

方法，結果

1. ヒト CCK-A 受容体遺伝子の転写活性の検討

ルシフェラーゼ cDNA の上流部にヒト CCK-A 受容体遺伝子のプロモーター領域を挿入し、CCK-A 受容体遺伝子を発現している培養細胞 (STC-1) を使った *in vitro* の転写測定系を初めて確立出来た¹¹⁾。

その結果、ヒト CCK-A 受容体プロモーターにおいて、この領域の転写活性が実際に証明された。マウスの STC-1 を使用したモデル系では、ヒト CCK-A 受容体遺伝子の転写活性には転写開始点を含む約 600base ぐらいまでの領域が特に必要であることが示され、その中でも -31~-87 の塩基配列は luciferase 活性を高くするために必要で、すなわち転写機能に特に重要である。その中には GC-box (-42~-48, -57~-62) があり、ヒト CCK-A 受容体遺伝子はこの GC-box を介した転写システムを使用していると推定された。しかし、塩基配列の単なる違い (SNP) だけでは転写機能に与える効果は少ないことが分った (図 1)。これらの結果から、CCK-A 受容体遺伝子多型はヒト独自の微妙な転写調節機構に与える影響が存在する可能性は残っているものの、プロモーター領域 DNA の単なる一次配列の違いではなく、メチル化に代表されるようなプロモーター領域の 2 次的な構造の違いの方が、より深く関係していると思われる。

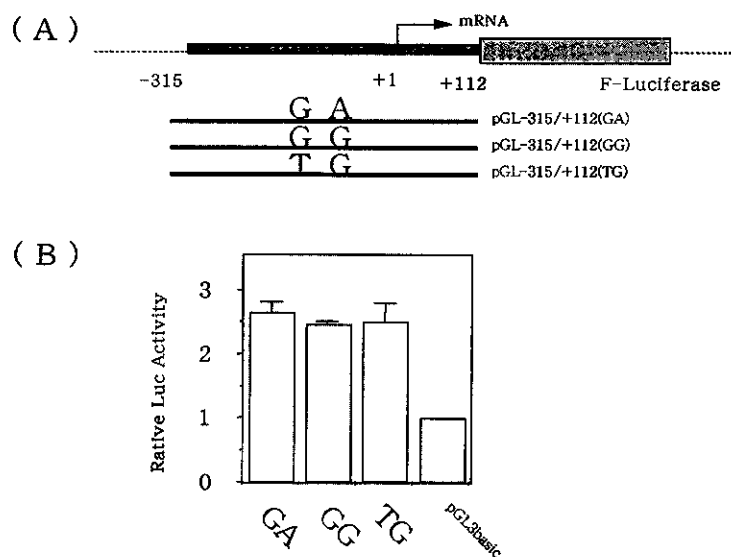


図 1. CCK-A 受容体遺伝子転写活性の検討

2. CCK-A 受容体遺伝子, ALDH 2 遺伝子異常と慢性膵炎

CCK-A 受容体遺伝子, ALDH 2 遺伝子異常の解析はそれぞれ PCR-RFLP 法でおこなった。これをもとに 40-70 歳代約 2000 人の National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) 住民検診 (長寿医療研究センター疫学研究部, 下方浩史部長研究委託事業)⁷⁾ より得られた DNA サンプルおよび慢性膵炎患者 DNA サンプルの CCK-A 受容体遺伝子多型, ALDH 2 遺伝子多型の有無を検討した。さらに国立療養所久里浜病院 (丸山勝也, 樋口 進先生) との共同研究で得られたアルコール中毒患者の CCK-A 受容体遺伝子多型の解析もあわせおこなった。

その結果, CCK-A 受容体遺伝子多型は慢性膵炎患者に高頻度に認められ, 発症に対する Odds 比は 1.97 で有意であった ($P = 0.0215$) (表 1)。一方, ALDH 2 活性型を有するアルコール中毒患者では

CCK-A 受容体遺伝子多型の頻度が高く、アルコール依存に関係していたのは、CCK-A 受容体遺伝子多型の-81A がG への変異が有意であった (表2)。アルコール性慢性膵炎患者では約90%以上 ALDH 2 活性型を有することが分かった。一方、非アルコール性慢性膵炎では ALDH 2 非活性型の比率が高かった (表3)。ALDH 2 活性型を持つヒトは不活性型を持つヒトに比べ、飲酒後の不快な症状の基となるアセトアルデヒドの代謝が早いため、飲酒量が多くなる。すなわち、CCK-A 受容体遺伝子多型を有するアルコール性慢性膵炎では、アルコール依存症になりやすく、そのため膵障害が進行することが考えられる。

表1. CCK-A 受容体遺伝子多型率と膵疾患

	total	男性	女性
慢性膵炎	58 (n=48)	56 (18/32)	63 (10/16)
Control	42 (n=2251)	40 (450/1134)	43 (483/1117)

% (患者数)

表2. Allelic frequencies

	total	-81A	-81G	-128 G	-128T
Controls	1584	1219	365	1367	217
(%)	100	77.0	23.0	86.3	13.7
Alcoholics	768	558	210*	658	110
(%)	100	72.7	27.3	85.7	14.3

-81A to G change is significantly higher in alcoholics than in controls ($p < 0.023$).

Odds比 1.26

表3. ALDH 2 遺伝子多型と慢性膵炎

	Glu/Glu ^{487th} 活性型	Glu/Lys ^{487th} 不活性型	Lys/Lys ^{487th} 不活性型
アルコール性(n=11)	90.9(10)	9.1(1)	0(0)
非アルコール性(n=15)	33.3(5)	60 (9)	6.7(1)
Control(n=2251)	51.2(1152)	40(902)	8.8(197)

% (患者数)

結 論

CCK-A 受容体遺伝子のプロモーター領域の多型と ALDH 2 遺伝子多型の解析はアルコール性膵疾患の早期発見, 予防の一助になると期待される。

参 考 文 献

- 1) Kawano K, Hirashima T, Mori S, et al. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. *Diabetes* 1992; 41: 1422-8.
- 2) Funakoshi A, Miyasaka K, Shinozaki H, et al. An animal model of congenital defect of gene expression of cholecystokinin (CCK) -A receptor. *Biochem Biophys Res Comm* 1995; 210: 787-96.
- 3) Takiguchi S, Takata Y, Funakoshi A, et al. Disrupted cholecystokinin type-A receptor (CCK-AR) gene in OLETF rats. *Gene* 1997; 197: 169-75.
- 4) Miyasaka K, Kanai S, Ohta M, et al. Lack of satiety effect of cholecystokinin (CCK) in a new rat model not expressing the CCK-A receptor gene. *Neurosci Lett* 1994; 180: 143-6.
- 5) 船越顕博, 宮坂京子. CCK-A 受容体欠損ラットと摂食行動異常. *Frontiers in Gastroenterology* 1998; 3: 385-95.
- 6) Miyasaka K, Takata Y, Funakoshi A. Association of cholecystokinin A receptor gene polymorphism with cholelithiasis, and its molecular mechanisms. *J Gastroenterol* (in press).
- 7) Funakoshi A, Miyasaka K, Matsumoto H, et al. Gene structure of human cholecystokinin (CCK) type-A receptor: body fat content is related to CCK type A receptor gene promoter polymorphism. *FEBS Letters* 2000; 466: 264-6.
- 8) 船越顕博, 瀧口総一, 宮坂京子. CCK-A 受容体遺伝子の構造異常と疾病. *消化器科* 1999; 28: 598-605.
- 9) 船越顕博, 宮坂京子. CCK-A 受容体遺伝子異常と生活習慣病. *日消誌* 2000; 97: 311-8.
- 10) Matsusue K, Takiguchi S, Takata Y, et al. Expression of cholecystokinin type A receptor gene correlates with DNA demethylation during postnatal development of rat pancreas. *Biochem Biophys Res Comm* 1999; 264: 29-32.
- 11) Funakoshi A, Nakano I, Shinozaki H, et al. High plasma cholecystokinin levels in patients with chronic pancreatitis having abdominal pain. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1174-8.
- 12) Takata Y, Takeda S, Kawanami T, et al. Promoter analysis of human cholecystokinin (CCK) type-A receptor gene. *J Gastroenterol* (in press).

アルコール依存症者における断酒後の 血清アミラーゼ値上昇の機序についての検討

研究報告者 丸山 勝也

国立療養所久里浜病院内科

共同研究者 高橋 久雄 奥山 啓二 横山 顕
中村 雄二 小林 康徳

要旨：平成11年度の本研究班において、著者らはアルコール依存症者の断酒後の血清アミラーゼ値はリパーゼ、エラスターゼ-1、PSTIと異なり、断酒後一時的に上昇することを明らかにした。今回はその機序につき、入院直前まで飲酒していたアルコール依存症者を対象として、血液中の総アミラーゼ、膵性アミラーゼ、唾液腺性アミラーゼおよび尿中アミラーゼ値の断酒後の変動をみることにより検討した。入院時血清総アミラーゼ高値例で断酒後さらに上昇する群では唾液腺アミラーゼが、低下する群には膵性アミラーゼが関与していた。入院時総アミラーゼ正常値群の断酒後の上昇には膵性アミラーゼおよび唾液腺性アミラーゼが関与し、入院時総アミラーゼ低値群の断酒後の上昇には膵性アミラーゼが関与していた。尿中アミラーゼ値は血清総アミラーゼと同様に断酒後一時的に上昇したが、尿中アミラーゼ値と総アミラーゼ値の比を見ると断酒後著明に低下した。以上より、血清総アミラーゼ値が断酒後一時的に上昇する機序として、大量飲酒の状態でも低下していた膵性アミラーゼおよび唾液腺性アミラーゼの産生あるいは分泌の低下が断酒により改善したことと、尿中へのアミラーゼの排泄が断酒後低下することにより上昇するものと思われた。

はじめに

著者ら¹⁾は平成11年度厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班においてアルコール依存症者80例を対象として、入院時高値を示した各種血清膵酵素の断酒後の変動について調査を行った。その結果、入院時異常高値を示した各種血清膵酵素のうちエラスターゼ-1、リパーゼ、PSTI値は断酒後速やかに低下し4週以降に正常範囲内にまで低下したことより、長期にわたる大量飲酒により影響を受けていた膵障害は断酒により速やかに改善するものと思われた。一方、血清アミラーゼは他の膵酵素と動向を共にせず断酒後一時的な上昇が観察され、その機序の解明が必要と思われた。そこで今回はアルコール依存症者における断酒後の血清アミラーゼ値の変動について、総アミラーゼの他に膵性アミラーゼ、唾液腺性アミラーゼおよび尿中アミラーゼ値を測定し断酒後の一時的な上昇の機序について検討した。

対象及び方法

国立療養所久里浜病院にアルコール依存症の治療のために入院した男性患者のうち、入院直前まで飲酒しており経時的（断酒後0および、あるいは1, 2, 4, 8, 12週）に採血がなされていた38例を対象と

した。対象患者を入院時血清総アミラーゼ（総 AMY）が異常高値を呈した群12例，正常値を呈した群20例，異常低値を呈した群6例の3群に分類し，断酒後の変化を血清総アミラーゼの他，腓性アミラーゼ（P-AMY），唾液腺性アミラーゼ（S-AMY）についても測定し検討した。さらに一部の症例においては尿中アミラーゼを断酒後0，1，2，4週に測定し，アミラーゼの排泄についても検討した。なお当院における総アミラーゼの正常値は76～231IU/L，腓性アミラーゼの正常値は34～112IU/L，唾液腺性アミラーゼの正常値は44～119IU/Lである。尿中アミラーゼ値は早期随時尿のクレアチニン比で表した。

結 果

1. 対象全例38例における各種アミラーゼ値の断酒後の変動（図1）

対象であるアルコール依存症者全例における血清総アミラーゼ値は入院時： 191.4 ± 123.4 （平均±SD， $n=38$ ）IU/L，1週後： 246.6 ± 129 （ $n=37$ ），2週後： 217.9 ± 117.9 （ $n=36$ ），4週後： 186.7 ± 86.6 （ $n=36$ ），8週後： 166.4 ± 73 （ $n=32$ ），12週後： 160.6 ± 67.8 （ $n=26$ ）と，当研究班における前回の成績と同様に入院時に比し断酒後1週および2週後に上昇し，その後次第に低下した。腓性アミラーゼ値は入院時： 89.9 ± 111.7 （平均±SD， $n=38$ ），1週後： 110 ± 57.5 （ $n=37$ ），2週後： 113.3 ± 88.2 （ $n=36$ ），4週後： 92 ± 58.4 （ $n=36$ ），8週後： 74 ± 31 （ $n=32$ ），12週後： 69.4 ± 29.7 （ $n=26$ ）と，総アミラーゼ値と同様に入院時に比し断酒後1週および2週後に上昇し，その後次第に低下した。一方唾液腺性アミラーゼは入院時： 101.4 ± 69.1 （平均±SD， $n=38$ ），1週後： 136.6 ± 104.1 （ $n=37$ ），2週後： 104.6 ± 80 （ $n=36$ ），4週後： 97 ± 54.6 （ $n=36$ ），8週後： 94.7 ± 60 （ $n=32$ ），12週後： 91.2 ± 48.3 （ $n=26$ ）と，入院時に比し1週後には上昇したが2週後には入院時と同程度までに低下し，その後はさほど低下が見られなかった。

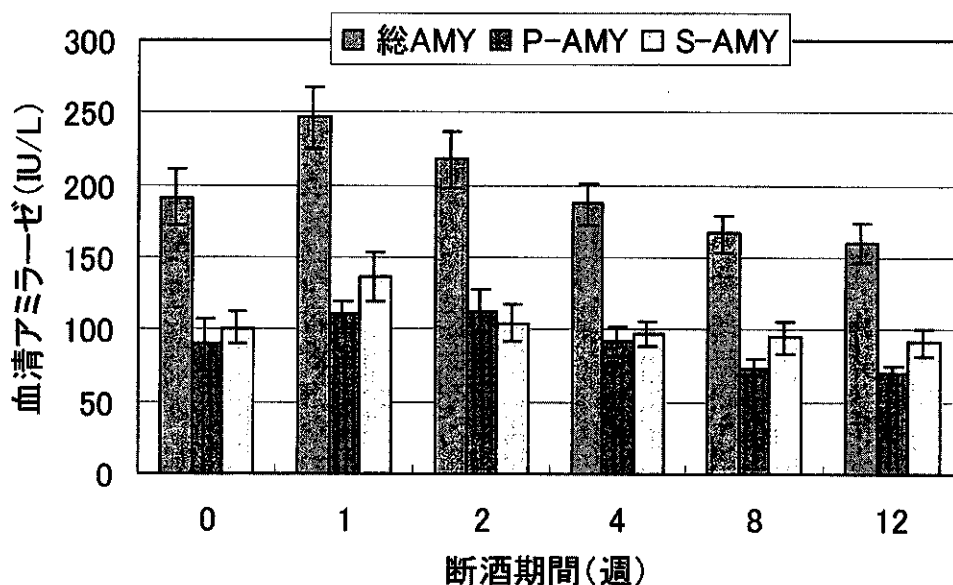


図1. アルコール依存症者における各種血清アミラーゼ値の断酒後の変動
平均±SE

2. 入院時血清総アミラーゼが異常高値を呈した症例の断酒後の変動 (図2)

入院時血清総アミラーゼが異常高値を示した群では、入院時： 326.9 ± 118.6 (平均 \pm SD, $n=12$) IU/L, 1週後： 317.7 ± 83.7 ($n=12$), 2週後： 289.3 ± 164.3 ($n=11$), 4週後： 240 ± 118 ($n=12$), 8週後： 214.1 ± 89.5 ($n=11$), 12週後： 207.3 ± 81 ($n=8$) と、断酒後次第に低下し8週後には正常範囲内に入った。腭性アミラーゼ値は入院時： 160.1 ± 176.9 (平均 \pm SD, $n=12$), 1週後： 121.8 ± 69 ($n=12$), 2週後： 132.5 ± 123.2 ($n=11$), 4週後： 108.2 ± 86.3 ($n=12$), 8週後： 74.3 ± 31 ($n=11$), 12週後： 85.1 ± 35.7 ($n=8$) と、断酒後0, 1, 2週までは異常高値であったが次第に低下し、4週以降は正常範囲内に入った。一方、唾液腺性アミラーゼ値は入院時： 166.8 ± 74.3 (平均 \pm SD, $n=12$), 1週後： 195.8 ± 84.5 ($n=12$), 2週後： 156.7 ± 116.4 ($n=11$), 4週後： 131 ± 66.6 ($n=12$), 8週後： 139.8 ± 73.3 ($n=11$), 12週後： 122.1 ± 58.6 ($n=8$) と、入院時の異常高値はさらに1週後にも上昇し、その後次第に低下したが12週後にもまだ異常高値を示した。

これらの症例を上昇群および低下群に分類すると、上昇群には唾液腺性アミラーゼの上昇が主に関与しており、低下群には腭性アミラーゼおよび唾液腺性アミラーゼが共に関与していた。

個々の症例について検討すると、前値が異常高値を示した症例は唾液腺性アミラーゼが12例中8例と多く、腭性アミラーゼは4例のみであった。唾液腺性アミラーゼが高値を示した症例では4例は低下したが、残り4例は断酒後1週目にさらに上昇を示した。上昇を示した4例のうち3例は持続的に唾液腺性アミラーゼ値が異常高値を示した。また唾液腺性アミラーゼ前値が正常であった症例3例のうち2例も持続的に以上高値を示した。腭性アミラーゼ前値が高値を示した4症例は全例断酒後低下したが、正常値上限以下の例では全例が断酒後上昇した。

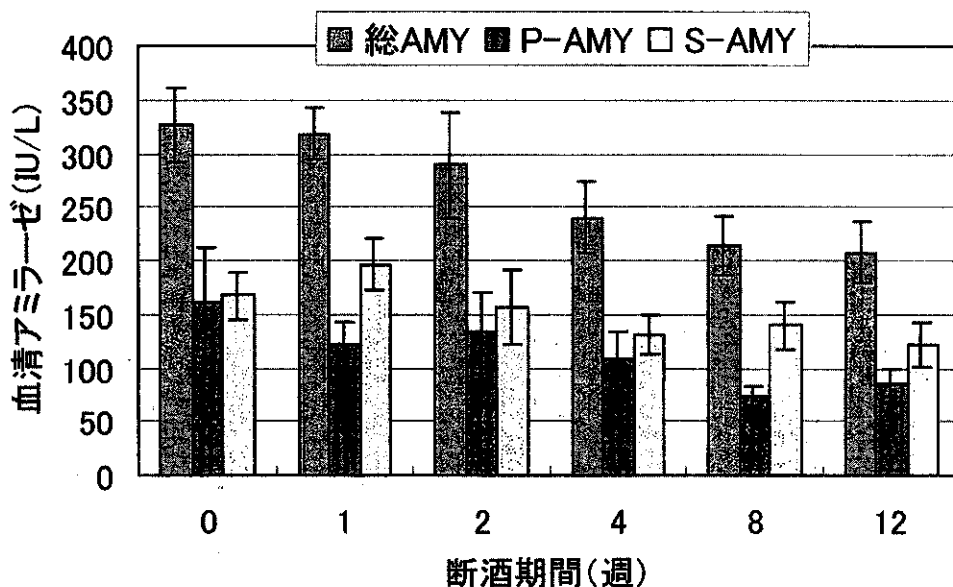


図2. 入院時血清総アミラーゼが高値例における各種血清アミラーゼ値の断酒後の変動

平均 \pm SE

3. 入院時血清総アミラーゼ値が正常範囲を呈した症例の断酒後の変動 (図3)

入院時血清総アミラーゼ値が正常範囲を示した群では、入院時： 150.6 ± 48.7 (平均 \pm SD, $n=20$) IU/L, 1週後： 243.3 ± 140.9 ($n=19$), 2週後： 208.5 ± 73 ($n=19$), 4週後： 175.8 ± 41.8 ($n=18$), 8週後： 157.6 ± 43.1 ($n=16$), 12週後： 157.2 ± 48.8 ($n=13$) と、入院時に比し断酒後1週に著明に上昇し、その後次第に低下し8週後以降に安定した。腭性アミラーゼ値は入院時： 66.6 ± 35 (平均 \pm SD, $n=20$), 1週後： 114.2 ± 54.1 ($n=19$), 2週後： 115.4 ± 74.2 ($n=19$), 4週後： 90.2 ± 36.7 ($n=18$), 8週後： 78.3 ± 33.4 ($n=16$), 12週後： 69.5 ± 23.7 ($n=13$) と、入院時に比し断酒後1, 2週には著明に上昇し、その後低下したが入院時の値にまで低下したのは12週後であった。一方唾液腺性アミラーゼは入院時： 84 ± 37.3 (平均 \pm SD, $n=20$), 1週後： 129.1 ± 108.2 ($n=19$), 2週後： 93.2 ± 39.2 ($n=19$), 4週後： 90.2 ± 32.6 ($n=18$), 8週後： 84 ± 26.8 ($n=16$), 12週後： 87.7 ± 34.9 ($n=13$) と、入院時に比し断酒後1週には著明に上昇したが、その後速やかに低下し8週後には入院時の値にまで低下した。

個々の症例について検討すると、入院時総アミラーゼが正常値であった20例中、腭性アミラーゼが高値を示した症例が2例、唾液腺性アミラーゼが高値を示した症例が3例みられた。断酒後上昇したものは腭性アミラーゼでは20例中17例であり、一方唾液腺性アミラーゼでは20例中13例であった。

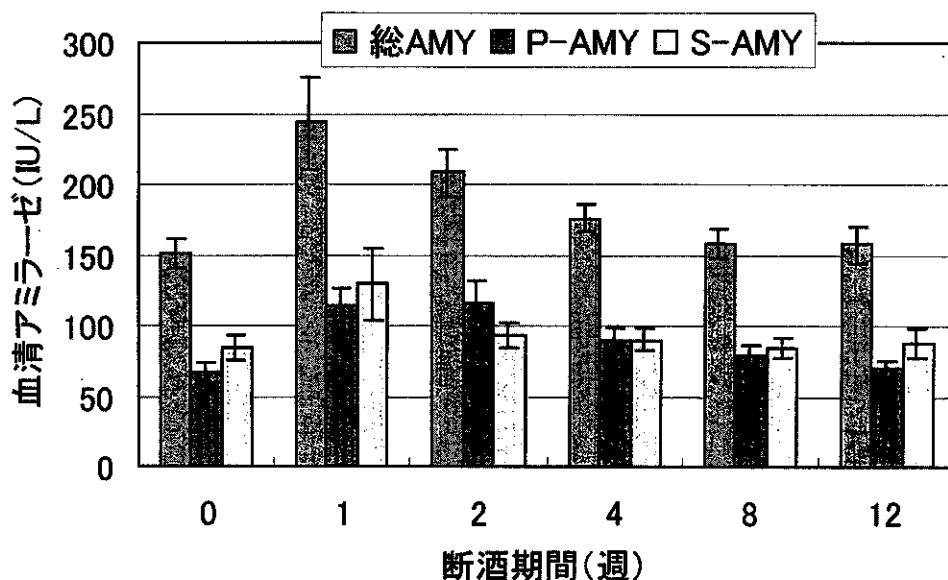


図3. 入院時血清総アミラーゼが正常値例における各種血清アミラーゼ値の断酒後の変動

平均 \pm SE

4. 入院時血清総アミラーゼが異常低値を呈した症例の断酒後の変動 (図4)

入院時血清総アミラーゼが異常低値を呈した群では、入院時： 56.2 ± 7.5 (平均 \pm SD, $n=6$) IU/L, 1週後： 115.3 ± 11.9 ($n=6$), 2週後： 116.8 ± 19.4 ($n=6$), 4週後： 112.5 ± 25.4 ($n=6$), 8週後： 89.6 ± 18.8 ($n=5$), 12週後： 94.8 ± 16.9 ($n=5$) と、断酒後著明に上昇し断酒後4週まで入院時の2倍以上の値を示し、12週後でもなお入院時に戻らず正常値範囲内に留まった。腭性アミラーゼ値

は入院時： 27.3 ± 8.8 （平均 \pm SD, $n = 6$ ），1週後： 73 ± 28.1 （ $n = 6$ ），2週後： 71.3 ± 36 （ $n = 6$ ），4週後： 65 ± 37.5 （ $n = 6$ ），8週後： 59.8 ± 22.5 （ $n = 5$ ），12週後： 43.8 ± 16.6 （ $n = 5$ ）と，断酒後0，1，2週までは異常高値であったが次第に低下し，4週以降は正常範囲内に入ったが12週でも前値には戻らなかった。一方唾液腺性アミラーゼ値は入院時： 28.8 ± 7.4 （平均 \pm SD, $n = 6$ ），1週後： 42.3 ± 29.7 （ $n = 6$ ），2週後： 45.5 ± 38.9 （ $n = 6$ ），4週後： 47.5 ± 41.3 （ $n = 6$ ），8週後： 29.8 ± 16 （ $n = 5$ ），12週後： 51 ± 30.4 （ $n = 5$ ）と，入院時に比し断酒後僅かに上昇したのみであった。

個々の症例について検討すると，前値が異常低値を示した症例は唾液腺性アミラーゼでは6例中4例であったが，膵性アミラーゼでは6例中6例の全例に認められた。断酒後の変化は膵性アミラーゼでは全例上昇し1例を除き正常値に戻った。全例が低値を示した唾液腺性アミラーゼでは断酒後上昇したのは6例中3例であるが正常値にまで戻ったのは2例のみであり，その他は異常低値を持続した。

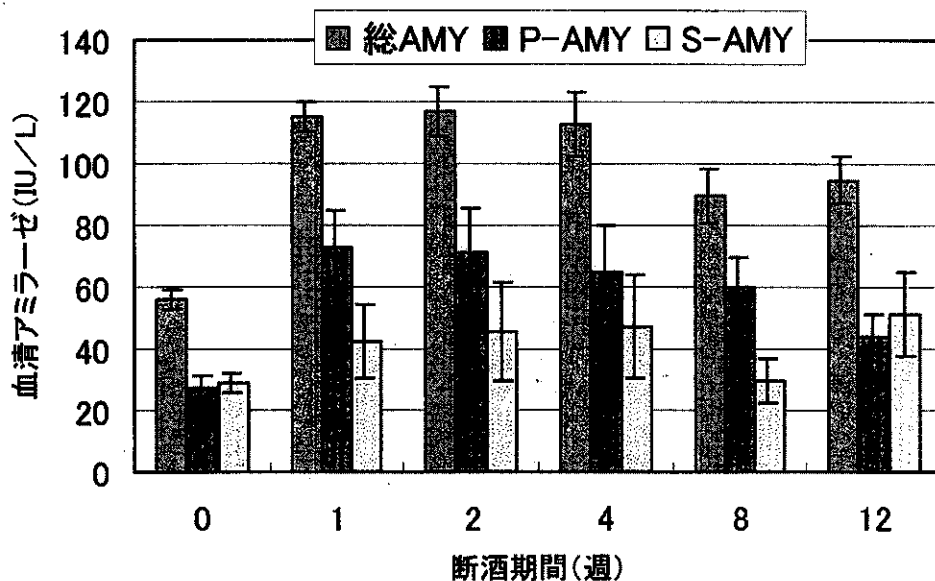


図4. 入院時血清総アミラーゼが低値例における各種血清アミラーゼ値の断酒後の変動

平均 \pm SE

5. 尿中アミラーゼ値の断酒後の変動 (図5, 6)

11例における尿中アミラーゼ値の断酒後の変化は，入院時： 612.6 ± 329 （平均 \pm SD）IU / g クレアチニン，1週後： 726.8 ± 389.3 ，2週後： 537.7 ± 265.4 ，4週後： 425 ± 166.9 と，入院時に比し1週後にはアミラーゼの排泄が上昇したがその後4週後まで低下し入院時より低値を示した（図5）。しかし尿中アミラーゼ値と血清総アミラーゼ値の比を採ると入院時： 5.51 ± 2.4 ，1週後： 4.28 ± 2.3 ，2週後： 3.56 ± 1.78 ，4週後： 2.9 ± 1.47 と，断酒後漸次低下し尿中へのアミラーゼの排泄の低下が観察された（図6）。

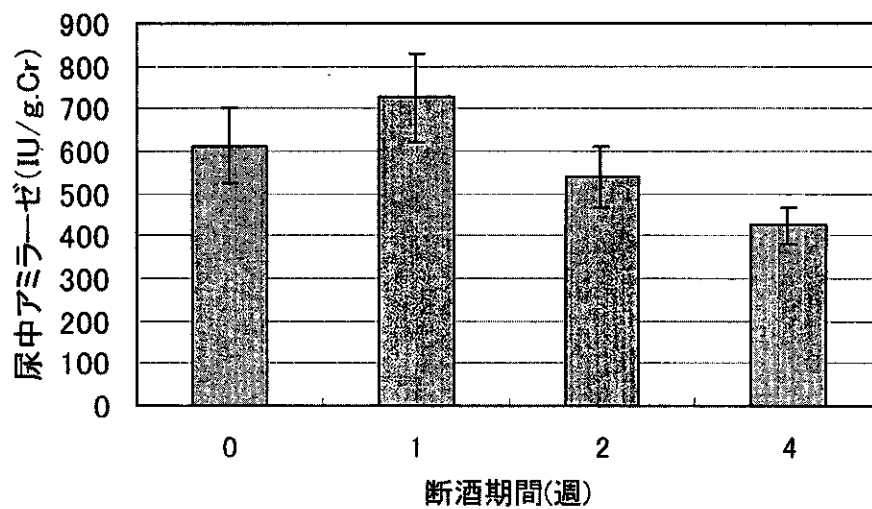


図5. アルコール依存症者における尿中アミラーゼ値の断酒後の変動
平均±SE

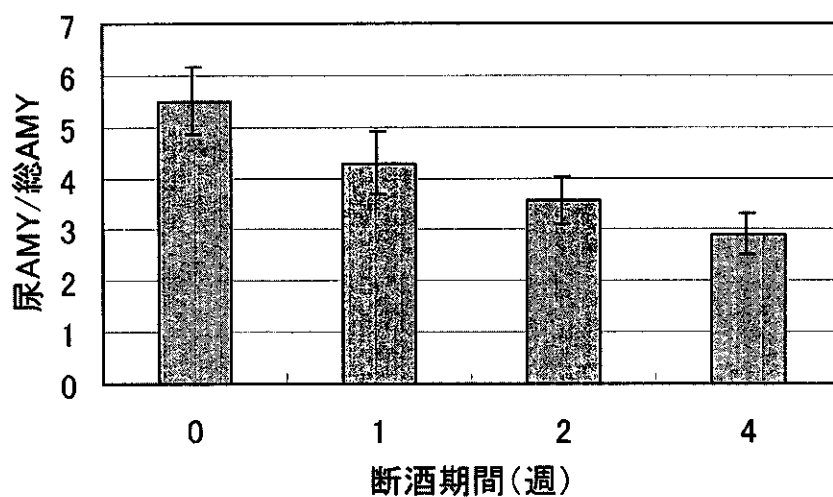


図6. アルコール依存症者における尿中アミラーゼ値/血清総アミラーゼ値の断酒後の変動
平均±SE

考 察

平成11年度の本研究班において、アルコール依存症者の断酒後の各種血清膵酵素の変動について検討した結果、アミラーゼだけはリパーゼ、エラスターゼ-1、PSTIなどの膵酵素と動向を共にせず断酒後上昇したが、その値は膵炎を表しているものとは思われなかった¹⁾。一般に肝硬変症例では血清アミラーゼ値が上昇することがよく見られるが、そのアミラーゼは唾液腺由来とされている。前回の検討で、肝硬変症例と非肝硬変非慢性膵炎症例を比較し血清アミラーゼ値の断酒後の変動を検討したが、肝硬変症例で断酒後の上昇が著明であり、また上昇した値は2ヶ月以降でも正常範囲に戻らなかった。これらの結果より断酒後に上昇した血清アミラーゼは、膵由来のものではなく唾液腺由来のものと思われた。ただ非肝硬変非慢性膵炎症例でも断酒後アミラーゼ値が上昇することが観察された。またこれらの患者の腎機能はクレアチニンレベルでは正常であり腎からの排泄障害とは思われず、断酒後の上昇は断酒による唾液腺由来アミラーゼ産生の亢進か、逆に断酒直後は長期の飲酒により唾液腺由来アミラーゼの産生が抑制されていたためではないかと推測した。

この推論を確かめるために、今回は血清アミラーゼとして総アミラーゼの他に膵性アミラーゼおよび唾液腺性アミラーゼ値を測定し、なおかつ断酒直後である入院時に異常高値を示した群、正常値を示した群、そして異常低値を示した群に分類して検討した。また尿中アミラーゼ値も測定することにより排泄の影響についても検討した。

全症例における血清総アミラーゼ値は前回と同様、断酒後一時的に上昇しその後低下した。膵性アミラーゼ値および唾液腺性アミラーゼ値も同様の変動であった。次に入院時に異常高値を示した群で検討すると全体では断酒後低下したが、入院時血清総アミラーゼ高値例をさらに上昇する群と低下する群に分類すると、上昇群には唾液腺性アミラーゼが、低下する群には膵性アミラーゼが関与し、全体での総アミラーゼ値の低下は膵性アミラーゼの低下が関与している成績であった。入院時総アミラーゼ正常値群における検討では断酒後著明に上昇したが、その上昇には膵性アミラーゼおよび唾液腺性アミラーゼが共に関与していた。入院時総アミラーゼ低値群における検討では断酒後2倍以上の著明な上昇がみられたが、これには膵性アミラーゼが関与していた。一方、これらの患者の腎機能はクレアチニンレベルでは正常であり腎からの排泄障害とは思われなかったが、さらに一部の症例で尿中アミラーゼ値を測定しアミラーゼの排泄について検討した。その結果尿中アミラーゼ値は血清総アミラーゼ値と同様に断酒後一時的に上昇したことより、断酒後における血清中のアミラーゼ上昇の原因が血清アミラーゼの尿中排泄の低下によるものではないと思われた。しかし念のため尿中アミラーゼ値と血清総アミラーゼ値の比を採って断酒後の経過を見たところ、断酒後の一時的な上昇はみられず漸次低下したことより断酒により尿中のアミラーゼの排泄は低下することが明らかになった。このことは飲酒中には尿中へのアミラーゼの排泄が促進している可能性も考えられた。

以上、今回の検討によりアルコール依存症者において血清総アミラーゼ値が断酒後一時的に上昇する機序として、二つの機序が関与している可能性が示された。すなわち一つは大量飲酒の状態では膵性アミラーゼおよび唾液腺性アミラーゼの産生あるいは分泌が低下しており、それが断酒により改善したため上昇するものと思われた。またもう一つは大量飲酒中には尿中アミラーゼの排泄が促進しており、断酒により次第に低下するため血中のアミラーゼ値が上昇するものと思われた。

また断酒後のアミラーゼの上昇にかかわるアミラーゼの種類は、断酒直後の値の高低により異なるということを考慮することが必要と思われた。今後は断酒後のアミラーゼの上昇に、大量飲酒による食事

摂取の低下および断酒後回復した食事摂取が関与している可能性について検討する予定である。また断酒直後の総アミラーゼ値，膵性アミラーゼ値および唾液腺性アミラーゼ値の高低の違いが何によるものか，肝硬変など肝障害の程度と比較する予定である。

結 語

アルコール依存症者の断酒後の血清総アミラーゼ，膵性アミラーゼ，唾液腺性アミラーゼおよび尿中アミラーゼ値を測定することにより，断酒後上昇する血清総アミラーゼの機序として，大量飲酒の状態では膵性アミラーゼおよび唾液腺性アミラーゼの産生あるいは分泌が低下しており，それが断酒により改善したため，および断酒後尿中へのアミラーゼの排泄が低下したため血清アミラーゼ値が上昇する可能性を示した。

参 考 文 献

- 1) 丸山勝也，高橋久雄，奥山啓二，他．血清膵酵素に及ぼす飲酒の影響：断酒による検討．厚生省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成11年度研究報告書．2000：184-9.

研究成果の刊行に関する一覧表

雜 誌

著 者 名	論 文 題 目	雜 誌 名	卷：頁，西曆年号
<u>Ogawa M</u> , Hirota M, <u>Hayakawa T</u> , <u>Matsuno S</u> , Watanabe S, <u>Atomi Y</u> , <u>Otsuki M</u> , <u>Kashima K</u> , Koizumi M, Harada H, Yamamoto M, <u>Nishimori I</u>	Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan.	Pancreas	25 : 325-336, 2002.
Kuwata K, Hirota M, Sugita H, Kai M, Hayashi N, Nakamura M, Matsuura T, Adachi N, <u>Nishimori I</u> , <u>Ogawa M</u>	Genetic mutations in exon 3 and 4 of pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with pancreatitis.	J Gastroenterol	36 : 612-618, 2001.
Okabe A, Hirota M, Nozava F, Shibata M, Nakano S, <u>Ogawa M</u>	Altered cytokine response in rat endotoxemia.	Pancreas	22 : 32-39, 2001.
Lin Y, <u>Tamakoshi A</u> , <u>Hayakawa T</u> , <u>Ogawa M</u> , Ohno Y	Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis : findings from a case-control study in Japan.	Am J Gastroenterol	96 : 2622-2627, 2001.
Lu SM, Lu W, Qasim MA, Anderson S, Apostol I, Ardelt W, Bigler T, Chiang YW, Cook J, James MN, Kato I, Kelly C, Kohr W, Komiyama T, Lin TY, <u>Ogawa M</u> , Otlewski J, Park SJ, Qasim S, Ranjbar M, Tashiro M, Warne N, Whatley H, Wieczorek A, Wieczorek M, Wilusz T, Wynn R, Zhang W, Laskowski M Jr	Predicting the reactivity of proteins from their sequence alone: Kazal family of protein inhibitors of serine proteinases.	Proc Natl Acad Sci USA	98 : 1410-1415, 2001.
Hirota M, Kamekawa K, Tashima T, Mizumoto M, Ohara C, Beppu T, Shimada S, Yamaguchi Y, <u>Ogawa M</u>	Percutaneous embolization of the distal pancreatic duct to treat intractable pancreatic juice fistula.	Pancreas	22 : 214-216, 2001.
Hirota M, Kimura Y, Ishiko T, Beppu T, Yamashita Y, <u>Ogawa M</u>	Visualization of the heterogenous internal structure of so-called "pancreatic necrosis" by magnetic resonance imaging in acute necrotizing pancreatitis.	Pancreas	25 : 63-67, 2002.
Fukumitsu K, Nakamura H, <u>Otsuki M</u>	Chronic oral administration of protease inhibitor decreases CCK-A receptor mRNA expression but increases pancreatic growth in rats.	Pancreas	22 : 179-185, 2001.
Jia DM, Fukumitsu K, Tabaru A, Akiyama T, <u>Otsuki M</u>	Troglitazone stimulates pancreatic growth in congenitally CCK-A receptor-deficient OLETF rats.	Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol	280 : R1332- R1340, 2001.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
Kubo K, Nakamura H, Hirohata Y, Abe S, Onari N, <u>Otsuki M</u>	Ruptured aneurysm and gastric perforation associated with acute pancreatitis : a rare cause of hematemesis.	Gastrointest Endosc	53 : 658-660, 2001.
Kihara Y, Tashiro M, Nakamura H, Yamaguchi T, Yoshikawa H, <u>Otsuki M</u>	Role of TGF- β 1, extracellular matrix, and matrix metalloproteinase in the healing process of the pancreas after induction of acute necrotizing pancreatitis using arginine in rats.	Pancreas	23 : 288-295, 2001.
Hirohara Y, Fujii M, Okabayashi Y, Nagashio Y, Tashiro M, Imoto I, Akiyama T, <u>Otsuki M</u>	Stimulatory effects of bilirubin on amylase release from isolated rat pancreatic acini.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	282 : G249-G256, 2002.
Yoshikawa H, Kihara Y, Taguchi M, Yamaguchi T, Nakamura H, <u>Otsuki M</u>	Role of TGF- β 1 in the development of pancreatic fibrosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	282 : G549- G558, 2002.
Aida K, Nakamura H, Kihara Y, Abe S, Okamoto K, <u>Otsuki M</u>	Duodenal ulcer and pancreatitis associated with pancreatic arteriovenous malformation.	Eur J Gastroenterol Hepatol	14 : 551-554, 2002.
Taguchi M, Yamaguchi T, <u>Otsuki M</u>	Induction of PDX-1-positive cells in the main duct during regeneration after acute necrotizing pancreatitis in rats.	J Pathol	197 : 638-646, 2002.
Jia DM, <u>Otsuki M</u>	Troglitazone stimulates pancreatic growth in normal rats.	Pancreas	24 : 303-312, 2002.
Yamaguchi T, Nakamura H, Kihara Y, Taguchi M, Yoshikawa H, <u>Otsuki M</u>	Long-term overexpression of membrane type-1 matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase-2 in oleic acid-induced pancreatitis in rats.	Pancreas	24 : 348-356, 2002.
Nagashio Y, Hirohara Y, Akiyama T, <u>Otsuki M</u>	Dibutyltin dichloride modifies amylase release from isolated rat pancreatic acini.	Pancreas	25 : 57-62, 2002.
<u>Saisho H</u>	Pseudotumorous pancreatitis as an extraintestinal manifestation of ulcerative colitis: another member of so called "autoimmune pancreatitis"?	Intern Med J	40 : 1172-1173, 2001.
<u>Suda K</u>	Pathogenesis and progression of human pancreatic fibrosis.	Med Electron Microsc	33 : 200-200, 2000.
Izumi M, <u>Suda K</u> , Torii A, Inadama E	Pancreatic ductal myofibroblasts, proliferative patterns in various pathologic situations.	Virchows Arch	438 : 442-450, 2001.
Suzuki A, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Yoshikawa T, Ko SBH, Yamamoto A, Hamada H, <u>Hayakawa T</u>	5-Hydroxytryptamine strongly inhibits fluid secretion in guinea pig pancreatic duct cells.	J Clin Invest	108 : 749-756, 2001.
Nakajima M, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Jin CX, Ito O, <u>Hayakawa T</u>	Role of cholecystokinin in the intestinal phase of pancreatic circulation in dogs.	Am J Physiol	280 : G614- G620, 2001.
<u>Hayakawa T</u> , Naruse S, Kitagawa M, Kondo T	Clinical aspects of autoimmune pancreatitis in Sjögren's syndrome.	J Pancreas	2 : 88-92, 2001.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
Yoshikawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Nagahama M, Yasuda E, Semba R, Tanaka M, Nomura K, <u>Hayakawa T</u>	Cellular localization of Group IIA phospholipase A ₂ in rats.	J Histochem Cytochem	49 : 777-782, 2001.
Wang Y, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Nakae Y, <u>Hayakawa T</u>	Urinary excretion of trypsinogen activation peptide (TAP) in taurocholate-induced pancreatitis in rats.	Pancreas	22 : 24-27, 2001.
Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, <u>Hayakawa T</u>	Feedback regulation of pancreatic secretion by peptide YY.	Peptides	23 : 359-365, 2002.
Jin CX, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Kondo T, Hayakawa S, <u>Hayakawa T</u>	Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man.	J Pancreas	3 : 54-61, 2002.
Jin CX, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Nakajima M, Mizuno N, Ko SBH, <u>Hayakawa T</u>	The effect of calcitonin gene-related peptide on pancreatic blood flow and secretion in conscious dogs.	Regulatory Peptides	99 : 9-15, 2001.
Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, Arai K, Shimamura H, Motoi F, Takeda K, <u>Matsuno S</u>	Cytokine modulation in acute pancreatitis.	J Hep Bil Pancr Surg	8 : 195-203, 2001.
Chen HM, Sunamura M, Shibuya K, Yamauchi J, Sakai Y, Fukuyama N, Mikami Y, Takeda K, <u>Matsuno S</u>	Early microcirculatory derangement in mild and severe pancreatitis model in mice.	Surg Today	31 : 634-642, 2001.
Takeda K, <u>Matsuno S</u> , <u>Ogawa M</u> , Watanabe S, <u>Atomi Y</u>	Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis : results of a cooperative survey in Japan.	J Hep Bil Pancr Surg	8 : 216-220, 2001.
Takeda K, Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, Mikami Y, <u>Matsuno S</u>	Benefit of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in the management of acute necrotizing pancreatitis.	Pancreatology	1 : 668-673, 2001.
Yamauchi J, Takeda K, Shibuya K, Sunamura M, <u>Matsuno S</u>	Continuous regional application of protease inhibitor in the treatment of acute pancreatitis.	Pancreatology	1 : 662-667, 2001.
<u>Nishimori I</u> , Onishi S	Carbonic anhydrase isozymes in the human pancreas.	Dig Liver Dis	33 : 68-74, 2001.
Tsuji A, Nishikawa T, Mori M, Suda K, <u>Nishimori I</u> , Nishimura M	Quantitative trait locus analysis for chronic pancreatitis and diabetes mellitus in the WBN/Kob rat.	Genomics	74 : 365-369, 2001.
<u>Nishimori I</u> , Ohishi S	Hereditary pancreatitis in Japan: a review of pancreatitis-associated gene mutations.	Pancreatology	1 : 444-447, 2001.
Satoh A, Satoh K, Masamune A, Yamagiwa T, <u>Shimosegawa T</u>	Activation of adenosine A2a receptor pathway reduces leukocyte infiltration but enhances edema formation in rat caerulein pancreatitis.	Pancreas	24 ; 75-82, 2002.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
Masamune A, Satoh M, Kikuta K, Sakai Y, Satoh A, <u>Shimosegawa T</u>	Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor- γ block activation of pancreatic stellate cells.	J Biol Chem	277 ; 141-147, 2002.
Masamune A, Satoh K, Sakai Y, Yoshida M, Satoh A, <u>Shimosegawa T</u>	Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor- γ induce apoptosis in AR42J cells.	Pancreas	24 ; 130-138, 2002.
<u>Shimosegawa T</u>	Do the point mutations in the PSTI (SPINK1) gene truly contribute to the pathogenesis of chronic pancreatitis ?	J Gastroenterol	36 ; 645-647, 2001.
Masamune A, Sakai Y, Yoshida M, Satoh A, Satoh K, <u>Shimosegawa T</u>	Lysophosphatidylcholine activates the transcription factor NF- κ B and AP-1 in AR42J cells.	Dig Dis Sci	46 ; 1871-1881, 2001.
Fujita M, Masamune A, Satoh A, Sakai Y, <u>Shimosegawa T</u>	Ascites of rat experimental model of severe acute pancreatitis induce lung injury.	Pancreas	22 ; 409-418, 2001.
Kaneko K, Nagasaki Y, Furukawa T, <u>Shimosegawa T</u> , Horii A	Analysis of the human pancreatic secretory trypsin inhibitor gene mutation in Japanese patients with chronic pancreatitis.	J Human Genet	46 ; 293-297, 2001.
Masamune A, <u>Shimosegawa T</u> , Satoh A, Fujita M, Toyota T	Lysophosphatidylcholine induces apoptosis in AR42J cells.	Pancreas	22 ; 75-83, 2001.
Mizutamari M, Masamune A, Asakura T, Nagasaki Y, Satoh A, Sakai Y, Yamagiwa T, <u>Shimosegawa T</u>	A case of hemosuccus pancreatitis associated with hereditary pancreatitis.	Tohoku J Exp Med	195 ; 191-195, 2001.
Iwabe C, <u>Shiratori K</u> , Shimizu K, Hayashi N	Role of endogenous insulin in pancreatic secretion in rats.	Pancreatology	1 : 300-305, 2001.
Toyono G, Nakano K, Kikuchi M, Imai K, Suzuki Y, Shishikura K, Ohsawa M, <u>Shiratori K</u> , Goto Y, Nonakai I, Sugie H	A case of MERRF associated with chronic pancreatitis.	Neuromuscular Disorders	11 : 300-304, 2001.
Yasuda H, <u>Takada T</u> , Amano H, Yoshida M, Takada Y, Takada K	Drainage operations in chronic pancreatitis : still indicated?	Asian J Surg	24 : 125-128, 2001.
Miyasaka K, Masuda M, Kanai S, Ohta M, Suzuki S, Tateishi K, <u>Funakoshi A</u>	Inhibitory effect of somatostatin on CCK release is independent of luminal LCRF content in conscious rats.	Pancreas	23 : 414-420, 2001.
Kurosawa M, Iijima S, <u>Funakoshi A</u> , Kawanami T, Miyasaka K, Bucinskaite V, Lundeberg T	Cholecystokinin-8(CCK-8) has no effect on heart rate in rats lacking CCK-A receptors.	Peptides	22 : 1279-1284, 2001.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
Suzuki S, Takiguchi S, Sato N, Kanai S, Kawanami T, Yoshida Y, Miyasaka K, Takata Y, Funakoshi A, Noda T	Importance of CCK-A receptor for gallbladder contraction and pancreatic secretion: a study in CCK-A receptor knockout mice.	J Jpn Physiol	51 : 585-590, 2001.
Hayashi H, Sato Y, Kanai S, Ichikawa M, Funakoshi A, Miyasaka K	Increased lymphatic lipid transport in genetically diabetic obese rats.	Am J Physiol	282 : G69-76, 2002.
Takiguchi S, Suzuki S, Sato Y, Kanai S, Miyasaka K, Jimi A, Shinozaki H, Takata Y, Funakoshi A, Kono A, Minowa O, Kobayashi T, Noda T	Role of CCK-A receptor for pancreatic function in mice: a study in CCK-A receptor knockout mice.	Pancreas	24 : 276-288, 2002.
Miyasaka K, Masuda M, Kanai S, Ohta M, Suzuki S, Tateishi K, Funakoshi A	Inhibitory effects of octreotide on luminal LCRF, plasma CCK, and pancreatic secretion in conscious rats.	Pancreas	24 : 269-275, 2002.
Yoshida Y, Ichikawa M, Ohta M, Kanai S, Kobayashi M, Ichimaru Y, Smimazoe T, Watanabe S, Funakoshi A, Miyasaka K	A PPAR γ -agonist induced daily profile of energy expenditure in genetically obese diabetic rats.	Jpn J Pharmacol	88 : 279-284, 2002.
Miyasaka K, Shinozaki H, Jimi A, Funakoshi A	Amylase secretion from dispersed human pancreatic acini : neither CCK-A nor CCK-B receptors mediate amylase secretion in vitro.	Pancreas	25 : 161-165, 2002.
Miyasaka K, Ichikawa M, Ohta M, Kanai S, Yoshida Y, Masuda M, Nagata A, Matsui T, Noda T, Takiguchi S, Takata Y, Kawanami T, Funakoshi A	Increased energy metabolism and energy turnover in mice lacking cholecystokinin-B receptor.	J Nutr	132 : 739-741, 2002.
Miyasaka K, Takata Y, Funakoshi A	Association of cholecystokinin A receptor gene polymorphism with cholelithiasis, and its molecular mechanisms.	J Gastroenterol	in press.
Takata Y, Takeda S, Kawanami T, Takiguchi S, Yoshida Y, Miyasaka K, Funakoshi A	Promoter analysis of human cholecystokinin (CCK) type-A receptor gene.	J Gastroenterol	in press.
Haber P, Nakamura K, Tsuchimoto K, Koegh GW, Apte MV, Moran CS, Stewart NL, Crawford DHG, Pirola RC, McCaughan GW, Maruyama K, Takahashi S, Matsushita S, Okuyama K, Yokoyama A, Nakamura Y, Shirakura K, Ishii H, et al.	Alcohol and the pancreas.	Alcohol Clin Exp Res	25 : 2445-2505, 2001.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
小川道雄	SIRSとCARS－臓器不全予防のための新しい視点－	医学のあゆみ	196：1-2，2001.
小川道雄	SIRSとCARS－提唱の歴史的な背景－	医学のあゆみ	196：3-7，2001.
小川道雄	オーバービュー 侵襲が重視されるのはなぜか－侵襲と臓器不全－	現代医療	33：2808-2811，2001.
小川道雄	SIRSとCARSからSLIRSとLISISへ－侵襲後の臓器不全発症を理解するための新しい概念－	現代医療	33：2859-2865，2001.
小川道雄	膵臓外科	外科治療	84：22-26，2001.
小川道雄	重症急性膵炎の救命率向上を目指して	肝胆膵	42：675-677，2001.
小川道雄	膵エラスターゼ1	臨床病理レビュー	116：131-134，2001.
小川道雄	膵ホスホオリパーゼA ₂	臨床病理レビュー	116：135-138，2001.
小川道雄	膵分泌性トリプシン・インヒビター－メッセージ・イン・ア・ボトル－	膵臓	16：349-362，2001.
小川道雄	蛋白量として測定する血中酵素－血中酵素の酵素化学的測定と免疫学的測定－	臨床検査	45：929-936，2001.
小川道雄	アミラーゼ	臨床検査	45：947-950，2001.
西森 功，須田耕一，大井 至，小川道雄	いわゆる自己免疫性膵炎のアンケート調査	胆と膵	22：561-566，2001.
早川哲夫，北川元二，成瀬 達，石黒 洋，水野伸匡，中島守夫，大槻 眞，小川道雄，松野正紀，下瀬川徹，今泉俊秀，白鳥敬子，大井 至，野田愛司，黒田嘉和，田代征記，加嶋 敬，船越頼博，小倉嘉文，馬場忠雄，西森 功，山城雄一郎，中村光男，池田靖洋，中尾昭公	慢性膵炎のStage分類	膵臓	16：381-385，2001.
広田昌彦，小川道雄	わが国における重症急性膵炎の実態	肝胆膵	42：679-685，2001.
広田昌彦，小川道雄	日本における難治性膵疾患の疫学，病態・診断，治療研究の進歩	日本臨床	59：1408-1421，2001.
広田昌彦，小川道雄	わが国における重症急性膵炎の実態	臨床外科	56：149-153，2001.
広田昌彦，小川道雄	重症膵炎と臓器不全	現代医療	33：2847-2853，2001.
広田昌彦，小川道雄	急性膵炎と栄養	栄養－評価と治療	18：367-372，2001.
広田昌彦，小川道雄	急性膵炎の重症化のメカニズムと臨床的対応	Medical Practice	18：894-903，2001.
広田昌彦，小川道雄	多臓器不全（MOF）対策	消化器の臨床	4：497-502，2001.
広田昌彦，小川道雄	急性膵炎とSIRS，CARS	医学のあゆみ	196：44-49，2001.
広田昌彦，小川道雄	肥満と急性膵炎	肝胆膵	42：53-56，2001.
広田昌彦，木村 有，小川道雄	急性膵炎の画像診断におけるMRIの意義	侵襲と免疫	10：28-32，2001.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
広田昌彦，野澤文昭， 岡部明宏，柴田宗征， 小川道雄	急性膵炎における血中サイトカイン動態と 多臓器不全発症の予知	膵臓	17：28-32，2002.
桑田絹子，広田昌彦， 小川道雄	膵疾患とプロテアーゼ・プロテアーゼイン ヒビター	Molecular Medicine	39：68-75，2002.
広田昌彦，小川道雄	急性膵炎	日本臨牀	60：289-293，2002.
大槻 眞	膵炎の合併症の診断と治療－急性膵炎・慢 性膵炎	Vita	17：40-46，2000.
福満健一郎，大槻 眞	プロテアーゼインヒビター経口反復投与に おける内因性 CCK と膵の ERK1/2 の活性 化動態	消化管ホルモン	19：35-37，2001.
大槻 眞，秋山俊治， 木原康之	慢性膵疾患	臨床栄養	99：615-620，2001.
大槻 眞	急性膵炎	今月の治療	9：S181-S183，2002.
大槻 眞	膵炎（急性・慢性）	薬局	53：767-783，2002.
大槻 眞	診療ガイドラインレビュー 5. 慢性膵炎	日本内科学会雑誌	91：203-215，2002.
山口武人，石原 武， 税所宏光	経口膵管鏡による膵疾患の診断	臨床消化器内科	16：491-494，2001.
山口武人，石原 武， 門野源一郎，馬場 毅， 大島 忠，坂上信行， 露口利夫，税所宏光	膵石症に対する体外衝撃波結石破碎療法 －成績と予後－	Medical Practice	18：971-974，2001.
石原 武，山口武人， 平井 太，門野源一郎， 大島 忠，坂上信行， 馬場 毅，積田玲子， 露口利夫，杉浦信之， 税所宏光	膵石治療後の再発膵石への対応	肝胆膵	44：225-231，2002.
石原 武，山口武人， 露口利夫，税所宏光	新しく試作された膵管ステント（Tilde 型 ステント）の使用経験	胆と膵	22：171-175，2001.
石原 武，山口武人， 門野源一郎，大島 忠， 坂上信行，馬場 毅， 奥川忠博，安藤 健， 尾高健夫，露口利夫， 税所宏光	膵仮性嚢胞の診断上の留意点	胆と膵	22：309-316，2001.
石原 武，山口武人， 露口利夫，尾高健夫， 杉浦信之，税所宏光	慢性膵炎に対するインターベンショナル治 療	消化器科	33：48-54，2001.
石原 武，山口武人， 露口利夫，税所宏光	重症急性膵炎の感染症対策	消化器の臨床	4：491-495，2001.
石原 武，山口武人， 門野源一郎，平井 太， 大島 忠，坂上信行， 馬場 毅，尾高健夫， 露口利夫，税所宏光	自己免疫膵炎の画像診断 －内科の立場より－	消化器画像	4：31-35，2002.

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
大島 忠，石原 武， 山口武人，門野源一郎， 露口利夫，税所宏光	外傷性膵仮性嚢胞に対し一期的内瘻チューブ留置が著効した1例	Progress of Digestive Endoscopy	59：128-129，2001.
山口武人，石原 武， 露口利夫，税所宏光	経口胆・膵管鏡	消化器外科	24：1517-1522，2001.
吉川正治，大島 忠， 露口利夫，山口武人， 税所宏光	膵・胆のIVR-multislice CT	消化器外科	24：1477-1484，2001.
松本俊治，福村由紀， 須田耕一	膠原病における肝・胆管・膵の病理所見	胆と膵	22：397-402，2001.
高瀬 優，須田耕一	自己免疫性膵炎の病理	肝胆膵	43：233-258，2001.
須田耕一，高瀬 優， 荒川 敦	膵石発症の病理	肝胆膵	44：133-137，2002.
北川元二，成瀬 達， 石黒 洋，早川哲夫	急性膵炎	治療	83：1007-1011，2001.
北川元二，成瀬 達， 石黒 洋，早川哲夫	急性膵炎の輸液・栄養管理	日本臨牀	59（増刊号5）：635-638，2001.
北川元二，成瀬 達， 早川哲夫，他	他疾患に合併した膵外分泌機能障害	胆と膵	22：403-407，2001.
北川元二，成瀬 達， 早川哲夫，他	急性膵炎の重症化予知についての検討	膵臓	16：95-102，2001.
早川哲夫，成瀬 達， 北川元二，石黒 洋， 水野伸匡，中島守夫， 汪 幼学	膵炎重症化機序	臨床消化器内科	16：1125-1134，2001.
北川元二，成瀬 達， 石黒 洋，早川哲夫	慢性膵炎の急性増悪は重症化しにくいのか	医薬の門	41：256-257，2001.
早川哲夫，成瀬 達， 北川元二，石黒 洋， 近藤孝晴	急性膵炎の治療	Medical Practice	18：1011-1015，2001.
北川元二，成瀬 達， 石黒 洋，早川哲夫	急性膵炎の重症化における活性化トリプシンの意義	医薬の門	41：31-35，2001.
早川哲夫，成瀬 達， 北川元二，近藤孝晴	急性膵炎治療に対する蛋白分解酵素阻害剤の投与量の指針	医薬の門	41：36-43，2001.
早川哲夫	慢性膵炎	臨床医	27：1358-1364，2001.
北川元二，成瀬 達， 早川哲夫，他	重症度判定のスコアリングシステムと重症化予知	肝胆膵	42：689-694，2001.
成瀬 達，北川元二， 石黒 洋，家田秀明， 伊藤 治，吉川俊之， 早川哲夫	自己免疫性膵炎の病態	胆と膵	22：567-572，2001.
北川元二，成瀬 達， 早川哲夫，他	慢性膵炎の治療法と臨床経過	消化器科	33：37-40，2001.
成瀬 達，北川元二， 石黒 洋，早川哲夫	重症急性膵炎の鑑別診断と重症度判定	消化器の臨床	4：444-448，2001.
山内淳一郎，砂村眞琴， 渋谷和彦，荒井浩介， 武田和憲，松野正紀	膵仮性嚢胞の外科的治療法の適応と実際 —開腹術—	胆と膵	22：349-353，2001.