

厚生労働科学研究費補助金(わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題とその対策に関する総合的研究事業)

分担研究報告書

アルコール性肝障害における生活習慣病・性差の関与

東京女子医科大学消化器内科教授 橋本悦子

研究要旨；非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) はメタボリックシンドロームの臓器病変であるが、同様な脂肪性肝障害であるアルコール性肝障害 (ALD) における肥満・生活習慣病が病態に及ぼす影響は明らかでない。ALD の病態に性差は大きく関与し、女性ではより重症化する。生活習慣病・NAFLD にも性差があり、我々は若年女性の NAFLD では精神疾患合併が最重要危険因子であることを報告した。最近女性飲酒者が急増している我が国で、ALD における生活習慣病の病態に及ぼす影響・性差との関連を解明することは急務であり、これを検討目的とした。【方法】当科で診療病理学的に診断された肝細胞癌非合併 ALD 266 例に関し、性・肝病態の重症度[肝硬変(LC)の有無]別に分類し、肥満・生活習慣病 [糖尿病(DM)、高血圧(HTN)、高脂血症(HL)]・精神疾患との関連を中心に検討した。【結果】<性差>男性 224 例 /女性 42 例、年齢中央値 55 歳/45 歳、積算飲酒量 1.0 t / 0.7t、BMI 22.3 kg/m<sup>2</sup> /20.8 kg/m<sup>2</sup>、合併頻度；肥満 男性 26%/女性 12%、DM 34%/14%、HTN23% /10%、HL23%/39%、精神疾患 12%/ 43%、LC62%/40%。多変量解析では、BMI,DM 頻度、精神疾患頻度に性差を認めた。<重症度>非 LC110 例、LC156 例。多変量解析では、男性では HL なし、DM あり、高積算飲酒量が肝機能検査以外で有意な LC 予測因子であり、女性では肝機能検査値以外に有意な LC 予測因子はなかった。男性 LC 例は非 LC 例より肥満の頻度が低く (非 LC 34%, LC 20%, p=0.023)、女性 LC 例と非 LC 例は DM 頻度がほぼ等しく、女性 LC 例の 47%が精神疾患を合併した。【結論】精神疾患は女性 ALD の最も主要な原因であった。ALD では生活習慣病は肝病態進展に大きな影響を与えなかった。

A. 研究目的

アルコール性肝障害 (ALD) には性差があることは以前から広く知られており、女性では男性より少ない飲酒量・飲酒期間で病態が進行すると報告されている。かつての日本では女性飲酒者が非常に少なかったが、近年若年層では単純飲酒者人口は女性が男性より多数であり、これに伴い、若年の女性問題飲酒者の増加など、新たな問題が生じている。

一方、我が国では肥満・糖尿病などの生活習慣病の急増に伴い生活習慣病の肝病変である非アルコール性脂肪性肝疾患

(NAFLD) が増加している。日本人の約 10-30%が NAFLD を合併していると考えられる現状では、NAFLD が多くの ALD に合併しその病態を修飾していると推測される。生活習慣病・NAFLD に性差があることは明らかにされており、また、我々は若年女性において精神疾患合併が NAFLD の最も主要な原因であることを報告した。しかし、ALD の肝病態に対する生活習慣病の影響を性差との関連を含め検討した報告はない。そこで、ALD における生活習慣病の影響と性差の関連を明らかにすることを研究目的とした。

## B. 研究方法

1988年から2010年に当科に入院し、HBs抗原陰性、HCV抗体陰性、自己免疫性肝疾患など既知の疾患が否定され臨床病理学的にALDと診断された484中、肝細胞癌を合併しない266例を対象とし、性・肝硬変の有無で分類し、横断的検討を行った。検討項目は、年齢、body mass index(BMI)、臨床検査値、肝硬変・生活習慣病(高血圧・糖尿病・脂質異常症)・肥満(BMI>25kg/m<sup>2</sup>)・精神疾患の各合併率である。数値はMann-Whitney U検定、比率はカイ2乗検定、多変量解析は二項logistic回帰分析にて解析し、p値が0.05未満を有意差ありとした。

(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。全症例に関するデータは症例番号のみで管理され個人を特定する情報は収集していない。解析用データファイルはアクセスにパスワードを設け、管理責任者を決めて管理した。

## C. 研究結果

### 1) 性差

男女別症例背景・臨床検査値を表1に示す。年齢は男性中央値55歳(27-81)歳に対し女性45歳(28-75)歳と女性が若く、積算飲酒量は男性1.0tに対し女性0.7tと女性で少なかった。合併症の頻度では、糖尿病と高血圧、肝硬変合併が男性で多く、高脂血症と精神疾患が女性で多かった。多変量解析では、BMI、糖尿病合併、精神疾患合併に性差を認めた(表2)。

### 2) 肝病態重症度別

肝病態重症度別症例背景・臨床検査値を男女別に示す(表3)。男性肝硬変例は非肝硬変例に比し高齢で積算飲酒量が多く、

肥満と高脂血症が低頻度、アルブミン、AST、ALT、γGTP、血小板数、プロトロンビン時間(PT%)が低値、総ビリルビンが高値であった。女性肝硬変例は非肝硬変例に比しアルブミン、血小板数、PT%が低く、総ビリルビンが高い以外に差がなかった。多変量解析では、男性で血小板数、ALT、PT%が有意な肝硬変予測因子で、これら肝機能検査値を除外し解析すると、HLなし、DMあり、高積算飲酒量が有意な肝硬変予測因子であった(表4)。女性では肝機能検査値以外に有意な因子はなかった。

## D. 考察

本班研究における昨年度までの我々の検討として、1) アルコール性肝障害における肝細胞癌合併と生活習慣病の関与、2) 全国アンケート調査による肝細胞癌の基礎病変としてのアルコール性、非アルコール性脂肪性肝疾患、原因不明群の位置付けに関し検討してきた。平成22年度は、近年のNAFLDの急増をうけたALD病態のNAFLDによる修飾の実態を明らかにすることを目的とした。NAFLDとALDの病像は類似しており、両者とも特異的な診断マーカーがなく、ALDにおけるNAFLDの影響の評価は困難である。そこで、NAFLDの基盤となる生活習慣病の関与をALDにおいて検討することでNAFLDの影響を推測し、さらにALD、NAFLD両者の病態と密接に関与する性差との関連を明らかにすることを試みた。

疫学的研究にて、ALDは1日エタノール換算飲酒量が女性は1日20g、男性は1日30gで起こりうる事が報告されている。今回の我々の検討対象は1日70g以上で5年以上という我が国のALDの定義を満たし、急性アルコール性肝炎の加療

あるいはアルコール性肝硬変の合併症に対する加療を目的とした入院患者が主体であり、比較的大量飲酒者の集団である。

性差に関して、多変量解析ではBMI、糖尿病の頻度、精神疾患合併頻度に性差を認め、前2者は男性で、後者は女性で高かった。我が国では、肥満と糖尿病はその頻度・重症度とも男女差を認めることが明らかであり、前2者はこのような我が国の傾向を反映しているものと推測され、従って、精神疾患合併が最も重要なALD合併症の性差と考えられる。今回の我々の検討では女性での男性より少ない積算飲酒量でのALD発症を明らかにするには至らなかった。しかし、肝硬変合併例では男女の積算飲酒量の差がより明らかになる（男性1.1tに対し女性0.7tで $p=0.04$ ）。女性のALD自体がかなり少数であり、今後多数例での詳細な検討を要する。精神疾患に関しては、女性アルコール性肝硬変患者の半数近くで合併している。この事実を認識し治療に組み込むことが、臨床現場では必須であると考ええる。

肝病態の重症度と肥満・生活習慣病との関連では、肝逸脱酵素低値や肝予備能反映値低値が肝硬変合併の有意予測因子となったが、他の肝疾患において認める傾向と同様であった。これら検査値を除いた多変量解析では、男性で高脂血症非

合併、糖尿病合併、高積算飲酒量が肝硬変合併の有意因子となった。肝硬変での肝合成能低下を、糖尿病合併は肝硬変での潜在的耐糖能低下を、それぞれ反映しているものと推測される。年齢は単変量解析では有意因子であったが、多変量解析では高積算飲酒量と相関し有意因子とならなかったと考える。従って、高積算飲酒量が男性アルコール性肝硬変の最

も主要な危険因子と考える。今まで報告されてきた酒種や飲酒パターンと肝病態の進行に関しては今回は未検討であり、今後の課題としたい。

肥満によるALDリスクの増大、ALD重症度への関与、すなわち、肥満合併者では合併者に比し少ない飲酒量でALDあるいはアルコール性肝硬変を発症するとの報告が複数ある。しかし、今回我々の肝硬変患者を飲酒量別に肥満の頻度を比較すると、飲酒量と肥満の頻度に関連を認めなかった（図1）。従って、今回の検討では肥満はALDの重症度に影響を与えていなかった。一方、痩せ（ $BMI < 18.5 \text{ kg/mm}^2$ ）に関して、ALDでは男女とも一般住民の約3倍と高頻度であったが、肝硬変合併の有無で差はなかった（未発表内容）。栄養不良とALD発症の関与は広く知られており、この結果はそれを反映するものと考ええる。具体的にどのような栄養素や食習慣がALD発症や肝病態進展に関与するかは、今後患者へのアンケート調査や個別指導などにより、更に詳細に検討していきたい。

## E. 結論

精神疾患は女性ALDの最も主要な原因であった。ALDでは生活習慣病は肝病態進展に大きな影響を与えなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Tokushige K, Hashimoto E, Tanai M, et al. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease and chronic liver disease of unknown etiology: Report of the Nationwide Survey. *Journal of Gastroenterology*. 2011; in press.

2. 学会発表

谷合麻紀子, 堀江義則, 橋本悦子.

非 B 非 C 型肝炎の現状と問題点 全国調査

から見た非 B 非 C 型肝炎の実態

肝臓 51; Suppl.2, A521, 2010

谷合麻紀子, 橋本悦子, 児玉和久 他

アルコール性肝障害の性差からみた病態の

特徴 —生活習慣病との関連を中心に—

日本性差医学・医療学会第 4 回学術集会

抄録集. 2011

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

< 図表 >

表 1 対象例の男女別症例背景・検査値・合併症頻度

	症例		P 値
	男性 n=224	女性 n=42	
年齢 (years)	55	45	0.002
積算飲酒量(ton/body)	1	0.8	0.033
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.3	20.8	0.001
肥満 (%)	26	12	ns
糖尿病 (%)	34	14	0.012
高血圧 (%)	23	10	0.049
高脂血症 (%)	23	39	0.003
精神疾患合併 (%)	12	43	<0.001
アルブミン (g/dl)	3.6	3.6	ns
総ビリルビン (mg/dl)	1	1	ns
AST (IU/l)	54	58	ns
ALT (IU/l)	37	32	ns
γGTP (IU/l)	149	224	ns
血小板数 (x10,000/μl)	13.6	20	0.002
プロトロンビン時間 (%)	79.1	83.8	ns
肝硬変 (%)	62	40	0.012

表 2 対象例の性差に関する多変量解析

	P 値	オッズ比	95%信頼区間
body mass index	<0.002	0.14	1.05-1.31
精神疾患	0.005	4.96	0.05-0.38
糖尿病	0.005	1.17	1.05-1.13

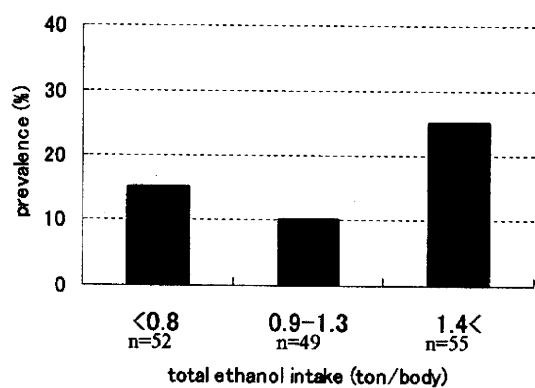
表3 対象例の男女における肝硬変の有無別症例背景・検査値・合併症頻度

	男性			女性		
	肝硬変-	肝硬変+	P 値	肝硬変-	肝硬変+	P 値
	n=85	n=139		n=25	n=17	
年齢 (years)	52	57	0.005	42	46	ns
積算飲酒量(ton/body)	0.7	1.1	<0.001	0.8	0.73	ns
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.7	22.2	ns	20.4	21.6	ns
痩せ (%)	9.1	9.8	ns	29.3	26.3	ns
肥満 (%)	34	20	0.023	13	12	ns
糖尿病 (%)	29	38	ns	12	12	ns
高血圧 (%)	25	22	ns	8	12	ns
高脂血症 (%)	43	11	<0.001	50	24	ns
精神疾患合併 (%)	9	13	ns	33	47	ns
アルブミン (g/dl)	4	3.3	<0.001	4	3.1	0.002
総ビリルビン (mg/dl)	0.9	1.1	0.008	0.9	1.5	0.036
AST (IU/l)	61	51	0.047	58	58	ns
ALT (IU/l)	83	32	<0.001	43	28	ns
γ GTP (IU/l)	196	126	0.02	261	159	ns
血小板数 (x10,000/μl)	21	11	<0.001	21	11.7	<0.001
プロトロンビン時間 (%)	96.6	70	<0.001	90	59	<0.001

表4 男性での肝硬変予測因子に関する多変量解析 (検査値を除いて解析)

	P 値	オッズ比	95%信頼区間
高脂血症	0.001	0.23	0.10-0.53
糖尿病	0.003	3.19	1.50-6.78
積算飲酒量	0.044	1.84	1.02-3.33

図1 肝硬変患者の積算飲酒量別肥満の頻度



「わが国における飲酒の実態把握およびアルコールに関連する  
生活習慣病とその対策に関する総合的研究」班  
平成 22 年度 研究報告書

アルコール性膵障害の実態調査

下瀬川 徹 東北大学大学院消化器病態学・教授  
正宗 淳 東北大学大学院消化器病態学・助教  
衆 潔 東北大学大学院消化器病態学・非常勤講師

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、受療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ならびに膵炎発症の危険因子についての症例対照研究を行った。平成 21 年度の 1 年間に、回答のあった施設を受療した膵炎患者 1,734 人中、急性膵炎は 1,159 人 (66.8%)、慢性膵炎は 575 人 (33.2%) であった。成因別ではアルコール性が急性膵炎の 30.5%、慢性膵炎の 59.8% を占め、主要な成因であった。症例対照研究では膵炎群 968 例と対照群 1005 例を比較検討した。その結果、急性膵炎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が 1.7、80g 以上飲酒した者のオッズ比が 3.4 と、飲酒により有意に急性膵炎のリスクが上昇した。慢性膵炎においても 40-79g 飲酒した者のオッズ比が 4.2、80g 以上飲酒した者のオッズ比が 12.0 と有意に慢性膵炎リスクが上昇した。アルコール性急性膵炎患者の平均発症年齢は、喫煙者が非喫煙者に比べ 6.9 歳若く、アルコール性慢性膵炎患者でも喫煙者のほうが 5.0 歳若年であった。喫煙がアルコール性膵炎の発症や進行を促進する可能性が考えられた。

A. 研究目的

急性膵炎は膵臓の急性炎症性疾患である。その多くは浮腫性膵炎で絶飲食と輸液などで軽快する。しかし、急性膵炎の約 21.6%<sup>1)</sup> は重症化して膵壊死、ショック、腎不全、呼吸不全などを併発し、致死率は 8.0% にのぼる。一方、慢性膵炎は、膵臓の内部に進行性・非可逆性の不規則な線維化、細胞

浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性炎症性変化が生じ、腺房細胞やランゲルハンス島の脱落に伴う膵の外分泌および内分泌機能低下を引き起こす疾患である。悪性新生物の合併率も高く、平均寿命は一般より短い。

急性膵炎、慢性膵炎ともにアルコールが成因として重要であるが、飲酒習慣の側面

から膵炎との関連を検討した研究は少ない。本研究は、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ため、わが国におけるアルコール性膵炎の実態を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

日本消化器病学会認定ならびに同関連施設（合計約 1300 施設）に対して、アンケート調査ならびに膵炎発症の危険因子についての症例対照研究を行った。アンケート調査は、1) 平成 21 年 4 月 1 日から平成 22 年 3 月 31 日までの 1 年間に受療した急性および慢性膵炎の成因別患者数（資料 別紙 1）、2) 平成 18 年 4 月 1 日から平成 22 年 3 月 31 日までの 4 年間に当該施設を受療した急性膵炎および慢性膵炎患者の、飲酒習慣、喫煙などの生活歴、合併症、膵炎の既往や膵炎治療後の再発の有無など（資料 別紙 2）、3) 症例対照研究として、同じ病院を受診した患者の中から性、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対照の飲酒習慣や生活歴など（資料 別紙 3）について行った。各症例および対照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。結果は平均 ± 標準偏差で示し、喫煙に関する統計解析は 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かった。個人調査票については、氏名やイニシャルを用いず、連結不可能匿名化とした。本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認（受付番号：2009-404、2010-363）のもと行った。

## C. 研究結果

全国の 114 施設より回答があった。平成 21 年度の 1 年間に回答のあった施設を受療した膵炎患者 1,734 人中、男性は 1,214 人（70.0%）、女性は 520 人（30.0%）、急性膵炎は 1,159 人（66.8%）、慢性膵炎は 575 人（33.2%）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 30.5%、33.2%であった（表 1）。男性ではアルコール性が全体の 42.1%を占め、最も主要な成因であった。一方、女性では胆石性が 44.5%を占め、アルコール性は 9.9%であった。これらの結果は、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が全国の内科（消化器科を含む）と外科（消化器外科を含む）、救急科を標榜する診療科 13,758 科より層化無作為抽出法により行った、2007 年 1 年間に急性膵炎で受療した急性膵炎患者についての全国調査<sup>1)</sup>における結果と概ね合致していた。すなわち、2007 年患者についての全国調査では、アルコール性が 31.4%、胆石性が 24.4%であり、男性ではアルコール性が 42.7%であったのに対し女性では 9.1%であった。一方、慢性膵炎の成因は、アルコ

ール性が 59.8%と最も多く、男性では 66.5%、女性では 29.8%を占めていた（表 2）。この結果も、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の 2007 年全国調査<sup>2)</sup>におけるアルコール性慢性膵炎の頻度が、男性 73.1%、女性 27.4%であったものと概ね一致していた。アルコール性慢性膵炎における男女比は 10.1 対 1 と圧倒的に男性に多いが、平成 20 年度患者を対象とした前回調査<sup>3)</sup>の 13.3 対 1 に比べると女性の比率が増加していた。

次に、急性膵炎 571 例、慢性膵炎 397 例とそれぞれの対照群 586 例と 419 例を比較し症例対照研究を行った。急性膵炎患者においては、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 1.7 (95%信頼区間：1.2-2.5)、80g 以上飲酒した者のオッズ比は 3.4 (95%信頼区間：2.3-5.1) と有意に急性膵炎のリスクが上昇していた（表 3）。また高脂血症を有する者のオッズ比は 1.8 (95%信頼区間：1.3-2.5) と有意に上昇していた。高血圧と急性膵炎との間に有意な結果は得られなかった。慢性膵炎患者では、1 日平均 40-79g 飲酒した者のオッズ比は 4.2 (95%信頼区間：2.7-6.5)、80g 以上飲酒した者のオッズ比は 12.0 (95%信頼区間：7.3-19.5) と有意に慢性膵炎のリスクが上昇していた（表 4）。高血圧や高脂血症と慢性膵炎との間に有意な結果は得られなかった。急性膵炎と慢性膵炎を合わせた全膵炎のリスクは 1 日平均 40-79g 飲酒した者のオッズ比は 2.4 (95%信頼区間：1.8-3.1)、80-119g 飲酒した者のオッズ比は 5.0 (95%信頼区間：3.4-7.3)、120g 以上

飲酒した者のオッズ比は 6.9 (95%信頼区間：4.4-10.7) であった。さらに、喫煙の影響を検討するため、アルコール性膵炎患者の発症年齢について喫煙の有無別に検討した。なお膵炎の詳細な既往歴が不明な症例は、本調査時の受診時年齢を発症年齢とした。非喫煙群のアルコール性急性膵炎の発症年齢は 53.0±17.0 歳であるのに対し、喫煙群では 46.1±13.2 歳と喫煙群のほうが 6.9 歳若年であった ( $p=0.007$ ) (図 1)。アルコール性慢性膵炎では非喫煙群の発症年齢は 55.5±11.0 歳であり、喫煙群では 50.5±14.4 歳と喫煙群のほうが 5.0 歳若年であった ( $p=0.04$ ) (図 2)。

#### D. 考察

膵臓は肝臓と同様に、アルコールに対して感受性の高い臓器であり、急性膵炎、慢性膵炎の多くはアルコールと関連する。アルコールに関連した膵炎の治療を行うにあたっては、膵炎治療に専念するのみならず、背景に存在するアルコール依存、飲酒習慣を理解し、適切な指導を行うことが重要である。本研究は、日本消化器病学会の認定施設ならびに同関連施設の協力を得て、わが国におけるアルコール性膵炎の実態を明らかにしようとするものである。回答のあった 114 施設において、急性膵炎と慢性膵炎のうちアルコール性は 30.5%、59.8%を占め、主要な成因であった。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班による最新の全国調査<sup>1)</sup>では、2007 年 1 年間の急性膵炎推計患者数は 57,560 人と、2003 年の推



計患者数 35,300 人から大幅に増加している。また慢性膵炎の 2007 年における推計受療患者数は 47,100 人<sup>2)</sup>と 2003 年の推計受療患者数 45,200 人<sup>4)</sup>からやや増加しており、急性膵炎ならびに慢性膵炎のいずれにおいてもアルコールを成因とする患者が相当数にのぼり、临床上重要な課題であることが確認された。

本研究は、日本消化器病学会認定ならびに同関連施設（合計約 1300 施設）を対象としたもので、層化無作為抽出法による全国調査に比べて、その精度は低いと考えられる。しかしながら、本研究における膵炎の成因別頻度は、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が全国の内科（消化器科を含む）と外科（消化器外科を含む）、救急科を標榜する診療科 13,758 科より層化無作為抽出法により行った 2007 年 1 年間に急性膵炎で受療した急性膵炎・慢性膵炎患者についての全国調査<sup>1,2)</sup>における結果と概ね合致しており、本邦における急性膵炎・慢性膵炎患者の実態をかなり反映していると考えられた。

膵炎の発症には飲酒が必要な要因となることはよく知られている。しかし、これまで膵炎リスクの定量化は本邦ではあまり行われておらず、比較的少数での症例対照研究がみられるのみである<sup>5)</sup>。本研究では膵炎群 968 例とその対照群 1005 例を比較し、飲酒による膵炎リスクを評価した。その結果、平均飲酒量が 1 日 40g 未満では有意な上昇を認めなかったが、急性膵炎では 1 日平均 40-79g 飲酒した者のオッズ比は 1.7、

80g 以上飲酒した者のオッズ比は 3.4 と有意にリスクが上昇していた。また慢性膵炎では飲酒量の増加に伴いリスクが著明に高くなり、平均 40-79g 飲酒した者のオッズ比は 4.2、80g 以上飲酒した者のオッズ比は 12.0 であった。急性膵炎では高脂血症を有する者のオッズ比は 1.8 と有意に高く、一方、慢性膵炎との間には有意な結果は得られなかった。飲酒のオッズ比はこれまでの欧米における報告と比較しほぼ同等かやや高い傾向であった。欧米人に比べ日本人の体格が小さいことによる影響や、あるいは遺伝的な背景の違いも想定される。

喫煙は飲酒と強い相関関係にあり、本研究班の調査でもアルコール性の急性及び慢性膵炎患者の約 80%が喫煙者である。アルコールによる影響を除外することが困難なことから、アルコール性膵炎を対象として喫煙の有無別で発症年齢を比較した。その結果、アルコール性急性膵炎では喫煙者の平均発症年齢は、非喫煙者に比べ 6.9 歳若年であった。アルコール性慢性膵炎でも喫煙群は非喫煙群に比べ 5.0 歳若年であった。これはアルコール性慢性膵炎の診断年齢は喫煙者が非喫煙者より 4.7 歳若年であるとした Maisonneuve らの報告と一致しており<sup>6)</sup>、喫煙がアルコール性膵炎の進展を加速させると考えられる。なお、膵炎患者における飲酒量と喫煙習慣の関係については、さらなる検討が必要である。

## E. 結論

アルコールは本邦における急性膵炎およ

び慢性膵炎の主要な成因であった。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、喫煙がアルコール性膵炎の進展を加速させる可能性が考えられた。

## F. 謝辞

ご多忙中にもかかわらず、アンケートにご協力頂きました先生方に深謝致します。以下にご回答頂きました病院名・診療科を列記させていただきます。

札幌医科大学附属病院第1内科、北海道大学病院消化器内科、手稲溪仁会病院消化器病センター、北海道医療センター消化器内科、函館中央病院内科・外科、弘前大学医学部附属病院消化器内科、三沢市立三沢病院内科、八戸市立市民病院消化器科、岩手医科大学附属病院消化器・肝臓内科、仙台医療センター総合内科、塩竈市立病院内科、東北厚生年金病院消化器科、石巻市立病院消化器科、仙台市立病院消化器内科、みやぎ県南中核病院消化器科、宮城社会保険病院内科、栗原市立栗原中央病院内科、秋田大学医学部附属病院消化器内科、福島県立医科大学附属病院消化器・リウマチ膠原病内科、白河厚生総合病院第1内科、東京医科大学茨城医療センター消化器内科、日立総合病院消化器内科、茨城県立中央病院消化器内科、龍ヶ崎済生会病院消化器内科、自治医科大学附属病院消化器内科、上都賀総合病院内科、群馬大学医学部附属病院病態総合外科学、前橋赤十字病院消化器科、

利根中央病院内科、高崎総合医療センター消化器科、埼玉医科大学病院消化器肝臓内科、さいたま市立病院外科、千葉大学医学部附属病院消化器内科、東京歯科大学市川総合病院内科、山王病院消化器内科、慶應義塾大学病院消化器内科、順天堂大学医学部附属順天堂医院消化器内科、帝京大学医学部附属病院内科、東京慈恵会医科大学附属病院消化器・肝臓内科、東京病院消化器内科、武蔵野赤十字病院消化器科、東邦大学医療センター大橋病院消化器内科、杏雲堂病院消化器内科・肝臓内科、災害医療センター、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院消化器内科、帝京大学医学部附属溝口病院第4内科、藤沢市民病院消化器内科、横浜市立みなと赤十字病院消化器科、昭和大学横浜市北部病院消化器センター、山梨大学医学部附属病院第1外科、信州大学医学部附属病院消化器内科、長野県立木曾病院内科・外科、相澤病院、信楽園病院外科・消化器内科、金沢医科大学病院消化器内科、金沢医療センター消化器内科、公立小浜病院外科、浜松医科大学医学部附属病院消化器内科、名古屋大学医学部附属病院消化器内科学、名古屋市立西部医療センター城北病院消化器内科、みよし市民病院消化器内科、さくら総合病院外科、京都大学医学部附属病院消化器内科、京都桂病院消化器センター消化器内科、大阪大学医学部附属病院消化器内科学、大阪府立成人病センター検診部・肝胆膵内科、和泉市立病院消化器内科、市立堺病院消化器内科、四天王寺病院消化器内科、兵庫医科大学病院内科学肝

胆膵科、協立病院内科、兵庫県立加古川医療センター消化器内科、六甲病院内科・外科、新日鐵広畑病院内科、大和高田市立病院消化器内科、奈良県立奈良病院消化器内科、島根大学医学部附属病院消化器・肝臓内科、松江市立病院内科、岡山済生会総合病院内科、心臓病センター榊原病院、広島三菱病院内科、社会保険下関厚生病院消化器内科、愛媛大学医学部附属病院第三内科、久留米大学病院消化器内科、産業医科大学病院消化器内科・肝胆膵内科、福岡赤十字病院肝臓内科、福岡大学筑紫病院消化器内科、社会保険田川病院内科、福岡東医療センター消化器科、西福岡病院内科、長田病院消化器内科、佐賀大学医学部附属病院消化器内科、佐賀社会保険病院消化器内科、長崎大学病院移植・消化器外科、長崎医療センター消化器内科、熊本大学医学部附属病院消化器内科学、鹿児島大学病院消化器内科、琉球大学医学部附属病院第一内科、岩手県立中部病院消化器内科、能代山本医師会病院消化器科、山形県立河北病院内科、東大和病院消化器科、千曲中央病院内科、NTT 東日本長野病院消化器内科、静岡県立総合病院消化器科、菊川市立総合病院消化器内科、大門病院外科、鳥取市立病院内科、しげい病院内科、長崎造船所病院内科、長崎市立病院成人病センター消化器内科、自衛隊熊本病院内科、有田胃腸病院消化器内科、新別府病院消化器内科

## G. 参考文献

1. 下瀬川徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山進一, 濱田 晋. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査. 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 22 年度総括・分担研究報告書. 2011;37-43.
2. 下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗 淳, 濱田晋, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山進一. 慢性膵炎の実態に関する全国調査. 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 20 年度～22 年度総合研究報告書. 2011;185-189.
3. 下瀬川徹, 正宗 淳. アルコール性膵障害の実態調査. 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題とその対策に関する総合的研究. 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010:91-103.
4. 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, 神澤輝美, 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.

- |  |  |
|--|--|
| <p>5. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Ogawa M, Ohno Y; Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2001;96:2622-2627.</p> <p>6. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L, Frulloni L, Ammann RW. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. <i>Gut</i> 2005;54:510-514.</p> | <p>1. 特許取得 該当なし</p> <p>2. 実用新案登録 該当なし</p> <p>3. その他 該当なし</p> |
|--|--|

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

下瀬川徹. 慢性膵炎の断酒・生活指導指針.  
膵臓 2010;25:617-681

下瀬川徹. アルコールと膵障害. 日本内科学会雑誌 2010;99:102-119

### 2. 学会発表

桑 潔, 正宗 淳, 下瀬川徹. 膵炎リスクとしてのアルコールと遺伝的要因. 第45回日本アルコール・薬物医学会総会 2010.10月7-9日 -福岡-

## I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

別紙 1

病院名 \_\_\_\_\_ 診療科名 \_\_\_\_\_

御芳名 \_\_\_\_\_

2009年度(平成21年4月～平成22年3月)に  
貴科を受療した患者さんを対象としています  
(自己免疫性膵炎は除きます)

急性膵炎患者の成因	男	女
アルコール性	人	人
胆石性	人	人
特発性	人	人
その他	人	人
合計	人	人

入院慢性膵炎患者の成因	男	女
アルコール性	人	人
特発性	人	人
家族性・遺伝性	人	人
慢性膵炎急性増悪	人	人
その他	人	人
合計	人	人

外来のみの慢性膵炎患者の成因	男	女
アルコール性	人	人
特発性	人	人
家族性・遺伝性	人	人
その他	人	人
合計	人	人

\*アルコール性の定義は、一日本酒換算で3合以上(日本酒3合とは、純エタノールで約70gで、ビールなら中ビン3本、ワインならグラスで5杯、ワインボトルなら1本弱、ウイスキーダブルでは3杯が相当するものとします)飲酒するもの

別紙 2 症例御回答用紙

病院名 \_\_\_\_\_ 診療科名 \_\_\_\_\_

御芳名 \_\_\_\_\_

1. 症例番号 \_\_\_\_\_ (適当な番号 XX 病院-1 などをお付けください)

2. 年齢 \_\_\_\_\_ 歳 膵炎受療年月 200\_\_年\_\_月

3. 性別 男 女 (○を付けて下さい)

4. 病名

急性膵炎(慢性膵炎の確診・準確診例は除きます)

慢性膵炎( 確診  準確診  疑診  早期)

5. 膵炎の成因: アルコール性  特発性  胆石性  高脂血症

ERCP  家族性  その他( )

6. 入院慢性膵炎の場合、その理由

急性増悪  精査目的  治療目的(内容 )

その他( )

7. 飲酒歴 有・無・不明

(種類については、下記の①-⑥の番号を記入してください)

開始年齢 \_\_\_\_\_ 歳

期間	種類	飲酒量	飲酒回数(週)
_____ 歳から _____ 歳まで	_____	_____ 本、合、杯、ml/日	_____ 回
_____ 歳から _____ 歳まで	_____	_____ 本、合、杯、ml/日	_____ 回
_____ 歳から _____ 歳まで	_____	_____ 本、合、杯、ml/日	_____ 回
_____ 歳から _____ 歳まで	_____	_____ 本、合、杯、ml/日	_____ 回
_____ 歳から _____ 歳まで	_____	_____ 本、合、杯、ml/日	_____ 回

(コメント欄)

① ビール(大瓶換算:1本は633ml)

② 日本酒(1合180ml)

③ 焼酎(1合180ml)

④ ワイン(1本720ml、1杯120ml)

⑤-1 ウイスキーシングル(1杯は原酒30ml)

⑤-2 ウイスキーダブル(1杯は原酒60ml)

⑤-3 ウイスキーロック(1杯は原酒30ml)

⑥ その他 \_\_\_\_\_

膵炎加療後、飲酒継続の有無 有(増えた・変わらず・減った)・無(禁酒)

膵炎加療後、現在までの膵炎再発の有無 有( 回数)・無

8. 生活歴

喫煙歴 \_\_\_\_\_ 本 x \_\_\_\_\_ 年

就業の有無 有 (職業: \_\_\_\_\_ ) 無職・学生・主婦・その他

膵炎の家族歴 有・無

膵癌の家族歴 有・無

9. 合併症の有無

糖尿病 (有・無、薬物療法 有・無) 有の場合、診断時の年齢 \_\_\_\_\_ 歳

高血圧 (有・無、薬物療法 有・無) 有の場合、診断時の年齢 \_\_\_\_\_ 歳

高脂血症 (有・無、薬物療法 有・無) 有の場合、診断時の年齢 \_\_\_\_\_ 歳

胆石症 (有・無、外科療法 有・無) 有の場合、診断時の年齢 \_\_\_\_\_ 歳

10. 入院時あるいは外来(いずれかを○) 検査所見

身長 \_\_\_\_\_ cm 体重 \_\_\_\_\_ kg

血圧 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg

総蛋白 \_\_\_\_\_ g/dl アルブミン \_\_\_\_\_ g/dl

空腹時血糖 \_\_\_\_\_ mg/dl (HbA1C \_\_\_\_\_ %)

総コレステロール \_\_\_\_\_ mg/dl HDL-コレステロール \_\_\_\_\_ mg/dl

中性脂肪 \_\_\_\_\_ mg/dl

11. 今回の受療以前の膵炎既往の有無: 有・無

1) 膵炎が有の場合、最初の膵炎時の年齢: \_\_\_\_\_ 歳

2) 膵炎が有の場合、これまでに膵炎で入院した回数: \_\_\_\_\_ 回 (年齢 \_\_\_\_\_ 歳時)

3) もしわかればその診断名:

a) アルコール性・胆石性・不明

b) 急性膵炎・慢性膵炎・不明

12. 急性膵炎の場合、その重症度 (本項目は急性膵炎症例の場合のみご記載ください)

重症度判定基準 予後因子 \_\_\_\_\_ 点、造影 CT Grade \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_ 点)

入院期間 \_\_\_\_\_ 日、死亡の有無 有・無

### 別紙3 対照御回答用紙

- ・ 貴院を受診した膵炎以外の患者から、膵炎症例と性、年齢(±5歳)、初診時期(±1年)を対応させ、無作為に抽出して下さい。
- ・ 基礎疾患は膵炎以外であればどのような疾患でも構いません。

病院名 \_\_\_\_\_ 診療科名 \_\_\_\_\_

御芳名 \_\_\_\_\_

1. 対照例の番号 \_\_\_\_\_
2. 基礎疾患 \_\_\_\_\_
3. 対応する膵炎症例の番号: \_\_\_\_\_
4. 年齢 \_\_\_\_\_ 歳
5. 性別 男 女 (○を付けて下さい)
6. 飲酒歴 有・無・不明

(種類については、下記の①-⑥の番号を記入してください)

開始年齢 _____ 歳	期間	種類	飲酒量	飲酒回数(週)
_____ 歳から _____ 歳まで	_____	_____	_____ 本、合、杯、ml/日	_____ 回
_____ 歳から _____ 歳まで	_____	_____	_____ 本、合、杯、ml/日	_____ 回
_____ 歳から _____ 歳まで	_____	_____	_____ 本、合、杯、ml/日	_____ 回
_____ 歳から _____ 歳まで	_____	_____	_____ 本、合、杯、ml/日	_____ 回
_____ 歳から _____ 歳まで	_____	_____	_____ 本、合、杯、ml/日	_____ 回

(コメント欄)

- |                          |                         |
|--------------------------|-------------------------|
| ① ビール(大瓶換算:1本は633ml)     | ② 日本酒 (1合180ml)         |
| ③ 焼酎 (1合180ml)           | ④ ワイン (1本720ml、1杯120ml) |
| ⑤-1 ウイスキーシングル(1杯は原酒30ml) | ⑤-2 ウイスキーダブル(1杯は原酒60ml) |
| ⑤-3 ウイスキーロック(1杯は原酒30ml)  | ⑥ その他 _____             |

#### 7. 生活歴

喫煙歴 \_\_\_\_\_ 本 x \_\_\_\_\_ 年  
 就業の有無 有(職業: \_\_\_\_\_) 無職・学生・主婦・その他  
 膵炎の家族歴 有・無  
 膵癌の家族歴 有・無



8. 併存疾患の有無

糖尿病 (有・無、薬物療法 有・無)	有の場合、診断時の年齢	___歳
高血圧 (有・無、薬物療法 有・無)	有の場合、診断時の年齢	___歳
高脂血症 (有・無、薬物療法 有・無)	有の場合、診断時の年齢	___歳
胆石症 (有・無、外科療法 有・無)	有の場合、診断時の年齢	___歳

9. 入院時あるいは外来(いずれかに、○を付けて下さい) 検査所見

身長 \_\_\_\_\_cm                      体重 \_\_\_\_\_kg  
血圧 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_mmHg  
総蛋白 \_\_\_\_\_g/dl                      アルブミン \_\_\_\_\_g/dl  
空腹時血糖 \_\_\_\_\_mg/dl                      (HbA1C \_\_\_\_\_%)  
総コレステロール \_\_\_\_\_mg/dl                      HDL-コレステロール \_\_\_\_\_mg/dl  
中性脂肪 \_\_\_\_\_mg/dl

御協力有難うございました。

表 1 急性膵炎の男女別成因

成因	男性	女性	男女計
アルコール	313 (42.1 %)	41 (9.9 %)	354 (30.5 %)
胆石	200 (26.9 %)	185 (44.5 %)	385 (33.2 %)
特発性	117 (15.7 %)	113 (27.2 %)	230 (19.8 %)
その他	113 (15.2 %)	77 (18.5 %)	190 (16.4 %)
合計	743 (100 %)	416 (100 %)	1159 (100 %)

( )内は各成因の比率を示す

表 2 慢性膵炎の男女別成因

成因	男性	女性	男女計
アルコール	313 (66.5 %)	31 (29.8 %)	344 (59.8 %)
特発性	60 (12.7 %)	38 (36.5 %)	98 (17.0 %)
家族性	1 (0.2 %)	1 (0.1 %)	2 (0.3 %)
その他	97 (20.6 %)	34 (32.7 %)	131 (22.8 %)
合計	471 (100 %)	104 (100 %)	575 (100 %)

( )内は各成因の比率を示す

表 3 急性膵炎と飲酒習慣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 (%)	n (%)	n (%)		
飲酒 なし	240 (42.5 %)	306 (53.0 %)	1.0	Referent		
あり						
40g未満	118 (20.1 %)	163 (28.2 %)	0.9	0.6-1.2		
40-79g	92 (16.3 %)	67 (11.6 %)	1.7*	1.2-2.5		
80g以上	115 (20.4 %)	41 (7.1 %)	3.4*	2.3-5.1		
高血圧 なし	405 (70.9 %)	433 (73.9 %)	1.0	Referent		
あり	166 (29.1 %)	153 (26.1 %)	1.1	0.8-1.4		
高脂血症 なし	445 (79.9 %)	516 (88.7 %)	1.0	Referent		
あり	112 (20.1 %)	66 (11.3 %)	1.8*	1.3-2.5		

\* : p<0.05