

表2 早期慢性膵炎調査個人票

病院名 ( )	症例ナンバー ( )		
イニシアル ( )	生年・月 ( 年 月)		
判定項目	点数	点数	点数
(1)性別			
(2)飲酒習慣			
(3)膵炎発作			
1回目(外来・入院)年月			
2回目(外来・入院)年月			
3回目(外来・入院)年月			
(4)EUS施行日年月・所見			
1回目			
2回目			
3回目			
(5)ERCP/MRCP施行日年月・所見			
1回目			
2回目			
3回目			
判定日			
総合点			

(1) 男性1点, (2) アルコール摂取 (80 ml/日以上ほぼ連日, 飲酒期間, または 100 ml/日以上, 週3回以上, 飲酒期間は問わない): 1点, (3) 膵炎発作 (外来・入院): (i) 1回=1点, (ii) 2回=2点, (iii) 3回以上=3点, (4) EUS (hyperechoic foci): 1点, (5) ERCP/MRCP: (i) 分枝膵管・数本異常=1点, (ii) 分枝膵管・数本を超える異常所見=2点

またスコアは2が1例, 4が2例, 5が1例であった。スコア2の1例は女性でもあり早期の把握が困難といえた。また4例中3例でERCPが行われ分枝膵管数本以上の中等度の変化が存在していた。

## 2. 多施設症例

慢性膵炎確診以前の最終診察時のスコアをみると, アルコール性例がスコア5以上18例72%, 3以上を含めれば92%であった。一方非アルコール性例ではスコア5以上38%, 3以上で92%であった(表4)。EUSとERCPの異常所見の頻度をみるとアルコール性例ではEUSが, 非アルコール性例ではERCPの頻度が高かった(表5)。

急性膵炎はアルコール性例が25例中23例発病しており, 2回以上は16例(64%), 非アルコール性例は13例中11例で2回以上は9例(69%)で大きな違いはなかった(表6)。経過を検討したところ, 複数回スコアが計算できた例はアルコール性例で16例, 非アルコール性例は9例であった。膵炎発作回数がアルコール性例でやや多く観察された(表6)。アルコール性でスコア3, 4の14例は最終回4が2例, 5以上が12例(85.7%)で明らかに悪化しており, 3, 4を疑診とすることは適当であった。一方非アルコール性例では初回スコア2が8例と多かったが最終時点でも5以上は3例にすぎず, 早期の把握は難しかった。

表3 確診例の後ろ向き検討

症例	性別	成因	膵炎発作時年齢			ERCPスコア (年齢)	慢性膵炎 確診時年齢	膵石	総合スコア
			初回	2回目	3回目				
1	M	AL	32				41	+	3
2	M	AL	36				62		3
3	M	AL	39				49	+	3
4	M	AL	39				49	+	3
5	M	AL	41				62		3
6	M	AL	47	51			53	+	4 (3)
7	M	AL	34	35	37		40	+	5 (3)
8	F	AL	35	36		2 (35)	37	+	5 (4)
9	M	AL	47	49	51	1 (47)	54	+	6 (4)
10	M	H	8				18	+	2
11	M	H	27			2 (27)	31		4
12	M	H	22			2 (25)	28		4
13	F	I	11	12	13	2 (13)	14	+	5 (1)

AL：アルコール性. H：遺伝性, I：特発性 総合スコア欄の( )：初回時スコア

表4 慢性膵炎例の確診以前の最終診察時の総合スコア別症例数

総合スコア	1	2	3	4	5	6	7	8	計
アルコール性(例数)	1	1	2	3	9	2	7	—	25
非アルコール性(例数)	1	0	5	2	2	3	—	—	13

表5 EUSおよびERCP・MRCP検査所見スコア別症例数

	ERCPの所見スコア			EUSの所見スコア	
	0	1	2	0	1
アルコール性(例数)	7	6	9	2	7
非アルコール性(例数)	2	2	5	2	1

表6 膵炎発作回数と症例数

	発作回数			
	0	1	2	3回以上
アルコール性(例数)	2	7	8	8
非アルコール性(例数)	2	2	4	5

以上よりスコア5以上を慢性膵炎早期とすること、またスコア3, 4では早期慢性膵炎が疑われるとすることを妥当とする成績であった。

#### D. 考察

これまでの検討からアルコール摂取する男性の急性膵炎を繰り返す例では慢性膵炎への進展が多いことが観察された<sup>4)</sup>。そこで本研究はアルコール性慢性膵炎の経過を参考に慢性膵炎早期の診断基準を設定した。臨床像からはアルコール摂取, 男性, 膵炎発作を, またこれまでの形態学的検討から早期あるいは軽度の傷害を示すとされたEUSの膵実質異常, hyperechoic foci<sup>5,6)</sup>とERCPの膵管分枝数本の異常<sup>7)</sup>を判定項目に取り上げた。項目ごとに点数化し, 総計で早期慢性膵炎を診断するスコアシステムを設けた。

東北大学第三内科で1998年までの慢性膵炎を

確診した例で経過を追えた例はいずれも膵炎発作で受診し, その後の経過記録が残っているものだけであり, EUSが導入されておらずERCP施行例も少なかった。アルコール摂取者では全例スコア3以上であり, 膵炎繰り返す例はスコア5を2年以上前から示しており, 早期慢性膵炎とすることが適当と思われた。

多施設からの38症例の検討ではスコア3以上がアルコール性例, 非アルコール性例ともに92%でともに確診以前に慢性膵炎早期を疑うことは可能であった(表4)。経過を追えた例では, スコア3, 4のアルコール性例14例中12例が5以上に増加しており, スコア3以上で疑診することは適当と思われた。一方スコア2の非アルコール性例8例では3例のみが5以上に悪化しており, 確診以前に早期に把握することの困難さが示された。膵管の異常を示すERCPが非アルコール

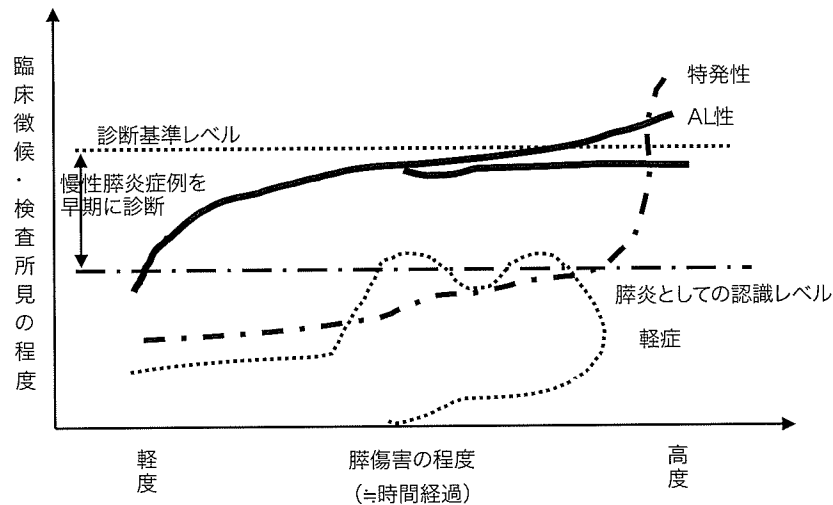


図1 膵炎の流れと診断時期

性例で異常頻度が高く，一方アルコール性例では膵実質異常を示すEUSの異常所見が多いことが興味深かった。

これまで慢性膵炎全体の中に占める急性膵炎の割合は2.5%と小さいとされた<sup>8)</sup>。しかし成因がアルコールの過飲の例では，臨床的に急性膵炎を繰り返す例の中に含まれる。アルコール性急性膵炎再発例の約30%が進行して慢性膵炎となることは明らかである<sup>9-11)</sup>。厚生労働省調査研究班の予後調査<sup>12)</sup>によれば重症急性膵炎の予後を13～18年経過例714例で調べたところ急性膵炎の再発率は20.3%であった。さらに慢性膵炎への移行は全体で14.8%であり，成因別ではアルコール性例が再発率32.4%，慢性膵炎への進行率26.0%，特発性例は17.9%と13.0%であった。このことは膵への傷害が高度であれば慢性膵炎へ進行しやすいことを示している。しかし成因が特定できない特発性慢性膵炎の逆行的検討によれば，症状発現から確診までの期間が短く，また膵炎に結びつく症候なく，無症状で膵の傷害が進行する例が多いと考えられた<sup>5)</sup>。

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1に示したような関係があると考えられる。慢性膵炎は成因別に早期像を規定すべきと考えられた。今回の慢性膵炎早期診断基準の検討からみても特発性に関しては診断能の改善は困難であった。

可逆性のある，すなわち治療効果が明らかな診断レベルはアルコール性症例において可能に

なると考えられた。しかし，今回5点以上を慢性膵炎早期とし，3～4点を慢性膵炎早期が疑われるとしたが，前向き研究でさらに妥当性を確かめる必要がある。

## E. 結論

慢性膵炎早期の診断を目指した臨床診断基準を設けた。男性，大量飲酒，膵炎発作，EUS所見，ERCP所見を検討項目とし，各項目に点数を設定し，総計によるスコアを求めた。この結果東北大学第三内科例では慢性膵炎症例が確診される以前にアルコール性では100%，非アルコール性症例の75%がスコア3以上を示した。また確診前10年以内でのスコア算定により慢性膵炎早期疑診，診断が可能であった。非アルコール性例は遺伝性膵炎が多く，特発性例が早期病態として把握しにくいことが示唆された。

多施設症例ではアルコール性，非アルコール性例ともにスコア3以上92%であったが，スコア5以上がアルコール性例で72%であったが，非アルコール性例は38%と少なかった。

検査所見では膵実質の異常を示すEUSのスコアがアルコール性例で高率であり，一方遺伝性，特発性例ではERCPの膵管以上が高率であったことから病状の進展に違いがあると推測された。

## 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. 小泉 勝, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入澤篤志, 佐藤 愛, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 須賀俊博, 宮川宏之, 中村光男. 慢性膵炎診断基準の再検討—早期慢性膵炎は—. 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17年度総括・分担研究報告書2006; 61-66.
5. 小泉 勝, 大槻 眞, 入澤篤志, 佐藤 愛, 乾和郎, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 下瀬川徹, 朝倉 徹, 須賀俊博, 宮川宏之, 須田耕一. 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—. 厚労省難治性膵疾患調査研究班 平成17年度報告書 2006; 71-76.
6. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? JOP 2004; 5: 1-7.
7. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut 1984; 25: 756-759.
8. 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.
9. Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. Pancreas 1993; 8: 659-670.
10. Ammann RW, Heitz PU, Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. Gastroenterology 1996; 111: 224-231.
11. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an Internal Workshop on chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 14: 215-221.
12. 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 平成12年度研究報告書 2000; 27-32.

## G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 小泉 勝. 早期膵炎を考えた診断基準のあり方. 肝胆膵 2006; 53: 497-503.
2. 学会発表 該当なし

## H. 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

## 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 栗原市立栗原中央病院 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 (福島県立医科大学内科学第二講座), 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学), 桐山勢生 (大垣市民病院消化器科)  
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)  
安田健治朗 (京都第二赤十字病院消化器科), 山雄健次 (愛知県がんセンター消化器内科)  
山口武人 (千葉大学大学院腫瘍内科学)

## 【研究要旨】

慢性膵炎の予後の改善を図るためには早期診断が必要であるが、現在困難と考えられる。そこで超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography; EUS)の慢性膵炎早期診断に対する有用性を検討した。EUSの膵に関する所見は、逆行性内視鏡的膵管造影(endoscopic retrograde pancreatography; ERP)における膵管像の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所見を有用とした。またERPで軽度変化の膵管像を示す症例では点状高エコー, 斑状高エコーなどの膵実質の変化がEUSで高頻度に観察され, 特に点状高エコーが有意な特異性が示した。高点状エコー, 索状高エコーと分葉状エコーは観察者による違いは小さかった。慢性膵炎早期と疑診しEUSで経過を追えた11例(2から6回, 平均 $3.2 \pm 1.2$ 回, 経過観察期間5カ月から79カ月, 平均 $24.9 \pm 23.1$ カ月)では, 所見数の変動は小さく, 初回3.73, 最終回3.45と差はなく, 初回検査時, 高点状エコーと索状高エコーが全例にみられた。経過は悪化と改善が2例, 変動なしが7例と最も多かった。61カ月経過を追った1例で所見数4から0となっており, 明らかに改善していた。EUSによる慢性膵炎早期の把握が可能なが示された。またEUS所見数の変動, 完全消失例の存在から, 今回まとめられた慢性膵炎早期を示唆するEUS所見の多くは可逆性であることが推測された。

## A. 研究目的

難治性疾患の慢性膵炎<sup>1)</sup>を早期に診断して治療を開始し, 病態の進展を阻止することが望まれてきた。しかし現在の臨床診断基準は「非可逆的な形態変化を伴った膵の炎症の慢性的な持続」との慢性膵炎の理解に基づくものであることから<sup>2)</sup>, 「成因に関係なく慢性膵炎の終末期を診断している」という批判が強い<sup>3)</sup>。本研究の目的は, 慢性膵炎の早期診断への超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography; EUS)の有用性の評価である。このためEUSで得られる所見の中から慢性膵炎早期診断に関連する膵の異常所見を決定した。また臨床症状から慢性膵炎早期を疑っ

た症例の時間経過によるEUSの膵所見の変化を観察し, その意義を検討した。

## B. 研究方法

## 1. EUSの膵の異常所見

EUSの検査法の実際は“超音波内視鏡による膵・胆道領域の標準的描出法”に基づいて行った<sup>4)</sup>。観察部位の表現, 異常所見用語はThe Minimal Standard Terminology(MST)in Gastrointestinal Endosonography<sup>5)</sup>に準じた。得られる膵の異常所見の有用性を以下のように検討した。

臨床像から膵炎を疑い, 逆行性内視鏡的膵

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 (索状高エコー)
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 (主膵管辺縁高エコー)
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, 無音鏡陰影なし)

管造影(endoscopic retrograde pancreatography; ERP)とEUSを同時期に施行できた例のうち、ERPでの膵管像がCambridge criteriaの軽度変化11例を対象とし<sup>6)</sup>、膵管像に異常なし28例を対照とした。EUSは点状高エコー、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、その出現頻度を求め、対照との差を検討した。

### 2. EUSで早期慢性膵炎を疑った症例の経過観察

明らかな原因を同定できない上腹部痛で早期の慢性膵炎を疑い、初回にEUSで異常所見を呈し、その後もEUS検査が行われた11例(男性:女性=9:2, 初診時平均年齢51.4±11.4歳)を対象とした。EUSの膵の異常所見の数の推移を検討した。

### 3. 慢性膵炎例の診断以前のEUS所見

研究班員の他施設において慢性膵炎診断以前にEUS検査が行われた12例(アルコール性9例, 非アルコール性3例)を対象とした。EUSで点状高エコーを認めるときをEUSスコア1とし、認めないときに0とした。

(倫理面への配慮)

なお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と同意を得た。

## C. 研究結果

### 1. EUSの膵の異常所見

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す用語はEUSに不十分と考えられた。そこで膵実質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(表1)を有用な所見とした。点状高エコー(Hyperechoic foci, 図1)、索状高エコー(Hyperechoic strand, 図2)、辺縁不規則な凹凸(Lobular out gland margin)、分葉状エコー(Lobularity, 図3)は以下の検討から膵実質で見られる所見として重要なことが明らかであった。

これらEUS所見のうちの9所見の出現頻度を膵管像が軽度変化を示す例と正常例で比較検討した(表2)。膵管像軽度変化例のEUSの異常所見、主膵管辺縁高エコー、点状高エコー、索状高エコーはいずれも60%以上の高率で観察された。しかしERCPの膵管像で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た。両群間に統計学的に有意差を示した異常所見は点状エコーのみであり、これまで重要視されてきた膵管像よりも実質の変化が早期と思われる慢性膵炎の病態では特異的であった。

### 2. EUSで早期慢性膵炎を疑った症例の経過観察 (表3)

明らかな原因を同定できない上腹部痛で早期

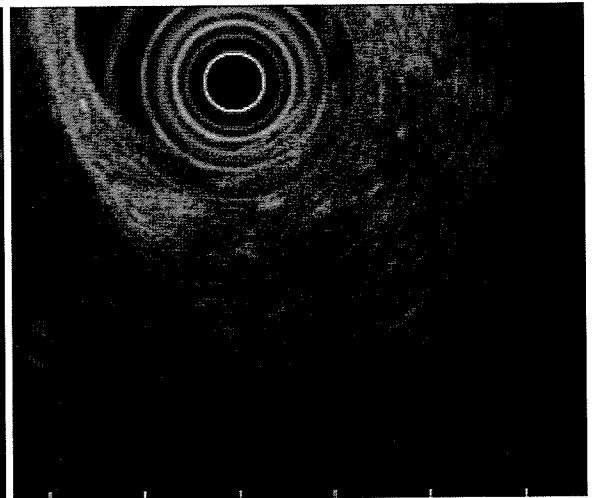
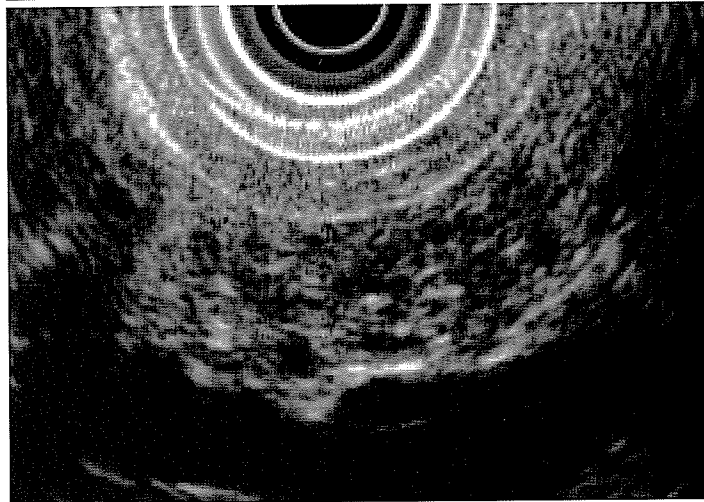
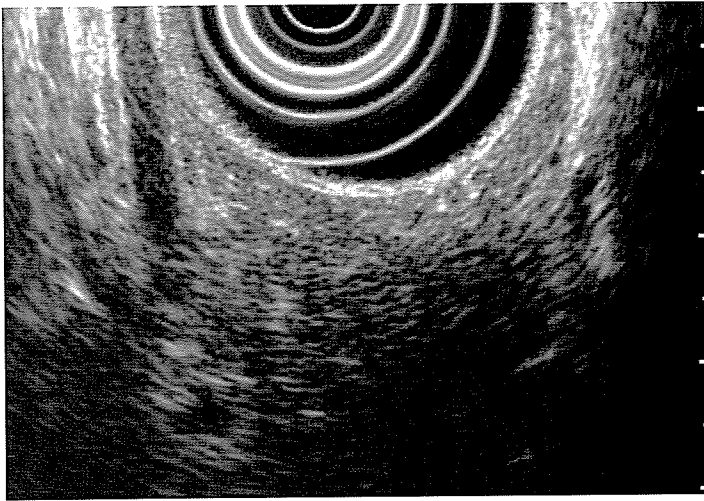


図1 EUSの慢性膵炎の早期を示唆する所見—点状高エコー (Hyperechoic foci)

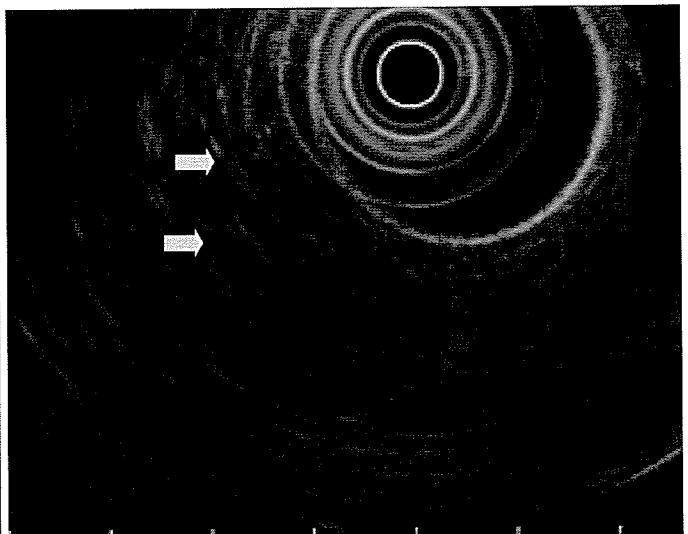
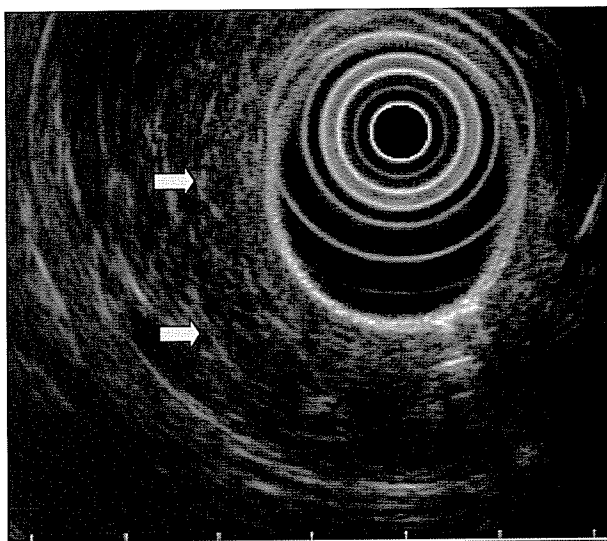


図2 EUSの慢性膵炎の早期を示唆する所見—索状高エコー (Hyperechoic strands)

の慢性膵炎が疑われた例で、福島県立医科大学第二内科でEUS検査を複数回行った11例が対象である。その検査回数は2から6回までで平均 $3.2 \pm 1.2$ 回、経過観察を5カ月から79カ月、平均 $24.9 \pm 23.1$ カ月行った。先に述べた14項目の

異常所見について観察したが2から6所見得られた。高点状エコーと索状高エコーがほとんどの例で継続して観察された(図4)。所見数の変動は小さく、初回3.73で最終回3.45と差はなく、増減は大部分1であり、最終回が初回からみて悪

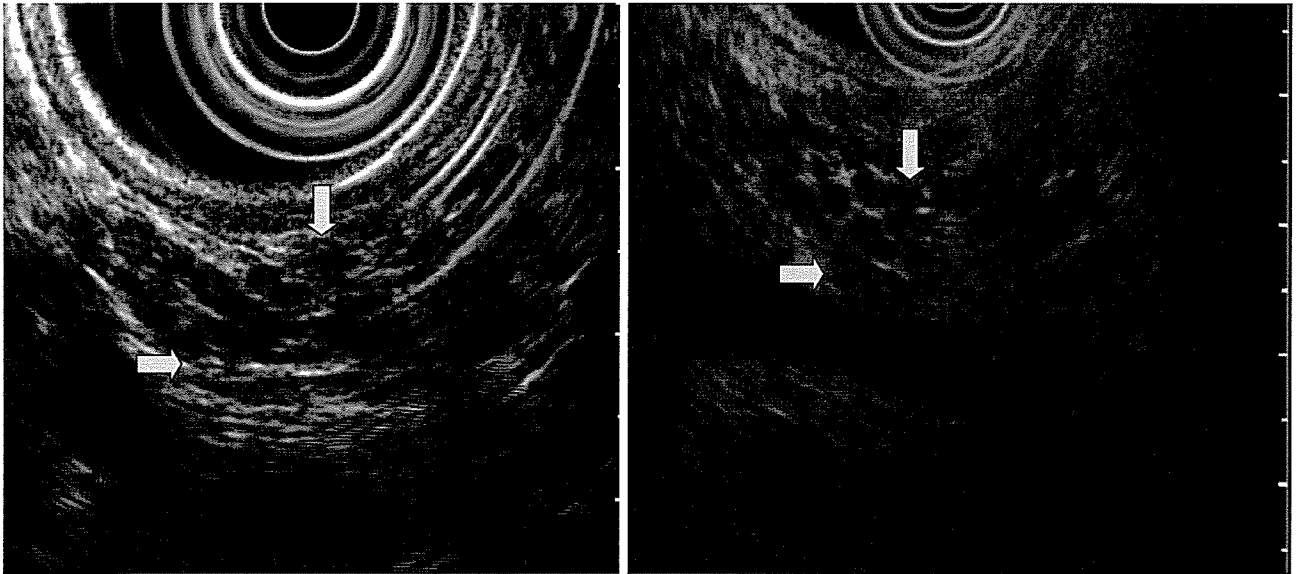


図3 EUSの慢性膵炎の早期を示唆する所見—分葉状エコー (Lobularity)

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抽出されるEUS所見の出現頻度

EUS所見	ERP所見		Odds	P
	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。

表3 慢性膵炎疑診例のEUS所見の変化

年齢	性別	飲酒	観察期間 (月)	EUS検査回数別異常所見項目						
				1*	2	3	4	5	6	
47	M	+	5	5***	6					
45	M	+	12	4	3	4				
49	F	+	12	5	5	5				
38	M	+	14	3	3	2				
51	M	+	15	5	5					
52	M	+	15	2	5	2				
39	M	+	17	4	3	4				
49	M	-	20	3	4	2	3			
50	F	-	24	3	3					
73	M	+	61	4	3	3	1	0		
72	M	+	79	3	3	4	4	4		0

\*: EUS検査回数

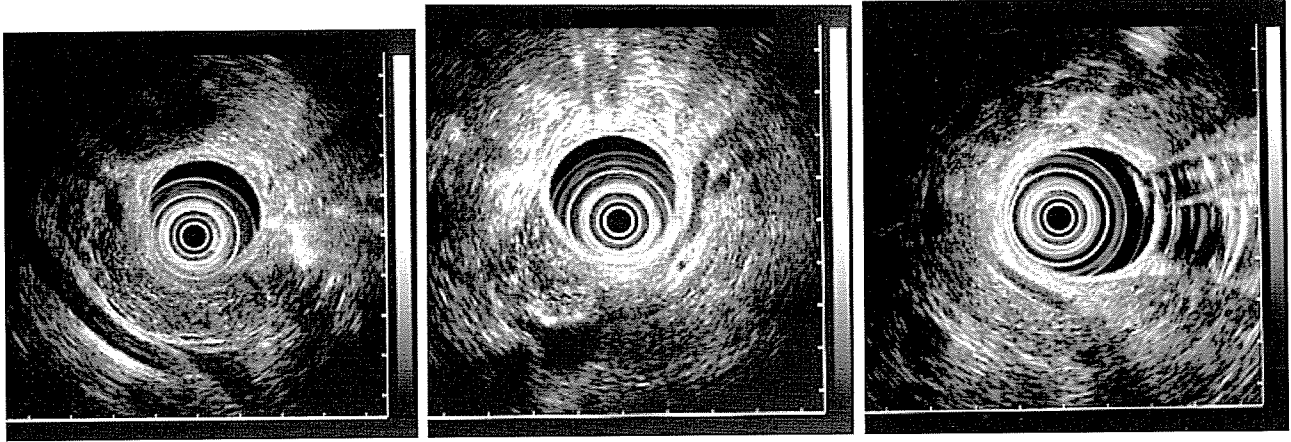
\*\*\*: EUS異常所見項目数



<初回>

<4カ月後>

<14カ月後>



- 1) 点状高エコー
- 2) 索状高エコー
- 6) 主膵管辺縁高エコー

- 1) 点状高エコー
- 2) 索状高エコー
- 6) 主膵管辺縁高エコー

- 1) 点状高エコー
- 2) 索状高エコー

図4 症例 38歳男性, 飲酒者, 経過

表4 EUSの早期慢性膵炎診断への応用  
— 確診以前の検査成績 —

	総数	EUS 施行例	EUSスコア	
			0	1
アルコール性(例数)	25	9	2	7
非アルコール性(例数)	13	3	2	1

注: 点状高エコー (Hyperechoic foci)のみ1点

化と改善が2例であり, 同じものが7例と最も多かった. しかし, 61カ月経過を追った1例で所見数4から0となっており, 明らかに改善していた.

### 3. 他施設慢性膵炎例の確診以前のEUS所見

EUSが慢性膵炎確診前に行われたアルコール性例では9例中7例で, 非アルコール性例では3例中1例で高点状エコーが認められた(表4).

## D. 考察

欧米では慢性膵炎診断への有用性を示唆する報告<sup>7,8)</sup>があるが, 診断根拠としては確立されていない. そこで本研究班ではEUSの慢性膵炎早期診断の可能性を具体的に検討した.

慢性膵炎の膵の異常所見の用語は国際的に通用しているWallace TBの提案<sup>9)</sup>から, 膵実質に関わる像を中心に整理し14の異常所見を取り上げた(表1).

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示唆された. す

なわち膵実質の異常所見として点状高エコー (Hyperechoic foci), 索状高エコー (Hyperechoic strand), 分葉状エコー (Lobularity)の出現頻度が高く, 有用と思われた(図1~3). 前二者は膵管像軽度異常例のみならず, 臨床的に慢性膵炎を疑診する例で出現頻度が高く, 特に点状高エコーでは有意差をもって特異性の高さが示された. 例数は少ないがこれまでEUSの観察では膵実質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.

これらEUSの膵所見については点状高エコー, 線状高エコー, 分葉状エコーについては共通の認識が得られており<sup>10)</sup>, また所見の取り方の違いは小さかった.

これまで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, 慢性膵炎と最終的に診断することなど, 臨床経過が唯一の指標であり, 逆行性に早期像を把握するしかないとされてきた. 今回11例と少数例ではあるが, 2から6回までで平均 $3.2 \pm 1.2$ 回, 経過観察を5カ月から79カ月, 平均 $24.9 \pm 23.1$ カ月行った. 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. 1例では異常所見が消滅した. これは慢性膵炎の早期の病状を表すと考えられる所見は可逆性であることを示したといえる. すなわち進行しない, 回復する軽度膵傷害を呈する症例の取り扱いが今後問題となる.

また慢性膵炎が確診している例で、以前行われたEUS所見ではアルコール性例で膵実質の異常が77%にみられたが、非アルコール性例では3分の1であり、膵管像が逆であったことより成因による慢性膵炎進展の違いがうかがわれた。

本研究では慢性膵炎早期症例の診断について、有用な成績が得られたが、評価は確立しておらず、さらなる検討が必要である<sup>11)</sup>。

## E. 結論

EUSの異常所見14項目を規定した。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、特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。

経過観察からは膵炎発作の少なさ、治療の継続のためか所見数の変化は小さいものが多かった。EUS所見数の変動、完全消失例も存在から、今回まとめられた慢性膵炎早期を示唆するEUS所見の多くは可逆性であることが推測された。

## F. 参考文献

1. 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.
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. 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.
5. Minimal 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. 小泉 勝, 大槻 眞, 入澤篤志, 佐藤 愛, 乾和郎, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 下瀬川徹, 朝倉 徹, 須賀俊博, 宮川宏之, 須田耕一. 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—. 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17年度総括・分担研究報告書 2006; 71-76.
11. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? JOP 2004; 5: 1-7.

## G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 入澤篤志, 佐藤 愛, Bhutani MS, 片倉響子, 高木忠之, 渋谷悟朗, 若槻 尊, 今村秀道, 高橋裕太, 佐藤匡記, 引地拓人, 小原勝敏, 小泉勝, 大平弘正. EUS所見は慢性膵炎の診断に結びつくか. 肝胆膵 2006; 53: 505-511.
2. 学会発表 該当なし

## H. 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

## アルコール性膵傷害の初期像 —大酒家で腹部不定愁訴を有する症例が慢性膵炎へ進展するか—

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

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、大量飲酒例は慢性膵炎の原因の過半数を占め、本邦においても2003年本研究班第5回調査で67.5%を占めている。2005年度アルコール性膵傷害の早期像・アルコール性慢性膵炎の初期像を解明する手段として、アルコール性膵症(alccoholic pancreatopathy)の概念を提唱した。その概念の検証手段として、1994年施行された慢性膵炎全国調査の解析を行い、アルコール性膵症診断基準中に提示した「反復する消化器症状」に関して大量飲酒例を対象とする食事習慣および腹部症状に関するアンケート調査を企画した。

### A. 研究目的

慢性膵炎の成因の過半数を占めているアルコール性慢性膵炎は、現在の診断基準だけではすでに完成している病態のみが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い、アルコール性膵傷害の早期病態を拾いあげる目的で、2005年度アルコール性膵症の概念を提唱し、その診断基準案を作成した(表1)。この診断基準案は、アルコール摂取量を1日80gと定義し、急性膵炎の既往、飲酒に起因する消化器症状など、ごく早期の病変を捉えて治療的働きかけ(すなわち禁酒指導)を行うことを目的として作成した。この診断基準は現在expert opinionとして提唱しているが、その妥当性に関しては検証が必要である。アルコール性膵症診断基準の中に、「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。」という項目を設定したが、具体的にどのような症状が慢性膵炎発症に関連があるのかは明らかではない。当科にてアルコール性慢性膵炎を対象に行ったpreliminary retrospectiveな症状調査では、食生活の偏りと、飲酒時・通常時の下痢が有意な所見であった。以上を踏まえ今年度、以下の2項目の検討を行った。

1. 1994年施行された慢性膵炎全国調査(以下1994年全国調査)のデータをretrospectiveに解析し、アルコール性膵症診断基準の妥当性に関して考察を行った。

2. 大量飲酒例を対象とした飲酒時の食事習慣および腹部症状調査を企画した。

### B. 研究方法

#### 1. 1994年全国調査の解析

1994年厚生省(現在厚労省)慢性膵炎調査研究班の慢性膵炎全国調査により、2,346例の慢性膵炎症例データが集積され、1998年および2003年に追跡調査が行われた。これらの症例を対象に、成因、飲酒状況、喫煙状況、症候・所見などについて解析を行った。

#### 2. 大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査

症例調査は質問紙形式で、非連結匿名化により個人情報をも十分に保護する形で実施することとした。大量飲酒例を、アルコール性慢性膵炎症例および大量飲酒非慢性膵炎症例に層別し、前者は当研究班の共同研究者および研究協力者施設に調査を依頼し、後者は久里浜アルコール症センターに依頼することとした。

表1 アルコール性膵症診断基準案2006

- 1日80g以上のアルコール摂取歴があり、
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。

表2 1994年全国調査における慢性膵炎成因別割合

Alcoholic	1,266 例 (55.3%)
Idiopathic	789 例 (34.3%)
Gall stone	140 例 (6.1%)
Micellaneous	96 例 (4.2%)
Not identified	55 例

(倫理面への配慮)

研究に際し、検討症例は性と年齢のみの記載とし患者の同定を不能とし、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. 1994年全国調査の解析

成因別では2003年の予後調査対象症例2,270例のうち、アルコール性は1,266例(55.3%)と過半数を占め、以下、特発性789例(34.3%)、胆石性140例(6.1%)、その他の成因96例(4.2%)、不明55例であった(表2)。1994年全対象症例2,346例中、1994年アルコール性とされた症例915例、1994年その他に分類されていた症例のうち1998年再調査時にアルコール性とされた108例の合計1,023例のアルコール性慢性膵炎症例の、飲酒状況、飲酒量、飲酒期間を検討した。飲酒状況では、現在も飲酒している症例が41%、52%は現在禁酒していると回答した。7%は以前より機会飲酒程度であったと回答している(図1)。飲酒量に関しては、1日摂取アルコール量換算で0~39gが20%、40~79gが25%と、80g未満が全体の約半数を占めていた(図2)。飲酒期間では、20年以上の長期飲酒例が過半数であった(図3)。

喫煙習慣および症候・所見(膵石症, 糖尿病, 腹痛, 背部痛, 脂肪便)に関して、アルコール性慢性膵炎症例および非アルコール性慢性膵炎症例で比較を試みた。アルコール性慢性膵炎症例

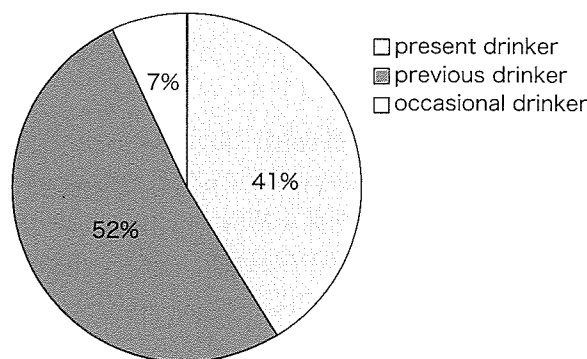


図1 飲酒習慣

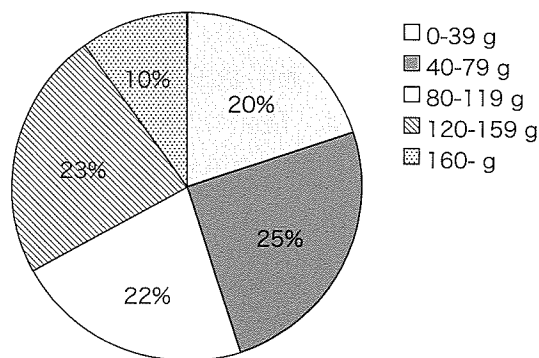


図2 アルコール摂取量 (ethanol g/日)

では喫煙率(現在喫煙者もしくは喫煙歴がある症例)が78%であったのに対し、非アルコール性慢性膵炎症例では25%にすぎなかった(図4)。症候・所見では、膵石症, 糖尿病の頻度がアルコール性慢性膵炎症例の40%以上にみられていたのに対し、腹痛・背部痛・脂肪便の頻度は5~20%程度と低かった。非アルコール性慢性膵炎症例では、症候・所見の陽性率は、アルコール性慢性膵炎症例に比べていずれも低かった(図5)。

2. 大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査

今年度は調査用紙作成を完了し(表3)、2007年度に大量飲酒例非慢性膵炎症例100例、アルコール性慢性膵炎症例100例を目標に、調査を実施す

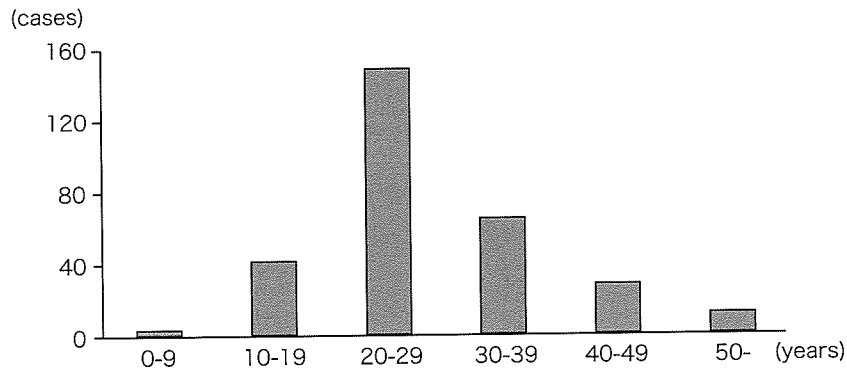


図3 飲酒期間

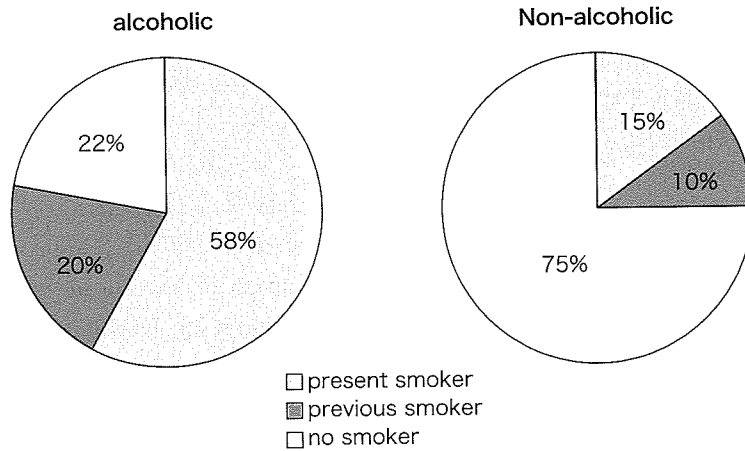


図4 喫煙習慣

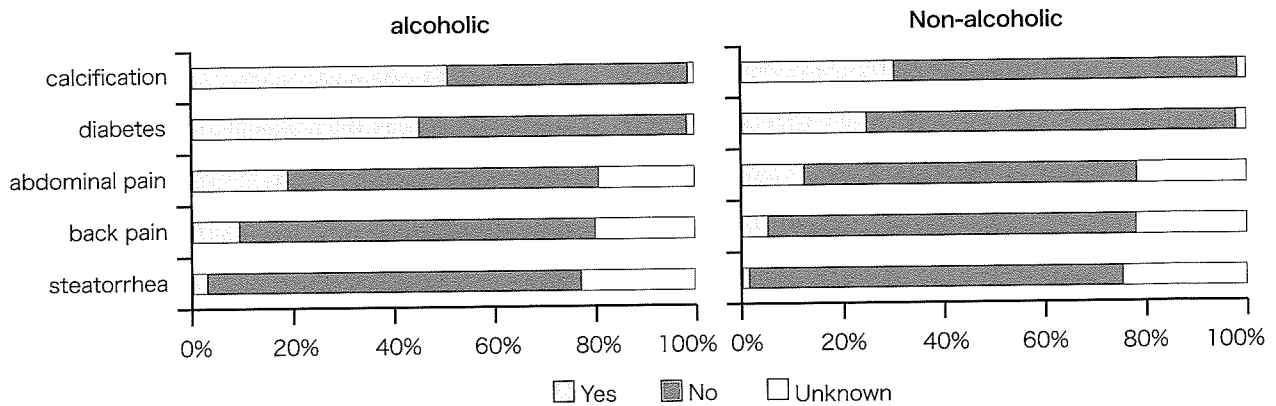


図5 症候・所見

ることとした。

#### D. 考察

アルコール性膵障害に飲酒量の閾値はないとされている。大量飲酒例のうち膵障害を起こす頻度は10%程度であり<sup>1-3)</sup>、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している研究もある<sup>4)</sup>。今回の1994年全国調査の解析では、飲酒期間に関しては20年以上の長期飲酒症例が過半数を占めていたが、

1日飲酒量では80g未満の症例が45%を占めていた。2005年度に作成したアルコール性膵症診断基準案では、飲酒量の基準をZurich classification 1997<sup>5,6)</sup>に準じて、1日のアルコール摂取基準を「1日80g以上のアルコール摂取歴があり」としており、アルコール摂取基準設定の妥当性が問題となる。1994年全国調査では、平均のアルコール摂取量が回答され、飲酒例では飲酒量を過少申告する傾向があり、これらの症例がアルコール性膵症診断基準案に合致しないわけではない

と考えられる。1994年全国調査では、飲酒量を摂取飲料別に記載する形式をとっており、この方式では正確なアルコール量換算が難しく、飲酒量調査・飲酒基準量設定の困難さが感じられた。

喫煙に関しては、諸家の報告同様、1994年全国調査でもアルコール性慢性膵炎症例では、非アルコール性慢性膵炎症例と比較して、約3倍と高い喫煙率を示した。症候・所見でも、アルコール性慢性膵炎症例は、非アルコール性慢性膵炎症例と比較して、高い陽性率を示した。しかしその内訳では、膵石症・糖尿病などの陽性率が高かったが、腹痛・背部痛・脂肪便などの症状の陽性率は低く、5～20%程度であった。アルコール性膵障害の初期像を解明するため提唱したアルコール性膵症の診断基準案に、「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。」を設定したが、完成されたアルコール性慢性膵炎症例でも、腹痛・脂肪便などの陽性率が低いことを考慮すると、より詳細・軽微な症候・所見を捉えることが必要であると考えられた。

そのため、今年度企画した大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査では、痛みとまで表現されない軽微な症候を捉えうるよう設問の設定を検討し、食事習慣・排便習慣に関しては別項目で詳細に調査を行うこととした。対象として、大量飲酒非慢性膵炎症例およびアルコール性慢性膵炎症例の2群を設定した。2007年度合計200例を目標に調査を行う予定であるが、大量飲酒例のうち慢性膵炎に進展する例の症候・所見に関して何らかの有益な知見が得られることが期待される。

## E. 結論

アルコール性膵障害の初期像を表す概念として2005年アルコール性膵症の診断基準を提唱した。その妥当性を検証する目的で、1994年全国調査を解析し、アルコール性慢性膵炎の飲酒状態、症候・所見について検討した。アルコール性慢性膵炎症例の平均飲酒量では1日平均80g未満の症例が45%を占めていた。またアルコール性慢性膵炎症例の腹痛・背部痛・脂肪便など

の陽性率は低く、その初期病変を捉えるためには、より詳細・軽微な症候・所見を検討する必要がある。

## F. 参考文献

1. Bisceglie AM, Segal I. Cirrhosis and chronic pancreatitis in alcoholics. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 199-200.
2. Gumaste VV. Alcoholic pancreatitis: unraveling the mystery. *Gastroenterology* 1995; 108: 297-299.
3. 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.
4. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagna EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481-1487.
5. 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.
6. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14: 215-221.

## G. 研究発表

1. 論文発表  
1) Sata N, Koizumi M, Nagai H. Alcoholic pancreatopathy: a proposed new diagnostic category representing the preclinical stage of alcoholic pancreatic injury. *J Gastroenterol* 2007; 42 (suppl 17) : 131-134.

2. 学会発表 該当なし

## H. 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

表3 アルコール摂取と腹部症状調査用紙

性別 ( 男 ・ 女 ) 年齢 ( ) 歳 身長 ( ) cm ・ 体重 ( ) kg

1. 飲酒について				
1-1. よく飲んでたアルコール飲料と最も飲んでたときの1日量を教えてください				
1. 日本酒 ( )合	2. ビール 中瓶( )本	3. 焼酎 コップ( )杯	4. ウイスキー ( ) ml	5. その他( ) ( )本・杯
1-2. 最も多く飲酒したときの頻度・期間を教えてください			週( )日, ( )年間位	
1-3. 飲酒した期間を教えてください			( )歳から( )歳まで( )年間	
2. 喫煙について				
2-1. 現在煙草を吸いますか		現在吸っている ・ 以前吸っていた ・ ほとんど吸ったことがない		
2-2. 多いとき, 1日何本煙草を吸いますか(吸っていましたが)		( )本	2-3. 何年間煙草を吸っていますか(吸っていましたが)	( )年間
3. 飲酒していたときの食生活について				
3-1. いつも朝食をとりましたか		はい ・ いいえ		3-2. 食事は規則正しかったですか
3-3. 油ものは好きでしたか		はい ・ いいえ		3-4. 野菜はよく食べましたか
3-5. 飲酒時つまみは食べましたか		よく食べた ・ あまり食べない ・ ほとんど食べない		
3-6. つまみとして肉はよく食べましたか		よく食べた ・ あまり食べない ・ ほとんど食べない		
3-7. つまみとして魚はよく食べましたか		よく食べた ・ あまり食べない ・ ほとんど食べない		
3-8. つまみとして野菜はよく食べましたか		よく食べた ・ あまり食べない ・ ほとんど食べない		
3-9. つまみとして乾きものはよく食べましたか		よく食べた ・ あまり食べない ・ ほとんど食べない		
4. 飲酒していたときの腹部症状				
4-1. 食後, お腹が痛くなることはありませんでしたか		頻繁にあった ・ 時々あった ・ ほとんどなかった		
4-2. 飲酒後, お腹が痛くなることはありませんでしたか		頻繁にあった ・ 時々あった ・ ほとんどなかった		
4-3. 胃がもたれたような感じがありましたか		頻繁にあった ・ 時々あった ・ ほとんどなかった		
4-4. 背中が痛むことはありませんでした		頻繁にあった ・ 時々あった ・ ほとんどなかった		
4-5. 背中が張るようなことはありませんでしたか		頻繁にあった ・ 時々あった ・ ほとんどなかった		
4-6. お腹がしぶるようなことはありませんでしたか		頻繁にあった ・ 時々あった ・ ほとんどなかった		
4-7. 上記の症状はいつ頃からいつ頃までみられましたか		( )歳頃から( )歳頃まで		
5. 飲酒していたときの便通状況				
5-1. 排便の回数を教えてください		1日数回 ・ 1日1回 ・ 2日に1回 ・ 数日に1回		
5-2. 下痢をすることはありましたか		頻繁にあった・時々あった・ほとんどなかった・わからない		
5-3. 便秘をすることはありましたか		頻繁にあった・時々あった・ほとんどなかった・わからない		
5-4. 便に油分が混じることがありましたか		頻繁にあった・時々あった・ほとんどなかった・わからない		
5-5. 便に未消化物が混じることがありましたか		頻繁にあった・時々あった・ほとんどなかった・わからない		
6. 既往歴・体重				
6-1. 急性膵炎といわれたことはありますか		はい ・ いいえ		6-2. 慢性膵炎といわれたことはありますか
6-3. 膵臓に石があるといわれたことはありますか		はい ・ いいえ		6-4. 糖尿病といわれたことはありますか
6-7. 年代別体重を教えてください		10代( ) kg		20代( ) kg
30代( ) kg		40代( ) kg		50代( ) kg

## 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  
研究協力者 原田勝二 株式会社 SRL 遺伝子・染色体解析センター 理事

### 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内科学），広田昌彦（熊本大学医学薬学研究部消化器外科学）  
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1B (*ADH1B*；旧名*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ことから、一般病院におけるアルコール性慢性膵炎患者にはアルコール依存症ではない患者が含まれる可能性があり、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。

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い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。

本年度は昨年度作成した「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、当研究班の分担研究者および研究協力者に送付し、倫理委員会への提出および承認、さらに症例の確保ならびに検体の送付を依頼した。また遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の研究に関しては、アルコール性慢性膵炎の対照となる明らかな膵障害のないアルコール依存症患者および健常者を当院から選択し、multidrug resistance 1 (*MDR1*)遺伝子および*ADH1B*遺伝子の多型について測定した。

### 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1B (alcohol dehydrogenase1B (*ADH1B*)<sup>1)</sup>；旧名*ADH2*)遺伝子多型の分布を解析したところ、*ADH1B*\*1/*ADH1B*\*1 (旧名*ADH2*\*1/*ADH2*\*1)，*ADH1B*\*1/*ADH1B*\*2 (旧名*ADH2*\*1/*ADH2*\*2)，と*ADH1B*\*2/*ADH1B*\*2 (旧名*ADH2*\*2/*ADH2*\*2)の比率は、アルコール依存症患者で膵機能正常者ではそれぞれ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%，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*ADH1B*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<sup>2)</sup>。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と異なる遺伝的背景を持つ可能性があり、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いくつか報告されており、われわれ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1B (ADH1B), アルデヒド脱水素酵素2 (ALDH2), サイトクロームP450E1 (CYP2E1)などの遺伝子<sup>1)</sup>との関連を探索した。さらに前回の当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) の遺伝子との関連を調べるとともにアルコール性膵炎に関連する高脂血症に関係する酵素である lipoprotein lipase (LPL) 遺伝子のほか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<sup>3)</sup>。このうち関連性が見いだされたものはADH1Bのみであった。しかしながらこのADH1B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。

今年度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した。さらに以前関連の認められたADH1Bについて再検討を行った。

## 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

資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、資料提供者の性別、年齢、飲酒開始年齢、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<sup>4)</sup>。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。

また以前の結果を確認するためADH1B遺伝子多型についても検討する。

### 2. 遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の研究

対象として以下の4群を選択した。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の状態の人であって、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)である。

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)<sup>5-10)</sup> および各種薬物などを輸送する蛋白である multidrug resistance 1および3 (MDR1, MDR3)<sup>11,12)</sup>, multidrug resistance-associated protein 1および2 (MRP1, MRP2)<sup>13,14)</sup>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1B (ADH1B: 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。

表1 膝障害のないアルコール依存症者および健常者におけるMDR1 (C3435T) 遺伝子多型

	CC	CT	TT	T allele 頻度
健常群 n=42 (%)	15 (35.7)	19 (45.2)	8 (19.0)	0.417*
ア症群 n=54 (%)	10 (18.5)	28 (51.9)	16 (29.6)	0.556*

(\*p<0.1)

表2 膝障害のないアルコール依存症者および健常者におけるMDR1 (G2677A) 遺伝子多型

	GG	GA	AA	A allele 頻度
健常群 n=42 (%)	3 (7.1)	10 (23.8)	29 (69.1)	0.810
ア症群 n=52 (%)	2 (3.9)	15 (28.8)	35 (67.3)	0.817

表3 膝障害のないアルコール依存症者および健常者におけるADH1B 遺伝子多型

	1B*1/1B*1	1B*1/1B*2	1B*2/1B*2	1B*1 allele 頻度
健常群 n=42 (%)	1 (2.4)	10 (23.8)	31 (73.8)	0.143#
ア症群 n=54 (%)	11 (20.4)	18 (33.3)	25 (46.3)	0.370#

(#p<0.001)

### (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、疾病等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。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(承認番号：遺伝子8)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、昨年度作成した「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、当研究班の分担研究者および研究協力者に送付し、倫理委員会への提出および承認、さらに症例の確保ならびに検体の送付を依頼した。

現在までに3施設よりアルコール性慢性膵炎患者9例のアンケート調査表および検体の送付を受けた。

また遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の研究に関しては、アルコール性慢性膵炎の対照となる明らかな膝障害のないアルコール依存症患者(第③群) 54例および健常者(第④群) 42例を当院(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)から選択し、MDR1 遺伝子のC3435T(表1)およびG2677A(表2)の変異、さらにADH1B 遺伝子(表3)の多型について測定した。

各種薬剤を輸送する役割を持つMDR1 遺伝子のC3435Tの多型性変異に関しては、アルコール依存症者のmutant allele Tの頻度が健常者に比較して高い傾向を示した(p<0.1)。しかしG2677Aの変異は両者において有意差が認められなかつ

た。またADH1Bについてはアルコール依存症者において健常者に比しADH1B\*1/1B\*1 (typical ADH)の頻度が有意( $p<0.001$ )に高かった。なおこの健常者およびアルコール依存症者のADH1B遺伝子型の分布は、以前の報告<sup>2)</sup>と同様であった。

#### 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。

本年度はアルコール慢性膵炎患者の確保が9例しかできず、依存症の有無の検討および遺伝子多型について検討できなかった。測定できたのは膵障害のないアルコール依存症者と健常者のMDR1およびADH1Bの遺伝子多型のみであった。各種薬剤を輸送する役割を持つMDR1遺伝子のうちC3435Tの変異が、アルコール依存症者で健常者に比しmutant allele Tの頻度が高い傾向( $p<0.1$ )にあったが、今後の検討が必要である。またADH1B遺伝子は、アルコール依存症者では健常者に比しADH1B\*1/1B\*1 (typical ADH)の頻度が有意( $p<0.001$ )に高かったが、この成績は以前の報告<sup>2)</sup>と同様であった。

今後、アルコール慢性膵炎および非アルコール慢性膵炎の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」の症例および検体の確保に努めると同時に、アルコール慢性膵炎の対照となる膵障害のないアルコール依存症者および健常者の検体を確保し、これらの検体で一部の遺伝子多型について検討した。

#### F. 参考文献

1. 丸山勝也, 原田勝二. アルコール脱水素酵素 (ADH) 遺伝子多型とアルコール慢性膵炎. 肝胆膵 2006; 53: 477-486.
2. 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.
3. 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.
4. 白倉克之, 樋口 進, 和田 清編. アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン. じほう, 東京 2002.
5. 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.
6. 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.
7. Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 661-666.

8. 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.
9. 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.
10. Hsieh KP, Lin YY, Cheng CL, Lai ML, Lin MS, Siest JP, Huang JD. Novel mutations of CYP3A4 in Chinese. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 268-273.
11. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, Takahashi M, Kurata Y, Kigawa J, Higuchi S, Terakawa N, Otsubo K. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 1137-1143.
12. 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 Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 282-287.
13. 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.
14. 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.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 丸山勝也, 横山 顕, 水上 健, 原田勝二. アルコール性慢性膵炎における原因遺伝子の解析. *アルコールと医学生物学* 2006; 26: 60-65.
- 2) Maruyama K, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics. Survey of male sobriety association members in Japan. *Pancreas* 2007; 34: 63-65.
- 3) 丸山勝也, 原田勝二. アルコール脱水素酵素 (ADH) 遺伝子多型とアルコール性膵炎. *肝胆膵* 2006; 53: 477-486.

### 2. 学会発表

- 1) 丸山勝也, 横山 顕, 水上 健, 原田勝二. アルコール性慢性膵炎と相関する遺伝子の探索. 第26回アルコール医学生物学研究会学術集会, 札幌 2006年3月9-10日

## H. 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