

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009 年度～2010 年度

課題番号：21791825

研究課題名(和文) メタボリック症候群と耳下腺

研究課題名(英文) metabolic syndrome and parotid gland

研究代表者

高木 幸則(TAKAGI YUKINORI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：30295084

研究成果の概要(和文)：

メタボリック症候群の患者群のうち、特に脂質異常症を有する患者において、MRIならびに超音波画像検査(US)において、肝臓など同様に、耳下腺でも脂肪沈着が亢進していることを示唆する所見が得られた。また、血中のHDLコレステロールは体の各部位で使いきれなかった余分なコレステロールを肝臓に戻す役割を持つが、特にこの値が低い患者において、上記所見が数多く認められた。

研究成果の概要(英文)：

MR imaging and ultrasonographic findings that suggested extensive lipid infiltration in parotid gland as well as liver were seen in patients with dyslipidemia among metabolic syndrome. Especially, these findings were many seen in patients with low levels of plasma HDL cholesterol, and this cholesterol has a role to return extra cholesterol which were not able to be used up by each part of body to liver.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：歯科放射線学

科研費の分科・細目：若手研究(B)

キーワード：メタボリック症候群、耳下腺、脂質異常症、MRI、US、シェーグレン症候群

## 1. 研究開始当初の背景

メタボリック症候群とは、内臓の周囲に脂肪が蓄積する内臓脂肪蓄積型の肥満をもつ人が、高血圧、高血糖、高脂血症といった動脈硬化危険因子を2つ以上合わせもった新しい疾患概念である。この症候群の診断がついた患者では、様々な疾患を引き起こす可能性があり、平成 19 年から始まった特定健診制度(糖尿病等の生活

習慣病に関する健康診査)では、すべての健康保険者に特定健診の実施を義務化するとともに、メタボリック症候群該当者または予備群と判定されたものに対して特定保健指導を行うことも義務づけられている。

耳下腺という組織は元来、脂肪組織が豊富な臓器であり、加齢や放射線照射、また、シェーグレン症候群などの疾患により、内部の脂

脂肪化が進行することが知られている。従って、メタボリック症候群においても、脂肪肝と同じように、内蔵脂肪が反映される臓器の一つとして耳下腺を捉えることができるのではないだろうか？

われわれは、以前より、耳下腺が無痛性、両側性に腫脹し、口腔乾燥症状を訴える患者に遭遇し、それらが、メタボリック症候群のリスクファクターの一つである脂質異常症患者に高率に発現することを確認している。そして、研究成果として、脂質異常症患者における耳下腺の脂肪沈着とそれによる唾液腺腫脹ならびに唾液腺の機能低下についての報告を行った。(Am J Roentgenol.175:829-834,2000) こうした脂質異常症患者の一部は口腔乾燥症状とサクソテストによる唾液分泌量低下を伴っていた。更に詳細な検討をすると、耳下腺の腫大は血中の中性脂肪値と関連が、また、唾液分泌量減少は血中のコレステロール値と関連があるらしいことが分かった。また、別の患者グループでも、耳下腺の脂肪沈着と血清脂質や血清アディポネクチン、脂肪肝との間に有意な関連があることを最近明らかにした(論文投稿中)。

これらの研究成果から、われわれは、脂質異常症患者における耳下腺への脂肪沈着は、脂肪肝などと同じような、臓器への過剰な脂肪の蓄積を反映した結果であると推測している。自己免疫疾患や薬剤などの特定の原因以外で生じる耳下腺への脂肪の沈着促進と、それに伴う口腔乾燥症状とはメタボリック症候群の一部だとは考えられないだろうか。

## 2. 研究の目的

本研究では、この仮説を検証する目的で、以下の項目を中心に研究を進めていきたい。

- (1) 耳下腺の脂肪沈着の客観的評価方法の確立
- (2) 耳下腺の脂肪沈着と唾液分泌量低下との相関関係の解析
- (3) 血清学的変化、特に ①中性脂肪、②HDL コレステロール、③LDL コレステロール値と耳下腺の脂肪沈着との相関関係の解析
- (4) 耳下腺唾液中の脂質分析
- (5) メタボリック症候群関連因子、① ウエスト周囲径、② 血圧、③ 血糖、④ 脂肪肝と耳下腺の脂肪沈着との相関関係の解析

特に耳下腺脂肪沈着の客観的評価については、その方法がいまだ確立されていないのが現状で

ある。本研究では、この点にも注目して、評価方法の確立を目指したい。このため、MRイメージングの最新のシーケンスを利用して、定量化を試みると共に、臨床応用を考慮して、より簡便で安価な超音波検査法(US)の応用も併せて検討したい。

本研究の学術的特色、独創性として以下のような点が挙げられる。

- (1) 唾液腺への脂肪沈着および、それに伴う唾液分泌低下という新しい要素が、メタボリック症候群の一要素であるという新しい仮説を検証しようという点
- (2) MRI や US といった非侵襲的画像検査法による耳下腺の脂肪沈着の定量化を初めて試みるという点

本研究の遂行により、メタボリック症候群によって、唾液腺への脂肪沈着および、それに伴う唾液分泌低下が起こりうる可能性が明らかとなれば、メタボリック症候群に対する診断が多方面からアプローチ可能となり、われわれ歯科医師の立場からも、その重要性を訴求することが可能となる。

## 3. 研究の方法

当院口腔乾燥症外来は 2004 年の開設以来、300 名以上の新患を受け入れ、年間の延べ患者数は最大で 1800 名を超えている。口腔乾燥症の原因診断に際しては、US や MRI といった非侵襲的画像検査法を積極的に利用し、脂質異常症やシェーグレン症候群の診断を行っている。本研究計画立案にあたっては、こうした実績を踏まえて、全身的な脂質異常症と唾液腺機能障害との関連を探ることを、その主眼とするものである

(平成 21 年度)

口腔乾燥症外来を受診した患者を対象に、以下のフローチャートより、診断する。

\*\*\*\*\*

□口腔乾燥症患者

↓

(1) 問診(全身疾患、常用薬剤の有無)

↓

(2) 臨床検査ならびに試料採取

①血清学的検査(血中脂質成分の分析)

メタボリック症候群の診断基準

ウエスト周囲径(男性 85cm 以上/女性 90cm 以上)

+

下記のうち2項目以上  
血圧(収縮期 130mmHg 以上かつ/または拡張期 85mmHg 以上)  
血糖(空腹時の血糖値 110mg/dl 以上)  
中性脂肪 150mg/dl 以上かつ/または HDL コレステロール 40mg/dl 未満)

②サクソンテスト(<2g/2min を唾液分泌低下と判断する)

③唾液中の採取(唾液中の脂質分析)



(3)画像検査

①US(テクスチャー解析)

②MRI(2D Mixed シークエンス)

\*\*\*\*\*

(2)の③ 唾液中の採取、分析

患者耳下腺より唾液腺用カテーテルを用いてクエン酸刺激にて 10ml を採取する。pH7.0EDTA を加え、ミロアろ過、蒸留水にて透析後、冷却減圧下でサンプルを得る。脂質抽出は Folch 法により総脂質を、次いで単純および複合脂質を分離する。各々一次元および二次元 TLC により中性、リン脂質、糖脂質を同定し、定量する。脂肪酸成分は、GLC 法にて分析する。これにより、コレステロールのエステル、トリグリセリド、遊離脂肪酸などの中性脂質やホスファチジルコリンなどのリン脂質が、そしてグリセロ糖質などの糖脂質が同定可能である。

採取した唾液中の脂肪酸成分(コレステロールのエステル、トリグリセリド、ホスファチジルコリン)の分析を行い、シェーグレン症候群患者唾液と脂質異常症患者唾液の成分の違いについて解析する。

(3)の① US

唾液腺USでは、耳下腺への脂肪沈着の定量評価として、耳下腺 US 画像のテクスチャー解析(フーリエ変換によるエコー強度の分布解析ならびにエコーレベルの標準偏差解析)を応用する(Am J Roentgenol.166:935-941,1996)。

(3)の② MRI

唾液腺 MRI では、耳下腺の T1 強調像ならびに脂肪抑制 T2 強調像撮像を行い、更に、信号変化を客観的、定量的に評価するため、T1 ならびに T2 緩和時間を計測する。計測には、効率的に T1、T2 緩和時間を計測できる 2D Mixed シークエンスを用いる。

このシークエンスはマルチエコーの IR シークエンスと SE シークエンスを交互に組み合わせた方法で、複数のエコータイムでの信号を捉える事

により T1 値と T2 値を計算する方法である。通常 T1 値や T2 値を求めるには複数の IR delay やエコータイムを設定して 何度も撮像しなければならない、非常に時間がかかるが、この方法では比較的短時間の一回のみの撮像で T1 値と T2 値が一度に得られるメリットがある。

このシークエンスの結果、以下の様な T1-Map と T2-Map が作成される(Fig.3)。Map 上で、左右耳下腺内に、下顎後静脈などの太い血管を避けながら、耳下腺のなるべく広い範囲が含まれるように ROI を設定し、T1、T2 緩和時間を計測する。

(平成 22 年度)

症例数を増やし、データの蓄積を行う。年度末に得られたデータを解析し、メタボリック症候群と耳下腺への脂肪沈着との関連、更に耳下腺への脂肪沈着と唾液分泌量との関連について、統計学的解析を行う。解析データより、US ならびに MR イメージングを用いたメタボリック症候群の評価基準の策定を試みる。

平成 21 年度および 22 年度の結果を総括し、第 51 回日本歯科放射線科学会総会にて発表する。

#### 4. 研究成果

メタボリック症候群の患者群のうち、特に脂質異常症を有する患者において、MRI ならびに超音波画像検査(US)で次のような特徴的変化を認めた。

脂質異常症患者では、健常者と比較し、耳下腺の腫大が見られ、MRI の T1 強調像において、同部の均一な信号上昇を認め、脂肪抑制撮像を併用した T2 強調像では、その信号が抑制された。また、US では内部に多数の高エコーの線条を認めた。これらの結果から、メタボリック症候群患者では肝臓などと同様に、耳下腺でも脂肪変性あるいは沈着が亢進していると考えられた。

また、耳下腺への脂肪沈着と血清脂質(中性脂肪や HDL コレステロール、LDL コレステロール値)との関連について、統計学的解析を行ったところ、特に HDL コレステロールとの関連が示唆される結果が得られた。HDL コレステロールは体の各部位の細胞で使いきれなかった余分なコレステロールや動脈壁に蓄積したコレステロールを肝臓に戻す役割を持つとされており、この値が低いということは全身の余分な脂質が肝臓に十分に戻されないことを意味する。今回の結果はこれを指示する興味深い結果であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高木 幸則 (TAKAGI YUKINORI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号：30295084

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：