

存期間が短いことを示し³⁾、早期の段階で慢性膵炎を診断し、直ちに治療を開始する必要性が明らかとなった。急性膵炎の経過観察から慢性膵炎に進展した症例、一方受診時慢性膵炎と確診できた例の臨床症状発現からの期間、病態を検討した。

また新しい検査法として超音波内視鏡検査 (Endoscopic ultrasonography; EUS) を取り上げ、早期病変と推測される所見を有する症例の経過を追った。

以上早期診断基準の条件設定のための慢性膵炎早期の臨床像を明らかとすることを目的とした。

B. 研究方法

急性膵炎で受診し、経過観察で慢性膵炎に進展した症例を分析し慢性膵炎の早期像の解析に努めた。また慢性膵炎と診断した症例の受診以前の病状、特に膵炎に関する症状、検査所見を調べ、より早期での診断の可能性を探った。

EUSで膵の軽度変化を認めた例の前向き経過観察も行った。

1. 急性膵炎症例の経過観察：救急患者を受け入れている一線病院（大垣市民病院）と紹介患者が多い大学病院（東北大学第三内科）の経過を観察した。対象は大垣市民病院の初診で診療した急性膵炎258例と東北大学第三内科63例でその経過を追った

2. 慢性膵炎と確診した症例の受診前の期間と病態：一線病院（大垣市民病院，アルコール性45例，男性34例，受診時56.2歳，非アルコール性例15例，男性13例，受診時60.9歳）と紹介患者が多い大学病院（東北大学第三内科，アルコール性57例，男性55例，受診時46.2歳，非アルコール性例37例，男性25例，受診時50.0歳）の症例で検討した。

3. 明らかな原因を同定できない上腹部痛で福島医大第二内科を受診し、初回にEUSで軽度膵炎に対応する異常所見を見た男性5例（飲酒歴あり，38～76歳），女性1例（飲酒なし，50歳）を対象とした。平均間隔16.2カ月でEUSを施行し，その変化を追跡した。

表1 大学病院，急性膵炎例の経過

・63例（受診時51.9±17.2歳），男性40例，女性23例	
・重症急性膵炎	6例
・慢性膵炎へ進展	2例（41,47歳，男性大酒家，急性発作繰り返す）
・胆道疾患	15例
・悪性疾患	6例

慢性膵炎確診例急性増悪例は除く，1985～1998年東北大学第三内科

表2 慢性膵炎初診69例の無痛例 —大垣市民病院—

	アルコール性45症例		非アルコール性24症例	
	有り	無し	有り	無し
膵炎の既往				
例数	8	37	9	15
受診時平均年齢	56.2		60.9	
男性：女性	34：3		13：2	
腹痛	有り	無し	有り	無し
	25	12	8	7
膵石灰化有り	92%		29%	
糖尿病合併有り	50%		29%	

(倫理面への配慮)

なお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，予後の解析については十分な説明と同意を得た。

C. 研究結果

1. 急性膵炎の経過

大垣市民病院の初診急性膵炎242例には，初診時点で慢性膵炎が7例3%含まれた。経過観察中にアルコール性急性膵炎の約36.5%は急性膵炎を再発した。さらに，これら急性膵炎再発症例の35.5%が最終的に慢性膵炎と診断された。なおアルコール性急性膵炎全症例でみると12.9%が慢性膵炎まで進展した。この出現頻度は急性膵炎の初診時の重症度とは必ずしも一致しなかった。他の成因の急性膵炎では極めて低頻度であった。

東北大学第三内科の急性膵炎63例の2例3.1%が慢性膵炎に進展した。2例はいずれも男性で大酒家，急性膵炎を繰り返す例であった（表1）。なお再発例からの頻度，アルコール性急性膵炎からの頻度は不明であった。

表3 慢性膵炎確定までの経過

	症状→確定	例数	比率 (%)	初診時年齢	腹痛なし	膵石灰化	インスリン治療 糖尿病
アルコール性							
(男性55例, 女性2例)	6カ月まで	14	24.6	46.9	3	8 (57.1%)	2
(初診時年齢46.2歳)	6~2カ月	9	15.8	43.7	1	5 (55.6%)	1
(疼痛無し6例, 10.5%)	1~5年	18	31.6	45.4	1	11 (61.1%)	1
	5年を超える	16	28	47.8	1	14 (87.5%)	7
特発性							
(男性25例, 女12例)	6カ月まで	22	59.5	55.5	8	12 (54.5%)	
(初診時年齢50.0歳)	6~12カ月	3	8.1	49	0	0	
(疼痛無し10例, 27.0%)	1~5年	3	8.1	35.7	0	2 (66.7%)	
	5年を超える	9	24.3	41.8	2	6 (66.7%)	3

表4 慢性膵炎早期を疑診した6例のEUSの膵所見の推移

	初回	EUSの所見		
		10~14カ月後	17カ月後	39カ月後
38; M	◎, ○, △	◎, ○		
71; M	◎, ○, △, ▲			◎, ▲
45; M	◎, ○, □, △	◎, ○, ▲		
51; M	◎, ○, ●, □, △	◎, ○, ●, □, △		
76; M	◎, ○, □	◎, ○, △		
50; F	◎, ○, ■		◎, ○, ■	

膵実質：◎Hyperechoic foci, ○Hyperechoic strands, ●Lobular out gland margin, □lobularity, ■Inhomogenous echo pattern

膵管：△Hyperechoic ductal margin, ▲Duct dilation
(福島医大第二内科例)

2. 慢性膵炎診断までの臨床症状発現からの期間と症状

一線病院のアルコール性例45例のうち、今回の受診の契機となった症状とは別にそれ以前から症状を呈していた例は8例17.8%であった。今回症状が初めて出現して受診した37例では腹痛が67.6%、糖尿病が52.4%、膵石灰化が56.8%みられた。しかし特発性の15症例は全例以前症状がなく初めての消化器科受診であり、腹痛が53.3%、糖尿病が26.7%、膵石灰化が33.3%にみられた。受診時腹痛を訴えない症例がアルコール性例で12例、非アルコール性例で7例存在した(表2)。

大学病院では受診5年以上前からの症状があった例はアルコール性例で28%、特発性で24.3%であり、症状が発現してから6カ月以内の受診例

はアルコール性例24.6%、特発性例59.5%であった。この6カ月以内に受診した例でもアルコール性例では膵石灰化57.1%、糖尿病14.2%、特発性例では54.5%と0%であった(表3)。

3. 早期慢性膵炎疑診例のEUS所見の経過

膵炎を臨床症状から疑診でき、EUS所見が早期の慢性膵炎を示唆した6例のEUS所見の経時的変化を表4に示した。所見としては膵実質の変化、Hyperechoic fociとHyperechoic strandsが全例で認められ、その消失は1例のみであった(図1)。平均間隔16.2カ月でEUSを施行したが、膵管の異常所見を1例に新しく認めたが、2例では消失しており、膵実質所見の明らかな変化はなかった。全症例の臨床像は悪化していなかった。入院するような膵炎発作がないこと、抗酸剤投与が行われたことが膵炎の進展がみられな

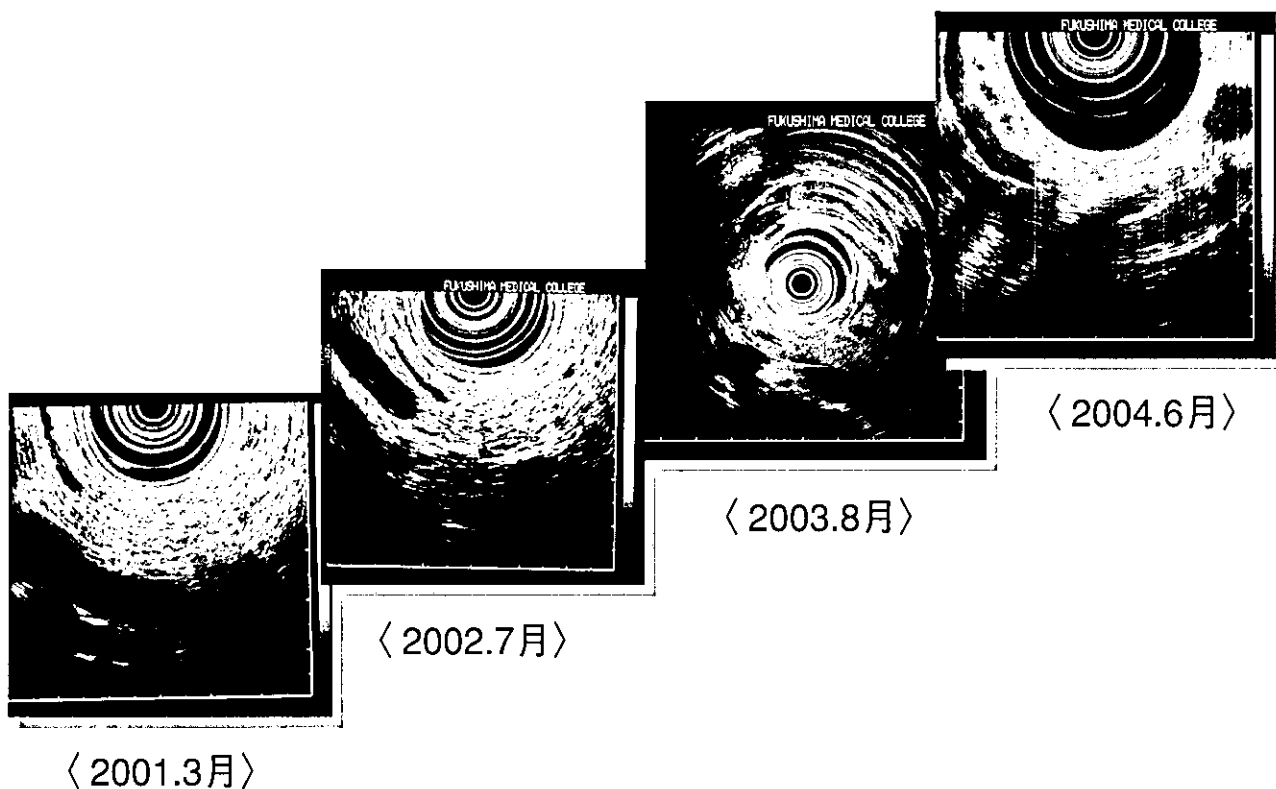


図1 慢性膵炎早期疑いEUS所見の変化
71歳男性，初診時，飲酒歴あり

かったことと関連する可能性が考えられた。

現在のEUSで早期慢性膵炎と疑診できる例は腹痛発作がなければ短期間では進展しない可能性が考えられた。

D. 考察

急性膵炎の一部の例は確実に慢性膵炎へと進展する。アルコール性急性膵炎例で急性膵炎発作を繰り返す例の約30%が慢性膵炎へ進展した成績が救急受診者の多い一線病院で示された。我が国の全国調査成績によれば1987年発病の重症急性膵炎の24%が慢性膵炎に進展した⁴⁾。一方紹介患者や非膵疾患に伴う急性膵炎が多い大学病院では2例，約3%が慢性膵炎に進展と低率であった。この2例は膵炎発作を繰り返したアルコール大量摂取者で男性であった。アルコール摂取者の男性で急性膵炎を繰り返したときは慢性膵炎の早期像である確率が高く，強力に治療し，膵炎発作再発および急性膵炎重症化を阻止すべきである。

慢性膵炎と診断した例で症状発現から医療機関受診までの経過を検討したところ，症状発現から受診までの期間が1年以内の短い例が多いこ

とが明らかとなった。一線病院の慢性膵炎の症例は症状発現と同時に受診している例が多く，アルコール性例でも以前から症状を保有した例は17.8%に過ぎなかった。非アルコール性例では全例初めての症状，膵炎として初めての受診であった。これに対して大学病院ではアルコール性例の28%は5年以上前から症状が認められた。しかし早期受診例も多く，症状発現後6カ月以内にアルコール性例24.6%，特発例59.5%が受診し，慢性膵炎と診断された。

全国集計によれば慢性膵炎症例の成因として急性膵炎の割合は2.5%と小さい⁵⁾。これは初回診察時から慢性膵炎を疑診，また再発することより初回膵炎発作も慢性膵炎の急性増悪と判定することが多いためと考えられる。しかし，necrosis-fibrosis sequence theoryの提案をみても，アルコール性膵炎では急性から慢性に連続的に移行する症例が決して稀でない^{6,7,8)}。アルコール性膵炎では再発したときは慢性膵炎早期例として対応し，再発を阻止すべきと考えられる。

非アルコール性の慢性膵炎，特に特発性症例では慢性膵炎と確診した時点で，受診までの期間が短い，膵石灰化や糖尿病が併発した。こ

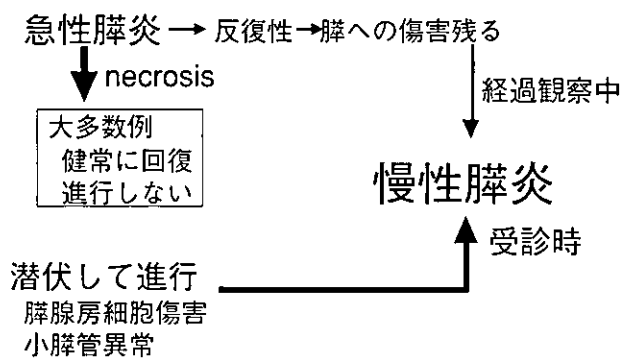


図2 慢性膵炎の成立過程は

これらの症例は症状に乏しく，早期発見，診断の難しさが示された．一方早期診断の問題点は現在の検査法が鋭敏でないことがあげられる．臨床上少量の膵組織破壊の把握は困難である．EUSの検討から膵実質所見が慢性膵炎の早期像を示すことが強く示唆された．少数例で前向きに膵実質の変化を中心に，EUSの所見から慢性膵炎早期例を疑う例で経過を追った．平均16ヶ月と短く，膵炎発作もない例であったが，膵実質と膵管系の新しい所見の出現は少なく，臨床像の悪化はなかった．今後症例を増加させ，膵炎発作を有する例を含む検討が必要である．

以上の成績から慢性膵炎成立までの過程は図2のように考えられる．アルコール性症例と特発性症例では経過が異なること，早期慢性膵炎の臨床像も違ったものと推測された．成因別に慢性膵炎の臨床診断基準を設定することが，多くの成因から様々な症例を含んでいる現在の慢性膵炎症候群を整理するため⁹⁾だけではなく早期診断のために必要であることが示唆された．さらに検査所見としてEUSの膵実質像の評価が必要と思われた．この他膵石灰化が慢性膵炎進行例でのみ観察されると限らないことから，微少なものを早期の慢性膵炎の所見とみなせる可能性があると考えられた．

E. 結語

慢性膵炎の早期臨床像は成因により異なる．アルコール大量摂取者で急性膵炎の繰り返す時は慢性膵炎早期として治療すべきである．一方非アルコール性慢性膵炎の早期については症状が乏しく，また罹病期間が短いと思われた．早期診断のための基準は石灰化以外の確実な症状

所見，特に膵炎発作，腹痛を加え，成因別とした診断基準が早期診断に結びつくと考えられた．

F. 参考文献

1. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会．慢性膵炎臨床診断基準（日本膵臓学会，1995年）．膵臓 1995; 10: xxii-xxvi.
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: 560-561.
3. 北川元二，成瀬達，石黒洋，早川哲夫：慢性膵炎の予後．膵臓 1999; 14: 74-79.
4. 加嶋敬，黒田嘉和，小川道雄．重症急性膵炎の長期予後に関する調査．厚生労働省特定疾患難治性膵疾患に関する調査研究班．平成12年度研究報告書 2000; 27-32.
5. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班．慢性膵炎全国集計調査報告．胆と膵 1987; 8: 359-387.
6. Kloppel G & Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. Pancreas 1993; 8: 659-670.
7. Ammann RW, Heitz PU, Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. Gastroenterology 1996; 111: 224-231.
8. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an Internal Workshop on chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 14: 215-221.
9. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682-707.

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

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

(2) 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（産業医科大学消化器・代謝内科）， 入澤篤志（福島県立医科大学内科学第二）
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）， 石幡良一（大原総合病院胃腸科）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）， 片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）， 桐山勢生（大垣市民病院消化器科）
澤武紀雄，大坪公士郎（金沢大学がん研究所腫瘍内科）
下瀬川徹，朝倉 徹（東北大学大学院消化器病態学）
須賀俊博，宮川宏之（札幌厚生病院）
税所宏光，山口武人（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）

【研究要旨】

慢性膵炎は進行と共に悪性疾患の併発，糖尿病，その慢性合併症により生活の質，予後が不良となる。現行の臨床診断基準では，非可逆性の病態を診断しており，治療が遅れることが指摘されている。現行の診断根拠となる検査法，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）の慢性膵炎早期診断に対する有用性を検討した。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た。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，The Minimal Standard Terminology (MST) in Gastrointestinal Endosonographyに準じたWallace TBの提案を基に異常所見の用語の標準化を行った。ERCP軽度変化例の検討から膵実質7所見，膵管系4所見，膵石灰化に関するもの3所見，計14所見を有用な所見とし，これらの標準画像を提示した。また少数例の慢性膵炎早期を疑診した例の経過観察では，急性膵炎再発を認めない例でありEUSの異常所見はほとんど変化しなかった。

A. 研究目的

慢性膵炎の予後は生存期間が短く明らかに悪い¹⁾。現行の臨床診断基準²⁾による慢性膵炎は，非可逆性の病態で確診され，治療開始が遅れている。また既存の検査法，その異常所見，臨床症状からは早い病期で慢性膵炎を診断することは困難と考えられる³⁾。

胆膵疾患の新しい検査手段として近年広く普及してきた超音波内視鏡検査（endoscopic ultrasonic sonography, EUS）を取り上げ，慢性膵炎早期診断に関連する膵の異常所見を決定し，その画像の呈示による標準化を試みた。このようなEUSの早期慢性膵炎診断への有用性の検討を目

的とした。

B. 研究方法

1. EUSの膵の観察については観察部位の表現，異常所見用語はThe Minimal Standard Terminology (MST) in Gastrointestinal Endosonography⁴⁾に準じ，以下の検討で有用と見られた所見について標準的な画像を集め，呈示した。
2. ERCPによる膵管像軽度変化例（早期慢性膵炎の1つの病型）におけるEUS所見

临床上に膵炎を疑い，ERCPとEUSを同時期に施行した症例を対象とした。ERCPでの膵管像はCambridge criteriaにより評価し⁵⁾，異常なし

表1 ERP「軽度」におけるEUS所見の有意性
—EUS各所見の出現頻度のERP正常例と軽度異常例の差からの検定—

EUS所見	ERPによる膵管所見 (Cambridge分類)			
	Normal (n=28)	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
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

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.

3. EUSで早期慢性膵炎を疑った症例の精査および追跡観察

これまでの検討から有用とされたEUS所見に基づき異常を認めた6症例の膵所見の経過を観察した.

(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. US所見の標準化

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がまとめた「超音波内視鏡による膵・胆道領域の標準的描出法」⁶⁾に準拠することが適当であると判断した.

2. EUSによる異常所見

現行の慢性膵炎臨床診断基準における体外腹部エコー検査による慢性膵炎の膵の異常所見を表わす用語はEUSに不十分であり, 具体的で共通に使用できる用語を設定した. Digestive EndoscopyのThe International Working Groupが提案したThe Minimal Standard Terminology (MST) in Gastrointestinal Endosonography, ver-

表2 EUSで観察される膵の所見

EUS features of CP
膵実質
Hyperechoic foci (高点状エコー)
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 (のう胞)
Atrophy (萎縮)
Inhomogenous echo pattern (不均一エコー)
膵管
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)
その他
Stone (膵石)
Calcification (石灰化)
斑状(粗大)高エコー (結石といえない高エコー, 無音鏡陰影無し)

sion 1.0,3を基本とすることし⁹⁾, 以下の結果を得た.

表1に示したが, 軽度変化の膵管像症例におけるEUSの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, 異常所見として有意差な点状エコーであった. これまで重要視されてきた膵管像, 腫瘤像のほかに, 実質の変化が重要であった.

膵のEUS観察所見については, 表2に示したように膵実質7所見, 膵管系4所見, 膵石灰化に関するもの3所見, 計14所見を有用な所見とし

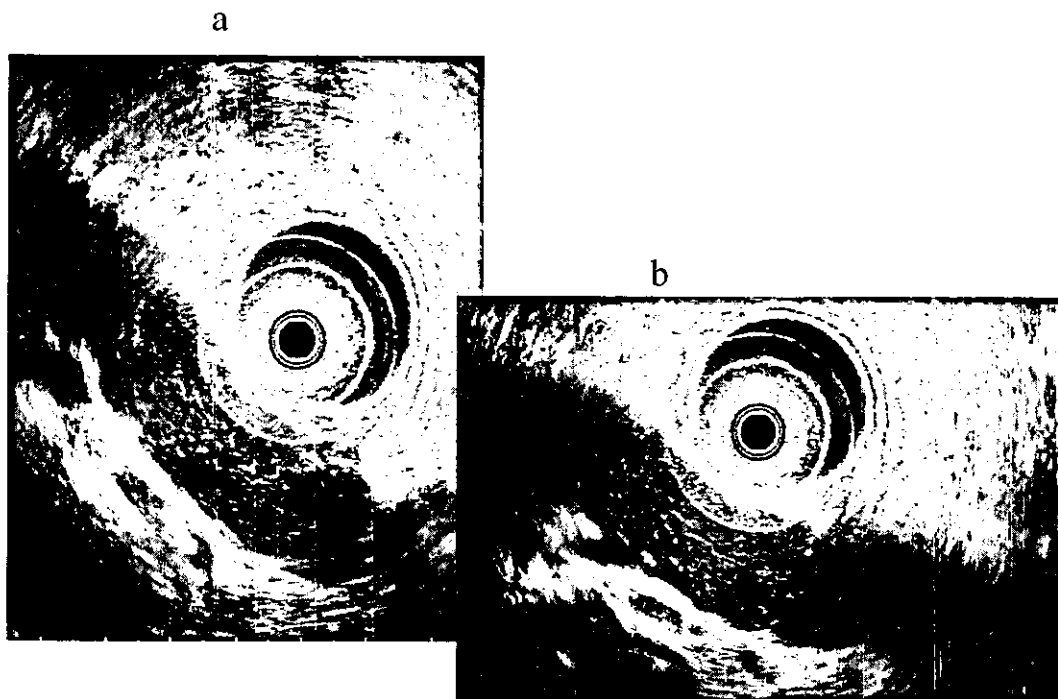


図1 点状高エコー, 56歳, 男性, アルコール性, 膵体尾部

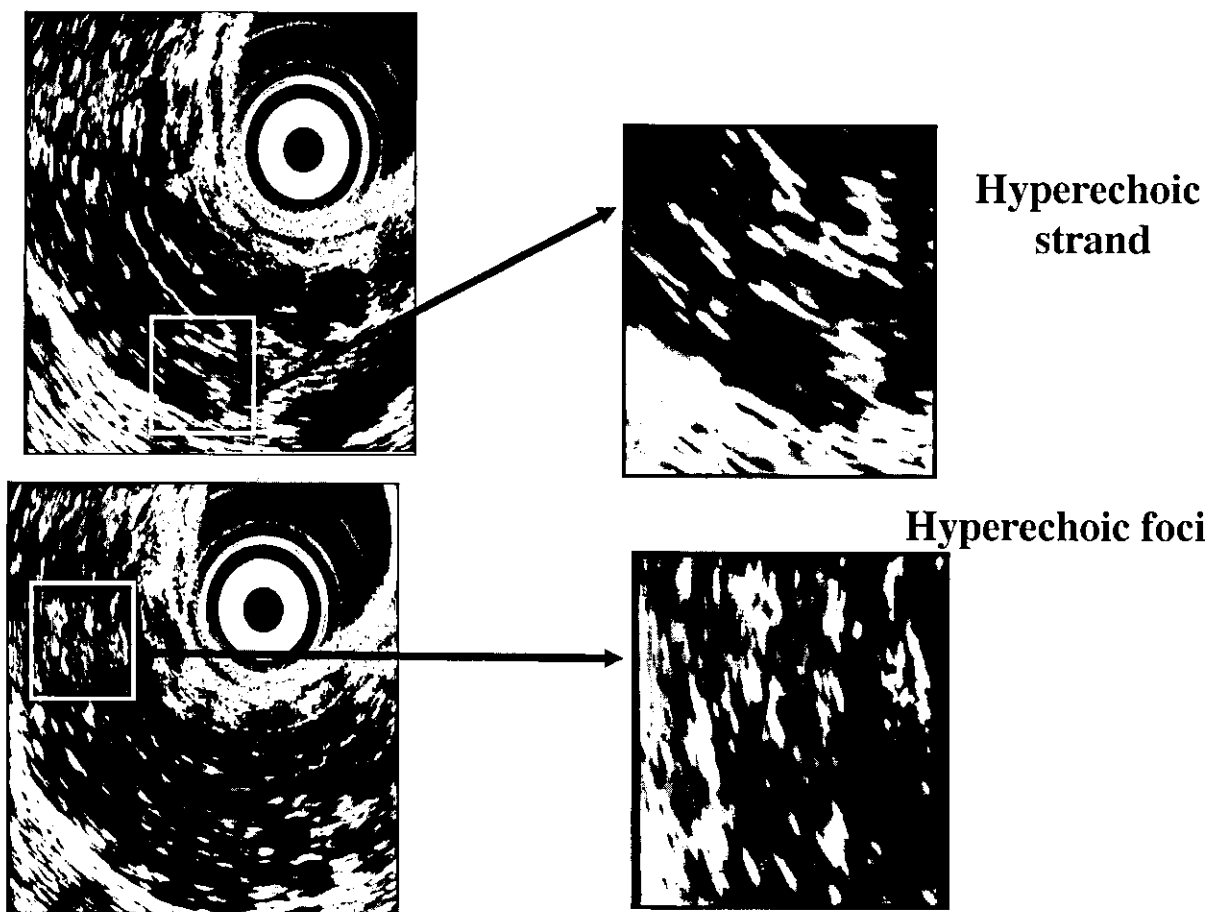


図2 点状高(不均一)エコーと索状高エコー, 56歳, 男性, アルコール性

た. またこれらの標準画像を提示した. とくに Hyperechoic foci (高点状エコー), 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)

は膵実質で見られる所見として重要であり, 複数の施設の画像を呈示した. また Inhomogenous echo pattern (不均一エコー) と日本でこれまで強調されてきた膵内の粗大高エコー (結石とい

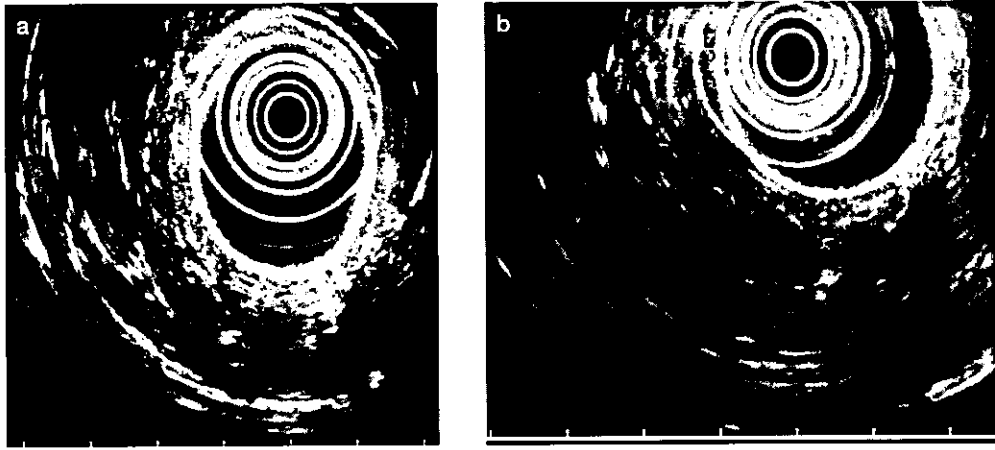


図3 索状高エコー

a : 56歳, 女性, 膵頭部, 特発性, b : 56歳, 男性, 膵体部, AL性

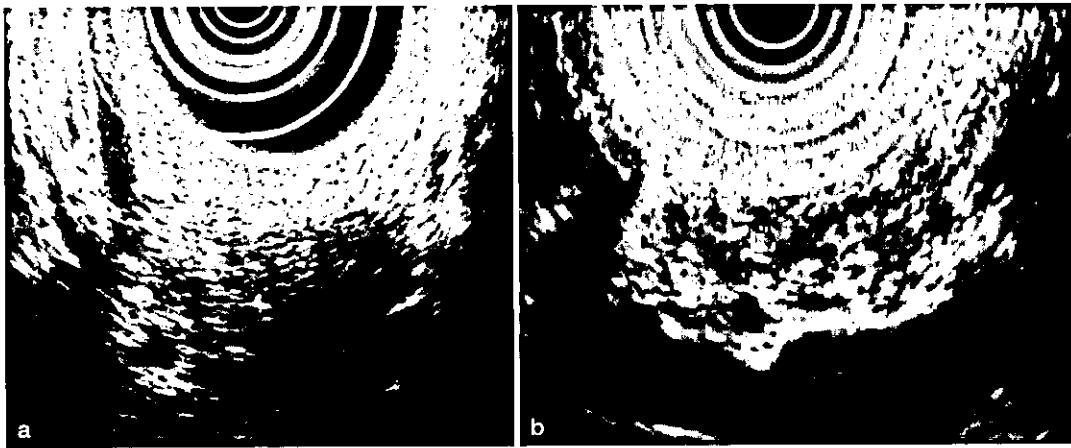


図4 点状高エコー

a : 56歳, 女性, 膵頭部, 特発性, b : 56歳, 男性, 膵体部, AL性

えない高エコー, 無音鏡陰影無し, 蛋白栓?) も取り上げた。

3. EUSで早期慢性膵炎を疑った症例の精査・追跡観察

EUS所見を重み付けしてスコア化しERPで規定したところ軽症慢性膵炎は82%の症例で診断された。また腹痛などがあり経口抗トリプシン剤が投与された6例では所見数の減少が見られた。

D. 考察

慢性膵炎の予後を改善するためには生活療法を含めて早期の治療が必要であり, 診断基準の見直しが必要である。そこでEUSの慢性膵炎の早期診断への関与を検討した。欧米での検討でも, Kahl⁷⁾ やWallace MB⁸⁾ はEUSの早期膵炎, 特に慢性膵炎診断への有用性を示しているが組織との対比はほとんどなされておらず, 診断根拠

としては確立されていない。EUSによる所見の用語については現行の慢性膵炎臨床診断基準における体外腹部エコー検査による慢性膵炎の膵の異常所見を表わす用語はEUSに不十分と考えられた。今回入澤らの検討ではERPによる膵管像軽度な変化例では膵実質異常所見が有用であることが改めて示唆された。そこでWallace TBの提案⁹⁾を参考として14所見を取り上げた。膵実質の異常所見, Hyperechoic foci (点状高エコー), Hyperechoic strand (索状高エコー), Lobularity (分葉状エコー) についてワーキンググループの複数の施設から提出された画像を図1~8に示した。これまでEUSでは膵実質観察が十分でなかったことより, 新しく知見が蓄積される期待がある。

膵組織所見との対比が困難と予想されることより, 特に早期と思われ慢性膵炎症例は既存の検査法では異常が指摘されないことが多く, 慢

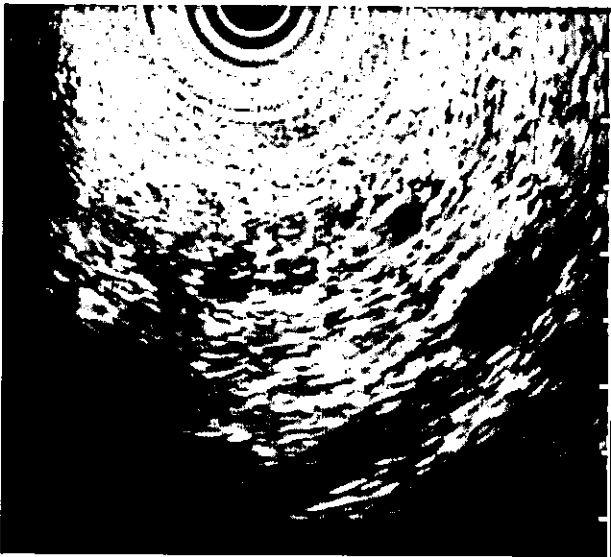


図5 分葉状エコー
52歳，男性，膵体尾部，AL性

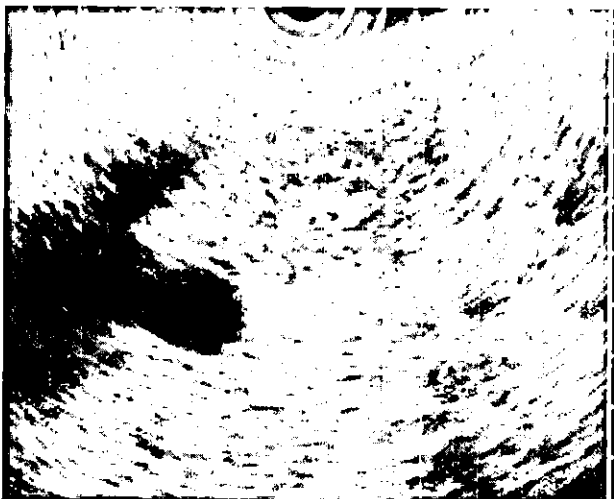


図6 点状高エコー
53歳，男性，アルコール性膵石症，膵頭部（十二指腸）

性膵炎と最終的に診断するためには臨床経過のみの評価となる。今回少数例を短期間経過観察したが、薬物療法を受けていたこと、急性膵炎様の腹痛発作がないこともあり大きな変化は認められなかった。今後長期追跡するための登録集計を準備することが望まれる。

現状では有用な成績が得られてきているが、EUSの慢性膵炎早期の診断能の評価は一定せず、更なる検討が必要である¹⁰⁾。

E. 結語

膵管像の軽度変化例でEUSによる膵実質での異常像が見られ、とくに点状高エコーが早期慢性膵炎の診断に有用な可能性が示された。また早期病変把握に有用と思われるEUSの異常所見

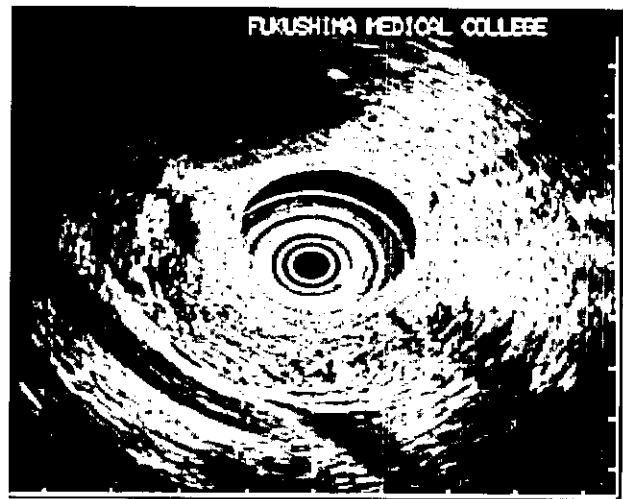


図7 点状高エコーと索状高エコー
38歳，男性，早期慢性膵炎疑診，飲酒家

14項目を規定した。これらのうち見解の統一が必要な膵実質の所見を画像として示した。さらにこれらの所見を呈する早期慢性膵炎を疑診できた例の経過を前向きに短期観察したが大きな変化は認めなかった。

F. 参考文献

1. 北川元二，成瀬達，石黒洋，ほか．慢性膵炎の子後．*膵臓* 1999; 14: 74-79.
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: 560-561.
3. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol* 2003; 38: 315-326.
4. Minimal Standard Terminology in Gastrointestinal Endosonography. *Dig Endosc* 1998; 10: 159-184.
5. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 756-759.
6. 消化器内視鏡学会．膵・胆道領域の標準的描出法に関する検討会．*超音波内視鏡による膵・胆道領域の標準的描出法2003.5*
7. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 507-511.
8. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, Chak A, Mallery S, Catalano MF, Wiersema MJ, Bhutani MS, Ciaccia D, Kochman ML, Gress FG, Van Velse A, Hoffman BJ. The reliability of EUS for the diag-

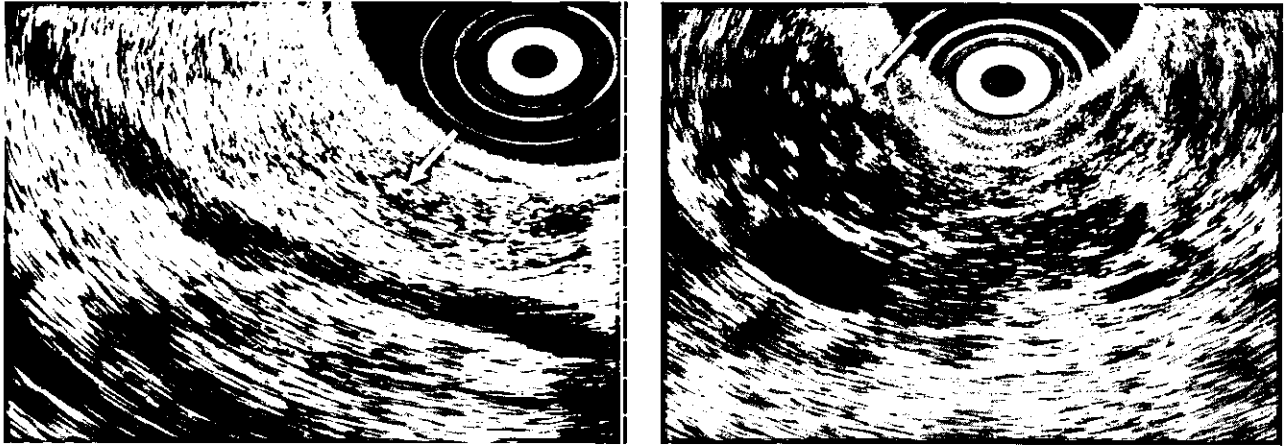


図8 点状高エコー，索状高エコーと斑状高エコー（矢印）

42歳，男性，アルコール

nosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 294-299.

9. Wallace MB, Hawes RH. Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2001; 23: 26-35.
10. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? *J Pancreas* (online) 2004; 5: 1-7.

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

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

アルコール性膵障害に対する新たな診断基準案および 「アルコール性膵症（alcoholic pancreatopathy）」妥当性の検討

研究報告者 永井秀雄 自治医科大学消化器一般外科学 教授

共同研究者

佐田尚宏（自治医科大学消化器一般外科学）、乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）
越智浩二（岡山大学大学院生体情報医学）、片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）
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・一般外科学）
小泉 勝（大原総合病院附属大原医療センター）、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）、杉山政則（杏林大学医学部外科学）
須田耕一（順天堂大学医学部病理学第一）、中村光男（弘前大学医学部病因・病態検査学）
成瀬 達（名古屋大学大学院病態修復内科学）、松野正紀（東北大学大学院消化器外科学）
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

医療機関で治療を受けるアルコール性慢性膵炎症例の大半は、すでに大量のアルコール摂取により病状が終末像として完成している。アルコール性膵障害全体を俯瞰すると、膵の変化が軽微な段階で発見し、治療的アプローチ（すなわち禁酒）を開始することが、臨床的、医療経済的観点からも必要である。このような現状をふまえて、昨年度「アルコール性膵障害」診断基準案を作成した。その中で、軽微な変化を表す臨床的カテゴリーとして「アルコール性膵症（alcoholic pancreatopathy）」の概念を提唱し、その診断基準案を作成したが、同概念に関しては賛否両論がある。今年度当診断基準案の妥当性の検証および臨床的有用性の評価に関して検討を加えた。

A. 研究目的

慢性膵炎の成因の過半数を占めるアルコール性膵炎は、他の成因による慢性膵炎とは異なり、患者自身がアルコール多飲・依存から離脱できないという personal problem が大きな問題として指摘される。現在の慢性膵炎診断基準により診断されるアルコール性慢性膵炎の大半は、すでにかんりのアルコール摂取がなされており、病状が終末像として完成されている。本人のアルコール依存および問題性格が病状形成に大きな役割を果たしていること、およびこのような個人的事情により多くの医療資源が消費されることを考慮すると、軽微な変化を示すごく早期の段階で、治療的アプローチ（すなわち断酒）を開始することがアルコール性膵障害治療には非常に重要と考えられる¹⁾。そのためには現在の診断基準による慢性膵炎確診、疑診よりも早期の

病状を定義し、軽度から重度、急性から慢性まですべての膵障害を一連のスペクトラムで定義することが必要と考えられる。そのため昨年度本研究班において、慢性膵炎確診、準確診に至らない軽微な変化を表す臨床的カテゴリーとして「アルコール性膵症（APP: alcoholic pancreatopathy）」の概念を提唱し、「アルコール性膵障害」診断基準案を作成した（表1）。アルコール性膵症の概念に関しては賛否両論あり、意見を整理するためにワーキンググループ内でアンケート調査を行った。

B. 研究方法

当班会議内に設立した「アルコール性慢性膵炎診断基準再検討ワーキンググループ」のメンバーを対象に、2004年12月アンケート調査を行った。アンケート内容は、表2に示す6項目で、

表1 「アルコール性膵障害」診断基準案

「アルコール性膵障害」はアルコールを原因として惹起される膵の異常をすべて包括する概念と定義し、下記の3疾患群より構成される。

1. アルコール性急性膵炎 (alcoholic acute pancreatitis: AAP)
2. アルコール性慢性膵炎 (alcoholic chronic pancreatitis: ACP)
3. アルコール性膵症 (alcoholic pancreatopathy: APP)

アルコール性急性膵炎は、飲酒家または大酒家で急性膵炎臨床診断基準(厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班1990)に合致し、アルコール以外の原因が否定されるものとする。アルコール性慢性膵炎は、飲酒家または大酒家で慢性膵炎臨床診断基準(日本膵臓学会2001)に合致し、アルコール以外の原因が否定されるものとする。この2つの疾患群に含まれず、現在の慢性膵炎診断例を含むアルコール多飲による膵異常を「アルコール性膵症」とする。その診断基準は以下の通りである。

継続的に飲酒している飲酒家または大酒家で

- (1) 急性膵炎の既往歴のあるもの。
- (2) 反復する腹痛発作のあるもの。
- (3) 血中P型アミラーゼもしくは血清リパーゼ値が高値を示すもの。
- (4) 画像診断・膵組織像においてアルコール多飲に起因すると考えられる軽微な変化が観察されるもの。

(1)～(4)のいずれかを示し、他疾患(胆石性膵炎、膵癌、胃十二指腸潰瘍など)が否定されるものを、「アルコール性膵症」とする。

(注1) この診断基準での飲酒基準は、1986年アルコール性肝障害の定義をそのまま使用し、

・飲酒家 (moderate drinker) —— 1日日本酒換算3合以上の飲酒を5年以上続けたもの (>AI 400*)

・大酒家 (heavy drinker) —— 1日日本酒換算5合以上の飲酒を10年以上続けたもの (>AI 1400*)

と定義する。

*アルコールインデックス (AI) = 1日飲酒アルコール量 (単位: g) × 飲酒年数 (単位: 年) (日本酒1合 = アルコール27gで換算)。

(注2) (4)の画像診断・膵組織像における基準は、慢性膵炎の診断基準・準診断基準は除く。

(注3) なお病理学的診断基準項目は、手術または剖検で得られた資料に対する診断の便に供するもので、臨床診断に必要な項目ではない。

郵送によりアンケート用紙を配布、回収後集計を行った。

本研究施行にあたり、患者情報・プライバシーの保護など、倫理面には最大限配慮した。

C. 研究結果

アンケートは13名に配布し、9名より回答を得た(回答率69.2%)。

1. アルコール性膵症の妥当性に関して

- | | |
|------------|----|
| ①妥当である | 5名 |
| ②どちらともいえない | 1名 |
| ③妥当ではない | 3名 |

妥当とする理由は、

- ・臨床的に明らかな膵障害像があり、慢性膵炎とも急性膵炎とも診断できない病態がある。現在の慢性膵炎診断基準では早期像を捉えていない。臨床的に疑診(準診断)は使用しにくい。

- ・アルコール性慢性膵炎の初期像を明確にできない現時点では、APPを定義することは妥当である。

- ・いきなり高度な膵石症に移行することは考えにくいので、何らかの初期像はあるはずである。

などが挙げられた。また妥当ではないとする理由は、

- ・「pathy」は原因不明、または病態のあまり明確でないものに使われるから。

- ・慢性膵炎疑診(準診断)群との差を見いだせない。現在の診断手技で特異的疾患として考えられない。

- ・飲酒量と慢性膵炎発症のリスクに強い相関関係がないと考えられる。慢性膵炎でもなく急性膵炎でもなくAPPと診断しうる特異的画像所見、病理所見は存在しないと考える。反復する腹痛発作を有する大酒家は膵変化の有無

表2 アンケート内容

1. 今回アルコール性膵障害の慢性膵炎よりも軽度な病態を表現する「アルコール性膵症 (alcoholic pancreatopathy: APP)」を定義したが、この病態が診断的entityとして成立するか。
2. アルコール性膵症の定義に関して、削除すべき項目、追加すべき項目はあるか。
3. アルコール性膵症として定義された病態は、従来の慢性膵炎（準確診・確診）への移行はあるか。ある場合、具体的な症例に関してご教示ください。
4. アルコール性膵症診断につながる、画像所見、病理所見としてはどのような所見があげられるか。
5. 飲酒基準の定義は妥当か。妥当でない場合、どのような定義が必要か。
6. その他、アルコール性膵障害全般に関しまして、ご意見あれば、ご教示ください。

にかかわらずAPPと診断される。などが挙げられた。また、どちらともいえないとする理由は、慢性膵炎準確診例との差が判然としないことが挙げられた。

2. アルコール性膵症の定義に関して追加点・削除点

削除に関しては、8名が記載なく、1名が「病理所見」の削除を主張した。追加に関しては、「画像・病理所見」のより詳細な記述（2名）および、「反復する腹痛発作」に大酒家IBDが含まれる（1名）ことに関する指摘があった。

3. 慢性膵炎（準確診・確診）への移行

- | | |
|-----------------|----|
| ①ある | 5名 |
| ②どちらともいえない、記載なし | 2名 |
| ③ない | 2名 |

あるとする5名のうち、3名に具体的な症例の記載があった。

4. アルコール性膵症診断の画像所見、病理所見 画像所見に関して

- ・内部エコーの不整、CT上表面不整など。
- ・ERCPでの限局した分枝の不整像。
- ・慢性膵炎準確診を満たさない異常所見すべて。
- ・主膵管、分枝膵管の軽度の拡張、口径不整、壁硬化像。

などが挙げられた。

病理所見に関しては、

- ・慢性膵炎診断基準を満たさず、加齢変化を除いた異常所見。
- ・膵小葉の軽い線維化（2名）。

が挙げられた。

5. 飲酒基準の定義

- | | |
|--------|----|
| ①妥当である | 8名 |
| ②検討が必要 | 1名 |

アルコールインデックスを使用すると1日量、頻度が消えてしまう。毎日でない飲酒家の取り扱い、大酒家でも飲酒家でもない症例を何と呼ぶかなど、検討が必要との意見があった。

6. その他

その他の意見として、

- ・現在班会議で並行的に進めている「慢性膵炎の初期病変・病態」の結果をふまえて暫定的にAPPを定義するのがよいか。
 - ・慢性膵炎診断基準（確診、準確診）に変更がない限り、APPのentityは学問的、臨床的、社会的にもぜったいに必要。今後変化する可能性はあるが、現時点では十分な内容である。
 - ・膵組織像からみると、アルコール多飲者、アルコール性肝硬変でみられる小葉内線維化を「膵線維症」と定義したい。この変化はアルコール性だけでなく、他の原因でも起こりうる。
 - ・大酒家の膵画像、膵組織像に関して十分にデータの蓄積がなく、疾患概念として確立するには、特に病理像と臨床像・画像との十分な対比が必要。
 - ・診断基準の「目的」と「その補遺」を十分に作成すること。慢性膵炎準確診例との明確な区別をすること。治療法に関しては、断酒だけでは不十分で、具体的に明示する必要がある。
- などの意見が寄せられた。

D. 考察

今回アルコール性膵障害の初期段階を表す「アルコール性膵症 (APP)」, およびアルコール性膵障害の診断基準案の妥当性を検討した。

APPが疾患単位として妥当かという根本的な設問に関して、研究者間でも意見の相違がみられた。妥当とする意見は、現在の診断基準では定義し得ない軽症、移行症的な病態が存在することを前提に、その新たな定義の必要性を理由として挙げている。それに対し、妥当でないとする理由は、軽症例・移行例自体が存在しないとする意見、現在の診断法では画像・病理所見を区別し得ないとする意見、「pathy」という用語に対する反対意見等があげられた。APPの慢性膵炎確診例・準確診例への移行に関しても、APPの概念が妥当とする研究者は移行があると考え、妥当でないとする研究者は移行がないと考えていた。

現在、明らかではないAPPの画像所見・病理所見に関しては、慢性膵炎診断基準や加齢変化を除外したすべての所見とする包括的な意見があった。具体的には画像所見として、内部エコーの不整、CT上表面不整、ERCPでの限局した分枝の不整像などが挙げられ、病理所見としては小葉内線維化が挙げられた。病理所見に関しては、診断基準から削除するとする意見もみられた。

飲酒基準に関しては、概ね妥当とする意見であったが、より具体的な取り扱いに関して再検討の必要性も指摘された。

今回のアンケート調査で、APP概念に関しては、現状で欠落している病態を定義する必要性を強く主張する意見から、その存在自体を否定する意見まで、研究者間でかなりの意見の相違があった。しかしAPP概念が必要であるとする意見が過半数を占めており、少なからぬ研究者が該当する症例を経験していることから、その必要性は強調されるべきであろう。現在、本研究班内で検討が進められている「慢性膵炎の初期病変・病態」の結果および今回のアンケート調査結果をふまえ、新たな疾患概念として定義することが妥当であると考えられた。APPの画像所見・病理所見に関しては、さらなる症例の蓄積、慢性膵炎の経時的变化の詳細な検討のうえ、改めて定義を検討する必要がある。

E. 結語

アルコール性膵症（APP）の疾患概念は必要であり、今後さらなる検討のうえ、詳細に定義をする必要があると考えられた。

F. 参考文献

1. 丸山勝也. 慢性膵炎患者の断酒指導. 消化器病セミナー90, へるす出版, 東京, 2003; 119-128.

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

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

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 国立病院機構久里浜アルコール症センター 院長

共同研究者

大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）， 成瀬 達（名古屋大学大学院病態修復内科学）
広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）， 西森 功（高知大学医学部消化器病態学）
税所宏光（千葉大学大学院腫瘍内科学）， 澤武紀雄（金沢大学がん研究所腫瘍内科）
丹藤雄介（弘前大学医学部第三内科学）， 中村光男（弘前大学医学部病因・病態検査学）
川 茂幸（信州大学医学部内科学第二）

【研究要旨】

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、アルコール性慢性膵炎53検体、非アルコール性慢性膵炎13検体、アルコール依存症54検体、健常者42検体の収集を行い、glutathione S-transferase M1（GSTM1）、glutathione S-transferase theta 1（GSTT1）、NADPH-quinone oxidoreductase 1（NQO1）、N-acetyl transferase（NAT）、高TG血症に関係する遺伝子であるLipoprotein lipase（LPL）、遺伝性膵炎に関係する遺伝子であるcationic trypsinogen（PRSS1）、pancreatic secretory trypsin inhibitor（PSTI）、CFTRなどの8種類の遺伝子変異・亜型について検索したがアルコール性慢性膵炎に特異的な遺伝子は特定できなかった。

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、その致死率も20%にのぼ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1日エタノール80gおよび10年以上の飲酒歴をもつ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。そこで大量飲酒が明らかであるアルコール依存症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・亜型について解析する。

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}、glu-

tathione 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種類の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）

研究計画書に書かれているように、試料など提供者に対し危険はなく、遺伝性膵炎素因を有することが確定した場合には遺伝子カウンセリングにより援助、支援を行うこととし、インフォームドコンセントも資料を揃え充分に行うこととした。検体の確保については、個々の班構成員の施設における倫理委員会において承認をとり、また遺伝子検索を行う施設においても倫理委員会の承認を得た。

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

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ごとくである。アンケート調査票を送付した対象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 ± 1,195 kg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 ± 1,225 kgと，アルコール性膵炎例の1,352 ± 1,144 kg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介類が多く，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

アルコール性慢性膵炎の原因遺伝子の解析に関しては，アルコール性慢性膵炎53検体（膵石例：40検体），非アルコール性慢性膵炎13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。遺伝子解析については細胞毒性物質を無害化する第二相解毒酵素の遺伝子である glu-

tathione S-transferase M1 (GSTM1), glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1), NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1), NRH-quinone oxidoreductase 2 (NQO2), N-acetyl transferase (NAT), 高TG血症に関係する遺伝子である Lipoprotein lipase (LPL), アポリポ蛋白C-II (アポC-II), 遺伝性膵炎に関係する遺伝子である cationic trypsinogen (PRSS1), pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI), CFTRなどのうちNQO2, アポC-IIを残してすべて測定を終了した。しかし, アルコール性慢性膵炎にみられる特異的な遺伝子変異・亜型はみられなかった。

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症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明らか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。また内容として魚介類が多く, 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, 非アルコール性慢性膵炎の検体が13例と少なく, アルコール性膵炎との比較ができなかったが, アルコール依存症あるいは健常者との比較ではアルコール性慢性膵炎に特異的な遺伝子変異・亜型は認められず, 今後の新たな遺伝子の検索が必要と思われた。

E. 結語

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, アルコール性慢性膵炎53検体, 非アルコール性慢性膵炎13検体, アルコール依存症54検体, 健常者42検体の収集を行い, glutathione S-transferase M1 (GSTM1), glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1), NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1), N-acetyl transferase (NAT), 高TG血症に関係する遺伝子である Lipoprotein lipase (LPL), 遺伝性膵炎に関係する遺伝子である cationic trypsinogen (PRSS1), pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI), CFTRなどの8種類の遺伝子亜型について検索した

がアルコール性慢性膵炎に特異的な遺伝子は特定できなかった。

F. 参考文献

1. 林櫻松, 玉腰暁子, 大野良之, 他: 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; 81-85.
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: 305-312.
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: 348-351.
4. Chen C, Liu Q, Pui C, 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: 1701-1707.
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. *BBRC* 2001; 288: 887-892.
6. Vatsis KP, Martell KJ, Weber WW: Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 6333-6337.
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: 22-25.
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: 438-445.
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: 141-145.
11. Witt H, Luck W, Hennies HC, Cla β en M, Kage A,

La β 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: 213-216.

12. Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Fujiki K, Hayakawa T. Cystic fibrosis and related disease of the pancreas. *Ballire's Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2002; 16: 511-526.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura Y, Kobayashi Y, Ishikawa A, Maruyama K, Higuchi S: Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. *J Gastroenterol* 2004; 39: 879-887.

2. 学会発表

- 1) 丸山勝也, 高橋久雄, 横山頭, 水上健. 大量飲酒者におけるアルコール性膵炎の発症頻度. 第39回日本アルコール・薬物医学会総会, 八王子, 2004年9月
- 2) Nakamura Y, Higuchi S, Maruyama K. Pancreatic volume by multi-slice helical CT related to clinical measures of pancreatic function. DDW2004, May, 2004

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

遺伝子異常に起因する膵炎の診断体系の確立と診療指針の作成

研究報告者 広田昌彦 熊本大学大学院消化器外科学 講師

共同研究者

西森 功（高知大学医学部消化器病態学）

中村政明，安東由喜雄（熊本大学大学院消化器外科学）

大村谷昌樹，橋本大輔（熊本大学大学院消化器外科学，熊本大学発生医学研究センター）

山村研一（熊本大学発生医学研究センター）

大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

「遺伝子異常に起因する膵炎」の診断体系を確立し，診療指針を作成した。また，その発症機構を解析するために遺伝子改変マウスの作成・解析を行った。CT/PRSSI 遺伝子に加えて PSTI/SPINK1 遺伝子の変異も膵炎の発症に関与するものと考えられる。遺伝子異常に起因する膵炎では，膵炎に対する一般的な診療内容に加えて，1) 遺伝カウンセリングと，2) 膵癌の発生，について，特に留意して診療を行う必要がある。

A. 研究目的

膵炎（急性膵炎および慢性膵炎）の原因の第一はアルコール過飲とされるが，アルコールに対する個々人の感受性の違いもあり，その病態は不明な点が多い。また，原因の特定できない，いわゆる特発性の膵炎も多く認められる。一方，膵炎患者が家系内に集積する家族性および遺伝性膵炎については疾患遺伝子の研究が進められ，次第に原因遺伝子の特定と遺伝子異常が明らかになりつつある。膵炎発症に関与する遺伝子の解析は，若年発症性，家族性，および遺伝性膵炎の病態を解明し，将来の新しい治療方法の開発に寄与するばかりでなく，急性膵炎，慢性膵炎を問わず膵炎全般の病態解明に役立つと考えられる。本研究では，1) 膵炎発症に関与する遺伝子の解析系を確立し，解析の結果から診療指針の作成を行うこと，および，2) 遺伝子改変マウスを用いて当該遺伝子変異の膵炎発症における意義を検討すること，を目的とした。

B. 研究方法

1. 膵炎発症に関与する遺伝子の解析

膵炎発症の家系内集積がある患者（家族性膵

炎），および，若年発症の膵炎患者を解析対象とした。解析希望のある場合，当該施設でインフォームドコンセントを得ていただいた上で，血液 10 mL を EDTA 入り真空採血管を用いて採血し，それを熊本大学宛に送っていただくと，DNA を抽出し遺伝子解析を行うシステムとした。

2. 遺伝子改変マウスを用いた遺伝子変異の膵炎発症における意義の検討

PSTI/SPINK1 遺伝子（マウスでは *Spink3* 遺伝子）のノックアウトマウスを作成し，PSTI/SPINK1 遺伝子変異の膵炎発症への意義を検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子変異の解析は，熊本大学大学院医学薬学研究部等倫理委員会の認可を得，また患者のインフォームドコンセントを得た上で行った。また，ノックアウトマウスの作成，および同マウスを使用した実験は，組換え DNA 実験計画書，および動物実験計画書を提出し，承認を得た上で，NIH animal care guideline およびヘルシンキ宣言に則って行った。