

表2: アルコール性肝硬変における飲酒量、飲酒期間と合併症

	全体 (%)	男 (%)	女 (%)
人数	863	752	111
5 合未満	367 (42.6%)	292 (38.8%)	75 (67.6%)
5 合以上	496 (57.4%)	460 (61.2%)	36 (32.4%)
診断年齢 (才)	60.6	61.3	55.6
平均 1 日飲酒量 (合)	5.1	5.2	4.3
常習飲酒期間 (年)	37.5	38.7	29.3
<b>合併症</b>			
糖尿病	376 (43.6%)	349 (46.4%)	27 (24.3%)
5 合未満	222 (60.5%)	204 (69.8%)	18 (24.0%)
5 合以上	154 (31.0%)	145 (31.8%)	9 (25.0%)
肥満 (BMI25 以上)	285 (33.0%)	263 (35.0%)	22 (19.8%)
5 合未満	175 (47.7%)	163 (55.8%)	12 (16.0%)
5 合以上	110 (22.2%)	100 (21.7%)	10 (27.8%)
合併症なし	336 (38.9%)	260 (34.6%)	76 (68.5%)
5 合未満	64 (17.4%)	9 (3.1%)	55 (73.3%)
5 合以上	272 (54.8%)	251 (54.6%)	21 (58.3%)

表 3: アルコール性肝硬変における合併症の有無と飲酒量の関係

	全体 (%)	男 (%)	女 (%)
人数	863	752	111
5 合未満	367 (42.6%)	292 (38.8%)	75 (67.6%)
5 合以上	496 (57.4%)	460 (61.2%)	36 (32.4%)
糖尿病あり	376 (43.6%)	349 (46.4%)	27 (24.3%)
5 合未満	222 (60.4%)	204 (57.8%)	18 (66.7%)
5 合以上	154 (31.0%)	145 (42.2%)	9 (33.3%)
糖尿病なし	487 (56.4%)	403 (52.6%)	84 (75.6%)
5 合未満	145 (29.8%)	88 (21.8%)	57 (67.9%)
5 合以上	342 (70.2%)	315 (78.2%)	27 (32.1%)
肥満(BMI25 以上)	285 (33.0%)	263 (35.0%)	22(19.8%)
5 合未満	175(61.4%)	163 (62.0%)	12 (54.5%)
5 合以上	110(38.6%)	100 (38.0%)	10(45.5%)
肥満なし	578 (67.0%)	489 (74.2%)	89 (87.9%)
5 合未満	192 (33.2%)	129 (26.3%)	63 (70.8%)
5 合以上	386 (66.8%)	360 (63.7%)	26 (29.2%)
合併症なし	336 (38.9%)	260 (34.6%)	76 (68.5%)
5 合未満	64 (19.0%)	9 ( 3.5%)	55 (72.4%)
5 合以上	272 (81.0%)	251 (96.5%)	21 (27.6%)

表 4: アルコール性肝硬変における HCC 発症への合併症の影響

人数	全体	HCC (+): (-)	男	HCC (+): (-)	女	HCC (+): (-)
	863	265: 598	752	243: 509	111	22: 89
糖尿病あり	376	151: 229	349	136: 217	27	15: 12
糖尿病なし	487	114: 369	403	107: 292	84	7: 77
BMI25 以上	285	127: 158	263	112: 151	22	15: 7
BMI25 未満	578	138: 440	489	131: 358	89	7: 82
合併症あり	527	198: 329	492	183: 309	35	15: 20
合併症なし	336	67: 269	260	60: 200	76	7: 69

アルコール性肝障害における生活習慣病合併と肝発癌との関連に関する検討

東京女子医科大学消化器内科教授 橋本悦子

研究要旨；アルコール性肝障害における生活習慣病合併の実態を検討し、肝細胞癌との関連について、ケースコントロール研究とコホート研究にて検討した。ケースコントロール研究では、肝細胞癌を合併したアルコール性肝障害の特徴は高齢、男性、糖尿病合併、高積算飲酒量、肝硬変合併であった。コホート研究で検討した経過中肝細胞癌発症に寄与する独立危険因子は、年齢、性、高積算飲酒量、糖尿病・肝硬変合併であった。アルコール性肝障害の経過観察上、高リスク群が明らかになることで効率的な肝細胞癌症例の拾い出しが可能となり、アルコール性肝障害患者の予後改善に繋がると期待される。

A. 研究の目的

我が国では、生活習慣の欧米化に伴い生活習慣病患者数が急増している。しかし、アルコール性肝障害における生活習慣病合併の実態や病態への影響は明らかでない。近年、肝細胞癌発症に関して生活習慣病は独立した危険因子となりうるが、その寄与の度合いが基礎肝疾患により異なることが報告されている。そこで今回、アルコール性肝障害における生活習慣病合併の実態、特に肝細胞癌との関連について明らかにすることを主たる目的として検討を行った。

B. 研究方法

1988年から2008年10月までに東京女子医科大学消化器内科で経験し、B型およびC型肝炎ウイルス感染、自己免疫性肝疾患等の病態が否定され、臨床的にアルコール性肝障害と診断された症例を対象とした。

1) ケースコントロール研究； a) 全アルコール性肝障害、 b) アルコール性肝硬変（臨床的あるいは病理学的に診断）のみにおいて、肝細胞癌の有無で肝細胞癌非合併群と合併群に分類し、2群間で、肥満・高血圧・糖尿病・脂質異常症の合併頻度、慢性膵炎合併頻度および他臓器癌（既往を含む）合併頻度に関して検討

した。

2) コホート研究；初診時に肝細胞癌非合併であったアルコール性肝障害症例をコホート法で検討し、臨床検査値・身体所見・合併症に関して、アルコール性肝障害における肝細胞癌発症に寄与する独立因子を検討した。

統計学的検討は、ケースコントロール研究における2群間の比率の比較をカイ2乗検定で、各危険因子の寄与をロジスティックモデル（単変量および多変量解析）で、コホート研究における肝細胞癌発症率はKaplan-Meier法で検討し肝硬変の有無別肝細胞癌発症率の比較はlog-rank testで、肝細胞癌に関する独立危険因子はCOX比例ハザードモデルを用いて解析した。

（倫理面への配慮）

本研究では、ヒトゲノム・遺伝子情報は取り扱わない。全ての症例に関するデータは匿名化し症例番号のみで管理し、個人情報記載せず医学的情報のみ記載した解析用データファイルを外付け電子媒体にのみ保存した。その電子媒体は鍵付きデスクに保管し、管理責任者を決めて管理した。

C. 研究結果

1) ケースコントロール研究



a) 全アルコール性肝障害； 症例背景・検査値を表1に示す。肝細胞癌非合併/合併 258/167例、年齢[中央値(range)] 54(27-84)/63(43-85)歳であった。男性の比率 84/96%、積算飲酒量 1.0(0.3-8.0) / 1.4(0.3-8.4) ton/body、肝硬変合併率 54/72%、肥満(BMI>25) 19/39%、高血圧 19/40%、糖尿病 28/59%、脂質異常症 24/22%、慢性膵炎 3/2%、他臓器癌 5/6%(のべ22例、重複癌3例、内わけは胃癌8例、食道癌8例、頭頸部癌5例、膵癌1例)で、両群間の比率の検定で有意差を認めたのは、男性の比率、肝硬変合併率、肥満、高血圧、糖尿病の合併率で、いずれも肝細胞癌合併例で高かった(図1)。ロジスティックモデルでは、単変量で年齢、性、積算飲酒量、BMI、高血圧・糖尿病・肝硬変合併、HbA1c 高値・GPT 低値・血小板低値が、多変量で年齢、性、積算飲酒量、糖尿病・肝硬変合併が統計的有意差を認めた(表2、表3)。

b) アルコール性肝硬変； 症例背景・検査値を表4に示す。肝細胞癌非合併/合併 140/121例、年齢 53 (28-83) / 63 (43-82)歳であった。両群間の比率の検定で有意差を認めたのは、男性の比率(85/96%)、肥満(16/38%)・高血圧(23/38%)・糖尿病(32/68%)であった(図2)。ロジスティックモデルでは、単変量で年齢、性、積算飲酒量、BMI、糖尿病合併、アルブミン高値・プロトロンビン時間(%)高値、多変量で年齢、性、積算飲酒量、糖尿病合併が統計的に有意差を認めた(表5、表6)

2) コホート研究；初診時肝細胞癌非合併であった272例をコホート研究で検討した。272例の経過中肝細胞癌発症例は17例で、Kaplan-Meier法における肝細胞癌の5年発症率は、肝硬変非合併例で1.3%、合併例で12.5%で、有意差を認めた(図3)。COX比例ハザードモデルを用いたアルコール性肝障害の肝細胞癌発症に寄与する独立危険因子は、年齢、性、積算飲酒量、糖尿病合併、肝硬変合併であった(表

7)。

#### D. 考察

ウイルス感染を伴わないアルコール性肝障害における肝細胞癌発症はかつて稀であるとされ、1990年初頭にはアルコール性肝障害の肝細胞癌合併例の約95%がC型肝炎ウイルス感染を合併するという報告もあった。しかし近年、ウイルス感染を伴わないアルコール性肝障害の肝細胞癌合併例は増加傾向にあるとされる。当院の以前の検討で、年代別に検討した肝細胞癌の基礎肝疾患として、肝細胞癌全体に占めるウイルス感染を伴わないアルコール性肝障害の比率は過去20年から10年間と最近10年間を比較して7%から12%と増加していた。この一因として、重症型アルコール性肝炎やアルコール性肝硬変における肝不全治療の進歩による延命例の増加でアルコール性肝障害患者が高齢化し、結果として肝細胞癌発症まで至った可能性が推測される。今回の検討で、ケースコントロール研究でアルコール性肝障害の肝細胞癌合併例の特徴として高齢が挙げられ、コホート研究で肝細胞癌合併の独立危険因子として年齢が抽出されたことは、この推論の根拠と考える。また、アルコール性肝硬変の肝細胞癌合併例は非合併例に比しアルブミンとパーセントプロトロンビン時間が高値であり、これはある程度肝予備能が保たれた症例が肝細胞癌発症に至るまで延命したことを反映すると考える。その他、我が国における生活習慣病の増加がアルコール性肝障害における肝細胞癌症例増加に寄与している可能性もある。当院の以前の検討でアルコール性肝障害の診断年代別生活習慣病合併頻度が次第に増加したこと、今回の検討でアルコール性肝障害の肝細胞癌合併例の特徴として糖尿病合併が挙げられ、コホート研究で肝細胞癌合併に寄与する独立危険因子として糖尿病合併が抽出されたことは、この推論の根拠と考える。アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪肝炎(NASH)における生

活習慣病関与の大きな相違点として、糖尿病合併例における肥満の合併率は NASH で約 80% 程度と高くアルコール性肝障害で約 30% と低いこと、肝細胞癌合併例における肥満の関与はアルコール性肝障害に比較して NASH において顕著であることが挙げられる。アルコール性肝障害患者は主に社会的理由により定期的な外来経過観察が困難で通院中止例が多いこと、肝細胞癌が発見されその治療を目的として当科に紹介される症例が多く長期経過観察中の肝細胞癌診断例が少ないことが今回の検討の大きな問題点と考える。今後は、更に症例を集積し、アルコール性肝障害における肝細胞癌発症の高リスク群を明らかにしていく必要がある。

#### E. 結論

アルコール性肝障害の肝細胞癌合併例の特徴は、高齢、男性、高積算飲酒量、糖尿病・肝硬変合併で、コホート研究で肝細胞癌合併に寄与

する独立危険因子は年齢、性、積算飲酒量、糖尿病・肝硬変合併であった。アルコール性肝障害症例を経過観察するうえで、高リスク群を明らかにすることは効率的な肝細胞癌の拾い出しを可能にし、アルコール性肝障害症例の予後の改善に繋がると期待される。

#### F. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

谷合麻紀子、橋本悦子、野登はるか、戸張真紀、八辻 賢、徳重克年、白鳥敬子  
アルコール性肝障害におけるメタボリックシンドローム合併と肝発癌との関連に関する検討 第45回日本肝臓学会総会 2009, in press

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

図1 全アルコール性肝障害における合併症の頻度

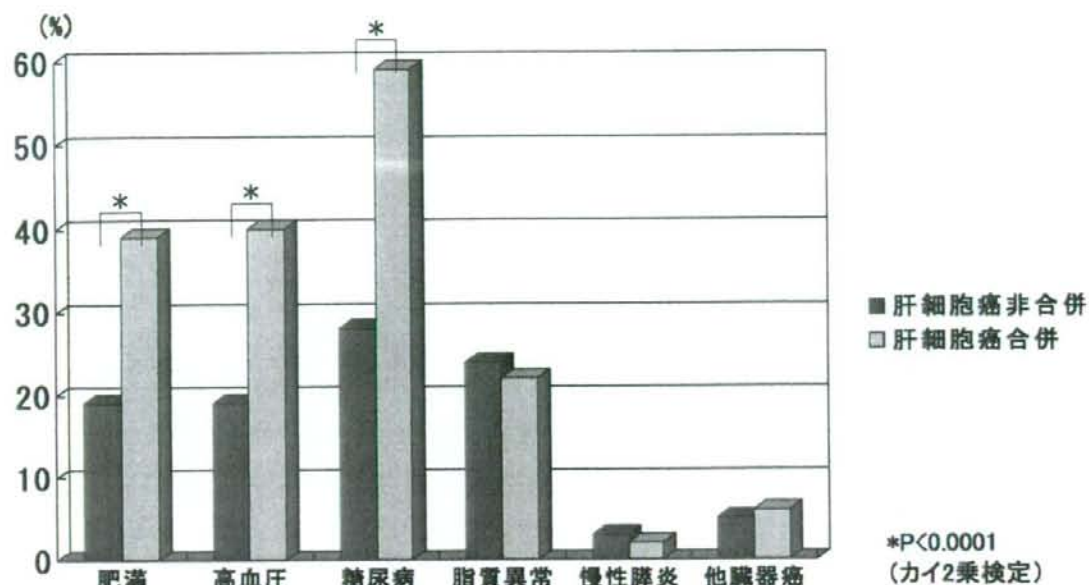


表1 全アルコール性肝障害の肝細胞癌有無別症例背景・臨床検査値

	肝細胞癌非合併 n=258	肝細胞癌合併 n=167
年齢 歳	54 (27-84)	63 (43-85)
男性の比率 %	84	96
積算飲酒量 t	1.0 (0.3-8.0)	1.3 (0.3-8.4)
アルブミン g/dl	3.6 (1.1-5.3)	3.5 (1.1-4.5)
総ビリルビン mg/dl	1.0 (0.4-23.5)	0.7 (0.2-13.5)
AST IU/l	56 (10-2706)	40 (15-833)
ALT IU/l	36 (5-2288)	28 (11-806)
gGTP IU/l	165 (10-2292)	129 (13-2193)
総コレステロール mg/dl	161 (38-393)	153 (66-381)
HbA1c %	5.4 (3.0-11.6)	5.9 (4.1-10.3)
プロトロンビン時間 %	79 (25->100)	79 (27->100)
血小板 $\times 10^4 / \mu\text{g}$	15.4 (1.7-41.4)	12.5 (3.4-42.7)

中央値 (range)



表2 全アルコール性肝障害における肝細胞癌有無別検討

— 単変量ロジスティックモデル —

	P値	Odds比	95%信頼区間
年齢	0.000	1.097	1.072-1.122
男性	0.000	6.289	2.440-16.242
積算飲酒量 (t)	0.000	1.761	1.382-2.243
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.008	1.077	1.202-1.138
高血圧	0.002	2.020	1.293-3.186
糖尿病	0.000	1.883	1.357-2.614
肝硬変	0.000	2.176	1.405-3.370
HbA1c (%)	0.000	1.404	1.187-1.660
GPT (IU/l)	0.011	0.995	0.991-0.999
血小板 (x10 <sup>4</sup> /μl)	0.000	0.942	0.912-0.973

表3 全アルコール性肝障害における肝細胞癌有無別検討

— 多変量ロジスティックモデル —

	P値	Odds比	95%信頼区間
年齢	0.001	1.089	1.064-1.115
男性	0.034	3.028	1.085-8.448
積算飲酒量 (t)	0.004	1.482	1.170-1.877
糖尿病	0.036	1.475	1.025-2.122
肝硬変	0.032	1.726	1.049-2.840



表4 アルコール性肝硬変の肝細胞癌有無別症例背景・臨床検査値

	肝細胞癌非合併 n=140	肝細胞癌合併 n=121
年齢 歳	53 (28-83)	63 (43-82)
男性の比率 %	85	96
積算飲酒量 t	1.1 (0.3-8.0)	1.4 (0.4-8.4)
アルブミン g/dl	3.2 (1.1-4.4)	3.2 (1.1-4.3)
総ビリルビン mg/dl	1 (0.4-18.5)	0.8 (0.3-13.5)
AST IU/l	48 (10-1930)	40 (15-603)
ALT IU/l	35 (5-1665)	28 (10-557)
γGTP IU/l	158 (12-2292)	113 (13-1935)
総コレステロール mg/dl	141 (38-295)	143 (66-196)
HbA1c %	5.4 (3.0-11.3)	5.9 (4.1-10.5)
プロトロンビン時間 %	55 (25-90)	58 (27->100)
血小板 $\times 10^4 / \mu\text{g}$	12.4(1.7-24.1)	11.5 (3.4-22.7)

中央値 (range)

図2 アルコール性肝硬変における合併症の頻度

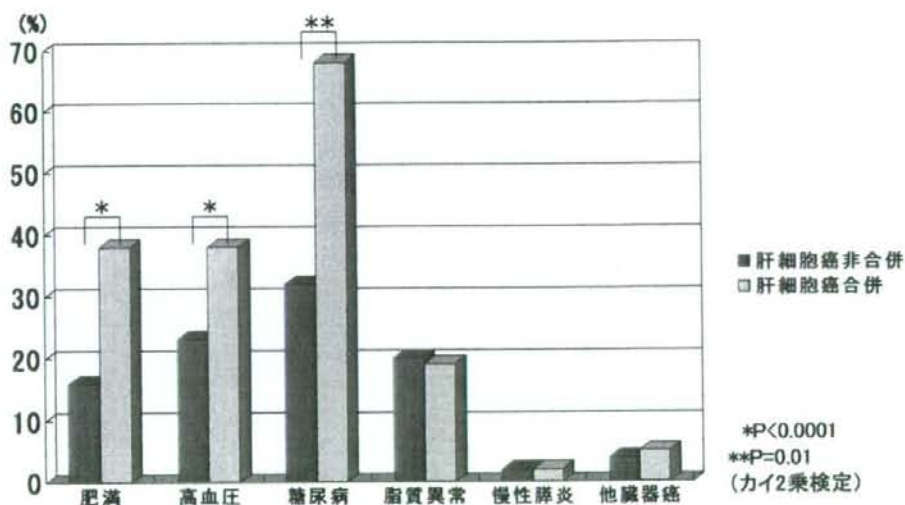


表5 アルコール性肝硬変における肝細胞癌有無別検討

— 単変量ロジスティックモデル —

	P値	Odds比	95%信頼区間
年齢	0.000	1.073	1.046-1.102
男性	0.040	2.945	1.052-8.243
積算飲酒量 (t)	0.002	1.471	1.155-1.873
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.037	1.083	1.005-1.166
糖尿病	0.004	1.775	1.202-2.621
アルブミン (g/dl)	0.002	2.029	1.291-3.190
プロトロンビン時間 (%)	0.001	1.024	1.010-1.039

表6 アルコール性肝硬変における肝細胞癌有無別検討

— 多変量ロジスティックモデル —

	P値	Odds比	95%信頼区間
年齢	0.000	1.066	1.037-1.096
男性	0.044	3.028	1.293-6.448
積算飲酒量 (t)	0.007	1.379	1.092-1.743
糖尿病	0.005	2.312	1.288-4.153

図3 アルコール性肝障害の肝硬変有無別累積肝細胞癌発症率

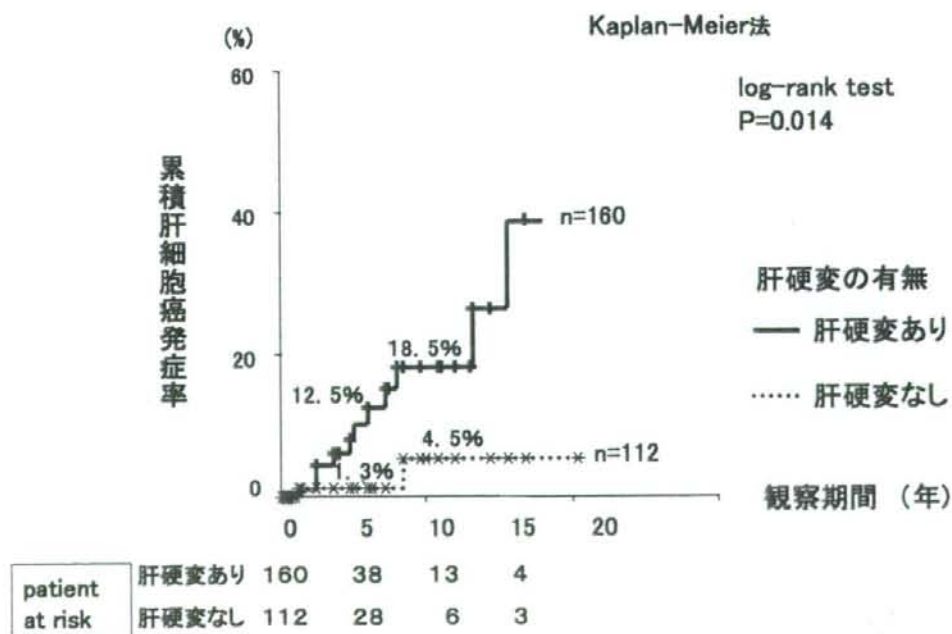


表7 アルコール性肝障害における肝発癌に寄与する因子  
 — Cox比例ハザードモデル —

	P値	ハザード比	95%信頼区間
年齢	0.008	1.085	1.059-1.112
男性	0.037	2.884	1.014-8.197
積算飲酒量 (t)	0.010	1.392	1.170-1.877
糖尿病	0.021	1.510	1.302-3.778
肝硬変	0.033	4.519	1.108-20.372

アルコールと膵臓疾患に関する研究

分担研究者 下瀬川 徹 東北大学大学院消化器病態学教授

研究要旨

全国の日本消化器病学会認定、関連施設に対して、平成19年4月1日より平成20年3月31日までの過去1年間に入院した急性膵炎および慢性膵炎患者に関するアンケート調査を行った。回答のあった施設に入院した膵疾患患者2,111例中、急性膵炎は468例（22.2%）、慢性膵炎は402例（19.0%）であった。成因別ではアルコール性が急性膵炎の34%、慢性膵炎の64%を占め、主要な成因と考えられた。以前の疫学調査の結果と比較し、アルコール性急性膵炎および慢性膵炎において女性の比率が徐々に増加傾向であることが示唆された。また急性膵炎患者の症例対照研究では、エタノール換算で一日平均40-79gを飲酒した者のオッズ比は3.79、80g以上飲酒した者のオッズ比は5.66と有意に急性膵炎のリスクが上昇した。慢性膵炎でも40-79g飲酒した者のオッズ比は4.65、80g以上飲酒した者のオッズ比は6.79と有意に慢性膵炎リスクが上昇した。飲酒が急性膵炎および慢性膵炎のリスクを上昇させることが定量的に示された。

A. 研究目的

近年、急性膵炎の予後は改善されたとはいえ重症化した場合の致命率はなお高く、治療には膨大な医療資源を要する。また慢性膵炎患者の末期には栄養障害や糖尿病などが主な病態となり、患者のQOLを悪化させるばかりでなく、各種悪性疾患の併発率も高く生命予後も悪化する。

これまでに膵障害の疫学調査は数多く行われているが、アルコールに注目し、飲酒の側面から急性膵炎の病態の特徴、慢性膵炎への移行率、移行に与える要因や、患者の長期予後などを解析した調査はない。飲酒の膵障害の病態に及ぼす影響を明らかにすることは、医学的、社会的に国民の健康を長期的に改善する手立てを考えるうえで意義が大きいと考えられる。本研究によって、急性膵炎や慢性膵炎の病態におけるアルコールの役割を具体的に明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

日本消化器病学会認定ならびに関連施設に対

して、平成19年4月1日から平成20年3月31日までの過去1年間に入院した急性および慢性膵炎患者に関するアンケート調査を行った。アンケートの内容は、施設を入院した全膵疾患、急性膵炎、慢性膵炎の患者数とその成因別患者数などとした。また膵炎患者の年齢や身長、体重、飲酒量や飲酒の様態、喫煙歴、合併症、膵炎の既往や血液データなどを調査した。さらに飲酒と膵炎の関連を明らかにするため、症例対照研究を実施した。症例は本研究への協力に同意いただいた施設を平成19年4月1日から平成20年3月31日までの1年間に入院した急性および慢性膵炎患者とした。対照は症例1例に対し、同じ病院を受診した患者から性、年齢(±5歳)、初診時年月日(±1年)を合わせて無作為に抽出した。各症例について年齢や身長、体重、飲酒量や飲酒の様態、喫煙歴、糖尿病、高血圧などの合併症などについて検討した。統計解析はFisher's probability test及びStudent's t testによって行った。またロジスティック回帰分析を用いて、オッズ比と95%信



頼区間を算出し、各要因と膵炎の関連の強さの指標とした。

(倫理面への配慮)

膵疾患に関するアンケート調査では、全体の数や総量、平均値のみの取り扱いとし、個人情報としては取り扱わない。個人調査票については、氏名やイニシャルを用いず、その特定は番号化した。発表する数値は解析後のデータとし、個人のデータは開示しない。また本研究は東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認(承認番号: 2008-175)を得て実施した。

## C. 研究結果

### 1. 膵疾患に関するアンケート調査

入院膵疾患患者 2,111 例中、男性は 1,307 例 (61.9%)、女性は 804 例 (38.1%) であった(表 1)。入院膵疾患患者うち急性膵炎は 468 例 (22.2%)、慢性膵炎は 402 例 (19.0%) であった。急性膵炎、慢性膵炎とも男性の占める割合が高いが、2006 年度の調査と比較すると急性膵炎、慢性膵炎とも女性の占める比率が増加傾向であった。急性膵炎の成因としては、アルコール性と胆石性がそれぞれ 33%、28% であった(表 2)。男性ではアルコールが全体の 45% を占め、最も主要な成因であった。一方、女性では胆石性が 43% を占めた。成因別の男女比では、アルコール性急性膵炎では 7 対 1 であり、2003 年の難治性膵疾患克服研究事業の全国疫学調査の 11 対 1 と比較すると、女性の割合が増加していた。慢性膵炎の成因は、アルコール性が 63% と最も多く、特に男性では 72% と高率であった(表 3)。成因別の男女比は、特発性やその他の慢性膵炎では 1.4-1.8 対 1 とやや男性に多かった。アルコール性慢性膵炎における男女比は 11 対 1 と男性に多かったが、2003 年や 2006 年の調査結果と比較した場合、女性の割合が増加していた。急性膵炎患者の年齢分布は、急性膵炎全体では 40 歳代から 70 歳代が多く、平均年齢は 55.1 ± 18.6 歳(平均値 ± 標準偏差)であった(図 1)。一方アルコール性急性膵炎では 30 歳代から 50 歳代が最も多く、平均年齢は 48.4 ± 13.2 歳でした。

非アルコール性急性膵炎患者の平均年齢は 60.4 ± 20.1 歳であり、アルコール性の急性膵炎患者が平均で約 12 歳若年であった。慢性膵炎ではほぼ全年代においてアルコール性が過半数を占め、慢性膵炎全体の平均年齢は 56.4 ± 14.1 歳であった(図 2)。アルコール性慢性膵炎患者の平均年齢は 54.5 ± 12.8 歳で、非アルコール性慢性膵炎患者の平均 61.1 ± 16.6 歳に比べ、アルコール性の慢性膵炎患者が約 6 歳若年であった。

年齢や性別以外の項目では、喫煙率は急性膵炎、慢性膵炎ともにアルコール性で高く、どちらも約 80% であった(表 4, 5)。アルコール性急性膵炎患者では、膵炎の既往や入院回数が高頻度であり、また血液検査ではコレステロール値、中性脂肪が高値であった。アルコール性慢性膵炎患者でも膵炎の既往が高頻度であり、血液検査では血中総蛋白が低値であった。また膵癌の家族歴が非アルコール性慢性膵炎患者で高率であった。

### 2. 症例対照研究

症例は急性膵炎 130 例、慢性膵炎 98 例とそれぞれの対照例について解析を行った。急性膵炎患者の解析では、エタノール換算で 1 日平均 40-79g 飲酒した者のオッズ比は 3.79 (95%信頼区間: 1.44-10.00)、80g 以上飲酒した者のオッズ比は 5.66 (95%信頼区間: 1.99-16.06) と有意に急性膵炎のリスクが上昇していた(表 6)。高脂血症を有する者のオッズ比は 1.91 と上昇していたが、統計学的に有意ではなかった。また喫煙と急性膵炎との間に有意な差は認めなかった。慢性膵炎患者の解析では 1 日平均 40-79g 飲酒した者のオッズ比は 4.65 (95%信頼区間: 1.65-13.07)、80g 以上飲酒した者のオッズ比は 6.79 (95%信頼区間: 2.24-20.60) と有意に慢性膵炎のリスクが上昇していた(表 7)。糖尿病を有する者のオッズ比は 2.18 と上昇していたが、統計学的に有意ではなかった。また喫煙と慢性膵炎との間に有意な差は認めなかった。

## D. 考察

本研究は、全国の消化器病学会の認定施設とそ

の関連施設の協力を得て、膵炎症例を登録し、飲酒の側面から急性膵炎および慢性膵炎の病態やその特徴、および関連性を明らかにしようとする試みである。

回答のあった 60 施設に入院した膵疾患患者 2,111 例中、急性膵炎は 22%、慢性膵炎は 19%であった。急性膵炎、慢性膵炎とも男性の占める割合がそれぞれ 1.9 倍、4.0 倍と高いが、2006 年度調査と比較すると急性膵炎、慢性膵炎とも女性の占める比率が増加傾向であった。成因別にみると、アルコール性が急性膵炎では 34%、慢性膵炎では 64%と主要な成因であった。2003 年の難治性膵疾患克服研究事業の全国疫学調査では、アルコール性が急性膵炎で 37%、慢性膵炎で 68%であったが、これと比較しほぼ横ばいかやや減少していた。成因別の男女比では、アルコール性急性膵炎では 7 対 1 であり、2003 年の全国疫学調査の 11 対 1 と比較すると、女性の割合が増加していた。慢性膵炎においても、アルコール性慢性膵炎では 11 対 1 と男性が多かったが、2003 年度調査の 14 対 1 と比較すると、女性の割合が増加していた。急性膵炎患者の年齢分布は、アルコール性急性膵炎患者の平均年齢は 48 歳であり、非アルコール性急性膵炎患者の平均 60 歳に比べ、約 12 歳若年であった。またアルコール性慢性膵炎患者でも平均 55 歳であるのに対し、非アルコール性慢性膵炎患者では平均 61 歳と、アルコール性の慢性膵炎患者が約 6 歳若年であった。アルコール性急性膵炎および慢性膵炎患者では、膵炎の既往が高率であり、アルコール性では膵炎の再発を繰り返すことが多いと考えられた。一方、非アルコール性慢性膵炎患者において膵癌の家族歴が 8%と高率であり、慢性膵炎で特に非アルコール性では膵癌合併も念頭においた十分な経過観察が必要と思われる。

症例対照研究ではアルコール摂取が急性膵炎および慢性膵炎のリスクを上昇させることが、定量的に示された。急性膵炎では 40-79g 飲酒した者のオッズ比は 3.79、80g 以上飲酒した者のオッズ比は 5.66 と有意に急性膵炎のリスクが上昇し

ていた。慢性膵炎患者でも 40-79g 飲酒した者のオッズ比は 4.65、80g 以上飲酒した者のオッズ比は 6.79 と有意に慢性膵炎リスクが上昇していた。高脂血症を有する者の急性膵炎リスクのオッズ比は 1.91 と上昇していたが、統計学的に有意ではなかった。また喫煙と膵炎との間に有意な差は認めなかった。以上より飲酒は急性膵炎および慢性膵炎の強いリスクファクターであると考えられた。しかし実際に膵炎を発症するのは大酒家の数%とする報告もあり、遺伝子多型など体質的な違いがその発症に関与している可能性も推測されている。また最近では慢性膵炎に対して保護的に作用する遺伝子多型も報告されており、遺伝的な要因も含めた総合的な解析により膵炎リスクを評価することが今後必要になるかもしれない。

## E. 結論

アルコールは急性膵炎および慢性膵炎の主要な成因であり、特に男性において最も主要な要因となっている。今回の調査では、アルコール性急性膵炎および慢性膵炎において女性はいまだ少数であるが、徐々に増加傾向であることが示唆された。また飲酒が急性膵炎および慢性膵炎のリスクを上昇させることが定量的に示された。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Tooru Shimosegawa, Kiyoshi Kume and Atsushi Masamune SPINK1, ADH2, and ALDH2 gene variants and alcoholic chronic pancreatitis in Japan  
Journal of Gastroenterology and hepatology  
23(2008) Suppl. 1: S82-S86

下瀬川 徹 桑 潔 正宗 淳

膵炎は生活習慣病か？ 遺伝病か？

成人病と生活習慣病38巻10号 2008 1192-1195



正宗 淳 下瀬川 徹

アルコールと膵炎-酒を飲みすぎると膵炎なるか？

医学のあゆみ Vol1111No9 2007 661-666

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

#### I. 謝辞

アルコール性膵炎全国調査にご協力頂きました先生方に深謝致します。ご回答いただいた病院名を記します。

愛媛大学内科学第三、八戸市立市民病院消化器科、東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科、菊川市立総合病院内科、札幌医科大学附属病院第一内科、横須賀共済病院消化器内科、慶應義塾大学消化器内科、藤岡市国民健康保険鬼石病院外科、北海道消化器科病院内科、奈良県立医科大学附属病院消化器内分泌代謝内科、弘前大学消化器内科、金沢医科大学消化器機能治療学、千曲中央病院内科、東邦大学医療センター大橋病院、大阪大学医学部附属病院消化器内科、静岡徳洲会病院消化器内科、

愛生会山科病院内科、岩手医科大学消化器・肝臓内科、NTT 東日本関東病院消化器内科、日本大学板橋病院消化器肝臓内科、石巻市立病院消化器科、福島県立医科大学第二内科、小野市民病院内科、昭和大学藤が丘病院消化器内科、広島赤十字・原爆病院消化器科、赤磐医師会病院内科、東京厚生年金病院消化器科、新津医療センター病院消化器内科、川崎幸病院消化器内科、京都府立医科大学消化器内科、国吉病院消化器内科、公立八女総合病院内科、前橋赤十字病院消化器内科、中頭病院消化器内科、福岡赤十字病院肝臓内科、山形大学消化器病態制御内科学講座、小郡第一総合病院内科、名古屋大学消化器内科、鳥取大学機能病態内科学、市立横手病院消化器科、仙台医療センター消化器科、浅草病院外科、宮城社会保険病院、取手協同病院内科、東戸塚記念病院内科、関西医科大学附属枚方病院消化器肝臓内科、北海道がんセンター消化器科、東北厚生年金病院消化器内科、国立病院機構東京病院消化器内科、王子総合病院消化器科、四天王寺病院外科、永寿総合病院消化器科、大阪社会医療センター内科、順天堂大学消化器内科、産業医科大学消化器・代謝内科、東京医大霞ヶ浦病院消化器内科、東北大学消化器内科、東邦大学医療センター大森病院消化器内科、岐阜大学第1内科

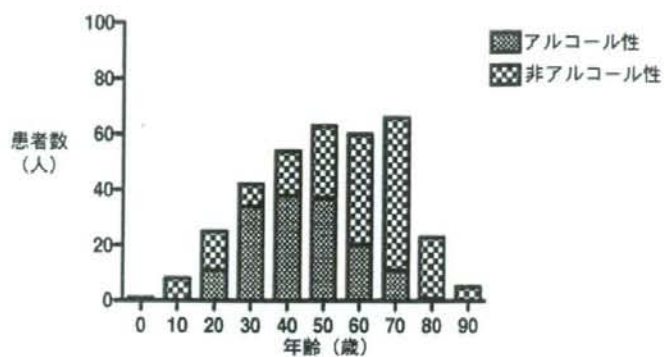


図1 急性膵炎の成因別年齢分布

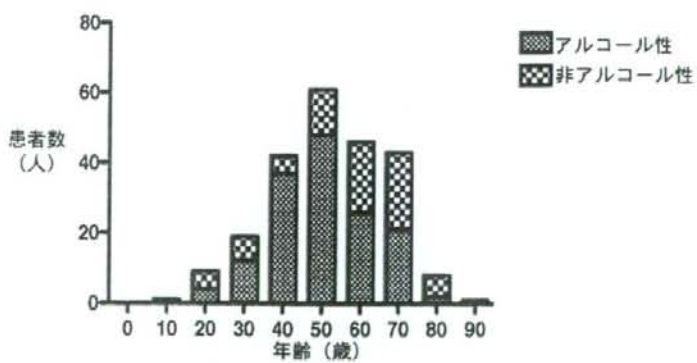


図2 慢性膵炎の成因別年齢分布



表 1 入院膵疾患患者に占める急性および慢性膵炎患者の比率

	2007年度調査				2006年度調査			
	男性	女性	男女比	合計	男性	女性	男女比	合計
入院膵疾患患者総数	1,307	804	1.6 : 1	2,111	1,155	595	1.9 : 1	1,750
急性膵炎患者 (膵疾患に占める割合)	305 (23.3%)	163 (20.3%)	1.9 : 1	468 (22.2%)	290 (25.1%)	122 (20.5%)	2.4 : 1	412 (24.0%)
慢性膵炎患者 (膵疾患に占める割合)	322 (24.6%)	80 (10.0%)	4.0 : 1	402 (19.0%)	247 (21.4%)	43 (7.2%)	5.7 : 1	290 (17.0%)

表 2 急性膵炎の成因別男女比

成因	2007年度調査				2006年度調査				2003年全国調査			
	男性	女性	男女比	計	男性	女性	男女比	計	男性	女性	男女比	計
アルコール	216 (45.1%)	29 (11.8%)	7.4 : 1	245 (33.8%)	39 (5%)	11 (5%)	8.0 : 1	31 (1%)	50 (1%)	9 (9%)	11.3 : 1	37 (3%)
胆石	101 (21.1%)	107 (43.7%)	0.9 : 1	208 (28.7%)	26 (2%)	44 (5%)	1.4 : 1	31 (7%)	17 (7%)	37 (5%)	1.0 : 1	23 (8%)
高脂血症	7 (1.5%)	5 (2.0%)	1.4 : 1	12 (1.7%)	3 (1%)	1 (6%)	4.3 : 1	2 (6%)	1 (7%)	0 (2%)	21 : 1	1 (2%)
その他	155 (32.4%)	104 (42.4%)	1.5 : 1	259 (35.8%)	31 (2%)	42 (3%)	1.7 : 1	34 (5%)	30 (5%)	53 (2%)	1.2 : 1	37 (7%)
合計	479 (100%)	245 (100%)	2.0 : 1	724 (100%)	100%	100%	2.3 : 1	100%	100%	100%	2.2 : 1	100%

( ) 内は各成因の比率 (%) を示す

表 3 慢性膵炎の成因別男女比

成因	2007年度調査				2006年度調査				2003年全国調査			
	男性	女性	男女比	計	男性	女性	男女比	計	男性	女性	男女比	計
アルコール	310 (72.8%)	28 (26.9%)	11.1 : 1	338 (63.8%)	(70.3%) (25.0%)	1 (62.4%)	14.8 :	(76.6%) (25.4%)	13.9 : 1	(67.5%)		
特異性	83 (19.5%)	58 (55.8%)	1.4 : 1	141 (26.6%)	(15.4%) (42.6%)	1.9 : 1 (19.6%)		(14.1%) (50.3%)	1.3 : 1	(20.6%)		
家族性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	--	0 (0.0%)	(0.8%) (0.0%)	-- (0.7%)		-- --	--	--		
その他	33 (7.7%)	18 (17.3%)	1.8 : 1	51 (9.6%)	(13.4%) (32.4%)	2.2 : 1 (16.5%)		(9.3%) (24.3%)	1.8 : 1	(11.9%)		
合計	426 (100%)	104 (100%)	4.1 : 1	530 (100%)	(100%) (100%)	5.3 : 1 (100%)		(100%) (100%)	4.6 : 1	(100%)		

( ) 内は各成因の比率 (%) を示す

表 4 急性膵炎患者の臨床データ：アルコール性と非アルコール性の比較

	アルコール性 (%)	非アルコール性 (%)	p値
年齢 (歳)*	48.4 ± 13.2	60.4 ± 20.1	<0.001
性別 (男 : 女)*	134 : 20	102 : 88	<0.001
膵炎の家族歴	1/122 (0.8)	2/147 (1.4)	>0.999
膵痛の家族歴	1/121 (0.8)	1/148 (0.7)	>0.999
喫煙*	103/127 (81.1)	41/142 (28.9)	<0.001
糖尿病	27/147 (18.4)	40/177 (22.6)	0.408
高血圧*	28/147 (19.0)	56/177 (31.6)	0.011
高脂血症	21/141 (14.9)	26/166 (15.7)	0.875
膵炎の既往*	47/150 (31.3)	21/180 (11.7)	<0.001
膵炎による入院の回数*	0.5 ± 1.1	0.2 ± 0.9	0.009
最初の膵炎発症時の年齢*	47.0 ± 13.7	59.7 ± 20.5	<0.001
BMI	22.1 ± 3.2	22.9 ± 4.0	0.060
総蛋白	6.8 ± 0.9	6.9 ± 0.8	0.453
アルブミン	3.9 ± 0.7	3.8 ± 0.6	0.158
血糖	141.2 ± 76.5	135.8 ± 67.3	0.494
HbA1C	6.1 ± 2.2	6.0 ± 1.6	0.864
総コレステロール*	190.4 ± 66.3	175.0 ± 57.4	0.041
HDLコレステロール	50.8 ± 26.8	43.4 ± 18.1	0.077
中性脂肪*	239.2 ± 388.9	132.7 ± 240.0	0.008

\*: p<0.05

表 5 慢性膵炎患者の臨床データ：アルコール性と非アルコール性の比較

	アルコール性 (%)	非アルコール性 (%)	p値
年齢 (歳)*	54.5 ± 12.8	61.1 ± 16.6	<0.001
性別 (男 : 女)*	141 : 12	47 : 31	<0.001
膵炎の家族歴	1/129 (0.8)	3/66 (4.5)	0.113
膵癌の家族歴*	2/130 (1.5)	5/65 (7.7)	0.042
喫煙*	112/137 (81.8)	32/64 (50.0)	<0.001
糖尿病	56/152 (36.8)	19/75 (25.3)	0.099
高血圧	35/148 (23.6)	18/73 (24.7)	0.868
高脂血症	27/145 (18.6)	8/71 (11.3)	0.237
膵炎の既往*	98/147 (66.7)	32/69 (46.4)	0.007
膵炎による入院の回数	1.7 ± 2.2	1.4 ± 3.8	0.545
最初の膵炎発症時の年齢*	50.2 ± 13.3	58.5 ± 18.6	<0.001
BMI	20.5 ± 3.0	21.3 ± 3.5	0.065
総蛋白*	6.9 ± 0.7	7.1 ± 0.8	0.026
アルブミン	3.8 ± 0.7	3.9 ± 0.5	0.276
血糖	140.0 ± 77.3	122.8 ± 53.4	0.097
HbA1C	6.6 ± 1.8	6.1 ± 1.1	0.104
総コレステロール	176.4 ± 54.0	179.7 ± 53.5	0.682
HDLコレステロール	54.0 ± 27.8	47.7 ± 18.0	0.198
中性脂肪	184.1 ± 291.5	123.6 ± 82.4	0.114

\*: p&lt;0.05

表 6 急性膵炎と飲酒および合併症との関連

		症例		対照		オッズ比 (95%信頼区間)	
		n	(%)	n	(%)		
飲酒	なし	45	(39.5)	66	(55.9)	1.00	
	あり						
	40-79g	22	(19.3)	29	(24.6)	1.29	0.57-2.93
	80g以上	21	(18.4)	15	(12.7)	3.79*	1.44-10.00
喫煙	なし	26	(22.8)	8	(6.8)	5.66*	1.99-16.06
	あり						
糖尿病	なし	61	(52.6)	60	(53.1)	1.00	
	あり	55	(47.4)	53	(46.9)	0.54	0.26-1.14
高血圧	なし	100	(80.7)	103	(80.5)	1.00	
	あり	24	(19.3)	25	(19.5)	0.88	0.40-1.92
高脂血症	なし	98	(79.7)	95	(76.0)	1.00	
	あり	25	(20.3)	30	(24.0)	0.78	0.35-1.71
膵炎	なし	102	(84.3)	111	(90.2)	1.00	
	あり	19	(15.7)	12	(9.8)	1.91	0.74-4.96

\*: p&lt;0.05

表 7 慢性肝炎と飲酒および合併症との関連

	症例		対照		オッズ比	95%信頼区間
	n	(%)	n	(%)		
飲酒 なし	18	(20.7)	35	(39.3)	1.00	
あり 40g未満	11	(12.6)	31	(34.8)	0.71	0.26-1.90
40-79g	27	(31.0)	15	(16.9)	4.65*	1.65-13.07
80g以上	31	(35.6)	8	(9.0)	6.79*	2.24-20.60
喫煙 なし	30	(32.3)	36	(41.9)	1.00	
あり	63	(67.7)	50	(58.1)	0.64	0.28-1.48
糖尿病 なし	59	(62.1)	79	(82.3)	1.00	
あり	36	(37.9)	17	(17.7)	2.18	0.98-4.85
高血圧 なし	70	(74.5)	77	(80.2)	1.00	
あり	24	(25.5)	19	(19.8)	1.41	0.59-3.38
高脂血症 なし	77	(82.8)	80	(85.1)	1.00	
あり	16	(17.2)	14	(14.9)	0.98	0.38-2.57

\*: p<0.05