

表2 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         | 0.000013 |
| 糖尿病(%)        | 42.1        | 18.4        | 0.09     |

(平均±SD, 太字は有意差あり)

表3 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   | 0.000045 |
| 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)

炎prototypeによく合致した。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傷害を起こす頻度は10%程度であり<sup>4,5)</sup>, 少量のアルコール摂取でも膵傷害をおこすという報告もある<sup>6)</sup>。2005年度に作成したアルコール性膵症診断基準案では, アルコール膵障害を定義する飲酒量の基準をZurich classification 1997<sup>1,2)</sup>に準じて, 1日のアルコール摂取基準を「1日80g以上のアルコール摂取歴があり」とした。1994年全国調査の解析では, 飲酒期間に関しては20年以上の長期飲酒症例が過半数を占めていたが, 1日飲酒量では80g未満の症例が45%を占めていた。1994年全国調査では, 平均のアルコール摂取量が回答され, 飲酒例では飲酒量を過少申告する傾向があり, これらの要素が推定アルコール摂取量を過小評価する原因になっ

たと考えられる。また1994年全国調査では, 飲酒量を摂取飲料別に記載する形式をとっており, この方式では正確なアルコール量換算が難しく, 飲酒量調査・飲酒基準量設定の困難さが感じられた。それに対し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, アルコール摂取量を種類別に記入する方式としたため, アルコール性慢性膵炎57例の平均飲酒量はアルコール換算153g, 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, 諸家の報告同様1994年全国調査でもアルコール性慢性膵炎症例では, 非アルコール性慢性膵炎症例と比較して, 約3倍と高い喫煙率を示した。また今回の大量飲酒例を対象とした食事習慣・腹部症状調査でも, 慢性膵炎例で1日喫煙本数, 喫煙年数, B.I.とも慢性膵

表4 食事習慣、腹部症状、排便習慣

|                 | アルコール性<br>慢性膵炎例 | 大量飲酒非慢性<br>膵炎例 | 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           |
| <b>食後腹痛(%)</b>  | <b>29.8</b>     | <b>14.3</b>    | <b>0.012</b>   |
| 頻繁にあり           | 1               | 0              |                |
| 時々あり            | 16              | 7              |                |
| なし              | 40              | 42             |                |
| <b>飲酒後腹痛(%)</b> | <b>25.5</b>     | <b>16.3</b>    | <b>0.029</b>   |
| 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             |                |
| <b>排便回数</b>     |                 |                | <b>0.046</b>   |
| 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             |                |
| <b>脂肪便(%)</b>   | <b>43.3</b>     | <b>10.6</b>    | <b>0.00024</b> |
| 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

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膵炎のco-factorとして注目されている。喫煙単独でも慢性膵炎の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<sup>9,10)</sup>。慢性膵炎例では現在喫煙者が少なかったが、これは慢性膵炎治療における禁煙指導のためと考えられ、喫煙者は95%以上と大量飲酒と喫煙の強い相関性を示していた。

症候・所見では、1994年全国調査においてアルコール性慢性膵炎症例は、非アルコール性慢性膵炎症例と比較して、高い陽性率を示した。しかしその内訳では、膵石症・糖尿病などの陽性率は高かったが、腹痛・背部痛・脂肪便などの症状の陽性率は低く、5～20%程度であった。アルコール性膵障害の初期像を解明するため提唱したアルコール性膵症の診断基準案に、「飲酒に起因し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、完成されたアルコール性慢性膵炎症例でも、腹痛・脂肪便などの陽性率が低いことを考慮すると、より詳細・軽微な症候・所見を捉えることが必要であると考えられた。そのため、今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、痛みとまで表現されない軽微な症候を捉えうるように設問の設定を検討し、食事習慣・排便習慣に関しては別項目で詳細に調査を行うこととした。その結果慢性膵炎例では、非慢性膵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、非慢性膵炎例と差はなかった。非慢性膵炎例でのデータがないため比較はできないが、慢性膵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膵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膵炎例と

非慢性膵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)は非慢性膵炎例で有意に多く、下痢の頻度も非慢性膵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)は慢性膵炎例で43.3%自覚しており、非慢性膵炎例の約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早期の膵傷害例を拾い上げられる可能性が示唆された。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、慢性膵炎の消化吸収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<sup>1,2)</sup>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かった。

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、その後改訂し、診断基準案2008を作成した。その妥当性を検証する目的で行った1994年全国調査の解析では、アルコール性慢性膵炎症例の平

均飲酒量では1日平均80g未満の症例が45%を占めていた。またアルコール性慢性膵炎症例の腹痛・背部痛・脂肪便などの陽性率5~20%程度と低く、その初期病変を捉えるためには、より詳細・軽微な症候・所見を検討する必要があると考えられた。その点をふまえて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、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. 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.
2. Amman RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14:215-14221.
3. 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.
4. Bisceglie AM, Segal I. Cirrhosis and chronic pancreatitis in alcoholics. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 199-200.
5. Gumaste VV. Alcoholic pancreatitis: unraveling the mystery. *Gastroenterol* 1995; 108: 297-299.
6. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1994; 107: 1481-1487.
7. Durbec J, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic disease. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreati-

tis and alcohol, protein and lipid consumption.  
Digestion 1978; 18: 337–350.

8. Dani R, Penna FJ, Nogueira CE. Etiology of chronic calcifying pancreatitis in Brazil: a report of 329 consecutive cases. Int J Pancreatol 1986; 1: 399–406.
9. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterol 2001; 120: 682–707.
10. Saluja AK, Bhagat L. Pathophysiology of alcohol-induced pancreatic injury. Pancreas 2003; 27: 327–331.

## G. 研究発表

1. 論文発表            該当なし
2. 学会発表
  - 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 2007年10月17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 株式会社 SRL 遺伝子・染色体解析センター 理事

### 共同研究者

大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）、下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）  
西森 功（高知大学医学部光学医療診療部）、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（市立秋田総合病院外科）  
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。

「アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討」では当研究班の分担研究者および研究協力者に、アルコール性慢性膵炎症例のアンケート調査用紙の送付を、また「遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の解明」については遺伝子検査用の血液検体の送付を依頼した。アンケート調査用紙に回答を頂いた件数は34例で、検体の送付の件数は39例であった。対照となる膵機能障害のないアルコール依存症患者54例と健常者42例は、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のアルコール依存症患者と職員から選択した。

「アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討」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。さらにADH1Bの遺伝子多型をみると、その分布はアルコール依存症患者の分布とは異なり、健常者のそれと類似していた。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。

「遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の解明」の研究に関しては、解析対象遺伝子として薬物代謝酵素である各種cytochrome P450（CYP1A2, CYP2A6, CYP2A13, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4）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）、multidrug resistance-associated protein 1および2（MRP1, MRP2）を選択した。しかし班員からのアルコール性慢性膵炎患者の検体確保の時間的問題があり、すべての遺伝子検索は不可能となり、今回はMDR1遺伝子のC3435T, G2677A, G2677T遺伝子多型と、CYP遺伝子ではCYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2A13遺伝子多型についてのみの検索となった。その結果、MDR1（C3435T）、MDR1（G2677T）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

以前アルコール依存症における遺伝子の解析を行った際、膵研究班班員から送られたアルコール性慢性膵炎患者のアルコール脱水素酵素1B (alcohol dehydrogenase1B (ADH1B)<sup>1)</sup>;旧名ADH2)遺伝子多型の分布はアルコール依存症のそれと分布が異なり、健常者のそれと類似していた<sup>2)</sup>。したがって一般病院におけるアルコール性慢性膵炎患者はアルコール依存症でない可能性があり、この点をアルコール依存症のスクリーニングに用いられるスクリーニングテストを用いることにより明らかにし、またADH1B遺伝子多型の分布についても再検討を行うことを目的とした。

### 2. 遺伝子多型とアルコール性膵炎の関連の解明

遺伝子の解明とヒトゲノムの全塩基配列の解読が進む中で、一人一人の遺伝情報の違いと疾病との関連を研究し、それを疾病の予防、早期発見、早期治療に結びつけようとする努力が開始されている。このような研究の成果により患者一人一人の体質や薬剤に対する副作用の違いなどがより科学的に明らかになり、その違いに応じて医療を提供し(オーダー・メイド医療)、医薬品の適正使用を行うなど、人々の福祉に大きく貢献することが期待される。

膵炎(急性膵炎および慢性膵炎を含む)の原因の第一はアルコール過飲とされるが、アルコールに対する個々人の感受性の違いもあり、その病態は不明な点が多い。アルコール性慢性膵炎と相関する候補遺伝子はすでにいくつか報告されており、私ども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型(ALDH2)、サイトクロームP4502E1 (CYP2E1)などの遺伝子を、そして前回のこの研究班においてはアルコールによる酸化的ストレスがアルコール性慢性膵炎の原因となるという作業仮説のもと、細胞毒性物質を無害化する第二相解毒酵素であるglutathione S-transferase M1 (GSTM1), glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1), NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1), N-acetyl

transferase (NAT)の遺伝子を、またアルコール性膵炎に関連する高脂血症に係る酵素であるLipoprotein lipase (LPL)遺伝子を、そしてさらに家族性膵炎の原因遺伝子であるcationic trypsinogen (PRSS1), pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI), CFTRについても検討した結果、上記の多くの遺伝子のなかでADH1B遺伝子のみしか関連を認めていない<sup>3)</sup>。またADH1Bに関してもいまだ臨床への応用に耐えうるものではない。アルコール性慢性膵炎の成因にはさらに多数の遺伝子型が関与している可能性があり、それらの原因遺伝子の特定ができれば、アルコール性慢性膵炎の病態の解明および将来の新しい治療方法の開発に寄与するばかりでなく、急性あるいは慢性を問わず膵炎全般の病態解明に役立つと考えられる。

そこで今回は薬物代謝関連酵素に対象を広げ、各種cytochrome (CYP) P450, およびmultidrug resistance 3 (MDR3), multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1), multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)について遺伝子多型とアルコール性慢性膵炎との関連について検討することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. アルコール性膵炎におけるアルコール依存症の検討

アルコール性慢性膵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。アンケート調査の内容は、資料提供者の性別、年齢、飲酒開始年齢、それにアルコール依存症のスクリーニングテストとしての久里浜式アルコール症スクリーニングテスト(KAST), CAGE, AUDITである<sup>4)</sup>。なお、これらの資料提供者の主治医には、患者記載によるアンケート調査表の送付と同時に、患者の通院している病院名、一日の飲酒量、慢性膵炎の診断名(アルコール性か非アルコール性か)、および慢性膵炎の診断時の年齢を記載していただいた。

アルコール依存症のスクリーニングテスト結果により、一般病院でのアルコール性慢性膵炎患者がアルコール依存症か否か判定した。

また以前の結果<sup>2)</sup>を再確認するためADH1B遺

伝子多型についても検討を行った。

## 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肝研究班班員の施設から送られた、胆石・肝奇形・高脂血症・副甲状腺機能亢進症・遺伝性肝炎などの他の成因による可能性が除外できるもので、1日のアルコール摂取量が日本酒換算3合(エタノールで80g)以上あり、かつ10年以上の飲酒歴があり、「日本肝臓病学会、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アルコール依存症の治療目的で入院した、日本酒換算で3合以上、10年以上の飲酒歴があり、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の職員で、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なでない人(健康対照者)42例である。

解析対象遺伝子は薬物代謝酵素である各種 cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2A13, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4)<sup>5~10)</sup> および各種薬物などを輸送する蛋白である multidrug resistance 1 および 3 (MDR1, MDR3)<sup>11, 12)</sup>, multidrug resistance-associated protein 1 および 2 (MRP1, MRP2)<sup>13, 14)</sup> であるが、実際に検索できたものは CYP2C19 (CYP2C19\*2, CYP2C19\*3), CYP2A13 および MDR1 (G2677A, G2677T, C3435T) のみである。

遺伝子解析方法は上記の遺伝子および遺伝子群についてDNA配列を解析する。すなわち採取された末梢血白血球よりDNAを分離し、一次スクリーニングおよび直接DNA配列決定を行い、遺伝子異常のある場合、forwardおよびreverse両方向からのDNA配列決定を行い、再確認およびPCRエラーを除外する方法である。

(倫理面への配慮)

個人識別情報は個人識別情報管理者により連結不可能匿名化を行った。提供された試料は連結不可能匿名化を行った後、遺伝子解析研究に供した。個人識別情報管理者は個人識別情報に関してコンピューターを用いずに厳重に保管し

た。

本研究はアルコール性慢性肝炎の発症に関連した遺伝子異常を解析するものであり、その解析結果は本人、担当主治医、および個人識別情報管理者以外には漏洩されない。試料提供者の家族等または代諾者から試料等提供者の遺伝子解析研究結果を開示する求めがあっても開示しないが、試料等提供者が家族等を開示してもよいことを表明する場合には、それを尊重する。本人が解析結果の告知を拒否する場合には本人には開示されない。さらに、被験者に対し、試料等の提供は任意であっていつでも同意は撤回できることを伝える。被験者が試料提供に同意しない場合、あるいは同意を撤回した場合においても、疾病等の診療において不利益な扱いを受けないことを説明する。したがって、社会的な危険あるいは不利益は発生しない。なお、末梢血7mLの採取に際する危険以外に、本研究により生じる身体的危険はない。

なお、本研究は主任研究者(大槻 眞)が所属する産業医科大学倫理委員会(承認番号：第セ03-04)と分担研究者(丸山勝也)が所属する独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センターの倫理委員会(承認番号：遺伝子8)の承認を得た。共同研究者は各施設での倫理委員会に申請し承認を得てから行った。

## 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、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うる者)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当たる者は13例(38%)と低頻度であった。

班員より送られてきた一般病院におけるアル

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              |

表4 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 (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*             |
| ア慢性肝炎群n=39 (%) | 13 (33.3)     | 20 (51.3) | 6 (15.4)  | 0.410              |

\* :  $0.05 < p < 0.1$  vs 健常群

コール性慢性肝炎患者34例のADH1Bの遺伝子多型の分布は肝機能正常のアルコール依存症群の分布と異なり，健常群のそれと類似していた(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肝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肝炎群，健常群および肝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)は肝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，アルコール性慢性肝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肝炎群および肝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

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              |

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ネルの活性化に関連する<sup>15)</sup>．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( $p<0.1$ )。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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。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体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<sup>19)</sup>。681G>A, 636G>Aの遺伝子型のうちG alleleのホモ接合体はextensive metabolizers (EM)であり、A alleleのヘテロあるいはホモ接合体は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)のほか発癌物質代謝に関与することが知られている<sup>20)</sup>。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

「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。「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. じほう. 東京 2002.
5. Chida M, Yokoi T, Fukui T, Kinoshita M, Yokota J, Kamataki T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-flanking region and intron 1 of human CYP1A2 in the Japanese population. Jpn J Cancer Res 1999; 90: 899-902.
6. Nakajima M, Kwon JT, Tanaka N, Zenta T, Yamamoto Y, Yamamoto H, Yamazaki H, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Yokoi T. Relationship between interindividual differences in nicotine

- metabolism and CYP2A6 genetic polymorphism in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 72–78.
7. Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 661–666.
  8. Kubota T, Yamaura Y, Ohkawa N, Hara H, Chiba K. Frequencies of CYP2D6 mutant alleles in a normal Japanese population and metabolic activity of dextromethorphan O-demethylation in different CYP2D6 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 31–34.
  9. Hu Y, Oscarson M, Johansson I, Yue QY, Dahl ML, Tabone M, Arinco S, Albano E, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of human CYP2E1: characterization of two variant alleles. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 370–376.
  10. Hsieh KP, Lin YY, Cheng CL, Lai ML, Lin MS, Siest JP, Huang JD. Novel mutations of CYP3A4 in Chinese. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 268–273.
  11. 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, Gil 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 CB, Wilkinson 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 H, Alessandra B, Eric V, Michel A, Véronique R, Catherine G, Martine A, Philippe L, Pascale G. 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) Nakamura Y, Higuchi S, Maruyama K. Pancreatic volume associated with endocrine and exocrine function of the pancreas among Japanese alcoholics. *Pancreatology* 2005; 5: 422–431.
- 2) Miyasaka K, Ohta M, Takano S, Hayashi H, Higuchi S, Maruyama K, Tando Y, Nakamura T, Tanaka Y, Funakoshi A. Carboxylester lipase gene polymorphism as a risk of alcohol-induced

pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: e87-e91.

- 3) Nakamura Y, Ohmori T, Higuchi S, Maruyama K. Certain background factors exhibit an association with an increased risk for pancreatic calcification among Japanese male alcoholics. *Pancreas* 2005; 31: 225-231.

4) 丸山勝也, 横山 顕, 水上 健, 原田勝二. アルコール性慢性膵炎における原因遺伝子の解析. *アルコールと医学生物学* 2006; 26: 60-65.

5) 丸山勝也, 原田勝二. アルコール脱水素酵素 (ADH) 遺伝子多型とアルコール性膵炎. *肝胆膵* 2006; 53: 477-486.

6) 西森 功, 大槻 眞, 丸山勝也. 飲酒家における膵炎の頻度. *アルコールと医学生物学* 2007; 27: 88-91.

7) 西森 功, 耕崎拓大, 大西三朗, 丸山勝也. アルコール性慢性膵炎に対する疾患抵抗性遺伝子としてのカチオニック・トリプシノーゲンの遺伝子変異の意義. *アルコールと医学生物学* 2007; 27: 92-95.

8) Maruyama K, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics. Survey of male sobriety association members in Japan. *Pancreas* 2007; 34: 63-65.

9) 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. 学会発表

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

2) Maruyama K, Yokoyama A, Mizukami T, Kunishige N, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese male alcoholics. *ISBA* 2006, Sidney

3) 大槻 眞, 西森 功, 丸山勝也. 飲酒家における膵炎の頻度. 第27回アルコール医学生物学研究会学術集会, 高知 2007年2月

4) 耕崎拓大, 西森 功, 大西三朗, 丸山勝也. アルコール性膵炎に対する疾患抵抗性遺伝子とし

てのカチオニック・トリプシノーゲンの遺伝子変異の意義. 第27回アルコール医学生物学研究会学術集会, 高知 2007年2月

5) 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, Japan 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 |

## 慢性膵炎の合併症と治療の実態

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

共同研究者

田代充生、木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）

西森 功（高知大学医学部光学医療診療部）

### 【研究要旨】

2002年1月1日～2002年12月31日までに慢性膵炎で受療した患者を対象として実施した慢性膵炎全国調査の2次調査票をもとに、慢性膵炎957症例の合併症と治療の実態を解析した。疼痛は57.2%に認められ、アルコール性と非アルコール性で頻度に有意差は認められなかった。慢性膵炎全体では膵石灰化は61.2%に糖尿病の合併は38.1%に、消化不良は9.4%に認められた。アルコール性慢性膵炎では非アルコール性に比べ、膵石灰化（65.8% vs 51.2%）、糖尿病（41.7% vs 30.3%）および消化不良（11.5% vs 4.3%）の合併が有意に多かった。慢性膵炎における疼痛に対しては食事療法に加え、鎮痛薬や鎮痙薬のほか、消化酵素薬や抗トリプシン薬も有効例が多かった。しかし、ペントゾシン使用中の44例中14例（31.8%）がペントゾシン中毒の診断を受けていた。膵石に対する体外衝撃波結石破砕術や内視鏡的治療にも有効例も多かった。慢性膵炎に対する外科的治療の理由として、疼痛、嚢胞、悪性腫瘍との鑑別の順に多かった。

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

2002年1月1日～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2001<sup>2)</sup>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ャルで記載し、個人情報の保護に努めた。

### C. 研究結果

#### 1. 慢性膵炎の合併症

慢性膵炎957症例<sup>1)</sup>のうち、成因がアルコール性のみの症例は648例、アルコール性に膵管非癒合などの他成因の関与を合併したものが12例、合計660例をアルコール性（ア性）とした。非アルコール性（非ア性）は297例であった。

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

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

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

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

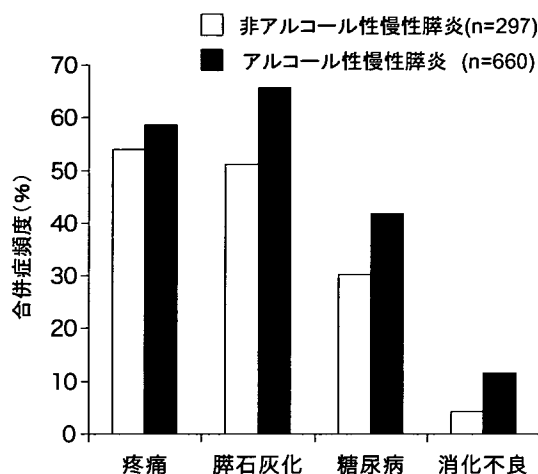


図1 慢性膵炎の合併症別頻度

良が多かった。

## 2. 疼痛に対する治療

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

鎮痛薬および鎮痙薬は165例(30.2%)に使用されていた。内訳は非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs) 92例、ペンタゾシン44例、副交感神経ブロック19例であった。除痛効果はNSAIDs使用例の91.3%、ペンタゾシンの79.5%、副交感神経ブロックの78.9%に認められた(表1)。ただし、ペンタゾシン使用の44例のうち、14例(31.8%)が、ペンタゾシン中毒の診断を受けていた。

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

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

## 3. 膵石、蛋白栓に対する治療

慢性膵炎確診例781例において、体外衝撃波結石破碎術(ESWL)と内視鏡的膵管切石術はそれぞれ141例および85例に施行されていた。疼痛改善効果は、ESWL施行例で65.2% (92例)、内視鏡的膵管切石術で56.5% (48例)で認められた。ESWL施行後41例(29.1%)でステントが使用されていたが、94例(66.7%)ではステントが使用

表1 疼痛に対する治療内容と有効率(重複回答あり)

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

されていなかったし、6例(4.3%)は使用に関して不明であった。内視鏡的膵管切石術施行例の55例(64.7%)でESWLが併用されており、内視鏡的膵管切石術単独例が26例(30.6%)、使用不明が4例(4.7%)であった。

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

## 4. 嚢胞、狭窄に対する治療

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

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

## 5. 慢性膵炎に対する外科的治療

外科的治療を選択された理由としては、疼痛が最も多く71例であり、続いて嚢胞47例、悪性腫瘍との鑑別46例であった。その他、黄疸17例、膵石10例、膵性胸腹水、感染症、胆管狭窄が各5例、膵腫瘍例、出血例、膵管狭窄、膵液瘻、胆道系結石が各2例、十二指腸狭窄、仮性動脈瘤、膵管癒合不全、高アミラーゼ血症、胃癌合併、

糖尿病増悪，手術希望が各1例の合計226例(重複回答あり)であった。

#### D. 考察

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

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

疼痛を緩和して日常生活の質を改善するためには鎮痛薬や鎮痙薬の使用が必要である。しかし，今回の調査で，ペンタゾシンを使用した患者の31.8%がペンタゾシン中毒の診断を受けており，鎮痛薬の使用には十分な配慮が必要である。また，疼痛に対してNSAIDsが使用されている症例が多いが，慢性膵炎では膵からの重炭酸塩分泌低下による十二指腸内pHの低下に伴う消化性潰瘍を発症しやすいこともあり，NSAIDs使用時には薬剤起因性の消化管出血発症に留意する必要がある<sup>3)</sup>。

消化酵素薬による疼痛軽減効果の機序としては，膵の**negative feedback**機構を介するものであるとされているが，その作用機序に関しては議論が多いし，その有効性は報告によって異なる。有効性が異なる理由として対象とした慢性膵炎の病期，病態の違いに加え，用いた消化酵素薬の体内での活性の違いがあげられる<sup>4)</sup>。今回の調査では，消化酵素薬投与は38.1%では鎮痛効果があったと報告されているが，52.4%は効果不明であった。消化酵素薬を単独使用した場合の鎮痛効果を検討した症例はないことから，本邦における消化酵素薬の疼痛軽減効果を再検討する必要がある。

メシル酸カモスタットは，トリプシン活性阻

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

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

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

消化不良は9.4%に認められたが，これは欧米の報告<sup>5)</sup>に比べて頻度が低い。しかし，慢性膵炎患者における糖尿病の合併頻度から考えると日本の慢性膵炎患者における膵外分泌障害低下症例が少ないのではなく，欧米との食生活の違いを反映しているといえる。現在，本邦では膵外分泌機能検査を行うことができないことから，ア性に膵外分泌障害が多いか否かは不明である。したがってア性に有意に消化不良が多かった原因として，飲酒自体による下痢の誘発の可能性も否定できない。

主膵管内の膵石や主膵管狭窄は膵液の流出障害を起こし，疼痛や膵炎進展を促進することから<sup>3)</sup>，膵石に対してESWLや内視鏡的治療が試み

られている。これらの治療で膵石を除去された症例では長期の疼痛緩和効果が得られている<sup>8)</sup>。今後、膵石に対するESWLや内視鏡的治療の適応を明らかにする必要がある。一方、膵管狭窄に対しては、内視鏡的治療が多くを占めているが、膵管ステントの留置期間などについてさらに検討する必要がある。

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

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

## E. 結論

2002年1月1日～2002年12月31日までに慢性膵炎で受療した患者を対象として実施された慢性膵炎全国調査の2次調査票をもとに慢性膵炎の合併症や治療の実態を解析した。慢性膵炎における疼痛は57.2%に認められた。膵石灰化は59.5%，糖尿病の合併は38.1%，消化不良は9.4%に認められ、いずれもA性で有意に多かった。慢性膵炎における疼痛に対しては、食事療法、鎮痛薬や鎮痙薬投与のほか、消化酵素薬や蛋白分解酵素阻害薬も有効例が多かった。膵石に対してはESWLや内視鏡的治療が有効例も多かった。慢性膵炎に対する外科的治療の理由として、疼痛、嚢胞、悪性腫瘍との鑑別の順に多かった。これらの現状も参考にし、新たな慢性膵炎治療ガイドラインを作成する必要がある。

## F. 参考文献

1. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏之, 下瀬川徹, 松元 淳, 神澤

輝実, 津久見弘, 吉田 仁, 真口宏介, 岡崎和一, 池田靖洋, 成瀬 達, 大久保賢治, 丸山勝也, 中村雄二, 税所宏光, 山口武人. 慢性膵炎の疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成16年度総括・分担研究報告書 2005: 146-150.

2. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001. 膵臓 2001; 16: 560-561.
3. 浅海 洋, 大槻 眞. 慢性膵炎とはどのような疾患か-概念・病像・診断基準・経過と予後-. 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 2003; 1-12.
4. Case CL, Henniges F, Barkin JS. Enzyme content and acid stability of enteric-coated pancreatic enzyme products in vitro. *Pancreas* 2005; 30: 180-183.
5. DiMagno EP, Layer P, Clain JE. Chronic pancreatitis. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, eds. *The pancreas: biology, pathobiology, and disease*, 2nd ed. New York: Raven Press 1993; 665-706.
6. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, Belghiti J, Bernandes P, Ruszniewski P, Levy P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1324-1332.
7. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early-and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481-1487.
8. Tadenuma H, Ishihara T, Yamaguchi T, Tsuchiya S, Kobayashi A, Nakamura K, Sakurada R, Saisho H. Long-term results of extracorporeal shock-wave lithotripsy and endoscopic therapy for pancreatic stones. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1128-1135.
9. 早川哲夫, 真辺忠夫, 竹田喜信, 佐竹克典, 木村寿生. 慢性膵炎の治療指針の改定について. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班. 昭和62年度研究報告書 1988; 23-27.

10. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 763–764.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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) 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) 田代充生, 大槻 眞. 疫学：厚労省研究班全国調査より—慢性膵炎は最近増加しているか. *肝胆膵* 2006; 53: 455–459.
- 4) 大槻 眞. 膵炎診療の現状と問題点, 課題. *最新医学* 2007; 62: 1833–1843.
- 5) 西森 功, 大槻 眞, 丸山勝也. アルコールと医学生物学. アルコール医学生物学研究会（編集）「飲酒家における膵炎の頻度」株式会社東洋書店, 東京 2007; pp. 88–91.
- 6) Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y, and the research committee of intractable diseases of the pancreas. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *Journal of Gastroenterology* 2007; 42 : 291–297.
- 7) Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. *Internal Medicine* 2007; 46: 109–113.

### 2. 学会発表

- 1) Tashiro M, Nishimori I, Otsuki M, and The Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas.: Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. The 36th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, Chicago, Illinois November 3–4, 2005
- 2) 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
- 3) 田代充生, 木原康之, 大槻 眞. 本邦の慢性膵炎における糖尿病の合併と糖尿病合併症—厚生

労働省研究班全国調査結果より—第50回日本糖尿病学会年次学術集会, 仙台 2007年5月24–26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

## 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，木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）

### 【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～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<sup>1,2)</sup>。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～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2001<sup>3)</sup>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ャルで記載し、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<sup>2)</sup>。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/m<sup>2</sup>、性別では男性20.7(±3.5) kg/m<sup>2</sup>(n=288)、女性20.7(±4.2) kg/m<sup>2</sup>(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<sup>2)</sup>。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

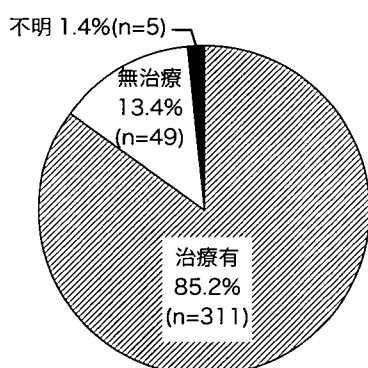


図1 慢性膵炎に合併した糖尿病症例(365例)の治療状況

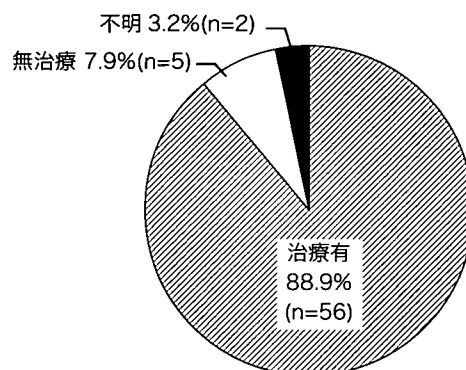


図2 慢性膵炎に合併した糖尿病症例中、糖尿病合併症を有する症例(63例)の治療状況

表1 慢性膵炎に合併した糖尿病患者365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<br>糖尿病(n=366) | 2型糖尿病 <sup>1)</sup><br>(n=244) | 糖尿病疑い症例 <sup>2)</sup><br>(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>)

<sup>1)</sup>現在糖尿病治療を受けている人

<sup>2)</sup> HbA1cが6.1%以上であるが現在治療を受けていない人

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、糖尿病合併大血管障害は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<sup>4~6)</sup>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、その後の追跡調査で2002年には50.4%に増加していた<sup>7)</sup>。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<sup>7)</sup>。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外内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～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<sup>8)</sup>。

慢性膵炎の予後調査における石灰化例は、1994年には30.6%であったが、2002年には40.5%に増加していた(9.9%の増加)<sup>7)</sup>。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<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>、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一つである。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<sup>11)</sup>。