着量が多いことを意味している。膵臓のCT値測定は詳細な患者情報を知らない診療放射線技師が観察開始時点で行った。検者間信頼性は、本研究の参加者からランダムに50人を抽出し、放射線科医が測定したCT値との比較をtwo-way random effect modelによるintra-class correlation (ICC)を用いて評価し、ICC(95%信頼区間)は、0.89(0.82-0.94)であった。

・観察期間中に、空腹時血糖 126 mg/dl ・HbA1c 6.5% ・糖尿病薬内服のいずれかを満たした場合を糖尿病発症と定義した。年齢・性別・BMI・肝臓のCT値(脂肪肝の指標)・飲酒習慣をロジスティック回帰分析で調整し、膵臓のCT値で評価した膵脂肪沈着量と観察期間中の糖尿病発症の縦断的関連を評価した。肥満の有無によって、膵脂肪沈着量と糖尿病発症の関連が異なるのかを検証するために、膵臓CT値と肥満(BMI 25 kg/m^2)の交互作用項を追加した解析も行った。

・付随研究として、CT検診受診者2168人から、ランダムに658人(約30%)のサブコホートを抽出し、糖尿病を発症した全症例と合わせた754人においてケースコホート研究を行い、膵脂肪沈着量と糖尿病発症の関連が筋肉量と脂肪量のどちらに依存しているのかを検証した。BMIで定義した肥満では、筋肉量と脂肪量を区別できないためにこの検証を追加した。CT画像から骨格筋量と膵外脂肪沈着量(皮下脂肪・内臓脂肪・筋脂肪・肝脂肪を標準化した合計)を測定し、膵脂肪沈着量との交互作用項を含め、糖尿病発症との関連を検証した。検証には、年齢・性別・飲酒習慣を調整した重み付きCOX回帰分析を用いた。

脂肪膵と膵臓癌

・2007-2018年に単施設で診療した膵臓癌(膵管癌)患者のうち、確定診断の3-36カ月前にdynamic CTおよび単純CTが施行されていた38人をケースとし、年齢と性別でマッチングした非膵臓癌患者152人をコントロールとしたケースコントロール研究を行った。

・ 膵脂肪沈着量を上述した CT 値法を用いて測定し、連続量と 3 分位で評価した。

・ マッチングに使用した年齢と性別に加えて、内臓脂肪量 (CT で測定)・慢性膵炎・膵管内乳頭粘液性腫瘍を条件付きロジスティック回帰分析で調整し、膵脂肪沈着量と膵臓癌の縦断的関連を評価した。

4. 研究成果

脂肪膵と糖尿病

・ 非肥満者の背景因子を表 1 に示す。年齢中央値 52 歳、男性が 67.7 %、BMI 中央値 22.5 kg/m² の集団であった。

表1 非肥満者の背景因子 (n=1478)

年齢 (歳)	52 (43, 58)
男性, n (%)	1000 (67.7)
BMI (kg/m ²)	22.5 (20.8, 23.7)
膵臓CT値 (HU: Hounsfield units)	49.4 (44.9, 52.9)
肝臓CT値 (HU: Hounsfield units)	66.3 (62.7, 69.8)
空腹時血糖 (mg/dl)	89 (83, 95)
HbA1c (%)	5.3 (5.1, 5.4)
飲酒 ≥20 g/day, n (%)	446 (30.2)
喫煙, n (%)	441 (29.8)
運動習慣, n (%)	421 (28.5)
糖尿病の家族歴, n (%)	281 (19.0)

連続量は中央値(四分位範囲)

・ 非肥満者における脂肪膵と糖尿病発症の関連について、表 2 に示す。観察期間 (中央値 6.19 [四分位範囲 4.02-8.27]年)中に、4.13 % (61/1478) が糖尿病を発症した。単変量解析において、観察開始時の膵脂肪沈着は糖尿病発症の増加と関連していた (CT 値 10 HU 低下毎のオッズ比 [95% 信頼区間]: 1.56 [1.28-1.91], P 値 < 0.001)。多変量解析においても、膵脂肪沈着と糖尿病発症に同様の関連が見られた (CT 値 10 HU 低下毎のオッズ比 [95% 信頼区間]: 1.32 [1.06-1.63], P 値 = 0.012)。膵臓 CT 値を 3 分位にわけて定義した脂肪膵においても、同様の関連が見られた。

表2 非肥満者における脂肪膵と糖尿病発症の関連

	非肥満者 (n = 1478)			
	単変量解析		多変量解析	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
膵CT値の連続量				
膵脂肪量増加 (膵CT値 10 HU 低下毎)	1.56 (1.28-1.91)	< 0.001	1.32 (1.06-1.63)	0.012
膵CT値の3分位				
正常膵 (> 51.8 HU)	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
境界膵 (46.9-51.8 HU)	1.78 (0.74-4.28)	0.20	1.20 (0.49-2.96)	0.70
脂肪膵 (< 46.9 HU)	5.16 (2.39-11.2)	< 0.001	2.62 (1.12-6.11)	0.026

OR: オッズ比, 95% CI: 95% 信頼区間, HU: Hounsfield units

年齢・性別・BMI・肝CT値・飲酒をロジスティック回帰モデルで調整

・ 肥満者においては、観察期間 (中央値 6.57 [四分位範囲 4.22-8.35]年)中に、12.4 % (91/735) が糖尿病を発症した。多変量解析において、膵脂肪沈着と糖尿病発症に明らかな関連は見られなかった (CT 値 10 HU 低下毎のオッズ比 [95% 信頼区間]: 0.97 [0.80-1.17], P 値 = 0.72)。

・ 膵脂肪沈着と糖尿病発症の関連は、非肥満者 (BMI < 25 kg/m²) でのみ見られ、肥満者 (BMI ≥ 25 kg/m²) では明らかではなかった (交互作用の P 値 = 0.015)。BMI による定義で肥満にあてはまらない場合でも、膵脂肪沈着を有する場合は糖尿病発症のリスクが高く、生活習慣への介入が必要かもしれない (6)。

・ BMI を筋肉量と脂肪量に分けて、膵脂肪沈着と糖尿病発症の関連を検討したケースコホート研究では、筋肉量では膵脂肪沈着量との交互作用は見られず (交互作用の P 値 = 0.82)、膵外脂肪沈着量と膵脂肪沈着量との間に交互作用が見られた (交互作用の P 値 = 0.004)。膵脂肪沈着と糖尿病発症を評価する上で、皮下脂肪・内臓脂肪・肝脂肪・筋肉脂肪などの膵臓以外の脂肪を含めて、包括的に検証することの重要性を支持する知見である。

脂肪膵と膵臓癌

・背景因子を表3に示す。年齢中央値70歳、男性が63.2%の集団であった。

表3 膵臓癌患者と非膵臓癌患者の背景因子

	膵臓癌患者 (n = 38)	非膵臓癌患者 (n = 152)
年齢(歳)	70 (63, 77)	70 (63, 77)
男性, n (%)	24 (63.2)	96 (63.2)
内臓脂肪面積 (cm ²)	102.0 (53.5, 127.5)	88.1 (48.0, 123.1)
膵臓CT値 (HU: Hounsfield units)	37.5 (23.8, 45.8)	43.1 (33.9, 49.2)
慢性膵炎, n (%)	7 (18.4)	3 (2.0)
膵管内乳頭粘液性腫瘍 n (%)	10 (26.3)	2 (1.3)

連続量は中央値(四分位範囲)

・脂肪膵と膵臓癌についての検討結果を表4に示す。単変量解析において、膵脂肪沈着は膵臓癌と明らかな関連は見られなかった(CT値10HU低下毎のオッズ比[95%信頼区間]: 1.06 [0.88-1.27], P値=0.57)。多変量解析においても、同様の結果であった(CT値10HU低下毎のオッズ比[95%信頼区間]: 0.96 [0.73-1.26], P値=0.76)。膵臓CT値を3分位で評価した解析でも、膵脂肪沈着と膵臓癌に明らかな関連は見られなかった。

表4 脂肪膵と膵臓癌に関する検証結果

	研究対象者 (n = 190)			
	単変量解析		多変量解析	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
膵CT値の連続量				
膵脂肪量増加 (膵CT値10HU低下毎)	1.06 (0.88-1.27)	0.57	0.96 (0.73-1.26)	0.76
膵CT値の3分位				
正常膵 (> 46.6 HU)	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
境界膵 (37.2-46.6 HU)	1.40 (0.55-3.59)	0.48	0.77 (0.25-2.42)	0.66
脂肪膵 (< 37.2 HU)	2.21 (0.88-5.58)	0.093	1.01 (0.33-3.10)	0.98

OR: オッズ比, 95% CI: 95%信頼区間, HU: Hounsfield units

マッチングに用いた年齢・性別に加えて、内臓脂肪面積・慢性膵炎・膵管内乳頭粘液性腫瘍を条件付きロジスティック回帰モデルで調整

・ケースコントロール研究であるため、コントロールの選択に関わる選択バイアスの可能性は排除できず、脂肪膵と膵臓癌については今後更なる縦断的検証が必要と考える。

脂肪膵に関する総説

膵脂肪が蓄積した状態である脂肪膵の疫学・診断・原因・臨床的影響・治療について、現在までに得られている知見をまとめた総説をドイツの研究グループと共に出版した(7)。特に臨床的影響については、本研究課題の中で得られた知見をもとに、脂肪膵だけでは糖尿病発症は起きず、何らかの体内環境因子が加わることで糖尿病発症に至る可能性を考察した。また脂肪膵と膵臓癌に関しても、これまでに報告されている研究結果を総説内でまとめた。脂肪膵の Current Evidence を包括的にまとめ、研究の道標を示すことで、今後の脂肪膵研究の更なる発展が期待される。

< 引用文献 >

1. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Abrigo JM, Kong AP, Chan RS, Chim AM, Shen J, Ho CS, Woo J, Chu WC, Chan HL. Fatty pancreas, insulin resistance, and beta-cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. The American journal of gastroenterology 2014;109:589-597
2. Yamazaki H, Tsuboya T, Katanuma A, Kodama Y, Tauchi S, Dohke M, Maguchi H. Lack of Independent Association Between Fatty Pancreas and Incidence of Type 2 Diabetes: 5-Year Japanese Cohort Study. Diabetes care 2016;39:1677-1683

3. Jaghutriz B, Heni M, Machann J, Schick F, Ullrich S, Haering HU, Fritsche A, Wagner R. Pancreatic fat associates with impaired insulin secretion in genetically predisposed individuals. *Diabetes* 2019;68 (Supplement 1)
4. Gujral UP, Narayan KMV. Diabetes in Normal-Weight Individuals: High Susceptibility in Nonwhite Populations. *Diabetes care* 2019;42:2164-2166
5. Takahashi M, Hori M, Ishigamori R, Mutoh M, Imai T, Nakagama H. Fatty pancreas: A possible risk factor for pancreatic cancer in animals and humans. *Cancer Sci* 2018;109:3013-3023
6. Yamazaki H, Tauchi S, Wang J, Dohke M, Hanawa N, Kodama Y, Katanuma A, Saisho Y, Kamitani T, Fukuhara S, Yamamoto Y. Longitudinal association of fatty pancreas with the incidence of type-2 diabetes in lean individuals: a 6-year computed tomography-based cohort study. *Journal of gastroenterology* 2020;55:712-721
7. Wagner R, Eckstein SS, Yamazaki H, Gerst F, Machann J, Jaghutriz BA, Schurmann A, Solimena M, Singer S, Konigsrainer A, Birkenfeld AL, Haring HU, Fritsche A, Ullrich S, Heni M. Metabolic implications of pancreatic fat accumulation. *Nature reviews Endocrinology* 2022;18:43-54

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Wagner Robert, Eckstein Sabine S., Yamazaki Hajime, Gerst Felicia, Machann Jurgen, Jaghutriz Benjamin Assad, Schurmann Annette, Solimena Michele, Singer Stephan, Konigsrainer Alfred, Birkenfeld Andreas L., Haring Hans-Ulrich, Fritsche Andreas, Ullrich Susanne, Heni Martin	4. 巻 18
2. 論文標題 Metabolic implications of pancreatic fat accumulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Reviews Endocrinology	6. 最初と最後の頁 43 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41574-021-00573-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 山崎大	4. 巻 28
2. 論文標題 肝臓と膵臓における異所性脂肪蓄積と糖尿病	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本未病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 75 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki Hajime, Tauchi Shinichi, Wang Jui, Dohke Mitsuru, Hanawa Nagisa, Kodama Yoshihisa, Katanuma Akio, Saisho Yoshifumi, Kamitani Tsukasa, Fukuhara Shunichi, Yamamoto Yosuke	4. 巻 55
2. 論文標題 Longitudinal association of fatty pancreas with the incidence of type-2 diabetes in lean individuals: a 6-year computed tomography-based cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 712 ~ 721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01683-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山崎大 田内慎一 Jui Wang 道家充 埴なぎさ 児玉芳尚 瀧沼朗生 税所芳史 紙谷司 福原俊一 山本洋介
2. 発表標題 非肥満者における膵脂肪沈着と糖尿病発症の縦断的関連
3. 学会等名 日本臨床疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎大
2. 発表標題 異所性脂肪の臨床的意義：脂肪肝や脂肪膵は糖尿病の危険因子なのか？
3. 学会等名 日本未病学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎大
2. 発表標題 肝臓・膵臓の異所性脂肪蓄積と糖尿病の臨床疫学的関連
3. 学会等名 日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎大 田内慎一 道家充 埴なぎさ 児玉芳尚 瀧沼朗生 山本洋介 福原俊一
2. 発表標題 膵脂肪沈着と高血圧発症に関する検討
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	田内 慎一 (Tsuchi Shinichi)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	林 毅 (Hayashi Tsuyoshi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ドイツ	Eberhard-Karls University			