

# 非酒精性脂肪胰疾病

吳婉禎 王治元

台灣大學醫學院附設醫院 內科部代謝內分泌科

## 摘要

非酒精性脂肪胰疾病 (non-alcoholic fatty pancreas disease, NAFPD)，簡稱脂肪胰 (fatty pancreas) 是指因肥胖、非酒精攝取過多造成過多的胰臟脂肪堆積。利用非侵入性影像如：腹部超音波、內視鏡超音波、電腦斷層掃描和磁振造影可容易偵測到是否有胰臟脂肪浸潤。胰臟脂肪變性與肥胖、代謝症候群有高度相關，可能是代謝症候群一個有意義的臨床表徵。脂肪胰可能也與糖尿病、脂肪肝、以及胰臟外分泌失能相關。近年來，胰臟脂肪浸潤逐漸受到重視，然而，非酒精性脂肪胰疾病與這些慢性疾病之間的致病機轉、對人體的影響、臨床上的意義、以及外分泌胰腺功能的影響等仍不完全清楚，有待更多醫學研究來解答。

**關鍵詞：**脂肪胰 (Fatty pancreas)  
非酒精性脂肪胰疾病 (Nonalcoholic fatty pancreas disease)  
代謝症候群 (Metabolic syndrome)  
糖尿病 (Diabetes mellitus)  
脂肪肝 (Fatty liver)

## 專題報導內容

### 一、導論

脂肪組織被認為是內分泌器官，分泌多種脂肪激素 (adipokines) 包括：瘦素 (leptin)、脂聯素 (adiponectin) 和細胞激素 (cytokines)，如：腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白細胞介素 (IL-6) 等，這些細胞激素會促進發炎反應。攝取過多熱量會導致脂肪堆積在臟器等非正常脂肪堆積處，稱為異位脂肪 (ectopic fat)。

不同於皮下脂肪，堆積於器官組織如：肝、心、肌肉、胰臟等的異位或內臟脂肪 (visceral fat) 與肥胖 (obesity) 和胰島素抗性 (insulin resistance) 有關。在氧化壓力下，這些脂

肪會局部釋放細胞激素造成發炎反應與器官失能，如：脂肪浸潤肝臟，造成脂肪肝 (fatty liver) 或非酒精性脂肪肝疾病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)，進一步導致非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。脂肪肝與胰島素抗性、高血脂症、肥胖有關，可能是代謝症候群的一個表型。

一般而言，非酒精性脂肪胰疾病 (non-alcoholic fatty pancreas disease, NAFPD)，或胰臟脂肪浸潤 (fatty infiltration of pancreas；簡稱 fatty pancreas、脂肪胰) 是指因肥胖、非酒精攝取過多造成的胰臟脂肪堆積<sup>1</sup>。最早在西元 1920 年，Schaefer J.H. 發現成人胰臟重量與體重呈正相關。1933 年，Ogilvie R.F. 發現肥胖的人相較

於正常體位的人有較高比例有胰臟脂肪浸潤。爾後，Olsen T.S. 於 1978 年發表胰臟脂肪浸潤含量與年齡和肥胖相關。這些最早對胰臟脂肪浸潤的報告均取自屍體解剖取樣 (autopsy) 的研究。近年來，胰臟脂肪浸潤逐漸受到重視，陸續有研究報告胰臟脂肪浸潤與其他慢性病如：肥胖、脂肪肝、糖尿病、高血脂和代謝症候群的相關性。

## 二、診斷工具

腹部超音波是最普遍、最常用來評估胰臟脂肪浸潤的工具。診斷標準以腎臟的迴聲度 (echogenicity) 做參考，若胰臟的迴聲度高於腎臟則表示有脂肪胰。然而，胰臟位置深，腹部超音波有時難以正確評估胰臟脂肪浸潤程度。內視鏡超音波 (EUS)、電腦斷層 (CT)，磁振造影 (MRI) 可提供較準確的評估方法，但這些檢查較難普遍於一般健檢，而且花費也較高<sup>2</sup>。其中，磁振造影是評估胰臟脂肪浸潤的最佳工具，至少有三種磁振造影方法可用來測量胰臟脂肪含量，最常見是利用水和脂肪共振之間的頻移，產生同相和對相的相位圖像，其中水和脂肪淨磁化矢量的信號在最大值或最小值之間；第二種方法 (Dixon method) 是利用後處理同相和對相的相位自旋回波圖像將水和脂肪的級分視覺化，產生水和脂肪的選擇影像；第三種方法為光譜 - 空間激發技術 (spectral-spatial excitation technique)，在梯度回波成像序列同步切片選擇性的激勵相結合化學位移選擇性。以光譜 - 空間激發技術計算出來胰臟脂肪含量和 Dixon method 有很好的相關性<sup>3</sup>。

## 三、與慢性疾病之關聯性

### (一) 代謝症候群

利用超音波、內視鏡超音波或磁振造影診斷的脂肪胰研究顯示脂肪胰與許多代謝症候群的風險因子包括：身體質量指數 (BMI)<sup>2,4-9</sup>、腰圍<sup>5,7,9</sup>、血糖<sup>7,8</sup>、血脂<sup>5-8</sup>、和血壓<sup>7,8,10</sup> 有關，表示脂肪胰可能是代謝症候群有意義的臨床表徵<sup>5-8</sup>。胰臟脂肪浸潤的含量隨年齡的增加而增加<sup>7,8,10</sup>、隨身體質量指數增加而增加<sup>9,11,12</sup>。

另外，非酒精性脂肪胰臟疾病與性別 (男性較多)<sup>8,10</sup>、肥胖<sup>1,13,14</sup>、以及內臟脂肪含量<sup>5,9,10</sup> 有關。至於非酒精性脂肪胰臟疾病與代謝症候群的關聯是單純肥胖造成或是導致代謝症候群的獨立因子，需要更進一步研究。

### (二) 糖尿病

脂肪胰與糖尿病的相關性研究結果不一致。學理上，肥胖的人其胰島素分泌會隨胰島素抗性增加而增加來維持血糖動態平衡，當胰島素分泌不足代償胰島素抗性的需求，血糖會升高、容易罹患糖尿病。另外脂肪浸潤於胰臟可能會傷害胰島β細胞，導致胰島素分泌減少。肥胖增加胰島素抗性，又有較多脂肪浸潤於胰臟使胰島素分泌功能變差，當無法應付較高的胰島素需求量就容易進展到糖尿病。

研究顯示肥胖但血糖正常的人其胰臟脂肪含量增加與胰島素值上升有關；血糖正常和糖尿病前期的人其胰臟脂肪含量與胰島細胞分泌功能呈負相關，表示胰臟脂肪堆積可能與胰島β細胞失能有關<sup>9,15</sup>；糖尿病前期的人比血糖正常者有較多的胰臟脂肪堆積<sup>16</sup>；胰臟脂肪堆積與胰島素抗性也有強烈相關<sup>5</sup>；脂肪胰與糖尿病前期和糖尿病的男性相關<sup>17</sup>。表示胰臟脂肪堆積對於胰島β細胞的毒性作用需要累積一段時間才會進展至胰島β細胞失能。然而，也有研究報告脂肪胰與空腹血糖和糖尿病沒有關聯性<sup>5,6</sup>。

### (三) 脂肪肝

以超音波與內視鏡超音波診斷脂肪胰的研究顯示脂肪胰與肝臟脂肪變性 (hepatic steatosis) 有顯著相關<sup>4,6,8,10</sup>。磁振造影研究也顯示胰臟脂肪含量與肝臟脂肪含量呈正相關<sup>2</sup>。屍體解剖取樣同樣顯示胰臟脂肪總量與脂肪肝有關，且脂肪肝和脂肪胰的相關性在女性較顯著<sup>18</sup>。

有脂肪胰的人中約 68% 同時有脂肪肝，而有脂肪肝的人則高達 97% 有脂肪胰；脂肪肝對脂肪胰的陽性預測值約 70%，脂肪肝對脂肪胰的陰性預測值則高達 96%，表示脂肪胰相較於脂肪肝是異位脂肪沉積更初期的指標以及對代謝症候群更早期的表現<sup>5</sup>。然而，其他磁振造影研究顯示胰臟脂肪量與肝臟和內臟脂肪量沒有

顯著相關性<sup>9,15</sup>。

脂肪胰與肝功能指數的關聯性研究結果不一，南韓研究顯示脂肪胰與肝功能指數包括：AST、ALT、和 $\gamma$ GT有關<sup>5</sup>；但台大醫院小規模樣本分析初步顯示肝臟功能指數包括：Albumin、globulin、AST、ALT和 $\gamma$ GT在脂肪胰與無脂肪胰兩組之間沒有顯著差異<sup>7</sup>。但進一步以更大樣本進行分析，AST與ALT在脂肪胰與無脂肪胰兩組之間則出現顯著統計學的差異<sup>19</sup>。

#### (四) 外分泌系統

胰臟脂肪堆積對胰臟外分泌功能的影響只有數篇病例報告，多發生於嚴重脂肪胰的人。Lozano M. 報告二個成人其腹部電腦斷層有嚴重胰臟脂肪變性 (pancreatic steatosis)，表現體重減輕與大量脂漏性腹瀉，在給予口服胰臟酵素後有顯著改善。So C.B. 報告一位 57 歲女性，有 22 年慢性腹瀉病史，其腹部電腦斷層顯示胰臟已完全被脂肪浸潤取代。Aubert A. 也報告兩個病例，其胰臟有瀰漫性脂肪浸潤，臨床表現為慢性腹瀉與脂漏性腹瀉，同樣在給予胰臟萃取物後有顯著改善。但是仍需更多臨床研究與胰臟功能研究來評估胰臟脂肪浸潤的程度對於胰臟外分泌功能的影響以及是否能預測胰臟外分泌功能不足。

#### (五) 胰臟炎與胰臟酵素

針對脂肪胰與胰臟炎相關研究文獻不多，有報告脂肪胰與胰臟酵素 (amylase、lipase) 和胰臟炎沒有相關性<sup>6</sup>；台大醫院研究顯示有脂肪胰的人其胰臟酵素值反而比無脂肪胰的人要低<sup>7</sup>。已知胰臟酵素升高常見於胰臟炎，然而對於胰臟酵素偏低的臨床意義則知之甚少。

小型臨床研究顯示胰臟酵素偏低可能源自因長期或嚴重胰臟炎導致的瀰漫性胰臟組織破壞。動物研究亦發現肥胖實驗鼠其低胰臟酵素值與胰島素抗性有關。Nakajima K. 報告健檢族群中，有較低的胰臟酵素值的人有較高風險後續出現新陳代謝異常如：代謝症候群與糖尿病。有脂肪胰的人有較低的胰臟酵素值可能反應胰臟因脂肪浸潤遭到破壞所導致。

#### (六) 胰腺癌

肥胖是胰臟癌的危險因子，胰臟脂肪浸潤可能有獨立於肥胖外的作用而增加胰腺癌的風險<sup>20</sup>。然而，其他研究顯示胰腺癌的腫瘤指標包括：CEA、CA 19-9 在脂肪胰組與非脂肪胰組之間並無顯著差異，且脂肪胰與胰腺癌沒有相關性<sup>6,7</sup>。脂肪胰是否增加罹患胰臟癌的風險有待更多臨床研究來確認。

## 結 論

脂肪胰可利用非侵入性影像技術包括：超音波、內視鏡超音波、電腦斷層掃描和磁振造影來診斷。胰臟脂肪變性非因糖尿病造成，且與肥胖、代謝症候群有高度相關，是代謝症候群有意義的臨床表徵。此外，脂肪胰可能與糖尿病、脂肪肝、和胰臟外分泌失能相關。脂肪胰與胰臟炎、胰臟癌目前沒有顯著相關性。脂肪胰與這些慢性疾病之間的致病機轉、是否有同非酒精性脂肪性肝炎一樣的非酒精性脂肪性胰腺炎涉及慢性發炎、以及外分泌胰腺功能的影響皆有待更多基礎科學與臨床醫學的研究來解答。

## 參考文獻

1. Mathur A, Marine M, Lu D, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)* 2007;9:312-8.
2. Sijens PE, Edens MA, Bakker SJ, Stolk RP. MRI-determined fat content of human liver, pancreas and kidney. *World J Gastroenterol* 2010;16:1993-8.
3. Schwenzer NF, Machann J, Martirosian P, et al. Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques. *Invest Radiol* 2008;43:330-7.
4. Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, et al. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. *Pancreas* 2009;38:672-5.
5. Lee JS, Kim SH, Jun DW, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009;15:1869-75.
6. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc* 2011;73:987-93.
7. Wu WC, Wang CY. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:77.

8. Lesmana CR, Pakasi LS, Inggriani S, Aidawati ML, Lesmana LA. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2015;15:174.
9. Heni M, Machann J, Staiger H, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:200-5.
10. Choi CW, Kim GH, Kang DH, et al. Associated factors for a hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound. *World J Gastroenterol* 2010;16:4329-34.
11. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, et al. Fatty pancreas, insulin resistance, and beta-cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2014;109:589-97.
12. Saisho Y, Butler AE, Butler PC. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes: response to Tushuizen et al. *Diabetes Care* 2008;31:e38; author reply e9.
13. Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, et al. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1747-54.
14. Kovanlikaya A, Mittelman SD, Ward A, Geffner ME, Dorey F, Gilsanz V. Obesity and fat quantification in lean tissues using three-point Dixon MR imaging. *Pediatr Radiol* 2005;35:601-7.
15. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2916-21.
16. van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CC, et al. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on beta-cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:459-67.
17. Ou HY, Wang CY, Yang YC, Chen MF, Chang CJ. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLoS One* 2013;8:e62561.
18. van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas* 2010;39:1185-90.
19. Wang CY, Ou HY, Chen MF, Chang TC, Chang CJ. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000297.
20. Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, et al. Association of pancreatic Fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Gastroenterol* 2014;5:e53.

## Non-alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD)

Wan-Chen Wu, and Chih-Yuan Wang

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,  
National Taiwan University Hospital*

Unlike fat stored in subcutaneous adipocytes, visceral fat and ectopic fat stored in tissues such as liver, heart, muscle, and pancreas are both associated with obesity and/or insulin resistance. Fatty liver is reported to be associated with insulin resistance, dyslipidemia, and obesity and is therefore considered a phenotype of metabolic syndrome. Fatty pancreas or nonalcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) is an excessive fat infiltration of the pancreas due to obesity in the absence of significant alcohol intake. NAFPD is highly associated with obesity and metabolic syndrome, and may represent a meaningful manifestation of metabolic syndrome. It might also be associated with diabetes, fatty liver, and pancreatic exocrine dysfunction. The association between fatty pancreas and pancreatitis, pancreatic adenocarcinoma was controversial. NAFPD has recently gained much attention. However, the pathogenesis linking fatty pancreas and chronic metabolic diseases, exocrine dysfunction, and its clinical implications and consequences remained unclear. Further basic science and clinical researches of fatty pancreas should be carried out. (*J Intern Med Taiwan* 2016; 27: 119-122)