

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	山 崎 大
論文題目	Association between pancreatic fat and incidence of metabolic syndrome: a 5-year Japanese cohort study (膵脂肪沈着とメタボリックシンドローム発症の関連：日本人を対象とする 5 年間のコホート研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>膵臓への脂肪蓄積（膵脂肪沈着）は、正常であれば、ほとんど脂肪を有さない臓器に発生する異所性脂肪の蓄積であり、皮下脂肪や内臓脂肪とは異なる。既報の膵切除検体を用いた研究でも、膵脂肪沈着量と内臓脂肪量には相関が見られなかった。膵脂肪沈着の診断は、エコーや CT（computed tomography）などの画像検査で行われる。一般住民の 16%に、膵臓の 10%以上を占める異所性脂肪沈着が認められ、その半分以上は非肥満者であることが報告されている。これまでの横断研究で、膵脂肪沈着とメタボリックシンドロームの関連が示されており、肥満とは独立して、膵脂肪沈着はメタボリックシンドロームの初期兆候であると推測されている。しかし縦断研究は存在せず、膵脂肪沈着量の多い者が、メタボリックシンドロームを発症しやすいかどうかは明らかではない。本研究の目的は、膵脂肪沈着とメタボリックシンドローム発症の縦断的関連を検証することである。</p> <p>本研究は、一健診施設で行われた CT 検診のデータを用いた縦断研究である。対象者は、2008 年 4 月から 2009 年 3 月までに CT 検診に参加したメタボリックシンドローム非該当者のうち、その後の 4 年もしくは 5 年間、毎年一般健診を受けた者とした。膵脂肪沈着量は、膵組織中の脂肪量を反映することが既報で示されている「膵臓と脾臓の CT 値の差」で評価した。具体的には、膵頭部・体部・尾部のそれぞれから 1cm<sup>2</sup>の大きさを CT 値を計測し、膵臓 3 領域の平均 CT 値を求めた。また脾臓についても、同様の測定方法で 3 カ所を測定し、脾臓 3 カ所の平均 CT 値を求めた。膵臓 3 領域の平均 CT 値と脾臓 3 カ所の平均 CT 値の差を膵脂肪沈着量と定義し、その 3 分位を基準とし、対象者を膵脂肪沈着量の低値群・中間群・高値群に分類した。メタボリックシンドロームについては、2009 年に出された国際糖尿病連合など 6 団体の統一基準を用いて評価した。腹囲・血圧・空腹時血糖・中性脂肪・HDL コレステロールの 5 個の基準のうち、3 個以上を新たに満たした場合を、メタボリックシンドローム発症とした。</p> <p>統計解析はロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを使用し、説明変数を膵脂肪沈着量のカテゴリー、アウトカム変数をメタボリックシンドローム発症として、年齢・性別・BMI・肝臓の脂肪量（肝臓の CT 値で測定）・メタボリックシンドローム診断基準該当数（0、1、2 個）・喫煙・飲酒・運動習慣を調整の上でリスク比を算出した。</p> <p>解析対象者は 320 名で、観察期間（中央値 4.99 [4 分位範囲 4.88-5.05]年）中に、メタボリックシンドローム発症が 30.6%（98 人）に認められた。その内訳は、膵脂肪沈着量のカテゴリーで、低値群 11.3%（12 人/106 人中）、中間群 35.5%（38 人/107 人中）、高値群 44.9%（48 人/107 人中）であった。膵脂肪沈着量の低値群に比べて、中間群と高値群のメタボリックシンドローム発症に関する調整リスク比は、それぞれ 2.04（95%信頼区間 1.14 - 3.64）と 2.30（95%信頼区間 1.28 - 4.14）であった。</p> <p>本研究によって、膵脂肪沈着が将来のメタボリックシンドローム発症と関連し</p>			

ていることが示唆された。本研究の限界として、膵脂肪沈着量やメタボリックシンドロームの腹囲基準には人種差があり、結果の一般化可能性の問題が挙げられる。今後、他の人種での縦断研究により本研究の知見を検証する必要があるが、膵脂肪沈着とメタボリックシンドローム発症の縦断的関連性について初めてエビデンスを創出できたものとする。
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>本研究は、膵臓への異所性脂肪沈着（膵脂肪沈着）に着目し、CT 検診に参加したメタボリックシンドローム非該当者 320 人を対象として、膵脂肪沈着とメタボリックシンドローム発症の縦断的関連についての検証が行われた。</p> <p>観察開始時に、膵組織中の脂肪量を反映する「膵臓と脾臓の CT 値の差」で膵脂肪沈着量が評価され、観察期間中のメタボリックシンドローム発症は、国際糖尿病連合など 6 団体の統一基準で毎年評価された。</p> <p>5 年間の観察期間中のメタボリックシンドローム発症は、膵脂肪沈着量の 3 分位を基準とし、膵脂肪沈着量の低値群 11.3%、中間群 35.5%、高値群 44.9%であった。メタボリックシンドローム発症の調整リスク比は、膵脂肪沈着量の低値群に比べて中間群と高値群において、それぞれ 2.04 (95%信頼区間 1.14 - 3.64) と 2.30 (95%信頼区間 1.28 - 4.14) であり、膵脂肪沈着がメタボリックシンドローム発症と関連していることが示唆された。</p> <p>膵脂肪沈着量やメタボリックシンドロームの基準には人種差があり、本研究から他の人種への一般化可能性について言及できないが、膵脂肪沈着とメタボリックシンドローム発症の縦断的な関連性は重要な知見である。</p> <p>以上の研究は、メタボリックシンドロームの初期兆候としての膵脂肪沈着の意義の解明に貢献し、メタボリックシンドロームの予防対策に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 1 月 18 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。</p>