

急性膵炎重症化と内臓脂肪の関連に関する検討

八 島 陽 子

目次

1. 緒言	3
2. 目的	6
3. 研究デザイン	7
4. 対象と方法	8
4-1. 対象症例	8
4-2. 急性膵炎の定義	10
4-3. 重症膵炎の定義	11
4-4. 内臓脂肪面積の測定	13
4-5. 対照群の設定	18
4-6. 統計的手法	19
4-7. 倫理審査	20
5. 結果	21
5-1. 患者背景	21
5-2. 膵炎重症化と背景因子の単変量解析結果	23
5-3. VAT・SAT・腹囲の測定結果と解析結果	25
5-4. 膵炎重症化と背景因子の多変量解析結果	29
5-5. 内臓脂肪面積と急性膵炎の合併症に関する解析	31
5-6. Case control study	37
6. 考察	40
7. 結語	46
8. 謝辞	47
9. 参考文献	48

1. 緒言

急性膵炎は日本では年間発症率が10万人あたり27.7人であり、近年徐々に増加傾向にある。死亡率は全体で2.9%、中等症で0.7%、重症で8.9%[1,2]である。診断技術や集中治療の進歩もあり、死亡率は低下傾向であるが、未だに重症化すると入院も長期化するため、臨床上注意すべき疾患である[1,3-6]。

アルコールと胆石が急性膵炎の2大原因であり、この2つで60%を占める[1]。飲酒の習慣が男性に多いため、アルコール性膵炎の患者の中での男性比は高いが、急性膵炎の発症リスクは高い1日60g以上の飲酒を行う群の中では、発症率に男女差はなかった[7,8]。胆嚢結石が総胆管へ落下し、乳頭部に嵌頓し膵管口を閉鎖すると、急性膵炎を発症する。胆嚢結石を持つ患者の急性膵炎発症の相対リスクは男性で14-35、女性で12-25と高い[9]。内視鏡的逆行性胆膵管造影 (Endoscopic retrograde cholangiopancreatolohgy; ERCP) も膵炎の原因のひとつであるが、ERCP後膵炎ではメタアナリシスを含めた多数の報告があり、患者側の危険因子として、若年者、女性、ERCP後膵炎の既往、内視鏡的乳頭バルーン拡張術などが挙げられる[10-12]。ほかに急性膵炎の原因として高脂血症、手術手技、薬剤、先天性の膵管奇形・胆管奇形などが挙げられる[1,3-6]。トリプシンの異所性活性化を抑制する作用を持つ遺伝子 (Serine protease inhibitor, Kazal type 1 ; SPINK1) に変異と急性膵炎発症との関係も示唆さ

れている[1]。

急性膵炎症例は、入院時の全身状態が不良であると重症化しやすく、各種の重症化予測スコアが報告されている[13-17]。年齢をこの重症化予測因子に含めるものもある[14, 15, 18]が、年齢と重症化との関係については、有意差を認める報告[19-22]もあれば認めない報告[23-25]もある。性別についても同様で、重症例が男性でやや多いとする報告[26]もあるが、重症率と性別は関係ないとする報告[20-25]もあり、性別と重症化との関係は現時点で明らかでない。肥満と膵炎の関係については、重症化との相関を認めない報告もある[1, 27-29]が、有意差を認める報告[18-21, 23-25, 30-36]が多い。肥満の指標として用いられているものは、BMI[19-21, 23-24, 27-29, 32-36]やWaist hip ratio [23]、腹囲[35]などである。

膵炎の重症化には多臓器不全と膵局所の壊死との2つの因子が大きく関係する[1, 3-6]。多臓器不全は膵局所の炎症が引き金となり生じる Systemic Inflammatory Syndrome (SIRS)により発生し、膵炎の初期死因の原因となる[1, 3-6]。一方、集中治療の進歩で初期の死亡は減少傾向にあるという報告もあり[1]、最近の膵炎の死亡は初期の乗り切った hypovolemic shock を乗り切った後の壊死性膵炎への感染が主要な risk factor であるとの報告もある[24]。膵局所の壊死は、膵実質の壊死に加え、膵周囲の脂肪組織が炎症の波及に巻き込

まれて壊死に陥り感染巣になる危険があり、初期のショックを乗り越えたあとの死因になる[1, 3-6]。

肥満は糖尿病をはじめ各種慢性疾患の背景因子であることが報告されてきており、慢性疾患だけでなく、救急疾患である重症外傷や熱傷患者での予後不良因子であることも報告されている[37, 38]。そして肥満が慢性疾患に影響を及ぼす原因として、内臓脂肪が注目を集めている[39, 40]。内臓脂肪はメタボリックシンドロームの研究から新たな内分泌臓器として注目され、現在は内臓脂肪が増加すると脂肪細胞が分泌する複数の炎症性サイトカインが増加し、また抗炎症性サイトカインであるアディポネクチンは逆に減少することが知られ、動脈硬化や糖尿病・高血圧に深く関係することが解明されてきている[41-43]。

内臓脂肪、とくに膵周囲の脂肪量の多寡が、膵炎の重症化と密に関係するのではないかと仮定し、本研究では急性膵炎患者の内臓脂肪面積を測定し、膵炎の重症化との関連を検討した。

2. 目的

本研究は急性膵炎患者の臨床像および重症化に関する因子、特に内臓脂肪との関連について検討することを目的とした。

3. 研究デザイン

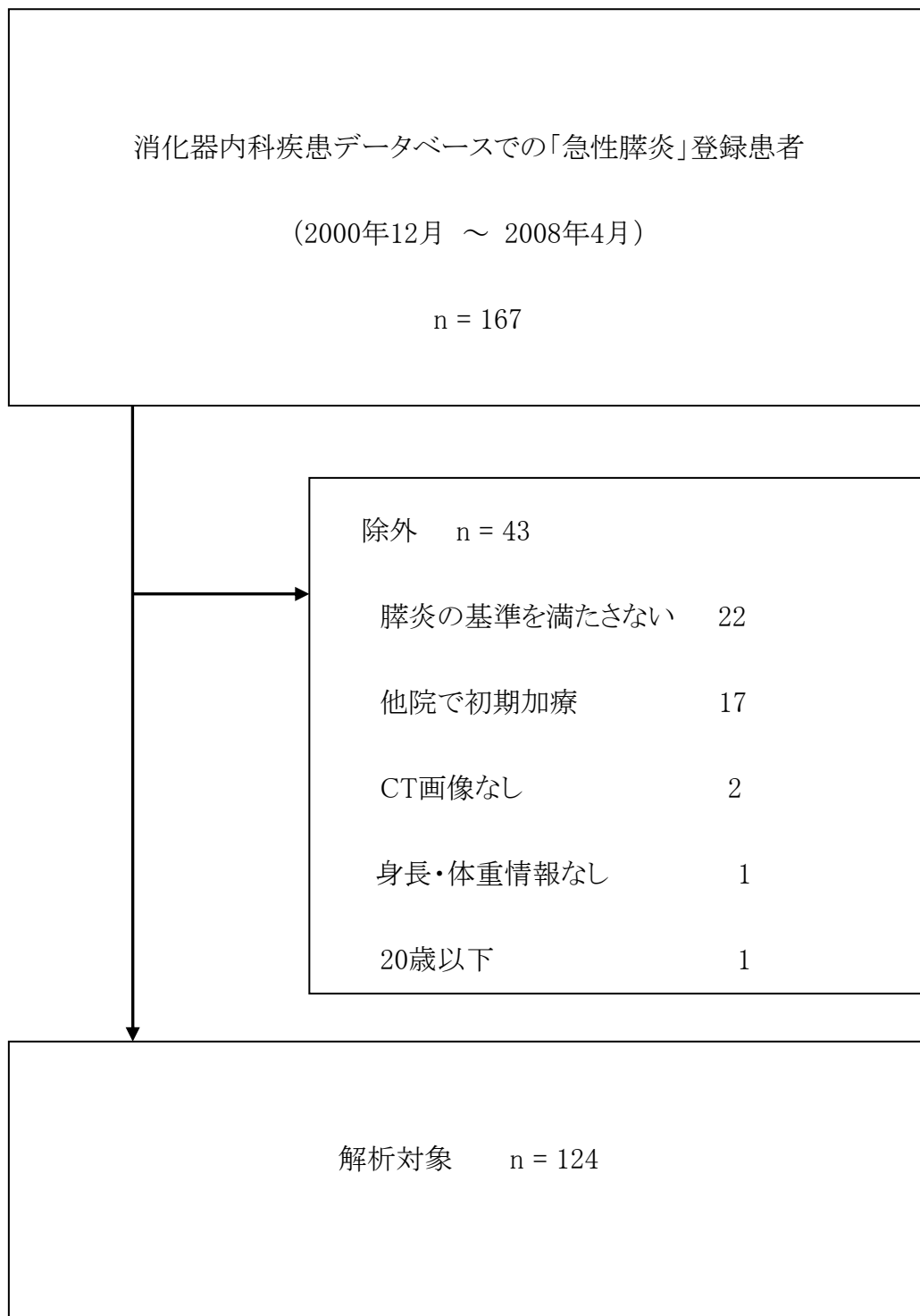
本研究は、東京大学医学部附属病院で過去 8 年間に急性膵炎の加療を行った患者における膵炎重症化と肥満の関係を臨床的に検討した retrospective study、および急性膵炎患者と健診受診者との case control study である。

4. 対象と方法

4-1. 対象症例

2000年12月から2008年4月までの7年5カ月間に、東京大学医学部附属病院消化器内科で急性膵炎の治療を行った患者を対象とした。まず、消化器内科の疾患データベースから167例を拾い上げた。全例の膵炎治療期間中の入院カルテを参照し、経過記録、温度板、血液検査結果・画像検査結果を見直した。身長・体重をカルテより記録し、また重症度の判定も診療経過記録・当時の検査結果を見直して、全例で今回新たに判定を行った。CT画像についても撮影されたものをすべて見直し、膵炎の評価を判定した。この中から Computed Tomography (CT) が72時間以内に撮影されていない患者、以下に記載する膵炎の基準を満たさない患者、膵炎の初期加療を他院で行われた患者、身長体重の情報がない患者、20歳以下の症例を除外し124例を本研究の対象とした(図1)。

図1 研究対象



4-2. 急性膵炎の定義

急性膵炎の定義は、厚生省の基準[1]に準じて

- (1) 腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
- (2) 血中または尿中に膵酵素の上昇がある (Amy の基準値の 3 倍以上)
- (3) CT で膵に急性膵炎を示す所見がある

の 3 項目のうち 2 項目以上を満たすものとした。

4-3. 重症膵炎の定義

重症膵炎の判定基準には、Atlanta Criteria[44]を用いた(表1)。臓器障害、局所合併症、予後因子の大きな3分類があり、臓器障害で4項目、局所合併症で3項目、予後因子2項目の全9つの因子がある。この9因子のうちいずれか1つ以上を満たすものが重症と定義される。膵仮性嚢胞の診断は急性膵炎診断から3ヵ月以内のCTで行った。

表 1 重症膵炎の定義 (Atlanta criteria) [44]

項目		基準
1 臓器障害	ショック	収縮期血圧 < 90 mmHg
	呼吸不全	PaO ₂ < 60 mmHg
	腎不全	Cre > 2 mg/dl
	消化管出血	> 500 ml/24h
2 局所合併症	膵壊死	膵実質の 30%以上
	膵膿瘍	
	膵仮性嚢胞	
3 予後因子	APACHE II score \geq 8 or Ranson score \geq 3	

4-4. 内臓脂肪面積の測定

膵炎発症後 72 時間以内に当院で測定された CT 画像をもとにして、内臓脂肪測定ソフト (Fat Scan[®]、N 2 システム株式会社製) を用いて、

- ① 内臓脂肪面積 : Visceral Adipose Tissue (VAT; cm²)
- ② 皮下脂肪面積 : Subcutaneous Adipose Tissue (SAT; cm²)
- ③ 腹囲 : Waist Circumference (WC; cm)

の 3 項目を計測した。値から内臓脂肪率 (VAT/VAT+SAT) を求めた。

測定に用いた CT 断面は診療端末画面から第 1 腰椎～第 5 腰椎の間の各椎間板レベルのものを選び (1 症例 4 断面)、mpg ファイルにして保存し、測定に用いた。

測定原理は Yoshizumi *et al.* [45] が報告した方法を用いている。まず皮下脂肪の領域を認識し、その領域の画素階調の 2SD が入る値を脂肪の濃度と認識する。次に腹腔内の領域を選択し、その中で先に脂肪濃度として認識された範囲の画素階調が占める領域の面積を測定し、内臓脂肪面積とするものである。この方法で測定した場合、一般に脂肪の CT 値とされる -190 から -30HU の領域として計測した脂肪の面積とほとんど一致したと報告されている [45]。

内臓脂肪面積は Shen らの定義に則り腸間膜脂肪・後腹膜脂肪・前腹膜脂肪を併せて測定した面積とした [46]。皮下脂肪は皮膚から腹直筋・傍脊柱筋の間に

分布する脂肪とした。測定範囲はコンピューターの自動認識の後に、細かい部分は CT の画面を確認しながら、境界を手動で修正した。

図 2 に実際の測定（非重症例）を示す。図 3 に重症例の測定結果を示した。

図2 Fat Scan[®]を用いた内臓脂肪測定

図2-1

図2-1 スケール設定 (5cm)

赤いポイントでスケールをとる。



図2-2 領域の設定

- ・腹腔内領域を緑色内
- ・皮下脂肪領域を水色内
- ・腹囲を黄色

として認識する。

図2-2

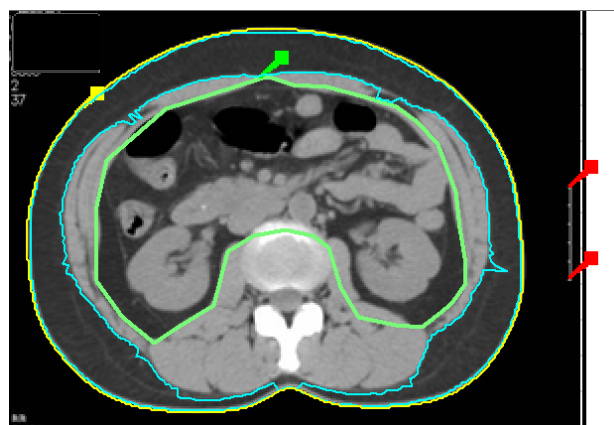
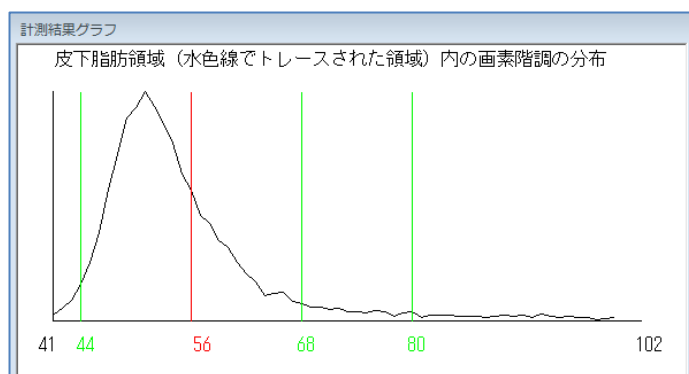


図2-3 (上)

図2-3 脂肪範囲の設定

図2-2で緑色の線に囲まれた領域内の濃度の分布結果が示される。(上)



2SD の範囲内を脂肪範囲として設定する。(下)

図2-3 (下)

脂肪範囲設定

脂肪の範囲を設定してください (0~255)

脂肪値範囲 ~

脂肪標準偏差

図 2 - 4 測定結果

- ・ 内臓脂肪が薄黄色
 - ・ 皮下脂肪が薄桃色
- で表示された領域 (上)。

測定結果は数値で表示される (下)。

図 2 - 4 (上)

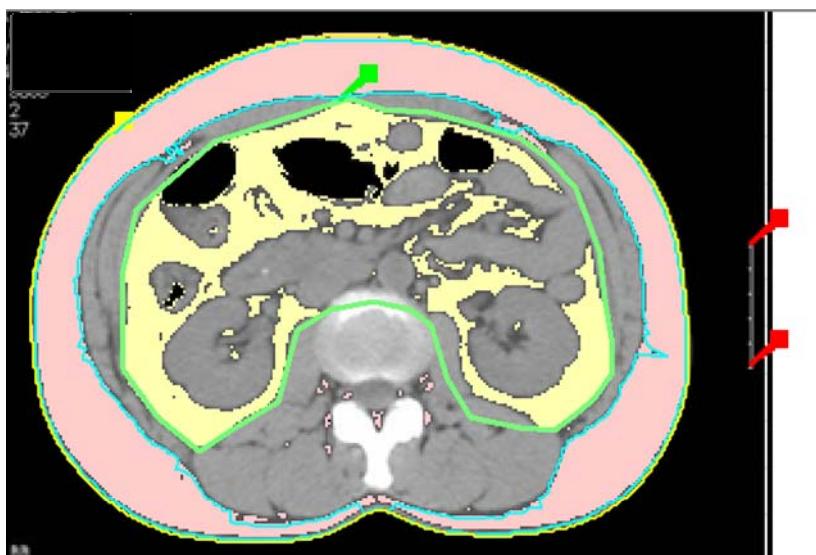


図 2 - 4 (下)

体内脂肪データ	
脂肪範囲	32 ~ 80
全体脂肪面積	199.8 cm ²
内臓脂肪面積	71.3 cm ²
皮下脂肪面積	128.5 cm ²
胴回り計測値	83.37 cm

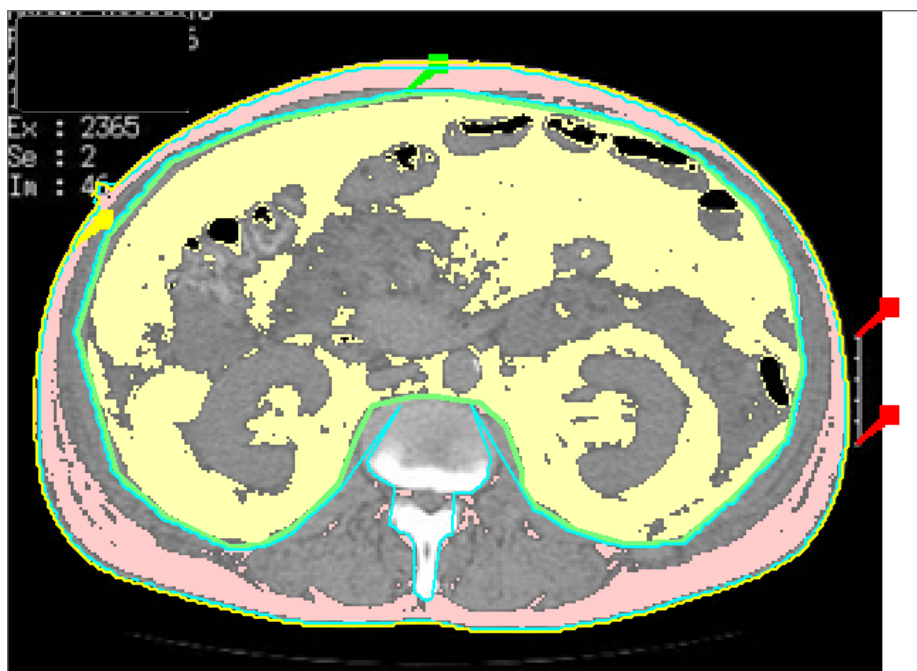
図3 重症膵炎症例の内臓脂肪測定画面

膵周囲に炎症性浸出液の多い重症症例を示す。上が診断に用いた画像で左右の前傍腎腔に炎症性浸出液が広がっている。下が測定結果である。

図3 (上)



図3 (下)



4-5. 対照群の設定

今回の膵炎患者群の肥満に関する臨床的特徴をより明らかにするために、非膵炎疾患群（対照群）を設定した。亀田総合病院附属幕張クリニックで2006年4月～2008年3月の24カ月の期間に人間ドック検診を受けた2827人の中から、年齢・性別を対応させた248人を選んだ。

対照群の値は臍レベルのものであり、本検討では、急性膵炎症例群のVAT、SAT、WCは臍レベルに一番近いとされるL4/5のものを用いた。

4-6. 統計的手法

データの解析には SAS インスティテュートジャパン社製 JMP 7.0.1 版を用いた。膵炎の重症の有無と各因子との関係は、中央値で区切り、より重症化しやすいと思われる側を Yes とし、成因は胆石性か否かに分けて χ^2 乗検定を行った。単変量解析で $p < 0.2$ の因子に関して多変量解析（名義ロジスティック回帰分析）を用いて急性膵炎の重症化に関する危険因子を同定した。内臓脂肪面積別の膵炎重症度との比較検討には SAS (Statistical Analysis System: SAS Institute) による exact-trend-test を用いた。Case control study では 2 群間で t 検定を行った。

すべての場合で p 値が両側で 0.05 未満である場合に統計学的に有意差があると判断した。

4-7. 倫理審査

本研究は「消化器疾患の治療成績・長期予後に関する研究」として本学倫理委員会の審査の結果承認（番号 2058）された範囲内の研究である。

なお、対照群選択の対象となった亀田総合病院附属幕張クリニックの人間ドック受診者からは、個人情報を守秘し研究用にデータを使用する旨の文書での同意書が全例取得されている。

5. 結果

5-1. 患者背景

患者背景を表 2 に示す。対象 124 例の内訳は男性 75 例、女性 49 例であり、平均年齢は 59.7 歳で 24-88 歳に分布し、中央値は 63 歳であった。

急性膵炎の成因は胆石・アルコール・特発性の順でこの 3 つで約半数を占めた。他の成因は、ERCP 後 9 例や膵腫瘍 6 例ほかをあわせて 39 例であった。

重症例は全症例中で 48 例 (39%) であり、死亡は 6 例 (4.8%) であった。Atlanta criteria の各項目についての陽性者数は表 2 に示す通りで、臓器障害が 20 例 (16.1%)、局所合併症が 35 例 (28.2%)、Ranson score ≥ 3 が 35 例 (28.2%)、APACHE II score ≥ 8 が 31 例 (25.0%) であった。

表 2 患者背景

	全症例数 n = 124	
年齢 (歳、平均 ± SD)	59.7 ± 15.6	
性 (男/女)	75/49	
BMI (kg/m ² 、平均 ± SD)	23.2 ± 3.9	
成因 (人、%)		
胆石	45	36.3%
アルコール	20	16.1%
特発性	20	16.1%
その他*	39	31.4%
重症 (人、%)	48	38.7%
死亡数 (人、%)	6	4.8%
Atlanta criteria 各項目についての症例数と割合 (%)		
臓器障害	20	16.1%
局所合併症	35	28.2%
Ranson score \geq 3	35	28.2%
APACHE II score \geq 8	31	25.0%

* その他の成因は以下の通り：ERCP 後 9 例、膵腫瘍 6 例（膵管内粘液産生乳頭状腫瘍 5 例、膵癌 1 例）、高脂血症 5 例、膵管癒合不全 4 例、開腹手術後 3 例（急性胆嚢炎術後 1 例、閉塞性動脈硬化化症術後 1 例、腹部大動脈瘤術後 1 例）、良性胆道狭窄 2 例（先天性胆道拡張症術後狭窄 1 例、外傷後胃膵吻合部狭窄 1 例）、薬剤 2 例およびベーチェット病・ダブルバルーン内視鏡後・内視鏡的乳頭切除後・胆管金属ステント留置後・サイトメガロウイルス・胆嚢癌の乳頭部播種・胆道癌の乳頭部播種・ラジオ波焼灼療法後胆道出血が各 1 例

5-2. 膵炎重症化と背景因子の単変量解析結果

患者 124 例を重症膵炎 48 例と非重症膵炎 76 例に分けて、性別・年齢・BMI・成因の各因子に加えて入院時の Ca、Amy、CRP、Alb の値との単変量解析結果を行った結果を表 3 に示す。成因別の解析については、主原因である胆石性と他の分類に分けての解析をおこなった。

性別・年齢・体重・BMI・成因・Amy・Ca・CRP では重症群と非重症群の間に有意差を認めなかった。Alb のみに重症群と非重症群の間に $p < 0.05$ となる差を認めた。

表3 膵炎の重症の有無と各因子との単変量解析結果

		重症 n = 48	非重症 n = 76	p 値	オッズ比
性別	男/女	28/20	47/29	0.6560	0.86
年齢 (歳) > 63	Y/N	26/22	37/39	0.5842	1.24
身長 (cm) > 163	Y/N	27/21	35/41	0.3567	1.50
体重 (kg) > 58.9	Y/N	27/21	35/41	0.1966	1.72
BMI (kg/m ²) > 23	Y/N	28/20	34/42	0.1966	1.72
Amy (IU/l) >1781	Y/N	24/20	33/38	0.4461	1.38
Ca (mg/dl) < 8.8	Y/N	29/15	32/37	0.0535	2.23
CRP (mg/dl) > 1.35	Y/N	28/18	31/41	0.0889	2.05
Alb (mg/dl) < 3.9	Y/N	33/13	33/38	0.0080	2.92
成因 (胆石性/他)	Y/N	14/34	31/45	0.1896	0.62

5-3. VAT・SAT・腹囲の測定結果と解析結果

重症例 48 例と非重症例 76 例で、VAT・SAT・WC が 2 群間に有意差があるか検討した。以下の表示は平均 \pm SD であり、 p 値は 2 群間の t 検定結果である。

VAT は L1/2 で重症群 $136.2 \pm 65.9\text{cm}^2$ 、非重症群 $96.2 \pm 55.5\text{cm}^2$ ($p = 0.0004$)、L2/3 で重症群 $149.5 \pm 69.0\text{cm}^2$ 、非重症群 $104.1 \pm 55.2\text{cm}^2$ ($p < 0.0001$)、L3/4 で重症群 $141.8 \pm 66.7\text{cm}^2$ 、非重症群 $104.7 \pm 52.8\text{cm}^2$ ($p = 0.0008$)、L4/5 で重症群 $121.3 \pm 52.5\text{cm}^2$ 、非重症群 $97.3 \pm 45.6\text{cm}^2$ ($p = 0.0096$) であった。

SAT は L1/2 で重症群 $114.8 \pm 56.9\text{cm}^2$ 、非重症群 $85.3 \pm 55.4\text{cm}^2$ ($p = 0.0049$)、L2/3 で重症群 $128.5 \pm 62.2\text{cm}^2$ 、非重症群 $98.6 \pm 53.9\text{cm}^2$ ($p = 0.0053$)、L3/4 で重症群 $146.5 \pm 74.7\text{cm}^2$ 、非重症群 $113.5 \pm 59.0\text{cm}^2$ ($p = 0.0073$)、L4/5 で重症群 $168.0 \pm 83.3\text{cm}^2$ 、非重症群 $134.4 \pm 69.8\text{cm}^2$ ($p = 0.0193$) であった。

WC は L1/2 で重症群 $91.4 \pm 9.8\text{cm}$ 、非重症群 $87.2 \pm 9.7\text{cm}$ ($p = 0.0213$)、L2/3 で重症群 $91.3 \pm 11.1\text{cm}$ 、非重症群 $85.5 \pm 10.3\text{cm}$ ($p = 0.0033$)、L3/4 で重症群 $89.8 \pm 13.0\text{cm}$ 、非重症群 $83.6 \pm 11.0\text{cm}$ ($p = 0.0052$)、L4/5 で重症群 $89.4 \pm 13.0\text{cm}$ 、非重症群 $82.5 \pm 12.4\text{cm}$ ($p = 0.0025$) であった。

図 4 にそれぞれの測定項目のグラフを示した。VAT、SAT、WC の各項目について、重症例では非重症例に比べて有意に多かった (t 検定)。

VAT は L2/3 の断面で最も多く、SAT は L4/5 が最も多く、腹囲については最も

頭側のレベルの L1/2 での値と足側の L4/5 との差が重症例では 2cm なのに対し非重症例で 4.7cm と多かった。

内臓脂肪率 (VAT/VAT+SAT) は L1/2 で重症群 54.0 ± 12.4 、非重症群 53.0 ± 15.0 ($p = 0.6916$)、L2/3 で重症群 53.7 ± 13.3 、非重症群 51.0 ± 13.4 ($p = 0.2782$)、L3/4 で重症群 49.4 ± 12.3 、非重症群 47.7 ± 11.5 ($p = 0.4207$)、L4/5 で重症群 43.3 ± 10.9 、非重症群 42.9 ± 10.3 ($p = 0.8452$) であった。内臓脂肪率はどの測定断面でも重症群と非重症群との間に有意差を認めなかった。

表 4 に、L2/3 のレベルで中央値で区切った単変量解析結果を示す。VAT・SAT が $p < 0.05$ となった。

図4 各断面の VAT、SAT、WC 測定の単変量解析結果① (*: $p < 0.05$)

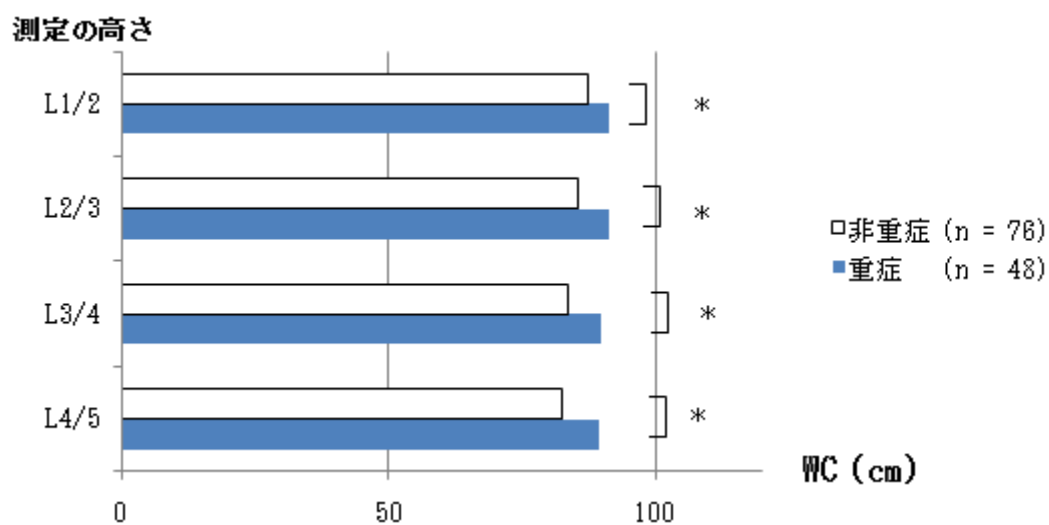
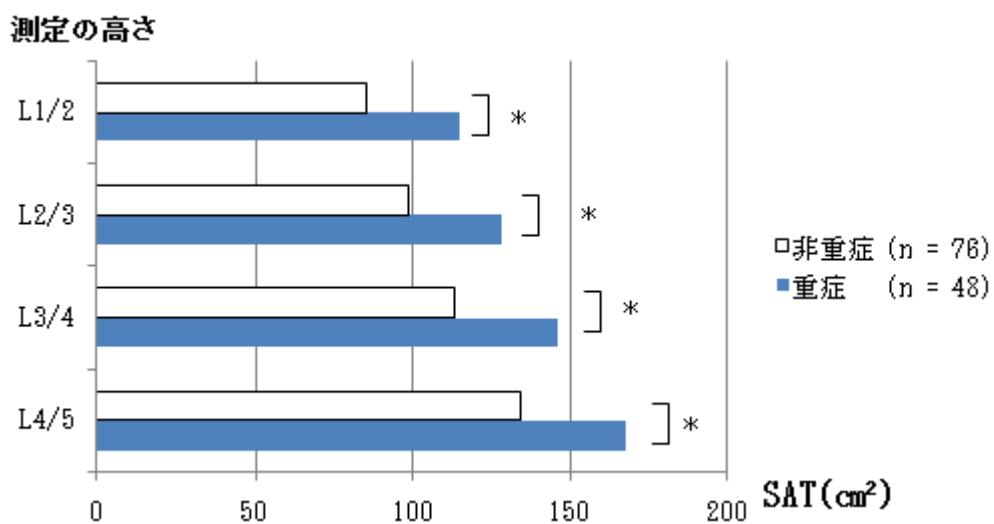
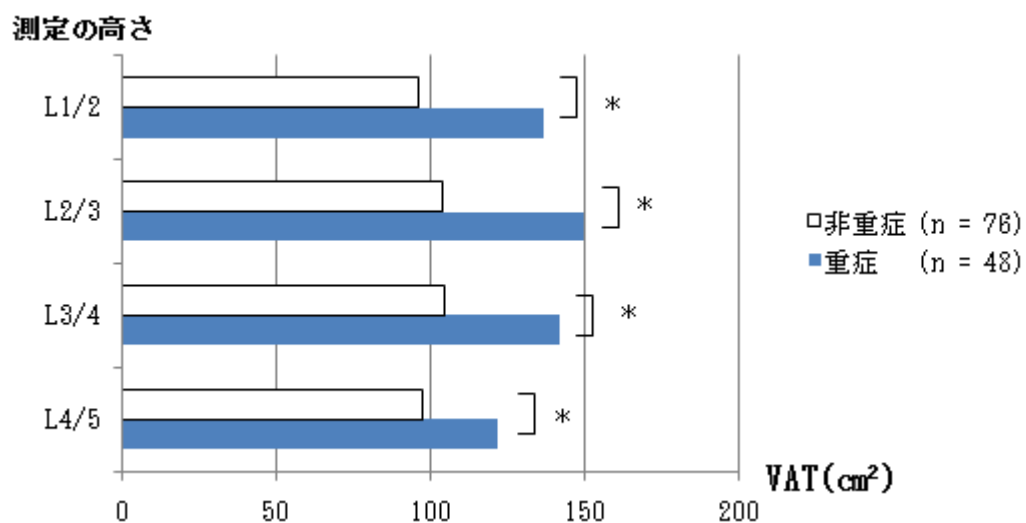


表 4 膵炎の重症化有無と内臓脂肪・皮下脂肪・SAT の単変量解析結果②

(L2/3 の数値を用いて中央値で区切った解析)

		重症 n = 48	非重症 n = 76	p 値	オッズ比
VAT (cm ²) > 114.2	Y/N	32/16	30/46	0.0054	3.06
SAT (cm ²) > 104.9	Y/N	32/16	31/45	0.0059	2.90
WC (cm) > 87.9	Y/N	29/19	33/43	0.0966	1.98

5-4. 膵炎重症化と背景因子の多変量解析結果

単変量解析で $p < 0.2$ であった各項目（年齢、身長、体重、成因、BMI、Ca、CRP、Alb）に加えて、L2/3 断面の VAT、SAT、WC について急性膵炎が重症か非重症かに関する多変量解析を行った。分析には、各値の中央値前後で重症化と関係するとされる側と重症化との関係について名義ロジスティック解析を行った。結果、VAT・SAT・Alb の3つが有意であった(表5)。

表 5 膵炎の重症化と各因子の多変量解析結果

(中央値で分けての解析・単変量で $p < 0.2$ の項目について)

解析項目		p 値	オッズ比
内臓脂肪面積 VAT (cm ²)	(>114.2)	0.037	3.58
皮下脂肪面積 SAT (cm ²)	(>104.9)	0.030	2.93
Alb (mg/dl)	(<3.9)	0.0418	2.89
Ca (mg/dl)	(<8.8)	0.678	1.24
CRP (mg/dl)	(>1.35)	0.725	1.17
BMI (kg/m ²)	(>23)	0.684	0.80
体重 (kg)	(>58.9)	0.511	0.63
腹囲 WC (cm ²)	(>87.9)	0.459	0.63
成因 (胆石性/他)	Y	0.256	0.57

5-5. 内臓脂肪面積と急性膵炎の合併症に関する解析

引き続き VAT の多寡により急性膵炎のどの合併症の出現に差があるのかを検討した。表 6 に、VAT を 50cm^2 別に分類して、性別、重症者数、死亡者数および Atlanta criteria の合併症分類の各項目についてについてまとめた。各項目について exact trend test を行った結果、内臓脂肪面積の多寡と、性別、重症者数、呼吸不全合併、仮性嚢胞合併、Ranson score ≥ 3 および APACHE II score ≥ 8 の 6 項目について、有意差を認めた。

VAT 別に重症率をグラフにしたものが図 5 である。

性別に分けて、重症膵炎を陽性としてトレンド検定を行うと、男性で $p = 0.0022$ 、女性で $p = 0.0039$ であった (図 6)。男女ともに、内臓脂肪面積が多いことと急性膵炎の重症例の数が増えることは相関する。図 7 に、内臓脂肪面積と予後因子との関係を、図 8 に、仮性嚢胞との関係を示した。

表6 内臓脂肪面積別にみた急性膵炎合併症

VAT(cm ²)	-50	50-100	100-150	150-200	>200	
	n = 17	n = 36	n = 33	n = 27	n = 11	p 値
性別 男/女 (n)	6/11	22/14	18/15	19/8	10/1	0.0061
重症者数 (n)	2	9	16	12	9	< 0.0001
死亡者数 (n)	0	0	4	1	0	0.5683
臓器障害 (n)						
ショック	0	2	3	1	0	0.5866
呼吸不全	0	2	6	4	3	0.1139
腎不全	0	1	6	2	2	0.0879
消化管出血	0	1	0	0	0	0.6513
局所合併症 (n)						
膵壊死	1	4	3	2	3	0.3237
膵膿瘍	0	1	1	0	0	0.7788
膵仮性嚢胞	0	5	7	9	8	< 0.0001
予後因子 (n)						
Ranson \geq 3	2	9	12	11	7	0.0025
APACHE II \geq 8	0	6	13	7	4	0.0125

図5 内臓脂肪面積別にみた重症膵炎の割合

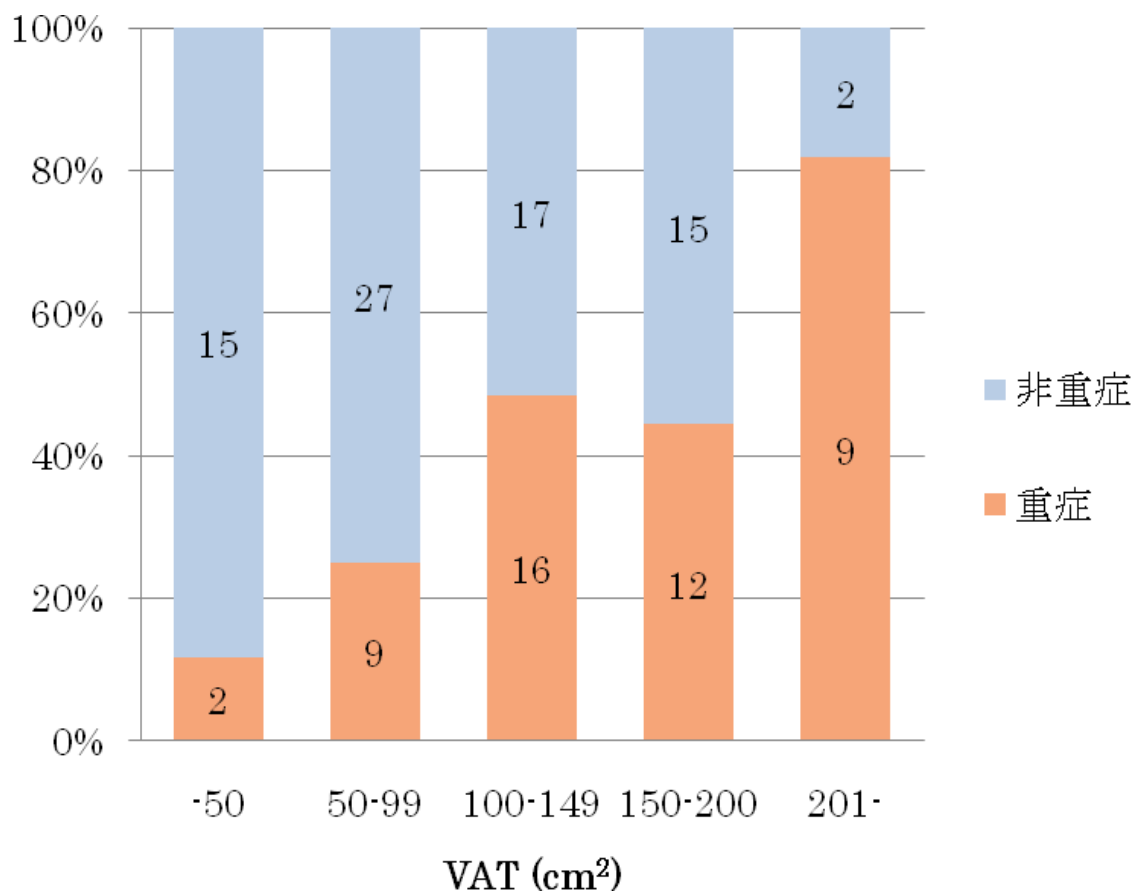


図6-1 内臓脂肪面積別の重症膵炎の割合（男性）

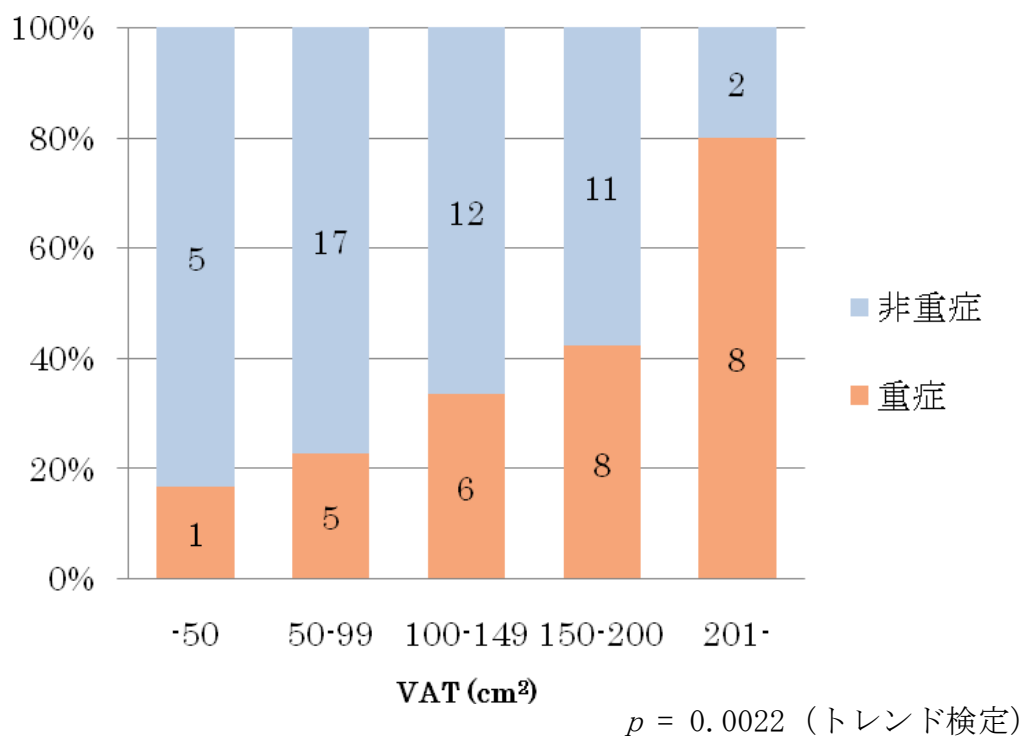


図6-2 内臓脂肪面積別の重症膵炎の割合（女性）

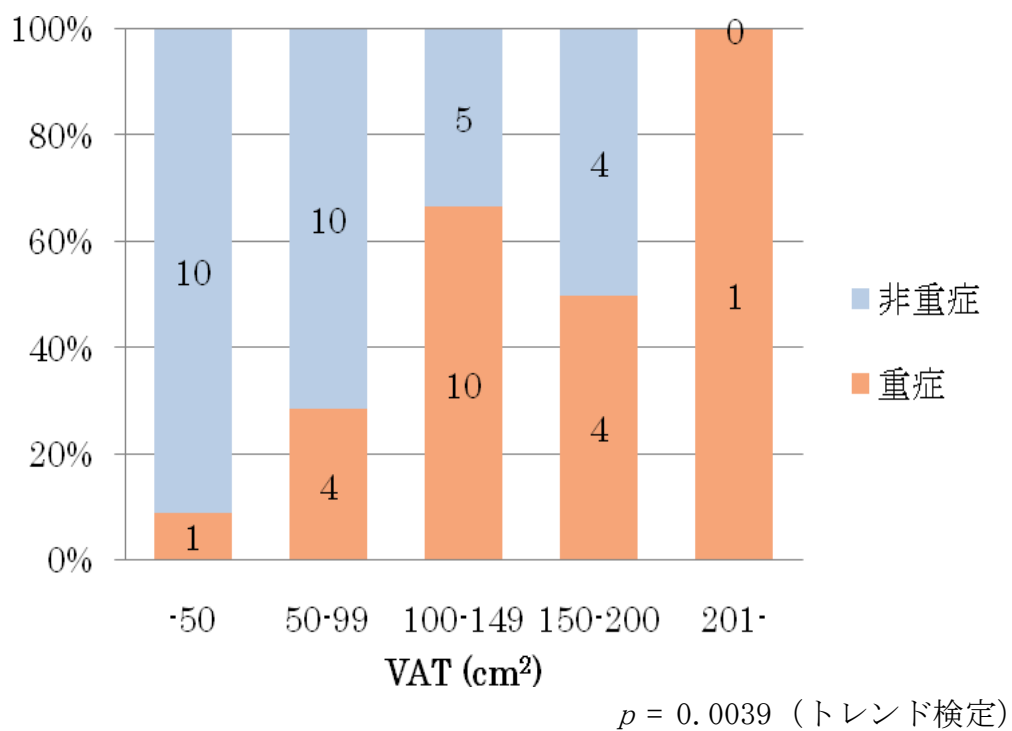


図 7 - 1 内臓脂肪面積と予後因子 (Ranson score)

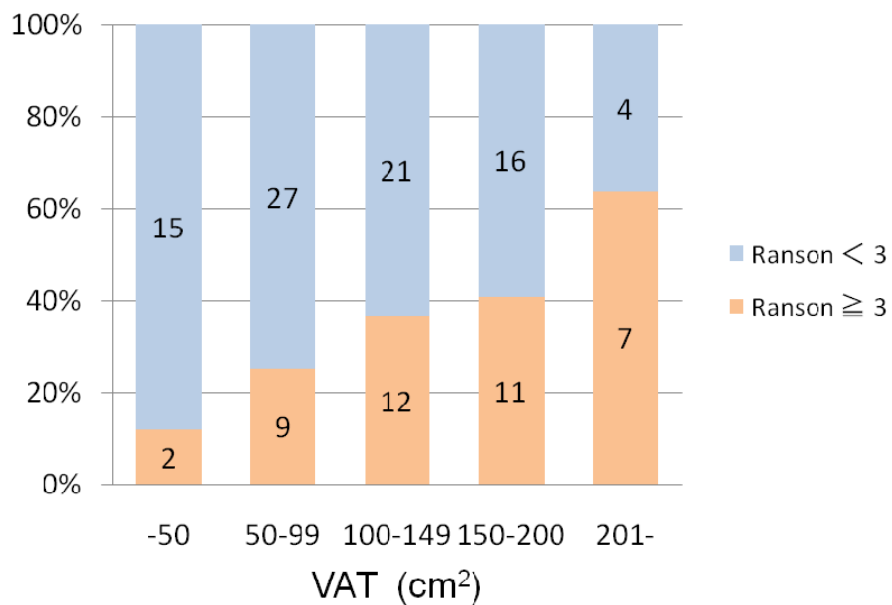


図 7 - 2 内臓脂肪面積と予後因子 (APACHE-II score)

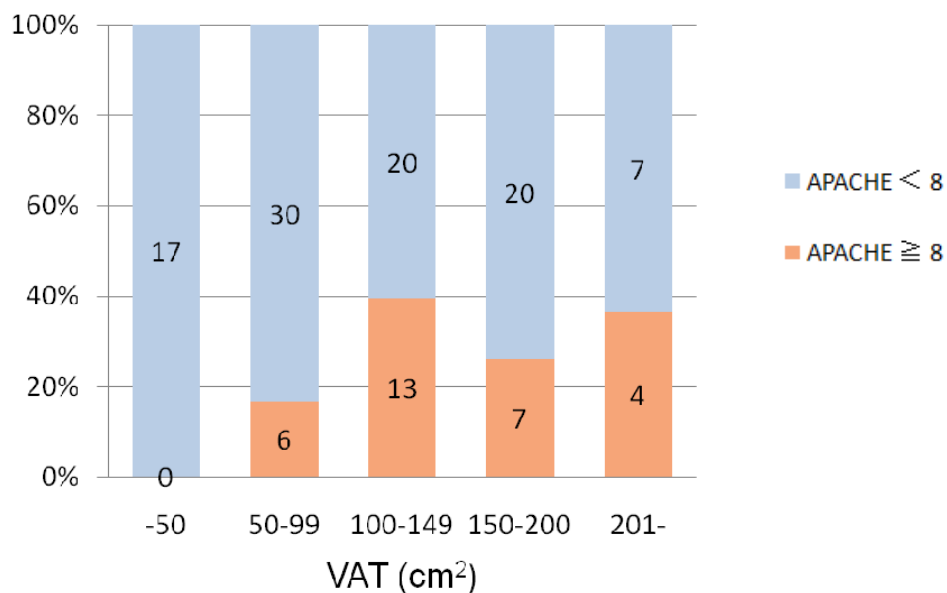
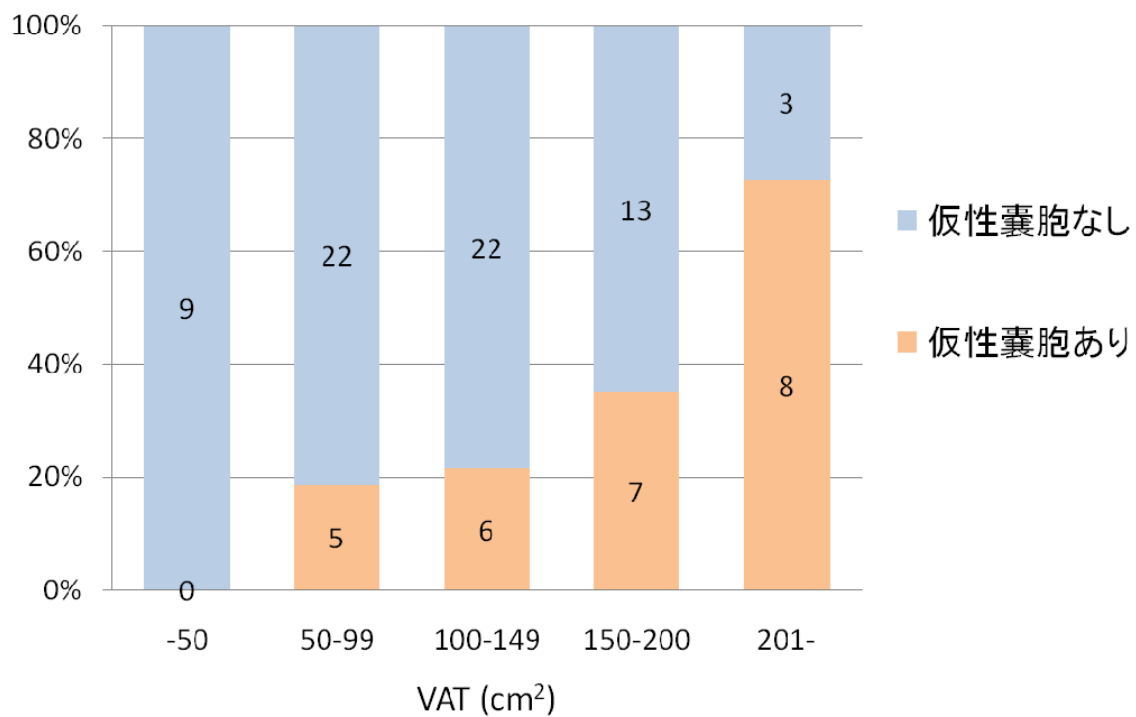


図8 内臓脂肪と仮性嚢胞合併



5-6. 症例対照研究

健常成人群 248 人を対照として、急性膵炎患者群 124 人との症例対照研究を行った結果を表 7 に示す。内臓脂肪率 (VAT/VAT+SAT) のみが、有意に急性膵炎群で高かった。BMI、VAT、SAT、WC の値は、2 群間に有意差を認めなかった。

重症例と軽症例に分けてそれぞれの対照群との検討を行うと、VAT は重症群では対照群に比べ有意に多かったが、非重症群では対照群と差を認めなかった (表 8)。

表 7 Case Control Study

	急性膵炎群 n = 124	健常成人群 n = 248	<i>p</i> 値
性 (男/女)	75/49	150/98	
年齢* (歳)	59.7 ± 15.7	59.0 ± 14.5	0.6304
BMI* (kg/m ²)	23.2 ± 3.9	23.8 ± 2.8	0.0989
VAT* (cm ²)	105.9 ± 49.2	97.5 ± 47.3	0.1177
SAT* (cm ²)	147.3 ± 77.1	160.5 ± 62.3	0.0808
WC* (cm)	85.1 ± 12.4	84.6 ± 7.9	0.4723
VAT/VAT+SAT*	0.54 ± 0.12	0.37 ± 0.13	< 0.0001

*: 表示は、平均 ± SD

表 8 - 1 膵炎重症群と対照群との比較

	膵炎重症群 n = 48	対照群 n = 96	p 値
BMI (kg/m ²)	24.5 ± 4.3	23.4 ± 2.4	0.063
VAT (cm ²)	122.3 ± 52.6	95.9 ± 45.8	0.003
WC (cm)	89.7 ± 11.0	84.0 ± 7.3	< 0.001

表 8 - 2 膵炎非重症群と対照群との比較

	膵炎非重症群 n = 76	対照群 n = 152	p 値
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 3.4	23.9 ± 2.9	0.004
VAT (cm ²)	95.9 ± 44.4	98.4 ± 48.3	0.691
WC (cm)	82.2 ± 12.4	84.5 ± 8.3	0.105

6. 考察

重症急性膵炎は9%と高い致死率であること、発症数が増加傾向であることから社会問題である。急性膵炎症例の中での重症膵炎症例の割合は、1987年に10.3%、1999年に25.3%、2003年に30.3%であった[1]。急性膵炎患者の入院時にはまず重症度判定を行い、重症であればICUへの入室も視野にいた適切な治療を行うことが診療の鉄則である[1]。重症膵炎の致死率は集中治療の技術の進歩で減少傾向ではあるが未だに高く[1, 24]、重症化のメカニズムを考慮した治療法の開発が重要と考えられる。膵炎の重症化のメカニズム理解のために、急性膵炎の重症化の因子の検討は重要である。

本研究では、急性膵炎患者での重症化と関係する因子として、VAT、SAT、WCのいずれも単変量解析で相関を認めた。また、従来より重症化予測因子と言われているCa、Alb、CRP[1, 3]のうちAlbのみで重症化との相関を認めた。そのうちVAT・SAT・Albが多変量解析の結果にも重症化と関係することが示された。VAT、SAT、WCは、全て肥満と関連する指標であり、肥満症例では急性膵炎が重症化しやすいことが示唆され、中でも内臓脂肪が多いことが重症化につながることを示唆された。今回CRPは有意差が出なかった。CRP値は単独でも重症度判定に参考となるとされているが、CRPは数日の時間差をもって上昇する炎症マーカーであり発症後数日の経過で遅れて急上昇するため、発症48時間以降のCRP

を参考にすべきとの報告もある[17, 57]。今回は、あくまでも入院時の測定値ということで解析したので、72時間以内の最高値をとると、もっと有意な差があった可能性もある。Caも同様の理由で今回の解析では有意差をもたなかった可能性がある。Albが多変量でも有意差を持つ因子として残ったことは、急性膵炎時に生体内で炎症を反映するマーカーとしてAlbが比較的早期に反応するものであることを示唆していることが考えられる。

これまでの肥満と急性膵炎の重症化に関する研究で、肥満症例で有意に多いと報告されているものに、重症例[18-21, 23-25, 30-36]、死亡例[20, 33, 35, 36]、呼吸不全合併例[31]、膿瘍形成例[19, 21]がある。Mentula *et al*は2つのMeta analysisを発表している。2004年の報告[47]では4編[19, 21, 23, 32]の論文から、臓器障害・局所障害の発生率がBMI $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ で高くなることが示唆された。2006年には5編[19, 21, 23, 32, 33]の論文の解析から、臓器障害・局所障害の発生率に加え、死亡率とも関係することが示唆された[48]。動物実験でも、肥満マウスで急性膵炎を起こすと重症化しやすいことが報告されている[49]。本研究でもBMIと重症化との間に有意な関係を認めた。

これまで、肥満のBMIを中心に報告がされてきたが、BMI以外の指標で評価を行ったものは2報あり、Mery *et al*はWaist Hip Ratio(WHR)を測定しWHR > 0.85 で有意に重症率が高いこと、内訳では腎不全・呼吸不全・ショック・他臓器不

全・膵壊死の発生率で有意に差が見られたことを報告した[23]。Sempere L *et al* は腹囲を測定し、男性 > 102cm、女性 > 88cm で重症率と臓器合併症発生率に有意差を認めるが局所合併症の発生率には差を認めないと報告した[34]。本研究では腹囲と急性膵炎重症化の相関も認めたが、内臓脂肪面積が、腹囲よりも急性膵炎重症化と関係することが示された。

内臓脂肪については近年飛躍的な研究の進歩があり、慢性炎症性疾患に関わる内分泌臓器として認識されてきている。脂肪細胞そのものが TNF α , IL6 などのアディポサイトカインを放出することが知られ、主にこれらの炎症性サイトカインが動脈硬化性疾患や糖尿病、慢性腎障害、慢性肝障害等の慢性代謝性疾患と関係することが明らかにされている[39-43]。急性膵炎の症例でも TNF α , IL6 など炎症性サイトカインが多く、抗炎症性サイトカインである IL10 は少ないことが報告されており[27, 50, 51]、急性膵炎で他臓器障害が生じやすい背景であると推察される。

一方、急性膵炎と肥満、サイトカインに関する基礎実験の報告も近年研究が進んでいる。肥満マウスでは膵実質にも脂肪が蓄積し、遊離脂肪酸は血中でも膵組織内ともに有意に高い[52]。肥満ラットでは血中 TNF α 、IL-6 が有意に高い[53-55]。急性膵炎時を発症させたマウスの肝臓と肺での炎症性サイトカインの DNA 発現を調べ、肺では TNF α が有意に肥満群での発現が高く、また肝臓では

TNF α と IL-6 が有意に高値であり、急性膵炎により多臓器不全に至るリスクが肥満群で高くなっていることを示唆した報告もある。Gutierrez *et al* はマウスの膵炎モデルで急性膵炎発症 3 時間後の炎症性腹水を調べ、酸化脂肪酸が多く含まれ、細胞毒性を *in vivo* でもつこと、さらに抗炎症作用をもつ PPAR γ 遺伝子に抑制的に働き、急性炎症時の抗炎症作用を抑制することを報告した[56]。急性炎症が加わったときに、非肥満群に比べ肥満群の炎症性サイトカインが多く、抗炎症性サイトカインが低く抑えられることが報告されている。これらの実験結果から、肥満症例は内臓脂肪が産生する炎症性サイトカインが増加し、抗炎症性サイトカインが低くなっている、つまり通常の状態でも炎症性の準備状態にあることに加え、急性炎症が加わったときにも膵および周囲の内臓脂肪の炎症や壊死領域から多量の TNF α 、IL-6 などのアディポサイトカインが多量に放出され、全身の重症化に至ることが推察される。

本研究では、内臓脂肪の多寡が重症化に関係していることを明らかにした。さらに、内臓脂肪量と重症化に関与している各因子の解析から、内臓脂肪量が多くなると、全身状態の不良の指標である APACHE II score、Ranson score が高い症例の割合が多くなり、臓器障害の中では呼吸不全の合併割合、局所合併症の中では仮性嚢胞の合併率が高くなる傾向があることを示した。今回の測定方法では急性膵炎時の CT を内臓脂肪の測定に用いており、急性膵炎の浸出液は

脂肪として認識されない。入院前の CT が撮影されていることはほとんどないため、入院時の CT を用いたが、発症前の CT が参照できれば、内臓脂肪が急性膵炎発症時よりも内臓脂肪を多く判定していたと予想され、さらに膵炎の重症化との相関が出たのではないかと予想される。

内臓脂肪が多くなると予後因子が不良となるのは、前述の通りアディポサイトカインが関係しているためと考えられる。呼吸不全の割合が多くなるのは、内臓脂肪量が多くなると横隔膜を下方から圧排し胸郭を狭小化することも関係すると考えられる [31]。仮性嚢胞ができやすい傾向にあることは、膵実質および周囲の内臓脂肪組織が多いと、より多くの内臓脂肪が膵局所の炎症の影響を受け、脂肪壊死を生じ、その脂肪壊死部分と急性炎症性浸出液とが一体となり形成される仮性嚢胞ができやすくなるためと考えられる。

本研究で、内臓脂肪が多いことが、急性膵炎の重症化リスクであることが示唆されたことは、今後の臨床の場面で、急性膵炎患者の入院時の重症化予測に用いることができるとともに、長期合併症である仮性嚢胞の合併予測にも用いることができる。仮性嚢胞はこれまでは感染を合併した場合もしくは 6 月以上みて縮小しない場合は侵襲の非常に大きい外科的 Necrosectomy の適応とされていたが、近年は、より侵襲の少ない内視鏡的経胃的 Necrosectomy が有用である報告が続いている [58, 59]。入院時の内臓脂肪測定である程度長期予後の予測の

参考にもなることは有用と考えられる。

本研究での高さ断面別の VAT・SAT・WC をみると、VAT・SAT の分布は VAT は L2/3 で最も多く、VAT は足側にいくほど多いという傾向は重症例も非重症例も変わらなかったが、腹囲でみると、L1/と L4/5 の差が重症群で少ないが非重症群で多く、重症群は腹部の出る中心型肥満体形、非重症群はウエストのくびれのある体型であることを反映している可能性がある。

症例対照研究で、急性膵炎群は、対照群と比べて腹囲・BMI・SAT・WC に有意差なく、内臓脂肪率のみで有意差を認めた。今回の急性膵炎群の中には原病が癌であるものも含まれており、たとえば胆石膵炎・もしくはアルコール膵炎だけに絞り込んで対照をとり比較すると結果が違ったかもしれない。また、重症例では対照群に比し有意に多い内臓脂肪面積を持っていたが、非重症例では対照群と比べても差を認めなかった。内臓脂肪型肥満が急性膵炎のリスクであることが示唆される。

7. 結論

急性膵炎の重症化には肥満が関係する。特に内臓脂肪面積が多いと、予後因子の不良、呼吸不全合併、仮性嚢胞合併の率が高くなる。

8. 謝辞

本研究の機会を与えて頂きました 消化器内科教授 小俣 政男先生に感謝申し上げますとともに、厚く御礼を申し上げます。

また、本研究の出発点である消化器内科胆膵グループの疾患データベースを立ち上げられた笹平直樹先生にはデータをまとめるにあたってご助言・ご指導をいただきました。また、今回まとめた症例について実際に病棟での膵炎の加療にあたり、臨床経過の記載をされ、病名入力もされてきた胆膵グループの諸先生方にも厚く感謝いたします。

吉田晴彦先生には統計解析にあたり貴重なご助言をいただきましてありがとうございました。

今回、症例対照研究に用いた貴重なデータをご提供いただきました亀田総合病院附属幕張クリニックの光島徹先生、および当院消化器内科 消化管グループの山地裕先生にも御礼申し上げます。

本研究にあたりまして、伊佐山浩通先生には研究の計画当初から常にご助言をいただき、厚く御礼申し上げます。

本研究を論文にまとめるにあたり、ご指導賜りました川邊隆夫先生に、心より深謝申し上げます。

9. 参考文献

1. 高田忠敬、他. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第2版
2007 金原出版
2. 小川道雄、他. 急性膵炎の実態調査 難治性膵疾患に関する調査研究. 平成
12年度厚生労働省研究 2001;17-33.
3. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet* 2003; 361:1447-55.
4. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee;
AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute
pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2022-44.
5. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, *et al.* The Atlanta Classification of
acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 2008;95:6-21.
6. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371:143-52.
7. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic
pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas* 2002;25:411-2.
8. Dufour MC, Adamson MD, Dufour MC, *et al.* The epidemiology of
alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:286-90.
9. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, *et al.* Gallstone pancreatitis and the
effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*

- 1988;63:466-73.
10. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, *et al.* Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-18.
 11. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003;35:830-4.
 12. Tsujino T, Isayama H, Komatsu Y, *et al.* Risk factors for pancreatitis in patients with common bile duct stones managed by endoscopic papillary balloon dilation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:38-42.
 13. 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 他. 急性膵炎の Stage 分類. 小川道雄 編. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班, 難治性膵疾患分科会, 平成 10 年度報告書 1888; 19-22.
 14. 松野正紀. 重症急性膵炎の治療指針. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班平成 7 年度研究報告書 1996; 27-35.
 15. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982;77:633-8.
 16. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, *et al.* A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978;65:337-41.

17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
18. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, *et al.* Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25:1340-6.
19. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, *et al.* Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1999;19:15-20.
20. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, *et al.* Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas* 2000;21:266-71.
21. Tsai CJ. Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? *Dig Dis Sci* 1998;43:2251-4.
22. Compañy L, Sáez J, Martínez J, *et al.* Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:144-8.
23. Mery CM, Rubio V, Duarte-Rojo A, *et al.* Android fat distribution as predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:543-9.
24. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, *et al.* Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:975-9.
25. De Waele B, Vanmierlo B, Van Nieuwenhove Y, *et al.* Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Pancreas*

2006;32:343-5.

26. 大槻眞. 急性膵炎重症化の実態 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 14 年度厚生労働省研究 2003:32-40.

27. Mentula P, Kylanpaa ML, Kemppainen E, *et al.* Early inflammatory response in acute pancreatitis is little affected by body mass index. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1362-8.

28. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, *et al.* Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple "routine" data. *Int J Pancreatol* 1996;19:15-24.

29. Mentula P, Kylänpää ML, Kemppainen E, *et al.* Obesity correlates with early hyperglycemia in patients with acute pancreatitis who developed organ failure. *Pancreas* 2008;36:21-5

30. Lankisch PG, Schirren CA. Increased body weight as a prognostic parameter for complications in the course of acute pancreatitis. *Pancreas* 1990;5:626-9.

31. Porter KA, Banks PA. Obesity as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1991;10:247-52.

32. Suazo-Barahona J, Carmona-Sanchez R, Robles-Diaz G, *et al.* Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1324-8.

33. Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004;4:1-6.
34. Sempere L, Martinez J, de Madaria E, *et al.* Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008;8:257-64.
35. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, *et al.* Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993;80:484-6.
36. Karimgani I, Porter KA, Langevin RE, *et al.* Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1992;103:1636-40.
37. Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, *et al.* Obesity increases risk of organ failure after severe trauma. *J Am Coll Surg* 2006;203:539-45.
38. Purdue GF, Hunt JL, Lang ED. Obesity: a risk factor in the burn patient. *J Burn Care Rehabil* 1990;11:32-4.
39. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005;330:280-9.
40. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, *et al.* In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest* 2008;118:710-21.

41. Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E, *et al.* Adipocytokines and incident diabetes mellitus in older adults: the independent effect of plasminogen activator inhibitor 1. *Arch Intern Med* 2006;166:350-6.
42. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601-7.
43. Lee CD, Jacobs DR Jr, Schreiner PJ, *et al.* Abdominal obesity and coronary artery calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:48-54.
44. Bradley EL, 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90
45. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, *et al.* Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 1999;211:283-6.
46. Shen W, Wang Z, Punyanita M, *et al.* Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res* 2003;11:5-16.
47. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, *et al.* Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology* 2004;4:42-8.

48. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, *et al.* Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006;6:206-9.
49. Segersvärd R, Sylván M, Herrington M, *et al.* Obesity increases the severity of acute experimental pancreatitis in the rat. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:658-63.
50. Tukiainen E, Kylanpaa ML, Ebeling P, *et al.* Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis. *Pancreas* 2006;32:211-4.
51. Schäffler A, Landfried K, Völk M, *et al.* Potential of adipocytokines in predicting peripancreatic necrosis and severity in acute pancreatitis: pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:326-34.
52. Pitt HA. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB* 2007;9:92-7.
53. Segersvärd R, Tsai JA, Herrington MK, *et al.* Obesity alters cytokine gene expression and promotes liver injury in rats with acute pancreatitis. *Obesity* 2008;16:23-8.
54. Mathur A, Marine M, Lu D, *et al.* Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB* 2007; 9:312-8.
55. Araki H, Nishihara T, Matsuda M, *et al.* Adiponectin plays a protective role in

caerulein-induced acute pancreatitis in mice fed a high-fat diet. *Gut*

2008;57:1431-40.

56. Gutierrez PT, Folch-Puy E, Bulbena O, *et al.* Oxidised lipids present in ascitic fluid

interfere with the regulation of the macrophages during acute pancreatitis,

promoting an exacerbation of the inflammatory response. *Gut* 2008;57:642-8.

57. Escourrou J, Shehab H, Buscail L, *et al.* Peroral transgastric/transduodenal

necrosectomy: success in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Ann Surg.*

2008;248(6):1074-80.

58. Mathew A, Biswas A, Meitz KP. Endoscopic necrosectomy as primary treatment for

infected peripancreatic fluid collections (with video). *Gastrointest Endosc.*

2008 ;68:776-82.