

図7 全脂肪性肝障害 飲酒量別肥満・生活習慣病合併率

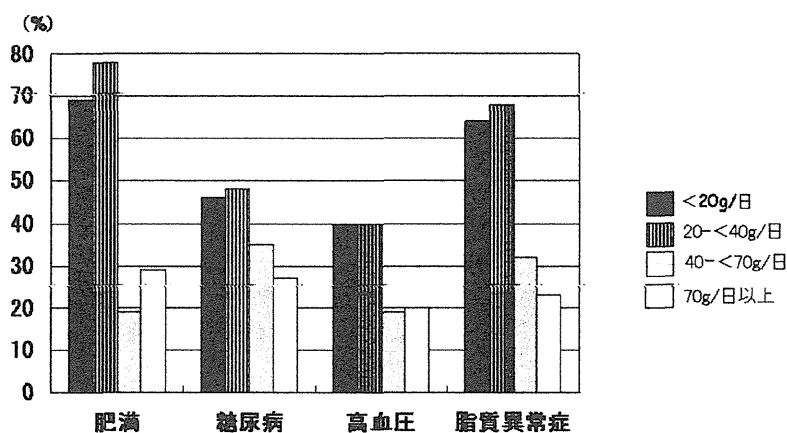


図8 全脂肪性肝障害 飲酒量別 BMI、 γ GTP、フェリチン値

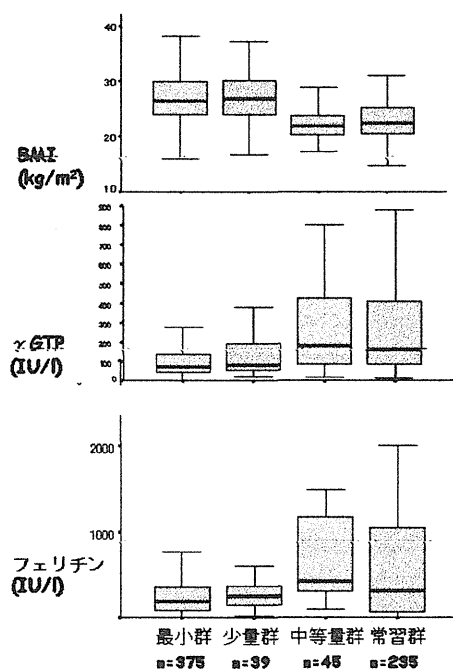


表6a 全脂肪性肝障害 飲酒量別 多項ロジスティック回帰 (合併症)

肥満				糖尿病			
飲酒量	p value	exp ^{β}	95%CI	飲酒量	p value	exp ^{β}	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.202	1.49	0.81 - 2.75	20~40g未満/日	0.168	1.46	0.85 - 2.50
40~70g未満/日	0.003	0.41	0.23 - 0.74	40~70g未満/日	0.049	0.63	0.36 - 0.99
70g以上/日	<0.001	0.17	0.12 - 0.24	70g以上/日	<0.001	0.45	0.34 - 0.60

脂質異常				高血圧			
飲酒量	p value	exp ^{β}	95%CI	飲酒量	p value	exp ^{β}	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.714	1.11	0.63 - 1.95	20~40g未満/日	0.827	0.96	0.55 - 1.62
40~70g未満/日	0.002	0.41	0.23 - 0.71	40~70g未満/日	0.048	0.55	0.30 - 0.99
70g以上/日	<0.001	0.19	0.14 - 0.25	70g以上/日	<0.001	0.33	0.24 - 0.46

表 6b 全脂肪性肝障害 飲酒量別 多項ロジスティック回帰 一検査値

フェリチン				γ GTP			
	p value	OR ^{10inc}	95%CI		p value	OR ^{10inc}	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.001	1.01	1.00 - 1.02	20~40g未満/日	0.002	1.02	1.01 - 1.04
40~70g未満/日	<0.001	1.03	1.01 - 1.05	40~70g未満/日	0.001	1.02	1.01 - 1.04
70g以上/日	<0.001	1.02	1.03 - 1.05	70g以上/日	<0.001	1.04	1.03 - 1.05

HbA1c				総chole			
	p value	exp ^β	95%CI		p value	OR ^{10inc}	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.790	0.98	0.82 - 1.17	20~40g未満/日	0.228	0.97	0.91 - 1.02
40~70g未満/日	0.043	0.81	0.67 - 0.98	40~70g未満/日	0.001	0.87	0.82 - 0.93
70g以上/日	<0.001	0.17	0.12 - 0.24	70g以上/日	<0.001	0.88	0.84 - 0.91

AST				ALT			
	p value	exp ^β	95%CI		p value	exp ^β	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.714	1.11	0.63 - 1.95	20~40g未満/日	0.135	0.97	0.93 - 1.12
40~70g未満/日	0.002	0.41	0.23 - 0.71	40~70g未満/日	0.048	0.98	0.97 - 0.98
70g以上/日	<0.001	0.19	0.14 - 0.25	70g以上/日	0.024	0.98	0.97 - 0.98

表 7a 脂肪性肝障害 非肝硬変例 飲酒量別 多項ロジスティック回帰 一合併症

肥満				糖尿病			
	p value	exp ^β	95%CI		p value	exp ^β	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.342	1.12	0.81 - 2.35	20~40g未満/日	0.186	1.55	0.80 - 1.97
40~70g未満/日	0.001	0.35	0.19 - 0.58	40~70g未満/日	0.033	0.53	0.29 - 0.91
70g以上/日	<0.001	0.12	0.09 - 0.32	70g以上/日	<0.001	0.44	0.24 - 0.61

脂質異常				高血圧			
	p value	exp ^β	95%CI		p value	exp ^β	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.194	1.09	0.77 - 1.91	20~40g未満/日	0.733	0.97	0.35 - 1.71
40~70g未満/日	0.001	0.40	0.25 - 0.77	40~70g未満/日	0.043	0.51	0.23 - 0.98
70g以上/日	<0.001	0.24	0.12 - 0.45	70g以上/日	<0.001	0.25	0.19 - 0.55

表 7b 脂肪性肝障害 非肝硬変例 飲酒量別 多項ロジスティック回帰 一検査値

フェリチン				γ GTP			
	p value	OR ^{10inc}	95%CI		p value	OR ^{10inc}	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	<0.001	1.01	1.00 - 1.02	20~40g未満/日	0.001	1.01	1.00 - 1.03
40~70g未満/日	<0.001	1.02	1.01 - 1.03	40~70g未満/日	<0.001	1.02	1.01 - 1.04
70g以上/日	<0.001	1.04	1.01 - 1.07	70g以上/日	<0.001	1.03	1.01 - 1.05

HbA1c				総chole			
	p value	exp ^β	95%CI		p value	OR ^{10inc}	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.880	0.95	0.81 - 1.22	20~40g未満/日	0.558	0.91	0.78 - 1.23
40~70g未満/日	0.033	0.79	0.61 - 0.98	40~70g未満/日	0.001	0.88	0.81 - 0.94
70g以上/日	<0.001	0.21	0.12 - 0.45	70g以上/日	<0.001	0.88	0.75 - 0.94

ALT			
	p value	exp ^β	95%CI
0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.359	0.98	0.53 - 1.21
40~70g未満/日	0.041	0.98	0.97 - 0.99
70g以上/日	0.019	0.98	0.97 - 0.99

図9 全脂肪性肝障害 肥満度別 男性の比率

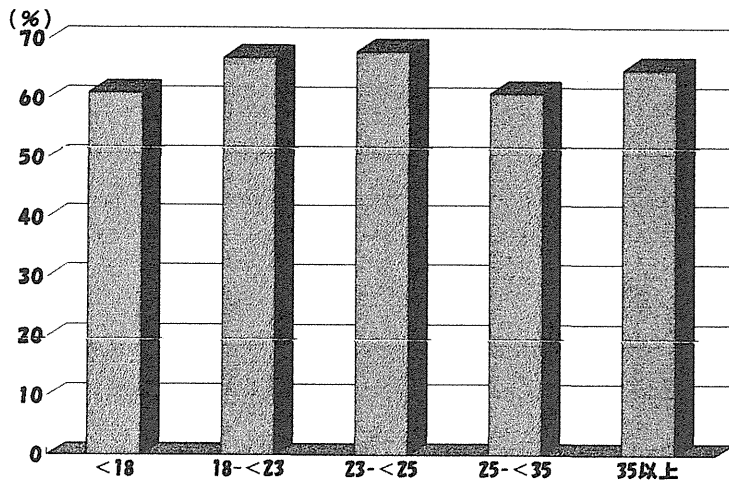


図10 全脂肪性肝障害 肥満度別 年齢分布

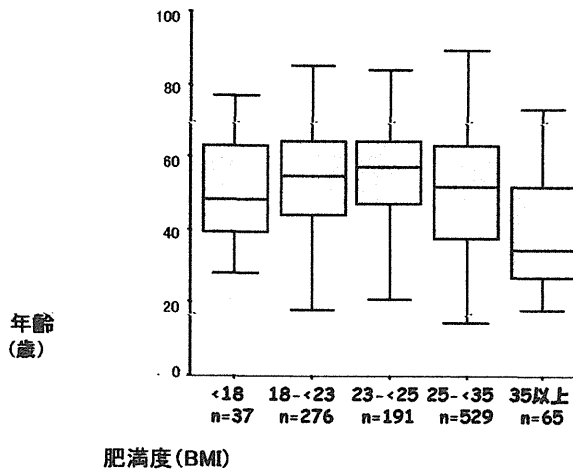
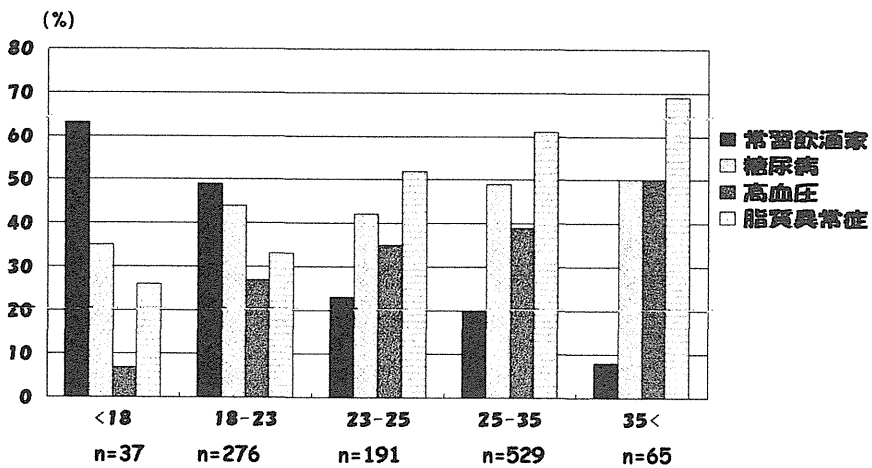


図11 全脂肪性肝障害 肥満度別 常習飲酒率



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

我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

（研究代表者 樋口 進）

平成 22 年～平成 24 年総合研究報告書

アルコール性膵障害の実態調査

研究分担者 下瀬川 徹 東北大学医学系研究科消化器内科 教授

共同研究者 正宗 淳 東北大学医学系研究科消化器内科 准教授

糸 潔 東北大学医学系研究科消化器内科 助教

研究要旨

全国の日本消化器病学会認定、関連施設に対して調査票を送付し、平成 18 年 4 月 1 日より平成 22 年 3 月 31 日までの過去 4 年間に受療した急性膵炎および慢性膵炎患者を対象として症例対照研究を行った。飲酒量について詳細な記載があった膵炎群 982 例とその対照群 1015 例を比較検討した。その結果、急性膵炎の場合、男性ではエタノール換算で 1 日平均 40g 以上 80g 未満と 80g 以上を飲酒した者のオッズ比は、それぞれ 3.0, 5.5 と有意に上昇していた。女性ではそれぞれ 8.9, 10.0 といずれも男性より高い危険率であった。慢性膵炎の場合、男性では 40g 以上 80g 未満と 80g 以上を飲酒した者のオッズ比はそれぞれ 6.4, 19.7、女性では 10.3, 19.2 であった。膵炎の再発リスクについては、平成 13 年 4 月 1 日より平成 18 年 3 月 31 日までの過去 5 年間に入院した膵炎患者を対象に予後調査を行った。その結果、エタノール換算で 1 日平均 20g 未満の飲酒者でもハザード比が 2.2 と有意な再発率の上昇を認め、少量の飲酒でも膵炎再発リスクを高めると考えられた。用量依存的に再発リスクは上昇し、60g 以上 80g 未満の飲酒者のハザード比は 3.7(2.4-5.7)、80g 以上の飲酒者のハザード比は 6.1(4.3-8.5)であった。特に女性において、1 日平均 80g 未満の飲酒者と、80g 以上の飲酒者のハザード比はそれぞれ 4.7(2.1-9.5)、13.7(4.0-36.3)と男性よりも高い再発率であった。

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。難治性膵疾患に関する調査研究班が行った最新の全国疫学調査では、2007 年に受療した急性膵炎患者の成因はアルコール性が 31%と多く、続いて胆石性が 24%、特発性が 17%であった¹⁾。特に男性患者においてはアルコール性が 43%を占めていた。また慢性膵炎の成因別頻度でもアルコール性が 65%と最も多く、特発性が 18%であった。男性患者では 73%がアルコール性であり、慢性膵炎でよりアルコールの占める割合が高かった²⁾。過去の全国調査を比較しても、慢性膵炎患者におけるアルコール性慢性膵炎の割合は、1970 年代の 50%から現在の 64%まで増加傾向を示している²⁾。

一方、飲酒量に注目し、急性膵炎や慢性膵炎の発症率、膵炎の再発率などを大規模に調査した報告は少ない。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調査票を送付し、症例対照研究を実施した。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、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。喫煙の有無別による発症年齢の比較は Student' s t test によって行った。また、膵炎患者の予後を調査するため、平成 13 年 4 月 1 日から平成 18 年 3 月 31 日までの 5 年間に入院した急性および慢性膵炎患者を対象に、退院後の飲酒量や喫煙量、膵炎再発の有無と生命予後、血液データなどについて調査した。統計解析は膵炎再発リスクについては Cox 比例ハザード回帰モデルを用いてハザード比を算出した。

(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、連結不可能匿名化とした。本研究は慶応大学医学部(受付番号 2009-171)ならびに東北大学医学部倫理委員会の承認(承認番号:2009-404)(承認番号:2011-261)のもと行った。

C. 研究結果

1. 飲酒量と膵炎リスクについての症例対照研究

症例は急性膵炎 574 例、慢性膵炎 408 例の計 982 例であり、対照群計 1015 例と比較検討した。1 日飲酒量をエタノール換算で 20g ごとに分類し、急性膵炎のリスクを評価したところ 1 日平均 <20g, 20 \leq ~<40g, 40 \leq ~<60g, 60 \leq ~<80g, 80 \leq ~<100g, \geq 100g を飲酒した者のオッズ比(95%信頼区間)はそれぞれ 1.1(0.7-1.6), 1.7(0.9-3.0), 2.9(1.6-5.5), 3.5(1.8-6.6), 4.9(2.2-10.8), 6.7(3.6-12.5)であった(表 1)。慢性膵炎のリスクを評価したところ 1 日平均 <20g, 20 \leq ~<40g, 40 \leq ~<60g, 60 \leq ~<80g, 80 \leq ~<100g, \geq 100g を飲酒した者のオッズ比(95%信頼区間)はそれぞれ 0.8(0.4-1.6), 2.5(1.2-5.2), 2.7(1.3-5.5), 8.8(4.0-19.1), 11.9(5.0-28.5), 19.9(8.5-46.9)であった(表 2)。急性膵炎の場合、男性ではエタノール換算で 1 日平均 <40g, 40 \leq ~<80g, \geq 80g を飲酒した者のオッズ比(95%信頼区間)は非飲酒者に比べ、それぞれ 1.5(0.9-2.2), 3.0(1.8-5.0), 5.5(3.3-9.3)であった。女性ではそれぞれ 0.8(0.4-1.7), 8.9(1.4-55.4), 10.0(1.7-58.7)であり、女性でより高い危険率であった(P for interaction 0.04)。慢性膵炎の場合、男性では 1 日平均 <40g, 40 \leq ~<80g, \geq 80g の飲酒した者のオッズ比は、それぞれ 1.7(0.9-3.1), 6.4(3.4-12.1), 19.7(9.6-40.3)であった。女性ではそれぞれ 1.3(0.4-3.7), 10.3(2.3-46.2), 19.2(2.5-149)であり、こちらは男性との有意差を認めなかった(P for interaction 0.33)。急性膵炎と慢性膵炎を合わせた全膵炎のリスクは、男性では 1 日平均 <40g, 40 \leq ~<80g, \geq 80g の飲酒した者のオッズ比はそれぞれ 1.5(1.1-2.1), 4.2(2.9-6.2), 9.7(6.4-14.7)であった。女性ではそれぞれ 0.9(0.5-1.7), 9.9(3.1-31.5), 13.7(3.8-49.4)であり女性でより高い危険率であった(P for interaction 0.009)。

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 \pm 17.0 歳(平均値 \pm 標準偏差)であるのに対し、喫煙群では 46.1 \pm 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 \pm 11.0 歳であり、喫煙群では 50.5 \pm 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)。

2. 飲酒と膵炎再発リスクについての予後調査

集計された膵炎症例計 752 例の成因別分類ではアルコール性が 324 例、特発性が 205 例、胆石性が 141 例、高脂血症性 6 例、遺伝・家族性が 5 例、癒合不全 2 例、薬剤性 2 例、その他(不明を含む) 67 例であった。膵炎発症後も飲酒していた群は、飲酒をしていなかった

群に比べ、膵炎再発率のハザード比（95%信頼区間）が3.2(2.5-4.1)と有意に高かった。飲酒量別に評価すると、エタノール換算で1日平均<20g, 20≤~<40g, 40≤~<60g, 60≤~<80g, ≥80gの飲酒者のハザード比はそれぞれ、2.2(1.4-3.4), 2.3(1.4-3.4), 2.7(1.6-4.3), 3.7(2.4-5.7), 6.1(4.3-8.5)であった。男女別の検討では、1日平均<80gと≥80gの飲酒者のハザード比は、男性ではそれぞれ2.0(1.5-2.7)、4.6(3.2-6.7)であったのに対し、女性ではそれぞれ4.7(2.1-9.5)、13.7(4.0-36.3)と、女性のほうが高い再発率であった（図3）。

集計された膵炎患者について、平均5.1±2.9年間の経過観察中、82例(10.9%)が死亡していた。死因は悪性腫瘍が31例(37.8%)と最も多く、他は肺炎・感染症10例(12.2%)、心疾患7例(8.5%)、脳血管障害6例(7.3%)、肝硬変5例(6.1%)、膵炎4例(4.9%)、その他8例、不明11例であった。悪性腫瘍の内訳は、肝癌8例(25.8%)、膵癌7例(22.6%)、肺癌6例(19.4%)、咽喉頭・食道癌3例(19.4%)、胆道癌3例(9.7%)、胃癌1例(3.2%)、その他3例(9.7%)であった（図4）。

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。

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が、これまで膵炎リスクの定量化はあまりおこなわれていない。本邦では比較的少数での症例対照研究のみであった³⁾。本研究では膵炎群982例とその対照群1015例を比較し、飲酒による膵炎リスクを評価した。その結果、急性膵炎の場合、男性ではエタノール換算で1日平均40≤~<80g, ≥80gを飲酒した者のオッズ比は、それぞれ3.0, 5.5と有意に上昇していた。女性ではそれぞれ8.9, 10.0と男性より高い危険率であった。急性膵炎と慢性膵炎を合わせた全膵炎のリスクは、男性では1日平均40≤~<80g, ≥80gの飲酒した者のオッズ比はそれぞれ4.2, 9.7であった。女性ではそれぞれ9.9, 13.7であり女性でより高い危険率であった。同量の飲酒量でも男性にくらべ女性のほうが急性膵炎および全膵炎の危険率が高かった。近年、若い世代を中心とした女性飲酒者の増加が指摘されており、全国調査でも女性患者におけるアルコール性急性および慢性膵炎の割合は上昇傾向にある。男性にくらべ女性の体格が小さいことや、体脂肪率が高いことなどによる影響も想定されるが、女性の飲酒には特に注意を喚起する必要があると考えられる。急性膵炎と慢性膵炎を合わせた全膵炎のリスクは平均飲酒量が1日20g未満では有意な上昇を認めなかった。一方、1日平均20≤~<40gの飲酒者でオッズ比は2.0と上昇しはじめ、60≤~<80g飲酒した者のオッズ比は5.6と明

らかに上昇していた。膵炎発症予防の観点から、60g以上の飲酒は避けるべきである。しかし1日平均20≦～<40g程度の飲酒でも膵炎リスクは上昇しており、60g以下の飲酒なら大丈夫とはならない点に注意する必要がある。

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。今回、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、非喫煙者にくらべ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くらべ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⁴⁾、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。

膵炎の再発リスクと飲酒に関しては、これまで飲酒量を含めた詳細な検討はあまりなされていない⁵⁾。本研究では膵炎患者752例の予後調査を行い、飲酒による膵炎再発リスクを評価した。調査の結果、膵炎発症後も飲酒を継続しているものも多く認められ、1日平均20g未満の飲酒者でもハザード比が2.2と有意な再発率の上昇を認めた。少量の飲酒でも膵炎再発リスクを高めると考えられる。また用量依存的に再発リスクは上昇し、60g以上80g未満の飲酒者のハザード比は3.7(2.4-5.7)、80g以上の飲酒者のハザード比は6.1(4.3-8.5)であった。80g以上の飲酒者は1年以内に過半数が再発しており、多量の飲酒者に対して、厳重な断酒指導による介入が必要と考えられた。生命予後に関しては、これまで慢性膵炎患者では一般集団に比べて高い死亡率を示すことが報告されている。今回の研究でも平均5.1年の経過観察中、82例(10.9%)が死亡しており、良性疾患としては予後不良である。死因について検討した結果、31例(37.8%)が悪性新生物であり、臓器別では肝臓、膵臓、肺の悪性腫瘍が多く認められた。膵炎患者には多量飲酒者や喫煙者が多く、その診療には断酒・禁煙指導に加え、種々の悪性疾患の合併も念頭においた厳重なフォローが重要であると考えられた。

E. 結論

飲酒が急性膵炎および慢性膵炎のリスクを上昇させ、再発率も上昇させることが定量的に示された。特に女性における膵炎リスクは男性と比べ、同じ飲酒量でも危険率が高かった。今後、女性の飲酒量の増加に伴い膵炎の発症が多くなる危険性が考えられる。

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。以下にご協力頂きました病院名・診療科を列記させていただきます。

J A北海道厚生連遠軽厚生病院、J R仙台病院、NTT東日本関東病院、NTT東日本長野病院、愛生会山科病院、愛知医科大学病院、愛知県がんセンター、愛知県済生会病院、赤磐医師会病院、秋田大学医学部附属病院、浅草病院、有田胃腸病院、石巻市立病院、伊勢崎市民病院、板橋中央総合病院、岩手県立中央病院、愛媛大学医学部附属病院、遠軽厚生病院、大垣市民病院、大坂社会医療センター、大阪市立大学医学部附属病院、大阪大学大学院医学系研究科、加古川医療センター、金沢医科大学病院、金沢赤十字病院、関西医科大学附属滝井病院、関西医科大学附属枚方病院、岐阜大学病院、九州大学病院、京都大学医学部附属病院、京都府立医科大学附属病院、国吉病院、久留米大学病院、群馬県立がんセンター、慶應義塾大学病院、気仙沼市立病院、県立河北病院、高知大学医学部附属病院、神戸大学医学部附属病院、公立八女総合病院、国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、国家公務員共済会連合会虎の門病院、国家公務員共済組合連合会熊本中央病院、西条中央病院、済生会滋賀県病院、済生会新潟第二病院、埼玉医科大学附属病院、さいたま市立病院、佐賀大学医学部附属病院、札幌社会保険総合病院、産業医科大学病院、滋賀医科大学医学部附属病院、しげい病院、自治医科大学附属病院、下関厚生病院、愛生会山科病院、社保鵜沢病院、昭成会田崎病院、昭和大学病院、昭和大学藤が丘病院、白河厚生総合病院、市立秋田総合病院、市立柏原病院、市立堺病院、市立横手病院、心臓病センター榊原病院、聖隷三方原病院、関門医療センター、仙台市立病院、セントラルシティ病院、仙台赤十字病院、大同病院、大門病院、多久市立病院、竹田総合病院、千葉愛友会記念病院、千葉社会保険病院、千葉大学医学部附属病院、帝京大学医学部附属溝口病院、東海大学医学部附属病院、東京医科大学茨城医療センター、東京慈恵会医科大学附属第三病院、東京慈恵会医科大学附属病院、東京女子医科大学病院、東京女子医科大学附属青山病院、東京大学医学部附属病院、都立駒込病院、東北大学病院、獨協医科大学越谷病院、獨協医科大学病院、利根中央病院、高岡病院、都立大塚病院、取手協同病院、中頭病院、長崎市立成人病センター、名古屋医療センター、名古屋市立西部医療センター城西病院、名古屋市立大学病院、名古屋市立東市民病院、名古屋大学医学部附属病院、名張市立病院、奈良県立医科大学附属病院、新潟大学医歯学総合病院、西東京警察病院、八戸市立市民病院、浜松医科大学医学部附属病院、はらだ病院、東戸塚記念病院、弘前大学医学部附属病院、広島赤十字・原爆病院、福岡赤十字病院、福岡東医療センター、福島県立医科大学附属病院、福山市市民病院、藤岡市立病院、藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院、北海道がんセンター、松下記念病院、三田病院、みやぎ県南中核病院、三好町民病院、武蔵野赤十字病院、山形大学医学部附属病院、由利組合総合病院、横浜市立大学附属病院、横浜市立みなと赤十字病院、みよし市民病院、琉球大学医学部附属病院、六甲病院、杏雲堂病院、依田窪病院、医仁会さくら総合病院、清和会長田病院、茨城県立中央病院、永寿総合病院、

塩竈市立病院、横須賀共済病院、岡山済生会総合病院、丸子中央総合病院、岩手医科大学附属病院、岩手県立北上病院、菊川市立総合病院、久里浜アルコール症センター、宮城社会保険病院、京都桂病院、協立病院、金沢医科大学病院、金沢医療センター、熊本大学医学部附属病院、栗原市立栗原中央病院、群馬県立心臓血管センター、群馬大学医学部附属病院、古河赤十字病院、公立小浜病院、公立福生病院、広島三菱病院、高崎総合医療センター、国家公務員共済組合連合会六甲病院、国立病院機構災害医療センター、国立病院機構福岡東医療センター、国立病院機構仙台医療センター、佐賀社会保険病院、埼玉協同病院、札幌医科大学附属病院、三沢市立三沢病院、三菱京都病院、長崎造船所病院、山王病院、河北病院、山梨大学医学部附属病院、四天王寺病院、市立堺病院、市立小野市民病院、市立大森病院、自衛隊熊本病院、鹿児島大学病院、社会保険下関厚生病院、社会保険田川病院、社会保険浜松病院、手稻溪仁会病院、秋田大学医学部附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、昭和大学横浜市北部病院、昭和大学藤が丘病院、松江市立病院、松山赤十字病院、上都賀総合病院、信楽園病院、信州大学医学部附属病院、新津医療センター病院、新東京病院、新日鐵広畑病院、新別府病院、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院、西福岡病院、静岡県立総合病院、千曲中央病院、前橋赤十字病院、厚生中央病院、相澤病院、多賀総合病院、多摩南部地域病院、帯津三敬病院、大阪市立大学医学部附属病院、大和高田市立病院、中部ろうさい病院、長崎医療センター、長崎大学病院、長野県立木曽病院、鳥取市立病院、帝京大学医学部附属病院、土谷総合病院、島根大学医学部附属病院、東急病院、東京衛生病院、東京歯科大学市川総合病院、東京大学医科学研究所附属病院、東邦大学医療センター大森病院、東北厚生年金病院、藤沢市民病院、藤沢湘南台病院、大和会東大和病院、国立病院機構東京病院、奈良県立奈良病院、日立総合病院、能代山本医師会病院、梅田病院、函館中央病院、浜松医科大学医学部附属病院、武蔵野赤十字病院、福岡大学筑紫病院、福島県立医科大学附属病院、兵庫医科大学病院、兵庫県立加古川医療センター、北海道医療センター、北海道大学病院、琉球大学医学部附属病院、龍ヶ崎済生会病院、和泉市立病院（順不同）

G. 参考文献

1. 下瀬川徹, 佐藤賢一, 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. 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 20 年度～22 年度総合研究報告書. 2011;49-62.
2. 下瀬川徹, 佐藤賢一, 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. 玉腰暁子, 早川哲夫, 林 櫻松, 若井建志, 川村 孝, 大野良之, 成瀬 達, 北川元二, 小川道雄, 松野正紀, 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. 症例対照研究による慢性膵炎発生要因の検討. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会. 平成 10 年度研究報告書. 1999;48-55.

4. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. Gut 2005;54:510-4.

5. Takeyama Y. Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7: S15-7.

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

正宗 淳, 下瀬川徹. 慢性膵疾患の急性増悪. 救急医学 2011;35:49-54

正宗 淳, 下瀬川徹. 慢性膵炎の病因と病態. 総合臨床 2011;60:661-667

下瀬川徹. 消化器疾患 急性膵炎. Medicina 2011;48:306-308

正宗 淳, 糸 潔, 下瀬川徹. アルコール性膵炎の実態調査. 膵臓 2012;27:106-112

正宗 淳, 下瀬川徹. アルコールと膵炎. 日本消化器病学会雑誌 2012;109:1526-1534

正宗 淳, 下瀬川徹. アルコール性膵炎 実態と発症機序を中心に. 胆と膵 2012;33:1239-1245

Kiyoshi Kume, Atsushi Masamune, Hiroyuki Ariga, and Tooru Shimosegawa. Alcohol consumption and the risk of pancreatitis - a case-controlled study in Japan - (submit)

2. 学会発表

糸 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-

正宗 淳, 下瀬川徹. アルコール性膵炎の実態調査. 第 42 回日本膵臓学会大会 2011.7月29-30日 -弘前-

糸 潔, 正宗 淳, 下瀬川 徹 飲酒による膵炎発症リスクについて. 第 98 回日本消化器病学会総会 2012.4月19-21日 -東京-

糸 潔, 正宗 淳, 下瀬川徹. アルコール性慢性膵炎における栄養療法. 平成 24 年度日本アルコール・薬物医学会総会 2012.9月7-9日 -札幌-

糸 潔, 正宗 淳, 下瀬川徹. 飲酒による膵炎発症リスクにおける性差. 第 20 回日本消化器関連学会週間 2012.10月10-13日 -神戸-

I. 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

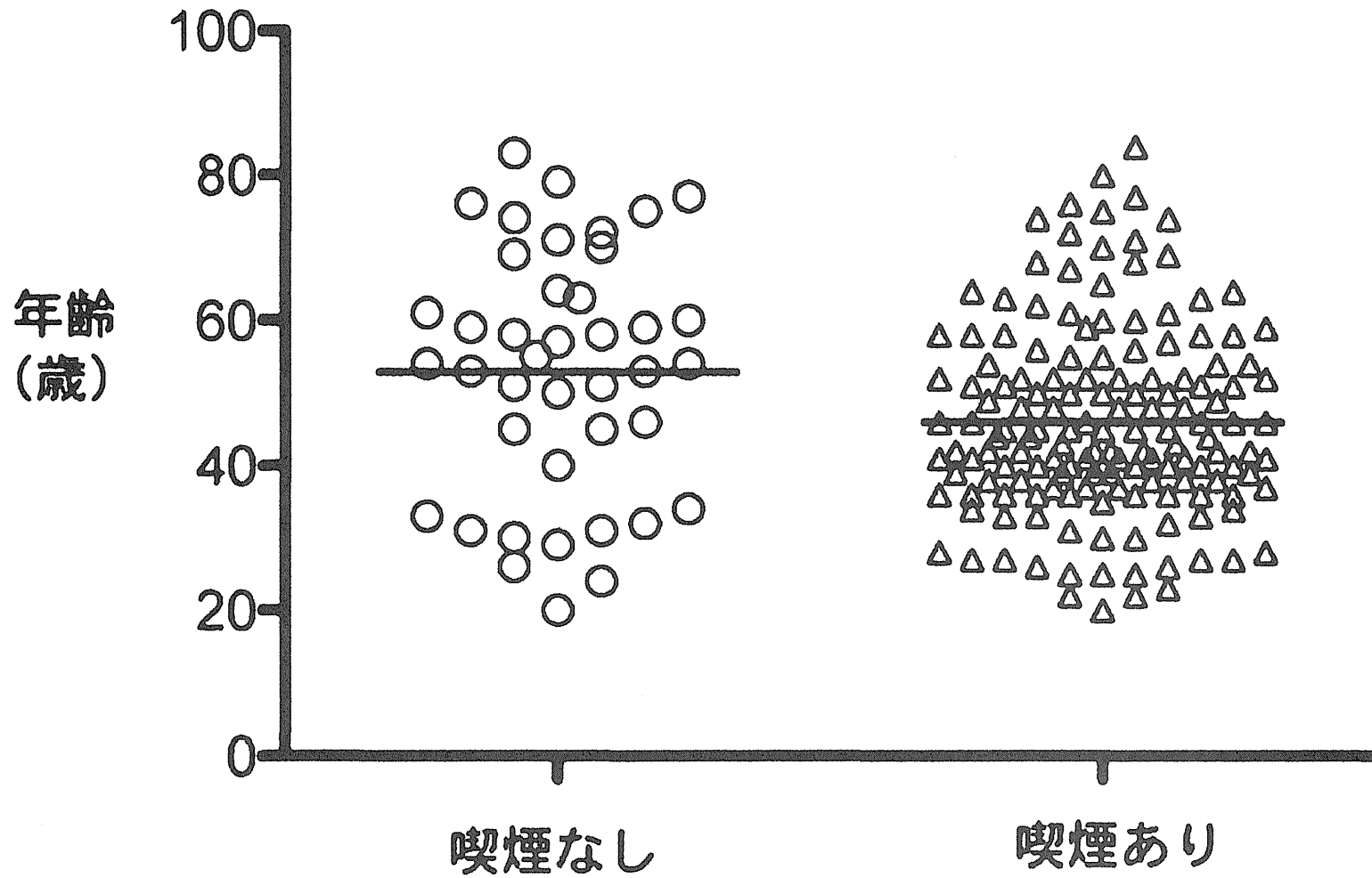


図1 アルコール性急性膵炎患者の喫煙別の年齢分布

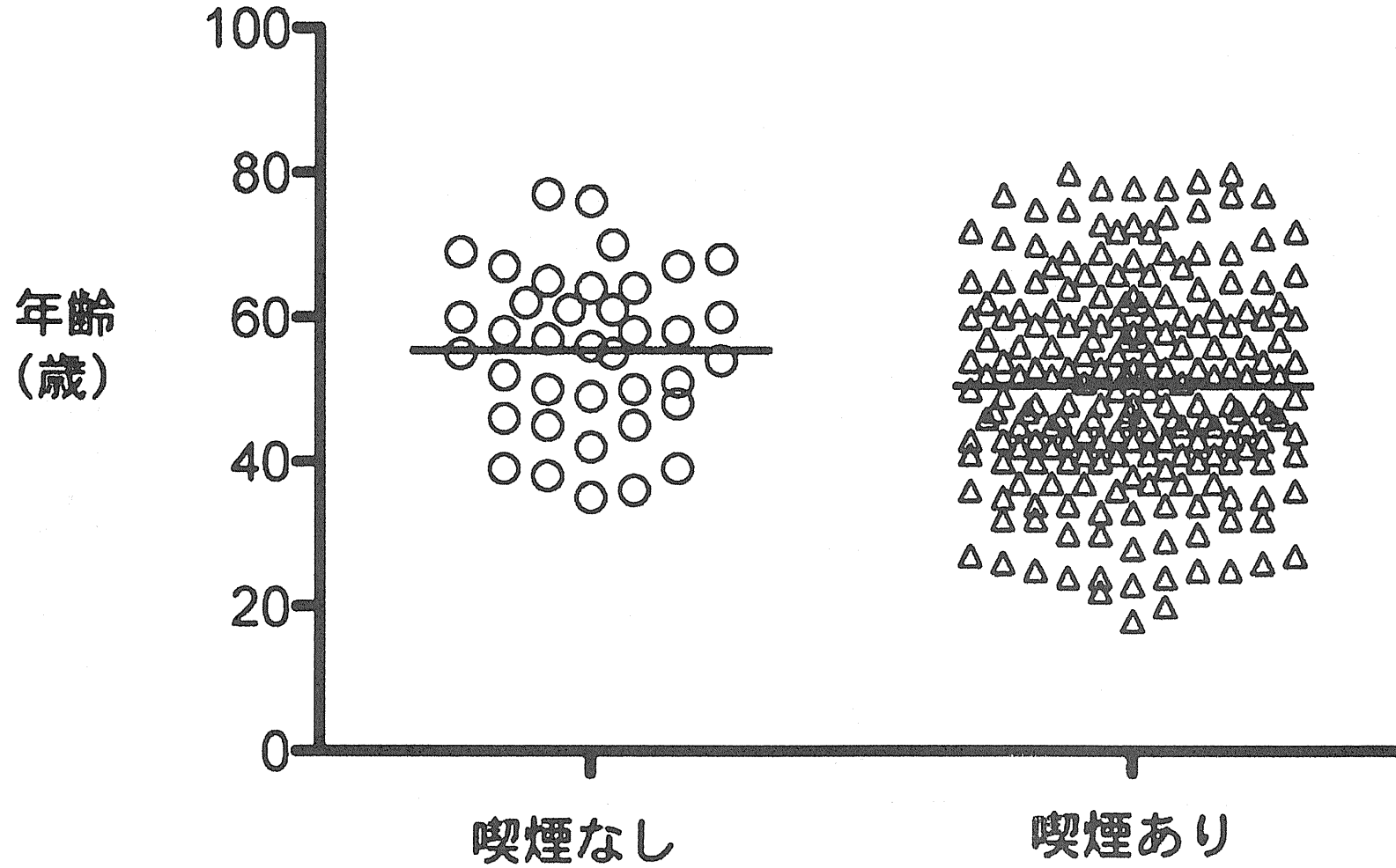
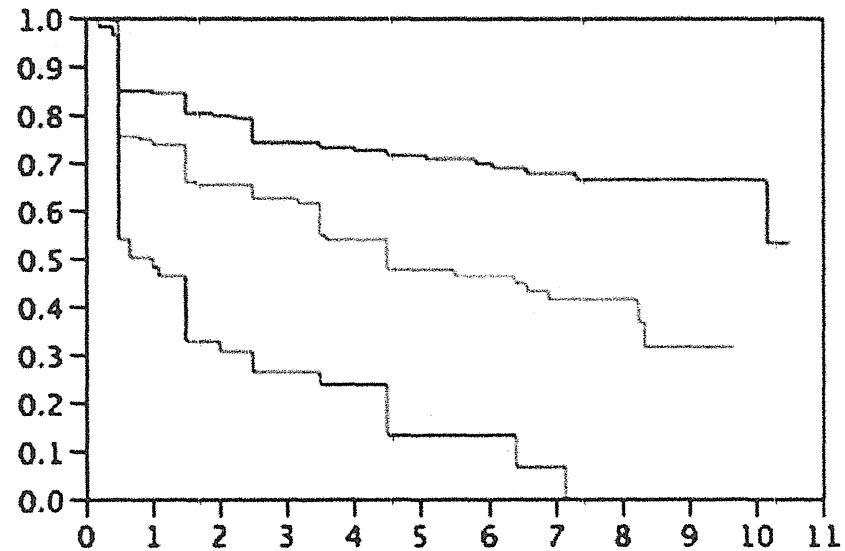
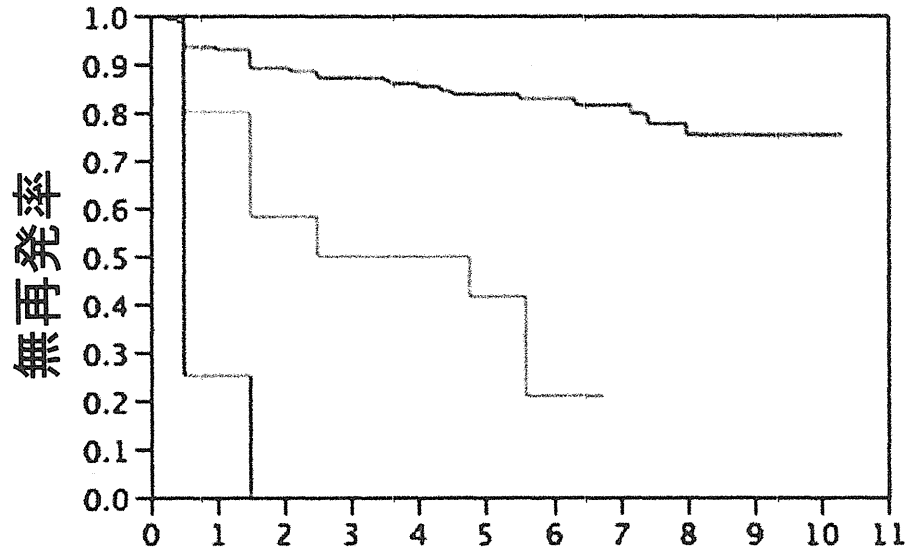


図2 アルコール性慢性膵炎患者の喫煙別の年齢分布

図3 男女でみた飲酒量別膵炎再発率の違い



女性

— 飲酒なし群
 — <80g/d飲酒群
 — ≥80g/d飲酒群

男性

— 飲酒なし群
 — <80g/d飲酒群
 — ≥80g/d飲酒群

	女性	女性	男性	男性
<80g/d飲酒者のハザード比	4.7	(95%CI 2.1- 9.5)	2.0	(95%CI 1.5- 2.7)
≥80g/d飲酒者のハザード比	13.7	(95%CI 4.0- 36.3)	4.6	(95%CI 3.2- 6.7)

表1 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	244	(42.5)	313	(53.7)	1.0 Referent
	<20 g/day	73	(12.7)	111	(19.0)	1.1 0.7-1.6
	20≤~<40 g/day	46	(8.0)	51	(8.7)	1.7 0.9-3.0
	40≤~<60 g/day	46	(8.0)	35	(6.0)	2.9* 1.6-5.5
	60≤~<80 g/day	46	(8.0)	30	(5.1)	3.5* 1.8-6.6
	80≤~<100 g/day	35	(6.1)	16	(2.7)	4.9* 2.2-10.8
	≥100 g/day	84	(14.6)	27	(4.6)	6.7* 3.6-12.5
喫煙	なし	279	(53.2)	312	(57.8)	1.0 Referent
	あり	245	(46.8)	228	(42.2)	0.8 0.6-1.2

*: p<0.05

表 2 慢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	75	(18.4)	193	(44.7)	1.0	Referent
	<20 g/day	34	(8.3)	107	(24.8)	0.8	0.4-1.6
	20≤~<40 g/day	39	(9.6)	43	(10.0)	2.5*	1.2-5.2
	40≤~<60 g/day	34	(8.3)	35	(8.1)	2.7*	1.3-5.5
	60≤~<80 g/day	69	(16.9)	23	(5.3)	8.8*	4.0-19.1
	80≤~<100 g/day	54	(13.2)	15	(3.5)	11.9*	5.0-28.5
	≥100 g/day	103	(25.2)	16	(3.7)	19.9*	8.5-46.9
喫煙	なし	107	(27.9)	190	(47.7)	1.0	Referent
	あり	276	(72.1)	208	(52.3)	1.4	0.9-2.3

*: p<0.05

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
下瀬川 徹	慢性膵炎の断酒・生活指導指針	膵臓	25(6)	617-681	2010
下瀬川 徹	アルコールと膵障害	日本内科学会雑誌	99(1)	102-119	2010
正宗 淳, 下瀬川 徹	慢性膵疾患の急性増悪	救急医学	35(1)	49-54	2011
正宗 淳, 下瀬川 徹	慢性膵炎の病因と病態	総合臨床	60(5)	661-667	2011
下瀬川 徹	消化器疾患 急性膵炎	Medicina	48(11)	306-308	2011
正宗 淳, 糸 潔, 下瀬川 徹	アルコール性膵炎の実態調査	膵臓	27(2)	106-112	2012
正宗 淳, 下瀬川 徹	アルコールと膵炎	日本消化器病学会雑誌	109(9)	1526-1534	2012
正宗 淳, 下瀬川 徹	アルコール性膵炎 実態と発症機序を中心に	胆と膵	33(12)	1239-1245	2012

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
我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
（研究代表者 樋口 進）

平成 22 年～平成 24 年総合研究報告書
メタボリックシンドロームに及ぼすアルコールの影響

研究分担者 堤 幹宏 金沢医科大学肝胆膵内科 教授

研究要旨

メタボリックシンドロームに及ぼす飲酒の影響につて、1) 機会飲酒が単純性脂肪肝から非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の発生の second hit になりうるか、2) 「アルコール性および非アルコール性脂肪肝症例に関する全国調査」(2009—2010 年度) を実施し、高血圧、糖尿病、脂質異常症の発生の飲酒はどのような影響を与えるかを検討した。その結果、たとえ機会飲酒程度の飲酒量であっても、胆汁性脂肪肝から NASH になりうる可能性が強く示唆された。また、メタボリックシンドローム (高血圧、糖尿病、脂質異常症) に及ぼす飲酒の影響について多重ロジスティック回帰分析を行ったが、高血圧に対してはアルコール性脂肪肝が強く関連し、脂質異常症に対しては非アルコール性脂肪肝が強く関連していた。さらに、過飲酒、高齢、肥満の 3 因子が相乗的に作用して高血圧の合併率を高めると考えられた。

研究協力者

福村 敦：金沢医科大学肝胆膵内科

A. 研究目的

メタボリックシンドロームに及ぼす飲酒の影響につて、1) 機会飲酒が単純性脂肪肝から非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の発生の second hit になりうるか、2) 「アルコール性および非アルコール性脂肪肝症例に関する全国調査」(2009—2010 年度) を実施し、高血圧、糖尿病、脂質異常症の発生の飲酒はどのような影響を与えるかを検討した。

B. 研究方法

1. 機会飲酒が単純性脂肪肝から NASH の発生の及ぼす影響

1) 脂肪肝、耐糖能異常を自然発症する 30 週齢の OLETF ラット用い、10%アルコールあるいは水 10cc を週 5 日、3 日、2 日、および 1 日、3 週間投与し、脂肪肝に及ぼす影響について検討した。なお、コントロールとして OLETF の wild type である LETO ラットに同様にアル

コールあるいは水を投与した。また、OLETF および LETO ラットについて、10、20 および 30 週齢に屠殺し、肝の CYP2E1 を免疫組織学的に染色した。

2) BMI が 25 Kg/ m² 以上で、観察期間中著明な体重の変動がみられなかつた NASH 症例 10 例について、平均飲酒量が 1 日 2 合以下で、2 日間以上の禁酒期間を有する、いわゆる機会飲酒程度の飲酒量が肝機能に及ぼす影響について検討した。

2. メタボリックシンドロームに及ぼす飲酒の影響

「アルコール性および非アルコール性脂肪肝症例に関する全国調査」(2009—2010 年度の実態) を実施して得られた脂肪肝 (simple steatosis) 191 例 (アルコール性脂肪肝 65 例、非アルコール性脂肪肝 126 例) を解析の対象とした。脂肪肝のタイプ (アルコール性、非アルコール性)、年齢 (55 歳以上、未満)、性、body mass index (BMI) (25 kg/m² 以上、未満)、血清 AST 値 (40 IU/L 以上、未満)、血清 γ -GTP 値 (75 IU/L 以上、未満) を説明変数とし、高

血圧、糖尿病、脂質異常症、およびそれらの組み合わせ2疾患(3パターン)、3疾患、2疾患以上、合計8パターンの生活習慣病を目的変数として多重ロジスティック回帰分析を行い、脂肪肝のタイプが生活習慣病の関連因子であるか検討した。さらに、ある生活習慣病に対して脂肪肝のタイプを含め複数の因子が関連因子として同定された場合、層別解析を行った。

なお、本研究での対象者は、入院時および肝生検施行時にすでにインフォームド・コンセントを修得しているが、個人を同定しうる情報は使用しておらず、倫理上問題がないと考える。

C. 研究結果

1. 機会飲酒が単純性脂肪肝から NASH の発生に及ぼす影響

1) OLETF ラットでは、1日/週、3週間のアルコールの投与により、肝小葉の80%以上に脂肪沈着はみられ、一部の肝細胞には風船様変化も認められた。一方、LETO ラットでは、5日/週、3週間のアルコールの投与によっても明らかな変化は認められなかった。

OLETF ラットでは、CYP2E1 は、加齢とともに中心静脈周囲の肝細胞で明らかに誘導されたが、LETO ラットでは、CYP2E1 の誘導は見られなかった。

2) NASH 患者に及ぼす飲酒量の影響

NASH 症例 10 例全例が、禁酒により比較的速やかに血清 AST、ALT および γ -GTP 値が正常化した。また、また、1日1合程度を週1、2回の飲酒の再開により、血清 AST、ALT および γ -GTP 値の再上昇が認められた。

2. メタボリックシンドロームに及ぼす飲酒の影響

多重ロジスティック回帰分析にて各生活習慣病およびそれらの組み合わせに対する関連因子を調べたが、高血圧に対してはアルコール性脂肪肝、脂質異常症に対しては非アルコール性脂肪肝が関連因子として同定された。高血圧に対しては高齢(55歳以上)と肥満(BMI 25

kg/m²以上)、脂質異常症に対しては血清 γ -GTP 高値(≥ 75 IU/l)も関連因子であった。

年齢サブグループでは、高齢群においてアルコール性脂肪肝 + BMI 25 kg/m²以上で、高血圧の合併率が最も高く、オッズ比も著しく上昇した。BMI 高値群および低値群の両群のいずれにおいても、アルコール性脂肪肝 + 55歳以上では、高血圧の合併率が最も高く、オッズ比も上昇した。

層別解析に用いた2つの関連因子の組み合わせについて、生物学的交互作用を調べたところ、高血圧に関して、高齢群におけるアルコール性脂肪肝と肥満(AP 0.68, 95%信頼区間 0.19—1.17)、肥満群におけるアルコール性脂肪肝と高齢(AP 0.71, 95%信頼区間 0.24—1.18)、それぞれの組み合わせで相乗作用が認められた。

D. 考察

30週齢から軽度の脂肪肝をきたす OLETF ラットを用いた検討では、少量のアルコール(1日/週、3週間)投与により、肝小葉の80%以上に脂肪沈着が認められ、一部の肝細胞には、風船様変化もみられた。しかし、LETO ラットでは、5日/週、3週間のアルコール投与によっても明らかな変化は認められなかった。このように、肥満のないラットでは脂肪変性を引き起こさない程度のアルコール量でも、すでに脂肪肝がある場合、その脂肪変性の程度を強くなるだけでなく、肝細胞の風船化様変化まで生じたことは、少量の飲酒でも肥満者では NASH 発生させる可能性のあることを強く示唆していると考えられた。

単純性脂肪肝から NASH の発生機序として、second hit theory が一般に受け入れられているが、second hit を引き起こすのは何かについては明らかではない。今回の検討から、飲酒が、たとえ少量であっても、second hit になりうる可能性が示唆された。非飲酒家の単純性脂肪肝においてもすでに CYP2E1 が増加していることが知られているが、CYP2E1 が増加している状態