

慢性膵炎に合併した糖尿病における糖尿病合併症の頻度は2型糖尿病に比べて低い(表1)。Okunoらの慢性膵炎に合併した糖尿病における糖尿病合併症の報告⁴⁾と比べても頻度が低かった。今回解析した膵性糖尿病症例においては、糖尿病合併症の検索が十分に行われていなかった可能性や、慢性膵炎における糖尿病合併頻度がOkunoらの報告⁴⁾に比べ低かったことから、今回の調査対象とした慢性膵炎患者の罹病期間が短かった可能性がある。実際、Gulloら¹²⁾は、慢性膵炎に合併した糖尿病における糖尿病性網膜症の合併率は1型糖尿病と差はなく、慢性膵炎に合併した糖尿病における糖尿病性網膜症の合併は罹患期間の長さに伴い増加すると報告している。慢性膵炎に合併した糖尿病では、心臓病や脳卒中を合併する頻度が2型糖尿病と比較して著明に低かった(表1)。これは、インスリン分泌不全の結果であると考えられる。

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

E. 結論

2002年1月1日～2002年12月31日までに慢性膵炎で受療した患者を対象として実施した慢性膵炎全国調査をもとに慢性膵炎に合併した糖尿病の実態を解析した。慢性膵炎に合併した糖尿病患者365例のうち、アルコール性は75.3%で、膵石灰化は76.7%であった。63例(17.3%)が糖尿病合併症を有し、特にアルコール性で糖尿病合併症を有する割合が多かった。糖尿病合併症では、神経障害8.2%、網膜症9.6%、腎症6.8%、足壊疽0.5%、虚血性心疾患0.8%、脳卒中1.1%であった。糖尿病合併症は2型糖尿病における糖尿病合併症の割合に比べてやや低い傾向にあったが、糖尿病合併症の頻度は2型糖尿病に比べて低かった。

F. 参考文献

1. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏之, 下瀬川徹, 松元 淳, 神澤輝実, 津久見弘, 吉田 仁, 真口宏介, 岡崎和一, 池田靖洋, 成瀬 達, 大久保賢治, 丸山勝也, 中村雄二, 税所宏光, 山口武人. 慢性膵炎の疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成16年度総括・分担研究報告書 2005: 146-150.
2. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏之, 下瀬川徹, 神澤輝実, 吉田 仁, 丸山勝也, 中村雄二, 岡崎和一, 成瀬 達. 慢性膵炎の合併症と治療の実態. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006: 88-92.
3. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001. 膵臓 2001; 16: 560-561.
4. Okuno G, Oki A, Kawakami F, Doi K, Baba S. Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan; a study by questionnaire. Diabetes Res Clin Pract 1990; 10: 65-71.
5. Wakasugi H, Funakoshi A, Iguchi H. Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis. J Gastroenterol 1998; 33: 254-259.
6. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, Shimosegawa T, Toyota T. Pancreatic diabetes in Japan. Pancreas 1998; 16: 385-391.
7. 伊藤鉄英, 大槻 眞. 慢性膵炎転帰調査における膵性糖尿病に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006: 93-97.
8. 浅海 洋, 大槻 眞. 慢性膵炎とはどのような疾患か - 概念・病像・診断基準・経過と予後 -. 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.
9. DiMagno EP, Laver 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.

10. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P, Levy P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1324–1332.
11. Cavallini G, Vaona B, Bovo P, Cigolini M, Rigo L, Rossi F, Tasini E, Brunori MP, Di Francesco V, Frulloni L. Diabetes in chronic alcoholic pancreatitis. Role of residual beta cell function and insulin resistance. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 497–501.
12. Gullo L, Parenti M, Monti L, Pezzilli R, Barbara L. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 1577–1581.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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; pp88–91.
- 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

膵性糖尿病の全国疫学調査2005年

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師
大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

【研究要旨】

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある。さらに内分泌学的にみるとインスリンの合成分泌障害のみでなく、グルカゴン分泌も原疾患の影響を受けるので、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1年間に受療した膵性糖尿病患者の全国調査を層化無作為抽出法にて実施した。一次調査の回答率は35.2%であった。一次調査にて4,117症例の回答があり、膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は42,100人と推定され、2005年の糖尿病総患者の1.7%を占めていた。また、2005年の一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。一次調査回答解析可能症例数は3,915例で男女比は2.6対1であった。47.9%の半数は慢性膵炎に伴う膵性糖尿病であった。二次調査の回答率は36.7%であった。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、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。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、10.1%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

表1 一次調査対象施設および回収率

		調査対象 施設数	発送数	一次調査 返信数	一次調査 回収率(%)
大学病院	(100%)	283	283	154	54.4
特別階層病院	(100%)	570	570	200	35.1
500床以上	(100%)	473	473	137	29.0
400～499床	(80%)		385	115	29.9
300～399床	(40%)		443	134	30.3
200～299床	(20%)		385	130	33.8
100～199床	(10%)		549	184	33.5
99床以下	(5%)		371	165	44.5
合計		12,452	3,459	1,219	35.2

表2 膵性糖尿病全国疫学調査(2005年)

①1年間の受療者数	約42,100人
②有病患者数(人口10万人当たり)	約32.9人
③新規発症数(人口10万人当たり)	約2.4人

表3 一次調査における成因別頻度および男女比

成因	症例数	(%)	男性	女性	男／女
慢性膵炎	1,874	47.9%	1,518	356	4.3 : 1
急性膵炎	468	12.0%	293	175	1.7 : 1
膵外傷	22	0.6%	15	7	2.1 : 1
膵術後	475	12.1%	317	158	2.0 : 1
膵腫瘍	792	20.2%	470	322	1.5 : 1
自己免疫性膵炎	182	4.6%	147	35	4.2 : 1
その他	102	2.6%	58	44	1.3 : 1
総計	3,915	100%	2,818	1,097	2.6 : 1

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16年文部科学省・厚生労働省告示第

1号)に従い施行した。特に臨床調査票の患者氏名はイニシャルで記載し, 個人情報保護に努めた。

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下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。そのうち, 1,218の施設から回答があり, 一次調査の回答率は35.2%であった(表1)。一次調査にて4,117症例の回答があり, 膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は42,100人, 有病患者数は人口10万人当たり32.9人, 新規発症数は約2.4人と推定された(表2)。また, 2005年の1年間の4,117症例のうち男女の記載がないものが202例あり, 解析可能症例数は3,915例であった。これ

表4 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5 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

らの膵性糖尿病患者3,915例の成因をみると、慢性膵炎が1,874例の47.9%と最も多く、次いで膵腫瘍の792例(20.2%)、膵術後の475例(12.1%)、急性膵炎468例(12.0%)、自己免疫性膵炎182例(4.6%)、膵外傷22例(0.6%)であった(表3)。解析可能症例3,915例のうち、男性2,818例、女性1,097例で、膵性糖尿病全体の男女比は2.6対1であった。慢性膵炎および自己免疫性膵炎では男性の比率が多く、それぞれ4.3対1、4.2対1であった(表3)。

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4)。

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5)、

表6 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)

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。男女比は2.9対1であった。一次調査に比べ、慢性膵炎患者で男女比が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6)。慢性膵炎で14.5%、急性膵炎では10.5%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7)。しかし、慢性膵炎に伴う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5.9%、心疾患を7.9%に認めた(表7)。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、10.1%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

表7 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%

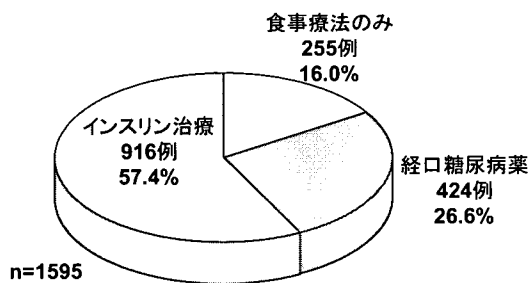


図1 膵性糖尿病患者の治療

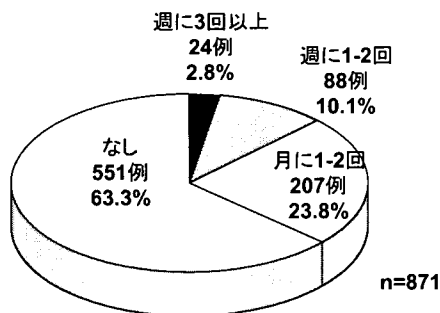


図2 インスリン治療者における低血糖の頻度

表8 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%

全体で44.5%に認められ(表8)、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ると報告されている⁸⁾。しかしながら、最近では

表9 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。

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2)。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2)。さらに、一次調査回答解析可能症例数は3,915例で男女比は2.6対1であり、そのうち1,874例の47.9%の半数は慢性膵炎に伴う膵性糖尿病であった。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(表6)。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。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. 結語(表9)

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下無作為抽出法にて実施し、膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は42,100人、有病患者数は人口10万人当たり32.9人と推定され、2005年の糖尿病総患者の1.7%を占めていた。

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、明確な診断基準の作成、治療についてのガイドライン策定を目指す。

F. 参考文献

1. 伊藤鉄英, 大越恵一郎, 河辺 顕, 久野晃聖, 有田好之, 名和田新. 膵性糖尿病 - 慢性石灰化膵炎における耐糖能異常 -. 肝胆膵 2002; 44: 177-182.
2. 伊藤鉄英, 宜保淳也, 加来豊馬, 藤森 尚, 井上直子, 大野隆真, 有田好之, 大越恵一郎, 河辺 顕, 名和田新. 慢性膵炎の合併症とその取り扱い 糖尿病 - 慢性膵炎における耐糖能異常 -. 消化器の臨床 2004; 17: 528-533.

- | | | |
|--|-----------|------|
| 3. Okuno G, Oki A, Kawakami F, Doi K, Baba S. Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan: A study by questionnaire. Diabetes Res Clin Pract 1990; 10: 65–71. | 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 4. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, Shimosegawa T, Toyota T. Pancreatic diabetes in Japan. Pancreas 1998; 16: 385–391. | 3. その他 | 該当なし |
| 5. 日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 1999; 42: 385–404. | | |
| 6. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋: 厚生省特定疾患難病の疫学調査班. 1994; 12–24. | | |
| 7. 小泉 勝, 志賀伯弘, 豊田隆謙. 膵性糖尿病の概念と現状. 胆と膵 1995; 16: 643–649. | | |
| 8. Vinik AI. Insulin secretion in chronic pancreatitis. In: Diabetes secondary to pancreatopathy. Excerpta Medica Amsterdam 1988; pp33–pp50. | | |
| 9. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 下瀬川徹, 神澤輝実, 神澤輝実, 吉田 仁, 丸山勝也, 岡崎和一, 成瀬 達, 税所宏光. 慢性膵炎の全国疫学調査. 厚生労働科学省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 総合研究報告書 2005; 125–129. | | |
| 10. 伊藤鉄英, 大槻 眞. 膵性糖尿病の全国疫学調査. 厚生労働科学省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 総括・分担研究報告書 2006; 98–102. | | |
| 11. 野田光彦. 糖尿病合併症の分子医学—基礎と臨床. 糖尿病合併症の疫学. 現代医療 2003; 35: 2190–2200. | | |
| 12. 伊藤鉄英, 安田幹彦, 河辺 顕, 大野隆真, 加来豊馬, 久野晃聖. 慢性膵炎の栄養療法. 日消誌 2007; 104: 1722–1727. | | |

G. 研究発表

- | | |
|---------|------|
| 1. 論文発表 | 該当なし |
| 2. 学会発表 | 該当なし |

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- | | |
|---------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
|---------|------|

慢性膵炎全国転帰調査における膵性糖尿病の発症に関する検討

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授
伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師

【研究要旨】

1994年に登録した慢性膵炎の2002年における転帰を2003年に調査した中で、2002年に生存が確認された慢性膵炎患者665例中糖尿病に関する調査項目が記載されていた656例を解析した。1994年では膵性糖尿病を認めたものは230例の35.1%であったが、2002年時では331例の50.4%に増加していた。1994年に糖尿病を認めなかった418例のうち121例(28.9%)で2002年時には糖尿病が認められた。新規に糖尿病を発症した慢性膵炎121例の成因はアルコール性68.8%、特発性25.6%、胆石性4.9%であった。また、成因別の新規糖尿病発症率は、アルコール性34.3%、特発性23.0%、胆石性16.7%とアルコール性で高頻度であった。新規に糖尿病を発症した121例中43%の患者が飲酒を継続していた。1994年では膵石合併率は121例中37例の30.6%であったが、2002年時には新たに12例に膵石が出現し、49例(40.5%)に増加していた。膵石合併の有無で両者の新規糖尿病発症率をみると、石灰化慢性膵炎群では35.3% (49/139)、非石灰化慢性膵炎群で26.7% (72/269)であり、膵石合併例では糖尿病発症の危険率は非合併例に比し1.32倍であると考えられた。糖尿病の治療に関しては、新規に糖尿病を発症した121例中42例(34.7%)はインスリン治療が必要となっていた。1994年に糖尿病を認めなかった408例のうち、2002年において127例の31.1%が飲酒を継続しており、81例の19.8%が禁酒できていた。また、元来飲酒をしない症例は149例の36.5%に存在し、飲酒状況が不明な症例が51例の12.5%に認められた。アルコール飲酒状況別の糖尿病の発症率をみると、飲酒継続群で40.9% (57/127)、禁酒群で30.8% (25/81)、非飲酒群で20.8% (31/149)であり、飲酒継続群の糖尿病発症率が最も高かった。薬物治療別に糖尿病の発症率をみると、camostat投与群では24.3% (37/152)であったが、camostat非投与群では32.7% (73/223)であり、camostat投与群で糖尿病の発症は低率であった。また、camostat投与群152例において、糖尿病が発症した群では飲酒を継続していた症例が54.1% (20/37)と高率に存在していた。慢性膵炎患者の診療においては、その成因がアルコール性であれば、膵性糖尿病発症の点からも、禁酒を第一とした生活指導が必要であると考えられた。また、camostat投与は慢性膵炎の進展を抑制することで糖尿病発症のリスクを低下させている可能性が示唆された。

A. 研究目的

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある。さらに内分泌学的にみるとインスリンの合成分泌障害のみでなく、グルカゴン分泌も原疾患の影響を受けるので、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、その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

る機会が少ない。われわれは慢性膵炎の長期予後としての膵性糖尿病に注目し、現在まで慢性膵炎患者における膵性糖尿病の発症頻度の推移、成因および病態を明らかにし報告した^{5,6)}。さらに、アルコール摂取の有無、薬物治療の有無、膵石合併の有無と膵性糖尿病の発症の関連についても検討を行った。

B. 研究方法

1995年に実施された慢性膵炎全国調査⁷⁾の二次調査票が集められた1994年の慢性膵炎患者のうち、1998年に予後調査⁸⁾をされた患者を中心

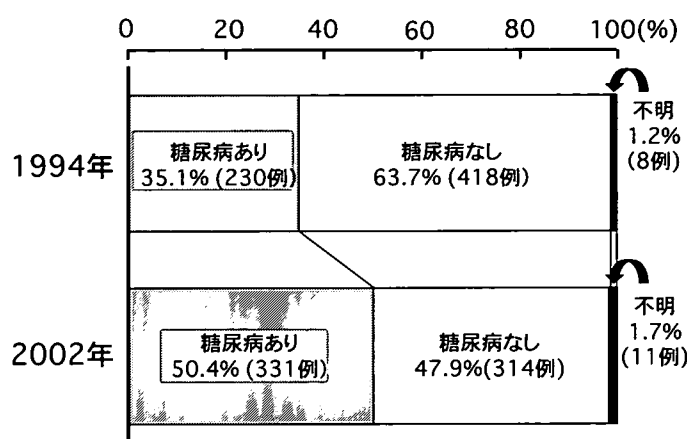


図1 慢性膵炎656例における1994年と2002年の糖尿病頻度

表1 慢性膵炎656例の1994年から2002年における糖尿病の推移

	1994 年	2002 年
慢性膵炎 (656 例)	糖尿病あり (230 例)	糖尿病あり 207 例 (90.0%)
		糖尿病なし 23 例 (10.0%)
	糖尿病なし (418 例)	糖尿病あり 121 例 (28.9%)
		糖尿病なし 287 例 (68.7%)
	不明 (8 例)	不明 10 例 (2.4%)
		糖尿病あり 3 例 (37.5%)
		糖尿病なし 4 例 (50.0%)
		不明 1 例 (12.5%)

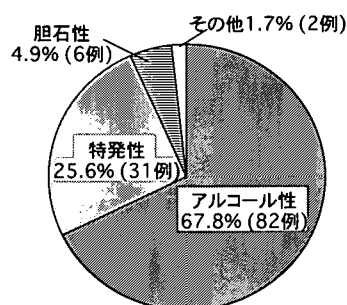


図2 1994年に糖尿病を認めず、8年間の経過中に糖尿病を発症した慢性膵炎121例の成因

に2003年に転帰調査⁹⁾が行われた2002年の慢性膵炎患者中で、2002年に生存していた慢性膵炎665例中、糖尿病に関して解析が可能であった656例を対象に解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は主任研究者の所属する産業医科大学倫理委員会で承認を受けた後(承認番号:第03-18号),「疫学研究に関する倫理指針」(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)に従い

施行した。特に臨床調査票の患者氏名はイニシャルで記載し、個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

1. 1994年および2002年の膵性糖尿病の頻度および推移

1995年に実施された調査における1994年の慢性膵炎656例中に糖尿病を230例(35.1%)に認めたが、8年後の2002年には331例(50.4%)に増加していた(図1)。1994年にすでに糖尿病を認めた慢性膵炎230例において、2002年に糖尿病が存在していたものは207例の90%であり、23例(10.0%)は糖尿病の改善を認めた(表1)。一方、1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎患者418例中121例(28.9%)で8年後の2002年の調査で糖尿病が認められた。

2. 慢性膵炎8年の経過中に糖尿病が発症した121症例の解析

1994年に糖尿病を認めず、8年の経過中に糖尿

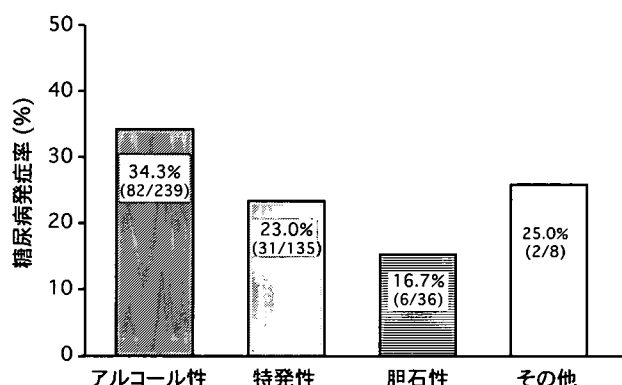


図3 1994年から2002年における慢性膵炎の成因別糖尿病新規発症率
1994年には糖尿病を認めなかった慢性膵炎418例から2002年には121例(28.9%)の糖尿病が認められた。

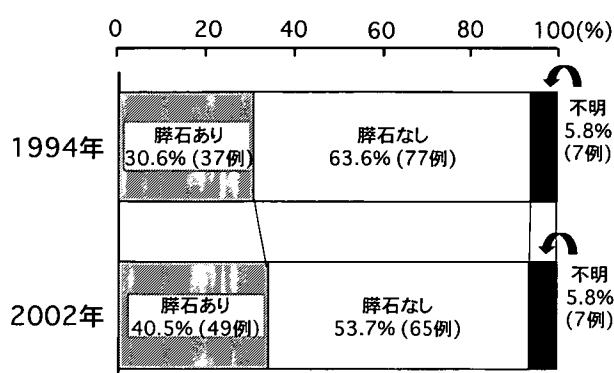


図4 1994年には糖尿病を認めず、2002年に糖尿病を発症していた慢性膵炎121例における膵石合併頻度

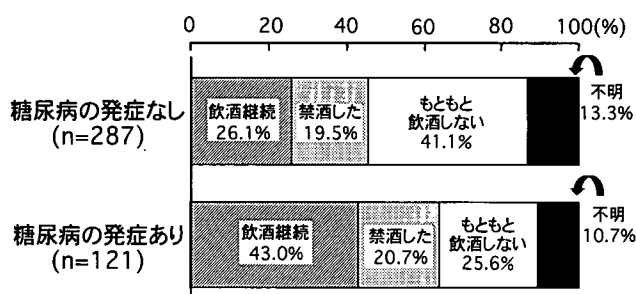


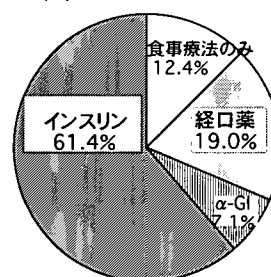
図5 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎408例の2002年における糖尿病の有無と飲酒状況

病が発症した121例について、(1)慢性膵炎の成因、(2)膵石の有無および膵石出現頻度、(3)アルコール摂取状況を解析した。

1)慢性膵炎の成因

慢性膵炎8年間の経過中に糖尿病が発症した121例の慢性膵炎の成因は、アルコール性67.8%、特発性25.6%、胆石性4.9%であった(図2)。その他の成因が2例(1.7%)あり、遺伝性膵炎と膵管内乳頭粘液産生腫瘍がそれぞれ1例であった。1994年に糖尿病を認めなかった418例の慢性膵炎における成因別糖尿病発症率は、アルコール性34.3%、特発性23.0%、胆石性16.7%

(A)1994年より糖尿病



(B)2002年に糖尿病

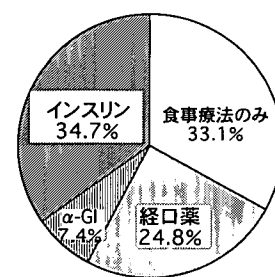


図6 慢性膵炎に伴う糖尿病の治療内容
(A) 1994年の調査時に既に糖尿病を認めた210例と、(B) 1994年には糖尿病を認めなかったが、2002年には糖尿病を認めた121例の糖尿病治療内容：α-GI: αグルコシダーゼ阻害薬、経口薬：経口血糖降下薬

であり、アルコール性で高頻度に糖尿病が発症していた(図3)。

2)膵石の有無および膵石出現頻度

1994年では37例(30.6%)に膵石を認めたが、2002年の調査時には新たに12例に膵石が出現しており計49例(40.5%)に認められた(図4)。

3)アルコール摂取状況

1994年には糖尿病を認めず2002年に糖尿病が新たに発症した慢性膵炎121例では、52例(43.0%)が飲酒を継続していた(図5)。一方、1994年に糖尿病を認めず2002年調査時にも糖尿病が発症していなかった慢性膵炎287例では、飲酒を継続していた症例は26.1%であった。

3. 糖尿病に対する薬物治療

1994年にすでに糖尿病を認め、2002年にも糖尿病を確認した210例では129例(61.4%)でインスリン治療が行われていた(図6)。一方、1994年には糖尿病を認めなかったが、2002年の調査で糖尿病を認めた慢性膵炎121例では、インスリン治療が行われていたのは42例(34.7%)のみであった。

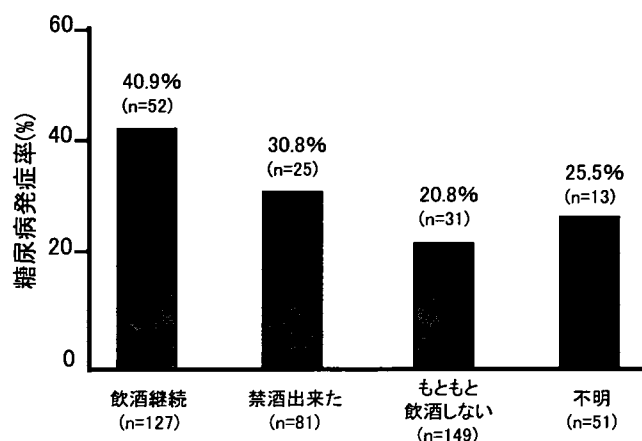


図7 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎408例のアルコール摂取状況による糖尿病発症率

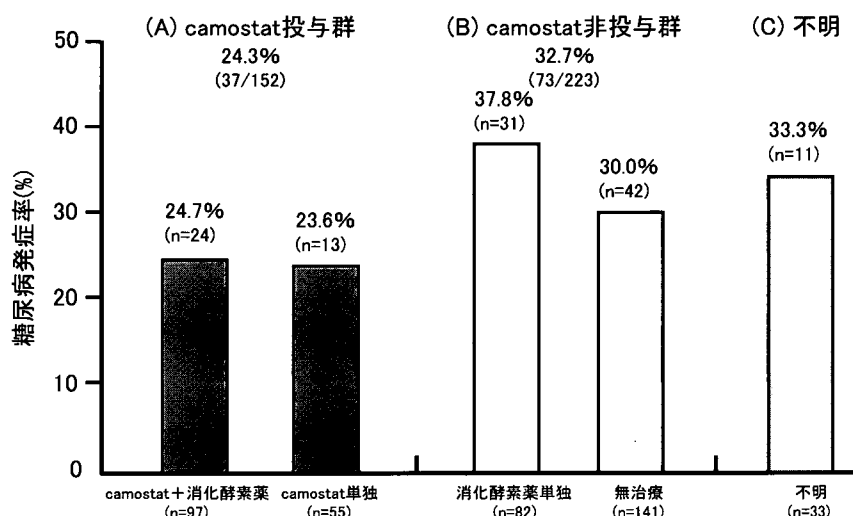


図8 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎408例の薬物治療別糖尿病発症率

表2 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎408例の2002年時のアルコール摂取状況

アルコール摂取状況	例数	(%)
1. 飲酒継続	127例	31.1%
2. 禁酒	81例	19.9%
3. 非飲酒	149例	36.5%
4. 不明	51例	12.5%

表3 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎408例に対する薬物療法

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

4. 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎症例におけるアルコール摂取状況と膵性糖尿病発症との関連

1994年に糖尿病を認めなかった408例のうち、2002年において127例の31.1%が飲酒を継続しており、81例の19.9%が禁酒できていた(表2)。元来飲酒をしない症例は149例の36.5%に存在し、飲酒状況が不明な症例が51例の12.5%認められた(表1)。アルコール飲酒状況別の糖尿病の発症率をみると、飲酒継続群で40.9% (57/127)、禁酒群で30.8% (25/81)、非飲酒群で20.8% (31/149)であり、飲酒継続群の糖尿病発症率が最も高かった(図7)。

5. 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎症例における薬物療法と膵性糖尿病発症との関連

1994年に糖尿病を認めなかった408例のうち、camostat mesilate (camostat)と消化剤が併用さ

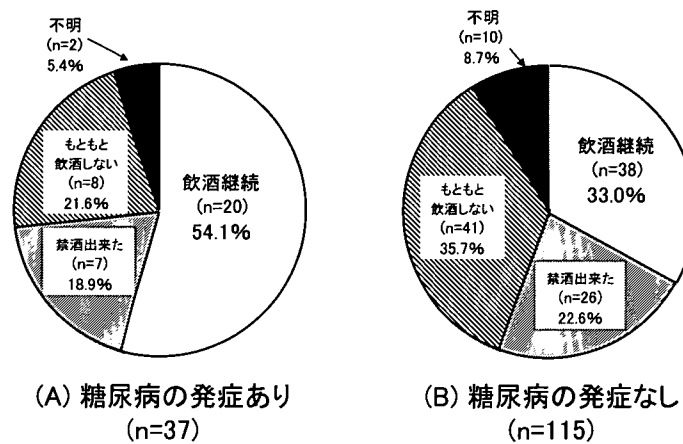


図9 1994年に糖尿病を認めなかった慢性膵炎でcamostat治療群152例における糖尿病発症有無別の飲酒状況

れていた症例は97例の23.8%，camostat単独治療例は55例の13.5%，消化剤単独治療例は82例の20.0%であった(表3)。また，141例の34.6%は慢性膵炎に対し何の治療も施行されておらず，薬物療法に関して不明な症例が33例の8.1%に存在した。2002年における慢性膵炎に対する薬物治療別糖尿病発症率をみると，camostatおよび消化剤併用治療群では24.7% (24/97)，camostat単独治療群で23.6% (13/55)であり，両者を併せたCamostat投与群では24.3% (37/152)に新たに膵性糖尿病が発症していた(図8)。一方，消化剤単独治療群では37.8% (31/82)，無治療群では30.0% (42/141)に膵性糖尿病が発症しており，両者をcamostat非投与群としてまとめると32.7% (73/223)であり，camostat投与群に比し膵性糖尿病の発症は高率であった。

次に，camostat治療群152例のうち，膵性糖尿病が発症した37例と，発症しなかった115例においてアルコール摂取状況を検討した(図9)。糖尿病が発症した群では飲酒継続症例が54.1% (20/37)と，禁酒群18.9% (7/37)および非飲酒群21.6% (8/37)に比較し高率であった。

6. 膵石合併の有無と膵性糖尿病発症の関連

1994年に糖尿病を認めなかった408例のうち，2002年時に膵石を認めた症例は139例の34.1%，膵石を認めなかった症例は269例の65.9%であった。膵石合併の有無で両者の新規糖尿病発症率をみると，石灰化慢性膵炎群では35.3% (49/139)，非石灰化慢性膵炎群で26.7% (72/269)であり，膵石合併例では非合併例に比し1.32倍膵性糖尿病発症のリスクがあると考えられた。

D. 考察

慢性膵炎は膵実質の変性・脱落，間質の線維化および炎症細胞浸潤を主体とし，次第に膵内外分泌が低下していく疾患である。慢性膵炎に伴う膵性糖尿病の発症機序として，膵線維化が膵内分泌部まで波及することに起因する膵ラ氏島数およびその容積の減少に伴うインスリン分泌障害^{10, 11)}が第一に考えられるが，膵線維化による膵血流量の低下に伴う膵ラ氏島の循環障害¹²⁾もその成因となることが指摘されている。古くより多くの膵疾患症例には糖尿病が合併することが知られていたが，膵疾患に続発する糖尿病は全糖尿病患者の1%以下であり，慢性石灰化膵炎患者に限ると，その60～70%に糖尿病が認められると報告されている¹³⁾。

今回，慢性膵炎の長期予後としての膵性糖尿病に注目し検討を行い，①1994年では糖尿病を認めたものは35.1%であったが，2002年時で50.4%に増加していた。②1994年には糖尿病を認めなかった418例中121例(28.9%)に2002年調新たに糖尿病が発症した。③新規に糖尿病を発症した慢性膵炎の成因はアルコール性が最も多く67.8%を占めた。④慢性膵炎成因別の新規糖尿病発症率は，アルコール性34.3%と最も高頻度であった。⑤新規に糖尿病を発症した慢性膵炎患者の43.0%は飲酒継続例であった。⑥新規糖尿病発症例の34.7%はすでにインスリン治療が必要となっていた。⑦蛋白分解酵素阻害薬投与例で糖尿病の発症頻度は低かった。以上のようにより，慢性膵炎転帰調査より，慢性膵炎患者における膵性糖尿病の発症頻度，成因および病態

などを明らかにした^{5,6)}。

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

蛋白分解酵素阻害剤(camostat mesilate)は活性型トリプシンを阻害するだけでなく、単球からのサイトカイン産生の抑制および膵星細胞の増殖抑制効果により、慢性膵炎における線維化進展を抑制することが知られている¹⁴⁾。このことから、蛋白分解酵素阻害剤が慢性膵炎進展を阻止することで、膵性糖尿病の発症を遅らせた可能性が考えられた。次に、薬物療法と膵性糖尿病発症との関連をみると、camostat投与群では24.3% (37/152)に膵性糖尿病が発症していたのに対し、camostat非投与群では32.7% (73/223)であり、camostat投与群に比し膵性糖尿病の発症は高率であった。このことは、camostat投与は慢性膵炎の進展を抑制することで糖尿病発症のリスクを低下させている可能性が示唆されるが、camostat投与群で膵性糖尿病が発症した症例の半数以上の54.1%が飲酒を継続していた。つまり、camostatが投与されていても、飲酒を継続すれば慢性膵炎の進行、それに引き続く膵性糖尿病の発症を抑制することは難しいと考えられる。

石灰化慢性膵炎では膵性糖尿病を約70%合併し、非石灰化慢性膵炎では約30%合併すると報告されている¹⁵⁾。さらにMalkaら¹⁶⁾は7.7年間の慢性膵炎転帰調査で、膵石が合併すると膵性

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

E. 結論

1994～2002年までの8年間の慢性膵炎転帰調査における膵性糖尿病の発症の検討により、慢性膵炎患者の診療においては、その成因がアルコール性であれば、膵性糖尿病発症の点からも、禁酒を第一とした生活指導が必要であると考えられた。また、camostat投与は慢性膵炎の進展を抑制することで糖尿病発症のリスクを低下させている可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. 伊藤鉄英, 大越恵一郎, 河辺 顕, 久野晃聖, 有田好之, 名和田新. 膵性糖尿病 - 慢性石灰化膵炎における耐糖能異常 -. 肝胆膵 2002; 44: 177-182.
2. 伊藤鉄英, 宜保淳也, 加来豊馬, 藤森 尚, 井上直子, 大野隆真, 有田好之, 大越恵一郎, 河辺 顕, 名和田新. 慢性膵炎の合併症とその取り扱い 糖尿病 - 慢性膵炎における耐糖能異常 -. 消化器の臨床 2004; 17: 528-533.
3. Okuno G, Oki A, Kawakami F, Doi K, Baba S. Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan: A study by questionnaire. Diabetes Res Clin Pract 1990; 10: 65-71.
4. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, Shimosegawa T, Toyota T. Pancreatic diabetes in Japan. Pancreas 1998; 16: 385-391.
5. 伊藤鉄英, 大概 眞. 慢性膵炎転帰調査における膵性糖尿病に関する検討. 厚生労働科学省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 総括・分担研究報告書 2006; 93-97.

6. Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y. The Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Study on pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42: 291.
 7. 林 櫻松, 玉腰暁子, 大野良之, 川村 孝, 若井建志, 青木利恵, 千田雅代, 松野正紀, 早川哲夫, 成瀬 達, 北川元二, 橋本修二, 藍沢茂雄, 養輪真澄, 稲葉 裕. 慢性膵炎の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度研究業績集 1996; 81-85.
 8. 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 早川哲夫, 玉腰暁子, 大野良之, 武田和憲, 松野正紀, 広田昌彦, 小川道雄, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 小泉 勝, 原田英雄, 山本正博, 西森 功. 慢性膵炎の予後. *膵臓* 1999; 14: 74-79.
 9. 大槻 眞, 黒田嘉和, 上田 隆, 白鳥敬子, 成瀬 達, 北川元二, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 下瀬川 徹. 慢性膵炎の転帰調査. 厚生労働科学省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 総合研究報告書 2005; 135-140.
 10. 小関 梅. 慢性膵炎の組織像と臨床像の対比, とくに組織計測的立場から. *日消会誌* 1980; 77: 954-962.
 11. 小泉 勝, 豊田隆謙. 膵性糖尿病, 膵疾患における低血糖. "膵臓病症候群", 早藤 弘 編, 日本臨床社, 東京 1996; pp446-pp450.
 12. Goto M, Nakano I, Kimura T, Nawata H. New chronic pancreatitis model with diabetes induced by cerulein plus stress in rats. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2356-2363.
 13. Vinik AI. Insulin secretion in chronic pancreatitis. In: Diabetes secondary to pancreatopathy. *Excerpta Medica Amsterdam* 1988; pp33-pp50.
 14. Gibo J, Ito T, Kawabe K, Hisano T, Inoue M, Fujimori N, Oono T, Arita Y, Nawata H. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. *Lab Invest* 2005; 85: 75-89.
 15. Bank S, Marks IN, Vinik AI. Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes. *Am J Gastroenterol* 1975; 64: 13-22.
 16. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P, Levy P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1324-1332.
 17. 伊藤鉄英, 大槻 眞. 膵性糖尿病の全国疫学調査. 厚生労働科学省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 総括・分担研究報告書 2006; 98-102.
- ### G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y, The Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas: Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42: 291-297.
 - 2) 伊藤鉄英. すい臓の働きとすい炎. 生活習慣とすい臓病. 伊藤鉄英 編. 海鳥社, 福岡 2007; 1-39.
 - 3) 伊藤鉄英, 安田幹彦, 河辺 顕, 大野隆真, 加来豊馬, 久野晃聖. 消化器疾患の栄養療法 慢性膵炎の栄養療法. *日消誌* 2007; 104.
 - 4) 伊藤鉄英. 膵性糖尿病の基本的な考え方と心理的アプローチ 合併症の治療 膵疾患. 永淵正法 編, 医学出版, 東京 2008 (in press)
 - 5) 伊藤鉄英, 中村太一, 五十嵐久人, 高柳涼一. 慢性膵炎の治療 予後の改善を目指して. *Pharma Medica* 2007; 25: 31-34.
 2. 学会発表
 - 1) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 田代充生, 大槻 眞: 慢性膵炎転帰調査(1994年～2002年)における膵性糖尿病に関する検討. 第38回日本膵臓学会大会 パネルディスカッション (5), 福岡, 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

慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

共同研究者 藤野善久 産業医科大学公衆衛生学 准教授

【研究要旨】

1994年に登録された慢性膵炎患者1,373例を対象に、2006年に転帰調査を行い、予後および死因に関して検討した。

慢性膵炎の罹病期間と相関して糖尿病合併率が増加した。

慢性膵炎の治療として手術を受けた症例では糖尿病合併率が高く、内科的治療の約1.8倍であった。

慢性膵炎の標準化死亡比(SMR)は1.56、悪性新生物によるSMRは2.01と一般集団よりも有意に高率であった。特に膵癌では、SMR 7.33と著しく高かった。

A. 研究目的

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

本研究では、1994年に厚生省難治性膵疾患調査研究班(松野正紀班長)によって実施された慢性膵炎の全国調査で集められた患者の2006年の実態を調査し、慢性膵炎患者の転帰および死因を解析した。慢性膵炎患者の全死亡および各疾患群についての死亡率を、日本人一般集団と比較した。

B. 研究方法

1994年に登録された慢性膵炎患者のうち2002年の調査症例2,346例から重複症例と慢性膵炎が否定された症例448例、過去2回の調査(1998年、2002年)で未回答であった242例、1995～2006年の間に死亡が確認された283例を除いた1,373例に調査票を発送し、1,111例(80.9%)から回答を得た(図1)。の時点において2006年の状態が追跡確認できた1,656例を対象に、予後および死因に関して検討した。1,656例の抽出条件については示した。

本解析においては、追跡期間の把握には月、日の情報は使用せず、年単位の情報で処理した。追跡不明・転医症例については、最終受診年が

判明しているものは、最終受診年までの情報を用い、最終受診年が不明な症例については、受診が把握できていた時点の調査年と最新(2006年)の中間までを追跡したものとし、それ以降は打ち切りとした。

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

(倫理面への配慮)

今回の慢性膵炎予後調査は主任研究者の所属する機関の倫理委員会の承認を得て実施した(産業医科大学倫理委員会承認：第03-22号)。使用した臨床調査票ではイニシアル、年齢、男女別で患者を同定し、個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

生存が確認できた症例のみにおいて糖尿病の合併頻度をみると、1994年では38.2%であったが、その後調査毎に増加し、2006年には54.3%に達した(図2)。すなわち、慢性膵炎の糖尿病合併率は罹病期間と相関して増加していた。2006年に生存が確認された慢性膵炎患者で1994年登録時には糖尿病を合併していなかった68例において、2006年の糖尿病有病率を治療法別に見る

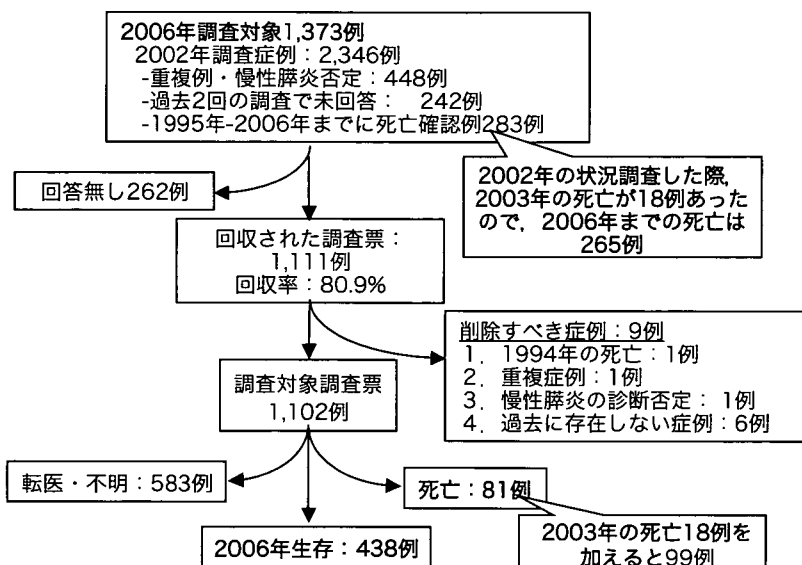


図1 1994年に登録した慢性膵炎の12年後の転帰調査

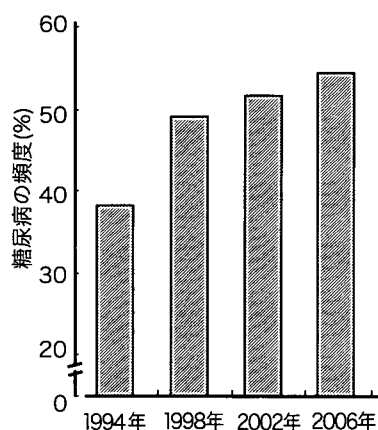


図2 慢性膵炎糖尿病の合併頻度の推移

と、手術治療をされた症例では43.5%に糖尿病を合併していたが、内科的治療の症例で糖尿病の合併が確認されたのは24.4%のみであった(表1)。

1994年から2006年の間に364例の慢性膵炎患者の死亡が確認された。死亡時年齢は 67.3 ± 11.6 歳(mean $\pm$ SD)で、男女差はなく男性 67.2 ± 11.1 歳、女性 68.7 ± 14.8 歳であった(表2)。慢性膵炎の成因別に死亡時年齢を見ると、アルコール性は 65.1 ± 11.4 歳で、非アルコール性に比べて若かった(表3)。特に、女性のアルコール性は男性のアルコール性比べて13歳、女性の特発性に比べると20歳若かった。

慢性膵炎患者の死因では悪性新生物が43.1%(364例中157例)と最も多く、次いで肺炎・感染症であった(表4)。悪性新生物の中では膵癌が最も多く、21.7%を占め、男性では21.9%、女性で

も20.0%と性差はなかった(表5)。慢性膵炎発症年齢と膵癌による死亡時年齢を見ると、女性の方が高齢であった(表6)。

慢性膵炎患者の1994年から2006年までの追跡期間中の死亡364例の死因別SMRを人年法を用い、1998年全国人口動態統計を基準に算出した(表7、図3)。全死亡については、男女合計でSMR 1.56と一般集団に比べ高い死亡率であった。男女別に見ると、男性の全死亡SMRは1.72(95%信頼区間：1.54-1.92)と一般集団に比べて有意に高かったが、女性ではSMR 0.94(95%信頼区間：0.72-1.41)で一般集団と差異を認めなかった。女性については観察人年および死亡例数が少なかったことが影響している可能性がある。本解析においては、追跡期間の把握には月、日の情報は使用せず、年単位の情報で処理した。今後の正式な解析においては、月までの情報を用いた詳細な追跡情報を用いる予定である。

死因別に見ると悪性新生物が157例と最も多く、SMRは2.01(95%信頼区間：1.71-2.36)と一般集団よりも有意に高率であった。悪性新生物の臓器別では、肝臓、胆嚢・胆管、膵臓でSMRが高かった。特に膵癌では、SMR 7.33と著しく高かった。特に男性ではSMRは8.07(95%信頼区間：5.64-11.54)にも達したが、女性ではSMR 4.36(95%信頼区間：1.63-11.61)であった。また、肝疾患、消化器疾患によるSMRも高かった(表7)。

表1 2006年に生存が確認された慢性膵炎患者で1994年に糖尿病を合併していなかった68例の治療法別糖尿病発症率

1994年調査	治療方法	2006年調査
糖尿病(-)	手術(+) 23例 (33.8%)	糖尿病(+) 10例(43.5%)
		糖尿病(-) 11例(47.8%)
		不明 2例(8.6%)
	手術(-) 45例 (66.2%)	糖尿病(+) 11例(24.4%)
		糖尿病(-) 11例(71.1%)
		不明 2例(4.4%)

表2 慢性膵炎364例の死亡時年齢
12年間の追跡調査(1995年～2006年)

	死亡平均年齢	平均寿命*
男性(319例)	67.2 ± 11.1	77.7歳
女性(45例)	68.7 ± 14.8	84.6歳
全体(364例)	67.3 ± 11.6	

(mean ± SD)

*厚生労働省「人口動態統計」による2000年の平均寿命
(2006年の日本人の平均寿命は、男性79.00歳、女性85.81歳)

表3 慢性膵炎364例の成因別死亡時年齢
12年間の追跡調査(1995年～2006年)

	アルコール性	非アルコール性
男性	65.6 ± 11.0 (247)	72.5 ± 9.7 (72)
女性	52.9 ± 14.6 (9)	72.6 ± 12.2 (36)
全体	65.1 ± 11.4 (256)	72.5 ± 10.5 (108)

(mean ± SD)

成因は2006年時調査票を基準とし、未記載は1998年、1994年のデータを参考とした。

*厚生労働省「人口動態統計」による2000年の平均寿命
男性77.7歳、女性84.6歳(2006年；男性79.0歳、女性85.8歳)

D. 考案

慢性膵炎患者における糖尿病の合併頻度は慢性膵炎の罹病期間と相関して増加しており、慢性膵炎における糖尿病の合併率を横断的調査で規定することは困難である。実際、慢性膵炎の治療法によっても糖尿病の出現頻度が異なり、外科的治療を受けた症例では、内科的治療を受けた症例よりも糖尿病合併頻度が高く、約2倍であった。したがって、慢性膵炎の疼痛に対して外科的治療を選択する場合には、糖尿病合併頻度が高いことを念頭に置いておかねばならない。

1994年に登録された慢性膵炎患者を対象に、転帰および死因に関して解析した。1995年から

表4 慢性膵炎患者364例の死因

死 因	症例数(%)
悪性新生物	157 (43.1)
肺炎・感染症	30 (8.2)
脳血管障害	26 (7.1)
腎不全	22 (6.0)
栄養障害	19 (5.2)
肝不全・肝硬変	18 (4.9)
心不全・心筋梗塞	17 (4.7)
糖尿病	12 (3.3)
事 故	9 (2.5)
肺炎以外の肺疾患 (肺線維症など)	6 (1.6)
膵 炎	4 (1.1)
消化管出血	4 (1.1)
その他	40 (11.0)
合 計	364 (100)

表5 慢性膵炎患者の死因となった悪性新生物臓器別分類

臓 器	症例数		
	男性	女性	総計(%)
膵 癌	30	4	34 (21.7)
肺 癌	21	2	23 (14.6)
肝 癌	17	3	20 (12.7)
食道癌	16	0	16 (10.2)
大腸癌	11	2	13 (8.3)
胃 癌	11	0	11 (7.0)
胆管・胆嚢癌	7	3	10 (6.4)
咽頭・喉頭癌	9	1	10 (6.4)
悪性リンパ腫	4	2	6 (6.4)
白血病	4	1	5 (3.2)
前立腺癌	3	—	3 (1.9)
その他	1	2	3 (1.9)
部位不明	0	0	3 (1.9)
合 計	137	20	157 (100)

表6 膵癌34例の慢性膵炎発症時年齢と膵癌死亡時年齢

	男性(30)	女性(4)	総計(34)
膵炎発症年齢	60.4 ± 10.8	68.8 ± 3.2	61.4 ± 10.6
死亡時年齢	69.6 ± 9.0	73.5 ± 3.7	70.1 ± 8.6
Mean ± SD			
括弧内は症例数			

表7 慢性肝炎の標準化死亡比 (SMR)

死 因	観察値	期待値	SMR	95% 信頼区間
全死亡	364	232.94	1.56	1.54- 1.92
悪性新生物	157	77.95	2.01	1.71- 2.36
肝 癌	20	10.30	1.94	1.19- 3.00
胆嚢・胆管癌	10	3.58	2.79	1.34- 5.13
膵癌	34	4.64	7.33	5.08-10.24
胃 癌	11	14.48	0.76	0.38- 1.36
大腸癌	13	8.92	1.46	0.78- 2.49
肺 癌	23	16.05	1.43	0.91- 2.15
肝硬変	10	2.75	3.64	1.74- 6.69
肝疾患	20	4.29	4.67	2.85- 7.21
消化器疾患	28	9.26	3.02	2.01- 4.37

肝疾患：肝硬変，肝膿瘍，肝不全，硬化性胆管炎含む
消化器疾患：肝硬変，肝膿瘍，肝不全，硬化性胆管炎，
重症急性肝炎，消化管出血含む

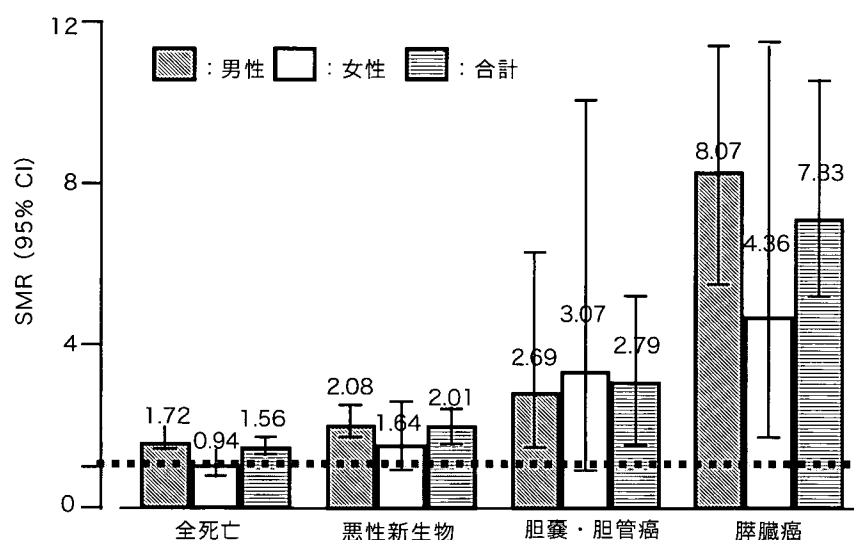


図3 慢性肝炎の標準化死亡比—2006 (standardized mortality ratio: SMR)

2006年までの間に男女合計で364例の死亡があり，SMRは1.56となり，一般集団に比べ高い死亡率であった．男女別に見ると，男性慢性肝炎患者ではSMRは1.72（95%信頼区間：1.54-1.92）と一般集団に比べて有意に高かったが，女性では一般集団と差異を認めなかった．しかし，女性については観察人年および死亡例数が少なかったことが影響している可能性がある．

1998年の第一回転帰調査では慢性肝炎患者の死亡例は127例で，SMR 2.07と報告されていたが¹⁾，1998年の調査票を再検討した結果，1994年以前に死亡していた62例が含まれており²⁾，1995年から1998年の間の死亡例は65例のみであった．2002年の第2回転帰調査では慢性肝炎

患者の死亡例は265例でSMRは1.55（95%信頼区間：1.37-1.75）であり³⁾，今回の2006年の結果とほぼ同じであった．死因別に見ると悪性新生物のSMRは2.01（95%信頼区間：1.67-2.43）と一般集団よりも有意に高率であったが，これも前回の2002年の結果とほぼ同じであった．膵癌では，SMR 7.33と著しく高かったが，2002年の調査時も慢性肝炎患者の膵癌SMRは7.84と高かった．このような結果から，慢性肝炎患者の膵癌による死亡比は期待値の7倍程度と考えるのが適当である．

症例数は少ないが膵癌を発症した女性の慢性肝炎患者の成因を見ると，2例はアルコール性，1例は特発性，1例は胆石性であり，特発性以外

は慢性膵炎診断後膵癌死まで5年以上経過していたし、発症年齢は男性よりも高齢であった。女性のアルコール性慢性膵炎症例の死亡年齢は若かったが、発症が遅い症例では膵癌の可能性があると考えられる。

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

E. 結論

慢性膵炎患者における糖尿病合併率は罹病期間と相関して増加する。また、外科的治療が行われた症例では糖尿病発症率が高かった。慢性膵炎患者の標準化死亡率(SMR)は1.56と一般集団に比べ高く、悪性新生物、特に膵癌のSMRは7.33と著しく高かった。

F. 参考文献

1. 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 早川哲夫, 玉腰暁子, 大野良之, 武田和憲, 松野正紀, 広田昌彦, 小川道雄, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 大槻眞, 加嶋 敬, 小泉 勝, 原田英雄, 山本正博, 西森 功. 慢性膵炎の予後. 膵臓 1999; 14: 74-79.
2. 大槻 眞, 黒田嘉和, 上田 隆, 白鳥敬子, 成瀬 達, 北川元二, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 下瀬川徹. 慢性膵炎の転帰調査. 難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005; 146-150.

3. 大槻 眞, 藤野善久. 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討. 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 18 年度総括・分担研究報告書 2007; 91-97.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
1) Otsuki M. Key Note Lecture: Relationship between exocrine and endocrine pancreas. Falk Symposium 161: Future Perspectives in Gastroenterology, Dresden, Germany, October 12, 2007

H. 知的所有権の出願・取得状況(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