

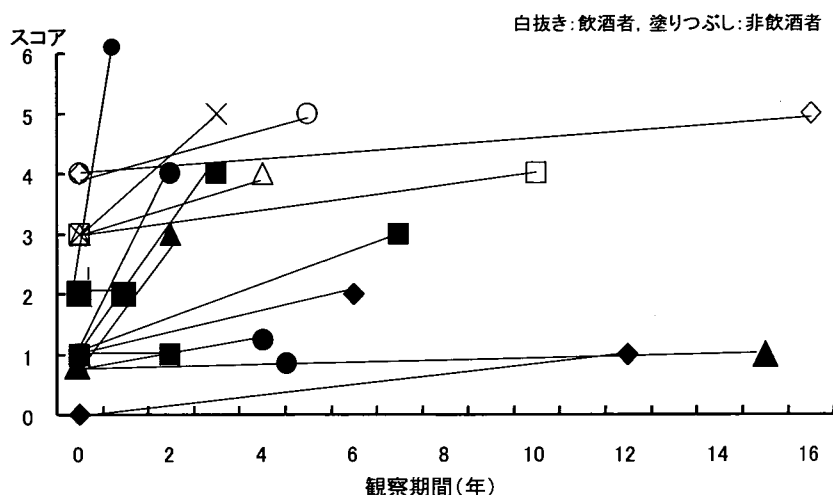


図1 膵炎疑診例のスコアの変動—前向き検討

これらの診断基準は膵炎発作時およびEUS、ERCP・MRCP検査時にスコアを確認して評価した。成績は平均値±標準偏差で示した。

(倫理面への配慮)

なお患者のプライバシー保護のためイニシャル、年齢、男女別で患者さんを同定した。

C. 研究結果

1) 後ろ向き検討：

逆行性に臨床経過、検査所見を確認できた症例は42例で初診から慢性膵炎確定までの期間は1から18年まで平均 5.6 ± 4.7 年であった。

成因別ではアルコール性慢性膵炎は27例で男性のみであり、確定時年齢は 56.1 ± 12.8 歳で中央値59歳、初診から慢性膵炎確定までの期間は 6.4 ± 5.4 年 中央値5年であった。これに対して非アルコール性慢性膵炎は15例で女性が3例、 63.5 ± 14.0 歳、中央値60歳、観察期間は 4.4 ± 2.9 年、中央値4年であった。

慢性膵炎確定以前の最終診察時のスコアをみると、アルコール性症例はスコア7が7例、6が2例、5が10例で5以上19例70.3%，4以上85.2%，3以上96.2%例であった。一方非アルコール性例ではスコア6が2，4以上46.7%，3未以上86.7%であった(表2)。

経過を検討したところ、複数回スコアが算定できた例はアルコール性例で22例、非アルコール性例は9例であった。また急性膵炎はアルコール性例が27例中26例発病しており、2回以上は22例(81%)、非アルコール性例は15例中11例で

2回以上は9例(60%)で差がみられた。膵炎発作が認められない例はアルコール性例で1例、非アルコール性で4例であった。

スコアの変動はアルコール性、非アルコール性群ともに増加、悪化がみられた。2点以上増加したのはアルコール性例13例のうち3点14例からは11例、非アルコール性例6例で2点から5例であった(表3、4)。確定までの期間は全体で 4.3 ± 3.8 年、アルコール性21例で 4.6 ± 4.1 年、中央値3年、非アルコール性7例で 3.3 ± 3.0 年7例、中央値2年であった。

EUSはアルコール性例の9例で施行されており、7例で所見1点、0点が2例と異常所見は多かった。確定5年以上前から所見がある例があり、膵炎進行の別の因子の必要性が示唆された。非アルコール性例ではEUS4例のみの施行であり、0点2例、1点2例、すべて確定まで4年以内で特に両者に差はなかった。一方ERCPはアルコール性症例の21例に施行され、0点10例、1点2例、2点9例が初回の成績であった。また非アルコール性11例に実施され0点4例、1点3例、2点4例であった。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)。

2) 前向き検討：研究班構成メンバーの3施設で慢性膵炎を疑診し、その後臨床経過、検査所見を1から16年まで 5.5 ± 13.1 年追跡できた19症例を対象とした。飲酒者は男性4例、女性1例で全て膵炎を発症しており、その後2～16年、 4.6 ± 4.3 年、中央値4年観察し、最終診察時年齢

58.6±15.6歳であった。非飲酒者は男性4例、女性10例、1～15年、平均7.0±5.9年中央値3年経過をみ、最終診察時年齢65.6±12.2歳であった。急性膵炎が2回以上認められたのが飲酒者で4例、非飲酒者が10例であった。またEUSは3例しか施行していなかった。ERCPは飲酒者で4例で施行、最終回で1点2例、2点1例、非飲酒者では12例、0点8例、1点3例、2点1例であった。すべての症例は慢性膵炎確診例に進展しなかった(図1)。

飲酒例は最終診察時スコア4点2例、5点3例であり、1例が準確診例が1例となった。一方非飲酒例は6点1例、4点2例で3点以下11例であり、3例が準確診とされた。準確診4例はいずれも膵炎発作が3回3例、2回1例で複数回生じていた。

D. 考察

これまでの検討から男性の大量飲酒者で急性膵炎を繰り返す例は慢性膵炎への進展が多いことが明らかであった⁶⁾。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、繰り返す膵炎発作を重視した。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の膵実質異常のうち点状高エコー、hyperechoic foci^{7,8)}とERCPの膵管分枝数本の異常⁹⁾を判定項目に取り上げた。項目毎に点数化し、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。

13施設からの慢性膵炎確診例42症例の検討ではアルコール性例は確診年齢が非アルコール性例に比べ7歳若く、また女性は含まれなかった。スコア3以上がアルコール性例85.2%、非アルコール性例85.2%と高率であった。このことは確診以前に慢性膵炎早期を疑うことは可能と考えられた(表2)。経過を追えた例では、スコア3のアルコール性例14例中11例が5以上に増加しており、スコア4以上で疑診し、膵炎発作がさらに生じたときは慢性膵炎早期と診断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が非アルコール性例で異常頻度が高かった。しかし今後慢性膵炎早期診断に有用とされているEUSは施行率が42例中13例31%と低かったが、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¹¹⁾。

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^{6,10)}や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¹²⁾ことが報告されており、今回の検討結果を支持するものである。しかし非アルコール性例、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は少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⁶⁾。今回の慢性膵炎早期診断基準の検討から見ても特発性に関しては診断能の改善は困難であった。

膵炎を疑診して経過を観察する前向きな検討も行ったが、平均5.5年とやや期間が短いこと、飲酒例5例、非飲酒例14例と少なく十分な解析はできなかった。非飲酒例が多いこと、また女性が多いこと、非飲酒例で観察期間が長期であることなど現在の臨床状況を表していた。EUS施行例が3例しかなかったこと、ERCPでは0点が多く、次が1点であり、膵管像異常が軽度であることなどからEUSが異常発見できる検査法であることが改めて考えられた。

今回の成績が可逆性のある、すなわち治療効果が明らかな診断レベルの設定はアルコール性症例において可能であることが示された。前向き研究でさらに妥当性を確かめる必要がある。

検査の患者への負担から、EUS、ERCPが予想以上に施行されていなかった。今後早期慢性膵炎を疑ったときのEUSの検査の導入が望まれる。

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。

慢性膵炎確診例の分析からアルコール性例で

はスコア3以上96%であり、確診前の異常も見いだされやすかった。非アルコール性例はスコア5以上が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、一方非アルコール性例ではERCPの膵管以上が高率であったことが病状の進展に特徴を示すことが推測された。以上よりアルコール性慢性膵炎の早期診断はスコア3以上で疑診し、その後2点以上の増加を認めて行うことが最も適当であった。

膵炎疑診例の前向き検討では現状では女性、非飲酒例で膵炎が生じて例の経過が観察されているがEUSの検査は数少なく、今回の早期診断基準の有用性は確認できなかった。

F. 参考文献

1. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会. 慢性膵炎臨床診断基準(日本膵臓学会, 1995年). 膵臓 1995; 10: xxii-xxvi.
2. 日本膵臓学会: 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001. 膵臓 2001; 16: 560-561.
3. 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 早川哲夫: 慢性膵炎の予後. 膵臓 1999; 14: 74-79.
4. Otsuki M. Chronic pancreatitis- the problem of diagnostic criteria. Pancreatology 2004; 4: 28-41.
5. 小泉 勝, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 伊藤敏文, 乾和郎, 入澤 篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 川 茂之, 黒田嘉和, 佐田尚宏, 下瀬川徹, 須賀俊博, 鈴木範明, 中村光男, 成瀬 達, 西森 功, 広田昌彦. 慢性膵炎診断基準の再検討—早期慢性膵炎は—. 厚労省難治性膵疾患調査研究班 平成 18 年度報告書 2007; 55-60.
6. 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—. 厚労省難治性膵疾患調査研究班 平成 17 年度報告書 2006; 61-66.
7. 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.

8. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? J Pancreas (online) 2004; 5: 1-7.
9. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut 1984; 25: 756-759.
10. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an Internal Workshop on chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 14: 215-221.
11. Irisawa A, Katahara K, Ohira H, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis. J Gastroenterology 2007; 42 (Suppl 17): 90-94.
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班. 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
 - 1) Koizumi M, Otsuki M. Natural course and diagnostic criteria of early chronic pancreatitis. Symposium on Classification of pancreatitis: Definition and diagnostic criteria. Organized by Asia Pacific Association of Pancreatology in collaboration with Research Committee of the Intractable Diseases in Japan. Kobe October 17 2007
 - 2) 小泉 勝. コメント. 慢性膵炎の長期予後と膵癌発症について. 第 38 回日本膵臓学会, 福岡 2007 年 6 月 28 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

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 自治医科大学鏡視下手術部、消化器・一般外科 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 勝（栗原市立栗原中央病院）丸山勝也（国立病院機構久里浜アルコール症センター）
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(alcoholic pancreatopathy)の概念・診断基準を提唱した。その診断基準のひとつ「反復する消化器症状」の妥当性を検証する目的で、「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」を行った。その結果、①急性膵炎・糖尿病の既往、②体重減少、③喫煙習慣(1日喫煙本数、B.I.)、④食後腹痛・飲酒後腹痛、⑤脂肪便(便に油が浮く)が慢性膵炎例で有意に頻度が高く、これらの症候・所見が大量飲酒例の中で慢性膵炎発症を予測する因子として有用であることが示唆された。

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(alcoholic pancreatopathy)の概念・診断基準案をexpert opinionとして提唱し¹⁾、2007年改訂を行った(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アルコール性膵症と診断し、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いる。アルコール性膵症の妥当性に関しては検証が必要である。1994年施行された慢性膵炎全国調査(以下1994年全国調査)のアルコール性慢性膵炎1,023例の解析では、腹痛・背部痛の頻度は、非アルコール性慢性膵炎よりは高いものの、5～20%程度と低かった²⁾。そのためアルコール性膵症診断基準の中には腹痛・背部痛だけではなく、「2. 飲酒に起因した反復する消化

表1 アルコール性膵症診断基準案2007

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
2. 飲酒に起因した反復する消化器症状(腹痛、下痢、脂肪便など)
3. 血中膵酵素(P型 amylase, lipase など)の高値
4. 腹部USで膵の異常所見

(1)～(4)のいずれか1項目をみたし、他疾患(胆石性膵炎、膵癌、胃十二指腸潰瘍など)が否定された症例をアルコール性膵症と診断する。ただしアルコール性急性膵炎、アルコール性慢性膵炎を除く。

器症状(腹痛、下痢、脂肪便など)」という項目を設定したが、具体的にどのような消化器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。アルコール多飲に関連する消化器症状の中で、アルコール性慢性膵炎発症に関連する症候・所見を明らかにするために、大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査を企画した。

表2 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	2. ビール	3. 焼酎	4. ウイスキー	5. その他()
()合	中瓶()本	コップ()杯	()ml	()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(吸っていましたか)		()本	2-3. 何年間煙草を吸っていますか(吸っていましたか)	()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か		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

表3 症例のprofileと既往歴

	アルコール性慢性膵炎例	大量飲酒非慢性膵炎例	p値
症例数	57	49	
男女比	56：1	49：0	
年齢	57.6 ± 11.5	50.3 ± 10.5	0.51
身長(cm)	167.6 ± 6.8	168.4 ± 6.0	0.38
体重(kg)	58.7 ± 9.5	63.5 ± 7.6	0.12
BMI	20.8 ± 2.8	22.4 ± 2.9	0.88
最大体重－現在体重(kg)	8.6 ± 9.6	3.1 ± 5.6	0.00029
急性膵炎(%)	50.0	6.3	0.0000013
糖尿病(%)	42.1	18.4	0.09

(平均±SD, 太字は有意差あり)

B. 研究方法

大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査は質問紙形式(表2)で行い、非連結匿名化により個人情報を十分に保護する形で実施した。大量飲酒例を、アルコール性慢性膵炎例(以下慢性膵炎例)および大量飲酒非慢性膵炎症例(以下非慢性膵炎例)に層別し、前者は自治医科大学消化器・一般外科および当研究班の共同研究者・研究協力者施設に調査を依頼し、後者は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に依頼した。質問票への記入は、それぞれの外来受診時に本人による記入、もしくは主治医による聞きとりにより行った。統計処理はF検定により行い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。(倫理面への配慮)

研究に際し、検討症例の個人情報保護等、倫理面の配慮は十分に行った。

C. 研究結果

1. 調査協力施設

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
信州大学健康安全センター
藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院内科
高知大学医学部消化器内科
熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科学
三好町民病院
京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学
石巻市立病院消化器科
東北大学大学院消化器病態学分野
神戸大学大学院医学系研究科外科

愛知県がんセンター中央病院消化器内科
東海大学医学部内科学系消化器内科学
杏林大学医学部外科
独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院第7内科
自治医科大学消化器・一般外科
(以上15施設, 順不同)

2. 症例のprofileと既往歴(表3)

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より非慢性膵炎例50例(慢性膵炎の既往がある1例を除き49例を解析)、その他の施設より慢性膵炎例57例の回答を得た。症例は慢性膵炎例の1例を除きすべて男性で、平均年齢が慢性膵炎例57.6 ± 11.5歳、非慢性膵炎例50.3 ± 10.5歳と慢性膵炎例で約7歳高齢であったが、有意差はなかった。身長・体重は慢性膵炎例、非慢性膵炎例で有意差なく、BMIは慢性膵炎例20.8 ± 2.8、非慢性膵炎例22.4 ± 2.9といずれも標準体重からやややせ型の体型であった。生涯の体重変化(生涯最大体重－現在体重)では、慢性膵炎例が8.6 ± 9.6kg、非慢性膵炎例が3.1 ± 5.6kgと、慢性膵炎症例で有意に多い体重減少がみられた($p=0.00029$)。

既往歴では、急性膵炎の既往が慢性膵炎例で50.0%にみられ、非慢性膵炎例の6.3%より有意に頻度が高かった($p=0.0000013$)。また糖尿病の既往も慢性膵炎例で有意に頻度が高かった。

3. 飲酒・喫煙習慣(表4)

1日飲酒量は、慢性膵炎例で153 ± 110g(アルコール換算)、非慢性膵炎例195 ± 131gと有意差はなかったが非慢性膵炎例で多い傾向にあった。週間飲酒日数では慢性膵炎例6.2 ± 1.2日、非慢

表4 飲酒、喫煙習慣

	アルコール性慢性膵炎例	大量飲酒非慢性膵炎例	p 値
1日飲酒量(alcohol g/day)	153 ± 110	195 ± 131	0.21
週間飲酒日数(日/週)	6.2 ± 1.2	6.8 ± 0.6	0.0000045
飲酒年数	32.6 ± 12.7	29.4 ± 10.8	0.24
A.I.*	4840 ± 3510	5640 ± 4200	0.21
喫煙習慣			
現在喫煙	38 (66.6%)	42 (85.7%)	
以前喫煙	17 (29.8%)	5 (10.2%)	
喫煙なし	2 (3.5%)	2 (4.1%)	
喫煙本数	28.2 ± 15.8	25.4 ± 10.1	0.003
喫煙年数	32.2 ± 12.9	30.0 ± 16.6	0.19
B.I.**	881 ± 642	770 ± 459	0.024

(平均±SD, 太字は有意差あり)

*Alcohol Index (1日摂取飲酒量(アルコール換算:g)×飲酒年数)

**Brinkman Index (1日喫煙本数×喫煙年数)

性膵炎例 6.8 ± 0.6 日と両者ともほぼ毎日の飲酒習慣であるが、非慢性膵炎例で有意に頻度が高かった。飲酒年数では有意差はないが慢性膵炎例で長い傾向があり、今回定義したアルコール・インデックス(A.I.:1日摂取飲酒量(アルコール換算:g)×飲酒年数)においても非慢性膵炎例で高い傾向にあった。

それに対して喫煙習慣では、現在の喫煙率では非慢性膵炎例で高い傾向であったが、現在喫煙者+喫煙経験者では両者とも95%以上と非常に高い喫煙率を示し、喫煙本数・喫煙年数・Brinkman Index (B.I.)すべてで慢性膵炎例が多く、喫煙本数・B.I.では有意差があった。

4. 食事習慣、腹部症状、排便習慣(表5)

食事習慣では食生活の規則正しさを朝食摂取とともに質問した。慢性膵炎例でやや規則正しい傾向にあったが、両群とも40%程度で有意差を認めなかった。油ものを好む割合、野菜をよく食べる割合とも有意差がなかった。

腹部症状では食後腹痛・飲酒後腹痛が慢性膵炎例で25~30%の陽性率を示し、非慢性膵炎例の15%程度より有意に高かった。心窩部不快感(胃がもたれるような感じ)は有意差を認めなかったが、慢性膵炎例で頻繁にある例が多かった。腹部しぼり感慢性膵炎例で多い傾向にあったが、有意差はなかった。

排便習慣では1日数回、数日に1回とも非慢性膵炎例で頻度が高く、この分布には有意差を認めた。下痢、便秘、未消化便では有意差がなく、

脂肪便(便に油分が混じる)の陽性率が慢性膵炎例で43.3%と非慢性膵炎例の10.6%より有意に高かった($p=0.00024$)。

D. 考察

今回の大量飲酒例の調査では、慢性膵炎例・非慢性膵炎例とも年齢・性別などのprofileに差はなく、1例を除きすべて男性で、40~50代のやややせ型男性という一般的に想像されるアルコール性慢性膵炎prototypeに合致した。慢性膵炎例では最大体重からの体重減少が有意に多く、これは腹部症状・脂肪便の頻度が高いことを考慮すると、慢性膵炎の消化吸收障害を表す症候と考えられた。また、慢性膵炎例では急性膵炎の既往が50%の症例にみられ、アルコール性急性膵炎がアルコール性慢性膵炎の早期症状であるとするZurich classification 1997^{3,4)}を裏付ける結果であった。また糖尿病の頻度も慢性膵炎例で有意に高く、飲酒に起因する膵性糖尿病の発症によるものと考えられた。

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%程度であるとされている^{5~7)}。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^{3,4)}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」としたが、昨年行った1994年全国調査の解析では1日飲酒量では80g未満の症例が45%を占めていた²⁾。今

表5 食事習慣、腹部症状、排便習慣

	アルコール性慢性 肝炎例	大量飲酒 非慢性 肝炎例	p 値
朝食摂取(%)	63.2	44.9	0.81
規則正しい食生活(%)	45.5	37.5	0.86
油ものを好む(%)	69.6	62.5	0.7
野菜を好む(%)	49.1	51.1	0.98
食後腹痛(%)	29.8	14.3	0.012
頻繁にあり	1	0	
時々あり	16	7	
なし	40	42	
飲酒後腹痛(%)	25.5	16.3	0.029
頻繁にあり	2	0	
時々あり	10	8	
なし	45	41	
心窩部不快感(%)	52.6	51.0	0.22
頻繁にあり	5	1	
時々あり	25	24	
なし	27	24	
腹部しぼり感(%)	41.1	26.5	0.095
頻繁にあり	0	1	
時々あり	23	12	
なし	33	36	
排便回数			0.046
1日数回	24	28	
1日1回	28	16	
2日に1回	5	2	
数日に1回	0	3	
下痢(%)	67.2	77.5	0.88
頻繁にあり	11	13	
時々あり	26	25	
なし	18	11	
便秘(%)	26.3	24.5	0.16
頻繁にあり	0	2	
時々あり	15	10	
なし	42	37	
脂肪便(%)	43.3	10.6	0.00024
頻繁にあり	1	0	
時々あり	12	5	
なし	17	42	
未消化便(%)	44.1	44.7	0.18
頻繁にあり	0	3	
時々あり	19	18	
なし	24	28	

太字は有意差あり

回のアルコール性慢性肝炎57例の平均飲酒量はアルコール換算153gで、非慢性肝炎症例より少なかったが、1日80g以上の飲酒量例は45例

(78.9%)と1994年全国調査よりも高かった。喫煙に関しては、慢性肝炎例で1日喫煙本数、喫煙年数、B.I.とも慢性肝炎例で多く、1日喫煙本数、B.I.では有意差がみられた。喫煙はアルコール性慢性肝炎のco-factorとして注目されており、喫煙単独でも慢性肝炎のrisk factorとする報告もあり、非常に興味深い結果であるといえる^{8,9)}。慢性肝炎例で現在喫煙者が少ないのは慢性肝炎治療における禁煙指導のためと考えられ、両群とも喫煙者が95%以上にのぼり、大量飲酒と喫煙の強い相関性を示している。

1994年全国調査では、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²⁾。アルコール性肝障害の初期像を解明するため提唱したアルコール性肝症の診断基準案に、「飲酒に起因した反復する消化器症状(腹痛、下痢、脂肪便など)」を設定したが、今回の調査では慢性肝炎例では、非慢性肝炎例と比較して消化器症状はいずれも多い傾向があり、食後腹痛、飲酒後腹痛は陽性率25～30%と有意に頻度が高かった。その他の症状では心窩部不快感の陽性率が約50%、腹部しぼり感の陽性率が約40%と腹痛より高率であったが、非慢性肝炎例と差はなかった。非慢性肝炎例でのデータがないため比較はできないが、慢性肝炎例では背部痛および背部の張り感の陽性率がそれぞれ54.4%、45.6%と腹痛よりも高く、鑑別する症状として今後検討する価値があると考えられた。

当科のアルコール性慢性肝炎を対象とした予備調査では、下痢などの便通異常が慢性肝炎例と非慢性肝炎例の鑑別に有用ではないかと考えられた。しかし今回の調査では、便通回数異常(1日数回、数日に1回の便通例)は非慢性肝炎例で有意に多く、下痢の頻度も非慢性肝炎で多い傾向があった。それに対し脂肪便(便に油分が浮く)は慢性肝炎例で43.3%自覚しており、非慢性肝炎例の約4倍と有意に頻度が高かった。飲酒後の下痢は、飲酒による浸透圧上昇に起因する非特異的症候と考えられるが、その内容を詳細に聴取することにより慢性肝炎予備軍を拾い上げられる可能性が示唆された。

今回施行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、喫煙習慣・消化器症状・

排便習慣に関して極めて興味深い傾向が見られた。この結果は、アルコール性膵症の診断基準のうち、「急性膵炎の既往」および「飲酒に起因した反復する消化器症状(腹痛, 下痢, 脂肪便など)」の妥当性を裏付けるものであるといえる。今回の調査は対象症例数が各群50例前後と少数の調査であり, その結果の解析には限界がある。今後, より大規模な調査を行い, 大量飲酒例の中で慢性膵炎を発症する例と発症しない例を予測する症候・所見について, 確実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行った大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査で, ①急性膵炎・糖尿病の既往, ②体重減少, ③喫煙習慣(1日喫煙本数, B.I.), ④食後腹痛・飲酒後腹痛, ⑤脂肪便(便に油が浮く)が慢性膵炎例で有意に頻度が高く, これらの症候・所見が慢性膵炎発症を予測する因子として有用であることが示唆された。

F. 参考文献

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 (suppl17): 131-134.
2. 佐田尚宏, 大槻 眞, 小泉 大. 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- 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 17 年度研究報告書 2007; 67-71.
3. 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.
4. Amman RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancre-

atitis. *Pancreas* 1997; 14:215-14221.

5. Bisceglie AM, Segal I. Cirrhosis and chronic pancreatitis in alcoholics. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 199-200.
6. Gumaste VV. Alcoholic pancreatitis: unraveling the mystery. *Gastroenterol* 1995; 108: 297-299.
7. 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.
8. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterol* 2001; 120: 682-707.
9. Saluja AK, Bhagat L. Pathophysiology of alcohol-induced pancreatic injury. *Pancreas* 2003; 27: 327-331.

G. 研究発表

1. Sata N, Koizumi M, Yasuda Y. What are the definitions and diagnostic criteria of chronic pancreatitis? Symposium on Classification of Pancreatitis: Definition and Diagnostic Criteria. Kobe October 17, 2007

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

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
原田勝二 (株) 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 (高知大学医学部光学医療診療部), 神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)
川 茂幸 (信州大学健康安全センター), 成瀬 達 (三好町民病院)
乾 和郎 (藤田保健衛生大学第二教育病院内科), 入澤篤志 (福島県立医科大学内科学第二講座)
佐田尚宏 (自治医科大学鏡視下手術部 消化器・一般外科), 古屋智規 (市立秋田総合病院)
朴沢重成 (慶應義塾大学医学部消化器内科)

【研究要旨】

「アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討」では一般病院におけるアルコール性慢性膵炎患者がアルコール依存症であるか否かを明らかにし、また「遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の解明」についてはアルコール性慢性膵炎に關与する薬物代謝関連酵素遺伝子について調査することを目的として、これらの研究を行った。

本年度は当研究班の分担研究者および研究協力者から送っていただいたアルコール性慢性膵炎症例のアンケート調査用紙の集計と解析、および遺伝子検査用の血液検体の遺伝子解析を行った。アンケート調査用紙によると、一般病院におけるアルコール性慢性膵炎患者34例のうち半数の17例が断酒あるいは節酒していた。またアルコール依存症のスクリーニングテストであるKAST, CAGE質問票およびAUDIT質問票のいずれにおいてもアルコール依存症と疑われる症例は約50%以下と低頻度であった。またADH1Bの遺伝子多型の分布も膵機能正常のアルコール依存症群の分布と異なり、健常群のそれに近いものであった。以上の結果から一般病院を受診しているアルコール性慢性膵炎患者は、必ずしもアルコール依存症ではない可能性が示唆された。

アルコール性膵炎発症のリスク因子探索の研究に関しては、MDR1遺伝子の多型性部位(C3435T, G2677A, G2677T)およびCYP関連遺伝子のうちCYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2A13について検討した。その結果、MDR1 (C3435TおよびG2677T)のT allele頻度は膵機能正常のアルコール依存症群と健常群の間で遺伝子多型の明らかな有意差ではないが有意傾向が観察された。しかしアルコール性慢性膵炎群は各種のMDR1遺伝子においても健常群あるいは膵機能正常のアルコール依存症群と差がみられなかった。一方CYP2C19*2はアルコール性慢性膵炎群および膵機能正常のアルコール依存症群で、健常群に比してA allele頻度が高い傾向が示され、大量飲酒との関連が示唆された。CYP2C19*3, CYP2A13遺伝子多型においては各群の間に有意差は認められなかった。以上今回検索した遺伝子の中にはアルコール性慢性膵炎と関連した遺伝子多型は認められなかった。

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ADH1B (alcohol dehydrogenase1B¹⁾;旧名ADH2)遺伝子多型の分布を解析

した。ADH1B*1/1B*1 (旧名ADH2*1/2*1), 1B*1/1B*2 (旧名ADH2*1/2*2), と1B*2/1B*2 (旧名ADH2*2/2*2)の比率は、アルコール依存症患者で膵機能正常者ではそれぞれ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

性慢性肝炎患者では0%, 50%, 50%であり, アルコール性慢性肝炎患者の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²⁾. したがって一般病院におけるアルコール性慢性肝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る. この点をアルコール依存症の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肝炎の関連の解明

肝炎(急性肝炎および慢性肝炎を含む)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. アルコール性慢性肝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), アルデハイド脱水素酵素2 (ALDH2), サイトクローム P4502E1 (CYP2E1) などの遺伝子¹⁾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肝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), NADPH-quinone oxidoreductase 2 (NQO2), 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肝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 (Exon 4, Exon 5, Exon 6) のほか家族性肝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³⁾. 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. アルコール性慢性肝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, アルコール性慢性肝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肝炎全般の

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肝炎との関連について検討することを目的とした.

B. 研究方法

1. アルコール性肝炎におけるアルコール依存症の検討

アルコール性慢性肝炎である資料提供者に本人記載によるアンケート調査を行った. アルコール依存症のスクリーニングテストとしては久里浜式アルコール症スクリーニングテスト (KAST), CAGE, AUDITを用いた. これらの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肝炎患者がアルコール依存症か否か判定した.

また以前の結果²⁾を再確認するためADH1B 遺伝子多型についても検討した.

2. 遺伝子多型とアルコール性肝炎の関連の解明

対象として以下の3群を選択した. ①肝炎研究班の班員の所属する施設における「日本肝臓病学会, 慢性肝炎臨床診断基準(2001年)」に合致するアルコール性慢性肝炎患者39例, ②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に入院した, 血清肝酵素, 画像診断などにより明らかな肝障害のみられないアルコール依存症患者54例, ③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に職員で本研究に自発的に協力する通常健康状態の人であって, 肝炎に罹患しているかどうか明らかでない人(健常対照者)42例である.

解析対象遺伝子は当初, 薬物代謝酵素である各種cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2A13, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4)^{5~10)}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)^{11,12)}, multidrug resistance-associated protein 1 および2 (MRP1, MRP2)^{13,14)}について検討する予定であったが, 実際検討できたものはCYP2A13, CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3, MDR1 (G2677A), MDR1 (G2577T), MDR1 (C3435T) である.

遺伝子解析方法は上記の遺伝子および遺伝子

表1 アルコール性慢性肝炎群，肝障害のないアルコール依存症者群および健常群におけるADH1B遺伝子多型

	1B*1/1B*1	1B*1/1B*2	1B*2/1B*2	1B*1allele
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*
ア慢性肝炎群 n=34 (%)	3 (8.8)	10 (29.4)	21 (61.8)	0.235**

*: $p<0.001$ vs 健常群, **: $0.05<p<0.1$ vs ア症群

表2 アルコール性慢性肝炎群，肝障害のないアルコール依存症者群および健常群におけるMDR1 (C3435T)遺伝子多型

	CC	TC	TT	T allele frequency
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*
ア慢性肝炎群 n=39 (%)	11 (28.2)	21 (53.8)	7 (20.0)	0.449

*: $0.05<p<0.1$ vs 健常群

表3 アルコール性慢性肝炎群，肝障害のないアルコール依存症者群および健常群におけるMDR1 (G2677A)遺伝子多型

	G or T/G or T	A/G or T	A/A	A allele frequency
健常群 n=42 (%)	29 (69.1)	10 (23.8)	3 (7.1)	0.190
ア症群 n=52 (%)	35 (67.3)	15 (28.8)	2 (3.9)	0.183
ア慢性肝炎群 n=39 (%)	25 (64.1)	13 (33.3)	1 (2.6)	0.192

群についてDNA配列を解析した。すなわち採取された末梢血よりDNAを抽出し，PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) 法により同定した。遺伝子変異個所は再確認のためforwardおよびreverse両方向からのDNA配列決定を行った。

(倫理面への配慮)

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った。

C. 研究結果

「アルコール性肝炎におけるアルコール依存症の検討」では，本年度までに9施設よりアルコール性慢性肝炎患者34例のアンケート調査表の送付を受けた。その結果，一般病院におけるアルコール性慢性肝炎患者34例のうち17例は飲酒継

続をしていたが，他の17例は断酒あるいは節酒していることが判明した。またアルコール依存症のスクリーニングテストであるKAST (久里浜式アルコール症スクリーニングテスト)で重篤問題飲酒者(アルコール依存症とみなし得る者)は34例中12例(35%)，CAGE質問票のアルコール依存症の疑いありの者は17例(50%)，AUDIT質問票の問題飲酒者にあたる者は13例(38%)と低頻度であった。また今回班員から送られた一般病院におけるアルコール性慢性肝炎患者のADH1B遺伝子多型の分布は，肝障害のないアルコール依存症の分布と異なり，健常者の分布に近いものであった(表1)。

「遺伝子多型とアルコール性肝炎の関連の解明」では，①アルコール性慢性肝炎患者群，②明らかな肝障害のみられないアルコール依存症患者群，③健常対照者群において，MDR1遺伝子(C3435T (表2)，G2677A (表3)，G2677T (表4)遺伝子多型)と，CYP遺伝子のうちCYP2C19*2 (表5)，CYP2C19*3 (表6)，CYP2A13 (表7)遺伝子多型について検索しアルコール性慢性肝炎

表4 アルコール性慢性膵炎群，膵障害のないアルコール依存症者群および健常群におけるMDR1 (G2677T)遺伝子多型

	G or A/G or A	T/G or A	T/T	T allele frequency
健常群 n=39 (%)	15 (38.5)	20 (51.3)	4 (10.2)	0.359
ア症群 n=52 (%)	13 (25.0)	27 (51.9)	12 (23.1)	0.490*
ア慢性膵炎群 n=39 (%)	13 (33.3)	20 (51.3)	6 (15.4)	0.410

* : 0.05<p<0.1 vs 健常群

表5 アルコール性慢性膵炎群，膵障害のないアルコール依存症者群および健常群におけるCYP2C19*2遺伝子多型

	GG	GA	AA	A allele frequency
健常群 n=42 (%)	24 (57.1)	13 (31.0)	5 (11.9)	0.274
ア症群 n=54 (%)	20 (37.0)	26 (48.2)	8 (14.8)	0.389*
ア慢性膵炎群 n=39 (%)	12 (30.8)	20 (51.3)	7 (17.9)	0.436**

* : 0.05<p<0.1 vs 健常群, ** : p<0.05 vs 健常群

表6 アルコール性慢性膵炎群，膵障害のないアルコール依存症者群および健常群におけるCYP2C19*3遺伝子多型

	GG	GA	AA	A allele frequency
健常群 n=42 (%)	28 (66.6)	12 (28.6)	2 (4.8)	0.190
ア症群 n=54 (%)	39 (72.2)	15 (27.8)	0 (0)	0.144
ア慢性膵炎群 n=39 (%)	32 (82.1)	7 (17.9)	0 (0)	0.090

表7 アルコール性慢性膵炎群，膵障害のないアルコール依存症者群および健常群におけるCYP2A13遺伝子多型

	CC	CT	TT	T allele frequency
健常群 n=42 (%)	31 (73.8)	11 (26.2)	0 (0)	0.131
ア症群 n=54 (%)	45 (83.3)	9 (16.7)	0 (0)	0.083
ア慢性膵炎群 n=39 (%)	32 (82.1)	7 (17.9)	0 (0)	0.090

に関連する遺伝子の有無について検討を加えた。

今回の検討でアルコール性慢性膵炎群に特徴的な遺伝子は認められなかった。具体的にはMDR1 (G2677A) (表3)，CYP2C19*3 (表6)，CYP2A13 (表7)はアルコール性慢性膵炎群，健常群および膵機能正常のアルコール依存症群の3群間で有意差が認められなかった。一方MDR1 (C3435T) (表2)，MDR1 (G2677T) (表4)は膵機能正常のアルコール依存症で健常群に対してT allele頻度が高い傾向を示したが，アルコール性慢性膵炎群との間では有意差は認められなかった。CYP2C19*2 (表5)はアルコール性慢性膵炎群および膵機能正常のアルコール依存症群で，健常群に比してA allele頻度が高い傾向が示

された。

D. 考察

アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討においては，一般外来におけるアルコール性慢性膵炎患者がアルコールを多飲するにもかかわらずアルコール依存症にはなっていない可能性について明らかにする研究である。今回のアンケート調査による検討で約半数の症例がアルコール依存症でない可能性が示された。またADH1B遺伝子の分布も膵機能正常のアルコール依存症者群とは異なり，健常群に近いものであり，この点からも一般病院のアルコール性慢性膵炎患者はアルコール依存症になっていない

患者が含まれている可能性が示された。したがってこれらの症例は断酒指導をきちんと行うことにより断酒が可能であり、また逆に断酒指導に抵抗を示す症例はアルコール依存症であることが疑われるので、膵炎の治療後はアルコール依存症の専門治療機関へ紹介する必要があることが明らかとなった。また、アルコール依存症でなければ断酒でなくとも節酒で行えることも考えられるので、アルコール性急性膵炎の段階での飲酒(節酒)指導が大切であると考えられた。これらの飲酒指導により、今後アルコール性慢性膵炎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検討するためにMDR1遺伝子(C3435T, G2677A, G2677T遺伝子多型)と、CYP遺伝子のうちCYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2A13遺伝子多型について検索した。MDR1は薬剤のほか生体内のさまざまな物質の輸送に関わる細胞膜蛋白である。近年MDR1とCFTRとの関連が指摘されている。すなわち、cystic fibrosis 遺伝子産物CFTRとMDR1遺伝子産物(P-glycoprotein)はともに上皮クロライドチャンネルの活性化に関連する¹⁵⁾。前回の研究でわれわれは健常者およびアルコール依存症患者、アルコール性膵炎を対象にCFTRの遺伝的多型との相関を調べたが、関連性は見いだされなかった¹⁶⁾。そこで今年度はCFTRと共役的に働くMDR1遺伝子との相関を調べた。その結果MDR1遺伝子のC3435TおよびG2677T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(0.05<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った。いずれにせよアルコール性慢性膵炎との関連は認められなかった。MDR1遺伝子の多型はわれわれが分析した部位以外にも数多く報告されている。今後はこれらの多型についても相関研究を行う必要がある。

CYP2C19は抗潰瘍薬のオメプラゾール、ラ

ンソプラゾールの代謝、および抗精神薬のイミプラミン、S-メフェニトイン、フェニトイン等の代謝を行う¹⁷⁾。数多くの遺伝子多型が報告されているが、日本人においてはCYP2C19*2とCYP2C19*3が白人より5倍以上も変異型が多いことが報告されている¹⁸⁾。この遺伝子変異型(681G>A, 636G>A)のうちAをヘテロもしくはホモ接合型をもつ個体は酵素活性欠損を示す。変異型はスプライシング障害を起こし、酵素のアミノ酸配列に影響を与えるため酵素活性の低下もしくは失活を起こす¹⁹⁾。681G>A, 636G>Aの遺伝子型のうちG alleleのホモ接合型はextensive metabolizers (EM)であり、A alleleのヘテロあるいはホモ接合型はpoor metabolizers (PM)として区分される。CYP2C19*2 (681G>A)に関する本研究では、健常群と比較してアルコール依存症群およびアルコール性慢性膵炎群の681Aの遺伝子頻度が高かった(0.05<p<0.1)。PM型が多いことはアルコール依存症群およびアルコール性慢性膵炎群の発症に何らかのリスクとして関与していることを示唆している。一方、CYP2C19*3のA allele健常人との間に差は見られなかった。現状ではサンプル数が少ないので最終的結論には至っていない。

Cytochrome P450 2A13 (CYP2A13)は主として気道や鼻粘膜細胞に存在する酵素である。CYP2A13はまたaflatoxin B1 (AFB1)のほか発ガン物質代謝に関与することが知られている²⁰⁾。CYP2A13遺伝子にはいくつかの領域に多型性変異が報告されているが、本研究ではExon 5に見いだされるミスセンス変異(C>T3375)、すなわちArg257Cysをターゲットに解析した。しかしながら三群の間でT alleleの頻度に有意差は見いだされなかった。

E. 結論

本年度は二つの研究である「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」についてアンケートおよび遺伝子の解析を行った。その結果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になっていない患者が半数以上存在する可能性が示され、今後早期の

飲酒指導が重要と思われた。また今回検索した遺伝子にはアルコール性慢性膵炎の原因遺伝子と思われるものは見つからなかった。

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性慢性膵炎. 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. 東京, じほう, 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. Watanabe 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. *JPET* 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 Nat Acad Sci* 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.
15. Trezise AEO, Romano PR, Gill DR, Hyde SC, Sepulveda FV, Buchwald M, Higgins CF. The multidrug resistance and cystic fibrosis genes have complementary patterns of epithelial expression. *EMBO J* 1992; 11: 4291-4303.
16. Maruyama K, Harada S, Yokoyama A, Naruse S, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M. Association analysis among polymorphisms of the various

- genes and chronic alcoholic pancreatitis. J Gastro and Hepatol 2008. (in press)
17. Wilkinson GR, Guengerich FP, Branch RA. Genetic polymorphism of S-mephenytoin hydroxylation. Pharmacol Ther 1989; 43: 53–76.
 18. Nakamura K, Goto F, Jacqz E, Ray WA, McAllister C, BWilkinson GR, Branch RA. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther 1985; 38: 402–408.
 19. Jean-Sébastien Hulot, Alessandra Bura, Eric Villard, Michel Azizi, Véronique Remones, Catherine Goyenvallé, Martine Aiach, Philippe Lechat, and Pascale Gaussem. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. BLOOD 2006; 108: 2244–2247.
 20. He XY, Tang L, Wang SL, Cai QS, Wang JS, Hong JY. Efficient activation of aflatoxin B1 by cytochrome P450 2A13, an enzyme predominantly expressed in human respiratory tract. Int J Cancer 2006; 118: 2665–2671.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Maruyama K, Harada S, Yokoyama A, Naruse S, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M. Association analysis among polymorphisms of the various genes and chronic alcoholic pancreatitis. J. Gastro and Hepatol. (in press)
- 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.

2. 学会発表

- 1) Maruyama K, Harada S, Yokoyama A, Naruse S, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M. Association analysis among polymorphisms of the various genes and chronic alcoholic pancreatitis. Second International Symposium on Alcoholic Liver and Pancreatic Diseases and Cirrhosis. Kobe October 2007

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)二次調査報告

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

共同研究者 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、通常の1型および2型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年の一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。一次調査にて膵性糖尿病の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年の一年間の有病患者数は人口10万人あたり32.9人、新規発症数は約2.4人と推定された。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)を送付した。1,518例の回答が得られ、二次調査の回答率は36.7%であった。成因の検索では慢性膵炎40.0%、膵癌24.6%、膵切除後10.2%、急性膵炎7.5%、自己免疫性膵炎6.1%の順であり、慢性膵炎に伴う膵性糖尿病が多くを占めていた。糖尿病の家族歴を15.3%に認めた。合併症の検討では、細小血管障害である網膜症を12.7%、神経症を18.7%、腎症を13.1%に認めた。大血管障害は脳血管障害を5.9%、心疾患を7.9%に認めた。膵性糖尿病ではインスリン治療が57.4%と多くの患者で施行されており、そのうち23.8%の患者に月に1～2回以上、12.9%が週に1～2回、2.8%は週に3回以上の低血糖発作が生じていた。既往症として通常型の糖尿病を有しておらず、膵疾患に伴って初めて糖尿病が発症した症例は全体で44.5%に認められ、これらの群の病態を明らかにすることが重要と考えられた。今後、二次調査票のさらなる検討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、通常の1型および2型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ことを目的に膵性糖尿病の全国疫学調査を実施した。

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、通常の1型および2型糖尿病

表1 二次調査対象症例および回収率

	二次調査 対象症例数	二次調査 回収症例数	二次調査 回収率(%)
大学病院	1,348	616	45.7
特別階層病院	817	233	28.5
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	4,118	1,518	36.9 (%)

表2 二次調査における成因別頻度および男女比

成因	頻度(%)	男性	女性	男女比
慢性膵炎	40.0 %	598	84	7.1 : 1
急性膵炎	7.5 %	103	26	4.0 : 1
自己免疫性膵炎	6.1 %	86	19	4.5 : 1
膵外傷	0.8 %	11	2	5.5 : 1
膵癌	24.6 %	244	177	1.4 : 1
膵内分泌腫瘍	1.1 %	10	8	1.3 : 1
膵嚢胞性腫瘍	6.8 %	71	46	1.5 : 1
その他の腫瘍	0.9 %	11	4	2.8 : 1
膵切除後	10.2 %	117	57	2.1 : 1
膵ヘモクロマトーシス	0.5 %	4	4	1 : 1
膵形成不全	0.1 %	1	0	n.d.
その他	1.5 %	18	7	2.6 : 1
計	100 %	1,126	390	2.9 : 1

表3 糖尿病の家族歴の有無

成因	症例数	家族歴あり(%)
慢性膵炎	660	96 14.5%
急性膵炎	124	13 10.5%
自己免疫性膵炎	103	21 20.4%
膵外傷	12	2 16.7%
膵癌	416	58 13.9%
膵内分泌腫瘍	18	4 22.2%
膵嚢胞性腫瘍	114	19 16.7%
その他の腫瘍	15	6 40.0%
膵切除後	168	27 16.1%
膵ヘモクロマトーシス	8	1 12.5%
膵形成不全	1	0 0%
その他	25	8 32.0%
計	1,479*	226 15.3%

(*調査票に糖尿病家族歴の記載がある症例)

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、新規発症数の推定には、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。特に臨床調査票の患者氏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。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、有病患者数は人口10万人当たり32.9人、新規発症数は約2.4人と推定された。

2. 二次調査中間結果

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、1,518例の回答を得た。二次調査の回答率は36.9%であった(表1)。

1)二次調査による膵性糖尿病の成因

二次調査による成因の検索では慢性膵炎40.0%、膵癌24.6%、膵切除後10.2%、急性膵炎7.5%、自己免疫性膵炎6.1%の順であり(表2)、一次調査同様に慢性膵炎に伴う膵性糖尿病が多くを占めていた。膵性糖尿病患者全体での男女比は2.9対1であった。慢性膵炎患者では男女比が7.1対1と男性の比率が高かった。

2)糖尿病の家族歴の有無

糖尿病の家族歴は全体で15.3%に認めた(表3)。慢性膵炎で14.5%、急性膵炎では10.5%であった。これらの結果は通常型の糖尿病の家族歴に比し低率であった。

3)糖尿病合併症の頻度

糖尿病合併症の検討では、細小血管障害である網膜症を12.7%、神経症を18.7%、腎症を13.1%に認めた(表4)。しかし、慢性膵炎に伴う

表4 膵性糖尿病患者の糖尿病合併症頻度

成因	網膜症	神経症	腎症	脳血管障害	心疾患
慢性膵炎	20.3%	29.1%	19.3%	7.6%	8.9%
急性膵炎	10.1%	14.0%	16.3%	4.7%	9.3%
自己免疫性膵炎	5.7%	10.5%	6.7%	3.8%	9.5%
膵外傷	7.7%	30.8%	15.4%	7.7%	0%
膵癌	8.3%	11.4%	10.2%	5.7%	7.4%
膵内分泌腫瘍	5.6%	11.1%	16.7%	16.7%	16.7%
膵嚢胞性腫瘍	17.1%	27.4%	17.1%	8.5%	8.5%
その他の腫瘍	13.3%	20.0%	13.3%	6.7%	13.3%
膵切除後	16.7%	20.7%	13.8%	1.1%	8.6%
膵ヘモクロマトーシス	0%	25.0%	0%	12.5%	37.5%
膵形成不全	0%	100%	0%	0%	0%
その他	12.0%	16.0%	16.0%	12.0%	12.0%
計	12.7%	18.7%	13.1%	5.9%	7.9%

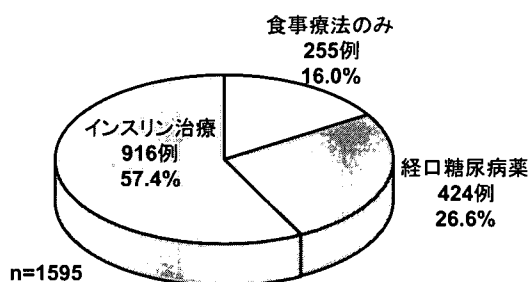


図1 膵性糖尿病患者の治療

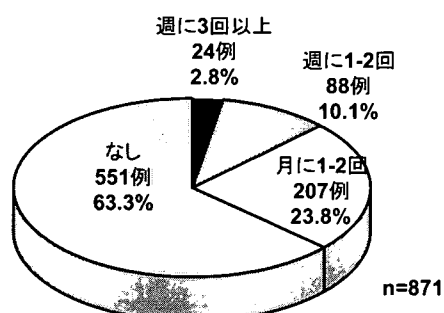


図2 インスリン治療者における低血糖の頻度

膵性糖尿病患者では、それぞれ20.3%，29.1%，19.3%と全体に比べ高率であった。一方、大血管障害は脳血管障害を5.9%，心疾患を7.9%に認めた(表4)。同様に成因が慢性膵炎の患者では、それぞれ7.6%，8.9%と合併頻度が高かった。

4) 膵性糖尿病の治療

膵性糖尿病の治療に関しては、インスリン治療が57.4%と多くの患者で施行されていた(図1)。経口糖尿病薬が26.6%，食餌療法のみが16.0%に認められた。インスリン治療を施行している膵性糖尿病患者では23.8%の患者に月に1～2回以上，12.9%が週に1～2回，2.8%は週に3回以上の低血糖発作が生じていた(図2)。

5) 糖尿病発症と膵疾患の関連

既往症として通常の糖尿病を有しておらず、膵疾患に伴って初めて糖尿病が発症した症例は全体で44.5%に認められ(表5)，真の膵性糖尿病と考えられる。慢性膵炎，急性膵炎，自己免疫性膵炎では膵炎発症に伴いそれぞれ46.3%，47.6%，43.3%と約半数が膵疾患に起因する真の膵性糖尿病であった。

D. 考察

本研究では、2005年の膵性糖尿病に関して全国疫学調査を施行した。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，慢性膵炎などで消化吸収障害(消化吸収不全)が存在する患者に対して十分量の消化剤が投与されていない場合は，血糖コントロールがみかけ上良好であり，栄養状態の悪化および免疫の低下を引き起こす。さらに，本研究の検討でも示したが，インスリン治療群は57.4%と多かったが(図1)，グルカゴン分泌欠落により低血糖を惹起しやすい。実際，本研究でもインスリン治療群の約40%に低血糖発作を認めている(図2)。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

表5 糖尿病発症と膵疾患の関連

成因	膵疾患に伴って 糖尿病発症	糖尿病先行	不明
慢性膵炎	46.3%	21.8%	31.9%
急性膵炎	47.6%	27.0%	25.4%
自己免疫性膵炎	43.3%	39.2%	17.5%
膵外傷	66.7%	8.3%	25.0%
膵癌	33.7%	49.8%	16.6%
膵内分泌腫瘍	38.9%	50.0%	11.1%
膵嚢胞性腫瘍	38.6%	47.4%	14.0%
その他の腫瘍	60.0%	40.0%	20.0%
膵切除後	65.2%	17.1%	17.7%
膵ヘモクロマトーシス	71.4%	14.3%	14.3%
膵形成不全	0%	0%	100%
その他	45.8%	37.5%	16.7%
計	44.5%	32.1%	23.4%

表6 全国調査中間報告まとめ

- ①本邦における2005の年間受療者数約42,100人と推定され2005年の糖尿病の1.7%を占めていた。有病患者数は人口10万人当たり約32.9人、新規発症数は約2.4人と推定された。
- ②成因では慢性膵炎40.0%、膵癌24.6%、膵切除後10.2%、自己免疫性6.1%の順であった。
- ③膵疾患に伴って初めて糖尿病が発症した真の膵性糖尿病は44.5%に認められた。
- ④糖尿病の家族歴を15.3%に認められた。
- ⑤細小血管障害の合併症は網膜症を12.7%、神経症を18.7%、腎症を13.1%に認めた。大血管障害は脳血管障害を5.9%、心疾患を7.9%に認めた。
- ⑥インスリン治療が57.4%に施行されており、そのうち23.8%は月に1～2回以上、12.9%が週に1～2回、2.8%は週に3回以上低血糖発作が生じていた。

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、また慢性膵炎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(表6)。厚生労働省の報告では、2005年の糖尿病総患者数は2,469,000人であり、膵性糖尿病患者がその1.7%を占めることとなる。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、新規発症数は約2.4人と推定された(表6)。これらの結果はわが国の初めての知見であり、本研究の成果を基に膵性糖尿病に関する知見を公表することは、学術的・社会的にも有意義であると考えられる。

二次調査の回答率は36.9%であった。糖尿病の家族歴は膵性糖尿病全体で15.3%に認めた。これは、通常型の糖尿病に比べ当然ではあるが低率であった。また、糖尿病合併症の頻度に関しては、膵性糖尿病患者において、通常型の糖尿病と比較すると¹¹⁾、網膜症および神経症の頻度が低率であった。また、大血管障害においては頻度の差は認められなかった。興味深いことに膵性糖尿病の中でも慢性膵炎において糖尿病合併症の頻度は高かった。しかし、真の膵性糖尿病は44.5%であったこと、糖尿病の罹患期間により合併症の頻度は異なることを考慮して、さらなる検討を行う予定である。また、前述したが膵性糖尿病では低血糖が誘発されやすい。本来、膵性糖尿病は β 細胞減少に起因する病態であるため、その治療としてはインスリン投与が基本となる。膵外分泌機能不全による消化吸収障害を合併しているため、大量の消化酵素薬投与を開始すると、その結果血糖のコントロールは悪化する。そのため、膵性糖尿病のインスリン治療は十分量の膵消化酵素薬を投与したうえでインスリン量を決定する必要がある¹²⁾。

今後、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10万人あたり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。また、新規発症数は約2.4人と推定された。膵性糖尿病の約半数は慢性膵炎患者であった。今後、二次調査票のさらなる検討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