

Siest JP, Huang JD. Novel mutations of CYP3A4 in Chinese. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 268–273.

9. De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, Deleuze JF, Desrochers M, Burdelski M, Bernard O, Oude Elferink RP, Hadchouel M. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Nat Acad Sci* 1998; 95: 282–287.
10. Ito S, Ieiri I, Tanabe M, Suzuki A, Higuchi S, Otsubo K. Polymorphism of the ABC transporter genes, MDR1, MRP1 and MRP2/cMOAT, in healthy Japanese subjects. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 175–184.
11. Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, Yokoyama A, Saitoh S, Shimokata K, Hasegawa Y. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity; A pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000; 60: 6921–6926.
12. Miyasaka K, Ohta M, Takano S, Hayashi H, Higuchi S, Maruyama K, Tando Y, Nakamura T, Takata Y, Funakoshi A. Carboxylester lipase gene polymorphism as a risk of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: e87–e91.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura Y, Higuchi S, Maruyama K. Pancreatic volume associated with endocrine and exocrine function of the pancreas among Japanese alcoholics. *Pancreatology* 2005; 5: 422–431.
- 2) Miyasaka K, Ohta M, Takano S, Hayashi H, Higuchi S, Maruyama K, Tando Y, Nakamura T, Tanaka Y, Funakoshi A. Carboxylester lipase gene polymorphism as a risk of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: e87–e91.
- 3) Nakamura Y, Ohmori T, Higuchi S, Maruyama K. Certain background factors exhibit an association with an increased risk for pancreatic calcifi-

cation among Japanese male alcoholics. *Pancreas* 2005; 31: 225–231.

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

患者様用

「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研究」のアンケート調査表

主治医記載欄：非連結用患者番号 _____

- あなたの年齢は？： _____ 歳
- あなたの性別は？（○をつけて下さい）： 男， 女
- 以下の質問の回答の中であてはまるところに○をつけてください。

| 最近 6 カ月の間に次のようなことがありましたか。 | 回答（どちらかに○をつける） |
|--|---------------------------|
| 1. 酒が原因で、大切な人（家族や友人）との人間関係にひびがはったことがある。 | ある ない |
| 2. せめて今日だけは酒を飲みたいと思っても、つい飲んでしまうことが多い。 | あてはまる あてはまらない |
| 3. 周囲の人（家族、友人、上役など）から大酒飲みと避難されたことがある。 | ある ない |
| 4. 適量でやめようと思っても、つい酔いつぶれるまで飲んでしまう。 | あてはまる あてはまらない |
| 5. 酒を飲んだ翌朝に、前夜のことをとところどころ思い出せないことがしばしばある。 | あてはまる あてはまらない |
| 6. 休日には、ほとんどいつも朝から酒を飲む。 | あてはまる あてはまらない |
| 7. 二日酔いで仕事を休んだり、大事な約束を守らなかったりしたことが時々ある。 | あてはまる あてはまらない |
| 8. 糖尿病、肝臓病、または心臓病と診断されたり、その治療を受けたことがある。 | ある ない |
| 9. 酒がきれたときに、汗が出たり、手が震えたり、いらいらや不眠など苦しいことがある。 | ある ない |
| 10. 商売や仕事上の必要で飲む。 | よくある 時々ある めったにない・ない |
| 11. 酒を飲まないと思つけないことが多い。 | あてはまる あてはまらない |
| 12. ほとんど毎日 3 合以上の晩酌（ウイスキーなら 1/4 本以上、ビールなら大瓶 3 本以上）をしている。 | あてはまる あてはまらない |
| 13. 酒の上の失敗で警察の厄介になったことがある。 | ある ない |
| 14. 酔うといつも怒りっぽくなる。 | あてはまる あてはまらない |
| 15. 今までに飲酒量を減らさなければならなかったことがある。 | あてはまる あてはまらない |
| 16. 今までに飲酒を批判されて腹が立ったことがある。 | あてはまる あてはまらない |
| 17. 今までに飲酒に後ろめたい気持ちや罪悪感を持ったことがある。 | あてはまる あてはまらない |
| 18. 今までに朝酒や迎え酒を飲んだことがある。 | あてはまる あてはまらない |

4. 以下の10の質問の回答の中であてはまる数字に○をつけてください.

| |
|--|
| 1. あなたはアルコール含有飲料をどのくらいの頻度で飲みますか？ 回答 0：飲まない 1：1カ月に1度以下 2：1カ月に2～4度 3：1週に2～3度 4：1週に4度以上 |
| 2. 飲酒するときには通常どのくらいの量を飲みますか？ ただし、日本酒1合＝2単位、ビール大瓶1本＝2.5単位 ウイスキー水割りダブル1杯＝2単位、焼酎お湯割り1杯＝1単位、 ワイングラス1杯＝1.5単位、梅酒小コップ1杯＝1単位 回答 0：1～2単位 1：3～4単位 2：5～6単位 3：7～9単位 4：10単位以上 |
| 3. 1度に6単位以上飲酒することがどのくらいの頻度でありますか？ 回答 0：ない 1：1カ月に1度未満 2：1カ月に1度 3：1週に1度 4：毎日あるいはほとんど毎日 |
| 4. 過去1年間に、飲み始めると止められなかったことが、どのくらいの頻度でありましたか？ 回答 0：ない 1：1カ月に1度未満 2：1カ月に1度 3：1週に1度 4：毎日あるいはほとんど毎日 |
| 5. 過去1年間に、普通だと行えることを飲酒していたためにできなかったことが、どのくらいの頻度でありましたか？ 回答 0：ない 1：1カ月に1度未満 2：1カ月に1度 3：1週に1度 4：毎日あるいはほとんど毎日 |
| 6. 過去1年間に、深酒の後体調を整えるために、朝迎え酒をせねばならなかったことが、どのくらいの頻度でありましたか？ 回答 0：ない 1：1カ月に1度未満 2：1カ月に1度 3：1週に1度 4：毎日あるいはほとんど毎日 |
| 7. 過去1年間に、飲酒後罪悪感や自責の念にかられたことが、どのくらいの頻度でありましたか？ 回答 0：ない 1：1カ月に1度未満 2：1カ月に1度 3：1週に1度 4：毎日あるいはほとんど毎日 |
| 8. 過去1年間に、飲酒のため前夜の出来事を思い出せなかったことが、どのくらいの頻度でありましたか？ 回答 0：ない 1：1カ月に1度未満 2：1カ月に1度 3：1週に1度 4：毎日あるいはほとんど毎日 |
| 9. あなたの飲酒のために、あなた自身か他の誰かがけがをしたことがありますか？ 回答 0：ない 2：あるが、過去1年にはなし 4：過去1年間にあり |
| 10. 肉親や親戚、友人、医師、あるいは他の健康管理にたずさわる人が、あなたの飲酒について心配したり、飲酒量を減らすように勧めたりしたことがありますか？ 回答 0：ない 2：あるが、過去1年にはなし 4：過去1年間にあり |

以上、アンケートへのご協力ありがとうございました。

《患者さん用説明文書》

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
(班長 大槻眞)

共同研究プロジェクト—慢性膵炎— 「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研究」についての研究

遺伝子とは

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」をいいます。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気に罹りやすいことなども含まれます。ある人の体の状態は、遺伝とともに生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、10万個以上の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという4つの印（塩基）の連続した鎖です。印は、1つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかつながったものが遺伝子です。

1つの細胞の中には10万個以上の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の1つ1つにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には2つの重要な働きがあります。第一は、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した1つの細胞は、分裂を繰り返して増え、1個1個の細胞が「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第二は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の先祖ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

遺伝子と病気

こうした非常に大事な役割を持つ遺伝子の違いは、さまざまな病気の原因になります。完成された人体を形作る細胞で遺伝子の違いが起きると、違いのある細胞を中心にその人限りの病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい、がんがその代表的な病気です。一方、ある遺伝子に生まれつき違いがある場合には、その違いが子、孫へと伝わってしまいます。この場合、遺伝する病気が出てくる可能性が生じます。

このように説明すると、遺伝子の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、実際には遺伝子の変化が病気を引き起こすことはむしろ極めて稀なことと考えられています。たとえば、一人一人の顔や指紋が違っているのと同じように、人によって生まれつき遺伝子に違いがみられ、その大部分は病気との直接の関わりがないことがわかってきました。また、人体を形作る60兆個の細胞では頻繁に遺伝子の変化が起きていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子の変化のうち、ごく一部の变化のみが病気を引き起こし、遺伝する病気として気がつかれるのだと思われます。

遺伝病における原因遺伝子解析研究の特徴

遺伝子には、「人体の設計図」、「種の保存」という2つの重要な役割があることをすでに述べました。ある病気の原因となる遺伝子に生まれつきの違いが生じている場合には、この2つの役割に応じた遺伝子解析の研究が役立つと考えられます。まず、原因となる遺伝子が生まれつき他人と違う人では、将来かかる病気を予測することが可能となり、その情報をもとに病気を予防したり、早期発見をすることができます。また、患者さんの血縁者の中から患者さんを見つけ

だし、予防に努め、また早期発見、早期治療により病気を治すことが可能となります。

しかし、今は健康な人に対し将来病気になることを告げることで、あるいは一人の患者さんの診療によって、その家族の遺伝病を予測してしまうということは従来の医療にはみられなかったことです。この結果、新たな倫理的、法的、社会的問題が生じてきますが、これには将来の発病に対する不安、就職・結婚・生命保険加入などへの影響、家族の中の不安など、さまざまな問題が考えられます。研究への協力の可否を決めるにあたっては、遺伝子解析研究の持つ利点と不利な点に配慮していただかねばなりません。

アルコール依存症とは

アルコール依存症とはお酒の飲みすぎによる各種の病気や社会的問題がありながら、お酒の量や飲み方をコントロールできない病気です。またこの病気になるとお酒を飲まない状態であると、不眠、手の振るえ、イライラ、発汗などの症状が出てきます。

「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研究」への協力について

この研究は遺伝子の形態や働き具合を調べ、アルコール性慢性膵炎との関係を明らかにする目的で行います。アルコール性慢性膵炎は、一般に日本酒で毎日約3合以上を10年以上飲み続けている人にみられる病気ですが、必ずしも全員がなるわけではなく個人差がみられます。最近の研究では、飲んだアルコールをアセトアルデヒドに代謝する酵素であるアルコール脱水素酵素2型が関係することが示されていますが、その他のアルコール代謝関連酵素は関連が認められていません。また必ずしもアルコール脱水素酵素2型遺伝子がアルコール性膵炎に特徴的でなく、アルコール性肝硬変でもその関連が指摘されています。一方アルコール依存症患者ではタバコをはじめ各種薬剤が使用されている可能性が高く、そのためにこれら薬物代謝の個人個人の違いがアルコール性慢性膵炎の発症に関与していることが考えられます。そこで今回は薬物代謝関連酵素に対象を広げ、各種 cytochrome (CYP) P450、および multidrug resistance 3 (MDR3)、multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1)、multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) について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します。その他、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います。

この研究で、アルコール性慢性膵炎の診断技術をさらに向上させ、原因となる新しい遺伝子を探し出すことなどにより、アルコール性慢性膵炎になりやすい人をそうならないように予防することが可能になると期待されます。

またこの研究ではアルコール性慢性膵炎の患者さんがすでにアルコール依存症になっているのか否かについて、アルコール依存症のスクリーニングテストを用いて検討します。

これらの目的のため、あなたの血液7mlを提供していただくと同時にアンケート調査にご協力いただきたいのです。血液の採取には大きな危険は伴いません。具体的には、あなたにこの研究への協力をお願いするため、まず、研究の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。あなたがこの説明をよく理解でき、あなたが研究に協力して血液の一部を提供することに同意しても良いと考える場合には、「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研究」への協力の同意書に署名することにより同意の表明をお願いいたします。

同意の表明の前提：研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制いたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。いったん同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した血液や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、血液や遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

研究計画

研究題目：

「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研究」

研究機関名および研究責任者氏名：

この研究が行われる研究機関と責任者は下に示すとおりです。ただし、この他に共同研究を行う研究機関や研究責任者が追加される可能性があります。

| 研究機関名 | 研究責任者名 | 職名 | 役割 |
|-------------------------------|--------|----|--|
| 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 | 丸山勝也 | 院長 | ・研究統括 ・遺伝子解析 ・障害のないアルコール依存症例および健常者の検体の収集 |
| 産業医科大学消化器・代謝内科 | 大槻 眞 | 教授 | ・アルコール性および非アルコール性慢性膵炎症例および検体の収集 |
| 以下省略（29機関） | 以下省略 | | ・以下同文 |

研究目的：

この研究は遺伝子の形態や働き具合を調べ、アルコール性慢性膵炎との関係を明らかにする目的で行います。アルコール性慢性膵炎は、一般に日本酒で毎日約3合以上を10年以上飲み続けている人にみられる病気ですが、必ずしも全員がなるわけではなく個人差がみられます。最近の研究では、飲んだアルコールをアセトアルデヒドに代謝する酵素であるアルコール脱水素酵素2型が関係することが示されていますが、その他のアルコール代謝関連酵素は関連が認められていません。また必ずしもアルコール脱水素酵素2型遺伝子がアルコール性膵炎に特徴的でなく、アルコール性肝硬変でもその関連が指摘されています。一方アルコール依存症患者ではタバコをはじめ各種薬剤が使用されている可能性が高く、そのためにこれら薬物代謝の個人個人の違いがアルコール性膵炎の発症に関与していることが考えられます。そこで今回は薬物代謝関連酵素を対象を広げ、各種 cytochrome (CYP) P450, および multidrug resistance 3 (MDR3), multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1), multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) について遺伝子多型とアルコール性膵炎との関連について検討します。この他最近アルコール性膵炎との関連が報告されている遺伝子である carboxylester lipase (CEL) と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います。この研究で、アルコール性膵炎の診断技術をさらに向上させ、原因となる新しい遺伝子を探し出すことなどにより、アルコール性慢性膵炎になりやすい人をそうならないように予防することが可能になると期待されます。

またこの研究ではアルコール性慢性膵炎の患者さんがすでにアルコール依存症になっているのか否かについて、アルコール依存症のスクリーニングテストを用いて検討します。

研究期間：

平成 17 年 8 月 1 日から平成 19 年 3 月 31 日

研究方法：

遺伝子の検査には血液を通常の方法で約 7 ml (cc) 採取します。採血に伴う身体の危険性はほとんどありません。血液中の白血球に含まれる DNA という物質を取り出し、これを調べることにより、アルコール性慢性膵炎の原因となり得る遺伝子の形態がわかります。この遺伝子の形態が他の人とどのように違うかを調べることにより、アルコール性慢性膵炎の原因となる遺伝子を明らかにします。

またアルコール依存症になっているか否かについては、アルコール依存症のスクリーニングテストを用いて検討します。

研究計画等の開示：

希望があれば、この研究の計画の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意します。

試料提供者にもたらされる利益および不利益：

あなたがすでにアルコール性慢性膵炎と確実に診断されている場合は、この遺伝子を調べる方法を用いても、あなた

自身の診療方針が大きく変わることはありません。すなわち特に不利益がもたらされることはありません。

もしこの研究により、アルコール性慢性膵炎の原因遺伝子が特定されたとしたら、今後は大量飲酒者の方にこの検査を行うことにより、アルコール性慢性膵炎になる可能性を示すことができるため予防となり、利益をもたらすこととなります。

またあなたがアルコール依存症のスクリーニングテストにより、アルコール依存症の可能性が示されたとしても、アルコール依存症の確定診断や治療については一切関知しません。しかしアルコール依存症の診断や治療を望む場合には適切な施設あるいは医師を紹介いたします。

個人情報保護 :

遺伝子の研究結果はさまざまな問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、取扱いを慎重に行う必要があります。あなたの血液や診療情報は、分析する前に診療録や試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結びつける対応表は厳重に保管します。このようにすることによって、あなたの遺伝子の分析結果は分析を行う研究者にも、あなたのものであるとわからなくなります。ただし、遺伝子解析の結果についてあなたに説明する場合など必要な場合には、この符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。

遺伝子解析結果の開示 :

あなたの遺伝子を調べた結果についての説明は、あなたが説明を望む場合に、あなたに対してのみ行い、たとえあなたの家族に対しても、あなたの承諾または依頼なしに結果を告げることはいたしません。また、あなたの遺伝子解析の結果、重大な病気との関係が見つかり、あなたやあなたの血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合には、診療を担当する医師からあなたやあなたの血縁者に、その結果の説明を受けるか否か問い合わせることがあります。あなたの遺伝子解析の結果について説明を希望される場合は、血液採取後3年以内に申し出て下さい。それ以後はその結果を保管できない場合があります。

研究成果の公表 :

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

研究から生じる知的財産権の帰属 :

遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについても権利があるとはいえません。

遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱いの方針 :

あなたの血液は原則として本研究のために用いさせていただきます。

費用負担に関する事項 :

ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用は、厚生労働省の研究に対する助成金から出され、あなたが負担することはありません。しかし、交通費などの支給はできません。また、この研究によって病気のかかりやすさが明らかとなり、その診断あるいは治療が必要となることがありますが、一般診療に要する費用のうち自己負担分については、あなたが負担せねばなりません。

遺伝カウンセリングの体制 :

あなたが、病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合には、担当主治医にその旨申し出てください。

「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研究」 への協力の同意文書

私は「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研究」について、_____（説明をした者の氏名）より説明文書を用いて説明を受け、その方法、危険性、分析結果開示の方法等について十分理解しました。 ついては、次の条件で研究協力を同意致します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレ印を付けて下さい。）

- 遺伝子の分析、およびアンケート調査の協力
- 研究協力の任意性と撤回の自由
- 研究目的
- 研究方法
- 研究計画書等の開示
- 試料提供者にもたらされる利益および不利益
- 個人情報の保護
- 遺伝子解析結果の開示
- 研究成果の公表
- 研究から生じる知的財産権の帰属
- 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱の方針
- 費用負担に関する事項
- 遺伝カウンセリングの体制

（説明を受け理解した項目の全ての□にレ印を記入した方は、次の「はい」または「いいえ」に○を付け、署名してください。）

提供する生体試料が本遺伝子研究にのみ使用され、本研究が終了した時点で速やかに試料が廃棄されることに同意します。

はい いいえ 署名 _____

平成 年 月 日

試料提供者本人または代諾者

署名または記名、捺印 _____ (印)

(代諾者の場合本人との関係： _____)

住所 _____

説明者

署名または記名、捺印 _____ (印)

(職名 _____)

研究責任者氏名および研究機関名の連絡先

1. 丸山勝也 分担研究者 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 院長
〒 239-0841 横須賀市野比 5-3-1
TEL: 0468-48-1550 FAX: 0468-49-7743
2. 大槻 眞 主任研究者 産業医科大学消化器・代謝内科 教授
〒 807-8555 北九州市八幡西区医生カ丘 1-1
TEL: 093-601-1611 FAX: 093-692-0107
3. 以下省略 (29 名) 分担研究者・研究協力者

慢性膵炎の合併症と治療の実態

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

共同研究者

田代充生（産業医科大学消化器・代謝内科）、西森 功（高知大学医学部消化器病態学）
研究協力者

伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）、須賀俊博、宮川宏之（札幌厚生病院）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）、神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
吉田 仁（昭和大学医学部第二内科学）、丸山勝也、中村雄二（国立病院機構久浜アルコール症センター）
岡崎和一（関西医科大学内科学第三）、成瀬 達（名古屋大学大学院消化器内科学）

【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実施した慢性膵炎全国調査の2次調査票をもとに、慢性膵炎957症例の合併症と治療の実態を解析した。疼痛は57.2%に認められ、アルコール性と非アルコール性で頻度に有意差は認められなかった。慢性膵炎全体では膵石灰化は61.2%に、糖尿病の合併は38.1%に、消化不良は9.4%に認められた。アルコール性慢性膵炎では膵石灰化(65.8% vs 51.2%)、糖尿病(41.7% vs 30.3%)および消化不良(11.5% vs 4.3%)の合併が有意に多かった。慢性膵炎における疼痛に対しては食事療法に加え、鎮痛薬や鎮痙薬のほか、消化酵素薬や抗トリプシン薬も有効例が多かった。しかし、ペントゾシン使用中の44例中14例(31.8%)がペントゾシン中毒の診断を受けていた。膵石に対する体外衝撃波結石破碎術や内視鏡的治療にも有効例も多かった。慢性膵炎に対する外科的治療の理由として、疼痛、嚢胞、悪性腫瘍との鑑別の順に多かった。

A. 研究目的

平成15年(2003年)に本研究班で慢性膵炎の全国調査を実施し、これまで調査結果の解析を行い、慢性膵炎の受療患者数や成因などについて報告した¹⁾。今回、2次調査票をもとに慢性膵炎の合併症と治療の実態を解析した。

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。層化無作為抽出法によって選ばれた調査対象施設に1次調査を行い、回答を得られた施設に対して2次調査票(症例調査票)を送付した。慢性膵炎の診断基準は日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001²⁾を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は主任研究者の所属する産業医科大学倫理委員会で承認を受けた後「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日 文部科学省・厚

生労働省 平成14年7月1日施行)に従い施行した。特に調査票の患者氏名はイニシャルで記載し、個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

1. 慢性膵炎の合併症

慢性膵炎957症例¹⁾のうち、成因がアルコール性のみの症例は648例、アルコール性に膵管非癒合など他の成因が合併した症例が12例、合計660例をアルコール性(ア性)とした。非アルコール性(非ア性)は297例であった。

疼痛は慢性膵炎全体の57.2%(547例)に認められた。ア性では58.6%(387例)、非ア性では53.9%(160例)に疼痛が認められ(図1)、両群間に有意差は認められなかった。

膵石灰化は61.2%(586例)に認められた。ア性では65.8%(434例)、非ア性では51.2%(152例)に膵石灰化が認められ(図1)、ア性に有意に膵石灰化が多かった。

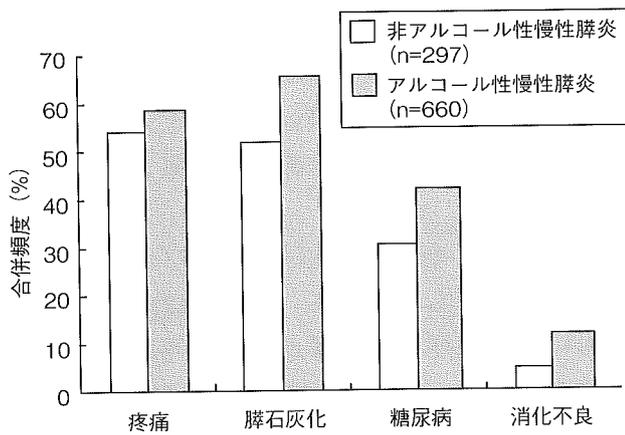


図1 慢性膵炎の合併症別頻度

糖尿病の合併は38.1% (365例)に認められた。ア性では41.7% (275例)、非ア性では30.3% (90例)に糖尿病の合併が認められ(図1)、ア性に有意に糖尿病の合併が多かった。

消化不良は9.4% (90例)に認められた。ア性では11.5% (76例)、非ア性では4.3% (13例)に消化不良が認められ(図1)、ア性に有意に消化不良が多かった。

2. 疼痛に対する治療

疼痛を有する症例572症例の治療内容を解析した。食事療法は33.8% (185例)で施行されていたが、治療効果に関しては今回調査されなかったため不明である(表1)。

鎮痛薬および鎮痙薬は30.2% (165例)で使用されていた。内訳は非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs) 92例、ペンタゾシン44例、副交感神経ブロック19例、その他47例(重複回答あり)であった。除痛効果はNSAIDs使用例の91.3%、ペンタゾシンの79.5%、副交感神経ブロックの78.9%に認められた(表1)。しかし、ペンタゾシン使用の44例のうち、14例(31.8%)が、ペンタゾシン中毒の診断を受けていた。

消化酵素薬は34.6% (189例)で投与されており、疼痛に対する効果は有効38.1% (72例)、無効9.5% (15例)、不明52.4% (99例)であった。

蛋白分解酵素阻害薬メシル酸カモスタットは51.4% (281例)で投与されており、有効83.3% (234例)、無効6.7% (19例)、不明10.0% (28例)であった(表1)。

3. 膵石、蛋白栓に対する治療

膵石、蛋白栓に対する治療として、体外衝撃

表1 疼痛に対する治療内容と有効率(重複回答あり)

| 治療内容 | 治療症例数 (重複回答あり) | 除痛効果 (%) |
|-------------|-------------------|-------------|
| 食事療法 | 185 | 不明 |
| 非ステロイド性抗炎症薬 | 92 | 91.3 |
| ペンタゾシン | 44 | 79.5 |
| 副交感神経ブロック | 19 | 78.9 |
| 消化酵素薬 | 189 | 38.1 |
| メシル酸カモスタット | 281 | 83.3 |
| 体外衝撃波結石破碎術 | 141 | 65.2 |
| 内視鏡的膵管切石術 | 85 | 56.5 |

波結石破碎術(ESWL)と内視鏡的膵管切石術がそれぞれ141例および85例に施行されていた。疼痛改善効果は、ESWL施行例の65.2% (92例)、内視鏡的膵管切石術の56.5% (48例)で認められた。ESWL施行後41例(29.1%)でステントが使用されていたが、66.7% (94例)ではステントは使用されていなかったし、4.3% (6例)では使用に関して不明であった。内視鏡的膵管切石術施行例の64.7% (55例)でESWLが併用されており、内視鏡的膵管切石術単独例が30.6% (26例)、使用不明が4.7% (4例)であった。

ESWL後の偶発症は、急性膵炎が4.96% (7例:うちステント併用あり2例、なし5例)、血尿、皮膚炎がそれぞれ0.71% (1例)であった。また内視鏡的膵管切石術後の偶発症は、急性膵炎、高アミラーゼ血症がそれぞれ1.18% (1例)であった。

4. 嚢胞、狭窄に対する治療

膵嚢胞に対する治療としては、保存的治療31例、薬物治療16例(オクトレオチド8例、蛋白分解酵素阻害薬8例)、内視鏡的治療33例(経胃的嚢胞ドレナージ18例、膵管ステント9例、経乳頭の嚢胞ドレナージ5例、経十二指腸的嚢胞ドレナージ1例)、経皮的嚢胞ドレナージ1例、手術41例の合計122例(重複回答あり)であった。

膵管狭窄に対する治療法としては、膵管ステント91例(チューブ・ステント89例、メタリック・ステント2例)、内視鏡的経鼻膵管ドレナージ2例、バルーン拡張1例、手術8例の合計102例(重複回答あり)であった。

5. 慢性膵炎に対する外科的治療

外科的治療を選択された理由としては、疼痛

が最も多く71例であり、続いて嚢胞47例、悪性腫瘍との鑑別46例であった。その他、黄疸17例、膵石10例、膵性胸腹水、感染症、胆管狭窄が各5例、膵腫瘍、出血、膵管狭窄、膵液瘻、胆道結石が各2例、十二指腸狭窄、仮性動脈瘤、膵管癒合不全、高アマラーゼ血症、胃癌合併、糖尿病増悪、手術希望が各1例の合計226例(重複回答あり)であった。

D. 考察

慢性膵炎の治療は、禁酒などの生活指導による膵炎の増悪、進展阻止に加えて、慢性膵炎に伴う合併症の治療が重要である。合併症としては、代償期や非代償期への移行期に認められる疼痛や、非代償期に認められる膵内外分泌障害に伴う糖尿病や消化吸収障害がある。

疼痛出現の機序は完全には解明されていないが、膵外分泌反応の亢進による膵管内圧や膵組織圧の上昇、膵被膜の伸展、膵周囲の腹膜刺激、膵内神経の変化などが考えられている³⁾。今回の調査では、疼痛は慢性膵炎全体の57.2%に認められ、ア性と非ア性間で有意差は認められず、ア性、非ア性にかかわらず慢性膵炎の半数以上が疼痛によって日常生活の質が低下している可能性が考えられた。

疼痛を緩和して日常生活の質を改善するためには、鎮痛薬や鎮痙薬の使用が必要である。しかし、今回の調査で、ペントゾシン使用の31.8%が、ペントゾシン中毒の診断を受けており、鎮痛薬の使用には十分な配慮が必要である。また、疼痛に対してNSAIDsが投与されている症例が多いが、慢性膵炎では膵からの重炭酸塩分泌低下による十二指腸内pHの低下に伴う消化性潰瘍を発症しやすいこともあり、NSAIDs使用時には消化管出血に留意する必要がある³⁾。

消化酵素薬による疼痛軽減効果の機序としては、膵のnegative feedback機構を介するものであるとされているが、その作用機序に関しては議論が多いし、その有効性も報告によって異なる。有効性が異なる理由として、対象とした慢性膵炎の病期、病態の違いに加えて、用いた消化酵素薬の生体内での活性の違いがあげられる⁴⁾。今回の調査では、消化酵素薬投与は38.1%

では鎮痛効果があったと報告されているが52.4%では効果不明であった。消化酵素薬単独の鎮痛効果を検討した症例はないことから、本邦における消化酵素薬の疼痛軽減効果を再検討する必要がある。

メシル酸カモスタットは、トリプシン活性阻害作用を有することから、本邦では、慢性膵炎における急性症状の寛解と、術後逆流性食道炎が適応症となっている。今回の調査では有痛症例の51.4%にメシル酸カモスタットが投与されており、消化酵素薬(34.6%)を上回っていた。また、メシル酸カモスタット投与例の83.3%において鎮痛効果を認めており、疼痛軽減のみならず、慢性膵炎の進展を防止する可能性も考えられ、臨床的效果を再検討する必要がある。

膵石は慢性膵炎における代表的な合併症で、今回の調査においても61.2%で膵石灰化が認められた。また、今回の調査において膵石灰化の頻度は非ア性の51.2%に対してア性は65.8%であり、ア性に有意に膵石灰化が多く、従来の報告と一致していた⁵⁾。

慢性膵炎における膵内外分泌障害に伴う糖尿病と消化吸収障害についてみると、今回の調査では、糖尿病の合併は38.1%に認められ、ア性(41.7%)が、非ア性(30.3%)に比べて有意に頻度が高かった。慢性膵炎に糖尿病を合併する頻度は慢性膵炎罹病期間と膵障害の程度と関連している。Malkaら⁶⁾は、慢性膵炎発症後10年経過すると50%に、25年では83%に糖尿病が発症すると報告している。早期の膵石灰化は糖尿病発症の危険因子であることも明らかにしている⁶⁾。さらに、ア性慢性膵炎自体が糖尿病の危険因子となることも報告されている⁷⁾。ア性に糖尿病が多い理由として、ア性においては、禁酒や食事療法が守られにくいことがあげられる³⁾。

消化不良は9.4%に認められたが、これは欧米の報告⁵⁾に比べて頻度が低い。しかし、慢性膵炎患者における糖尿病の合併頻度から考えると、日本の慢性膵炎患者で膵外分泌機能低下症例が少ないのではなく、食生活の違いを反映しているといえる。現在本邦では膵外分泌機能検査を行うことができないことから、ア性に膵外分泌障害が多いか否かは不明である。したがって、

ア性に消化不良が有意に多かった原因として、飲酒自体による下痢の誘発の可能性も否定できない。

主膵管内の膵石や主膵管狭窄は膵液の流出障害を起こし、疼痛や膵線維化を促進することから⁹⁾、膵石に対してESWLや内視鏡的治療が行われている。これらの治療で膵石を除去された症例では長期の疼痛緩和効果が得られている⁸⁾。今後、膵石に対するESWLや内視鏡的治療適応を明らかにしていく必要がある。一方、膵管狭窄に対しては、内視鏡的治療が多くを占めていたが、膵管ステントの留置期間などについてさらに検討する必要がある。

膵嚢胞に対する治療としては、これまでの保存的治療に加え、内視鏡的ドレナージ術や、オクトレオチドなどの薬物治療が施行されるようになってきた。しかしながら、外科的治療の適応となる症例も存在し、各治療法の適応と治療の時期についての判断が大切である。

1988年に厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班によって慢性膵炎の治療指針⁹⁾が示された後、本邦では新たな慢性膵炎治療ガイドラインは示されていない。1998年に米国消化器病学会によって慢性膵炎の疼痛治療のガイドライン¹⁰⁾が示されたが、エビデンスが必ずしも十分ではない。このため、本邦での現在の標準的な医療技術に見合った、慢性膵炎における、包括的な治療ガイドラインを作成する必要がある。

E. 結論

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実施された慢性膵炎全国調査の2次調査票をもとに慢性膵炎の合併症と治療の実態を解析した。慢性膵炎における疼痛は57.2%に認められた。膵石灰化は59.5%、糖尿病の合併は38.1%、消化不良は9.4%に認められ、いずれもア性に有意に多かった。慢性膵炎における疼痛に対しては、食事療法、鎮痛薬や鎮痙薬投与のほか、消化酵素薬や蛋白分解酵素阻害薬も有効例が多かった。膵石に対してはESWLや内視鏡的治療の有効例が多かった。慢性膵炎に対する外科的治療の理由として、疼痛、嚢胞、悪性腫瘍との鑑別の順に多かった。

これらの現状も参考にし、新たな慢性膵炎治療ガイドラインを作成する必要がある。

F. 参考文献

1. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏之, 下瀬川徹, 松元 淳, 神澤輝実, 津久見弘, 吉田 仁, 真口宏介, 岡崎和一, 池田靖洋, 成瀬 達, 大久保賢治, 丸山勝也, 中村雄二, 税所宏光, 山口武人. 慢性膵炎の疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金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年度総括・分担研究報告書 2005; 146-150.
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. 浅海 洋, 大槻 眞. 慢性膵炎とはどのような疾患か—概念・病像・診断基準・経過と予後—. 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. へるす出版, 東京 2003; 1-12.
4. Case CL, Henniges F, Barkin JS. Enzyme content and acid stability of enteric-coated pancreatic enzyme products in vitro. *Pancreas* 2005; 30: 180-183.
5. DiMagno EP, Layer P, Clain JE. Chronic pancreatitis. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, eds. *The pancreas: biology, pathobiology, and disease*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1993; 665-706.
6. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O' Toole D, Bardet P, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P, Levy P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1324-1332.
7. 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. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481-1487.
8. Tadenuma H, Ishihara T, Yamaguchi T, Tsuchiya S, Kobayashi A, Nakamura K, Sakurada R, Saisho H. Long-term results of extracorporeal shock-wave lithotripsy and endoscopic therapy for pan-

creatic stones. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 1128-1135.

9. 早川哲夫, 真辺忠夫, 竹田喜信, 佐竹克介, 木村寿成. 慢性膵炎の治療指針の改定について. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 昭和62年度研究報告書 1988; 23-27.
10. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1998; 115: 763-764.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 大槻 眞, 田代充生. 慢性膵炎, 膵癌と生活習慣. 日本内科学会雑誌 2005; 94: 168-173.
2. 学会発表
 - 1) 大槻 眞, 田代充生. 慢性膵炎, 膵癌と生活習慣. 第102回日本内科学会総会・講演会, 大阪 2005年4月7-9日
 - 2) Tashiro M, Nishimori I, Otsuki M. The Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. The 36th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, Chicago, U.S.A. November 3-4, 2005

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

J. 謝辞

慢性膵炎全国調査に御協力していただきました先生方に深謝致します。

慢性膵炎転帰調査における膵性糖尿病に関する検討

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師
大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

【研究要旨】

1994年に登録した慢性膵炎の2002年における転帰を2003年に調査し、生存が確認された慢性膵炎患者665例中糖尿病に関する調査項目が記載されていた656例を解析した。1994年では膵性糖尿病を認めたものは230例の35.1%であったが、2003年調査時では331例の50.4%に増加していた。1994年に糖尿病を認めなかった418例のうち121例(28.9%)で2003年調査時には糖尿病が認められた。新規に糖尿病を発症した慢性膵炎121例の成因はアルコール性68.8%、特発性25.6%、胆石性4.9%であった。また、成因別の新規糖尿病発症率は、アルコール性34.3%、特発性23.0%、胆石性16.7%とアルコール性で高頻度であった。新規に糖尿病を発症した121例中43%の患者が飲酒を継続していた。1994年では膵石合併率は37例の30.6%であったが、2003年調査時には新たに12例に膵石が出現し、49例(40.5%)に増加していた。糖尿病の治療に関しては、新規に糖尿病を発症した121例中42例(34.7%)はインスリン治療が必要となっていた。慢性膵炎の薬物療法に関しては、糖尿病を発症しなかった群では、発症した群に比べ、高頻度に蛋白分解酵素阻害薬が投与されていた。慢性膵炎転帰調査より、慢性膵炎患者における膵性糖尿病の発症頻度、成因および病態を明らかにした。

A. 研究目的

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある。さらに内分泌学的にみるとインスリンの合成分泌障害のみではなく、グルカゴン分泌も原疾患の影響を受けるので、一次性糖尿病と異なった病態や臨床像を呈することが多い^{1,2)}。本邦では膵性糖尿病に関する研究ならびに診断・治療について包括して討議される機会がほとんどなく、疫学調査も行われていない現況である。本研究では、1995年に実施された全国調査³⁾で集められた慢性膵炎の患者のうち、1998年⁴⁾と2003年に転帰調査⁵⁾が行われた患者で、2003年調査時に生存していた症例を対象に膵性糖尿病について検討を行った。

B. 研究方法

1995年に実施された慢性膵炎全国調査³⁾の二次調査票が集められた患者のうち、1998年に転帰調査⁴⁾をされた患者を中心に2003年に再び転帰調査⁵⁾を行った。2003年調査時に生存していた慢性膵炎665例中、糖尿病に関する調査項目が記載されていた656例を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は主任研究者の所属する産業医科大学倫理委員会で承認を受けた後(承認番号：第03-18号)「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省 平成14年7月1日施行)に従い施行した。特に調査票の患者氏名はイニシアルで記載し、個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

1. 1994年および2003年の膵性糖尿病の頻度および推移

1995年に実施された調査における1994年の慢性膵炎656例中に糖尿病を230例(35.1%)に認め

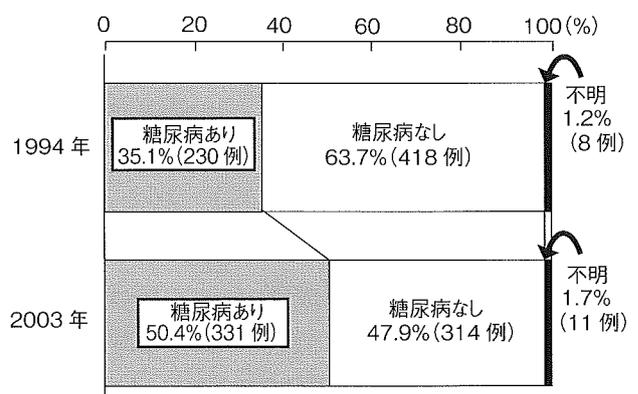


図1 慢性膵炎656例における1994年と2003年の糖尿病頻度

表1 慢性膵炎 656 例の 1994 年から 2003 年における糖尿病の推移

| 1994 年 | | 2003 年 | |
|-----------------|---------------|---------------------|---------------------|
| 慢性膵炎 (656 例) | 糖尿病あり (230 例) | 糖尿病あり 207 例 (90.0%) | 糖尿病なし 23 例 (10.0%) |
| | 糖尿病なし (418 例) | 糖尿病あり 121 例 (28.9%) | 糖尿病なし 287 例 (68.7%) |
| | 不明 (8 例) | 糖尿病あり 3 例 (37.5%) | 糖尿病なし 4 例 (50.0%) |
| | | 不明 1 例 (12.5%) | |

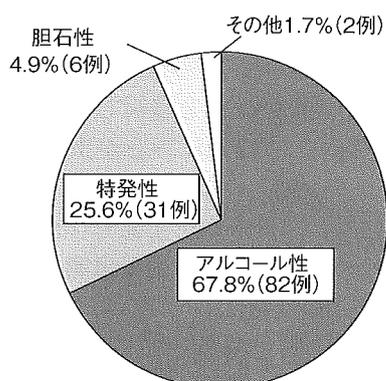


図2 1994年に糖尿病を認めず、9年間の経過中に糖尿病を発症した慢性膵炎121例の成因

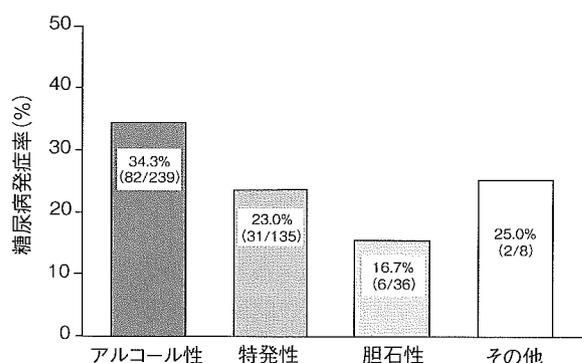


図3 1994～2003年における慢性膵炎の成因別糖尿病新規発症率

1994年には糖尿病を認めなかった慢性膵炎418例から2003年には121例(28.9%)の糖尿病が認められた。

たが、9年後の2003年では331例(50.4%)に増加していた(図1)。1994年にすでに糖尿病を認めた慢性膵炎230例において、2003年に糖尿病が存在していたものは207例の90%であり、23例(10.0%)は糖尿病の改善を認めた(表1)。一方、1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎患者418例中121例(28.9%)で9年後の2003年の調査で糖尿病が認められた。

2. 慢性膵炎9年の経過中に糖尿病が発症した121症例の解析

1994年に糖尿病を認めず、9年の経過中に糖尿病が発症した121例について、(1)慢性膵炎の成因、(2)膵石の有無および膵石出現頻度、(3)アルコール摂取状況を解析した。

(1)慢性膵炎の成因

慢性膵炎9年間の経過中に糖尿病が発症した121例の慢性膵炎の成因は、アルコール性67.8%、特発性25.6%、胆石性4.9%であった(図2)。その他の成因が2例(1.7%)あり、遺伝性膵炎と膵管内乳頭粘液産生腫瘍がそれぞれ1例で

あった。1994年に糖尿病を認めなかった418例の慢性膵炎における成因別糖尿病発症率は、アルコール性34.3%、特発性23.0%、胆石性16.7%であり、アルコール性で高頻度に糖尿病が発症していた(図3)。

(2)膵石の有無および膵石出現頻度

1994年では37例(30.6%)に膵石を認めたが、2003年の調査時には新たに12例に膵石が出現しており計49例(40.5%)に認められた(図4)。

(3)アルコール摂取状況

1994年には糖尿病を認めず2003年に糖尿病が新たに発症した慢性膵炎121例では、52例(43.0%)が飲酒を継続していた(図5)。一方、1994年に糖尿病を認めず2003年調査時にも糖尿病が発症していなかった慢性膵炎287例では、飲酒を継続していた症例は26.1%であった。

3. 糖尿病の治療および慢性膵炎に対する薬物治療

1994年にすでに糖尿病を認め、2003年にも糖尿病を確認した210例では129例(61.4%)でイン

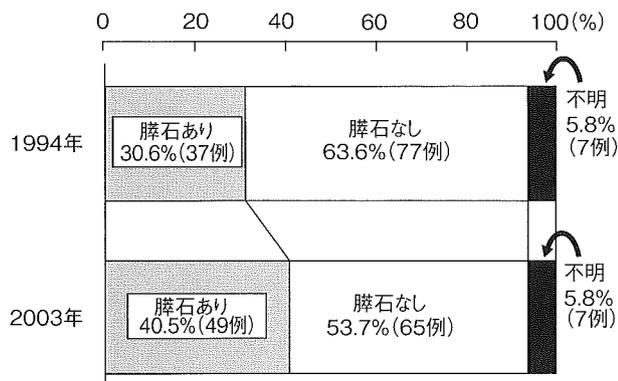


図4 1994年には糖尿病を認めず，2003年の調査時に糖尿病を発症していた慢性膵炎121例における膵石合併頻度

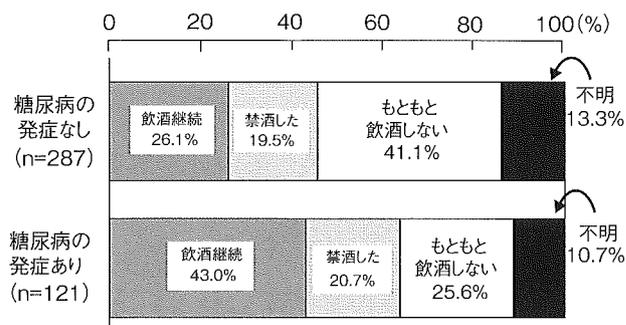


図5 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎408例の2003年調査時における糖尿病の有無と飲酒状況

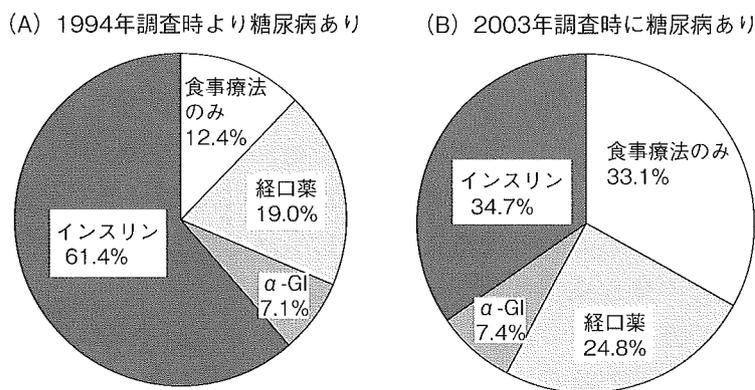


図6 慢性膵炎に伴う糖尿病の治療内容

(A) 1994年の調査時にすでに糖尿病を認めた210例と，(B) 1994年には糖尿病を認めなかったが，2003年の調査時には糖尿病を認めた121例の2003年調査時の糖尿病の治療内容
α-GI: αグルコシダーゼ阻害薬，経口薬：経口血糖降下薬

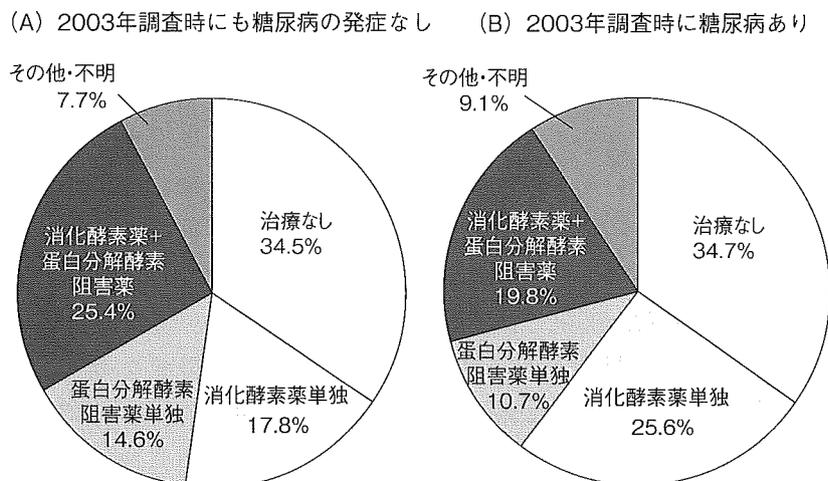


図7 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎の2003年調査時の糖尿病の有無と薬物治療内容

1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎408例で，(A) 2003年の調査時にも糖尿病を認めなかった287例と，(B) 2003年の調査時には糖尿病を認めた121例

スリン治療が行われていた(図6)。一方，1994年には糖尿病を認めなかったが2003年の調査で糖尿病を認めた慢性膵炎121例では，インスリン治療が行われていたのは42例(34.7%)のみであっ

た。
次に，1994年に膵性糖尿病を認めなかった408例の慢性膵炎患者で，2003年の調査時にも糖尿病が発症していなかった287例と糖尿病が発症

していた121例において、慢性膵炎に対する薬物治療を検討した(図7)。無治療の頻度には差がなかったが、糖尿病を発症しなかった群では、糖尿病を発症した群に比べ、蛋白分解酵素阻害薬単独あるいは蛋白分解酵素阻害薬と消化酵素薬の併用治療が施行されている頻度が高かった。蛋白分解酵素阻害薬単独または蛋白分解酵素阻害薬と消化酵素薬の併用治療を併せると、糖尿病が発症した群では121例中37例(30.5%)であったのに比べ、糖尿病が発症しなかった群では287例中115例(40.0%)と蛋白分解酵素阻害薬の使用頻度が高かった。

D. 考察

慢性膵炎は膵実質の変性・脱落、間質の線維化および炎症細胞浸潤を主体とし、次第に膵内外分泌が低下していく疾患である。慢性膵炎に伴う糖尿病(膵性糖尿病)の発症機序として、膵線維化が膵内分泌部まで波及することに起因する膵ラ氏島数およびその容積の減少に伴うインスリン分泌障害⁶⁷⁾が第一に考えられるが、膵線維化による膵血流量の低下に伴う膵ラ氏島の循環障害⁸⁾もその成因となることが指摘されている。

古くより種々の膵疾患に糖尿病が合併することが知られており、慢性石灰化膵炎患者に限ると、その60~70%に糖尿病が認められると報告されている⁹⁾。しかし、膵疾患に続発する膵性糖尿病は全糖尿病患者の1%以下であり、膵性糖尿病に関する研究ならびに診断・治療について包括して討議される機会がほとんどなく、疫学調査も行われていない。そこで、本研究では慢性膵炎における膵性糖尿病に注目し検討を行った。

1994年では膵性糖尿病を認めたものは慢性膵炎656例中230例(35.1%)であったが、2003年の調査時では331例(50.4%)と、膵性糖尿病の頻度が増加していた。また、1994年に糖尿病を認めなかった418例のうち121例(28.9%)で9年後の2003年調査時には糖尿病が発症していた。さらに、この糖尿病新規発症121例の成因はアルコール性67.8%、特発性25.6%、胆石性4.9%であり、ほぼ慢性膵炎全国調査¹⁰⁾による成因頻度と同じであった。さらに、慢性膵炎の成因別の

新規糖尿病発症率はアルコール性34.3%、特発性23.0%、胆石性16.7%とアルコール性で高頻度であった。膵石合併率をみると、糖尿病を合併していなかった1994年にすでに30.6%に認められていたが、糖尿病が確認された2003年調査時には新たに膵石が出現したのは12例のみであった。この結果からは、膵石と糖尿病の発症の関連を結論づけることはできなかった。飲酒状況を検討すると、新規に糖尿病を発症した患者の43%が飲酒を継続していた症例であったことから、飲酒が慢性膵炎の増悪をもたらし、糖尿病の発症を増加させたものと考えられる。

糖尿病の治療でインスリン投与が行われていたのは、新規に糖尿病が発症した121例の34.7%であったが、1994年にすでに糖尿病を認め、2003年にも糖尿病を確認した210例では61.4%にも達しており、糖尿病の罹病期間が長くなるに従ってインスリン治療が必要となる症例が増加していた。今後はこれらの症例において、慢性膵炎が発症してからの期間を調査し、より詳しい解析が必要である。

慢性膵炎の薬物治療に関しては、蛋白分解酵素阻害薬(camostat mesilate)投与症例では投与していない症例に比べ糖尿病の発症頻度が低く、蛋白分解酵素阻害薬が糖尿病発症を抑制している可能性が示唆された。最近Giboら¹¹⁾は、camostat mesilateが活性型トリプシンを阻害するだけではなく、単球からのサイトカイン産生の抑制および膵星細胞の増殖抑制効果により、慢性膵炎における線維化進展を抑制することを報告している。このことから、今回の結果は蛋白分解酵素阻害薬が慢性膵炎進展を阻止することで、膵性糖尿病の発症を遅らせた可能性が考えられる。今後、膵性糖尿病の実態調査(全国疫学調査)を実施し、本邦における発生頻度、治療の現況などを把握する必要がある。

E. 結論

1994~2003年までの慢性膵炎転帰調査で、2003年調査時に生存しており、糖尿病に関して解析が可能であった656例を対象に検討した。

1. 1994年では糖尿病を認めたものは35.1%であったが、2003年調査時では50.4%に増加して

いた。

2. 1994年には糖尿病を認めなかった症例の28.9%で2003年調査時には新たに糖尿病が認められた。

3. 新規に糖尿病を発症した慢性膵炎の成因はアルコール性が最も多く68.8%を占めた。

4. 成因別の新規糖尿病発症率は、アルコール性34.3%と最も高頻度であった。

5. 新規に糖尿病を発症した慢性膵炎患者の43%は飲酒継続例であった。

6. 新規糖尿病発症例の34.7%はインスリン治療が必要となっていた。

7. 蛋白分解酵素阻害薬投与例で糖尿病の発症頻度が低い傾向を示した。

F. 参考文献

1. 伊藤鉄英, 大越恵一郎, 河辺 顕, 久野晃聖, 有田好之, 名和田新. 膵性糖尿病—慢性石灰化膵炎における耐糖能異常—. 肝胆膵 2002; 44: 177-182.
2. 伊藤鉄英, 宜保淳也, 加来豊馬, 藤森 尚, 井上直子, 大野隆真, 有田好之, 大越恵一郎, 河辺 顕, 名和田新. 慢性膵炎の合併症とその取り扱い 糖尿病—慢性膵炎における耐糖能異常—. 消化器の臨床 2004; 17: 528-533.
3. 林 櫻松, 玉腰暁子, 大野良之, 川村 孝, 若井建志, 青木利恵, 千田雅代, 松野正紀, 早川哲夫, 成瀬 達, 北川元二, 橋本修二, 藍沢茂雄, 蓑輪真澄, 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 1996; 81-85.
4. 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 早川哲夫, 玉腰暁子, 大野良之, 武田和憲, 松野正紀, 広田昌彦, 小川道雄, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 大槻眞, 加嶋 敬, 小泉 勝, 原田英雄, 山本正博, 西森 功. 慢性膵炎の予後. 膵臓 1999; 14: 74-79.
5. 大槻 眞, 黒田嘉和, 上田 隆, 白鳥敬子, 成瀬 達, 北川元二, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 下瀬川 徹. 慢性膵炎の転帰調査. 厚生労働科学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 平成14年度～16年度総合研究報告書 2005; 135-140.

6. 小関 梅. 慢性膵炎の組織像と臨床像の対比, とくに組織計測的立場から. 日消会誌 1980; 77: 954-962.
7. 小泉 勝, 豊田隆謙. 膵性糖尿病, 膵疾患における低血糖. 早藤 弘編. 膵臓病症候群. 日本臨牀社, 東京 1996; 446-450.
8. Goto M, Nakano I, Kimura T, Nawata H. New chronic pancreatitis model with diabetes induced by cerulein plus stress in rats. Dig Dis Sci 1995; 40: 2356-2363.
9. Vinik AI. Insulin secretion in chronic pancreatitis. In: Diabetes secondary to pancreatopathy. Excerpta Medica Amsterdam 1988; 33-50.
10. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 下瀬川徹, 神澤輝実, 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. 厚生労働科学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 平成14年度～16年度総合研究報告書 2005; 125-129.
11. Gibo J, Ito T, Kawabe K, Hisano T, Inoue M, Fujimori N, Oono T, Arita Y, Nawata H. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. Lab Invest 2005; 85: 75-89.

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

膵性糖尿病の全国疫学調査

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師
大槻 眞 産業医科大学 消化器・代謝内科 教授

【研究要旨】

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある。さらに内分泌学的にみるとインスリンの合成分泌障害のみでなく、グルカゴン分泌も原疾患の影響を受けるので、一次性糖尿病と異なった病態や臨床像を呈することが多く治療も異なってくる。本邦では膵性糖尿病に関する研究ならびに診断・治療について包括して討議される機会がほとんどなく、疫学調査も行われていない。そこで、本研究では本邦における膵性糖尿病の発症頻度、病態、臨床像、治療の現況などを把握し、本領域における臨床・基礎的研究の発展に貢献するために膵性糖尿病の全国調査を層化無作為抽出法にて実施することを計画した。本研究により膵性糖尿病の病態を明らかにし、明確な診断基準の作成、治療についてのガイドライン策定を目指す。

A. 研究目的

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある。さらに内分泌学的にみるとインスリンの合成分泌障害のみでなく、グルカゴン分泌も原疾患の影響を受けるので、一次性糖尿病と異なった病態や臨床像を呈することが多く治療も異なってくる^{1,2)}。本邦では膵性糖尿病に関する研究ならびに診断・治療について検討されておらず、疫学調査も行われていない。そこで、本研究では本邦における膵性糖尿病の発症頻度、病態、臨床像、治療の現況などを把握するために膵性糖尿病の実態調査を実施することを計画した。

B. 研究方法

2005年1月1日から2005年12月31日までの過去1年間に受療した膵性糖尿病患者(膵炎、膵外傷、膵手術後、膵腫瘍、膵ヘモクロマトーシス、自己免疫性膵炎、膵形成不全などに伴う糖尿病)を対象とする。一次調査の調査対象は層化無作為抽出法で施行する。回答を得られた施設に対して二次調査票(症例調査票)を送付する。

膵性糖尿病の診断基準は現在まで明確なものはないが、日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会

報告」³⁾を用いた。膵性糖尿病は『分類B.他の疾患、病態に伴う種々の糖尿病の中の(1)膵外分泌疾患(膵炎、膵外傷、膵摘出術、膵腫瘍、膵ヘモクロマトーシス、その他)』と位置づけられており、その他とは先天性膵形成不全、自己免疫性膵炎などが含まれる。厳格には膵疾患に伴って出現した糖尿病のことであり、一次性糖尿病(1型、2型)または境界型が先行していても、明らかに膵疾患に伴って悪化したものは膵性糖尿病とした。一次調査による受療患者数の推定には、厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル⁴⁾を用いる。

(倫理面への配慮)

本研究は主任研究者の所属する産業医科大学倫理委員会ですでに承認を受けている(承認番号：第05-59号)。実施は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省 平成14年7月1日 施行)に従って行う。使用する臨床調査票ではイニシアル、年齢、男女別で患者を同定し、個人情報の保護に努める。

C. 研究結果

1. 一次調査票(資料1)

一次調査においては膵性糖尿病の2005年1年間の受療者数、男女比、有病率および発症率を推定する。

表1 膵性糖尿病の病態

| |
|--|
| ①瘦せが多い. |
| ②高脂血症の合併が少ない. |
| ③初期にはインスリン抵抗性が存在するが、膵障害の進行に伴うグルカゴン分泌が低下するにつれてインスリン感受性となる. |
| ④膵性糖尿病でも糖尿病性細小血管合併症の頻度は2型糖尿病と変わらない. |
| ⑤インスリン治療群が多いが、高度の膵障害を有する症例ではグルカゴン分泌も欠落し低血糖をきたしやすく、少量のインスリンで血糖コントロールが可能となる. |
| ⑥膵外分泌障害に伴う消化吸収障害のため血糖コントロールが見かけ上良好であるが、消化吸収障害の改善に伴い糖尿病コントロールが悪化することがある. |

2. 二次調査票案(資料2)

二次調査においては、病態、臨床像、治療の現況などを把握する。膵性糖尿病の原因、症状、発症時期、生活歴(飲酒、喫煙の有無など)に加え、膵内外分泌能、治療内容および合併症についても詳しく調査を行う。

D. 考察

膵性糖尿病は「慢性膵炎や膵癌などの膵疾患、外分泌部の異常が主なものによる膵の障害に惹起する糖尿病」⁹⁾と捉えられているが、一般臨床家にはその病態と臨床像が十分に理解されていない。

古くより種々の膵疾患症例に糖尿病が合併することが知られており、慢性石灰化膵炎患者に限ると、その60～70%に糖尿病が認められると報告されている⁶⁾。しかし、膵性糖尿病は全糖尿病患者の1%以下である。慢性膵炎による消化吸収障害が存在する患者に十分量の消化剤が投与されていなければ、見かけ上血糖コントロールが良好である。また、高度膵障害を有する症例ではインスリン治療を行うが、膵性糖尿病ではグルカゴン分泌も欠落しており低血糖を惹起しやすい(表1)。このような問題があるにもかかわらず、本邦では膵性糖尿病に関する研究ならびに診断・治療について検討されておらず、全国疫学調査も行われていない。そこで、本研究では本邦における膵性糖尿病の発症頻度、病態、臨床像、治療の現況などを把握し、本領域における臨床・基礎的研究の発展に貢献するために膵性糖尿病(膵切除後を含む)の全国調査を層化無作為抽出法にて実施することを計画した。本研究により膵性糖尿病の病態を明らかにし、診

断基準および治療指針を作成する予定である。

E. 結論

本邦における膵性糖尿病の発症頻度、病態、臨床像、治療の現況などを把握するために膵性糖尿病の全国疫学調査を実施することを計画し、本調査より膵性糖尿病の病態を明らかにし、明確な診断基準の作成、治療についてのガイドライン策定を目指す。

F. 参考文献

1. 伊藤鉄英, 大越恵一郎, 河辺 顕, 久野晃聖, 有田好之, 名和田新. 膵性糖尿病—慢性石灰化膵炎における耐糖能異常—. 肝胆膵 2002; 44: 177-182.
2. 伊藤鉄英, 宜保淳也, 加来豊馬, 藤森 尚, 井上直子, 大野隆真, 有田好之, 大越恵一郎, 河辺 顕, 名和田新. 慢性膵炎の合併症とその取り扱い 糖尿病—慢性膵炎における耐糖能異常—. 消化器の臨床 2004; 17: 528-533.
3. 日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 1999; 42: 385-404.
4. 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.
5. 小泉 勝, 志賀伯弘, 豊田隆謙. 膵性糖尿病の概念と現状. 胆と膵 1995; 16: 643-649.
6. Vinik AI. Insulin secretion in chronic pancreatitis. In: Diabetes secondary to pancreatopathy. Excerpta Medica Amsterdam 1988; 33-50.