

2. 慢性膵炎

- 1) 発症機序と診断基準
- 2) 合併症と治療の実態

慢性膵炎診断基準の再検討—早期慢性膵炎は—

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
大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

共同研究者

伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）、乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）
入澤篤志、佐藤 愛（福島県立医科大学第二内科）、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）
須賀俊博、宮川宏之（札幌厚生病院）、中村光男（弘前大学医学部病因・病態検査学）

【研究要旨】

現行の診断基準で確診される慢性膵炎は、生存期間が短く、悪性腫瘍、特に膵癌の合併が多く、難治性の疾患である。慢性膵炎を早期に診断し治療を開始するためには診断基準の見直しが必要である。本研究は慢性膵炎の早期の臨床像を明らかとすることを目的とした。①アルコール性急性膵炎、特に急性膵炎再発例では急性膵炎からの慢性膵炎への進展が多く認められた。②慢性膵炎と確診される以前から腹部症状を示した例がアルコール性では多かったが、特発性では受診前6カ月以内の症状発現が主であった。慢性膵炎診断時の膵石灰化はアルコール性56.8%、特発性33.3%であった。早期から膵炎として疑っていた症例の多くは腹痛を繰り返す大量の飲酒を続ける男性であった。このようにアルコール性と特発性では臨床経過が異なっており、早期慢性膵炎の臨床像も違ったものと推測され、石灰化以外の確実な症状や所見、さらには成因を加味した診断基準が慢性膵炎の早期診断に結びつくと考えられた。③内視鏡超音波検査(EUS)の慢性膵炎の早期診断への関与を検討した。明らかな原因を同定できない上腹部痛を訴えた症例におけるEUS検査での慢性膵炎早期像に一致する異常所見は経過観察中に回復する可能性が示唆された。

A. 研究目的

難治性である慢性膵炎の概念はこれまで非可逆的な形態変化を伴った炎症性病態の持続とされ、これに沿った診断基準がまとめられてきた^{1,2)}。現在この診断基準に対しては「成因に関係なく慢性膵炎の終末期を診断しているだけであり、悪性疾患の併発など予後の悪い慢性膵炎の回復、進展阻止に貢献していない」という批判が強く出されている^{3,4)}。

そこで、本研究では慢性膵炎早期像の解明と早期慢性膵炎診断方法の確立を目指して、①慢性膵炎と確定診断できるまでの経過を追えた症例を解析して早期診断の契機となる臨床症状と徴候、検査所見の検討と、②内視鏡超音波検査(endoscopic ultrasonography; EUS)を早期慢性膵炎の新しい検査法として取り上げ有用性を検討した。さらに、EUSを慢性膵炎診断基準に用いるために所見の整理などの基礎的な検討と、前

向き研究でその評価を試みた。

B. 研究方法

急性膵炎で受診し、経過観察中に慢性膵炎に進展した症例から慢性膵炎の早期像を解析した。また、慢性膵炎と確定診断した症例の確定診断以前の自覚症状、特に膵炎に関する症状や検査所見から、慢性膵炎の早期診断の可能性を探った。

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般病院の初診で診療した急性膵炎258例と紹介患者が多い大病院(東北大学第三内科)で急性膵炎と診断された63例の経過を観察した。

2. 慢性膵炎と確定診断した症例の受診前の期間と病態

一般病院でアルコール性慢性膵炎と確定診断された45例(男性34例、受診時56.2歳)と非ア

表1 症状出現から慢性膵炎確定診断までの経過

| | 症状出現から確定 までの期間 | 症例数 (%) | 初診時 平均年齢(歳) | 腹痛なし 症例数(%) | 膵石灰化 症例数(%) | 糖尿病 症例数(%) |
|--------|-------------------|------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| アルコール性 | < 6カ月 | 14 (24.6) | 46.9 | 3 (21.4) | 8 (57.1) | 2 (14.3) |
| | 6~12カ月 | 9 (15.8) | 46.7 | 1 (11.1) | 5 (55.6) | 1 (11.1) |
| | 1~5年 | 18 (31.6) | 45.4 | 1 (5.6) | 11 (61.1) | 1 (5.6) |
| | > 5年 | 16 (28.0) | 47.8 | 1 (6.3) | 14 (87.5) | 7 (43.78) |
| 合計 | | 57 (100) | 46.2 | 6 (10.5) | 38 (66.7) | 11 (19.3) |
| 特発性 | < 6カ月 | 22 (59.5) | 55.5 | 8 (36.4) | 12 (54.5) | 0 |
| | 6~12カ月 | 3 (8.1) | 49.0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1~5年 | 3 (8.1) | 35.7 | 0 | 2 (66.7) | 0 |
| | > 5年 | 9 (24.3) | 41.8 | 2 (22.2) | 6 (66.7) | 3 (33.3) |
| 合計 | | 37 (100) | 50.0 | 10 (27.0) | 20 (54.1) | 3 (33.3) |

(東北大学第三内科 1990~1998)

アルコール性慢性膵炎例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)のアルコール性慢性膵炎と確定診断された57例(男性55例, 受診時46.2歳), 非アルコール性慢性膵炎37例(男性25例, 受診時50.0歳)の症例を対象に受診前の期間と病態を検討した。

3. EUSで膵に軽度の変化を伴う症例の前向き検討

上腹部痛を訴え福島県立医科大学第二内科を受診した症例で, 明らかな原因を同定できなかったが初回EUS検査時で早期の慢性膵炎像⁹⁾を認めた7例(男性:女性=5:2, 初診時平均年齢53.7歳±12.9)を対象とし, 前向きに経過観察した。EUSはOlympus社製のUM 200(7.5 MHz), UM 230(7.5 MHz), UM 2000(5~12 MHz)のいずれかを使用し, 2回以上適宜EUSを施行して1~4年間経過観察した。

(倫理面への配慮)

患者のプライバシー保護のためイニシアル, 年齢, 男女別で患者を同定した。診療, 予後の解析については十分な説明を行い同意を得た。

C. 研究結果

1. 急性膵炎の経過と慢性膵炎の発症

一般病院を受診した急性膵炎症258例においては, アルコール性急性膵炎例と再発性急性膵炎例において慢性膵炎への進展がみられた。アルコール性急性膵炎の12.9%が最終的に慢性膵炎と診断された。またアルコール性急性膵炎の36.5%で急性膵炎が再発し, そのうち35.5%が慢

性膵炎へ進展した。東北大学第三内科のアルコール性急性膵炎63例中2例(3.2%)が慢性膵炎にまで進展したことが確認されたが, いずれも男性のアルコール大量常飲者で急性膵炎を繰り返す症例であった。

2. 慢性膵炎確定以前の臨床徴候

一般病院を受診し, 初診時に慢性膵炎と診断されたアルコール性慢性膵炎45例中8例(17.8%)で, 受診以前から膵炎症状が認められていた。無症状で経過し, 症状が出現して初めて受診した37例(82.2%)(男性34例, 平均年齢56.2歳)では, 腹痛が67.6%, 糖尿病が52.4%, 膵石灰化が56.8%に認められた。一方, 特発性慢性膵炎の24例中15例(62.5%)(男性13例, 平均年齢60.9歳)は無症状で経過しており, 診断時においても腹痛は53.3%, 糖尿病は26.7%で, アルコール性慢性膵炎より頻度が低かったが, 膵石灰化は56.8%でアルコール性慢性膵炎とほぼ同じ頻度であった。

大学病院で慢性膵炎と確定された94例で見ると, 症状出現から半年以内に慢性膵炎と確定されたのはアルコール性慢性膵炎では24.6%(14/57例)であったのに対し, 特発性慢性膵炎では59.5%(22/37例)と高頻度であった(表1)。しかし, これらの症例のうち疼痛を認めない症例が特発性慢性膵炎では36.4%もあり, アルコール性慢性膵炎より多かった(21.4%)。石灰化の頻度に両群間で差がなかった。逆に5年以上前から症状があった症例がアルコール性で28%, 特発性が24.3%といずれも4分の1を占め, 石灰化が

表2 慢性膵炎早期疑い例のEUS所見数の変動

| 症例 | 初診時年齢 (歳) | 性別 | 飲酒 | 経過観察期間 (月) | EUS異常所見数* | | | |
|----|--------------|----|----|---------------|-----------|-----|-----|-----|
| | | | | | 初回EUS | 2回目 | 3回目 | 4回目 |
| 1 | 38 | 男性 | あり | 14 | 3 | 3 | 2 | nd |
| 2 | 73 | 男性 | あり | 46 | 4 | 3 | 3 | 2 |
| 3 | 45 | 男性 | あり | 12 | 4 | 3 | 4 | nd |
| 4 | 51 | 男性 | あり | 15 | 5 | 5 | nd | nd |
| 5 | 72 | 男性 | あり | 25 | 3 | 3 | 3 | nd |
| 6 | 50 | 女性 | なし | 24 | 3 | 3 | nd | nd |
| 7 | 49 | 女性 | あり | 12 | 5 | 5 | nd | nd |

明らかな原因を同定できない上腹部痛を訴えた症例におけるEUS検査での慢性膵炎早期像に一致する異常所見の経過観察中における変化。

*異常所見数 3~4；軽症慢性膵炎，5~6；中等症慢性膵炎，7~9；重症慢性膵炎

アルコール性が87.5%，特発性が66.7%，腹痛なしが6%，22.2%であった。

3. EUSによる前向き研究

上腹部痛を訴えて受診した症例で，明らかな原因を同定できなかったが初回EUS検査で早期の慢性膵炎像を認めた7例を前向きに経過観察したところ，EUS所見が変化した症例と全く変化しなかった症例があった(表2)．EUSの異常所見としてはhyperechoic foci, hyperechoic strandsが全例で認められ，これらの所見は経過観察期間中ほとんど消失しなかった(図1, 2)．7例中EUS所見の改善が2例に認められたが，1例では異常所見数が変動し，4例では変化しなかった．EUSの異常所見が変動した1例を除き，他の6例では全例メシル酸カモスタットが投与されていた．しかし経過観察期間が短いこともあり，明らかな悪化例や進行例は出現しなかった。

D. 考察

本研究では，以下のような慢性膵炎の早期診断の一助となる結果を明らかとした。

1. これまで慢性膵炎全体の中に占める急性膵炎の割合は1.1~2.5%と低いとされているが^{6,7)}，成因がアルコールの過飲による症例では，臨床上に急性膵炎を繰り返す急性再発性膵炎と診断されていることが多いと考えられる．今回の研究結果から，アルコール性急性膵炎再発例の約30%が慢性膵炎へと進展していくことが明らかとなった．すでに報告されているように^{8~10)}，膵炎発作を繰り返す症例では急激に進行し，数年で膵石灰化の出現がみられた．しかし，これら

の症例においても最初の段階ですでに慢性膵炎に近い組織学的所見が得られたとの報告もあるが¹¹⁾，患者側の素因や膵傷害の程度に関しては十分な検索がなされていない。

今回の研究の結果から，慢性膵炎の早期像には2つの型があることが明らかになった(図3)．第1の型は，急性膵炎例が慢性膵炎例へ進行するものである．特にアルコール過飲によるもので，初めはアルコール性急性膵炎として診断されるが，急性膵炎発作を繰り返して膵傷害が進行して，慢性膵炎として診断されるようになる．このような型では，膵炎発症後の膵石灰化が短時間で出現し，一般の炎症の終末像としての石灰化像とは異なるものである．急性膵炎714例の13~18年後の転帰を調べたところ，急性膵炎の再発率は中等症で23.1%であったのに対し，重症例では16.7%で，慢性膵炎確診例への進展頻度もそれぞれ14.9%と14.8%であり，初回急性膵炎の重症度と慢性膵炎への進展度は関連が認められなかった¹²⁾．しかし，アルコール性では急性膵炎の再発が32.4%にも認められ，慢性膵炎確診例への移行も26.0%に達している．一方，特発性急性膵炎症例では，再発率は17.9%で，慢性膵炎への進展率は13.0%であり，アルコール性の約1/2の頻度である．このことは急性膵炎から慢性膵炎への進展には，膵の傷害の程度よりも急性膵炎の成因が大きく関与していることを示している．

第2の型は，膵炎に結びつく症状がなく，無症状で膵の傷害が進行し，症状発現から確診までの期間が短く，成因が特定できない特発性慢性

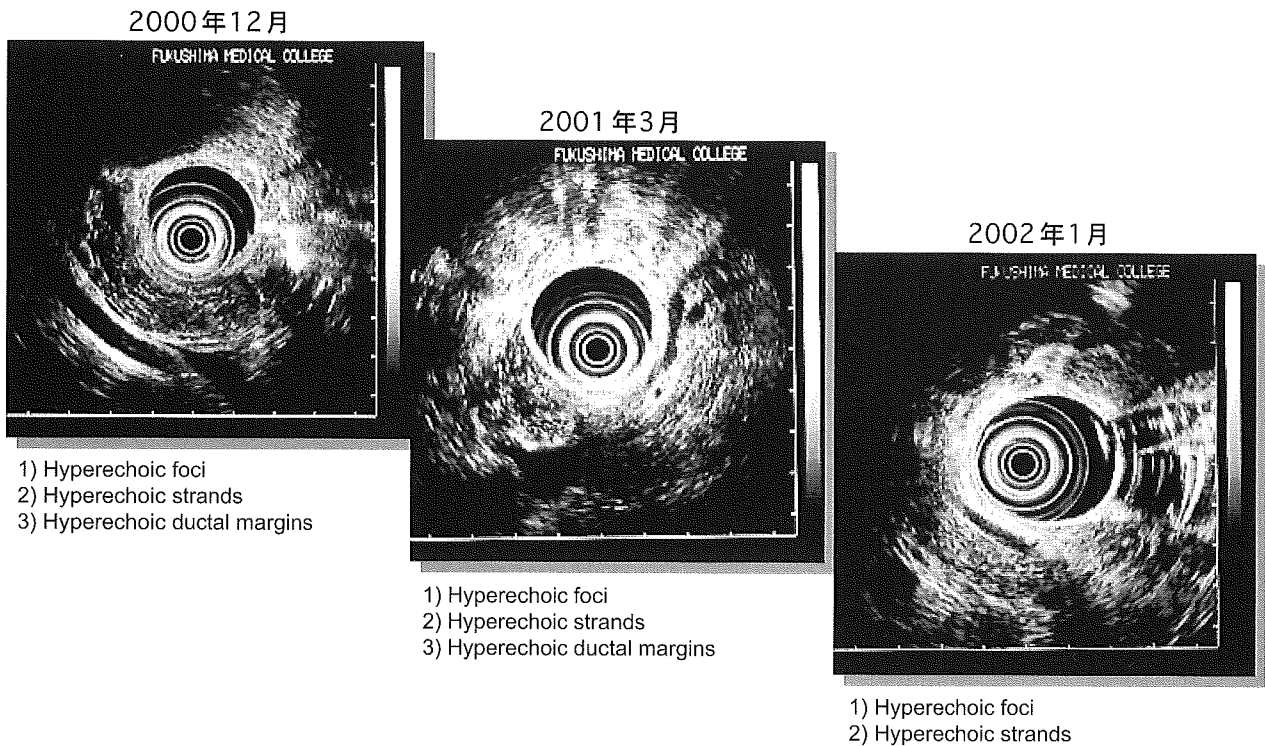


図1 症例1: 38歳男性, EUS所見改善例

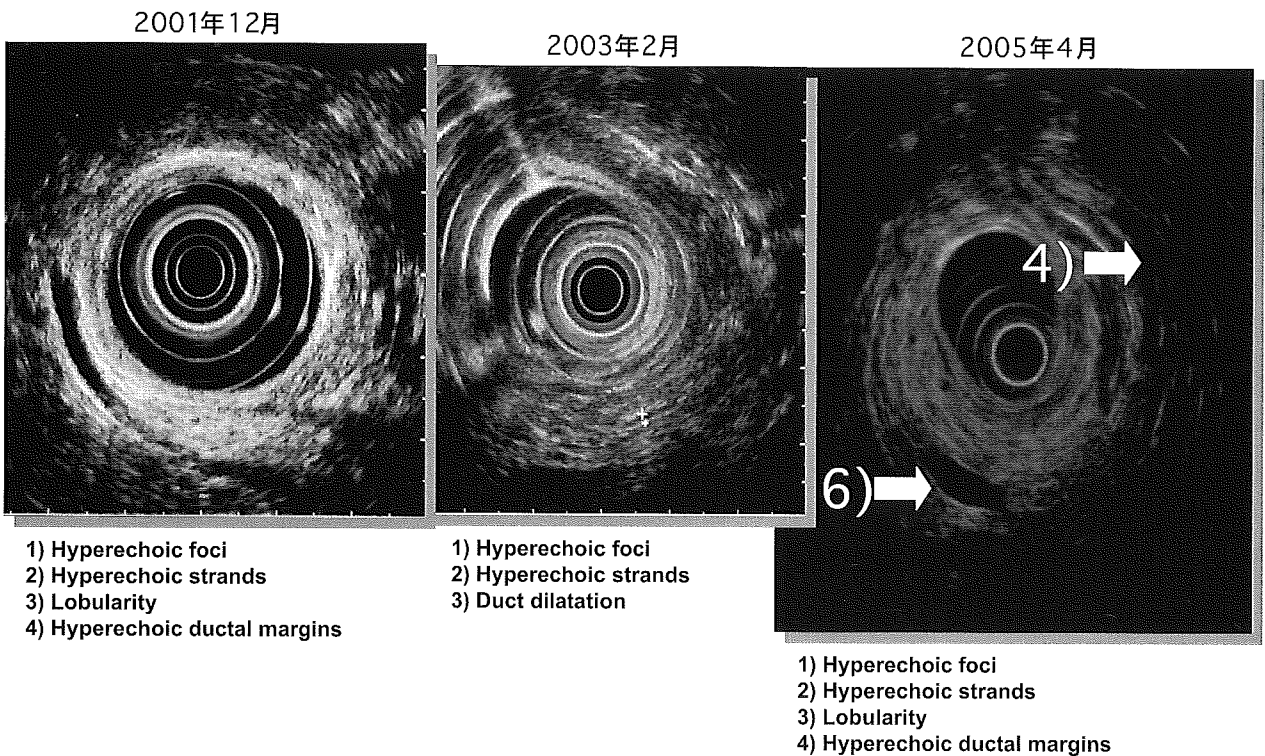


図2 症例3: 45歳男性, EUS所見の変動例

膵炎がこの型に属することになる。

EUS検査で、早期の慢性膵炎像と考えられる膵の異常所見を示す症例でも、入院するような膵炎発作がない症例では膵傷害が回復する可能性が示されたことから、EUS所見から早期の慢

性膵炎と考えられた症例が、必ずしも現在の診断基準に合致する慢性膵炎へ進展するとは考え難かった。

これまでの検討から膵炎としての症状と診断基準の間には図4に示すような関係が考えられ

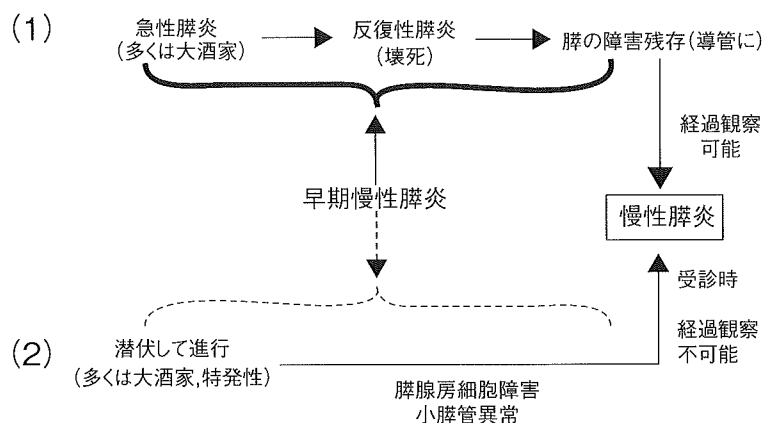


図3 成立過程からみた早期慢性膵炎

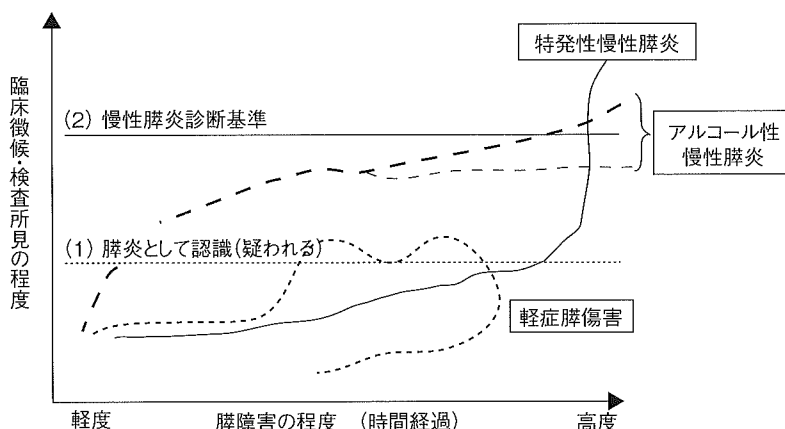


図4 成因別膵傷害の進行と慢性膵炎診断時期

アルコール性慢性膵炎では慢性膵炎と確定診断される数年前から慢性膵炎としての臨床徴候や検査異常が認められるが、特発性慢性膵炎では、慢性膵炎と確定診断される前に臨床徴候や検査異常がとらえられることが少なく症例を早期に把握することができない。

る。慢性膵炎は多くの成因を含む臨床症候群であり¹³⁾、成因別に早期像を規定すべきであると考えられる。早期慢性膵炎診断基準を膵炎に特異度の低い症状や検査所見を含めて下げても、特発性慢性膵炎に関しては診断能を上げることは困難であるし、特異度を低下させるだけ膵傷害の程度は軽くなり、現在の慢性膵炎の疾患概念や組織の線維化とその不可逆性とは異なってしまうこととなる。可逆性のある慢性膵炎、すなわち治療効果が明らかな早期慢性膵炎の診断基準はアルコール性膵炎症例においてまず試みられるべきと考えられる。

E. 結論

1. 成因がアルコールの過飲の例で、臨床的に急性膵炎を繰り返す例に早期慢性膵炎が含まれる。

アルコール性急性膵炎再発例の約30%が慢性膵炎へ進展することは明らかであるが、患者側の素因や膵傷害の程度は不明であった。大酒家で急性膵炎を繰り返す症例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、また罹病期間が短く早期での把握は困難と思われた。

2. EUS検査で膵に異常所見が認められる症例でも入院するような膵炎発作がない症例では膵傷害の回復が期待された。

以上慢性膵炎の早期臨床像は成因により異なることを明らかとし、早期診断基準を設定するためには成因別の対応が必要であり、回復例が含まれる可能性もあると考えられた。

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. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. Pancreatology 2004; 4: 28-41.
5. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? J Pancreas (online) 2004; 5: 1-7.
6. 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.
7. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 下瀬川徹, 神澤輝美, 吉田 仁, 丸山勝也, 岡崎和一, 成瀬 達, 税所宏光. 慢性膵炎の全国疫学調査. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14~16年度総合研究報告書 2005; 125-129.
8. Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. Pancreas 1993; 8: 659-670.
9. Ammann RW, Heitz PU, Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. Gastroenterology 1996; 111: 224-231.
10. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an Internal Workshop on chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 14: 215-221.
11. Migliori M, Manca M, Santini D, Pezzilli R, Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 272-275.
12. 黒田嘉和. 重症急性膵炎の長期転帰調査. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14~16年度総合研究報告書 2005; 89-92.
13. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic devel-

opments. 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

アルコール性膵障害診断基準(案)の現状と今後

— Alcoholic Pancreatopathy —

研究報告者 佐田尚宏 自治医科大学消化器・一般外科 助教授
大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

共同研究者

乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）、片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）、川 茂幸（信州大学健康安全センター）
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）
小泉 大（自治医科大学消化器・一般外科）

【研究要旨】

日本を含めた先進諸国において、アルコール多飲は慢性膵炎の原因の過半数を占め、本邦における頻度も2003年本研究班第5回調査で67.5%を占めている。多くのアルコール性慢性膵炎症例は、長年の飲酒による膵障害が医療機関初診時に発見され、その後に大量の医療資源が治療に費やされている。現在国内外で用いられている慢性膵炎診断基準は、治療を開始すべき早期病変を規定しておらず、禁酒による発症防止には十分に貢献しているとは言い難い。そのような観点からワーキンググループを組織し、早期治療を開始できる診断基準の作成を検討した。

A. 研究目的

アルコール性慢性膵炎の病態、自然経過を考えるうえで、アルコール性膵炎を急性から慢性、軽度から高度障害を含めた一連のスペクトラムで捉える考え方が世界的なコンセンサスになりつつある。Ammannらは140例の再発性アルコール性急性膵炎の78%が慢性膵炎に移行したことを報告し、Zurich classification 1997では、recurrent attacks of clinical alcoholic acute pancreatitisをアルコール性慢性膵炎のearly stageと位置づけている^{1,2)}。現在用いられている本邦の慢性膵炎診断基準2001では、すでに完成している病態のみが慢性膵炎として診断されることが問題点として指摘される。現在の診断基準を補うために、アルコール性膵障害の治療で重要な「慢性・高度」以前の段階での治療の開始、すなわちごく早期の病変を捉えての禁酒指導を行える基準の確立が急務である。そのため、①アルコール性膵障害の早期病変の定義と、②飲酒基準の明確化を目的として2003年より「アルコール性膵障害診断確立ワーキンググループ」で検討を開始し、アルコール性膵障害の早期病変、「アルコー

ル性膵症(alcoholic pancreatopathy)」の診断基準案(診断基準案2003)の提案を行ってきた。今年度は、アルコール性膵症診断基準をより詳細に検討し、expert opinionとして提案し、将来的な病態解明の展望を示す。

B. 研究方法

2003年に発足したアルコール性膵障害診断確立ワーキンググループを改編し、今年度新たなワーキンググループを組織した。慢性膵炎と診断されるよりも早期のアルコール性膵障害の診断基準に関して、ワーキンググループ内で検討した。その検討により、2003年に作成した診断基準案2003を改変し、より実状に即した診断基準案を作成することを企図した。

(倫理面への配慮)

研究に際し、検討症例の個人情報保護など、倫理面の配慮は十分に行った。

C. 研究結果

1. アルコール性膵障害における飲酒基準

アルコール性肝障害は、飲酒量に比例して肝

表1 アルコール性膵障害における飲酒基準 (案)

| |
|--|
| 1日日本酒換算3合(alcohol 80 g/day)以上の飲酒を習慣として行うもの。 飲酒量はアルコールインデックス(AI)で表現する。 *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)。 |
|--|

表2 アルコール性膵症診断基準案 2006

| |
|--|
| 継続的もしくは大量の飲酒により |
| 1. 急性膵炎の既往があるもの。 |
| 2. 飲酒に起因し、反復する消化器症状(腹痛, 下痢, 脂肪便など)があるもの。 |
| 3. 血中膵酵素(P型 amylase, lipase など)が高値を示すもの。 |
| 4. 腹部超音波検査で、飲酒に起因すると考えられる変化があるもの。 |
| (1)~(4)のいずれか1項目を示し、他疾患(胆石性膵炎, 膵癌, 胃十二指腸潰瘍など)が否定され、アルコール性急性膵炎, アルコール性慢性膵炎を除いたものを、「アルコール性膵症」とする。 |

障害が進展する傾向があるのに対して、アルコール性膵障害に関しては飲酒量の閾値はないとされている。長期継続的な飲酒例が腹痛を訴え、完成されたアルコール性慢性膵炎として医療機関に初診するという事はしばしば経験される。しかし、大量飲酒例のうち膵障害を起こす頻度は10%程度とされ^{3~5)}、アルコール性慢性膵炎症例の30%は機会飲酒程度のアルコール摂取量であるとの指摘もある⁶⁾。

アルコール性慢性膵炎のアルコール摂取量に関しては、retrospectiveには144±79 g/日19年間(Marseille, France), 150±89 g/日17年間(Europe, South Africa)⁷⁾、397±286 g/日21年間(Brazil)⁸⁾などの報告がある一方、Zurich classification 1997では、1日80 g以上のアルコール摂取歴のみをアルコール性慢性膵炎の基準としている²⁾。

本研究班のアルコール性膵障害診断基準案2003では、1986年作成されたアルコール性肝障害の飲酒基準をアルコール性膵障害でも適応することとしたが、以上の検討からZurich classification 1997に準じて、「1日日本酒換算3合(アルコール80 g/日)以上の飲酒を習慣として行うもの」に変更した(表1)。

2. 「アルコール性膵症」の位置づけ

現在のアルコール性慢性膵炎診断基準では、早期の病変を把握することは困難であることから、「ごく早期の病変を捉えて禁酒指導」をするための基準として、「アルコール性膵症」を定義

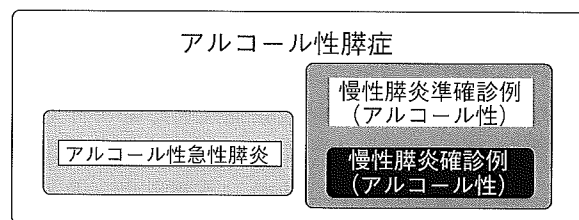


図1 アルコール性膵症の概念図

した。したがって、「アルコール性膵症」の位置づけとしては、治療対象症例を広く拾い上げる gatewayとしての定義が妥当と考えられた(図1)。そのため、従来の診断基準で取り上げられている、画像所見・病理所見に関しては、ルチンで施行する腹部超音波検査以外は削除することとした(表2)。

D. 考察

慢性膵炎は、「膵実質の破壊, 脱落を伴うおむね進行的非可逆的な膵線維化と、その結果出現する膵機能の荒廃」と定義されている。アルコールは膵障害のイニシエーター, プロモーターとして働くと考えられているが、アルコール性膵障害の病態にはいまだ不明な点が多い。アルコール膵障害の発症機序としては、

- ① Oxidative stress theory
- ② Toxic-metabolic theory
- ③ Obstruction theory
- ④ Necrosis-fibrosis theory

などがあげられている⁹⁾。しかしその早期病態に

関しての知見は少なく、肝障害における脂肪肝にあたる、初期の可逆的変化についてはほとんど解明されていない。アルコール性膵障害の治療を考えると、早期病変を定義し、その病態解明を進めることが必要不可欠である。しかし現状では、アルコール性膵障害の早期像を prospective に定義することは困難で、長期的計画が必要になる。今年度の検討で、「アルコール性膵症」の診断基準を改定した。

長期にわたる継続的な飲酒例のうち10%程度しか膵障害が起こらないこと^{3~5)}、アルコール摂取量に病態が比例しないことから、アルコール膵障害にはアルコール以外の危険因子(co-factor for alcoholic chronic pancreatitis)を検討する必要があると考えられた。TIGER-O¹⁰⁾には慢性膵炎の危険因子が詳細にあげられており、その中で、①喫煙、②高脂肪食、③遺伝子異常はアルコール性膵障害と密接な関係があると考えられている¹¹⁾。このようなco-factorに関しても、今後検討する必要がある。

今年度以降はexpert opinionとしてこの診断基準を提唱し、慢性膵炎疑診例の調査、アルコール性急性膵炎例の追跡調査、大量飲酒例の調査などを行い、「アルコール性膵症」の自然経過を解明し、アルコール性膵障害早期像としての妥当性、アルコール性慢性膵炎への移行を検証していきたい。

E. 結論

アルコール性膵障害の早期病変として、飲酒基準の明確化し、アルコール性膵症の診断基準案2006を作成した。

F. 参考文献

1. Amman RW, Muellhaupt B, Meyenberger C, Heitz PU. Alcoholic nonprogressive chronic pancreatitis: prospective long-term study of a large cohort with alcoholic acute pancreatitis (1976–1992) *Pancreas* 1994; 9: 365–373.
2. Amman RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14:215–14221.

3. Bisceglie AM, Segal I. Cirrhosis and chronic pancreatitis in alcoholics. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 199–200.
4. Gumaste VV. Alcoholic pancreatitis: unraveling the mystery. *Gastroenterol* 1995; 108: 297–299.
5. 丸山勝也, 大槻 眞, 成瀬 達, 広田昌彦, 西森 功, 税所宏光, 澤武紀雄, 丹藤雄介, 中村光男, 川 茂幸. アルコール性膵炎の実態調査と原因遺伝子の解析. 厚労省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成16年度研究報告書 2005; 134–138.
6. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1994; 107: 1481–1487.
7. Durbec J, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic disease. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion* 1978; 18: 337–350.
8. Dani R, Penna FJ, Nogueira CE. Etiology of chronic calcifying pancreatitis in Brazil: a report of 329 consecutive cases. *Int J Pancreatol* 1986; 1: 399–406.
9. Stevens TS, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: An evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2256–2270.
10. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterol* 2001; 120: 682–707.
11. Saluja AK, Bhagat L. Pathophysiology of alcohol-induced pancreatic injury. *Pancreas* 2003; 27: 327–331.

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

慢性膵炎早期像の解明と早期慢性膵炎診断方法の確立

— EUS 有用性の検討 —

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
大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

共同研究者

入澤篤志, 佐藤 愛 (福島県立医科大学第二内科), 乾 和郎 (藤田保健衛生大学第二教育病院内科)
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), 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), 須田耕一 (順天堂大学大学院人体病理病態学)

【研究要旨】

慢性膵炎を早期に診断し、予後の改善を図ることは現在の慢性膵炎診断基準や検査法では困難と考えられる。そこで胆膵疾患の検査手段として広く普及している超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography; EUS)の慢性膵炎早期診断に対する有用性を検討した。内視鏡的逆行性膵管造影(endoscopic retrograde pancreatography; ERP)で膵管像に軽度の変化を示す症例ではEUSで点状高エコー、あるいは斑状高エコーなどの膵実質の変化が特異的に観察された。EUSの膵に関する所見は、Wallaceの提案を基に用語の標準化を行い、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た。点状高エコー、索状高エコーと分葉状エコーに関しては読影者による違いはほとんどなかったが、辺縁不規則な凹凸、萎縮、不均一エコー、斑状(粗大)高エコーに関しては読影者による差異があり、今後EUS画像における異常所見の基準を明確にする必要があった。またEUSで経過を追った少数例の慢性膵炎早期とした症例では、初回検査時全例に点状高エコーと索状高エコーが認められ、次いで膵管壁肥厚と分葉状エコーがみられた。EUS検査で慢性膵炎の早期症例を把握できる可能性が示された。

A. 研究目的

生存期間が短く予後が悪い難治性である慢性膵炎は、膵の非可逆的な形態変化を伴った炎症の慢性的な持続と定義され、これに沿った診断基準がまとめられてきた¹⁾。しかし、現行の診断基準に対して「成因に関係なく慢性膵炎の終末期を診断しているだけであり、慢性膵炎の回復、進展阻止に貢献していない」という批判が強く出されている^{2,3)}。慢性膵炎を早期に診断し、予後の改善を図ることは現在の慢性膵炎診断基準や検査法では困難と考えられる。本研究では、胆膵疾患の検査手段として広く普及している超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography; EUS)が慢性膵炎の早期診断に有用か否かを検討した。そこで、まずEUSで得られる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

標準化を試みた。

B. 研究方法

1. EUS検査を用いた膵の観察についての基礎的検討

EUS検査の実際、手技および観察の仕方は日本消化器内視鏡学会の主な専門医から構成された「膵・胆道領域の標準的描出法に関する検討会」が2003年1月に公表した「超音波内視鏡による膵・胆道領域の標準的描出法」に準じた⁴⁾。

また観察部位の表現、異常所見用語はThe Minimal Standard Terminology(MST)in Gastrointestinal Endosonography⁵⁾に準じた検討を行い、有用とみられた所見の標準的な画像を呈示した。

表1 EUSで観察される膵の所見

| | |
|-----|-------------------------------------|
| 膵実質 | Hyperechoic foci (点状高エコー) |
| | Hyperechoic strand (線状高エコー) |
| | Lobular out gland margin (辺縁不整) |
| | Lobularity (実質分葉化) |
| | Cyst (嚢胞) |
| | Atrophy (萎縮) |
| | Inhomogenous echo pattern (不均一エコー) |
| 膵管 | Ductal dilation (膵管拡張) |
| | Side branch dilation (分枝膵管拡張) |
| | Duct irregularity (膵管不整) |
| | Hyperechoic duct margins (膵管辺縁高エコー) |
| 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, 無音響陰影なし) |

2. ERPにおける膵管像軽度変化例における

EUS所見

臨床上慢性膵炎を疑い、ERPとEUSを同時期に施行した福島県立医科大学第二内科の症例を対象とした。ERPでの膵管像はCambridge criteriaにより評価し⁶⁾、膵管像に異常がなかった28例と軽度の変化を認めた11例を対象とした。EUSはhyperechoic foci(点状高エコー)、hyperechoic strand(線状高エコー)、lobular out gland margin(辺縁不整)、lobularity(実質分葉化)、cyst(嚢胞)、atrophy(萎縮)、inhomogenous echo pattern(不均一エコー)、duct dilatation(膵管拡張)、side branch dilatation(分枝膵管拡張)、duct irregularity(膵管不整)、hyperechoic duct margins(膵管辺縁高エコー)、stone(膵石)、calcification(石灰化)、さらに斑状(粗大)高エコーを所見として取り上げ、その出現頻度を検討した。

3. EUS画像の普遍性の検討

EUSにおける膵の異常所見を明確化するために共同研究者が、同一画面で共通に認識される画像、食い違いの多い画像を明らかとした。さらにEUSの主な所見について統一を図った。

4. EUSで早期慢性膵炎を疑った症例の検討

上腹部痛で福島県立医科大学第二内科を受診したが、明らかな原因を同定できず、初回のEUS検査で早期の慢性膵炎像と考えられ、その後のEUS検査でも異常所見を呈した例7例(男性:女性=5:2、初診時平均年齢53.7±12.9歳)を対象とした。初回のEUS検査で示された膵の異常所見を検討した。

(倫理面への配慮)

患者さんのプライバシー保護のためイニシアル、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を行い、同意を得た。

C. 研究結果

1. EUS所見の標準化

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についての膵の異常所見を表わす用語はEUSには不十分であり、具体的で共通に使用できる用語を設定し

た。膵のEUS観察所見については、Digestive EndoscopyのInternational Working Groupが提案したThe Minimal Standard Terminology(MST)in Gastrointestinal Endosonography, version 1.0⁹⁾を基本にし、特に慢性膵炎の早期病変を示すものとして膵実質に関わる異常を中心とした14項目を取り上げ、その用語も表1のように定めた。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た。また、これらの標準画像を提示した。特に、点状高エコー(hyperechoic foci)、線状高エコー(hyperechoic strand)、辺縁不整(lobular out gland margin)、実質分葉化(lobularity)は膵実質でみられる所見として重要であった。また、不均一エコー(inhomogenous echo pattern)と、日本でこれまで強調されてきた膵内の斑状(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?)も取り上げた。

2. EUS所見の特異性と有用性

早期慢性膵炎と推定されるERPで膵管像が軽度変化を示す例と膵管像正常例においてEUSの9所見の出現頻度を検討した(表2)。ERPにおける膵管像軽度変化例のEUSの異常所見は、膵管辺縁高エコー、点状高エコー、線状高エコーがよくみられ、いずれも60%以上の高率であった。しかし、ERP上膵管に異常を認めなかった例で

表2 慢性膵炎のERPによる膵管所見による正常と軽度異常群で描出されるEUS所見の出現頻度

| EUS所見 | ERP所見 | | Odds | p-value |
|----------|-----------------|-------------------|------|---------|
| | 正常(%) (n=28) | 軽度異常(%) (n=11) | | |
| 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 |
| 斑状高エコー | 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 |
| 膵管辺縁高エコー | 57.1 | 81.8 | 3.4 | ns |
| 膵管不整 | 7.1 | 18.2 | 2.9 | ns |
| 膵管拡張 | 7.1 | 9.1 | 1.3 | ns |

文献6に従って膵管像を判定した

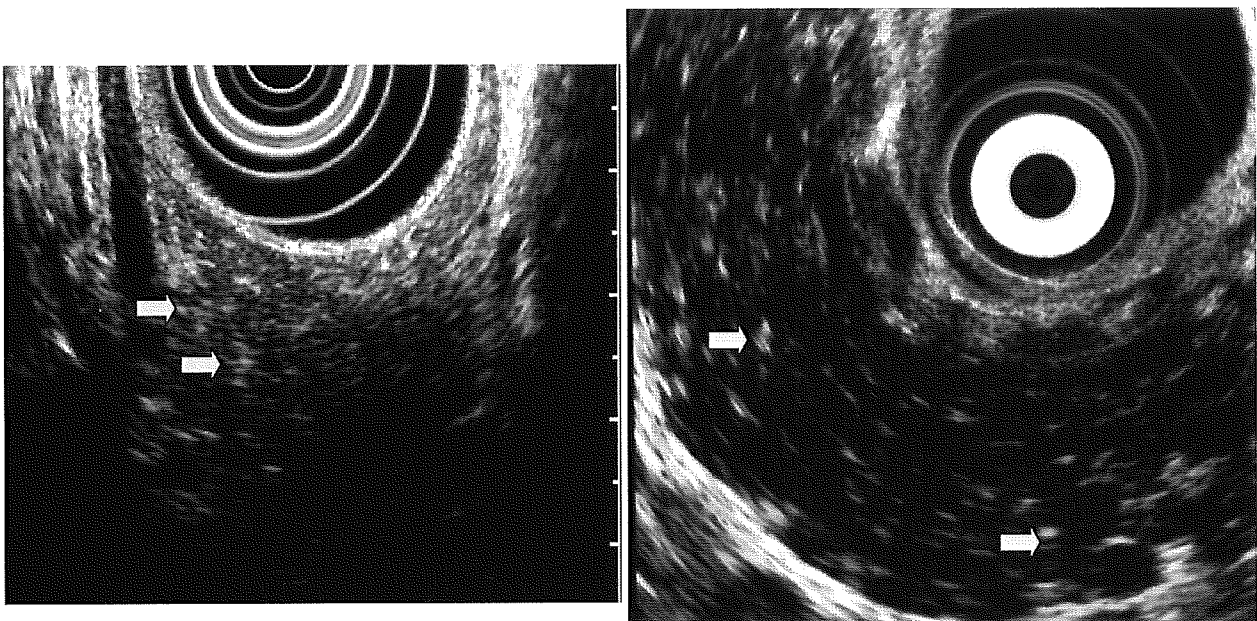


図1 EUSの慢性膵炎の早期を示唆する所見—Hyperechoic foci

も膵管辺縁高エコーや線状高エコーが過半数に認められ、統計学的に有意差のあった異常所見は点状高エコーのみであった。ERPにおける膵管像軽度変化例と正常例の鑑別には、これまで重要視されてきた膵管像よりも実質の変化が重要であった。

3. EUS所見の普遍性の検討

共同研究者による同一画像の検討では、点状高エコー(図1)、線状高エコー(図2)、実質分葉化(図3)に関しては共通の認識が得られ、所見の判定の違いは小さかった。しかし表3に示す所見、辺縁不整(lobular out gland margin)、萎縮(atrophy)、不均一エコー(inhomogenous echo pattern)(図4)、斑状(粗大)高エコー(結石といえ

ない高エコー、無音響陰影なし)(図5)に関しては読影者間での判定の違いが大きく、今後標準画像を用いての判定基準の共通化が必要とされた。

4. EUSで早期慢性膵炎を疑った症例の検討

EUS所見から早期慢性膵炎と考え経過を追った症例では、初回EUS検査時全例で点状高エコーと線状高エコーが認められ、次いで膵管辺縁高エコー、実質分葉化がみられた。経過観察中にこれらの異常所見数は減少したが、正常になった例はなかった。点状高エコーと線状高エコーがほとんどの例で継続して観察された。

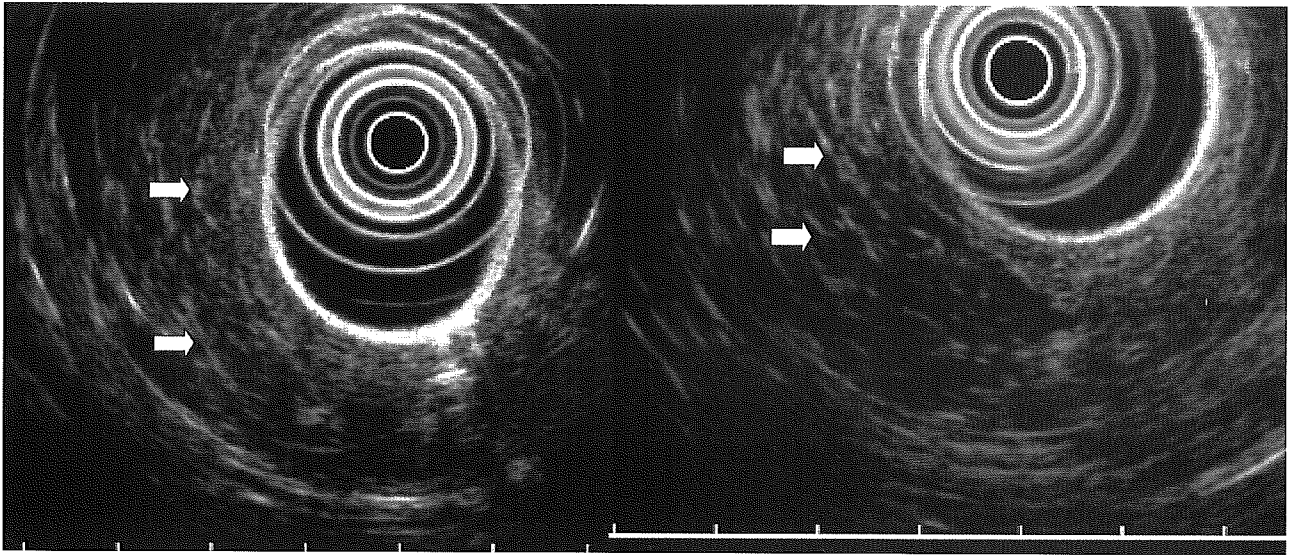


図2 EUSの慢性膵炎の早期を示唆する所見— Hyperechoic strands

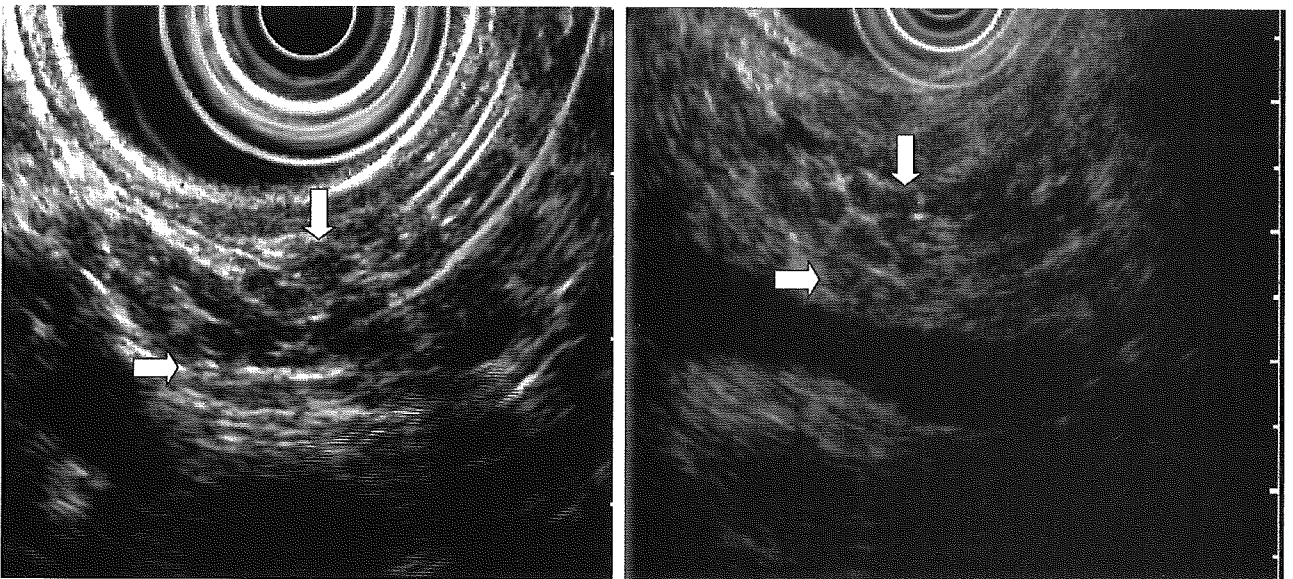


図3 EUSの慢性膵炎の早期を示唆する所見— Lobularity

表3 EUS画像の共通化，食い違いの多い所見

1. Lobular out gland margin (辺縁不整)
2. Atrophy (萎縮)
3. Inhomogenous echo pattern (不均一エコー)
4. 斑状(粗大)高エコー (結石といえない高エコー，無音響陰影なし)

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重要であるとともに慢性膵炎の早期診断が必要である．そこでEUS検査が慢性膵炎早期診断に有用か否かを検討した．欧米での検討でも，Kahlら⁷⁾やWallaceら⁸⁾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，組織との対比はなされておら

ず，診断根拠としては確立されていない．

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検査での異常所見を示すには不十分と考えられたことから，本研究では別にEUS所見を示す用語を設定した．Wallaceら⁹⁾の提案を参考として，特に膵実質に関わる所見を中心に整理し14の異常所見を取り上げた(表1)．

今回の検討では，ERPにおける膵管像の変化が軽度な例では膵実質異常所見が有用であることが改めて示された．図1～3に膵実質の異常所見，すなわち点状高エコー(hyperechoic foci)，線状高エコー(hyperechoic strand)と実質分葉化(lobularity)画像を示したが，点状高エコーと線



図4 観察者により違いが生じやすいEUS所見(膵体尾部スキャン)
Inhomogenous echo pattern (63歳男性, アルコール性慢性膵炎)

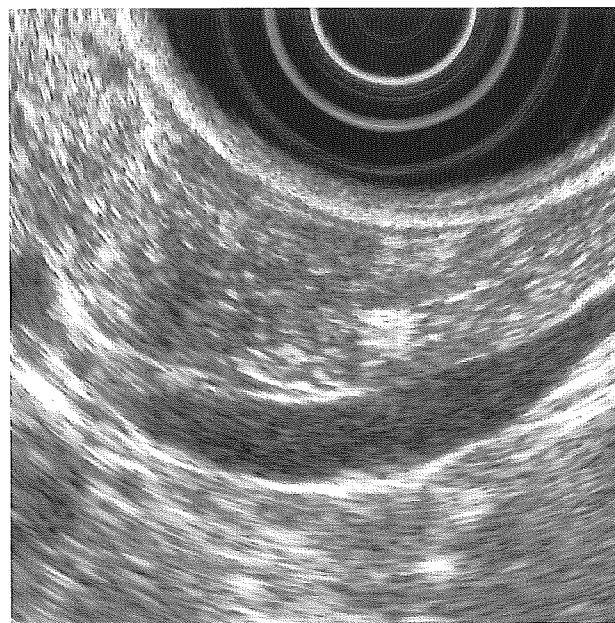


図5 観察者により違いが出やすいEUS所見
斑状高エコー (41歳, 男性)

表4 慢性膵炎疑診例7例でみられたEUSの所見

| EUS所見 | 初回EUS検査で所見が認められた症例数 |
|-------------------------------|---------------------|
| 実質 | |
| 1. Hyperechoic foci | 7 |
| 2. Hyperechoic strands | 7 |
| 3. Lobular out gland margin | 1 |
| 4. Lobularity | 4 |
| 5. Inhomogenous echo pattern | 1 |
| 膵管 | |
| 6. Hyperechoic ductal margins | 5 |
| 7. Duct dilatation | 2 |
| 8. Duct irregularity | 0 |
| 9. Side-branch dilatation | 0 |

状高エコーはERP検査上膵管像が軽度異常の症例のみならず、臨床的に慢性膵炎を疑われる症例で出現頻度が高く、特に点状高エコーは有意に特異度が高かった。これまで重要視されてきた膵管像よりも実質の変化が重要であることが示された。EUS検査を用いた慢性膵炎早期症例の診断について、有用な成績が得られてきているが、評価は確立しておらず、さらなる検討が必要である¹⁰⁾。EUS所見と対応する膵組織所見も示されており(表5)、今後EUS検査における膵実質の所見に関して新しく知見が蓄積される期待がある。

慢性膵炎の早期と思われた症例でも、既存の検査法では異常が指摘されないことが多い。慢性膵炎の早期像を把握するには臨床経過が唯一の指標であり、最終的に慢性膵炎と診断された症例から逆行性に早期像を解明する以外に方法がないとされてきた。今回少数例を短期間経過

表5 EUS所見と組織像の対応

| EUS所見 | 対応する組織所見 |
|---------------------------|------------------------------|
| Hyperechoic foci | → Focal fibrosis |
| Hyperechoic strand | → Bridging fibrosis |
| Lobular out gland margin | → Fibrosis, granular atrophy |
| Lobularity (実質分葉化) | → Interlobular fibrosis |
| Cyst (嚢胞) | → Cysts/pseudocysts |
| Stone (膵石) | → Calcified stones |
| Calcification (石灰化) | → Parenchymal calcification |
| Hyperechoic duct margins | → Periductal fibrosis |
| Atrophy (萎縮) | → Atrophy |
| Inhomogenous echo pattern | → Edema |

(文献9より改変)

観察したが、これらの症例が薬物治療を受けていたこと、急性膵炎様の腹痛発作がなかったこともあり、観察期間中に大きな変化は認められなかった。このような観察結果から、進行しない、回復する軽度の膵傷害を呈する症例が存在すると考えられ、今後このような症例の取り扱いが改めて問題となる。

E. 結論

ERPにおける膵管像の軽度変化例でもEUS検査で膵実質の異常像がみられる。特に点状高エコーが早期慢性膵炎の診断に有用所見となる可能性が示された。慢性膵炎早期病変把握に有用と思われるEUSの異常所見14項目を規定した。読影者により判定が異なる所見もあり、今後判

定基準を明確にする必要がある。

F. 参考文献

1. 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.
2. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. Pancreatolgy 2004; 4: 28-41.
3. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. J Gastroenterol 2003; 38: 315-326.
4. 日本消化器内視鏡学会. 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, 2003.1
5. The International Working Group for Minimum Standard Terminology for Gastrointestinal Endosonography. Reproduction of minimum standard terminology in gastrointestinal endosonography. Dig Endosc 1998; 10: 159-184.
6. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut 1984; 25: 756-759.
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 diagnosis 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

アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討と遺伝子多型と アルコール性膵炎の関連の解明

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），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）
西森 功（高知大学医学部消化器病態学），広田昌彦（熊本大学医学薬学研究部消化器外科）
船越顕博（国立病院機構九州がんセンター消化器内科）
難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者

【研究要旨】

アルコール性慢性膵炎患者のアルコール脱水素酵素(alcohol dehydrogenase; ADH)遺伝子多型の分布は、アルコール依存症とは異なり、健常者と類似していたことから、一般病院におけるアルコール性慢性膵炎患者はアルコール依存症でない可能性があり、この点をアルコール依存症のスクリーニングに用いられるスクリーニングテストを用いることにより明らかにしようとした。膵炎(急性膵炎および慢性膵炎を含む)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。アルコール性慢性膵炎と関連する候補遺伝子はすでにくつか報告されているが、今回は薬物代謝関連酵素に対象を広げ、遺伝子多型とアルコール性慢性膵炎との関連について検討する。本年度は「アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討」および「遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の解明」についての研究計画書を作成した。

A. 研究目的

1. アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討

慢性膵炎患者とアルコール依存症患者のアルコール脱水素酵素(alcohol dehydrogenase; ADH)遺伝子多型の分布を解析したところ、ADH 2 (1)/2(1), 2(1)/2(2)と2(2)/2(2)の比率は、アルコール依存症患者で膵機能正常者では35%, 30%, 35%であったが、一般病院のアルコール性慢性膵炎患者では、4%, 39%, 57%で、非アルコール性慢性膵炎患者では0%, 50%, 50%であり、アルコール性慢性膵炎患者のADH2遺伝子多型の分布はアルコール依存症とは異なり、健常者と類似していた¹⁾。したがって一般病院におけるアルコール性慢性膵炎患者はアルコール依存症でない可能性があり、この点をアルコール依存症のスクリーニングに用いられるスクリーニングテストを用いることにより明らかにする。

2. 遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の研究 膵炎(急性膵炎および慢性膵炎を含む)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。アルコール性慢性膵炎と関連する候補遺伝子はすでにくつか報告されており、著者らも以前アルコール代謝関連酵素としてのアルコール脱水素酵素2型(ADH2), アルデハイド脱水素酵素2型(ALDH2), サイトクロームP4502E1(CYP2E1)などの遺伝子²⁾を、そして前回のこの研究班において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であるglutathione S-transferase M1(GSTM1), glutathione S-transferase theta 1(GSTT1), NADPH-quinone oxidoreductase 1(NQO1), N-acetyl transferase (NAT)の遺伝子を、またアルコール性膵炎に関連する高脂血症に係る酵素であるlipoprotein lipase(LPL)遺伝子を、そしてさらに家族性膵炎の原因遺伝子であるcationic trypsinogen (PRSS1), pancreatic secretory trypsin inhibitor

(PSTI), cystic fibrosis transmembrane conductance regulator(CFTR)についても検討したが²⁾, ADH2遺伝子のみしか関連を認めなかった. しかし, ADH2に関してもいまだ臨床への応用に耐えうるものではない. アルコール性慢性膵炎の成因にはさらに多数の遺伝子型が関与している可能性があり, それらの原因遺伝子の特定ができれば, アルコール性慢性膵炎の病態の解明および将来の新しい治療方法の開発に寄与するばかりでなく, 急性あるいは慢性を問わず膵炎全般の病態解明に役立つと考えられる.

そこで今回は薬物代謝関連酵素を対象を広げ, 遺伝子多型とアルコール性慢性膵炎との関連について検討する. この他以前関連の認められたアルコール脱水素酵素(ADH2)についても再検討を行う.

B. 研究方法

1. アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討

試料提供者に本人記載によるアンケート調査を行う. アンケート調査の内容は, 試料提供者の性別, 年齢, 飲酒開始年齢, それにアルコール依存症のスクリーニングテストとしての久里浜式アルコール症スクリーニングテスト(KAST), CAGE, AUDITである(資料1). なお, これらの資料提供者の主治医には, 患者記載によるアンケート調査表の送付と同時に, 患者の通院している病院名, 1日の飲酒量, 慢性膵炎の診断名(アルコール性か非アルコール性か), および慢性膵炎の診断時の年齢を記載していただく.

アルコール依存症のスクリーニングテスト結果により, 一般病院でのアルコール性慢性膵炎患者がアルコール依存症か否か判定する.

2. 遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の研究

今回は, ①胆石・膵奇形・高脂血症・副甲状腺機能亢進症・遺伝性膵炎などの他の成因による可能性が除外できるもので, 1日のアルコール摂取量が日本酒換算3合(エタノールで80g)以上あり, かつ10年以上の飲酒歴があり, 「日本膵臓病学会, 慢性膵炎臨床診断基準(2001年)」に合致するアルコール性慢性膵炎患者, ②胆石・高

脂血症・副甲状腺機能亢進症などが原因でアルコール多飲歴のない慢性膵炎患者(非アルコール性慢性膵炎患者), ③日本酒換算で3合以上, 10年以上の飲酒歴があり, 血清膵酵素, 画像診断などにより明らかな膵障害のみられないアルコール依存症患者と, ④本研究に自発的に協力する通常健康状態の人であって, 膵炎に罹患しているかどうか明らかでない人(健常対照者)を対象とする.

解析対象遺伝子は薬物代謝酵素である各種cytochrome P450(CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4)^{3~8)}および各種薬物などを輸送する蛋白であるmultidrug resistance 3(MDR3)⁹⁾, multidrug resistance-associated protein 1(MRP1)¹⁰⁾, multidrug resistance-associated protein 2(MRP2)¹¹⁾である. この他以前関連の認められたアルコール脱水素酵素(ADH2: 通常の飲酒時に肝臓でアルコールを代謝する酵素)についても再検討を行う.

遺伝子解析方法は上記の8種類の遺伝子および遺伝子群についてDNA配列を解析する. すなわち採取された末梢血白血球よりDNAを分離し, 一次スクリーニングおよび直接DNA配列決定を行い, 遺伝子異常のある場合, forwardおよびreverse両方向からのDNA配列決定を行い, 再確認およびPCRエラーを除外する方法である.(倫理面への配慮)

個人識別情報は個人識別情報管理者により連結不可能匿名化を行う. 提供された試料は連結不可能匿名化を行った後, 遺伝子解析研究に供する. 個人識別情報管理者は個人識別情報に関してコンピュータを用いずに厳重に保管する.

本研究はアルコール性慢性膵炎の発症に関連した遺伝子異常を解析するものであり, その解析結果は本人, 担当主治医, および個人識別情報管理者以外には漏洩されない. 試料提供者の家族等または代諾者から試料等提供者の遺伝子解析研究結果を開示する求めがあっても開示しないが, 試料等提供者が家族等を開示してもよいことを表明する場合には, それを尊重する. 本人が解析結果の告知を拒否する場合には本人には開示されない. さらに, 被験者に対し, 試料等の提供は任意であっていつでも同意は撤回

できることを伝える。被験者が試料提供に同意しない場合、あるいは同意を撤回した場合においても、疾病などの診療において不利益な扱いを受けないことを説明する(資料2)。したがって、社会的な危険あるいは不利益は発生しない。なお、末梢血7 mLの採取に際する危険以外に、本研究により生じる身体的危険はない。

なお、本研究は主任研究者(大槻 眞)が所属する産業医科大学倫理委員会(承認番号：第セ03-04)と分担研究者(丸山勝也)が所属する独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センターの倫理委員会の承認を得た。共同研究者は各施設での倫理委員会に申請し承認を得てから行う。

C. 研究結果

本年度は研究計画書を作成した。

D. 考察

アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討においては、一般外来におけるアルコール性慢性膵炎患者がアルコールを多飲するにもかかわらずアルコール依存症にはなっていない可能性について明らかにする研究であり、もしその仮定が正しい場合には、その治療法について薬物療法のほかに飲酒を含む生活指導が重要であることが示され、今後の治療費の節約にも結びつくものと思われる。

遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の解明については、今回はアルコールの代謝に直接関連する遺伝子ではないが、飲酒と関連するタバコや薬物の代謝に関連する酵素がアルコール性膵炎と関連しているか否か明らかになり、やはり生活習慣病としての意義づけがなされる可能性が考えられる。

以上今後、検体の確保が重要案件となるので、共同研究者の強力な協力を仰ぐことが必要と考えられる。

E. 結論

本年度は2つの研究である「アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討」および「遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の解明」の下準

備を行った。

F. 参考文献

1. Maruyama K, Takahashi H, Matsushita S, Nakano M, Harada H, Otsuki M, Ogawa M, Suda K, Baba T, Honma T, Moroboshi T, Matsuno M. Genotypes of alcohol-metabolizing enzymes in relation to alcoholic chronic pancreatitis in Japan. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 85s-91s.
2. 丸山勝也, 大槻 眞, 成瀬 達, 広田昌彦, 西森 功, 税所宏光, 澤武紀雄, 丹藤雄介, 中村光男, 川 茂幸. アルコール性膵炎の実態調査と原因遺伝子の解析. 厚生労働省科学研究費補助金特定疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する研究調査 平成16年度総括・分担研究報告書 2005; 134-141.
3. Chida M, Yokoi T, Fukui T, Kinoshita M, Yokota J, Kamataki T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5' -flanking region and intron 1 of human CYP1A2 in the Japanese population. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 899-902.
4. Nakajima M, Kwon JT, Tanaka N, Zenta T, Yamamoto Y, Yamamoto H, Yamazaki H, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Yokoi T. Relationship between interindividual differences in nicotine metabolism and CYP2A6 genetic polymorphism in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 72-78.
5. Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4' -hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 661-666.
6. Kubota T, Yamaura Y, Ohkawa N, Hara H, Chiba K. Frequencies of CYP2D6 mutant alleles in a normal Japanese population and metabolic activity of dextromethorphan O-demethylation in different CYP2D6 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 31-34.
7. Hu Y, Oscarson M, Johansson I, Yue QY, Dahl ML, Tabone M, Arinco S, Albano E, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of human CYP2E1: characterization of two variant alleles. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 370-376.
8. Hsieh KP, Lin YY, Cheng CL, Lai ML, Lin MS,