

慢性膵炎における糖尿病の合併頻度と病態

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 学内講師

【研究要旨】

慢性膵炎患者における糖尿病合併症の頻度を明らかにするために、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次調査票を解析した。慢性膵炎患者957例中365例(38.1%)が糖尿病を合併していた。糖尿病を合併した慢性膵炎の75.3%(275例)はアルコール性であり、76.7%(289例)は膵石灰化を有していた。グリコヘモグロビン(HbA1c)値は平均7.5%であった。85.2%は糖尿病に対する何らかの治療を受けており、半数以上でインスリン治療が行われていた。慢性膵炎に合併した糖尿病の17.3%(63例)は糖尿病合併症を有し、そのうち神経障害は8.2%、網膜症9.6%、腎症6.8%、虚血性心疾患0.8%、脳卒中1.1%、壊疽0.5%であった。大血管障害としては2.5%(9例、重複例を含む)であった。アルコール性慢性膵炎で糖尿病合併症を有する割合が多かったが、糖尿病合併症の頻度は2型糖尿病に比べて低かった。

A. 研究目的

平成15年(2003年)に本研究班で2002年に受療した慢性膵炎の全国調査を実施し、これまで受療患者数や成因、慢性膵炎の合併症と治療の実態などについて報告した^{1,2)}。今回、慢性膵炎に合併した糖尿病(膵性糖尿病)およびその合併症について解析した。

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2001³⁾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(第03-17号)、「疫学研究に関する倫理指針」(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)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. 慢性膵炎における糖尿病の合併頻度

慢性膵炎957症例のうち、糖尿病を合併していたのは365例(38.1%)であった²⁾。性別は男性314例、女性44例、性別不明7例であった。平均年齢(±標準偏差)は、全体では57.9(±11.8)歳、性別では男性57.6(±11.3)歳、女性59.7(±14.7)歳であった。Body mass index(BMI)の平均(±標準偏差)は、全体(n=335)では20.8(±3.6) kg/m²、性別では男性20.7(±3.5) kg/m² (n=288)、女性20.7(±4.2) kg/m² (n=41)であった。

2. 糖尿病を合併した慢性膵炎の成因と膵石灰化

アルコール性慢性膵炎の糖尿病合併率は41.7%、非アルコール性では30.3%であった²⁾。一方、糖尿病を合併した慢性膵炎の成因ではアルコール性75.3%(275例)、非アルコール性24.7%(90例)であり、アルコール性に糖尿病の合併が多かった。

糖尿病合併例の76.7%(280例)が膵石灰化を有しており、石灰化例に糖尿病の合併が多かった。

3. 血糖コントロール状況

慢性膵炎に合併した糖尿病患者のグリコヘモグロビン(HbA1c)値の平均(±標準偏差)は、全体(n=299)では7.5(±1.8)%であった。

これらのうち、HbA1cが5.8%未満の症例は33例、5.8以上6.5未満の症例は57例であった。ま

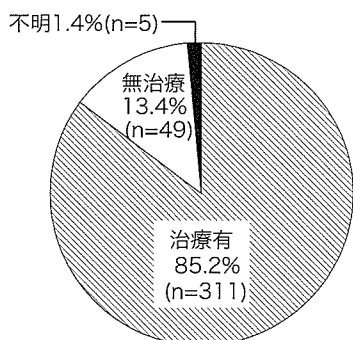


図1 慢性膵炎に合併した糖尿病症例(365例)の治療状況

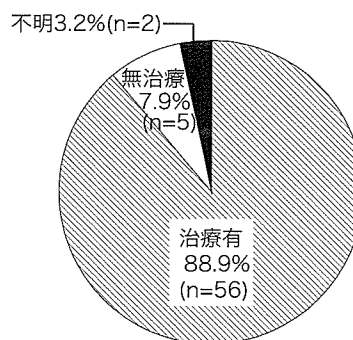


図2 慢性膵炎に合併した糖尿病症例中糖尿病合併症を有する症例(63例)の治療状況

表1 慢性膵炎に合併した糖尿病患者366例の糖尿病合併症の頻度と2型糖尿病患者における糖尿病合併症の頻度の比較

	慢性膵炎に合併した糖尿病(n=366)	2型糖尿病 ¹⁾ (n=244)	糖尿病疑い症例 ²⁾ (n=226)
神経障害	8.2%	15.6%	2.7%
網膜症	9.6%	13.1%	0%
腎症	6.8%	15.2%	3.1%
足壊疽	0.5%	1.6%	0%
心臓病	0.8%	15.8%	10.0%
脳卒中	1.1%	7.9%	5.3%

2型糖尿病および糖尿病疑い症例のデータは平成14年度糖尿病実態調査に基づく(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0806-4.html>)

1) 現在糖尿病治療を受けている人

2) HbA1cが6.1%以上であるが現在治療を受けていない人

た、HbA1cが6.5以上7.0未満の症例は43例、7.0以上8.0未満の症例は66例であった。HbA1cが8.0%以上と血糖コントロール不良の症例は100例(33.4%)であった。

4. 糖尿病に対する治療

糖尿病を合併した慢性膵炎365例のうち、糖尿病に対する何らかの治療が行われていたのは85.2%(311例、うちアルコール性239例)であり、13.4%(49例、うちアルコール性34例)は治療が行われていなかった。また、1.4%(5例、うちアルコール性2例)では糖尿病に対する治療が行われていたか否かは不明であった(図1)。

糖尿病に対する治療が行われていた311例の治療内容は、食事療法のみ19.0%(59例、うちアルコール性43例)、スルホニルウレア(SU)薬以外の抗糖尿病薬(α -グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬、フェニルアラニン誘導体など)7.4%(23例、うちアルコール性17例)、SU薬(他抗糖尿病薬併用例を含む)22.5%(70例、うちアルコール性54例)、インスリン治療(抗糖尿病薬

併用例を含む)50.8%(158例、うちアルコール性124例)、治療内容不明0.3%(1例、アルコール性)であった。薬物治療においては併用使用例も多いが、半数以上にインスリンが使用されていた。

5. 慢性膵炎に合併した糖尿病の糖尿病合併症

慢性膵炎に合併した糖尿病365例のうち、17.3%(63例)が糖尿病合併症を有していた。成因別ではアルコール性では77.8%(49例)が、非アルコール性では22.2%(14例)が糖尿病合併症を有しており、アルコール性に合併した糖尿病に糖尿病合併症が多かった。糖尿病合併症を有する症例のうち膵石灰化例は84.1%(53例)で、非石灰化例は15.9%(10例)であり、石灰化例に糖尿病合併症が多かった。

糖尿病合併症では、神経障害8.2%(30例、うちアルコール性29例)、網膜症9.6%(35例、うちアルコール性26例)、腎症6.8%(25例、うちアルコール性22例)であった(ただし、重複例を含む)。また、虚血性心疾患0.8%(3例、うちアルコール性2例)、脳卒中1.1%(4例、うちアルコー

ル性2例), 壊疽0.5%(2例, 全例アルコール性)であり, 大血管障害は2.5%(9例, 重複例を含む)であった(表1).

糖尿病合併症を有する慢性膵炎63例のうち, 何らかの糖尿病に対する治療を受けていたのは88.9%(56例)で, 7.9%(5例)は治療を受けておらず, 2例(3.2%)では治療の有無不明であった(図2). 治療を受けていた56例の治療内容は, 食事療法のみ4例, SU薬以外の抗糖尿病薬使用4例, SU薬使用(他抗糖尿病薬併用例を含む)6例, インスリン治療(抗糖尿病薬併用例を含む)42例であり, インスリン使用例が治療例全体の75%であった.

D. 考察

慢性膵炎の患者では, 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.

慢性膵炎における糖尿病合併率は38.1%であったが, これは従来の慢性膵炎における糖尿病合併率の報告^{4,6)}に比べてやや低い. この理由としては, 慢性膵炎全例において, 糖負荷試験を含めた糖尿病の検索が十分にはなされていないことによる可能性や, 慢性膵炎の診断が主に画像検査でなされており, 膵内外分泌不全に至っていない早期の症例が多かった可能性も考えられる.

本邦における慢性膵炎の予後調査において, 1994年の糖尿病合併率は35.1%で, 今回の2002年の慢性膵炎における合併率とほぼ同じであったが, 2002年には50.4%に増加していた⁷⁾. また, 1994年には糖尿病が認められなかった418例のうち2002年には121例(28.9%)に糖尿病の合併が認められている⁷⁾. この結果から, 慢性膵炎では年率3.5%の割合で糖尿病が発症すると考えられる. したがって, 慢性膵炎における糖尿病の合併頻度を議論する際には膵内外分泌機能不全の程度はもちろん, 慢性膵炎の罹病期間も考慮しなければならない.

1994年から2002年までの8年間の間に新規に発症した糖尿病は, アルコール性, 特に飲酒継続例で高頻度であった. 今回の検討においても, アルコール性では41.7%と糖尿病の合併が多

かった. さらに, 糖尿病合併症の頻度もアルコール性慢性膵炎に合併した糖尿病に多かった. このように, アルコール性慢性膵炎で糖尿病の合併および糖尿病合併症の頻度が高い理由として, 患者の性格上禁酒や食事療法が困難なことがあげられる⁸⁾.

慢性膵炎の予後調査における膵石灰化例は, 1994年には30.6%であったが, 2002年では40.5%に増加していた(9.9%の増加)⁷⁾. 一方, 糖尿病は8年間で35.1%から50.4%と15.3%増加していることから, 膵石灰化と糖尿病発症との関連はないと考えられる. しかし, 今回の検討で, 糖尿病を合併した症例の76.7%に膵石灰化が認められており, 膵石灰化例に糖尿病の合併が多かった. 従来の報告⁹⁾でもアルコール性慢性膵炎では膵石灰化の頻度が高いことから, 糖尿病を合併した症例に膵石灰化率が高いのは, 慢性膵炎の成因としてアルコール性が多いことによるといえる. しかし, 慢性膵炎における糖尿病の危険因子として, 膵石灰化の早期発症が独立した危険因子であることから¹⁰⁾, 慢性膵炎, 特に膵石灰化例においては糖尿病の存在を念頭において診療すべきである.

慢性膵炎に合併する糖尿病は膵内分泌B細胞の減少によるインスリンの絶対的不足により惹起される膵性糖尿病であり, 半数以上の症例でインスリン治療がなされていた. 糖尿病合併症を有する症例では, インスリン治療を受けている割合がさらに多かった. 糖尿病治療の目的は, 急性合併症の予防のほかに, 慢性合併症である最小血管障害や大血管障害を予防することである. 2型糖尿病の場合には, インスリン抵抗性による高インスリン血症に伴う動脈硬化が主要な病因の1つである. 膵性糖尿病においても耐糖能異常発症にインスリン抵抗性の関与が示唆されている¹¹⁾.

慢性膵炎に合併した糖尿病における糖尿病合併症の頻度は2型糖尿病に比べて低い(表1). Okunoらの慢性膵炎に合併した糖尿病における糖尿病合併症の報告⁴⁾と比べても頻度が低かった. 今回解析した膵性糖尿病症例においては, 糖尿病合併症の検索が十分に行われていなかった可能性や, 慢性膵炎における糖尿病合併頻度

がOkunoらの報告⁴⁾に比べ低かったことから、今回の調査対象とした慢性膵炎患者の罹病期間が短かった可能性がある。実際、Gulloら¹²⁾は、慢性膵炎に合併した糖尿病における糖尿病性網膜症の合併率は1型糖尿病と差はなく、慢性膵炎に合併した糖尿病における糖尿病性網膜症の合併は罹患期間の長さに伴い増加すると報告している。慢性膵炎に合併した糖尿病では、心臓病や脳卒中を合併する頻度が2型糖尿病と比較して著明に低かった(表1)。これは、インスリン分泌不全の結果であると考えられる。

今回の結果から、HbA1c値からみると慢性膵炎に合併した糖尿病においては良好な血糖コントロールが得られている症例は少なかった。膵性糖尿病においてはインスリンのみならずグルカゴン分泌能も低下しており、低血糖を起しやすいため、血糖コントロールを難しくしている。

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した慢性膵炎全国調査をもとに慢性膵炎に合併した糖尿病の実態を解析した。慢性膵炎に合併した糖尿病患者365例のうち、アルコール性は75.3%で、膵石灰化は76.7%であった。63例(17.3%)が糖尿病合併症を有し、特にアルコール性で糖尿病合併症を有する割合が多かった。糖尿病合併症では、神経障害8.2%、網膜症9.6%、腎症6.8%、足壊疽0.5%、虚血性心疾患0.8%、脳卒中1.1%であった。糖尿病合併症は2型糖尿病における糖尿病合併症の割合に比べてやや低い傾向にあったが、

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. 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, 神澤輝実, 吉田仁, 丸山勝也, 中村雄二, 岡崎和一, 成瀬 達. 慢性膵炎の合併症と治療の実態. 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; 88-92.
3. 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.
4. Okuno G, Oki A, Kawakami F, Doi K, Baba S. Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan; a study by questionnaire. Diabetes Res Clin Pract. 1990; 10: 65-71.
5. Wakasugi H, Funakoshi A, Iguchi H. Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis. J Gastroenterol 1998; 33: 254-259.
6. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, Shimosegawa T, Toyota T. Pancreatic diabetes in Japan. Pancreas 1998; 16: 385-391.
7. 伊藤鉄英, 大槻 眞. 慢性膵炎転帰調査における膵性糖尿病に関する検討. 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; 93-97.
8. 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.
9. 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. Raven Press, New York, 1993: 665-706.
10. 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.
11. Cavallini G, Vaona B, Bovo P, Cigolini M, Rigo L,

Rossi F, Tasini E, Brunori MP, Di Francesco V, Frulloni L. Diabetes in chronic alcoholic pancreatitis. Role of residual beta cell function and insulin resistance. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 497-501.

12. Gullo L, Parenti M, Monti L, Pezzilli R, Barbara L. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 1577-1581.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. *Internal Medicine* 2007; 46: 109-113.
- 2) 大槻 眞. 慢性膵炎の合併症と長期予後. *日本消化器病学会雑誌* 2006; 103: 1103-1112.
- 3) 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英. 慢性膵炎の疫学—全国調査から. *治療学* 2006; 40: 1067-1069.

2. 学会発表

- 1) 大槻 眞. 難治性膵疾患の克服を目指して, 第92回日本消化器病学会総会, 北九州 2006年4月20-22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

膵性糖尿病の全国疫学調査2005年

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。本研究では本邦における膵性糖尿病の発生頻度、病態、臨床像、治療の現況などを把握するために、2005年の1年間に受療した膵性糖尿病患者の全国調査を層化無作為抽出法にて実施した。一次調査の回答率は35.2%であった。一次調査にて4,117症例の回答があり、膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は42,100人と推定され、2005年の糖尿病総患者の1.7%を占めていた。また、2005年の1年間の有病患者数は人口10万人当たり32.9人と推定された。一次調査回答解析可能症例数は3,915例で男女比は2.6対1であり、そのうち1,874例の47.9%の半数は慢性膵炎に伴う膵性糖尿病であった。また、二次調査の回答率は36.7%であった。今後、調査票をもとに、2005年の1年間の成因別受療者数、新規発症数、病態、治療などについて解析を行う。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めざす。

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Okunoら³⁾が1990年に、Koizumiら⁴⁾が1998年に報告しているが、その後は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。よって本研究では本邦における膵性糖尿病の発生頻度、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した。

B. 研究方法

2005年1月1日～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)を対象とした。一次調査の調査対象は層化無作

為抽出法で施行した。回答を得られた施設に対して二次調査票(症例調査票)を送付した。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」⁵⁾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者患者数の推定には、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⁶⁾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16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)に従い施行した。特に臨床調査票の患者氏

表1 膵性糖尿病一次調査回収率

	調査対象 施設数	発送数	一次調査 返信数	一次調査 回収率(%)
大学病院 (100%)	283	283	154	54.4
特別階層病院 (100%)	570	570	199	34.9
500床以上 (100%)	473	473	137	29.0
400～499床 (80%)		385	115	29.9
300～399床 (40%)		443	134	30.3
200～299床 (20%)		385	130	33.8
100～199床 (10%)		549	184	33.5
99床以下 (5%)		371	165	44.5
合計	12,452	3,459	1,218	35.2

表2 一次調査による膵性糖尿病の成因

成因	症例数	男性	女性
慢性膵炎	1,874 (47.9%)	1,518	356
急性膵炎	468 (12.0%)	293	175
膵外傷	22 (0.6%)	15	7
膵術後	475 (12.1%)	317	158
膵腫瘍	792 (20.2%)	470	322
自己免疫性膵炎	182 (4.6%)	147	35
その他	102 (2.6%)	58	44
総計	3,915	2,818	1,097

表3 膵性糖尿病二次調査集計状況

	二次調査 対象症例数	二次調査 返信症例数	二次調査 回収率(%)
大学病院	1,348	610	45.3
特別階層病院	816	231	28.3
500床以上	636	320	50.3
400～499床	499	142	28.5
300～399床	360	69	19.2
200～299床	151	43	28.5
100～199床	161	56	34.8
99床以下	146	39	26.7
合計	4,117	1,510	36.7

(平成18年12月20日現在)

名はイニシャルで記載し、個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

1. 一次調査中間結果

2005年の1年間に受療した膵性糖尿病患者の全国調査を層化無作為抽出法にて実施した。調査対象施設は12,452施設で、層化無作為抽出法にて3,459施設に一次調査票を送付した(表1)。そのうち、1,218の施設から回答があり、一次調査の回答率は35.2%であった(表1)。一次調査にて4,117症例の回答があり、膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は42,100人、有病患者数は人口10万人当たり32.9人と推定された。また、2005年の1年間の4,117症例のうち男女の記載がないものが202例あり、解析可能症例数は3,915例であった(表2)。これらの膵性糖尿病患者3,915例の成因をみると、慢性膵炎が1,874例の47.9%と最も多く、次いで膵腫瘍の792例(20.2%)、膵術後の475例(12.1%)、急性膵炎468例(12.0%)、自己免疫性膵炎182例(4.6%)、膵外傷22例(0.6%)であった(表2)。解析可能症例3,915例の

うち、男性2,818例、女性1,097例で、膵性糖尿病全体の男女比は2.6対1であった(表2)。慢性膵炎および自己免疫性膵炎では男性の比率が多く、それぞれ4.26対1、4.20対1であった。

2. 二次調査票案(表3)

一次調査にて回答があった施設に対し4,117症例を対象に二次調査票(症例調査票)を送付し、1,510例の回答を得た。二次調査の回答率は36.7%であった。二次調査票では、膵性糖尿病の原因に加え、症状、発症時期、生活歴(飲酒、喫煙の有無など)、膵内外分泌能、治療内容および合併症についても調査した。今後、新規発症数、病態、臨床像、治療の現況などの解析を行っていく。

D. 考察

今回、2005年の膵性糖尿病に関して全国調査を行った。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が惹起する糖尿病⁷⁾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。例えば、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おらず血糖コントロールがみかけ上良好であったり、高度膵障害を有する症例ではインスリン治療群が多いが、グルカゴン分泌欠落により低血糖を惹起しやすい。古くより多くの膵疾患症例には糖尿病が合併することが知られていたが、膵疾患に続発する糖尿病は全糖尿病患者の1%以下であり、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⁸⁾。しかしながら、最近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、慢性膵炎⁹⁾のように全国疫学調査も行われていない現況である。そこで、本研究では2005年の本邦における膵性糖尿病の発生頻度、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(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¹⁰⁾。一次調査の回答率は35.2%であった。一次調査にて4,117症例が得られ、膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は42,100人と推定された。厚生労働省の報告では、2005年の糖尿病で継続的に医療を受けている総患者数は2,469,000人であり(<http://www.dm-net.co.jp/calendar/2006/12/005001.php>)、膵性糖尿病患者がその1.7%を占めることとなる。また、一次調査回答解析可能症例数は3,915例で男女比は2.6対1であり、そのうち1,874例の47.9%の半数は慢性膵炎に伴う膵性糖尿病であった。二次調査の回答率は36.7%であった。今後、調査票をもとに、2005年の1年間の成因別受療者数、新規発症数、病態、治療などについて解析を行う。本研究により膵性糖尿病の病態を明らかにし、明確な診断基準および治療指針の作成を行い、一般臨床家に還元できるものとなることを策定している。

E. 結論

2005年の1年間に受療した膵性糖尿病患者の全国調査を層化無作為抽出法にて実施し、膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は42,100人、有病患者数は人口10万人当たり32.9人と推定さ

れ、2005年の糖尿病総患者の1.7%を占めていた。今後、二次調査票をもとに膵性糖尿病の病態、疫学を明らかにし、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めざす。

F. 参考文献

1. 伊藤鉄英, 大越恵一郎, 河辺 颯, 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 颯, 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. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, Shimosegawa T, Toyota T. Pancreatic diabetes in Japan. *Pancreas* 1998; 16: 385-391.
4. Okuno G, Oki A, Kawakami F, Doi K, Baba S. Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan: A study by questionnaire. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 65-71.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Vinik AI. Insulin secretion in chronic pancreatitis. In: *Diabetes secondary to pancreatopathy*. Excerpta Medica Amsterdam 1988; pp33-50.
9. 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, 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.
10. 伊藤鉄英, 大槻 眞. 膵性糖尿病の全国疫学調査.

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究
事業難治性瘵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; 98-102.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
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

慢性膵炎転帰調査における膵性糖尿病の発症に関する検討

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】

1994～2002年までの8年間の慢性膵炎転帰調査において、2002年に生存している慢性膵炎患者665例中糖尿病に関して解析が可能であった656例を対象に、主に飲酒の有無、薬物治療の有無、膵石合併の有無と膵性糖尿病の発症の関連について検討した。飲酒状況別の糖尿病の発症率をみると、飲酒継続群で40.9% (57/127)、禁酒群で30.8% (25/81)、非飲酒群で20.8% (31/149)であり、飲酒継続群の糖尿病発症率が最も高かった。薬物治療別に糖尿病の発症率をみると、camostat + 消化剤併用治療群では24.7% (24/97)、camostat単独治療群で23.6% (13/55)であり、両者を併せたcamostat投与群では24.3% (37/152)であった。一方、消化剤単独治療群では37.8% (31/82)、無治療群では30.0% (42/141)に糖尿病が発症しており、両者をcamostat非投与群としてまとめると32.7% (73/223)であり、camostat投与群に比し糖尿病の発症は高率であった。また、camostat治療群152例において、糖尿病が発症した群では飲酒を継続していた症例が54.1% (20/37)と高率に存在していた。膵石合併の有無で新規糖尿病発症率をみると、石灰化慢性膵炎群では35.3% (49/139)、非石灰化慢性膵炎群で26.7% (72/269)であり、膵石合併例では糖尿病発症の危険率は非合併例に比し1.32倍であると考えられた。慢性膵炎患者の診療においては、その成因がアルコール性であれば、膵性糖尿病発症の点からも、禁酒を第一とした生活指導が必要であると考えられた。また、camostat投与は慢性膵炎の進展を抑制することで糖尿病発症のリスクを低下させている可能性が示唆された。

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Okunoら³⁾が1990年に、Koizumiら⁴⁾が1998年に報告しているが、その後は包括して討議される機会が少ない。われわれは慢性膵炎の長期予後としての膵性糖尿病に注目し、現在まで慢性膵炎患者における膵性糖尿病の発症頻度の推移、成因および病態を明らかにし報告した^{5,6)}。今回、本研究では、慢性膵炎の転帰調査より、主にアルコール摂取の有無、薬物治療の有無、膵石合併の有無と膵性糖尿病の発症の関連について検討した。

B. 研究方法

1995年に実施された慢性膵炎全国調査⁷⁾の二次調査票が集められた1994年の慢性膵炎患者のうち、1998年に予後調査⁸⁾をされた患者を中心に2003年に転帰調査⁹⁾が行われた2002年の慢性膵炎患者中で、2002年に生存していた慢性膵炎665例中、糖尿病に関して解析が可能であった656例を対象に解析を行った。

(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16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)に従い施行した。特に臨床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. 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎症例におけるアルコール摂取状況と膵性糖尿病発症との関連

1994～2002年までの8年間の慢性膵炎的調査

表1 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎408例の2002年時のアルコール摂取状況

アルコール摂取状況	例数(%)
1. 飲酒継続	127 (31.1)
2. 禁酒	81 (19.8)
3. 非飲酒	149 (36.5)
4. 不明	51 (12.5)

表2 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎408例に対する薬物療法

薬物療法	例数(%)
1. Camostat+消化剤	97 (23.8)
2. Camostat単独	55 (13.5)
3. 消化剤単独	82 (20.0)
4. 無治療	141 (34.6)
5. 不明	33 (8.1)

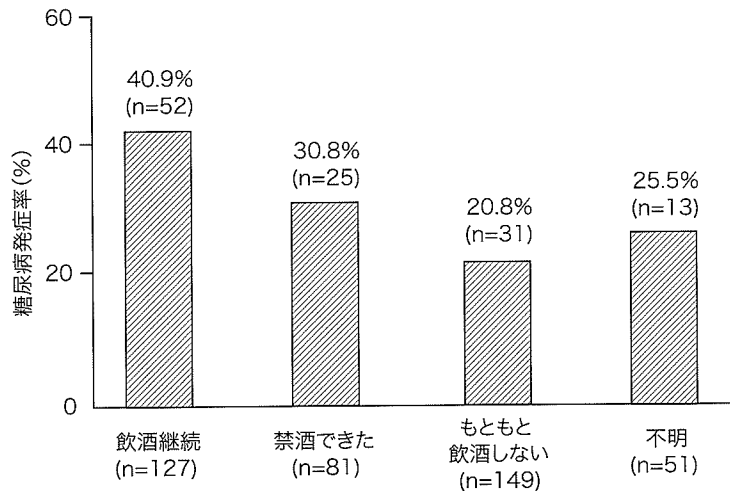


図1 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎408例の2002年までの飲酒状況による糖尿病発症率

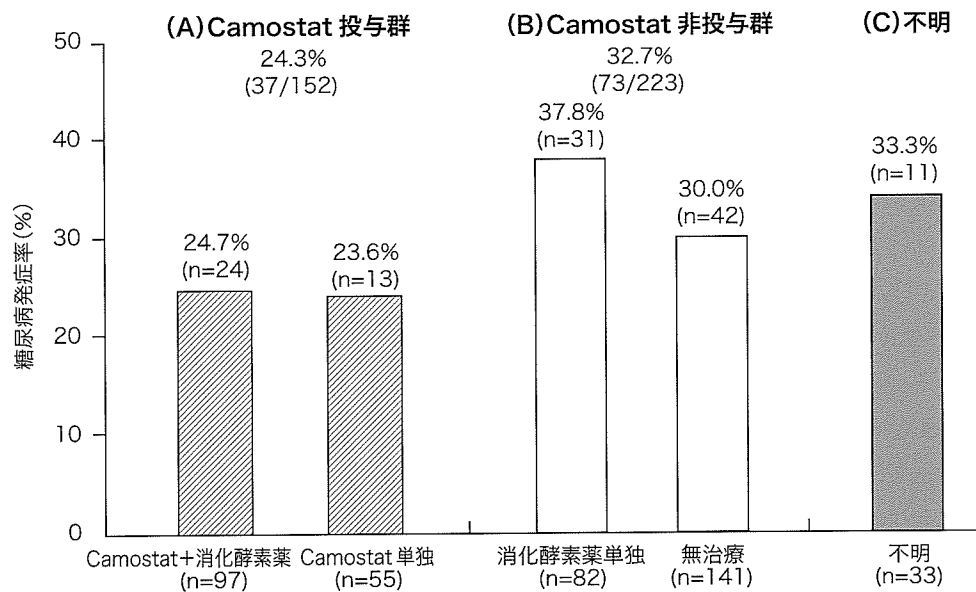


図2 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎408例の薬物治療別糖尿病発症率

において656例中1994年に糖尿病を認めなかった408例のうち、2002年において127例の31.1%が飲酒を継続しており、81例の19.8%が禁酒できていた(表1)。元来飲酒をしない症例は149例の36.5%に存在し、飲酒状況が不明な症例が51例の12.5%認められた(表1)。アルコール飲酒状況別の糖尿病の発症率をみると、飲酒継続群で

40.9% (57/127)、禁酒群で30.8% (25/81)、非飲酒群で20.8% (31/149)であり、飲酒継続群の糖尿病発症率が最も高かった(図1)。

2. 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎症例における薬物療法と膵性糖尿病発症との関連

1994年に糖尿病を認めなかった408例のうち、

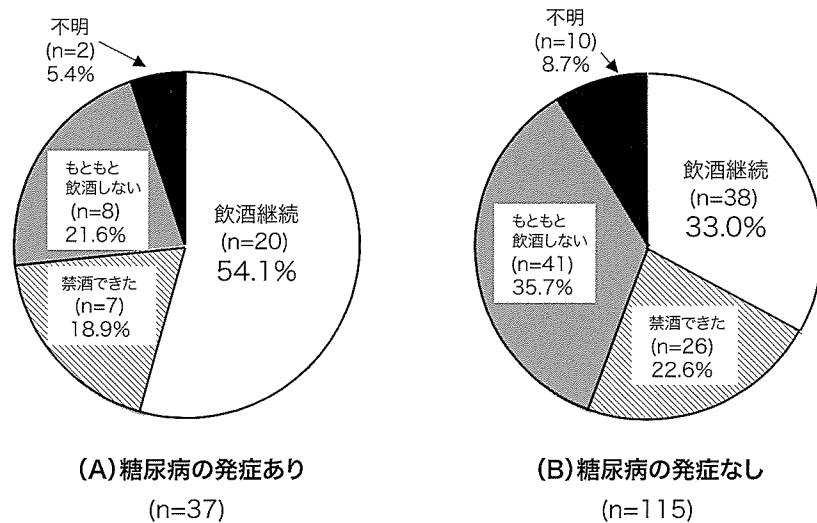


図3 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎でcamostat治療群152例における糖尿病発症有無別の飲酒状況

camostat mesilate (camostat)と消化剤が併用されていた症例は97例の23.8%, camostat単独治療例は55例の13.5%, 消化剤単独治療例は82例の20.0%であった(表2)。また, 141例の34.6%は慢性膵炎に対し何の治療も施行されておらず, 薬物療法に関して不明な症例が33例の8.1%に存在した(表2)。2002年における慢性膵炎に対する薬物治療別糖尿病発症率をみると, camostatおよび消化剤併用治療群では24.7% (24/97), camostat単独治療群で23.6% (13/55)であり, 両者を併せたcamostat投与群では24.3% (37/152)に新たに膵性糖尿病が発症していた(図2)。一方, 消化剤単独治療群では37.8% (31/82), 無治療群では30.0% (42/141)に膵性糖尿病が発症しており, 両者をcamostat非投与群としてまとめると32.7% (73/223)であり, camostat投与群に比し膵性糖尿病の発症は高率であった。

次に, camostat治療群152例のうち, 膵性糖尿病が発症した37例と, 発症しなかった115例においてアルコール摂取状況を検討した(図3)。糖尿病が発症した群では飲酒継続症例が54.1% (20/37)と, 禁酒群18.9% (7/37)および非飲酒群21.6% (8/37)に比較し高率であった。

3. 膵石合併の有無と膵性糖尿病発症の関連

1994年に糖尿病を認めなかった408例のうち, 2002年時に膵石を認めた症例は139例の34.1%, 膵石を認めなかった症例は269例の65.9%であった。膵石合併の有無で両者の新規糖尿病発症率をみると, 石灰化慢性膵炎群では35.3%

(49/139), 非石灰化慢性膵炎群で26.7% (72/269)であり, 膵石合併例では非合併例に比し1.32倍膵性糖尿病発症のリスクがあると考えられた。

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^{10,11)}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¹²⁾もその成因となることが指摘されている。古くより多くの膵疾患症例には糖尿病が合併することが知られていたが, 膵疾患に続発する糖尿病は全糖尿病患者の1%以下であり, 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¹³⁾。

われわれは慢性膵炎の長期予後としての膵性糖尿病に注目し, 現在まで慢性膵炎患者における膵性糖尿病に関して検討を行い, ①1994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50.4%に増加していた。②1994年には糖尿病を認めなかった418例中121例(28.9%)に2003年調査時に新たに糖尿病が発症した。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67.8%を占めた。④慢性膵炎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%はすでに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は低かった。以上のように、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、成因および病態などを明らかにした^{5,6)}。

今回、本研究では、慢性膵炎の転帰調査より、主にアルコール摂取の有無、薬物治療の有無、膵石合併の有無と膵性糖尿病の発症の関連について検討した。

アルコール摂取状況と膵性糖尿病発症との関連をみると、飲酒継続群で40.9% (57/127)、禁酒群で30.8% (25/81)、非飲酒群で20.8% (31/149)であり、飲酒継続群の糖尿病発症率が最も高かった。過去のわれわれの報告^{5,6)}でも、新規に膵性糖尿病が発症した慢性膵炎の成因はアルコール性が最も多く、慢性膵炎成因別の新規糖尿病発症率もアルコール性が最も高頻度であったことより、また今回の検討のように禁酒群では飲酒継続群に比べ10.1%膵性糖尿病の発症のリスクが下がることから、慢性膵炎患者の診療においては、その成因がアルコール性であれば、禁酒を第一とした生活指導が必要であると考えられた。

蛋白分解酵素阻害剤(camostat mesilate)は活性型トリプシンを阻害するだけでなく、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が知られている¹⁴⁾。このことから、蛋白分解酵素阻害剤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た。次に、薬物療法と膵性糖尿病発症との関連をみると、camostat投与群では24.3% (37/152)に膵性糖尿病が発症していたのに対し、camostat非投与群では32.7% (73/223)とであり、camostat投与群に比し膵性糖尿病の発症は高率であった。このことは、camostat投与は慢性膵炎の進展を抑制することで糖尿病発症のリスクを低下させている可能性が示唆されるが、camostat投与群で膵性糖尿病が発症した症例の半数以上の54.1%が飲酒を継続していた。

つまり、camostatが投与されていても、飲酒を継続すれば慢性膵炎の進行、それに引き続く膵性糖尿病の発症を抑制することは難しいと考えられる。

石灰化慢性膵炎では膵性糖尿病を約70%合併し、非石灰化慢性膵炎では約30%合併すると報告されている¹⁵⁾。さらにMalkaら¹⁶⁾は7.7年間の慢性膵炎転帰調査で、膵石が合併すると膵性糖尿病の発症リスクは3倍に上昇すると報告している。しかし、今回の8年間の慢性膵炎転帰調査の検討では、石灰化慢性膵炎群では35.3% (49/139)、非石灰化慢性膵炎群で26.7% (72/269)であり、膵石合併例では非合併例に比し1.32倍で、それほど膵性糖尿病の発症リスクは高くなく、本当に膵石が膵性糖尿病発症のリスクファクターであるか、今後、膵性糖尿病の実態調査(全国疫学調査)¹⁷⁾にて、さらなる検討が必要と思われる。

E. 結論

1994～2002年までの8年間の慢性膵炎転帰調査において、主にアルコール摂取の有無、薬物治療の有無、膵石合併の有無と膵性糖尿病の発症の関連について検討した。慢性膵炎患者の診療においては、その成因がアルコール性であれば、膵性糖尿病発症の点からも、禁酒を第一とした生活指導が必要であると考えられた。また、camostat投与は慢性膵炎の進展を抑制することで糖尿病発症のリスクを低下させている可能性が示唆された。

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. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, Shimosegawa T, Toyota T. Pancreatic diabetes in Japan. Pancreas

- 1998; 16: 385-91.
4. Okuno G, Oki A, Kawakami F, Doi K, Baba S. Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan: A study by questionnaire. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 65-71
 5. 伊藤鉄英, 大槻 眞. 慢性膵炎転帰調査における膵性糖尿病に関する検討. 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; 93-97.
 6. Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y. The Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Study on pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* (in press)
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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 総合研究報告書 2005; 135-140.
 10. 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.
 11. 小泉 勝, 豊田隆謙. 膵性糖尿病, 膵疾患における低血糖. “膵臓病症候群”, 早藤 弘編, 日本臨牀社, 東京 1996; 446-450.
 12. 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.
 13. Vinik AI. Insulin secretion in chronic pancreatitis. In: *Diabetes secondary to pancreatopathy*. Excerpta Medica Amsterdam 1988; pp33-50.
 14. 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.
 15. Bank S, Marks IN, Vinik AI. Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes. *Am J Gastroenterol* 1975; 64: 13-22.
 16. 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.
 17. 伊藤鉄英, 大槻 眞. 膵性糖尿病の全国疫学調査. 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17年度総括・分担研究報告書 2006; 98-102.
- G. 研究発表**
1. 論文発表 該当なし
 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

慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討

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 藤野善久 産業医科大学公衆衛生学 講師

【研究要旨】

1994年に登録された慢性膵炎患者1,656例を対象に、2002年に転帰調査を行い、予後および死因に関して検討した。

1. 慢性膵炎発症年齢は男女ほぼ同じであったが、長期の予後では女性の方がやや良好であった。成因によって予後には大きな差を認めなかった。
2. 慢性膵炎患者の標準化死亡率(SMR)は1.55と一般集団に比べ高かった。
3. 死因別にみると悪性新生物によるSMRは2.02 (95%信頼区間：1.67～2.43)と一般集団よりも有意に高率であった。特に膵臓癌では、SMR 7.84と著しく高かった。
4. 各種要因の膵癌死亡のハザード比(HR)をコックス比例ハザードモデルで推定すると、背部痛と糖尿病は慢性膵炎患者の膵癌死亡のリスクを高めていた。一方、有膵石患者では膵癌死亡リスクは低かった。
5. 性別、年齢、成因、および背部痛については、膵石の有無でHRの大きな違いはなかった。
6. 糖尿病は、膵石を有しない群では膵癌リスクを有意に増加させたが、膵石を有する群では膵癌リスクの減少傾向を認めた。
7. 糖尿病の有無で層化した解析では、糖尿病有する層において膵石が膵癌死亡リスクを減少させていた。
8. 慢性膵炎患者では膵癌をはじめ種々の悪性腫瘍を合併する頻度が高いことを明らかにした。

A. 研究目的

慢性膵炎とは、膵臓の内部に、不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性変化が生じ、膵臓の外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。しかし、予後に関してはいまだ不明の点も多い。

本研究では、1994年に厚生省難治性膵疾患調査研究班(松野正紀班長)によって実施された慢性膵炎の全国調査で集められた患者の転帰調査を2002年に実施し、慢性膵炎患者の予後および死因を解析した。慢性膵炎患者の全死亡および各疾患群についての死亡率を、日本人一般集団と比較して検討した。さらに、慢性膵炎患者の膵癌死亡に関するリスク要因をベースラインデータを用いて検討した。

B. 研究方法

1994年に登録された慢性膵炎患者のうち2003年の時点において2002年の状態が追跡確認できた1,656例を対象に、予後および死因に関して検

討した。1,656例の抽出条件については図1に示した。

本解析においては、追跡期間の把握には月、日の情報は使用せず、年単位の情報で処理した。追跡不明・転医症例については、最終受診年が判明しているものは、最終受診年までの情報を用い、最終受診年が不明な症例については、受診が把握できていた時点の調査年と最新(2002年)の間までを追跡したものとし、それ以降は打ち切りとした。

標準化死亡率(standardized mortality rate; SMR)の推定には、追跡期間の中間にあたる1998年の人口動態統計を基準として用いた。膵癌死亡に関するリスク要因は、コックス比例ハザードモデルを用いて検討した。また、膵癌リスクの推定については、膵臓の手術の有無については考慮していない。

(倫理面への配慮)

今回の慢性膵炎予後調査は主任研究者の所属する機関の倫理委員会の承認を得て実施した(産

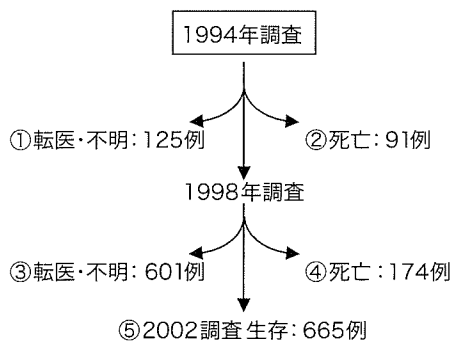


図1 解析対象者の抽出条件
①+②+③+④+⑤の1,656例を解析

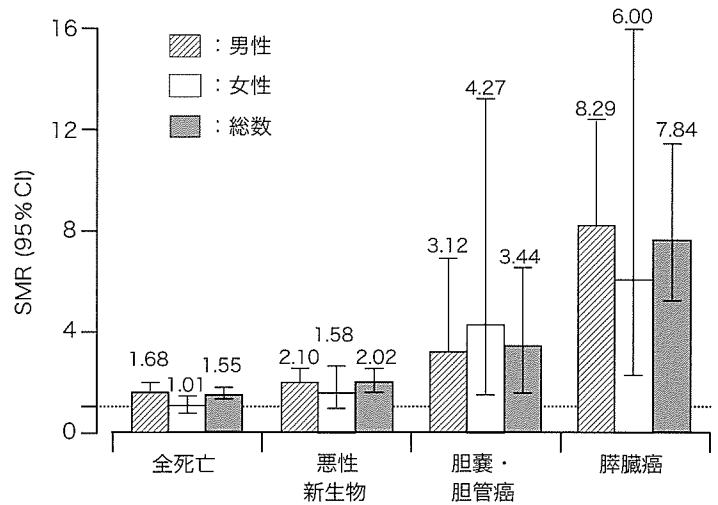


図2 慢性肝炎の標準化死亡比(standardized mortality ratio; SMR)
慢性肝炎患者の追跡期間中の死亡について死因別のSMRを、1998年全国人口動態統計を基準に算出したものである。算出には人年法を用いた。

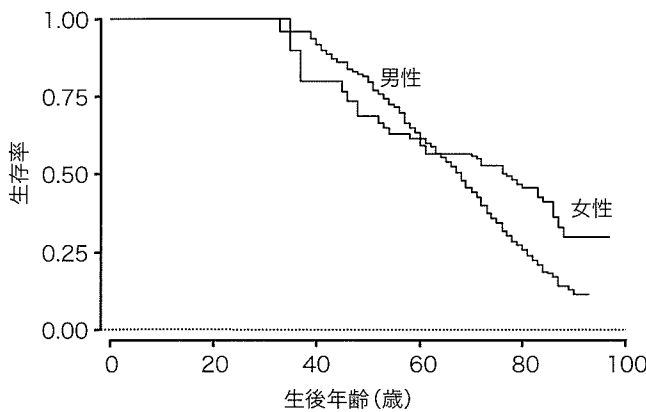


図3 性別による生存曲線(Kaplan-Meier survival estimates, by sex)

男女の慢性肝炎発症年齢はほとんど同じであるが、長期の予後ではやや女性の方が良好である。

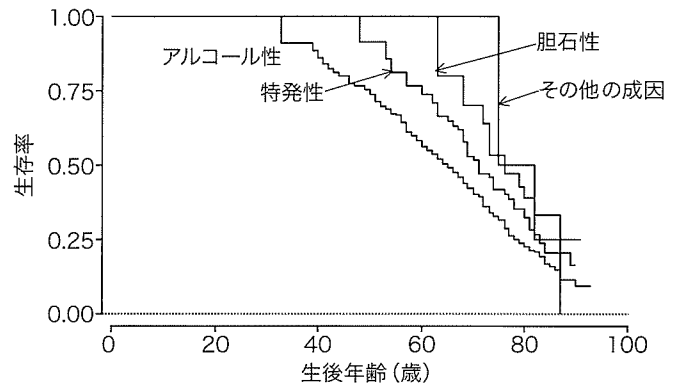


図4 慢性肝炎男性患者の成因別生存曲線(Kaplan-Meier survival estimates, by etiolog)

アルコール性の発症年齢が比較的若く、胆石性は発症年齢は比較的高齢である。

業医科大学倫理委員会承認：第03-22号)。使用した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た。

C. 研究結果

慢性肝炎患者1,656例の男女別の生存曲線からみると、慢性肝炎発症年齢は男女ほぼ同じであったが、長期の予後では女性の方がやや良好であった(図2)。慢性肝炎患者1,656例のうち女性は377人と少数であったことから、成因別生存曲線は男性慢性肝炎患者のみで検討した(図3, 4)。アルコール性慢性肝炎の発症年齢は比較的若く、胆石性慢性肝炎の発症年齢は比較的高齢であった(図3)。図4には男性慢性肝炎患者の慢性肝炎診

断後の成因別生存曲線を示した。成因によって予後には大きな差を認めなかったが、アルコール性慢性肝炎が比較的緩やかなカーブであったのに対し胆石性慢性肝炎はやや急峻なカーブを示し、予後が比較的悪かった。しかし、曲線が粗なことから、対象人数が少ないため不安定な推計値であることが示唆された。

慢性肝炎患者の1994年から2002年までの追跡期間中の死亡265例の死因別SMRを人年法を用い、1998年全国人口動態統計を基準に算出した(表1, 図5)。男性1,279人(7,185人年)のうち死亡231例、女性377人(2,238人年)のうち死亡34例であった。全死亡については、男女合計でSMR 1.55と一般集団に比べ高い死亡率であっ

表1 慢性膵炎の標準化死亡比

	観察値	期待値	SMR	95% 信頼区間
全死亡	265	170.92	1.55	1.37 - 1.75
悪性新生物	117	57.81	2.02	1.67 - 2.43
肝 癌	14	7.74	1.81	0.99 - 3.04
胆嚢・胆管癌	9	2.62	3.44	1.57 - 6.52
膵臓癌	27	3.44	7.84	5.17 - 11.41
胃 癌	9	10.73	0.84	0.38 - 1.59
大腸癌	12	6.62	1.81	0.94 - 3.17
肺 癌	16	11.82	1.35	0.77 - 2.20
肝硬変	8	2.10	3.81	1.64 - 7.50
肝疾患 ¹⁾	18	3.28	5.49	3.25 - 8.68
消化器疾患 ²⁾	26	6.89	3.77	2.47 - 5.53

SMR: standardized mortality ratio

¹⁾肝疾患: 肝硬変, 肝膿瘍, 肝不全, 硬化性胆管炎含む

²⁾消化器疾患: 肝硬変, 肝膿瘍, 肝不全, 硬化性胆管炎, 重症急性膵炎, 消化管出血含む

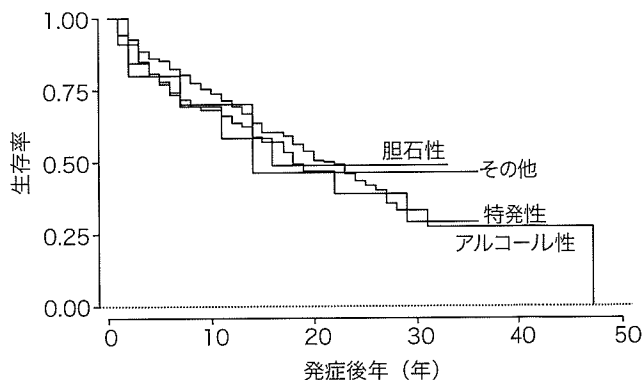


図5 慢性膵炎男性患者の成因別の発症後の生存曲線 (Kaplan-Meier survival estimates)

成因によって予後に大きな差は認めないが、アルコール性慢性膵炎が比較的緩やかなカーブを示すのに比して、胆石性はやや急峻なカーブを示し予後が比較的悪いことを示唆している。

表2 各種要因の膵癌に対するリスク

因子	Hazard Ratio	95%信頼区間	P
性別(男=0, 女=1)	0.42	0.12 - 1.41	0.159
年齢(5歳階級)	1.44	1.17 - 1.77	0.001
成因別(アルコール性を基準)			
胆石性	1.90	0.46 - 7.79	0.375
特発性	0.93	0.31 - 2.75	0.893
その他	2.42	0.31 - 18.83	0.400
背部痛の有無	4.24	1.41 - 12.75	0.010
糖尿病の有無	2.66	1.14 - 6.17	0.023
脂肪便の有無	2.42	0.50 - 11.75	0.274
膵石の有無	0.41	0.16 - 1.03	0.059

男性のアルコール性慢性膵炎で背部痛, 糖尿病, 脂肪便, 膵石のない症例が対照

た。男女別にみると、男性の全死亡SMRは1.68 (95%信頼区間: 1.48~1.91)と一般集団に比べて有意に高かったが、女性ではSMR 1.01(95%信頼区間: 0.72~1.75)で一般集団と差異を認めなかった。女性については観察人年および死亡例数が少なかったことが影響している可能性がある。本解析においては、追跡期間の把握には月、日の情報は使用せず、年単位の情報で処理した。今後の正式な解析においては、月までの情報を用いた詳細な追跡情報を用いる予定である。

死因別にみると悪性新生物が117例と最も多く、SMRは2.02 (95%信頼区間: 1.67~2.43)と一般集団よりも有意に高率であった。悪性新生物の臓器別では、肝臓、胆嚢・胆管、膵臓、大腸でSMRが高かった。特に膵臓癌では、SMR

7.84と著しく高かった。また、肝疾患、消化器疾患による死亡も高かった(表1)。

各種要因の膵癌死亡のハザード比(HR)をコックス比例ハザードモデルで推定すると、背部痛と糖尿病は慢性膵炎患者の膵癌死亡のリスクを高めていた(表2)。一方、膵石のある患者は膵石のない患者と比べて、膵癌死亡リスクは低かった。

次に、膵石の有無で層化した解析を行った(表3, 表4)。膵石の有無別に各種要因の膵癌リスクをみると、性別、年齢、各成因、および背部痛については、HRの大きな違いはなかった。また背部痛については、膵石の有無に関係なく、4倍以上のリスクを示しており、膵石による交互作用は認めなかった。糖尿病に関しては、膵石を

表3 膵石を有さない慢性膵炎患者(920名)における各種要因の膵癌リスクに対する多変量解析

因子	Hazard Ratio	95%信頼区間	P
性別(男=0, 女=1)	0.38	0.09 - 1.54	0.176
年齢(5歳階級)	1.43	1.12 - 1.84	0.005
成因別(アルコール性を基準)			
胆石性慢性膵炎	1.71	0.31 - 9.51	0.543
特発性慢性膵炎	0.89	0.26 - 3.00	0.848
その他の成因	2.96	0.36 - 24.18	0.311
背部痛	4.17	1.03 - 16.87	0.045
糖尿病	3.99	1.52 - 10.50	0.005
脂肪便	1.93	0.21 - 18.03	0.566

表4 膵石を有する慢性膵炎患者(722名)における各種要因の膵癌リスクに対する多変量解析

因子	Hazard Ratio	95%信頼区間	P
性別(男=0, 女=1)	0.78	0.06 - 10.20	0.849
年齢(5歳階級)	1.49	0.99 - 2.25	0.056
成因別(アルコール性を基準)			
胆石性慢性膵炎	1.86	0.14 - 25.60	0.637
特発性慢性膵炎	0.79	0.06 - 9.70	0.852
その他の成因	—	—	—
背部痛	4.71	0.72 - 30.93	0.106
糖尿病	0.72	0.13 - 3.94	0.706
脂肪便	6.74	0.61 - 74.12	0.119

有しない群ではHR 3.99と有意な膵癌リスクの増加を認めたが、膵石を有する群ではHR 0.72と膵癌リスクの減少する傾向を認めた。ただし、膵石を有する層と膵石を有しない層での糖尿病の膵癌リスクの95%信頼区間は重複を含んでおり、膵石が統計的に有意な作用修飾因子であるという結果は認めなかった。

糖尿病の有無で層化した解析結果を表5, 6に示した。層化したため症例数が減少しており、推定値はいずれも広い信頼区間を示している。そのなかでも、背部痛は糖尿病を有する層、有さない層の両方において膵癌リスクを上昇させていた。また、糖尿病有する層において、脂肪便の膵癌死亡リスクは9倍であった。しかし、95%信頼区間は1.66～50.13と幅広であった(表6)。さらに、糖尿病を有する層では、膵石がHR 0.17と膵癌死亡リスクを減少させていた(表6)。

D. 考察

1994年に登録された慢性膵炎患者1,656例を対象に、予後および死因に関して解析した。1994年から2002年までの間に男女合計で265例の死

亡があり、SMRは1.55となり、一般集団に比べ高い死亡率であった。男女別に見ると、男性慢性膵炎患者ではSMRは1.68(95%信頼区間：1.48～1.91)と一般集団に比べて有意に高かったが、女性では一般集団と差異を認めなかった。しかし、女性については観察年および死亡例数が少なかったことが影響している可能性がある。

本解析においては、追跡期間の把握には月、日の情報は使用せず、年単位の情報で処理した。今後の正式な解析においては、月までの情報を用いた詳細な追跡情報を用いる予定である。

1998年の第一回転帰調査では慢性膵炎患者の死亡例は127例で、SMR 2.07と報告されていたが¹⁾、1998年の調査票を再検討した結果、1994年以前に死亡していた62例が含まれており²⁾、1995年から1998年の間の死亡例は65例のみであった。

死因別にみると悪性新生物のSMRは2.02(95%信頼区間：1.67～2.43)と一般集団よりも有意に高率で、特に膵癌では、SMR 7.84と著しく高かった。膵癌リスクの推定においては、膵臓の手術の有無は考慮していなかった。すなわ

表5 糖尿病を有さない慢性膵炎患者(1,019名)における各種要因の膵癌リスクに対する多変量解析

因子	Hazard Ratio	95%信頼区間	P
性別(男=0, 女=1)	1.65	0.33—8.16	0.542
年齢(5歳階級)	1.54	1.17—2.02	0.002
成因別(アルコール性を基準)			
胆石性慢性膵炎	0.59	0.10—3.43	0.554
特発性慢性膵炎	0.10	0.01—1.00	0.050
背部痛	2.82	0.36—24.18	0.195
膵石	0.93	0.59—13.57	0.904
脂肪便	—	—	—

表6 糖尿病を有する慢性膵炎患者(624名)における各種要因の膵癌リスクに対する多変量解析

因子	Hazard Ratio	95%信頼区間	P
性別(男=0, 女=1)	0.12	0.01—1.07	0.058
年齢(5歳階級)	1.31	0.94—1.82	0.116
成因別(アルコール性を基準)			
胆石性慢性膵炎	12.18	1.05—141.55	0.046
特発性慢性膵炎	3.60	0.91—14.29	0.069
その他の成因	8.44	0.94—75.67	0.057
背部痛	7.49	1.70—33.01	0.008
膵石	0.17	0.04—0.68	0.012
脂肪便	9.11	1.66—50.13	0.011

ち、膵癌のリスク推定に際しては、膵摘された症例は、膵摘時点で打ち切りとして扱うべきであるが、本解析においては膵摘後も膵癌リスクがあるものとして計算しており、今回の調査した症例の中に膵摘症例が含まれていた場合には、本来の膵癌リスクよりも結果を過小評価している可能性がある。さらに、膵癌リスクの推定においては、慢性膵炎が原因ではなく、膵癌が原因で慢性膵炎と診断されていた因果の逆転の可能性を考慮して、登録時(1994年)から2～3年以内に発症した膵癌症例は除外して解析する方法が望ましいが、今回は考慮していない。したがって、膵癌に続発した慢性膵炎患者も解析集団に含まれている可能性があり、今回の解析結果の解釈には注意を要する。

Lowenfelsら³⁾は、イタリア、スイス、ドイツ、デンマーク、米国、スウェーデン6カ国の慢性膵炎患者2,015例を平均7.4±6.2年間追跡調査し、56例(合併率2.8%)の膵癌発症を観察している。これは6カ国の年齢と性を補正した期待値の26.3(95%信頼区間19.9～34.2)倍であり、5年以上追跡調査できた症例のみに限定しても膵癌の

SIR(standardized incidence ratio標準化発症比；観察値/期待値)は14.4(95%信頼区間8.5～22.8)にもなることを報告している。膵癌の累積危険度は漸増し、慢性膵炎と診断されてから10年後、20年後の膵癌発症のリスクはそれぞれ1.8%(95%信頼区間;1.0～2.6)と4.0(95%信頼区間2.0～5.9)である³⁾。Talaminiら⁴⁾も、715例の慢性膵炎患者を平均10年間追跡調査し、14例(2%)の膵癌発症を認め、慢性膵炎患者における膵癌の発症のSIRは18.5(95%信頼区間10～30)になり、慢性膵炎診断後4年以内に膵癌が発症した症例を除いても、SIRは13.3(95%信頼区間6.4～24.5)にも達すると報告している。また、Malkaら⁵⁾は、373例の慢性膵炎の前向き研究(観察期間2.0～34.8年、中央値：9.2年)を行い、4例の膵癌(1.1%)の発症を観察し、SIRは26.7(95%信頼区間7.3～68.3)と報告している。慢性膵炎の成因に関係なく罹病期間が長くなると膵癌が発症するが、膵癌が発症するまでには30～40年慢性炎症が続く必要がある。

膵石の有無別では性別、年齢、成因、および背部痛に関しては、HRの大きな違いはなく、膵

石との交互作用を示唆する結果は得られなかった。膵石を有しない層では糖尿病はHR 3.99と有意な膵癌リスクであったが、膵石を有する群では逆に糖尿病はHR 0.72と膵癌リスクを減少させる傾向が認められた。さらに、糖尿病の有無で層化すると、糖尿病を有する層では、膵石はHR 0.17と膵癌死亡リスクを有意に減少させていた。すなわち、糖尿病と膵癌との関連において、膵石が作用修飾因子となっている可能性を示している。

このような今回の観察結果に反し、Pauline-Nettoら⁶⁾は、慢性膵炎における膵癌の頻度は6%であるが、石灰化慢性膵炎では膵癌が25%にも認められたことを報告している。Howard⁷⁾は、石灰化慢性膵炎32例中3例(9.4%)に、JohnsonとZintel⁸⁾は、石灰化慢性膵炎653例中24例(3.7%)に膵癌の発生を観察している。熱帯性慢性膵炎(tropical pancreatitis)における膵癌合併率は8.3%で、膵癌合併例では、全例で膵石が存在している⁹⁾。日本でも多数の膵癌と石灰化膵炎の合併例が報告されており、鈴木ら¹⁰⁾は膵石54例中3例5.6%に、木南ら¹¹⁾は膵石37例中5例13.5%に、石川ら¹²⁾は膵石48例中3例、6.3%に膵癌を認めている。これらを総合すると、石灰化慢性膵炎における膵癌の頻度は3.7~25%と考えられる。このように、膵石は膵癌リスクの1つとされており、本解析で示された結果と異なることから、さらなる検討を要すると考える。

背部痛に関しては、膵石の有無に関係なく、4倍以上の膵癌リスクを示しており、膵石とは独立した予後因子として考えられる。さらに、糖尿病の有無で層化した解析でも、背部痛は糖尿病の有無に関係なく膵癌リスクを上昇させていたが、sub-clinicalな状態で膵癌が存在しており、それによって背部痛が生じている可能性、すなわち慢性膵炎における膵癌発症の因果の逆転による現象が含まれている可能性があり解釈には注意を要す。

E. 結論

慢性膵炎患者の標準化死亡率(SMR)は1.55と一般集団に比べ高く、悪性新生物、特に膵癌のSMRは7.84と著しく高かった。糖尿病は慢性

膵炎患者の膵癌死亡のリスクを高めていたが、膵石は膵癌死亡リスクを減少させていた。慢性膵炎患者では膵癌をはじめ種々の悪性腫瘍を合併する頻度が高ことを明らかにした。

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. 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. 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14年度~16年度総合研究報告書 2005; 135-140.
3. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-1437.
4. Talamini G, Falconi M, Bassi C, Sartori N, Salvia R, Caldiron E, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, Bovo P, Vantini I, Pederzoli P, Cavallini G. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1253-1260.
5. Malka D, Hammel P, Maire F, ufat P, Madeira I, Pessione F, Levy P, Ruszniewski P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 849-852.
6. Pauline-Netto A, Dreiling DA, Baranofsky ID. The relationship between pancreatic calcification and cancer of the pancreas. *Ann Surg* 1960; 151: 530-537.
7. Howard JM. Pancreatic calcification. Howard JM, Jpordan GL, eds. *Surgical diseases of the pancreas*. JB Lippincott, Philadelphia, 1960; 203-205.
8. Johnson JR, Zintel HA. Pancreatic calcification and cancer of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 585-588.
9. Augustine P, Ramesh H. Is tropical pancreatitis premalignant? *Am J Gastroenterol* 1992; 87: