

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：33939

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590877

研究課題名（和文）メタボリックシンドロームにおける膵障害の検討

研究課題名（英文）Pancreatic diseases in metabolic syndrome

研究代表者

北川 元二 (KITAGAWA MOTOJI)

名古屋学芸大学・管理栄養学部・教授

研究者番号：80262898

研究成果の概要（和文）：

メタボリックシンドロームの高リスク者である内臓脂肪蓄積型肥満者において膵障害が発症する可能性があるか否かを明らかにするために、CT 画像による膵の形態学的変化と血中アミラーゼ値およびアディポネクチン値について検討した。単純 CT による膵画像では内臓脂肪面積が 100cm² 以上の内臓脂肪蓄積者の 19% に膵に脂肪沈着あるいは膵萎縮を認めた。一方、内臓脂肪面積が 100cm² 未満の群ではわずか 2～3% にしか膵脂肪沈着を認めず、内臓脂肪の蓄積が膵への脂肪沈着に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。血中アミラーゼ値は内臓脂肪量 $\geq 100\text{cm}^2$ の内臓蓄積型肥満者において有意に低値であった。また、膵への脂肪沈着を認めた症例では血中アディポネクチン値は有意に低値であった。今後、メタボリックシンドローム該当者における膵内外分泌機能障害について詳細な検討が必要であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Pancreatic diseases in subjects with excess visceral adipose tissue were evaluated by pancreatic images by abdominal computed tomography (CT) and serum markers. Fat deposition or pancreatic atrophy was detected in 19% of subjects with the amount of visceral fat area (VFA) $\geq 100\text{cm}^2$, and in only 2% of subjects with VFA $< 100\text{cm}^2$. Excess visceral adipose tissue may cause pancreatic fat deposition. Subjects with VFA $\geq 100\text{cm}^2$ had significant lower levels of serum amylase and adiponectin than subjects with VFA $< 100\text{cm}^2$. Exocrine and endocrine pancreatic damages should be elucidated in subjects with excess visceral adipose tissue.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,900,00	570,000	2,470,000
2010 年度	1,400,00	420,000	1,820,000
2011 年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：メタボリックシンドローム・内臓脂肪型肥満・膵脂肪置換・アディポネクチン

1. 研究開始当初の背景

内臓脂肪蓄積が発症の基盤にあるメタボリックシンドロームでは脂肪肝などの消化器障害が発症する可能性がある。肥満者では膵脂肪置換症（膵リポマトーシス）の発症や、血中膵酵素が低値となることが報告されており、膵にも何らかの障害を発症する可能性が示唆される。

2. 研究の目的

メタボリックシンドロームの高リスク者である内臓脂肪蓄積型肥満者において膵障害が発症する可能性があるか否かを明らかにするために、CT 画像による膵の形態学的変化と血中アミラーゼ値および血中アディポネクチン検査などのアディポサイトカインを測定し、内臓脂肪蓄積型肥満者における膵障害について検討した。

3. 研究の方法

対象は職域健診を受診した者のうち、①オプション検査にて腹部 CT 検査を実施した 367 名（男 336 名、女 31 名）、②腹部 CT 検査および血中アディポネクチン測定を含めた生活習慣病健診を受診した 168 名（男 133 名、女 35 名）、の 2 つの集団とした。

臍部での CT 写真を用いて、皮下脂肪および腹腔内の内臓脂肪の面積を計算した。内臓脂肪の面積が 100cm² 以上であるものを内臓脂肪蓄積型肥満と判定した。

その他の測定項目としては、体重、body mass index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧および血液検査では空腹時血糖、グリコヘモグロビン A1c (HbA1c)、総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、尿酸、AST、ALT、 γ GTP、総アミラーゼを測定した。肝の CT 値 (Hounsfield unit: HU)

は肝右葉で測定した。また、対象②については血中アディポネクチン値の測定および栄養摂取量調査を行った。

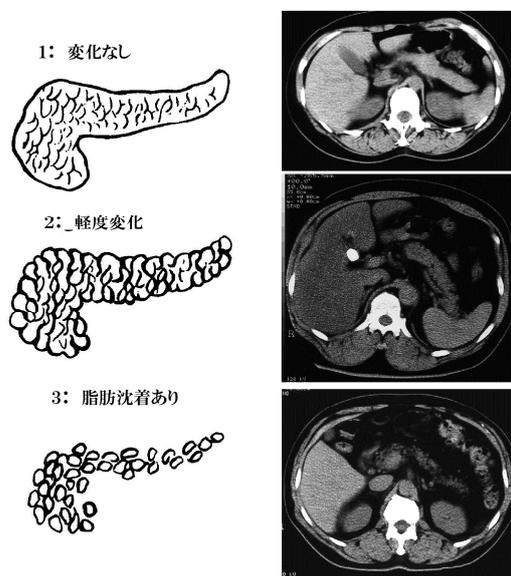
単純 CT 画像による膵への脂肪沈着の評価は、①辺縁の変化、②小葉間の隙間、③膵実質の CT 値の低下・面積の減少に着目して以下の 3 群に分けて検討した (図 1)。

0: ほとんど変化なし (膵実質に影響なし)

1: 軽度の変化 (膵の表面に明らかに凹凸が認められる、膵臓内に隙間が認められる、など膵内に脂肪沈着が疑われるが、膵実質の CT 値の低下をほとんど認めない)

2: 明らかな脂肪沈着あり (膵組織内に CT 値の低下を認め、膵実質の萎縮を認める)

図1: CT画像による膵への脂肪沈着の評価



栄養摂取量は食物頻度摂取調査票 (Food Frequency Questionnaire: FFQ) を用いて実施した。解析はシステムサプライ社 (横浜) の FFQ 解析ソフトを使用した。

本研究は健診受診者が希望した健診項目のみのデータを集計し結果をまとめた既存

データをもとにした疫学研究であり、中部健康管理センターにおける個人情報保護に関する規定を遵守している。また、健診受診者には、健診結果については個人が特定できないように配慮した上で集団としての集計結果を公表する場合があることを明示している。

統計学的解析は、平均値の差の検定は2群間では対応のない t-test、3群以上の間では分散分析の後 post-hoc test は Bonferroni 検定をおこなった。P<0.05 を有意と判定した。

4. 研究成果

対象①の平均年齢は、男 56 歳 (30~77 歳)、女 51 歳 (32~78 歳)、BMI \geq 25 の肥満者は男 336 名中 128 名 (38%)、女 31 名中 9 名 (29%)、内臓脂肪面積 100cm² 以上の内臓脂肪蓄積者は男 336 名中 201 名 (60%)、女 31 名中 6 名 (19%) であった。対象②の平均年齢は男 56 歳 (38~79 歳)、女 56 歳 (43~72 歳) であった。

表 1-1 および表 1-2 に、単純 CT 写真による膵の画像上の変化を認める頻度を BMI による肥満度および内臓脂肪面積により検討した。

表 1-1: 内臓脂肪面積と膵の画像上の変化との関連(対象①)

	肥満 (25 \leq BMI)		正常体重 (BMI<25)	
	内臓 脂肪量 100cm ² \leq	内臓 脂肪量 <100cm ²	内臓 脂肪量 100cm ² \leq	内臓 脂肪量 <100cm ²
変化なし	39	18	53	107
軽度変化	44	9	32	22
脂肪沈着あり	27	0	12	4
n=	110	27	97	133

表 1-1 は対象①の結果を示している。BMI \geq 25 の肥満者 137 例のうち軽度変化 53 例 (39%)、脂肪沈着ありは 27 例 (20%) であった。一方、BMI<25 の正常体重者 230 例では軽度変化 54 例 (23%)、脂肪沈着ありは 16

例 (7%) であり、肥満者で有意に CT 上の膵の変化を認める頻度は高かった。同様に、内臓脂肪面積 \geq 100cm²の内臓肥満者 207 例中、軽度変化は 76 例 (37%)、脂肪沈着ありは 39 例 (19%) であったのに対し、内臓脂肪面積<100cm²の非内臓肥満者 160 例中、軽度変化は 31 例 (19%)、脂肪沈着ありは 4 例 (3%) であり、膵の変化は内臓肥満者で有意に高頻度に認められた。なお、各群の平均年齢と男女比は、膵臓に「変化なし」群は平均年齢 54 歳、男：女=192：25、「軽度変化」群は平均年齢 57 歳、男：女=105：2、「脂肪沈着あり」群は平均年齢 58 歳、男：女=39：4 であり、「変化なし」群に比し、「軽度変化」群および「脂肪沈着あり」群では有意に平均年齢が高かった。

表 1-2: 内臓脂肪量と膵の画像上の変化との関連(対象②)

	肥満 (25 \leq BMI)		正常体重 (BMI<25)	
	内臓 脂肪量 100cm ² \leq	内臓 脂肪量 <100cm ²	内臓 脂肪量 100cm ² \leq	内臓 脂肪量 <100cm ²
変化なし	10	3	26	36
軽度変化	33	0	33	4
脂肪沈着あり	13	1	9	0
n=	56	4	68	40

表 1-2 は対象②の結果を示している。BMI \geq 25 の肥満者 60 例のうち軽度変化 33 例 (55%)、脂肪沈着ありは 14 例 (23%) であった。一方、BMI<25 の正常体重者 108 例では軽度変化 37 例 (34%)、脂肪沈着ありは 9 例 (8%) であり、肥満者で有意に CT 上の膵の変化を認める頻度は高かった。同様に、内臓脂肪面積 \geq 100cm²の内臓肥満者 114 例中、軽度変化は 66 例 (58%)、脂肪沈着ありは 22 例 (19%) であったのに対し、内臓脂肪面積<100cm²の非内臓肥満者 44 例中、軽度変化は 4 例 (9%)、脂肪沈着ありは 1 例 (2%) であり、膵の変化は内臓肥満者で有意に高頻度

に認められた。なお、各群の平均年齢と男女比は、膵臓に「変化なし」群は平均年齢 55 歳、男：女=48：27、「軽度変化」群は平均年齢 56 歳、男：女=62：8、「脂肪沈着あり」群は平均年齢 58 歳、男：女=23：0 であり、各群間で平均年齢に有意差は認めなかった。

以上の検討から、対象①では加齢による影響が否定できないため、主に対象②についてその後の検討を行った。

図2: 内臓脂肪面積および皮下脂肪面積と膵の画像上の変化との関係

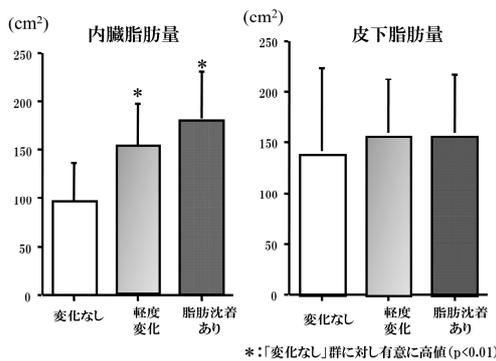


図 2 に対象②の CT 画像上の膵の変化の程度の群別に内臓脂肪面積および皮下脂肪面積の平均値を示した。膵画像の「変化なし」群に比して、「軽度変化」群および「脂肪沈着」群では内臓脂肪面積は有意に高値であった。また、「軽度変化」群に比し「脂肪沈着」群では内臓脂肪面積は有意に高値であった。一方、皮下脂肪面積は各群間で有意差は認めなかった。

図3: 血中アミラーゼ、血中アディポネクチンと膵の画像上の変化との関係

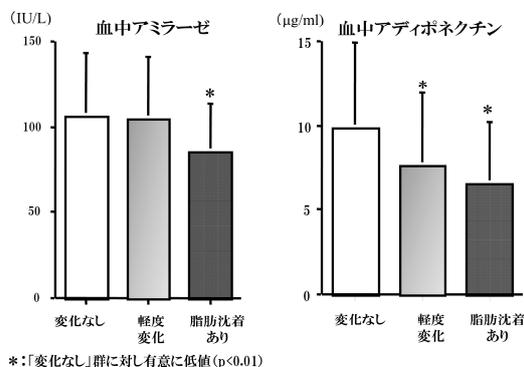


図 3 に CT 画像上の膵の変化の程度の群別に血中アミラーゼと血中アディポネクチン

の平均値を示した。血中アミラーゼは、「脂肪沈着」群において「変化なし」群に比べて有意に低値であった。血中アディポネクチンは膵の変化の程度に応じて低値となり、「変化なし」群に比して、「脂肪沈着群」と「軽度変化」群において有意に低値であった。

図4: 血中アミラーゼ値とBMIおよび内臓脂肪面積との関係

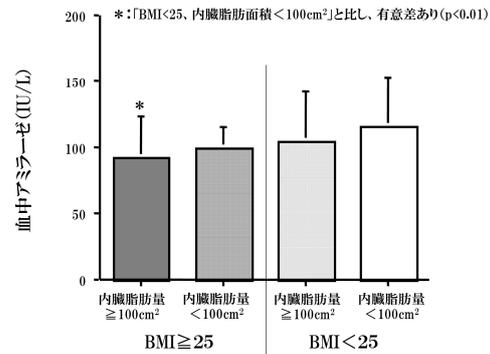


図 4 に血中アミラーゼ値と BMI および内臓脂肪面積との関係を示した。BMI ≥ 25 の場合も BMI < 25 の場合もいずれも、内臓脂肪面積 ≥ 100cm² の内臓肥満者では内臓脂肪面積 < 100cm² の者に比して血中アミラーゼは有意に低値であった。

表2: CT画像上の膵の変化の程度と栄養摂取量との関係

	膵に変化なし (n=75)	膵に軽度異常 (n=70)	膵に脂肪沈着 (n=23)
総エネルギー(kcal)	2003 ± 535	2074 ± 592	2298 ± 471
蛋白摂取量(g)	68.7 ± 22.5	66.2 ± 19.7	77.2 ± 16.2
脂質摂取量(g)	53.7 ± 20.3	51.1 ± 19.5	53.5 ± 13.0
糖質摂取量(g)	270.3 ± 70.2	272.0 ± 75.8	306.4 ± 82.7
ビタミンA (µg)	509 ± 232	459 ± 214	507 ± 179
ビタミンB1 (mg)	0.77 ± 0.28	0.71 ± 0.27	0.79 ± 0.22
ビタミンB2 (mg)	1.06 ± 0.42	0.96 ± 0.35	1.07 ± 0.31
ビタミンC (mg)	98.6 ± 54.5	90.6 ± 49.3	97.2 ± 53.1
ビタミンD (µg)	9.32 ± 5.76	8.14 ± 3.83	11.09 ± 3.80
コレステロール (mg)	294 ± 134	268 ± 109	316 ± 100
食塩 (g)	8.0 ± 2.8	8.2 ± 2.5	9.0 ± 2.7
エタノール (g)	19.0 ± 25.2	31.3 ± 36.8*	33.2 ± 32.1*

*:「膵に変化なし」と比し、有意差あり (p<0.01)

表 2 に CT 画像上の膵の変化の程度の群別に主な栄養摂取量の平均値を示した。膵画像の「脂肪沈着」群において総エネルギー摂取量が他の 2 群に比し多い傾向 (p<0.10) を認めた。ビタミン摂取量には有意差を認めなかった。エタノール摂取量は膵画像の「変化なし」群に比して、「軽度変化」群および「脂肪沈着」群では有意に多かった。

膵は加齢とともに脂肪浸潤が見られ、また、糖尿病患者では膵の脂肪変性が認められることが報告されている。膵の脂肪沈着は膵頭後部や鉤部に比べ、膵頭前部に認めることが多いと報告されている。一方、血中アミラーゼおよびトリプシンは肥満者で有意に低値となり、食事療法を行うことにより改善するとの報告がある。

近年、肥満症や高血圧、高脂血症、糖尿病などの生活習慣病はそれぞれが独立した別の病気ではなく、肥満、特に内臓脂肪が蓄積した肥満（内臓脂肪型肥満）が原因であることが明らかにされ、メタボリックシンドロームと呼ばれている。メタボリックシンドロームでは蓄積した内臓脂肪から種々のアディポサイトカインが放出され、いろいろな臓器に障害を及ぼすことが報告されている。特に肝臓にトリグリセリドが過剰に蓄積した非アルコール性脂肪肝（NAFLD）の一部が非脂肪性肝炎（NASH）から肝硬変に進行することが広く知られており、脂肪肝に対して積極的な治療が行われるようになった。

対象①では、肥満者、特にメタボリックシンドロームの高リスク者である内臓脂肪蓄積型肥満者において、CT 画像上、膵領域への脂肪沈着を示唆する所見を高頻度に認め、血中アミラーゼ値も有意に低下していることが明らかになった。しかしながら、CT 画像上の膵の変化を認めた群では、変化を認めなかった群と比較して年齢が有意に高かった。高齢者では、血中アミラーゼ値は腎機能の低下のために若干上昇することが報告されている。また、腹部超音波検査では高齢者は膵のエコー輝度が上昇することが報告されており、その理由として少量の脂肪組織が膵実質の間に入り込むためと報告されている。以上から、対象①では膵の変化に年齢が影響していないことを完全には否定できな

かった。一方、対象②では前回とは異なる対象者で再度検討したところ、単純 CT による膵画像では内臓脂肪蓄積者の 19%に膵に脂肪沈着あるいは膵萎縮を認め、対象①と膵に変化を認める頻度に差を認めなかった。また、内臓脂肪の蓄積を認めない群ではわずか 2%にしか膵の変化を認めず、内臓脂肪の蓄積が膵への脂肪沈着に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。この頻度も対象①の検討とほぼ同じ頻度であった。また、膵への脂肪沈着の程度が強い群では内臓脂肪面積は有意に低値であったが、皮下脂肪面積とは有意な関係は認めず、内臓脂肪の蓄積が大きく関与していると考えられた。同様に血中アミラーゼ値の低下についても BMI による肥満度より内臓脂肪蓄積の影響が強かった。このことから、皮下脂肪より内臓脂肪の蓄積が、膵への脂肪沈着あるいは膵萎縮の程度に影響を与え、膵の機能低下あるいは萎縮を起こす可能性が推定される。対象②の検討では膵の CT 画像上の変化の程度により年齢には有意差は認められず、膵の変化は加齢による影響ではなく、内臓脂肪蓄積の影響が大きいと考えられた。

メタボリックシンドロームではアディポサイトカインがその病態に大きく関与している。肝臓においても非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の発症や進展に関与する基本的な病態は肥満とそれに基づくインスリン抵抗性であり、これらを結びつける因子としてアディポサイトカインの分泌異常、遊離脂肪酸が挙げられている。今回、膵においても、血中アディポネクチンは CT 上の膵変化の程度に応じて低値となり、何らかの関与の可能性が示唆されたが、血中アミラーゼ値とアディポネクチンの間には有意の相関は認められず、今後の検討が必要である。

栄養摂取状況については膵の CT 画像上の

変化の程度による大きな差は認められなかった。ただし、アルコール摂取量は CT 画像上の変化を認めた群で有意に高く、アルコールの影響を完全に否定できないが、平均エタノール摂取量は「変化なし」群は 20g/日程度、「脂肪沈着」群では 30~40g/日程度であり、いずれも大酒家とはいえない程度の飲酒量である。

今後、メタボリックシンドローム該当者における膵外分泌機能低下および耐糖能異常（膵内分泌機能障害）については、アディポサイトカインを含め、さらに詳細な検討が必要であると考えられる。

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

北川 元二 (KITAGAWA MOTOJI)
名古屋学芸大学・管理栄養学部・教授
研究者番号：80262898

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：