

Inhomogenous echo pattern, 63歳 男性 アルコール性
膵体尾部をスキャン

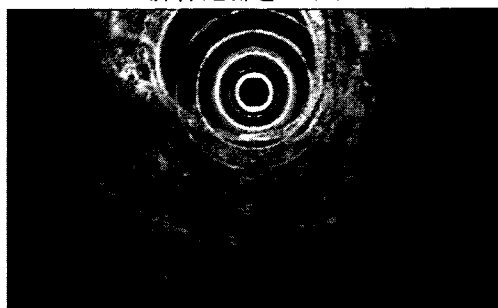


図4 観察者により違いが出やすいEUS所見

斑状高エコー 41歳 男性

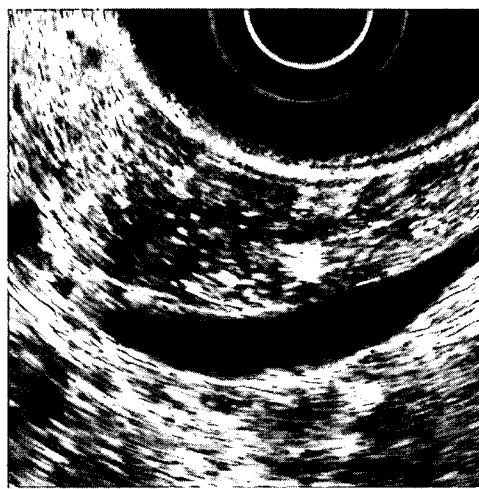


図5 観察者により違いが出やすいEUS所見

表2 ERP grade別で描出されるEUS所見

ERP「軽度」における各EUS所見の有意性				
EUS所見	Normal (n=28)	ERP 軽度(n=11)	Odds	p-value
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
網状高エコー	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
主膵管辺縁高エコー	57.1	81.8	3.4	ns
不整主膵管	7.1	18.2	2.9	ns
主膵管拡張	7.1	9.1	1.3	ns

(福島医大第二内科 入澤らの成績)

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所見数					
				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	0
72	M	+	79	3	3	4	4	4	

EUS所見の共通の認識について点状高エコー(Hyperechoic foci), 索状高エコー(Hyperechoic strand), 分葉状エコー(Lobularity)は問題がなかった。しかし辺縁不規則な凹凸(Lobular out gland margin), 萎縮(Atrophy), 不均一エコー

(Inhomogenous echo pattern, 図4), 斑状(粗大)高エコー(結石といえない高エコー, 音響陰影なし, 図5)については把握に差があった。

これらEUS所見のうちの9所見の出現頻度をERPでの膵管像が軽度変化を示す例と正常例で比較検討した。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ERP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, 索状高エコーが過半数に認められた。膵管像軽度変化例と正常例の両群間に統計学的に有意差を示した異常所見は点状高エコーのみであった。これまで重要視されてきた膵管像よりも実質の変化が早期と思われる慢性膵炎の病態では特異的であった(表2)。

表4 慢性膵炎疑診例7例で見られたEUSの所見

実質	初回EUS像(例)
1. Hyperechoic foci	7
2. Hyperechoic strands	7
3. Lobular out gland margin	1
4. Lobularity	4
5. Inhomogenous echo pattern	1
膵管	
6. Hyperechoic ductal margins	5
7. Duct dilatation	2
8. Duct irregularity	0
9. Side-branches dilation	0

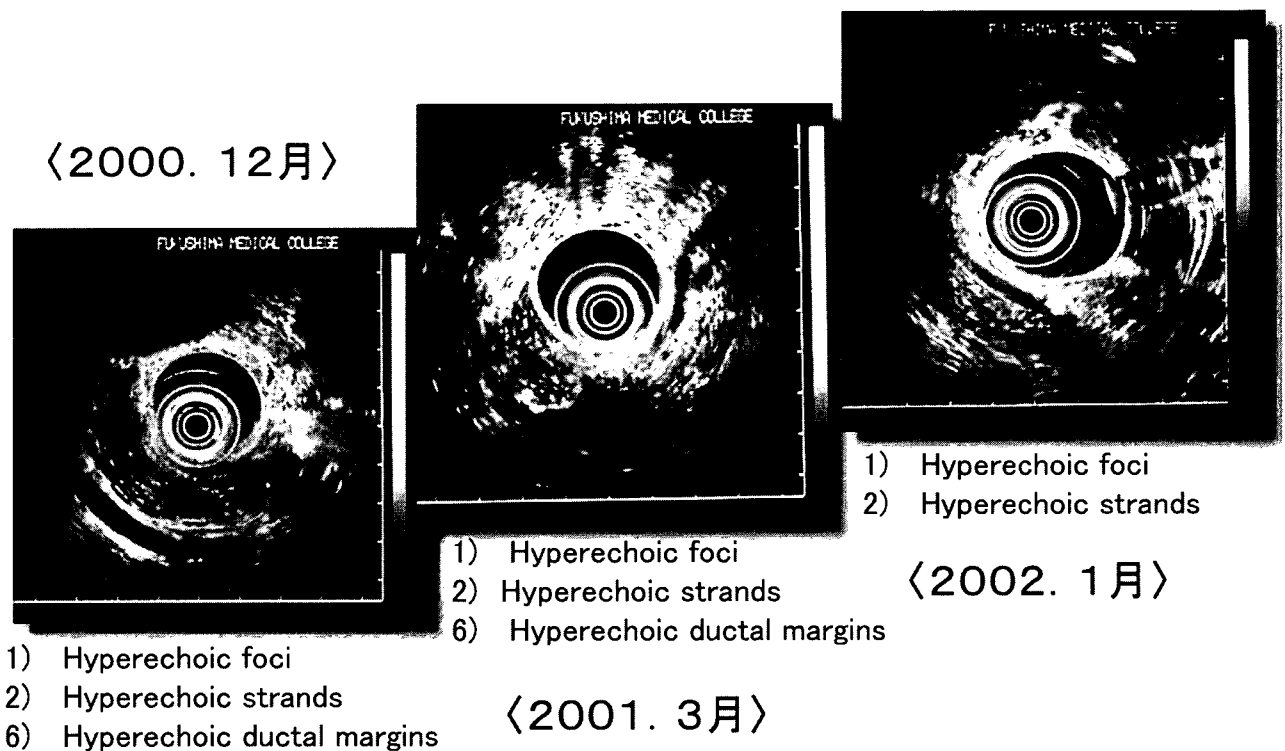


図6 EUS所見〈改善例〉症例1962年生まれ 男性

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受診し、早期の慢性膵炎が疑われた例で、EUS検査を複数回行った男性9例、女性2例計11例が対象である。その検査回数は2～6回で平均 3.2 ± 1.2 回、検査間隔は5カ月から79カ月、平均 24.9 ± 23.1 カ月であった。先に述べた14項目の異常所見のうち2～6所見を認めた(表3)。7例の検討では初回検査時から点状高エコーと索状高エコーが全例で観察された(表4)。またほとんどの例で継続して観察された(図6)。初回と最終回のEUS検査での異常所見数は増加と減少が2例、同数が7例であった。また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であった。61カ月经過を追えた1例では所見数4から異常所見なしとなった。

D. 考察

本研究は慢性膵炎の早期診断を目的とした日本でのEUSについての初めての本格的な検討である。欧米では慢性膵炎診断への有用性を示唆する報告^{7,8)}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。

日本はEUSを開発した国であり、膵の観察についても“超音波内視鏡による膵・胆道領域の標

表5 EUS所見と組織学的な変化の対応

EUS	histological correlate
Hyperechoic foci	→ focal fibrosis
Hyperechoic strand	→ bridging fibrosis
Lobular out gland margin	→ fibrosis, granular atrophy
Lobularity (分葉状エコー)	→ interlobular fibrosis
Cyst (嚢胞)	
Stone (臍石)	→ calcified stone
Calcification (石灰化)	→ parenchymal calcification
Atrophy (萎縮)	
Inhomogenous echo pattern	→ edema

準的描出法”⁴⁾が出版されたように急速に多くの施設で行われている。しかし、その主な目的は臍の腫瘍の診断であり、臍嚢胞の質的診断であった。このために臍の炎症については十分検討されてきていない。そこで慢性臍炎の臍の異常所見の用語は1998年に提案され国際的に通用しているCatalanoとSahaiらの提案^{9,10)}を参考とした。慢性臍炎の病態よりこれまで関心が低いが重要な臍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)。これらのEUS所見が組織所見とどのように対応するかについても具体的に推定されている(表5)¹¹⁾。

次に行ったERPによる臍管像が軽度な変化例のEUS所見を臍管像異常なし群と比較検討したところ、臍実質異常所見が有用であることが示唆された。すなわち臍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)が出現頻度が高く、有用と思われた(図1～3)。前二者は臍管像軽度異常例のみならず、臨床的に慢性臍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。

これらEUSの臍所見については点状高エコー、索状高エコー、分葉状エコーについては研究班のEUS専門の協力者が具体例で検討したところ共通の認識が得られており、また所見の取り方の違いは小さいことを確認した。この結果から早期慢性臍炎診断のためのスコアにおいて、EUSでhyperechoic fociがみられるとき1点とした¹²⁾。

これまで早期と思われ慢性臍炎症例は既存の

検査法では異常が指摘されないことが多く、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。今回慢性臍炎の疑い症例をEUSで前向きに経過を追うことができた。11例と少数例ではあるが、2から6回まで平均 3.2 ± 1.2 回、経過観察を5～79カ月、平均 24.9 ± 23.1 カ月行った。7例全例で初回検査時に点状高エコーと索状高エコーがみられ、多くの例で継続して観察された。このことはこの所見が経過を追うときにも有用なものであり、なかなか消失しない基本的な変化であることが示唆された。薬物療法を受けていたこと、急性臍炎様の腹痛発作がないこともあり慢性臍炎確診への進行は認めなかった。1例では異常所見が消滅した。これは慢性臍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、回復する軽度臍傷害を呈する症例の取り扱いが今後問題となる。

また慢性臍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臍実質の異常が77%にみられたが、非アルコール性例では3分の1であり、臍管像が逆であったことより成因による慢性臍炎進展の違いがうかがわれた。この点アルコール多飲者でEUSが慢性臍炎診断に有効であることが確認されている^{13,14)}。

本研究では慢性臍炎早期症例の診断について、有用な成績が得られた。今後EUS異常所見を示す例の前向き検討が必要である。すなわち慢性臍炎を早期から診断できることを証明する必要がある¹⁵⁾。

E. 結論

慢性膵炎の早期の診断のためのEUSの異常所見を確立した。またその有用性について基本的な検討を行った。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みられ、とくに点状高エコーが早期慢性膵炎の診断に有用であった。

前向きのEUSでの経過観察からは慢性膵炎確診例に進行した例は確認できなかった。膵炎発作頻度の少なさ、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、完全消失例がみられた。

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. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001. 膵臓 2001; 16: 560-561.
2. 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.
3. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. J Gastroenterol 2003; 38: 315-326.
4. 消化器内視鏡学会. 膵・胆道領域の標準的描出法に関する検討会. 超音波内視鏡による膵・胆道領域の標準的描出法 2003.1
5. 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, Mallory 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. Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. Gastro Endosc 1998; 48: 11-17.
10. Sahai AV, Zimmermann M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, van Velse A, Hawes RH, Hoffman BJ. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastro Endosc 1998; 48: 18-25.
11. Wallace MB, Hawes RH. Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis. Pancreas 2001; 23: 26-35.
12. 小泉 勝, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 伊藤敏文, 乾和郎, 入澤 篤志, 佐藤 愛, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 川 茂幸, 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.
13. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? J Pancreas (online) 2004; 5: 1-7.
14. Thuler FPBM, da Costa PP, de Paulo GA, Nakao FS, Ardengh JC, Ferrari AP. Endoscopic ultrasonography and alcoholic patients: Can one predict early pancreatic tissue abnormalities? J Pancreas (online) 2005; 6: 568-574.
15. Otsuki M. Symposium 3. Chronic pancreatitis: current problems of the diagnostic criteria. J Gastroenterol 2007; 42 (Suppl 17): 52-54.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Miyakawa H, Suga T, Okamura K. Usefulness of endoscopic ultrasonography for the diagnosis of chronic pancreatitis. J Gastroenterology 2007; 42 (Suppl 17): 85-89.
 - 2) Irisawa A, Katahara K, Ohira H, Sata A, Bhutani

MS, Hemandez LV, Koizumi M. Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis. J Gastroenterology 2007; 42(Suppl 17): 90-94.

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

早期慢性膵炎の病態と診断基準 早期慢性膵炎診断の基準と治療指針の作成

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

伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）、伊藤敏文（関西労災病院第7内科）
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）、入澤篤志、佐藤 愛（福島県立医科大学内科学第二講座）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）、片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）、川 茂幸（信州大学健康安全センター）
黒田嘉和（神戸大学大学院消化器外科）、佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部、消化器・一般外科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）、須賀俊博（札幌厚生病院）
鈴木範明（石巻市立病院消化器科）、中村光男（弘前大学医学部病因・病態検査学）
成瀬 達（三好町民病院）、西森 功（高知大学医学部光学医療診療部）
広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）

【研究要旨】

現行の診断基準で確診される慢性膵炎は、生存期間が短いこと、悪性腫瘍、膵癌の併発が多く、難治性疾患である。本研究は早期の診断を目的として慢性膵炎早期診断基準を設定した。

1. 慢性膵炎確診までの臨床経過の解析：今回検討したアルコール性急性膵炎は最終的に12.9%が慢性膵炎と診断された。特にアルコール性急性膵炎例の36.5%の例で再発し、再発例の35.5%が慢性膵炎へ進行した。初診時慢性膵炎と確診されたアルコール性例45例では膵炎症状の既往は17.8%に認められた。特発性例24例の62.5%は無症状で経過した。慢性膵炎84例では症状出現から半年以内に確診された例はアルコール性で24.6%、特発性59.5%であった。また疼痛がない例は21%と36%であった。逆に5年以上前から症状があった症例はアルコール性で28%、特発性が24.3%で、これらの症例では腹痛が94%と78%に認められた。

超音波内視鏡検査(Endoscopic ultrasonography; EUS)で膵炎例の経過を追ったところ点状高エコー、線状高エコーが全例で認められ、ほとんど消失しなかった。

2. 早期慢性膵炎診断基準案の検討：以上の解析から早期慢性膵炎診断基準の試案を作成した。男性で1点、飲酒歴有で1点、膵炎発作の回数で0～3点までとした。検査所見としてはEUSで点状高エコーがみられるとき1点とした。ERCP・MRCPでは分枝膵管数本の異常を1点とし、それ以上を2点とした。膵炎発作時およびEUS, ERCP・MRCP検査時に以上の5項目の点数を加算してスコアを算出した。

東北大学第3内科の慢性膵炎確診例のうちアルコール性例9例は確診前のスコア3が5例、4が1例、5が2例、6が1例で、早期慢性膵炎を疑い、診断することが可能であった。初回の膵炎発作から確診までの期間は10年未満が5例であった。一方非アルコール性例ではスコアも小さく早期の把握が困難といえた。

13施設で慢性膵炎確診例42例を逆行性に平均5.6年検討したところ、確診以前のアルコール性症例はスコア5以上19例70.3%、4以上85.2%、3以上96.2%であった。一方非アルコール性例では4以上46.7%、3以上86.7%であった。スコアが2点以上増加したのはアルコール性例13例で、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。確診までの期間はアルコール性4.6年、非アルコール性3.3年であった。検査の異常所見の頻度をみる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。

慢性膵炎を疑診し、その後臨床経過、検査所見を1～16年まで5.5年追跡できた19症例をこの診断基準で検討したが、慢性膵炎確診例に進展した例はなかった。飲酒者群は5例で平均5.5年観察し、最終診察時年齢58.6歳であった。非飲酒者は平均7.0年経過を追え、最終診察時年齢65.6歳であった。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。

アルコール性慢性膵炎の早期診断には今回の早期慢性膵炎診断基準スコア3以上で疑診し、その後2点以上の増加を認めて診断することが最も適当であった。

A. 研究目的

慢性膵炎の概念は膵の非可逆的な形態学的変化を伴った炎症性病態の持続とされ、病理診断の機会が少ないことより、病態と確実に関連する所見からなる臨床診断基準に基づいている¹⁾。しかし現在診断される症例の多くは慢性膵炎の終末期であり、糖尿病、悪性疾患の併発など予後が悪く³⁾、健常への回復は勿論、進展阻止に有効な治療ができないことが問題とされている⁴⁾。

本研究の目的は、慢性膵炎の早期診断を可能とすることである。具体的には慢性膵炎早期像の解明と早期慢性膵炎診断方法の確立を行う。

1. 慢性膵炎確診まで経過を追えた症例から早期診断の契機となる臨床症状と徴候、検査所見を抽出した。2. これに基づくスコア方式による早期慢性膵炎診断基準を作成した。3. 多施設で確診した慢性膵炎症例を対象に逆行性にこの診断基準の妥当性を検討した。また前向き検討として膵炎を疑診し経過観察している症例に対してこの診断基準で評価しその有用性を検証した。

B. 研究方法

1. 慢性膵炎早期像の検討

経過観察で慢性膵炎に進展した症例から慢性膵炎の早期像の解析に努めた。また慢性膵炎と確診した症例の確診以前の病状、特に膵炎に関する症状、検査所見から、早期診断の可能性を探った。

1) 急性膵炎症例の経過観察：救急患者を受け入れている一線病院(大垣市民病院)初診で診療した急性膵炎258例と紹介患者が多い大学病院

(東北大学第三内科) 63例の経過を観察した。

2) 慢性膵炎と確診した症例の受診前の期間と病態：一線病院(大垣市民病院、アルコール性45例、男性34例、受診時56.2歳、非アルコール性15例、男性13例、受診時60.9歳)と紹介患者が多い大学病院(東北大学第三内科、アルコール性57例、男性55例、受診時46.2歳、非アルコール性37例、男性25例、受診時50.0歳)の症例をさかのぼって検討した。

3) 膵炎を疑い超音波内視鏡検査(Endoscopic ultrasonography; EUS)で膵の軽度変化^{5,6)}を認めた例の前向き経過観察を行った。原因を同定できない上腹部痛で福島県立医科大学第二内科を受診し、臨床的に膵炎が疑診されEUS検査で膵実質に異常が得られ、その後もEUSで観察可能であった11例(男性：女性＝9：2、初診時平均年齢51.3歳)を対象とした。UM 200 (7.5MHz)、UM 230 (7.5MHz)、UM 2000 (5-12MHz)のいずれかを使用し、異常所見の変化を経過(5～79カ月)を観察した。

2. 早期慢性膵炎診断基準の有用性の検討

スコアによる早期慢性膵炎診断基準の試案を作成し、多施設症例でその有用性を検討した(表1)。

男性で1点、飲酒歴有で1点、膵炎発作の回数で0～3点までとした。検査所見では超音波内視鏡検査(Endoscopic ultrasonography; EUS)での膵実質所見は早期に病態と関係することが示されている点状高エコー (hyperechoic foci)がみられるとき1点とした。ERCP・MRCPでの膵管所見はケンブリッジ分類⁷⁾に基づいて分枝膵管数本の異常を1点とし、それ以上を2点とした。以

表1 スコアによる早期慢性膵炎診断基準

以下に示す項目に沿って点数を付け、合計点で判定する。		
(1)男性	1点	
(2)アルコール摂取：	1点	
(注) 80ml/日(350 ml缶ビール4本, 清酒3合, 焼酎1.6合)		
以上ほぼ連日, 飲酒期間は問わない		
または100ml/日以上(ビール1,800 ml, 清酒4合, 焼酎2.2合), 週3回以上, 飲酒期間は問わない		
(3)膵炎発作(外来・入院)		
(注)血清アミラーゼまたはリパーゼ上昇を伴う腹痛発作		
(i) 1回	1点	
(ii) 2回	2点	
(iii) 3回以上	3点	
(4) EUSのhyperechoic foci	1点	
(注) 未施行は0点, 他の所見は点数としない		
(5) ERCP/MRCP		
(i) 分枝膵管・数本異常	1点	
(ii) 上記以上の異常所見	2点	
合計点	5点以上	慢性膵炎 早期
	3～4点	慢性膵炎早期が疑われる

表2 慢性膵炎確診までの経過 東北大学第三内科 1990～1998

	症状→確診	例数	比率(%)	初診時年齢	腹痛なし	膵石灰化(%)	DM-Ins
アルコール性		57			(10.5%)		
(男性55例, 女性2例)	6カ月まで	14	24.6	46.9	3	57.1	2
(初診時年齢46.2歳)	6～12カ月	9	15.8	43.7	1	55.6	1
	1～5年	18	31.6	45.4	1	61.1	1
	>5年	16	28	47.8	1	87.5	7
特発性		37			(27%)		
(男性25例, 女12例)	<6カ月	22	59.5	55.5	8	54.5	
(初診時年齢50.0歳)	6～12ヶ月	3	8.1	49	0	0	
	1～5年	3	8.1	35.7	0	66.7	3
	>5年	9	24.3	41.8	2	66.7	

DM-Ins；インスリン治療中の糖尿病合併症例数

上の5項目の点数を加算してスコアを算出した。調査用紙を表2に示したが、膵炎発作時およびEUS, ERCP・MRCP検査時に評価した。成績は平均値±標準偏差で示した。

検討した対象は以下に述べる。

1) 1980～1998年3月まで東北大学第3内科で慢性膵炎と診断した例のうち、逆行性に臨床経過、検査所見を確認できた13例を対象とした。アルコール性9例(男性8例, 確診時年齢22.7歳), 非アルコール性4例(男性3例, 確診時年齢49.6歳)である。いずれも急性膵炎で受診しており, その時の年齢は平均38.9歳と17.0歳であった。

2) 後ろ向き検討：研究班構成メンバーの13施設ですでに慢性膵炎と確診しており, 逆行性に

臨床経過, 検査所見を確認できる42例を対象とした。症例はアルコール性27例(男性27例, 確診時年齢56.1±12.8歳), 非アルコール性15例(男性13例, 63.5±14.0歳)である。

3) 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, 検査所見を確認できる19症例を対象とした。症例は飲酒者群5例(男性4例, 最終診察時年齢58.6±15.6歳), 非飲酒者群14例(男性4例, 65.6±12.2歳)である。

(倫理面への配慮)

なお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。

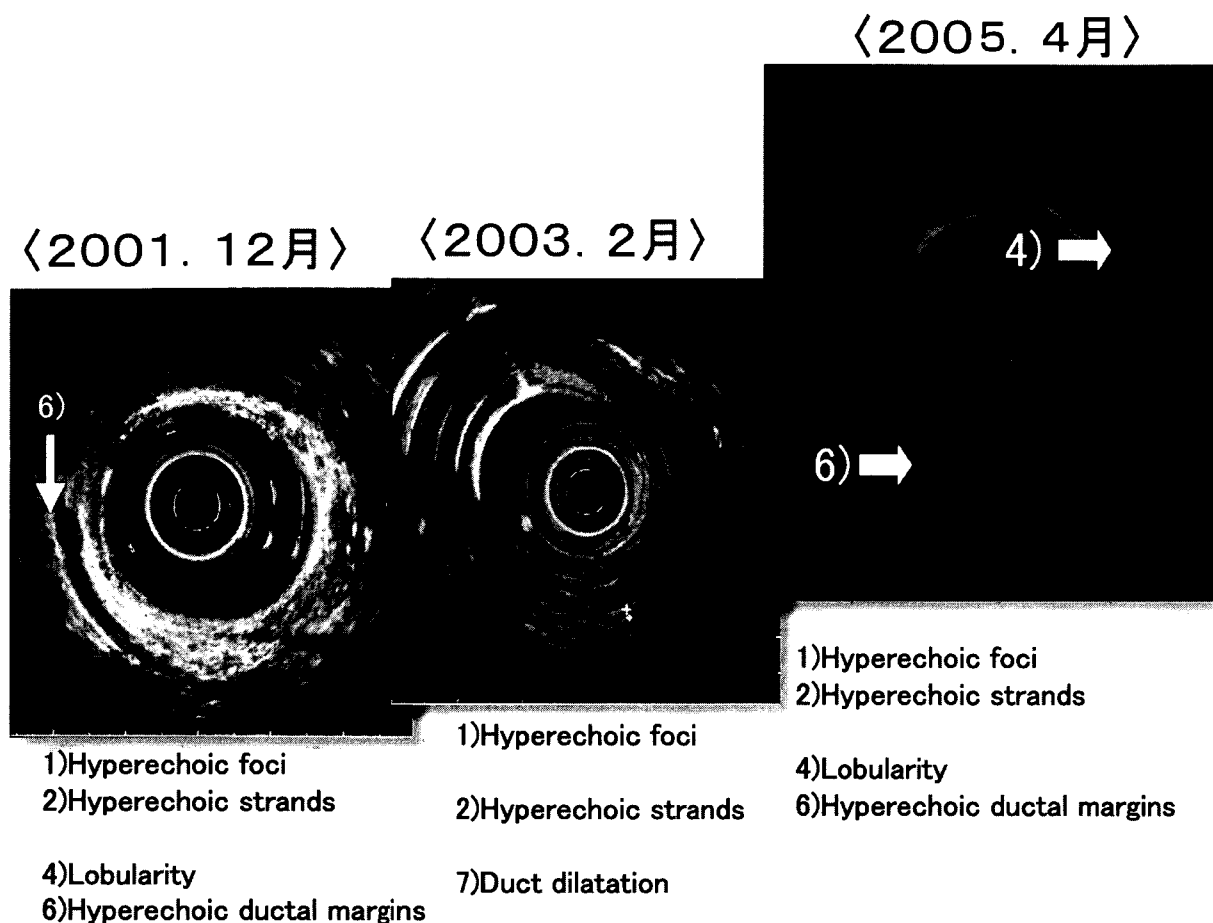


図1 EUS所見<変動例>症例3, 45歳 男性

C. 研究結果

1. 慢性膵炎確診までの臨床経過

1)急性膵炎の経過と慢性膵炎の発症

一線病院の確実なアルコール性急性膵炎85症例は最終的に12.9%が慢性膵炎と診断された。とくにアルコール性急性膵炎例の36.5%で再発し、再発例の35.5%が慢性膵炎へ進行した。東北大学第三内科症例では男性でアルコール大量常飲者の急性膵炎2例(3.1%)を再発しながら慢性膵炎まで追跡できた。

2)慢性膵炎確診以前の臨床徴候

一線病院初診時慢性膵炎と確診されたアルコール性例45例では膵炎症状の既往は17.8%に認められた。また無症状で経過し初診時はじめて症状が出現した37例(82.2%, 男性34例, 平均年齢56.2歳)では腹痛67.6%, 糖尿病52.4%, 膵石灰化56.8%に認められた。一方特発性例24例は62.5%の15例(男性13例, 平均年齢60.9歳)は無症状で経過しており, また診断時においてもその症状は腹痛が53.3%, 糖尿病が26.7%, 膵石

灰化56.8%と高頻度ではなかった。

東北大学病院で慢性膵炎と確診した94例では症状出現から半年以内に確診された例はアルコール性で24.6%, 特発性59.5%であった。また疼痛なしは21%と36%であった。石灰化の頻度に差はなかった。逆に5年以上前から症状が継続した症例はアルコール性で28%, 特発性が24.3%と4分の1で, 有痛例がアルコール性で94%, 特発性で77.8%, 膵石灰化がアルコール性で87.5%, 特発性で66.7%であった(表2)。

3) EUSによる前向き経過観察

EUS所見に変化が生じた例と不変な例が存在した。所見は点状高エコー, 索状高エコーが全例で認められ, 消失しなかった(図1)。11症例の内, EUS所見数は減少2例, 増加2例, 不変7例であった(表3)。経過観察期間が短いこともあり, 慢性膵炎確診例は出現しなかった。

2. 早期慢性膵炎診断基準案の検討

1)東北大学第三内科での検討(表4)

アルコール性例9例は慢性膵炎確診前の最終

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所見数					
				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	0
72	M	+	79	3	3	4	4	4	

表4 確診例の後ろ向き検討-東北大3内

症例		AP		(年齢)		ERCP所見(年齢)		確診 (年齢)	膵石	スコア
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

時点でスコア3が5例，4が1例，5が2例，6が1例であった．初回の膵炎発作から確診までの期間は2年から21年と幅広かったが10年以下が7例と多数を占めた．一方非アルコール性例の成因は遺伝性が3例，特発性1例であった．急性膵炎発病は8，11，22，27歳と若年であり，確診までの期間は3，4，6，10年と短いものが多かった．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) 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診までの期間は

1年から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，確診時年齢は 56.1 ± 12.8 歳で中央値59歳，初診から慢性膵炎確診までの期間は 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．

慢性膵炎確診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%であった．一方非アルコール性例ではスコア6が2例，4以上46.7%，3以上86.7%であった(表5)．

経過を検討したところ，複数回スコアが算定

表5 慢性膵炎確定例の早期診断スコアの推移

初回スコア	最終回スコア	アルコール性 症例数	非アルコール性 症例数
2	2	1	
2	3		2
2	4		3
2	5		1
2	6		1
3	4	3	1
3	5	4	
3	6	2	
3	7	5	
4	4	1	
4	5	4	
4	6		1
5	7	2	

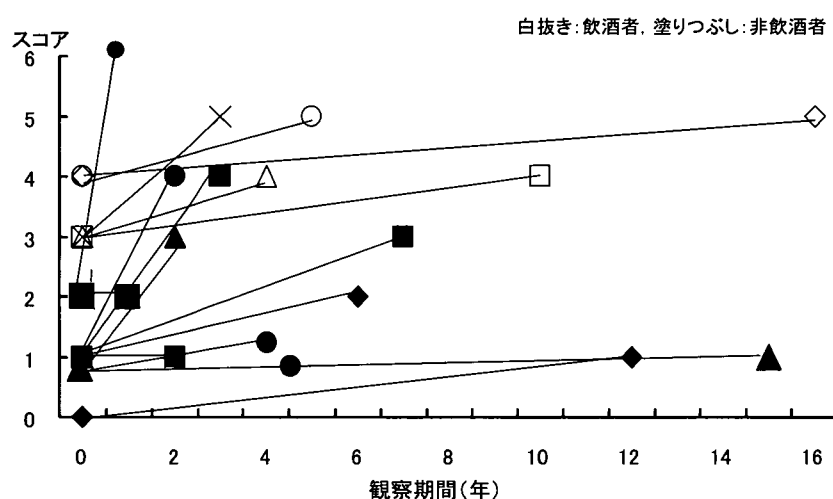


図2 膵炎疑診例のスコアの変動—前向き検討

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の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例で，3点からは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)。

3) 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年から16年まで 5.5 ± 13.1 年追跡できた19症例を対象と

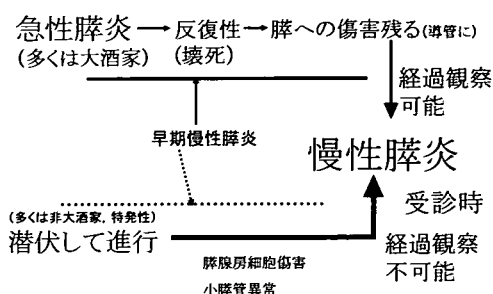


図3 成立過程からみた早期慢性膵炎

した。飲酒者は男性4例、女性1例ですべ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2)。

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

これまで慢性膵炎全体の中に占める急性膵炎の割合は2.5%と低いとされてきた⁸⁾。しかし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が今回示された。近年、膵炎発作の繰り返しが急激な病状の進行を招くことは広く認められてきた^{9,10,11)}。組織的には最初の段階で慢性膵炎に近い所見が得られた報告¹²⁾もあり、個体側の素因、膵の傷害の受け方についての今後の研究が待たれる。

本研究は慢性膵炎の早期像には2つの像が存在することを示唆した。図3に示したように、一つは急性膵炎例が慢性膵炎例へ進行するものである。特にアルコール過飲でアルコール性急性膵炎としてはじめは把握されるものである。急

性膵炎発作の繰り返しは膵炎の進行をすすめ慢性膵炎として把握しやすい。しかも膵炎発症後の石灰化は短時間であり、一般の炎症の終末像としての石灰化像とは異なるものであった。厚生労働省調査研究班の予後調査¹³⁾によれば重症急性膵炎の予後を13～18年経過した、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。

もう一つは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がないまま、無症状で膵の傷害が進行する例である。

早期慢性膵炎診断について有用な検査法と見なされている超音波内視鏡検査(EUS)について早期慢性膵炎につながる膵の異常所見として点状高エコー、索状高エコーが確認された^{5,6)}。このEUSを用いた膵炎疑診例の経過観察からは入院するような膵炎発作がない例では膵傷害の回復が想定され、現在診断される慢性膵炎への進展は不確実であった。

可逆性のある、すなわち治療効果が明らかなレベルの病態の診断はアルコール性症例においてまず試みられるべきと考えられた。そこで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、高エコー(hyperechoic foci)^{5,6)}とERCPの膵管分枝数本の異常⁷⁾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から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が、アルコール摂取者では全例スコア3以上であり、膵炎を繰り返す例はスコア5を確診2年以上

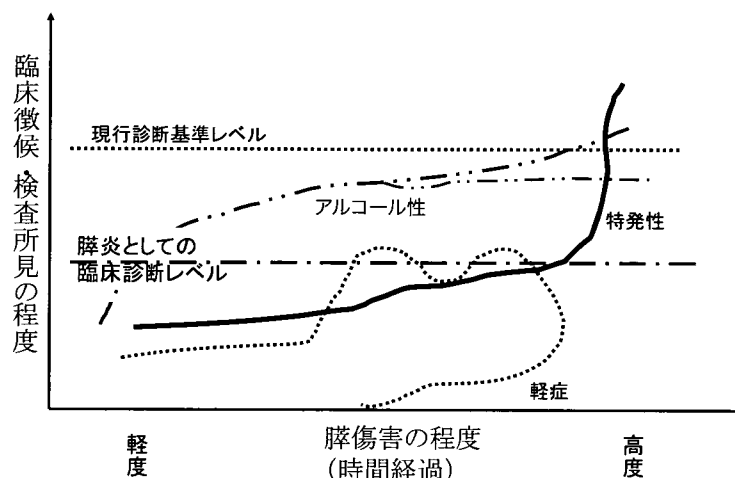


図4 脾炎の流れと診断時期
慢性脾炎症例を早期に把握可能か

前から示しており、早期慢性脾炎とすることが適当と思われた。

13施設からの慢性脾炎確定例42症例の検討ではアルコール性例は確定年齢が非アルコール性例に比べ7歳若く、また女性は含まなかった。スコア3以上がアルコール性例96.2%、非アルコール性例86.7%と高率であった。このことは確定以前に慢性脾炎早期を疑うことは可能と考えられた(表5)。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3以上で疑診し、脾炎発作がさらに生じたときは早期慢性脾炎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5以上に悪化したのは3例のみで確定以前に早期に把握することの困難さが示された。

脾管の異常を示すERCPは非アルコール性例で異常頻度が高かった。しかし現在慢性脾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脾実質異常を示すEUSの異常所見が多いことが興味深かった⁶⁾。

これまでの検討から脾炎としての症状と診断基準の間には図4に示したような関係があると考えられる。慢性脾炎は多くの成因を含む臨床症候群であり¹⁴⁾、成因別に早期像を規定すべきと考えられた。すなわち早期慢性脾炎診断基準を脾炎に特異性の低いものを含める、すなわち引き下げても、特発性に関しては診断能の改善は困難であり、その分脾傷害は軽くなり、現在

の慢性脾炎の疾患概念、組織の線維化とその不可逆性は保証されないこととなる。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点以上を慢性脾炎早期とし、3～4点を慢性脾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。

アルコール性急性脾炎再発例の約30%が進行して慢性脾炎となることやアルコール性例が再発率32.4%、慢性脾炎への進行率26.0%、特発性例は17.9%と13.0%であった¹³⁾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脾炎の逆行的検討によれば、症状発現から確定までの期間が短く、また脾炎に結びつく症候は少なく無症状で脾の傷害が進行する例が多く、今回の慢性脾炎早期診断基準を用いても非アルコール性、特に特発性慢性脾炎に関しては診断能の改善は困難と考えられた。

脾炎を疑診して経過を観察している前向きの検討も行ったが、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例と検討症例数が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。ERCPでは0点が多く、次が1点であり、脾管像異常が軽度であることなどから脾実質の異常発見できる検査法、EUSの有用性が期待される。

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が、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

1. 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に早期慢性膵炎が含まれる。

アルコール性急性膵炎再発例の約30%が進行して慢性膵炎となることは明らかであるが個体側の素因、膵の傷害の受け方は不明であった。アルコール大量摂取者で急性膵炎の繰り返す時は慢性膵炎早期として治療すべきである。一方非アルコール性慢性膵炎の早期については症状が乏しく、また罹病期間が短く早期での把握は困難と思われた。

2. 超音波内視鏡検査(EUS)による早期慢性膵炎の膵の異常所見を示す例の経過観察からは入院するような膵炎発作がない例では膵傷害の回復が期待された。

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

3. 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。

他施設から集計され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にはスコア3以上で疑診し、その後2点以上の増加を認めて診断する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た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. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? J Pancreas (online) 2004; 5: 1-7.
6. 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.
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. Migliori M, Manca M, Santini D, Pezzilli R, Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 272–275.
13. 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.
14. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682–707.

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, Japan 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，アルコール性膵症 (Alcoholic Pancreatopathy) —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

乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科），片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器内科学）

神澤輝実（東京都立駒込病院内科），川 茂幸（信州大学健康安全センター）

桐山勢生（大垣市民病院消化器科），小泉 勝（栗原市立栗原中央病院）

須賀俊博（札幌 厚生 病院），小泉 大（自治医科大学消化器・一般外科）

丸山勝也（国立病院機構久里浜アルコール症センター）

【研究要旨】

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「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）」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．1994年全国調査の解析では，アルコール性慢性膵炎例の平均飲酒量は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例の腹痛・背部痛・脂肪便などの陽性率は5～20%程度にとどまっており，その初期病変を捉えるためには，より詳細に症状を聴取し，軽微な症候・所見を捉える必要があると考えられた．大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査の結果，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

アルコール性慢性膵炎の病態，自然経過を考えるうえで，アルコール性膵炎を急性～慢性，軽度～高度を含めた一連のスペクトラムで捉える考え方は，世界的なコンセンサスになりつつある．Ammannらは140例の再発アルコール性急性膵炎の78%が慢性膵炎に移行したことを報告し，Zurich classification 1997では，recurrent attacks of clinical alcoholic acute pancreatitisをアルコール性慢性膵炎のearly stageと位置づけている^{1,2)}．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．多くのアルコール性慢性膵炎例では，長年の飲酒による膵傷害が医療機関初診時に発見され，その後に大量の医療資源が治療に費やされている．現在国内外で使用されている慢性膵炎診断基準は，治療を開始すべき早期病変を規定しておらず，禁酒による発症防止には十分に貢献しているとはいえない．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ためアルコール性膵症 (alcoholic pancreatopathy) の概念をexpert opinionとして提唱し³⁾，その診断基準案を検証することを本研

究の目的とした。この診断基準案では、従来あいまいであった飲酒基準を明確化し、アルコール大量摂取に起因する軽微な消化器症状など、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)を行うことを最終的な目標としている。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・通常時の下痢がアルコール性慢性膵炎例に有意な所見であると考えられ、それを検証する目的で1994年本研究班により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、その結果をもと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。

B. 研究方法

1. アルコール性膵症の診断基準案作成

2003年本研究班において組織されたアルコール性膵障害診断確立ワーキンググループを改編し、2005年度新たなワーキンググループを組織した。慢性膵炎と診断されるよりも早期のアルコール性膵障害の診断基準に関して、ワーキンググループ内で検討した。その検討により、2003年に作成した診断基準案2003を改変し、より実状に即した診断基準案を作成することを企図した。また、2回の国際シンポジウムにアルコール性膵症について発表を行い、議論を重ねた。

2. 1994年全国調査解析

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。

3. 大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査

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で行い、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. アルコール性膵症の診断基準案作成

1) アルコール性膵障害における飲酒基準

アルコール性肝障害は、飲酒量に比例して肝障害が進む傾向があるのに対して、アルコール性膵障害は飲酒量の閾値はないとされている。長期継続的な飲酒例が腹痛を訴え、完成されたアルコール性慢性膵炎として医療機関に初診することはしばしば経験される。しかし大量飲酒例のうち膵障害を起こす頻度は10%程度とされ^{4,5)}、アルコール性慢性膵炎症例の30%の症例は機会飲酒程度のアルコール摂取量であるとの指摘もある⁶⁾。

アルコール性慢性膵炎のアルコール摂取量に関しては、retrospectiveには $144 \pm 79\text{g/day}$ for 19 years (Marseille, France), $150 \pm 89\text{g/day}$ for 17 years (Europe, South Africa)⁷⁾, $397 \pm 286\text{g/day}$ for 21 years (Brazil)⁸⁾などの報告がある一方、Zurich classification 1997では、1日80g以上の摂取歴のみを基準としている²⁾。診断基準案2003では、1986年作成されたアルコール性肝障害の飲酒基準をアルコール性膵障害でも適応することとしていたが、以上の検討からZurich classification 1997に準じて、「1日80g以上のアルコール摂取歴があり」に変更した。

2) 「アルコール性膵症」の位置づけ

現在のアルコール性慢性膵炎診断基準では、早期の病変を把握することは困難であり、「ごく早期の病変を捉えて禁酒指導」をするための基準として、「アルコール性膵症」は定義された。その点を考慮すると、「アルコール性膵症」の位置づけとしては、治療対象症例を広く拾い上げる gateway としての定義が妥当と考えられた(図1)。そのため、従来の診断基準で言及していた、画像所見・病理所見に関しては、ルーチンで施行する腹部超音波検査以外は削除することとした。これらの検討結果より、診断基準案2008(表1)を作成した。

2. 1994年全国調査解析

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。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、7%は以前より機会飲酒程度であったと回答している(図2)。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3)。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4)。

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5)。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6)。

3. 大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査

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 ± 9.6 kg、非慢性膵炎例が 3.1 ± 5.6 kg

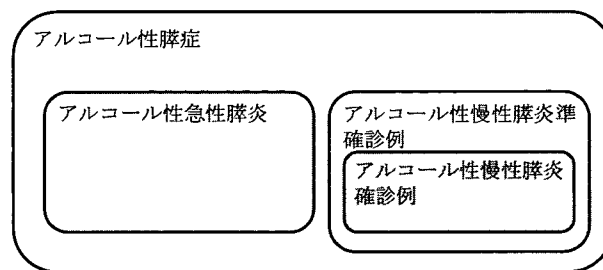


図1 アルコール性肝症の概念図

表1 アルコール性肝症診断基準案2008

1日80g以上のアルコール摂取歴があり、

1. 急性肝炎の既往
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. 血中肝酵素(P型 amylase, lipase など)の高値
4. 腹部USで肝の異常所見

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

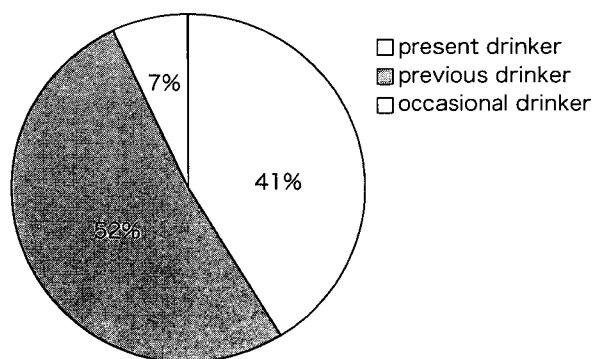


図2 飲酒習慣

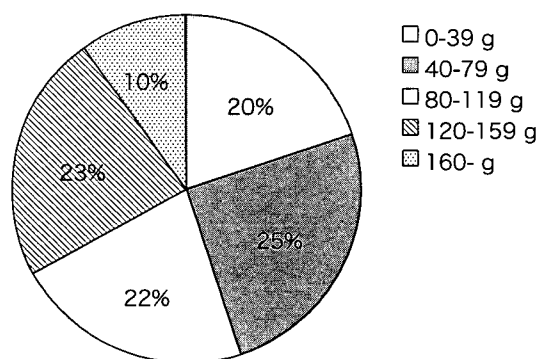


図3 アルコール摂取量(ethanol g/day)

と、慢性肝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、急性肝炎の既往が慢性肝炎例で50.0%にみられ、非慢性肝炎例の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肝炎例で有意に頻度が高かった.

3) 飲酒・喫煙習慣(表3)

1日飲酒量は、慢性肝炎例で 153 ± 110 g (アルコール換算), 非慢性肝炎例 195 ± 131 gと有意差はなかったが非慢性肝炎例で多い傾向にあった. 週間飲酒日数では慢性肝炎例 6.2 ± 1.2 日, 非慢性肝炎例 6.8 ± 0.6 日と両者ともほぼ毎日の飲酒習慣であるが, 非慢性肝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, 慢性肝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)においても非慢性肝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肝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.)すべてで慢性肝炎例が多く、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4)

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. 慢性肝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・飲酒後腹痛が慢性肝炎例で25～30%の陽性率を示し、非慢性肝炎

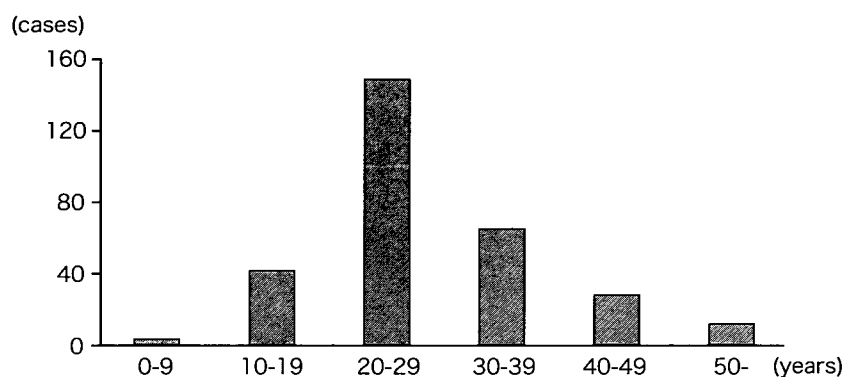


図4 飲酒期間

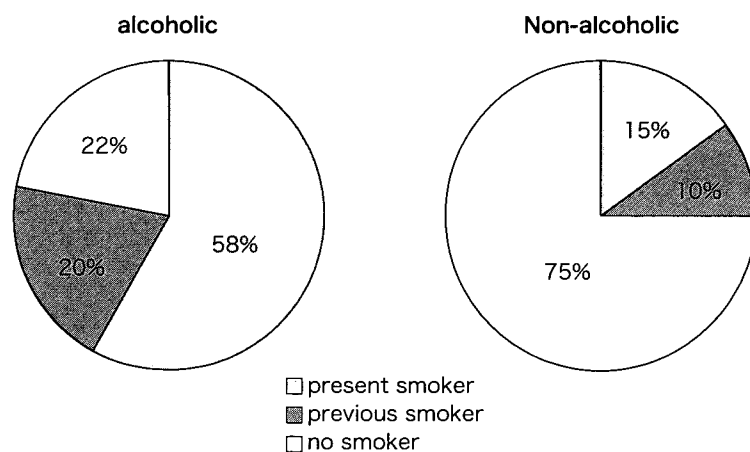


図5 喫煙習慣

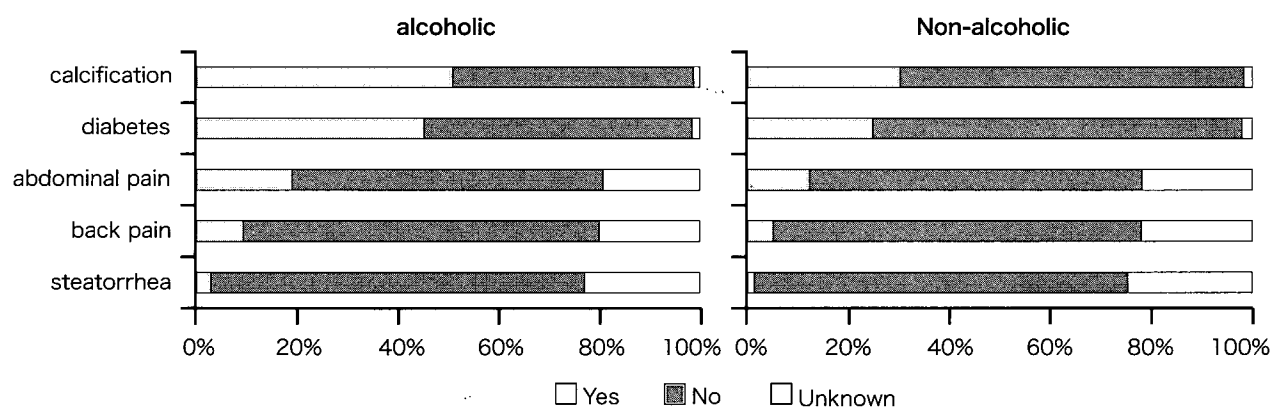


図6 症候・所見

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。腹部しぼり感は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

今回の大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査では、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