

| | |
|--------------|--|
| Title | 健康人における臍脂肪蓄積と生活因子の不顕性慢性膵炎への影響 |
| Author(s) | 藤井, 誠 |
| Citation | 大阪大学, 2019, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/72304 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"> 大阪大学の博士論文について をご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (藤 井 誠)

論文題名 健康人における膵脂肪蓄積と生活因子の不顕性慢性膵炎への影響

論文内容の要旨

【 背 景 ・ 目 的 】

日本における膵臓がんの5年相対生存率は6.5%であり、予後は非常に悪い。慢性膵炎は膵臓がんの危険因子として知られており、大量飲酒は慢性膵炎の重要な要因とされているが、慢性膵炎を発症するのは飲酒者のほんの一部であるとされる。膵臓疾患の診断は膵臓生検の侵襲性と危険性により制限が多く、慢性膵炎の罹患率は研究により様々である。近年、臓器への脂肪蓄積がメタボリックシンドロームをはじめ、様々な疾患と関連することが明らかになっている。先行研究では、膵がん周囲の膵臓組織に脂肪蓄積や線維化が多くみられ、不顕性慢性膵炎の存在が示されている。しかしながら、膵臓への脂肪蓄積が慢性膵炎をもたらすリスクについては明らかではない。そこで、本研究では大規模コホート研究を実施し、健康人における膵脂肪蓄積と不顕性慢性膵炎発症との関連性について検討した。

【 方 法 】

対象は2008年と2014年に人間ドックを受診した9,933名である。腹部超音波検査で正常であった9710名（正常群）と、脂肪膵が認められた223名（脂肪膵群）の2群に群別した。慢性膵炎の診断は、日本糖尿病学会が提唱するガイドラインに則し、腹部超音波検査による膵臓の石灰化と膵管の拡張の所見とした。脂肪膵の定義は、先行研究により異なり、一般的に受け入れられている定義は存在しない。膵臓の正常なエコー像は正常な肝臓と類似しており、脂肪が膵臓に蓄積するにつれエコー像は高輝度になる。本研究では、同じ画面で見た肝左葉のエコーレベルと比べ、エコーレベルが上昇している所見を脂肪膵と定義した。喫煙の状況はブリンクマン指数を用い、ブリンクマン指数が0を非喫煙者とし、200未満を軽度喫煙者、200以上400未満を中程度喫煙者、400以上を重度喫煙者と分類した。エタノール摂取量は、厚生労働省の基準に基づき、0g/週、1～139g/週、140～279g/週、280g/週以上の4群に分類した。

脂肪膵に関連する慢性膵炎発症のオッズ比を多変量ロジスティック回帰分析で推定した。まず、線形性を確認し、次に単変量解析を実施し、最後に多変量解析を実施した。慢性膵炎のリスクを推定する為に、多変量ロジスティック回帰モデルが構築された。慢性膵炎の危険因子に関する既知の先行研究に基づきモデルに含まれる変数が選択された。多重共線性の確認にはCondition Index、tolerance、Variance Inflation Factorを用いた。モデルの予測性能と複雑性の評価、変数選択については、赤池情報量基準を用いた。過剰適合とモデルの評価には、Fractional polynomials、Hosmer-Lemeshow test、Area under the curve、Pearson testを用いた。最後に交絡因子の評価として、交互作用項を統計モデルに含めて検証した。

【 結 果 】

92名が慢性膵炎確定・準確定と診断された。5年間累積罹患率は100000人あたり185.24人（男性284.81人、女性82.02人）であった。223人の脂肪膵群では12名、正常群9710名では80名が診断された。粗オッズ比は6.85（95%信頼区間：3.68, 12.75）で、多変量調整オッズ比は3.96（2.04, 7.67）であった。

1208人の重度喫煙者の中では26人、513人の中程度喫煙者では9人、325人の軽度喫煙者では2人、7887人の非喫煙者では

55人が慢性膵炎確定・準確定と診断された。非喫煙者に対する重度喫煙者の多変量調整オッズ比は1.92（1.15,3.22）で中程度喫煙者は3.53（1.66,7.52）、軽度喫煙者は1.42（0.34,5.94）であった。

エタノール摂取量が280g/週以上の761人において18人が、140～279g/週の1414人のうち18人が、1～139g/週の1028人では10人が、非飲酒者6730人のうち46人が慢性膵炎・準確定と診断された。非飲酒者に対する280g/週以上の多変量調整オッズ比は1.93（1.02,3.65）であり、140～279g/週では1.08（0.60,1.97）、1～139g/週では0.97（0.48,1.98）であった。

【 考 察 】

脂肪蓄積により約4倍慢性膵炎が増える事が明らかになった。慢性膵炎の有病率は約5%という報告もあり、不顕性慢性膵炎が健常人の中にも多く存在すると考えられる。また、慢性膵炎発症の生活因子として、喫煙と飲酒が関連していた。本研究は、脂肪膵が慢性膵炎発症のハイリスク群であることを前向きに研究できた数少ない研究といえる。膵臓は生検を行う事が難しい為、腹部超音波検査により非侵襲的に慢性膵炎をスクリーニングが可能である点からも、本研究の結果は非常に重要である。

【 総 括 】

大規模コホート研究により、脂肪蓄積により約4倍慢性膵炎が増える事を示した。本研究では、脂肪蓄積の慢性膵炎発症に関するリスクを疫学的に初めて定量化した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏 名 (藤 井 誠) | | | |
|---------------|-----|-----|--------|
| 論文審査担当者 | (職) | | 氏 名 |
| | 主 査 | 教 授 | 三善 英知 |
| | 副 査 | 教 授 | 大野 ゆう子 |
| | 副 査 | 教 授 | 大橋 一友 |

論文審査の結果の要旨

日本における膵臓がんの5年相対生存率は6.5%であり、予後は非常に悪い。慢性膵炎は膵臓がんの危険因子として知られており、大量飲酒は慢性膵炎の重要な要因とされているが、慢性膵炎を発症するのは飲酒者のほんの一部であるとされる。慢性膵炎の罹患率・有病率は入院治療に必要なデータを基に推定されており、より多くの潜在的な慢性膵炎が存在するとされる。膵臓疾患の診断は膵臓生検の侵襲性と危険性により制限が多く、慢性膵炎の罹患率は研究により異なる。近年、臓器への脂肪蓄積がメタボリックシンドロームをはじめ、様々な疾患と関連することが検討されている。先行研究では、膵がん周囲の膵臓組織に脂肪蓄積や線維化が多くみられ、不顕性慢性膵炎の存在が示されており、脂肪蓄積と慢性膵炎の関連について示唆する結果が得られている。しかしながら、膵臓への脂肪蓄積（脂肪膵）が慢性膵炎をもたらすリスクについて疫学的評価は十分ではない。そこで、本研究では大規模コホート研究を実施し、健康人における脂肪膵と不顕性慢性膵炎発症との関連性について検討した。

本研究では、非侵襲検査である腹部超音波検査を用い、慢性膵炎・脂肪膵の評価を行った。日本膵臓学会が定める慢性膵炎確定所見である膵石・膵石灰化に加え、準確定所見である主膵管拡張を慢性膵炎の診断所見とした。脂肪膵の評価は、同一画面で見た肝左葉のエコーレベルと比べてエコーレベルが上昇している場合を脂肪膵とした。解析対象は2008年と2014年に人間ドックを受診した9,933名である。腹部超音波検査で正常であった9710名と、脂肪膵が認められた223名の2群に群別し、脂肪膵に関連する慢性膵炎発症のオッズ比を多変量ロジスティック回帰分析で推定した。その結果、2014年時点で、92名が慢性膵炎確定・準確定と診断された（脂肪膵群12名、正常群80名）。粗オッズ比は6.85（95%信頼区間：3.68, 12.75）で調整オッズ比は3.96（2.04, 7.67）であった。また、男性は女性に比べ慢性膵炎のオッズ比は1.94（1.07, 3.54）であり、1日20g以上の飲酒者は非飲酒者に比べ1.93（1.02, 3.65）、ブリンクマンインデックス400以上の重度喫煙者は非喫煙者に比べ1.92（1.15, 3.32）であった。

大規模なコホート研究を通し、脂肪膵により約4倍慢性膵炎が増える事が明らかになった。本研究は、脂肪膵が不顕性慢性膵炎発症のハイリスク群であることを前向きに研究できた数少ない研究といえる。また、慢性膵炎の画像変化はみられるが症状がみられない不顕性慢性膵炎の存在を明らかにするとともに、早期の段階で非侵襲的にスクリーニングの可能性を示唆している。今後、バイオマーカーを含めた膵臓がん早期スクリーニングプログラムの発展に寄与すると期待される。

以上により、本論文の内容は、科学的/臨床的な価値が高く、博士（保健学）の学位授与に値するものと考えられる。