

図6 腹腔浸出液中好中球 CD32/16 の発現

表2 腹腔内臓器菌培養(陽性数/検査例数)

		Control	12時間	24時間
膵	生食投与	1/6	2/6	1/6
	G-CSF投与		3/6	0/6
腸間膜リンパ節	生食投与	0/6	2/6	1/6
	G-CSF投与		1/6	0/6
肝	生食投与	0/6	1/6	1/6
	G-CSF投与		1/6	1/6

は嫌気性グラム陽性桿菌(6例), ブドウ球菌(4例)などであった。

D. 考察

今回の検討では, 重症急性膵炎において末梢血中および腹腔浸出液中の好中球数は上昇したが, 好中球オプソニンレセプター(CD11b と CD32/16)の発現は低下した。G-CSF を後投与すると末梢血中および腹腔浸出液中の好中球数はさらに上昇し, CD11b と CD32/16 の発現が増強した。

生体内へ侵入した細菌は IgG, や補体系の作用によりオプソニン化され, 好中球表面に存在するオプソニンレセプター(CD11b と CD32/16)と結合して, 貪食される。G-CSF は臨床的には疾患あるいは癌化学療法による白血球減少症に用いられている。しかし白血球数が正常あるいは炎症による上昇している場合では, G-CSF の効果および臨床的意義はまだ明かでない。Davis らは G-CSF が腹腔内感染を抑制することを証明した²⁾。重症急性膵炎では抗生物質投与にもかかわらず膵および膵周囲の細菌感染の頻度が高いが, 腹腔浸出好中

球機能低下(CD11b, CD32/16 の発現低下)が重要な原因と考えられる²⁾。今回の研究で G-CSF 後投与により腹腔浸出好中球の CD11b, CD32/16 の発現が増強した。したがって G-CSF による重症急性膵炎における感染抑制の可能性が示唆された。しかし, 膵炎発症後早期の細菌培養の結果では, G-CSF 投与の効果は明らかではなかった。重症膵炎では早期よりも後期に感染症合併が多く, より長期間の検討が必要と考えられる。

E. 結論

マウス重症急性膵炎モデルにおいて, G-CSF 後投与により末梢血および腹腔浸出液中の好中球のオプソニンレセプターの発現が改善された。G-CSF の感染予防効果が期待される。

F. 参考文献

1. 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 2001; 42: 679-85.
2. Hatano N, Sugiyama M, Watanabe T, Atomi Y. Opsonin receptor expression on peritoneal

exudative and circulatory neutrophils in murine acute pancreatitis. *Pancreas* 2001; 23: 55-61.

3. Davis KA, Fabian TC, Ragsdale DN, Trenthem LL, Croce MA, Proctor KG. Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil-related changes in local host defense during recovery from shock and intra-abdominal sepsis. *Surgery* 1999; 126: 305-13.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表
- 1) 脱 紅芳, 杉山政則, 中島正暢, 阿部展次, 跡見 裕. G-CSF 投与の急性壊死性膵炎における好中球オプソニンレセプターの発現におよぼす影響. 第 103 回日本外科学会定期学術集会 北海道 2003 年 6 月 4-6 日

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

急性膵炎重症化における内因性カンナビノイドの関与

研究報告者 松野正紀 東北大学大学院消化器外科学 教授
共同研究者 松田和久, 武田和憲, 福山尚治, 三上幸夫
東北大学大学院消化器外科学

【研究要旨】

〔背景と目的〕カンナビノイドは大麻の薬効成分であり、内因性のカンナビノイドとしては anandamide (arachidonylethanolamide, AEA) 等がある。近年、内因性カンナビノイドが敗血症性ショックのメディエーターになっていることが明らかになった。急性膵炎の病態には不明な点も多いが、急性膵炎と内因性カンナビノイドとの関連は全く明らかにされていない。そこで今回、両者の関連について検討した。

〔方法〕Wistar 系雄性ラットを用い、急性膵炎モデル(軽症;セルレイン膵炎,重症;5%タウロコール酸膵炎)を作成した。膵炎作成後に血漿 AEA を liquid chromatography/ tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)法を用いて測定した。さらに、重症群において、CB1 受容体拮抗薬 (AM251)投与を行い、膵の局所所見および生存率の変化を観察した。

〔結果〕軽症、重症膵炎群ともに血漿 AEA 値は上昇したが、重症群では軽症群に比べて血漿 AEA 値は有意に高値を示した。(正常ラット:284.4±27.4 pg/ml, 軽症(12時間後):387.4±2.0 pg/ml, 重症(12時間後):597.0±48.2 pg/ml, p<0.05 v.s. 軽症群)。さらに、重症急性膵炎誘導後に CB1 受容体拮抗薬を投与したところ、膵局所の所見に変化はみられなかったが、生存率の著明な改善がみられた。

〔結語〕内因性カンナビノイドは急性膵炎の重症化に関与しており、内因性カンナビノイド阻害により生存率が改善する可能性が示唆された。

A. 研究目的

重症急性膵炎は死亡率が 20%にも及ぶ難治性膵疾患の一つであるが¹⁾、その重症化機序については未だ不明な点も多い。近年、急性膵炎の重症化にサイトカイン、活性酸素、PAF などが関与していることが明らかとなり²⁻⁴⁾、これらを対象とした新しい治療法が開発されてきた。しかし、これらの治療法はいずれも良好な結果が得られているとは言い難い⁵⁻⁷⁾。そこで現在、急性膵炎の重症化に関与するさらに新しい因子の発見や治療法の開発が望まれている。カンナビノイドは tetrahydrocannabinol(THC)に代表される大麻(マリファナ)の薬効成分であり、カンナビノイド受容体の一つである CB1 受容体は中枢神経系や血管内皮、血管平滑筋に存在して低血圧、頻脈、意識変容などを惹起する⁸⁾。また、近年、内因性カンナビノイドが敗血症性ショックの一因となっていることが報告された⁹⁾。

重症急性膵炎でもショックや意識障害を生ずることがあるが、これまでに急性膵炎の重症化と内因性カンナビノイドとの関連は全く明らか

にされていない。

そこで、今回、(1)急性膵炎時における血液中カンナビノイド値とカンナビノイド受容体の免疫組織化学的検討、(2)カンナビノイド受容体拮抗薬投与による急性膵炎の局所所見および死亡率の変化、について検討し、急性膵炎と内因性カンナビノイドとの関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 急性膵炎時における血液中カンナビノイド値とカンナビノイド受容体の免疫組織化学的検討:

1) Study design:

Wistar 系雄性ラット(200~250g)を以下の3群に分類した。¹⁾ 正常ラットコントロール(Normal)群(n=4)。²⁾セルレイン膵炎(CE-AP)群(n=16)。³⁾5%タウロコール酸膵炎(TCA-AP)群(n=16)。CE-APはラットをエーテル麻酔後、Cerulein 100 μg/kgを頸静脈内に1回投与して作成した。TCA-APはAho等¹⁰⁾の方法に準じて

作成した。即ち、ラットをエーテル麻酔後に開腹し、5% sodium taurocholate (TCA)を微量ポンプを用いて体重1kg当り1ml定流量(0.2ml/分)で胆膵管内に逆行性に注入して膵炎を作成した。エーテル麻酔下にNormal群および膵炎作成後1, 6, 12, 24時間目のラットを採血し、脱血犠死させた。採取した血液は3000rpm, 10分間遠心して血漿を分離し、-80℃で保存した。また、Normal群および膵炎作成後12時間目のラットから膵、腎、肺などを摘出し、以下の検討を行った。

2) 膵組織学的検討；

摘出した膵は4℃、10%ホルマリンで一晩固定後、パラフィンワックスに包埋し、3μm厚の切片を作成した。脱パラフィン後Hematoxylin-Eosin(H-E)染色を施行し、組織学的検討を行った。

3) 血液中 anandamide(AEA)値；

採取した血漿は、liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)法によって、AEA値を測定した。即ち、測定試料に内標準物質を添加し、固相化カートリッジ(OASIS HLB 1ml 30mg カラム)に吸着させた。蒸留水およびヘキサンで洗浄後、酢酸エチルで抽出した。窒素気流下、40℃で濃縮乾固し、80%メタノールで再溶解した。最後にフィルター(ULTRAFREE-MC)で遠心濾過(10,000rpm, 3min, 4℃)し、オートサンプラーバイアルに移し替えてAPI3000(AB/MDS, Ontario, Canada)を用いて測定した。

4) 免疫組織化学的検討；

摘出した臓器はOCTコンパウンドに包埋後、-80℃で保存し、クリオスタットを用いて薄切標本を作成した。作成した標本はアセトン固定し、PBSで洗浄後、10%BSAを添加した。続いて、一次抗体としてCB1受容体抗体およびCD31抗体を添加し、PBSで洗浄後、蛍光標識二次抗体を添加した。再びPBSで洗浄後に封入し、検鏡してCB1受容体およびCD31陽性細胞を観察した。

2. CB1受容体拮抗薬投与による急性膵炎の局所所見および生存率の変化；

1) Study design；

ラットをエーテル麻酔下にTCA-APを作成した。膵炎作成直後および作成後6時間目にエタノール、植物油、生理的食塩水(1:1:18)に溶解したCB1受容体拮抗薬(AM251)を頸静脈から投与した(n=10)。このAM251は、SR141716Aのanalogで

ある¹¹⁾。同様に非投与群には溶媒のみを投与した(n=10)。両群とも膵炎作成後12時間目に脱血犠死させ、膵を摘出した。摘出した膵は上記と同様にH-E染色を行い、両群の組織学的変化を比較検討した。

2) 生存率の観察；

ラットをエーテル麻酔下にTCA-APを作成した。膵炎作成直後および作成後6時間目にCB1受容体拮抗薬(AM251)を頸静脈から投与した(n=10)。同様に非投与群には溶媒のみを投与した(n=10)。AM251投与後は両群とも自由飲水、自由摂食とし、膵炎作成後の生存率を観察した。

(倫理面への配慮)なお、本実験は本学の動物実験委員会の承認を得、全ての手順はNational Institutes of Health(NIH)の動物取り扱い規約に準じて行った。

C. 研究結果

1. 急性膵炎時における血液中AEA値とCB1受容体の免疫組織化学的検討；

1) 膵組織学的所見(図1)；

CE-AP群では間質の著明な浮腫と軽度の炎症性細胞浸潤を認め、軽症急性膵炎に一致する所見であった。TCA-AP群では広範な腺房細胞の壊死を認め、重症急性膵炎に一致する所見であった。

2) 血漿AEA値(図2)；

血漿AEA値はCE-AP群、TCA-AP群ともに膵炎作成後に上昇した。また膵炎作成後6, 12, 24時間目ではTCA-AP群の血漿AEA値はCE-AP群の値に比べて有意に高値を示した。

3) 免疫組織化学所見(図3)；

TCA-AP群の腎、肺の動脈において、CB1受容体とCD31の蛍光二重染色を行った。CB1受容体は血管平滑筋において発現が強く認められた。血管内皮でも部分的に発現が認められ、CD31と二重に染色された。

2. カンナビノイド受容体拮抗薬投与による急性膵炎の局所所見および生存率の変化；

1) 膵の組織学的検討(図4)；

AM251投与群、非投与群ともに膵には広範な腺房細胞の壊死を認めた。膵壊死の程度に関しては、両群間に明らかな差はみられなかった。

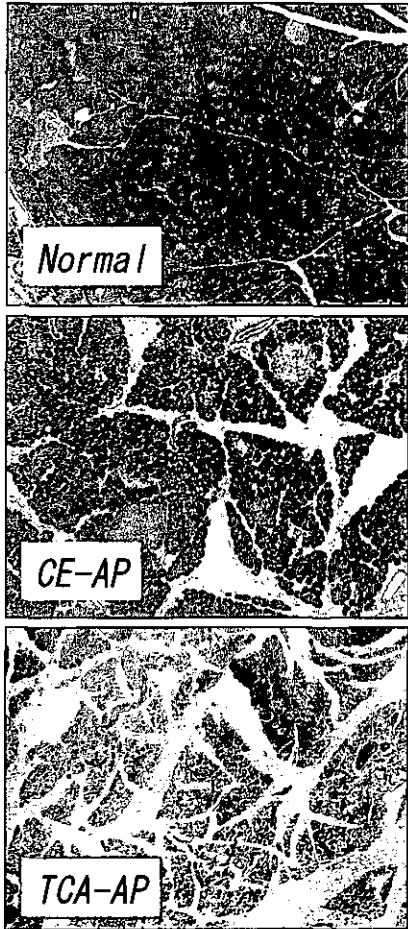


図1 膵組織学的所見; Hematoxylin-Eosin 染色 (×100)
 CE-AP 群では間質の著明な浮腫と軽度の炎症性細胞浸潤を認める。TCA-AP 群では広範な腺房細胞の壊死を認める。

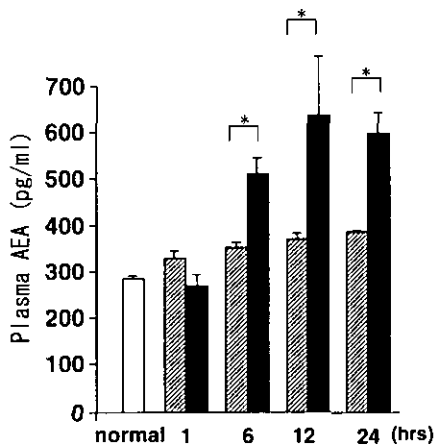


図2 血漿 AEA 値の推移; Mean ± S. E. (n=4),
 *) p < 0.05 vs. CE-AP 群.

□ Normal ▨ CE-AP ■ TCA-AP

血漿 AEA 値は CE-AP 群, TCA-AP 群ともに膵炎作成後に上昇した。膵炎作成後 6, 12, 24 時間目では TCA-AP 群の血漿 AEA 値は CE-AP 群に比べて有意に高値を示した。

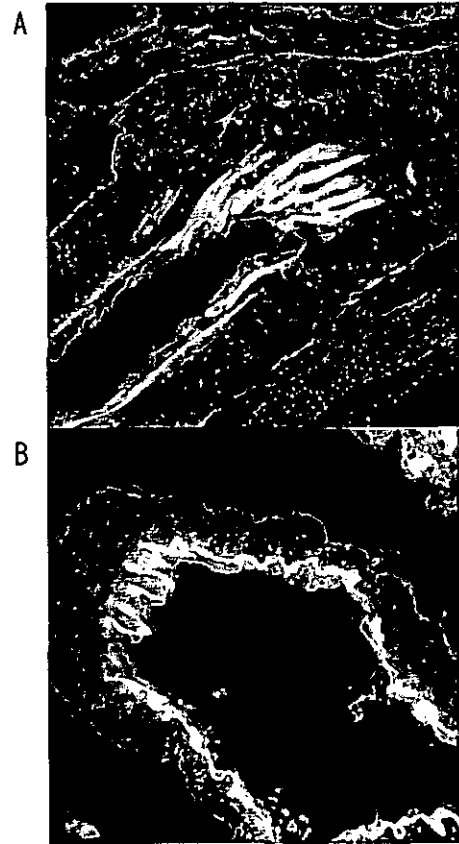


図3 免疫組織化学染色所見(蛍光二重染色)
 緑: CB1 受容体, 赤: CD31

CB1 受容体は血管平滑筋において発現が強く認められた。血管内皮でも部分的に発現が認められ, CD31 と二重に染色された。(A: 腎, B: 肺の動脈)

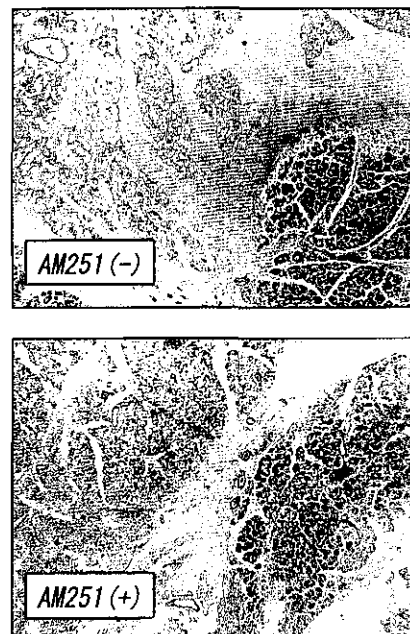


図4 膵組織学的所見; Hematoxylin-Eosin 染色(×100)
 AM251 投与群, 非投与群ともに膵には広範な腺房細胞の壊死を認める。

2) 生存率(図5):

AM251 投与群では非投与群に比べて有意な生存率の改善がみられた。

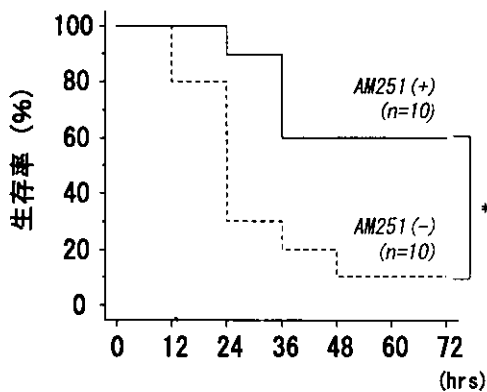


図5 生存率の変化

*) $p < 0.05$ vs. AM251(-) 群.

AM251 投与群では非投与群に比べて生存率の有意な改善を認めた。

D. 考察

カンナビノイドは大麻の薬効成分として発見された物質であり、カンナビノイドの受容体の一つである CB1 レセプターは主として中枢神経系と血管内皮細胞、血管平滑筋細胞に発現しており、精神神経作用や血管拡張作用を発揮する⁸⁾。また、血球や免疫系細胞には CB2 受容体が存在しており、免疫系の制御作用を行っている¹²⁾。カンナビノイドは相反する二面性をもって生体を調節していると考えられており、少量では神経系の刺激、興奮、凝固の促進、免疫系の活性作用などを有し、過量では神経系、凝固系、免疫系の抑制、低血圧などを生じる¹³⁾。また、近年、内因性カンナビノイドの一つである AEA がマクロファージから産生され、敗血症性ショックのメディエーターの一つとなっていることが明らかにされた⁹⁾。

急性膵炎でも重篤な症例では循環不全、意識障害を生じることがあるが、この病態には不明な点も多く、急性膵炎と内因性カンナビノイドとの関連は全く明らかにされていない。そこで、今回、急性膵炎と内因性カンナビノイドとの関連を明らかにすることを目的とした。

今回我々は正常ラット、軽症膵炎モデルである CE-AP ラット、重症膵炎モデルである TCA-AP ラットにおいて、内因性カンナビノイドの一つである AEA を LC/MS/MS 法を用いて測定した。AEA

は 1992 年にカンナビノイド受容体と結合する内因性神経伝達物質であり、大麻の有効成分である THC と同様の薬理作用を有することが Devane らによって証明されている¹⁴⁾。本研究では急性膵炎作成後に血漿 AEA 値が上昇し、さらに重症群では軽症群に比べて有意に高値を示した。敗血症では AEA の産生細胞として、マクロファージが挙げられており、LPS 刺激によるショックにマクロファージが関与していることが証明されている⁹⁾。急性膵炎でも bacterial translocation によって菌血症が生じることが報告されているが¹⁵⁾、我々の過去の検討から急性膵炎作成後 6 時間目までには菌血症の合併がみられることは稀である¹⁶⁾。本研究では膵炎作成後 6 時間目までに血漿 AEA 値の上昇が観察されていることから、AEA 産生機序として、マクロファージからのエンドトキシン刺激による産生以外の機序を検討する必要がある。

本研究では、内因性カンナビノイドの急性膵炎に対する作用を検討する為に、CB1 受容体拮抗薬(AM251)の投与を行った。この CB1 受容体拮抗薬の投与によって生存率の著明な改善が得られたが、膵の組織学的所見には明らかな変化はみられなかった。内因性カンナビノイドは低血圧を誘導する物質として知られているが、この機序としては第一に血管に発現している CB1 受容体に作用して NO を放出させる、次にトランスポーターに取り込まれ、PGI2 産生に利用される、最後に神経細胞に発現しているカプサイシン受容体に作用して、calcitonin-gene related peptide (CGRP)を産生させるの 3 つが考えられている¹⁷⁾。出血によるラット虚血モデルでも、CB1 受容体拮抗薬の一つである SR141716A 投与によって、血圧低下の改善および生存時間の延長が報告されていることから¹⁸⁾、本研究で得られた生存率改善の機序としてはこの CB1 受容体を介した低血圧の抑制が考えられる。今後、この機序の解明を行う予定である。

以上、ラット実験急性膵炎モデルにおいて血漿 AEA 値は上昇し、さらに重症群では軽症群に比べて有意に高値を示した。重症急性膵炎誘導後に CB1 受容体拮抗薬を投与したところ、膵局所の所見は変化しなかったが、生存率の改善がみられた。本研究から急性膵炎において内因性カンナビノイドが関与していることが初めて明らかにされた。今後、血漿 AEA 値を急性膵炎の

重症度の指標として用いることや CB1 受容体を対象とした重症急性膵炎の新しい治療法の開発が期待される。

E. 結語

内因性カンナビノイドは急性膵炎の重症化に関与しており、内因性カンナビノイド阻害により生存率が改善する可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. 小川道雄, 広田昌彦. 急性膵炎の症例調査. 厚生労働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 13 年度研究報告書 2002: 17-35.
2. Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1997; 112: 960-7.
3. Nonaka A, Manabe T, Kyogoku T, Tamura K, Tobe T. Evidence for a role of free radicals by synthesized scavenger, 2-octadecylascorbic acid, in cerulein-induced mouse acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 274-9.
4. Yotsumoto F, Manabe T, Kyogoku T, Hirano T, Ohshio G, Yamamoto M, Imamura T, Yoshitomi S. Platelet-activating factor involvement in the aggravation of acute pancreatitis in rabbits. *Digestion* 1994; 55: 260-7.
5. Dumot JA, Conwell DL, Zuccaro G Jr, Vargo JJ, Shay SS, Easley KA, Ponsky JL. A randomized, double blind study of interleukin 10 for the prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2098-102.
6. Schulz HU, Hoenl H, Schrader T, Kropf S, Halangk W, Ochmann C, Matthias R, Letko G, Roessner A, Lippert H, Niederau C. Randomized, placebo-controlled trial of lazareid effects on severe acute pancreatitis in rats. *Crit Care Med* 2001; 29: 861-9.
7. Kingsnorth AN, Galloway SW, Formela LJ. Randomized, double-blind phase II trial of Lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, in human acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82: 1414-20.
8. Lake KD, Compton DR, Varga K, Martin BR, Kunos G. Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats mediated by CB1-like cannabinoid receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 1030-7.
9. Varga K, Wagner JA, Bridgen DT, Kunos G. Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *FASEB J* 1998; 12: 1035-44.
10. Aho HJ, Koskensalo SML, Nevalainen TJ. Experimental pancreatitis in the rat: Sodium-taurocholate induced acute hemorrhagic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 411-16.
11. Gatlay SJ, Gifford AN, Volkow ND, Lan R, Makriyannis A. ¹²³I-labeled AM251: a radioiodinated ligand which binds in vivo to mouse brain cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 1996; 307: 331-38.
12. Facci L, Dal Toso R, Romanello S, Buriani A, Skaper SD, Leon A. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3376-80.
13. Wang Y, Liu Y, Sarker KP, Nakashima M, Serizawa T, Kishida A, Akashi M, Nakata M, Kitajima I, Maruyama I. Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS Lett* 2000; 470: 151-5.
14. Felder CC, Briley EM, Axelrod J, Simpson JT, Mackie K, Devane WA. Anandamide, an endogenous cannabimimetic eicosanoid, binds to the cloned human cannabinoid receptor and stimulates receptor-mediated signal transduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7656-60.
15. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodriguez LF, LaRocco MT, Miller TA. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1991; 51: 18-

23.

16. Iwasaki G, Takeda K, Sunamura M, Kobari M, Matsuno S. The role of intestinal flora in the pathogenesis of infection and aggravation of experimental acute pancreatitis in rats. Nippon Geka Gakkai Zasshi 1994; 95: 669-77.
17. Hogestatt ED, Zygmunt PM. Cardiovascular pharmacology of anandamide. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002; 66: 343-51.
18. Wagner JA, Varga K, Ellis EF, Rzigalinski BA, Martin BR, Kunos G. Activation of peripheral CB1 cannabinoid receptors in haemorrhagic shock. Nature 1997 4; 390: 518-21.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
- 1) 松田和久, 武田和憲, 三上幸夫, 福山尚治, 松野正紀. 急性膵炎重症化におけるカンナビノイドの関与. 第 34 回日本膵臓学会大会 仙台 2003 年 7 月 10-11 日

I. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

II. 慢性膀胱炎

1) 共同研究プロジェクト

慢性膵炎の実態調査

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学第三内科 教授

共同研究者

田代充生(産業医科大学第三内科), 西森 功(高知大学医学部消化器病態学)
岡崎和一(関西医科大学第三内科), 黒田嘉和(神戸大学大学院消化器外科学)
税所宏光(千葉大学大学院腫瘍内科学), 下瀬川徹(東北大学大学院消化器病態学)
成瀬 達(名古屋大学大学院病態修復内科学), 広田昌彦(熊本大学医学部消化器外科)
松野正紀(東北大学大学院消化器外科学), 丸山勝也(国立療養所久里浜病院)
玉腰暁子(名古屋大学大学院予防医学医学推計・判断学)

【研究要旨】

2002年1月1日から2002年12月31日までに慢性膵炎で受療した患者を対象として、慢性膵炎の全国調査を実施した。調査対象とした診療科は内科(消化器科を含む)、外科、消化器外科で、層化無作為抽出法によった。1次調査から、本邦における2002年1年間の慢性膵炎の受療患者は44,700(95%信頼区間35,400-54,000)人と推定され、男女比は2.9:1で、有病患者率は、人口10万人当たり35.1人と推定された。2次調査票で、慢性膵炎臨床診断基準による確診及び準確診例と診断された慢性膵炎の成因は、アルコール性69.7%、特発性21.4%、胆石性3.5%であった。

A. 研究目的

平成11年(1999年)に厚生労働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(小川道雄班長)による慢性膵炎の全国調査¹⁾が実施されてから4年が経過した。今回、本邦における2002年1年間の慢性膵炎の受療患者数の推定と、臨床像の実態を把握する目的で、平成15年(2003年)に、慢性膵炎の全国調査を実施した。

B. 研究方法

2002年1月1日から2002年12月31日までに慢性膵炎で受療した患者を対象とした。調査対象とした診療科は内科(消化器科を含む)、外科、消化器外科で、層化無作為抽出法によった。抽出層は大学病院、一般病院500床以上、400-499床、300-399床、200-299床、100-199床、99床以下で、抽出率はそれぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%とした。特に患者が集中すると考えられる病院は特別階層として、全病院を調査対象施設とした。

調査は郵送法で行い、1次調査は、2003年1月に依頼状と1次調査票を対象科に発送し、2002年1年間(2002年1月1日から2002年12月31日まで)に慢性膵炎で受療した患者数の報告を依頼した。返送期限(2003年3月31日)までに返送のなかった

診療科には2003年6月に再度依頼を行った。第1次調査で患者なし、と報告された診療科には礼状を送付した。また患者あり、と報告された診療科には依頼状、診断基準(日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001²⁾)とともに2次調査票(症例調査票)を送付した。1次調査による受療患者数の推計には、厚生省特定疾患難病の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル³⁾を用いた。

(倫理面への配慮)本研究は産業医科大学倫理委員会に承認の後、行われた。プライバシーを保護するために患者名は匿名化した。

C. 研究結果

1. 1次調査(表1, 図1)

調査対象の2,971科のうち946科から1次調査票の返送があり(有効返送率31.8%)、報告患者数は4,462人であった。このうち男性は3,329人、女性1,133人であり、男女比は2.9:1であった。この1次調査の結果から、2002年1年間の慢性膵炎の受療患者数は44,700(95%信頼区間35,400-54,000)人と推定された。

さらに2002年の有病患者率は、人口10万人当たり35.1人と推定された。なお、総務省統計局の推計人口データでは、2002年の全人口数は127,435,000人であった。

表1 慢性膵炎全国疫学1次調査結果

病院規模	対象 科数	調査 科数	抽出率 (%)	回答 科数	回答率 (%)	報告患者数(人)	
						全体	男/女
特別階層病院	37	37	100.0	22	59.5	462	332/130
大学病院	317	317	100.0	180	56.8	855	656/199
500床以上	702	702	100.0	224	31.9	1,124	854/270
400-499床	571	457	80.0	148	32.4	706	527/179
300-399床	1,147	459	40.0	116	25.3	594	410/184
200-299床	1,698	340	20.0	96	28.2	246	194/52
100-199床	3,919	392	10.0	92	23.5	316	233/83
99床以下	5,344	267	5.0	68	25.5	159	123/36
合計	13,735	2,971	21.6	946	31.8	4,462	3,329/1,133

表2 慢性膵炎の成因

	男性	女性	性別不明	合計
アルコール性	525 症例(78.6%)	43 症例(29.7%)	14 症例	582 症例(69.7%)
特発性	98 症例(14.7%)	73 症例(50.3%)	8 症例	179 症例(21.4%)
胆石性	19 症例(2.8%)	10 症例(6.9%)		29 症例(3.5%)
膵管非癒合	6 症例(0.9%)	8 症例(5.5%)		14 症例(1.7%)
高脂血症	4 症例(0.6%)	4 症例(2.8%)		8 症例(1.0%)
膵管閉塞	5 症例(0.7%)	2 症例(1.4%)		7 症例(0.8%)
慢性腎不全	5 症例(0.7%)	0 症例(0.0%)		5 症例(0.6%)
遺伝性	4 症例(0.6%)	1 症例(0.7%)		5 症例(0.6%)
膵胆管合流異常	1 症例(0.1%)	1 症例(0.7%)		2 症例(0.2%)
乳頭狭窄、機能不全	0 症例(0.0%)	2 症例(1.4%)		2 症例(0.2%)
外傷性	1 症例(0.1%)	0 症例(0.0%)		1 症例(0.1%)
薬物(ステロイド)	0 症例(0.0%)	1 症例(0.7%)		1 症例(0.1%)
合計	668 症例(80.0%)	145 症例(17.4%)	22 症例	835 症例

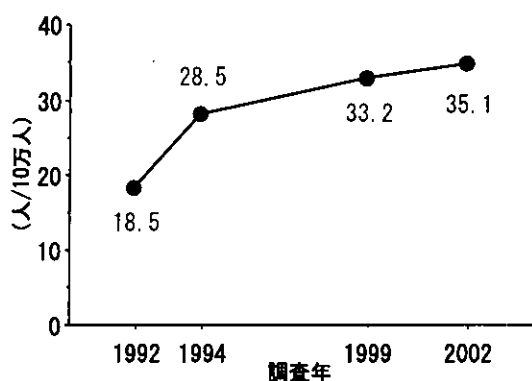


図1 慢性膵炎有病患者数の年次推移

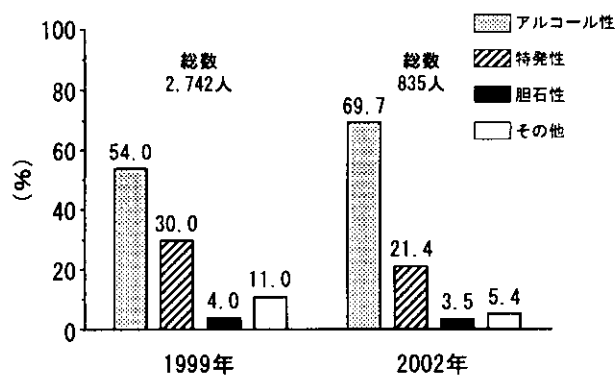


図2 慢性膵炎の成因変化

2. 2次調査(表2, 図2)

2004年1月27日までに、987症例分(1次調査報告患者の21.4%)の2次調査票が回収された。これらのうち、当該期間以外の受診症例、臨床疑診、日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001²⁾に基づいて確診あるいは準確診例と診断されなかった症例、自己免疫性、急性膵炎症例などを除外した835症例について検討した。

確診例と準確診例はそれぞれ698症例、137症例であった。確診例の性別は男性564症例(80.8%)、女性114症例(16.3%)、性別不明20症例(2.9%)であった。準確診例の性別は男性104症例(75.9%)、女性31症例(22.6%)、性別不明2症例(1.5%)であった。確診例と準確診例を合わせた性別症例数は、男性668症例(確診例564症例、準確診例104症例)、女性145症例(確診例114症例、準確診例31症例)、性別不明22症例(確診例20症例、準確診例2症例)であり、性別不明を除くと、男女比は4.6:1であった。

確診例の成因はアルコール性495症例(70.9%)、特発性144症例(20.6%)、胆石性25症例(3.6%)であり、準確診例ではアルコール性87症例(63.5%)、特発性35症例(25.5%)、胆石性4症例(2.9%)であった。確診例と準確診例を合わせた成因別症例数は、アルコール性582症例(69.7%)、特発性179症例(21.4%)、胆石性29症例(3.5%)であった。性別による成因の差としては、男性にアルコール性(確診例450症例、準確診例75症例、合計525症例)が多く、女性に特発性(確診例57症例、準確診例16症例、合計73症例)が多かった。

D. 考察

旧厚生省及び厚生労働省特定疾患対策研究事業の調査研究班による慢性膵炎の全国調査がこれまで4回行われている。前回は3年前の平成11年(1999年)に、厚生労働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(小川道雄班長)によって実施された¹⁾。

今回の調査は自己免疫性膵炎の全国疫学調査と並行して行った。今回の調査では、層化無作為抽出法による調査を行ったことと、新しい疾患概念である自己免疫性膵炎を除外した慢性膵炎の確診例および準確診例を対象としたことが前回の調査と異なる。さらに、平成13年(2001年)に改定された慢性膵炎臨床診断基準を用いた。

1次調査の結果から、2002年1年間の慢性膵

炎の推計受療患者数は44,700(95%信頼区間35,400-54,000)人であった。一方、3年前の調査¹⁾では全国の医療機関より、内科、外科、消化器科、胃腸科、消化器外科のいずれかを標榜する病床数100以上の一般病院および大学病院全て(合計10,045施設)における1999年1月1日から1999年12月31日までに慢性膵炎で受療した患者を対象とし、1次調査票で回答があった合計8,990症例をもとに、1999年1年間の慢性膵炎の推計患者数42,021.7人とした。今回の調査と前回の調査では調査方法が異なるため、単純に比較することはできないが、これらの結果から、この3年間で慢性膵炎の推計受療患者数は約6.4%増加したことになる。また、有病患者率は、前回調査(1999年)では人口10万人当たり33.2人であったが、今回の調査(2002年)では人口10万人当たり35.1人と推定された。すなわち、この3年間で慢性膵炎の有病患者数は約5.7%増加したことになる。

今回の調査(2002年)での成因別症例数は、アルコール性582症例(69.7%)、特発性179症例(21.4%)、胆石性29症例(3.5%)で、成因別頻度順位は前回調査(1999年)と同じであったが、アルコール性の割合が前回の54.0%から69.7%へ増加し、特発性が前回の30.0%から21.4%へ減少していた。

今回の調査と前回の調査では調査対象科や推計方法が異なるため、推計値の比較は難しいが、実際に患者数がこの3年間に増加しているとするならば、その理由としては、国民の純アルコール消費量(国税庁統計年報書)や飲酒者数(国税庁および総理府による酒類に関する世論調査に基づく推計)の増加によるものである可能性がある。これらの統計を基に純アルコール消費量(kl)、成人1人当たり純アルコール消費量(l)、飲酒者数(千人)を換算すると、昭和60年には733,399,8.59,57,009であったのが、平成7年には835,296,8.61,65,391、平成9年には869,889,8.81,65,960となっている⁴⁾。実際、今回の調査ではアルコール性の割合が増加していた。また、本邦の人口構成が近年急速に変化しており、高齢化が進行していることも考慮する必要がある。

今回の調査では、層化無作為抽出法による調査を行った。さらに平成13年(2001年)に改定された慢性膵炎臨床診断基準を用いて確診例と準確診例のみを対象としたことから、調査対象がより厳

格となっている。今後、2次調査票を詳細に分析し、慢性膵炎の臨床像をさらに明らかにする必要がある。

E. 結語

平成15年(2003年)に慢性膵炎の全国調査を実施した。1次調査から、本邦における2002年1年間の慢性膵炎の受療患者は44,700(95%信頼区間35,400-54,000)人と推定され、男女比は2.9:1であった。有病患者率は、人口10万人当たり35.1人と推定された。2次調査票を基にして慢性膵炎臨床診断基準による確診及び準確診例の慢性膵炎として解析すると、成因別では、アルコール性69.7%、特発性21.4%、胆石性3.5%であった。

F. 参考文献

1. 税所宏光, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 早川哲夫, 松野正紀, 西森 功, 池井 聰, 池田靖洋, 今泉俊秀, 衛藤義勝, 大井 至, 小倉嘉文, 木村 理, 黒田嘉和, 下瀬川徹, 白鳥敬子, 高田忠敬, 田代征記, 玉腰暁子, 中尾昭公, 中村光男, 野田愛司, 馬場忠雄, 船越顕博, 丸山勝也, 山城雄一郎, 吉村邦彦. 慢性膵炎の実態調査. 厚生労働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13年度研究報告書 2001: 74-9.
2. 日本膵臓学会, 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001. 膵臓 2001; 16: 560-1.
3. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋: 厚生省特定疾患難病の疫学調査班 1994: 12-24.
4. がんの統計'01
http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2001/index_j.html

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

1. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

アルコール性膵炎の実態調査と原因遺伝子の解析

研究報告者 丸山勝也 国立療養所久里浜病院 院長

共同研究者

大槻 眞(産業医科大学第三内科),
成瀬 達(名古屋大学大学院病態修復内科学),
黒田嘉和(神戸大学大学院消化器外科学),
松野正紀(東北大学大学院消化器外科学),
石井裕正(慶應義塾大学医学部消化器内科学),
伊藤鉄英(九州大学大学院病態制御内科学),
澤武紀雄(金沢大学がん研究所腫瘍内科),
片岡慶正(京都府立医科大学大学院消化器病態制御学),
川 茂幸(信州大学医学部内科学第二),
桐山勢生(大垣市民病院消化器科),
白鳥敬子(東京女子医科大学消化器内科学),
杉山政則(杏林大学医学部第一外科学),
玉腰暁子(名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学),
永井秀雄(自治医科大学消化器一般外科学),
吉村邦彦(国家共済虎の門病院呼吸器センター内科),

下瀬川徹(東北大学大学院消化器病態学)
広田昌彦(熊本大学医学部消化器外科)
税所宏光(千葉大学大学院腫瘍内科学)
西森 功(高知大学医学部消化器病態学)
伊佐地秀司(三重大学医学部外科学第1)
大原弘隆(名古屋市立大学大学院臨床機能内科)
岡崎和一(関西医科大学第三内科)
神澤輝実(東京都立駒込病院内科)
木村 理(山形大学医学部消化器・一般外科)
小泉 勝(大原総合病院附属大原医療センター)
須賀俊博(札幌厚生病院)
須田耕一(順天堂大学医学部病理学第一)
中村光男(弘前大学医学部保健学科病・病態検査学)
田中滋樹(昭和大学医学部第二内科)
早川哲夫(国家共済名城病院)

【研究要旨】

本年度は、アルコール性膵炎の実態調査の解析を行い、一方原因遺伝子の解析については検体の収集を行った。

アルコール性膵炎の実態調査に関しては、大量飲酒が確実である全国の男性断酒会会員7,876名にアンケート調査を行った。回収率は4,120名の52.3%であった。自己申告による膵炎の既往を4,120名中の857例(20.8%)に認め、このうちアルコール性が418名(10.1%)、胆石性が32名(0.8%)、原因不明が407名(9.9%)であった。このうち飲酒歴から原因不明例を一部アルコール性とし、さらに解析可能例のみをアルコール性膵炎例(718例(17.4%))と膵炎既往のない症例(3,113例)に分類し検討したところ、アルコール性膵炎例では初飲年齢が若く、一日の飲酒量が有意に多いことが明らかとなった。

アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析に関しては、アルコール性膵炎34検体、非アルコール性慢性膵炎1検体、アルコール依存症54検体、健常者42検体の収集を行った。

A. 研究目的

1. アルコール性膵炎の実態調査

わが国における1995年の厚生省全国集計調査¹⁾によると、慢性膵炎のうち飲酒に起因すると考えられるものは約55%で、特に男性では約67%と高率であり、また急性膵炎でも約40%がアルコール性であることが報告されている。また急性膵炎を重症度判定により重症と中等度に限定してみると、その成因にアルコールが他の原因よりも高頻度(46%)に見られ、その致命率も20%に上っていると報告されているように、膵炎の発症にアルコールの多飲が関与していることは明らかである。

Haberら²⁾は上記の量および年数の大量飲酒者の中から慢性膵炎を発症する割合は5%以下と報告している。またわが国では1%以下と試算するものもみられる³⁾。しかしアルコール多飲者におけるアルコール性膵炎の発症頻度については未だ明らかにされていない。そこでアルコール性膵炎の発症頻度を明らかにする目的で、アルコール多飲者における膵炎の発症頻度について実態調査を行った。

2. アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析

アルコール性膵炎の発症に長期の大量飲酒が必

要条件ではあるが、大量飲酒者がすべて慢性膵炎になる訳ではなく個人差が大きい。そこでアルコール性膵炎の原因遺伝子について明らかにする目的で、原因となりうる種々の遺伝子の変異について解析する。

B. 研究方法

1. アルコール性膵炎の実態調査

対象：本来は日本国民全員における飲酒量調査と膵炎の罹患率について住民調査を行うのが理想だが、そのような調査は現実には不可能であるので、対象を大量飲酒が明らかな全日本断酒連盟の男性会員とした。

調査方法：全日本断酒連盟からの依頼状を添えて各地の断酒会員へアンケート調査用紙を送付した。

調査項目：年齢、住所(県名のみ)、飲酒を開始した年齢、飲酒量、飲酒期間、断酒開始年齢、酒のつまみの種類と量、膵炎罹患の有無とその年齢およびその診断名(アルコール性か胆石性か・急性膵炎か慢性膵炎か)、その際の腹痛の有無・下痢の有無、症状の発生頻度(飲酒中および断酒後)。

解析方法：アンケート用紙を集計し、男性断酒会員の数に占めるアルコール性膵炎の頻度を調査した。また各年齢における頻度についても調査した。アルコール性膵炎例と非アルコール性膵炎例における初飲年齢、一日の平均飲酒量、飲酒期間、総飲酒量、つまみの多少やその内容について比較した。

(倫理面への配慮)アンケート調査はすべて無記名としたので個人情報漏れることはない。またアンケート調査も地区の断酒会を通して行っているため、郵便によりアルコール症の専門病院である国立療養所久里浜病院の名前が会員と関係していることも知れることはない。

2. アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析

対象：アルコール性慢性膵炎患者を対象とし、その対照として非アルコール性慢性膵炎患者、明らかな膵障害のないアルコール依存症患者、健康人を置く。

方法：アルコール大量飲用が強度の細胞への酸化ストレスを誘発し、その結果生じるスーパーオキシドや細胞毒性物質が DNA 損傷や細胞変性を起こさせる可能性がある。そこで今回は、アルコールによる酸化ストレスがアルコール性慢性膵炎

の原因となるという作業仮説のもと、細胞毒性物質を無害化する第二相解毒酵素の遺伝子変異とアルコール性膵炎との相関研究を行うこととした。第二相解毒酵素としては glutathione S-transferase M1 (GSTM1)^{4,5)}, glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1)⁴⁾, NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1)⁵⁾, NRH-quinone oxidoreductase 2 (NQO2)⁵⁾, N-acetyl transferase(NAT)⁶⁾をターゲットにして、アルコール性膵炎患者と膵機能障害のないアルコール依存症患者、さらに非アルコール性膵炎、および健常対照者の遺伝子多型を polymerase chain reaction-direct sequencing(PCR)法により解析する。両群における多型性変異の頻度の違いを統計学的手法により分析し、疾患に対する遺伝的脆弱性因子を見出すことを目的とする。

Lipoprotein lipase(LPL)^{7,8)}およびアポリポ蛋白 C-II(アポ C-II)⁹⁾遺伝子変異による欠損症により血中トリグリセリド(TG)は高値となる。高 TG 血症は膵炎の原因の一つであり、I 型または V 型家族性高脂血症ではしばしば急性膵炎を合併する。一方、アルコール過飲は血中 TG の上昇を来すことより、アルコール性急性膵炎では高トリグリセリド血症のみられることが多い。高 TG 血症がアルコール性膵炎の結果として生じる可能性もあるが、LPL 欠損による家族性高脂血症ではアルコール過飲が膵炎の誘因と考えられている。そこでこれらの遺伝子についても上記の遺伝子同様検討を行う。また既に遺伝性膵炎と有意な因果関係について報告されている cationic trypsinogen (PRSS1)¹⁰⁾, pancreatic secretory trypsin inhibitor(PSTI)¹¹⁾, CFTR¹²⁾の3種類遺伝子および遺伝子群についても、その遺伝子異常とアルコール性膵炎との関連について検討する。

(倫理面への配慮)本研究は、主任研究者(大槻眞)の帰属施設である産業医科大学倫理委員会(受付番号: 第七 03-04 号)と分担研究者(丸山勝也)の帰属施設である国立療養所久里浜病院倫理委員会で承認(受付番号: 35)済みである。また、検体採取は、各施設の倫理委員会の承認を得た上で行われている。

C. 研究結果

1. アルコール性膵炎の実態調査

アンケート内容は表1のアンケート調査票に示す如くである。アンケート調査票を送付した対象

表1 アルコール性膵炎のアンケート調査票

1. 年齢：_____歳
2. 住所（県名のみ）：_____県
3. 飲酒を開始した年齢：_____歳
4. 主に飲んでいたものは（1日）：ビール大瓶_____本、日本酒_____合、焼酎_____合、ウイスキーダブル_____杯、その他_____
5. 飲酒期間：_____年
6. 断酒を始めた年齢：_____歳
7. 酒の肴（つまみ）は食べましたか： 多い・普通・少ない
8. 主な肴の種類：肉・魚・野菜類・おかきなどの乾きもの
9. 今まで膵炎と診断されたことの有無： 有・無
 - 1) 膵炎が有の場合、その時の年齢：_____歳
 - 2) もしわかればその診断名：
 - a) (アルコール性・胆石性・不明)、
 - b) (急性膵炎・慢性膵炎・不明)
 - 3) その際の腹痛の有無： 有・無
 - 4) その際の下痢の有無： 有・無
 - 5) 過去における、これら膵炎症状の回数：_____回
 - 6) 断酒中における、これら膵炎症状の有無： 有・無

者は全日本断酒連盟に所属している男性会員7,876名である。回収率は4,120名で52.3%であった。このうちアンケート調査票の9に示す質問（今まで膵炎と診断されたことの有無）に対する回答が有とする率は857/4,120(20.8%)であり、アルコール性が418(10.1%)、胆石性が32(0.8%)、原因不明が407(9.9%)であった。このうちアルコール性膵炎について解析可能例381例のみについて飲酒歴を検討すると、初飲年齢は18.9±3.83歳(平均±標準偏差)、膵炎診断時年齢は43.3±10.4歳、飲酒期間は24.4±10年、一日平均飲酒量は7.4±5.1合、総飲酒量はエタノール換算で1,398±1,195kgであった。次に自己申告の胆石性膵炎例を除外し、アルコール性と原因不明例をまとめ、その中で膵炎の発症までの飲酒量がマイナス例および不明例を除外した718例(17.4%)(これらをアルコール性膵炎と思われる症例とした)について飲酒歴を解析し、一部膵炎既往のない症例(3,113例)と比較した。アルコール性膵炎と思われる718例における膵炎診断年齢は43.0±10.5歳であり、年齢別に見ると20代10%、30代24%、40代37%、50代23%、60代6%、70代0.3%で、40代が最も多かった。初飲年齢を膵炎既往のない症例と比較するとアルコール性膵炎例が19.1±3.86歳、膵炎既往のない症例が19.5±4.62歳とアルコール性膵炎例で有意に若年であった(p<0.05)。一日平均の飲酒量は、日本酒換算でアルコール性膵炎例が7.3±5.3合

に対し膵炎既往のない症例では6.8±4.7合とアルコール性膵炎例が有意に多かった(p<0.05)。しかし飲酒期間については、アルコール性膵炎例で23.9±10.2年に対し膵炎既往のない症例では29.8±9.7年と、膵炎既往のない症例で有意に長かった(p<0.001)。またそれに付随して純エタノール換算での総飲酒量も膵炎既往のない症例で1,590±1,225kgとアルコール性膵炎例の1,352±1,144kgに比し有意に多かった(p<0.001)。つまみに関してはアルコール性膵炎例で量が少ない症例が多かった。またその内容については、アルコール性膵炎例では膵炎既往のない症例に比し魚が多く、野菜や乾きものが少なかった。肉に関してはほぼ同様であった。

2. アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析

アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析に関しては、アルコール性膵炎34検体、非アルコール性慢性膵炎1検体、アルコール依存症54検体、健康者42検体の収集を行った。今後もアルコール性慢性膵炎症例および非アルコール性慢性膵炎症例の検体を収集すると同時に、遺伝子解析を行う予定である。

D. 考察

1. アルコール性膵炎の発症頻度

今回の実態調査では対象として大量飲酒が明らかである全国の全日本断酒連盟の男性会員を選択

したが、断酒会員以外にも大量飲酒者は存在するので、今回の調査によりアルコール性膵炎の発生頻度が明らかになるわけではない。しかしある程度の目安となるのではないかと考えられた。今回の調査結果では、自己申告ではあるがアルコール性膵炎と言われた症例が 10.1%に、またその中で飲酒歴などが可能な症例を選択した場合にでも 9.1%に認められた。またこれらの症例に原因不明例の中で飲酒量などからアルコール性膵炎が考えられる症例を加えると 17.4%にも増加した。これらの結果(アルコール性膵炎の発症頻度は 9.1%~17.4%)は、今までの報告^{2,3)}とは異なり大量飲酒者ではかなり高率にアルコール性膵炎が生じている可能性が示された。またアルコール性膵炎症例は 40 歳代の前半に発病する症例が多く、飲酒開始年齢が比較的若年(19 歳)であり、一日の飲酒量が比較的多い(日本酒換算一日平均 7.3 合)ことが示された。しかし今回の検討では飲酒期間および総飲酒量については膵炎既往のない症例でアルコール性膵炎症例に比し長く多い結果であった。この結果はアルコール性膵炎の発症の機序として合理的でないが、このような結果となった理由として膵炎既往のない症例の平均年齢が 51.5 歳とアルコール性膵炎例の 43 歳に比し高齢であるため、その飲酒期間および飲酒量が多くなってしまったものである。今後年齢をマッチさせた検討を行うこととしたい。

つまみに関してはアルコール性膵炎例で摂取量が少ないという結果であった。また内容として魚が多く、野菜や乾きものが少ないという結果が得られた。しかしこのような結果とアルコール性膵炎の発症との因果関係に関しては不明であり、今後の検討課題としたい。

2. アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析

アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析に関しては、アルコール性膵炎 34 検体、非アルコール性慢性膵炎 1 検体、アルコール依存症 54 検体、健康者 42 検体の収集を行ったが、アルコール性膵炎および非アルコール性慢性膵炎症例に関しては症例数が充分ではないので今後も症例を収集する予定である。

E. 結語

本年度は、アルコール性膵炎の実態調査の解析を行い、一方原因遺伝子の解析については検体の

収集を行った。

F. 参考文献

1. 林 櫻松, 玉腰暁子, 大野良之, 川村 孝, 若井健志, 青木利恵, 千田雅代, 松野正紀, 早川哲夫, 成瀬 達, 北川元二, 橋本修三, 藍沢茂雄, 蓑輪眞清, 稲葉 裕. 慢性膵炎の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 平成 7 年度研究業績集 1995; 81-5.
2. Harber P, Wilson J, Apte M, Korsten M, Pirola R. Individual susceptibility to alcoholic pancreatitis: still an enigma. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 305-12.
3. 中村光男, 丹藤雄介, 柳町幸. 酒の種類は膵炎に関係するか? *医薬の門* 2000; 41: 348-51.
4. Chen CL, Liu Q, Pui CH, Rivera GK, Sandlund JT, Riberio R, Evans WE, Relling MV. Higher frequency of glutathione S-transferase deletions in black children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 89: 1701-7.
5. Harada S, Fujii C, Hayashi A, Ohkoshi N. An association between idiopathic Parkinson's disease and polymorphisms of phase II detoxification enzymes: glutathione S-transferase M1 and quinone oxidoreductase 1 and 2. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 887-92.
6. Vatsis KP, Martell KJ, Weber WW. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6333-7.
7. 吉田智彦. 家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症. *日本臨床* 2001; 59: 22-5.
8. Bruin T, Tuzgol S, Mulder WJ, van den Ende AE, Jansen H, Hayden MR, Kastelein JJ. A compound heterozygote for lipoprotein lipase deficiency, Val69-->Leu and Gly188-->Glu: correlation between in vitro LPL activity and clinical expression. *J Lipid Res* 1994; 35: 438-45.
9. 岡本康幸. アポリポ蛋白 C-II 欠損症. *日本臨床* 2001; 59: 26-31.
10. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W,

Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 1996; 14: 141-5.

11. Witt H, Luck W, Hennies HC, Claßen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet 2000; 25: 213-6.
12. Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Fujiki K, Hayakawa T. Cystic fibrosis and related disease of the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16: 511-26.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Maruyama K, Takahashi H, Okuyama K, Yokoyama A, Nakamura Y, Kobayasi Y, Ishii H. Low serum amylase levels in drinking alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 2003; 27: 16s-21s.
- 2) 丸山勝也. 飲酒量と血清アミラーゼ値の関係. 日本医事新報 2003; 4130: 106-7.
- 3) 丸山勝也. 慢性膵炎患者の断酒指導. 小川道雄編. 消化器病セミナー90 慢性膵炎—診断と治療のコンセンサス. 東京: へるす出版 2003: 119-28.

2. 学会発表

該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

慢性膵炎診断基準の再検討 (i) 慢性膵炎における EUS の有用性の検討—基礎的検討—

研究報告者 小泉 勝 大原総合病院附属大原医療センター 院長

共同研究者

大槻 眞(産業医科大学第三内科), 片岡慶正(京都府立医科大学大学院消化器病態制御学)
澤武紀雄(金沢大学がん研究所腫瘍内科), 大原弘隆(名古屋市立大学大学院臨床機能内科)
税所宏光(千葉大学大学院腫瘍内科学), 須田耕一(順天堂大学医学部病理学第一)
神澤輝実(東京都立駒込病院内科), 入澤篤志(福島県立医科大学第二内科)
桐山勢生(大垣市民病院消化器科), 乾 和郎(藤田保健衛生大学第2教育病院消化器内科)
須賀俊博(札幌厚生病院), 宮川宏之(札幌厚生病院第2消化器科)

【研究要旨】

慢性膵炎の予後が悪いことから現行の臨床診断基準による慢性膵炎は、非可逆性の病態で確診されており、治療が遅れることが指摘されている。これまでの検査法、異常所見では早い病期での診断が困難であることも明らかになった。そこで胆膵疾患の新しい検査手段として広く普及した超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonic sonography, EUS)の有用性について今年度も基礎的に検討した。その結果 ERCP で軽度変化の膵管像を示す症例に点状、あるいは斑状高エコーなどの膵実質の変化が EUS で特異的に観察されることが示された。現在行われている EUS の膵の観察方法、所見の把握法、記載法が施設で異なることより、用語の標準化を行った。The Minimal Standard Terminology(MST) in Gastrointestinal Endosonography に準じた Wallace TB の提案を基に 14 所見を取り上げ、標準画像を提示した。

A. 研究目的

慢性膵炎の予後は悪いことが知られている¹⁾が、現行の臨床診断基準による慢性膵炎は、非可逆性の病態で確診されており、治療が遅れることが少なくない^{2,3)}、またこれまでの検査法、異常所見、臨床症状の取り上げでは早い病期で慢性膵炎を診断することが困難であることも明らかになった³⁾。

そこで胆膵疾患の新しい検査手段として広く普及した超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonic sonography, EUS)の有用性について今年度も基礎的に検討した。

慢性膵炎の早期診断における EUS の有用性を評価することが目的であり、今年度は膵実質の変化を主に検討する。

B. 研究方法

1) 膵管像軽度変化例における EUS 所見

臨床的に膵炎が疑われ、ERCP と EUS を同時期に施行された症例を対象とした。今回報告するのは、福島県立医科大第二内科 39 例を対象とした成績である。ERCP での膵管像は Cambridge

criteria により評価し⁴⁾、異常なし 28 例、軽度変化の 11 例を対象とした。EUS は膵実質と膵管についての項目を中心とした。点状高エコー、線状高エコー、網状高エコー、嚢胞、石灰化/結石、分枝膵管拡張、主膵管辺縁高エコー、不整主膵管、主膵管拡張を所見として取り上げた。

2) EUS 所見の共通化

現在行われている EUS の膵の観察方法、所見の把握法、記載法が施設で異なることより、これらの共通化、特に用語の標準化を行った。The Minimal Standard Terminology(MST) in Gastrointestinal Endosonography⁵⁾ に準じて局部の表現、所見の用語を規定する。

(倫理面への配慮)なお患者のプライバシー保護のためイニシャル、年齢、男女別で患者さんを同定した。診療、特に EUS については十分な説明と同意を得た。

C. 研究結果

1) 軽度変化の膵管像症例における EUS の所見(表1)

表1 ERP grade 別で描出される EUS 所見
ERP「軽度」における各 EUS 所見の有意性

EUS 所見	Normal (n=28)	ERP 軽度 (n=11)	Odds	p-value
点状高エコー	32.1	72.7	5.6	p<0.05
線状高エコー	57.1	63.6	1.3	ns
網状高エコー	7.1	9.1	1.3	ns
嚢胞	21.4	18.2	0.8	ns
石灰化/結石	0	0	—	ns
分枝膵管拡張	14.3	36.4	3.4	ns
主膵管辺縁高エコー	57.1	81.8	3.4	ns
不整主膵管	7.1	18.2	2.9	ns
主膵管拡張	7.1	9.1	1.3	ns

表2 EUS の異常所見

— 現行の慢性膵炎臨床診断基準の体外エコーに基づいた用語 —

EUS features of CP

- Hyperechoic foci(点状高エコー)
- Hyperechoic strand(索状高エコー)
- Lobular out gland margin(辺縁不規則な凹凸)
- Lobularity(分葉状エコー)
- Cyst(嚢胞)
- Stone(膵石)
- Calcification(石灰化)
- Ductal dilation(膵管拡張)
- Side branch dilation(分枝拡張)
- Duct irregularity(膵管の不整拡張)
- Hyperechoic duct margins(膵管壁肥厚)
- Atrophy(萎縮)
- Inhomogenous echo pattern(不均一エコー)
- 膵内の粗大高エコー(結石といえない高エコー, 無音響陰影無し, 蛋白栓?)

表3 EUS で観察される膵の所見

確実な所見:

- 膵石(腹部X線CTに次ぐ診断能)
- 膵管内, 小さいものは実質に存在
- エコー所見→高エコー+無音響陰影

ほぼ確実な所見:

- 蛋白栓, 非陽性膵石
- リング状高エコーを伴う実質像
- 膵管像→不整拡張→断続的高エコーレベル像
- 膵辺縁不整像→膵組織の脱落による変化

EUS による異常所見は出現頻度順に主膵管辺縁高エコー, 点状高エコー, 線状高エコーであり, いずれも 60%以上の高率で認められた。しかし膵管に異常を認めなかった例でも主膵管辺縁高エ

コー, 線状高エコーが過半数に認められ, 有意差があつて異常所見として適当なものは点状エコーであった。これまで重要視されてきた膵管像, 腫瘍像のほかに, 実質の変化が重要であった。

2) 観察方法

現在行われている EUS は各診療施設でその膵の観察方法は異なり, 一定の方式はないことより, 観察の手順の共通化を図ることが必要である。日本消化器内視鏡学会では EUS による観察の手順として, 膵・胆道領域の標準的描出法に関する検討会から「超音波内視鏡による膵・胆道領域の標準的描出法」をまとめ 2003 年 5 月に公表した。これに準じることが適当である。

3) EUS による所見の用語

現行の臨床診断基準における体外腹部エコー検