

トピックス

II. 慢性膵炎

1. 疫学と症候

清水 京子 白鳥 敬子

要 旨

慢性膵炎のわが国における疫学調査は旧厚生省および厚生労働省特定疾患難病対策研究事業の調査研究班により1970年から2002年までの間に過去5回行われた。受療者数、有病率、新規発症患者数ともに増加傾向にあり、性別ではいずれの時点でも男性が多い。成因別ではアルコール性が最も多く、飲酒と喫煙は慢性膵炎の危険因子であることが確認されている。徴候としては腹痛、背部痛が最も頻度が高く、慢性膵炎の進行とともに、疼痛は軽減し、消化吸収不良や膵性糖尿病が出現する。

〔日内会誌 99：36～40, 2010〕

Key words：受療者数，有病率，新規発症患者数，アルコール，消化吸収不良，膵性糖尿病

1. 定義

慢性膵炎は、「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，進行すると膵外分泌，内分泌機能の低下を伴う病態である。膵内部の病理組織学的変化は，基本的には膵臓全体に存在するが，病変の程度は不均一で，分布や進行性も様々であり，多くは非可逆性である疾患」と定義されている¹⁾。臨床的には，腹痛や腹部圧痛などの臨床症状，膵内分泌・外分泌機能不全による臨床症候を伴うものが典型的である。しかし，無痛性あるいは無症候性の症例も存在する。慢性膵炎の疾患概念は1984年の第2回マルセイユシンポジウムで国際的に統一され，わが国では1995年に日本膵臓学会「慢性膵炎臨床診断基準」が作成され²⁾，その後，2001年の改訂を経て，2009

年にも改訂が予定されている。

2009年の日本膵臓学会による改定案では，慢性膵炎を成因によってアルコール性と非アルコール性に分類し，自己免疫性膵炎と閉塞性膵炎は治療により病態や病理所見が改善し，可逆性であるという点から，この定義による慢性膵炎とは別個に扱うことになった。慢性膵炎を危険因子別に分類したものがEtemadとWhitcombによって提唱されたTIGAR-O risk factor classification systemである³⁾。この分類では慢性膵炎発症に関与する危険因子に基づいて，慢性膵炎を毒物・代謝産物による慢性膵炎(Toxic-metabolic)，特発性慢性膵炎(Idiopathic)，遺伝性慢性膵炎(Genetic)，自己免疫関連慢性膵炎(Autoimmune)，再発性重症急性膵炎(Recurrent severe acute pancreatitis)，さらには閉塞性慢性膵炎(Obstructive)に分類される。近年の遺伝子解析の進歩に伴いPRSS1 (cationic trypsinogen)，CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator)，SPINK1 (serine protease inhibitor Kazal

しみず きょうこ，しらとり けいこ：東京女子医科大学消化器内科

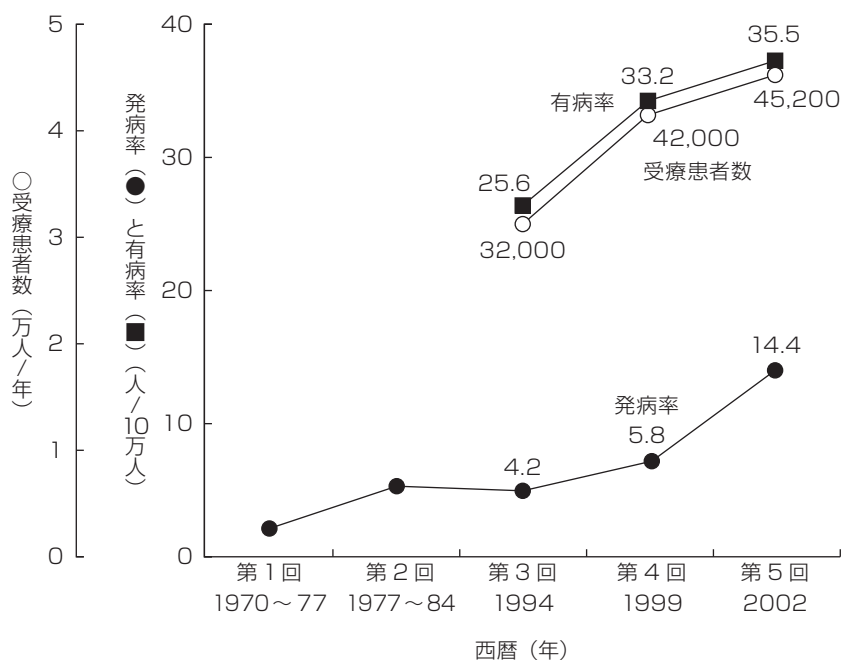


図1. 慢性膵炎患者の受療者数, 有病率, 新規発症患者数の推移 (文献9より)

type 1)などの遺伝子変異が慢性膵炎発症と強い関連があることから, 慢性膵炎への罹患しやすさに着目していることが特徴的である。

2. 疫学

わが国の慢性膵炎の全国調査は, 旧厚生省および厚生労働省特定疾患難病対策研究事業の調査研究班により1970年から2002年までの間に過去5回行われている。第1回目は1970年から1977年まで⁴⁾, 第2回は1977年から1984年まで⁵⁾, 第3回は1994年⁶⁾, 第4回は1999年⁷⁾, 第5回は2002年⁸⁾に施行された。2002年の調査では層化無作為抽出法が用いられたこと, 2001年に改訂された臨床診断基準を用いたことなど, 過去4回の調査とは慢性膵炎の診断や調査方法が異なる

1) 受療者数 (図1)⁹⁾

わが国における慢性膵炎の推定受療者数は1994年には32,000人 (95%信頼区間 25,000~39,000人), 1999年は42,000人, 2002年は45,200人

(95%信頼区間 35,600~54,700人)で増加傾向にあり, 慢性膵炎の診断基準や調査方法が異なるため単純に比較はできないが, 1994年から2002年の8年間で約1.4倍増加したことになる。

2) 有病率 (図1)⁹⁾

ある一時点における人口10万人当たりの患者の総数として示した慢性膵炎の有病者数は, 1994年は25.6人, 1999年は33.2人, 2002年は35.5人と推計され, 1994年と比較して2002年の慢性膵炎有病率は約1.4倍の増加となっている。

3) 新規発症患者数 (図1)⁹⁾

慢性膵炎の推定新規発症患者数は, 1974年には人口10万当たり2.0人であった。その後, 1992年と1993年の研究班による多施設調査によると人口10万人あたりそれぞれ5.5人, 5.9人で, 1974年の調査と比較して約2.5倍の増加である。1994年の調査と比較して約2.5倍の増加である。1994年の第3回調査, 1999年の第4回調査では人口10万人当たりそれぞれ4.2人, 5.8人と, 1992年と1993年の調査と比較してほぼ横ばい状態であったが, 2002年の新規発症患者数は人口10万人当たり14.4人に急増し, 1999年から2002

年までの期間にも約 2.5 倍増加した。

4) 性別, 年齢

性別・年齢分布は, 1994 年の調査では男性は人口 10 万人当たり 45.4 人, 女性は 12.4 人, 1999 年には男性は 44.4 人, 女性は 22.3 人, 2002 年の調査では男性 54.0 人, 女性は 17.6 人である。慢性膵炎の有病者数はいずれの調査時期においても男性は女性の約 2~3.7 倍多く, 男性の有病者数は増加傾向にある。年齢のピークは男性で 60~64 歳, 女性で 65~69 歳, 平均年齢は男性 57.6±12.7 歳, 女性 60.2±15.5 歳と若干女性で高齢である。

5) 死亡率

1994 年から 2002 年までの間の死因別標準化死亡率(standardized mortality rate SMR)は, 1998 年の全国人口動態統計を基準にした全死亡について, SMR 1.55 と一般集団に比べて高い死亡率を示した。死因別では悪性新生物が最も多く, 特に膵臓癌では SMR 7.84 と著しく高い。

6) 成因

わが国の慢性膵炎の成因は過去 3 回の調査では, 全体としてはアルコール性が最も多く約半数以上を占め, 次いで特発性, 胆石性の順である。性別にみると, 男性ではアルコール性, 女性では特発性の頻度が最も高い。2002 年の第 5 回全国調査ではアルコール性が 67.7%, 特発性が 20.5%, 胆石性が 3.0% である。過去の全国調査と比べて大きな変動はみられていないが, 1999 年にはアルコール性が 54.0%, 特発性が 30.0% であったことと比較すると, アルコール性が増加し, 特発性が減少している。これは国民の純エタノール消費量や飲酒者数が増加したこと, 画像診断の進歩により原因不明の特発性が減少したことと関係があると考えられる。近年, 遺伝性膵炎の原因遺伝子として cationic trypsinogen 遺伝子 PRSS1 の変異が報告されてから, 慢性膵炎発症の遺伝的背景が注目されるようになった。その他にも嚢胞線維症の原因遺伝子である (cystic fibrosis transmembrane conductance

regulator, CFTR), 内因性トリプシン阻害物質である膵外分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) の遺伝子 SPINK1, アニオニックトリプシノーゲン遺伝子 PRSS2 などの遺伝子異常が慢性膵炎の発症に関与することが明らかになった。

7) 危険因子

(1) 飲酒

疫学研究による慢性膵炎における飲酒のリスクの定量化はあまり行われていない。Corrao ら¹⁰⁾は 1960~1998 年の文献をもとに, 飲酒と慢性膵炎を含む 15 疾患との関連の meta-analysis を 2004 年に報告したが, 慢性膵炎ではわずか 2 件の症例対照研究のみであった。その解析によると, 非飲酒に対する 1 日 25 g, 50 g, 100 g の純エタノール摂取者の慢性膵炎の相対危険度はそれぞれ 1.34, 1.78, 3.19 であり, 1 日飲酒量が多いほどリスクが上昇するという量反応関係が認められた。また, 1998 年に厚生省難治性膵疾患研究班が実施した症例研究では, 非飲酒者と比較した 1 日 50~99 g および 100 g 以上のエタノール摂取者のオッズ比はそれぞれ 5.7 (95% 信頼区間 1.6~19.8) と 11.2 (95% 信頼区間 2.9~43.1) であった。更に, 累積飲酒量 (1 日飲酒量×飲酒年数) が多いほどリスクが上昇するという有意な量反応関係も認められており, 長期の大量飲酒が慢性膵炎リスクを上昇させることが疫学的研究で裏づけられた。また, アメリカの 20 施設におけるコホート研究である The North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2) では, 2000 年~2006 年までに登録された慢性膵炎 540 症例と対照 695 症例について調査された¹¹⁾。この研究の特徴は飲酒量として飲酒期間中で最も飲酒量が多かった時期の飲酒量を純エタノールとして換算し, 飲酒なし, 軽度 (6.85 g/日未満), 中等度 (女性 6.85~13.7 g/日, 男性 6.85~27.4 g/日), 高度 (女性 13.7~68.5 g/日, 男性 27.4 g~68.5 g/日), 最高度 (68.5 g/日以上) の 5 段階に分けて検討したことである。これでは, 飲酒なしと軽度飲酒と比べて中等度と高度飲酒では有意差は

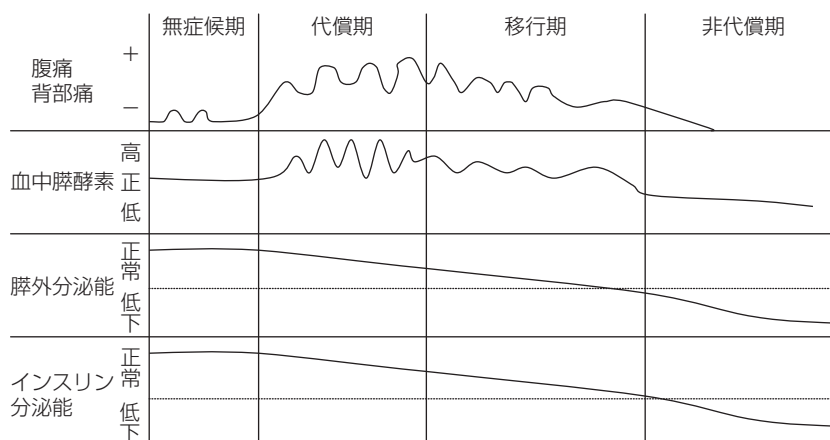


図2. 慢性膵炎の臨床病期

なく、最高度のみでオッズ比 3.10 (95% 信頼区間 1.87~5.14) でアルコールが慢性膵炎のリスクを有意に上昇すると結論された。これらの調査は対象となった患者の男女比や飲酒量の設定などの条件によってリスクの高さに多少の差があるが、大量飲酒が慢性膵炎の危険因子であることでは一致している。一方、アルコールは慢性膵炎発症の危険因子であるが、臨床的に膵疾患を患うのは大酒家の 10% 程度のみであることから、アルコール摂取が遺伝的素因や環境因子とは独立した慢性膵炎の原因というよりも、アルコールは慢性膵炎の素因を有する人における慢性膵炎進行の補助因子であると考えられている。

(2) 喫煙

喫煙による慢性膵炎リスクについての疫学的研究のほとんどの症例対照研究で、オッズ比は 5.5~14.7 倍程度である。厚生省難治性膵疾患研究班が実施した症例対照研究では、喫煙期間が上昇するほど、また早くから喫煙を開始するほど、慢性膵炎のリスクも上昇していたことが明らかとなった。前述のアメリカでの NAPS2 でも同様に、喫煙は独立して量依存性に慢性膵炎の危険因子であると報告された。

(3) 食事、栄養素摂取

Linら¹²⁾の食品摂取頻度調査表 (FFQ) を用いた症例対照研究による栄養素摂取と慢性膵炎リ

スクとの関連の検討では、全体的に栄養素摂取量が少ないほど慢性膵炎リスクが上昇する傾向が認められる。特にビタミンEと飽和脂肪酸は有意なトレンドを示し、摂取量が少ないほど慢性膵炎リスクが有意に上昇していた。慢性膵炎に及ぼす食事の影響については、調査の難しさもあり一定の見解が得られにくいですが、ビタミンC、Eなどの抗酸化物質の欠乏が慢性膵炎と有意に関連しているとの報告もあり、今後更なる研究が必要である。

(4) 遺伝的素因

PRSSI, CFTR, SPINK1 以外にもアルコール代謝に関わる aldehyde dehydrogenase (ALDH2), cytochrome P4502E1 (CYP2E1) などの遺伝子異常も慢性膵炎発症への関与が報告されている。

3. 慢性膵炎の徴候

慢性膵炎は発症から数年間から十数年の比較的初期の段階では、腹痛、背部痛とともに血中膵酵素が上昇し、いわゆる急性膵炎発作を繰り返すことが多い。1994年の厚生省の慢性膵炎全国調査では初発症状として頻度が高いものは腹痛 (67%)、背部痛 (40%) であった。急性再燃発作が改善すると自覚症状や血中膵酵素異常のない無徴候の時期もある。この時期は腹痛や背

部痛などの症状は目立つが、外分泌、内分泌機能は比較的保たれている(代償期)。急性再燃を繰り返すことで膵実質の脱落や線維化が進行し、膵外分泌機能が低下するにしたがって腹痛は軽減し、血中膵酵素の上昇もみられなくなると(pancreatic burn-out phenomenon)、外分泌、内分泌機能不全による消化吸収不良や膵性糖尿病などが主体となる(非代償期)。代償期と非代償期の間は移行期と呼ばれる両者の臨床徴候が重複する時期がある(図2)。

1) 腹痛, 背部痛

心窩部から左季肋部や背部にかけての疼痛は高脂肪食や飲酒によって増悪することが多いが、持続的で頑固な疼痛のこともある。その他、嘔気、食欲不振、体重減少、下痢などの症状もみられる。疼痛の発生機序として、①膵液の流出障害による膵管内圧や膵間質内圧の上昇、②膵実質の自己消化、③膵虚血、④膵仮性嚢胞の合併、⑤炎症による疼痛関連物質の産生、⑥膵内神経の変性や一次知覚神経の増生、⑦膵内胆管の閉塞による胆管内圧上昇や胆管炎などがあげられる。膵外分泌機能が保たれている代償期には、食事やアルコール摂取により膵液分泌が亢進し、膵内圧が上昇することで腹痛が増悪するが、膵実質細胞が脱落し、食事によっても膵液が十分に分泌しない非代償期の時期になると膵内圧は上昇せず、腹痛を伴わなくなる。

2) 消化吸収障害

非代償期の主な消化吸収障害の症状として、脂肪便、体重減少、栄養障害、ビタミン欠乏症(ビタミンA, D, E, K)があげられる。膵液中の消化酵素は膵腺房細胞から分泌されるので、膵腺房細胞の脱落により消化酵素分泌量が低下する。また、細い膵管上皮細胞(導管細胞)からは水と重炭酸塩が分泌されるが、慢性膵炎では重炭酸塩分泌量も低下するので、十二指腸管腔内のpHが酸性に傾く。リパーゼは消化酵素の中でもっとも早く分泌量が低下することに加え

て十二指腸管腔内が酸性に傾くと酵素活性が低下するので、脂肪の消化吸収不良による脂肪便や栄養障害が膵外分泌機能障害の中で最初に出現し、ついで蛋白便がみられるが、糖質消化障害はほとんどない。

3) 膵内分泌機能障害

慢性膵炎による糖尿病は通常の2型糖尿病とは区別して扱われる(膵性糖尿病)。膵性糖尿病はランゲルハンス島の α 細胞と β 細胞がともに傷害されることで、インスリン分泌と拮抗的な役割をするグルカゴン分泌も低下するので、血糖の変動が大きく、低血糖にもなりやすいという特徴がある。

文 献

- 1) 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 16:560-561, 2001.
- 2) 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会：慢性膵炎臨床診断基準(日本膵臓学会, 1995). 膵臓 10:xxiii-xxvi, 1995.
- 3) Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic development. Gastroenterology 120: 682-707, 2001.
- 4) 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班(班長：佐藤寿雄)：慢性膵炎調査報告(全国集計)昭和52年度研究業績. 1978, 73-86.
- 5) 神津忠彦：慢性膵炎全国集計調査報告, 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 昭和60年度研究業績. 1986, 5-42.
- 6) 早川哲夫, 他：慢性膵炎の予後調査(全国集計), 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成7年度研究報告書. 1995, 10-13.
- 7) 税所宏光, 他：慢性膵炎の実態調査, 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成13年度研究報告書. 2002, 74-79.
- 8) 大槻 眞, 他：慢性膵炎の全国疫学調査, 厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成14年度~16年度総合研究報告書. 2005, 125-129.
- 9) 大槻 眞, 西森 功：慢性膵炎 わが国の実態, 膵疾患へのアプローチ. 下瀬川徹編. 初版. 中外医学社, 東京, 2008, 77-82.
- 10) Corrao G, et al: A meta analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. Prev Med 38: 613-619, 2004.
- 11) Yadav D, et al: Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. Arch Inter Med 169: 1035-1045, 2009.
- 12) Lin Y, et al: Association of alcohol drinking and nutrition intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. Am J Gastroenterol 96: 2622-2627, 2001.