

# アルコール多飲者における膵内外分泌機能障害 — アルコール依存症者と慢性アルコール性膵炎患者との相異 —

青木雄次<sup>1)</sup> 川 茂幸<sup>1)</sup> 小口寿夫<sup>1)</sup>  
大房裕和<sup>2)</sup> 柳沢康敏<sup>1)</sup> 薄田誠一<sup>1)</sup>  
古田精市<sup>1)</sup>

1) 信州大学医学部第2内科学教室

2) 信州大学医学部附属心臓血管病研究施設病態解析部門

## Disturbances of Pancreatic Endocrine and Exocrine Functions in Alcoholics : Difference between Patients with Alcohol Dependence and Chronic Alcoholic Pancreatitis

Yuji AOKI<sup>1)</sup>, Shigeyuki KAWA<sup>1)</sup>, Hisao OGUCHI<sup>1)</sup>  
Hirokazu OHFUSA<sup>2)</sup>, Yasutoshi YANAGISAWA<sup>1)</sup>, Seiichi USUDA<sup>1)</sup>  
and Seiichi FURUTA<sup>1)</sup>

1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

2) *Research Laboratory for Institute of Cardiovascular Diseases, Shinshu  
University School of Medicine*

To assess the disturbances of pancreatic endocrine and exocrine functions in alcoholics' glucose tolerance and fecal chymotrypsin (FCT) levels were measured in 88 patients with alcohol dependence (AD) and were compared with those in 17 patients with chronic alcoholic pancreatitis (CAP). Both groups of patients were divided into 3 subgroups with normal ( $>30$  U/g, FCT-N), borderline (11~30 U/g, FCT-B) and low ( $<11$  U/g, FCT-L) levels of FCT. Seven of the patients with AD had been diagnosed as having pancreatitis, but only one of them was in the FCT-L subgroup which was supposed to be diagnosed as CAP. The frequency of overt diabetes mellitus (DM) was 4% in FCT-N (n=51), 26% in FCT-B (n=27) and 50% in FCT-L (n=10). In patients with CAP, the frequency of overt DM was 0% in both FCT-N (n=5) and FCT-B (n=5), and 29% in FCT-L (n=7). The results of 75g OGTT in normals and patients with AD and CAP (n=7 each) showed that the insulinogenic index was lower in AD and CAP than in normals, but total insulin secretion in AD rather exceeded those in normals and CAP. As was shown in patients with AD, it was suggested that parenchymal damage to the pancreas frequently progressed latently in alcoholics, and that endocrine function was disturbed earlier than exocrine function as a result of decreased initial insulin secretion and increased insulin resistance. These clinical aspects are shown to be very different from those in certain alcoholic patients with CAP in whom parenchymal damage to the pancreas appears to be prominent. *Shinshu Med. J.*, 39 : 369—374, 1991

(Received for publication November 16, 1990)

---

**Key words :** alcoholics, alcohol dependence, chronic alcoholic pancreatitis, glucose tolerance, fecal chymotrypsin

アルコール多飲者, アルコール依存, 慢性アルコール性膵炎, 耐糖能, 糞便中キモトリプシン

---

## I 緒 言

アルコールが膵内外分泌機能障害をもたらすことはよく知られているが、アルコール多飲者の1つの大きな集団と考えられるアルコール依存症者(AD患者)において膵内外分泌機能両者を同時に検討した成績は比較的少ない<sup>1)2)</sup>。そこで、膵外分泌機能の簡便な検査法として最近用いられている糞便中キモトリプシン(FCT)<sup>3)4)5)</sup>および膵内分泌機能としての耐糖能を、多数例のAD患者について検討した。それらの成績を、これまでに詳細に検討されている膵障害の明らかな慢性アルコール性膵炎(CAP)患者のそれらと比較して報告する。

## II 対象および方法

AD患者の治療施設であるS病院に入院したアルコールに対する身体および精神依存を呈するAD患者88例(男87例,女1例,年齢 $52.1 \pm 1.1$ 歳)と当科に入院したCAP患者17例(全例男,年齢 $55.1 \pm 3.7$ 歳)を対象とした。AD患者のエタノール換算の飲酒量は、 $169 \pm 11$ g/日とCAP患者の $128 \pm 13$ g/日に比べて多かったが有意差はみられなかった。CAP患者は、日本消化器病学会診断基準<sup>6)</sup>に基づいて診断し、膵の画像あるいは外分泌機能に慢性膵炎の確診所見のあるI群3例、これに6ヵ月以上の膵炎病状を伴うII群11例および臨床的疑診3例であった。明らかな肝硬変を伴う例および糖尿病の家族歴を有する例は除外した。

入院禁酒後1週間以上経過し通常の食事摂取が可能な状態のもとで、消化酵素剤は5日間以上中止してFCTを測定するとともに早朝空腹時血糖(FPG)を測定した。膵外分泌機能障害の程度については、

FCTとpancreozymin-secretin(PS)試験とを対比させたこれまでの報告<sup>4)5)</sup>を参考として、FCTが $30$ U/g以上を正常値群(FCT-N)、 $11 \sim 30$ U/gを境界値群(FCT-B)および $11$ U/g以下を低値群(FCT-L)とした。FCT-Lは、PS試験で2因子以上の低下のみられる明らかな外分泌機能低下例によりおもに構成されることとなる。膵内分泌機能障害の程度については、ここではFPGのみで分類し、FPGが $110$ mg/dl以下を正常群(FPG-N)、 $110 \sim 140$ mg/dlを耐糖能異常群(FPG-IGT)、そして明らかな内分泌機能低下例としてFPG $140$ mg/dl以上あるいは糖尿病の薬物治療を受けている例を糖尿病群(FPG-DM)とした。

上記対象者のうち、FPGが $140$ mg/dl以下のAD患者7例(全例男,年齢 $52.9 \pm 3.9$ 歳,Body mass index(BMI) $24.2 \pm 1.6$ kg/m<sup>2</sup>)とCAP患者7例(全例男,年齢 $61.1 \pm 4.7$ 歳, BMI $20.6 \pm 1.2$ kg/m<sup>2</sup>)および対照として正常者7例(全例男,年齢 $52.7 \pm 4.3$ 歳, BMI $23.3 \pm 0.7$ kg/m<sup>2</sup>)において75g糖負荷試験(OGTT)を施行し、血糖、インスリン、C-ペプチドを測定した。糖負荷後30分値と前値との差によるインスリンと血糖との比をinsulinogenic indexとして、インスリンの初期分泌能の指標とした。これら7例のAD患者とCAP患者の飲酒量は $165 \pm 15$ g/日と $98 \pm 7$ g/日で、AD患者の飲酒量の方が有意に多かった( $P < 0.01$ )。

FCTは比色法<sup>7)</sup>によるFCT測定kitであるMonotest<sup>®</sup> Chymotrypsin(Boehringer Mannheim GmbH, Germany)を用い、インスリン、C-ペプチドはRIA kit(インスリン「栄研」<sup>®</sup>, C-ペプチドキット「第一」II<sup>®</sup>)を用い、また血糖は血漿にてhexokinase法による自動分析装置で測定した。結果は

Table 1 Clinical characteristics of patients with alcohol dependence divided into 3 subgroups with normal (>30 U/g, -N), borderline (11~30 U/g, -B), and low (<11 U/g, -L) levels of fecal chymotrypsin (FCT)

		FCT-N (n=51)	-B (n=27)	-L (n=10)
Age	(years)	$53.7 \pm 1.6$	$51.1 \pm 1.8$	$52.6 \pm 3.1$
Body mass index	(kg/m <sup>2</sup> )	$21.9 \pm 0.5$	$22.8 \pm 0.7$	$22.0 \pm 1.0$
Alcohol consumption				
ethanol	(g/day)	$171 \pm 16$	$171 \pm 15$	$158 \pm 14$
duration	(years)	$27.5 \pm 1.5$	$25.0 \pm 1.5$	$25.6 \pm 2.7$
Prior diagnosis of pancreatitis				
	(no. of cases)	2	4	1

Values are shown as mean  $\pm$  SE

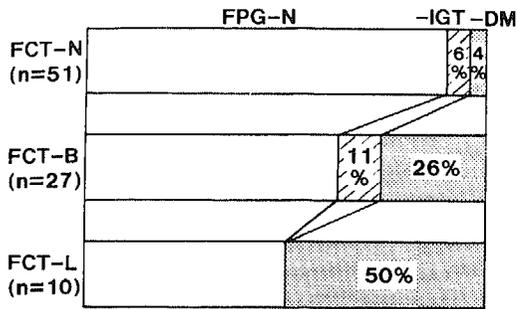


Fig. 1 Frequency of glucose intolerance in patients with alcohol dependence divided into 3 subgroups with normal (>30 U/g, -N), borderline (11~30 U/g, -B) and low (<11 U/g, -L) levels of fecal chymotrypsin (FCT). FPG-N, fasting plasma glucose (FPG) <110 mg/dl; -IGT, FPG=110~140mg/dl; -DM, FPG>140mg/dl.

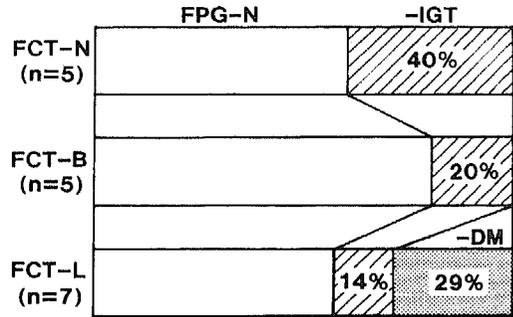


Fig. 2 Frequency of glucose intolerance in patients with chronic alcoholic pancreatitis. Abbreviations as in Fig. 1.

Table 2. Results (mean±SE) of 75g OGTT in normals and patients with alcohol dependence (AD) and chronic alcoholic pancreatitis (CAP)

	Normals (n=7)	AD (n=7)	CAP (n=7)
ΣPG (mg/dl)	444±20	614±52*	669±50*
ΣIRI (μU/ml)	145±24	202±47	147±16
ΣCPR (ng/ml)	18.3±1.6	23.1±3.9	20.4±2.0
ΣIRI/ΣPG	0.33±0.06	0.34±0.07	0.23±0.04
ΣCPR/ΣPG	0.042±0.004	0.039±0.006	0.032±0.005
ΣIRI/ΣCPR	7.69±0.89	8.20±0.65	7.26±0.57
I. I.	1.00±0.25	0.46±0.11*	0.38±0.09*

Σ represents the sum of the values at 0, 30, 60 and 120min.

PG, plasma glucose; IRI, immunoreactive insulin; CPR, C-peptide immunoreactivity; I. I., insulinogenic index.

\*P<0.05 vs. normals by ANOVA.

mean±SEで表し、統計学的検定には、ANOVA, Student's t test,  $\chi^2$  testを適宜用いP<0.05を有意とした。

### III 結 果

Table 1に、AD患者のFCT-N, B, L 3群の年齢, BMI, 飲酒歴(1日のエタノール換算量と飲酒期間)および膵炎と診断されたことのある症例の頻度を示したが、それぞれ3群間に有意差を認めなかった。AD患者におけるFCTとFPGの関係をFig. 1に示した。FCTが低値になるのに伴い耐糖能低下例が増加しており、FPG-DMの頻度をみると、FCT-Bでは26%、

FCT-Lでは50%と両群ともにFCT-Nの4%に比べて有意に高率であった(P<0.01)。AD患者全体では、FPG-DMが14/88例(15.9%)に対してFCT-Lが10/88例(11.4%)と、明らかな内分泌機能低下例の方が明らかな外分泌機能低下例に比べてやや高率であった。なおFPG-N, IGT, DMの飲酒量は、それぞれ169±12g/日, 179±29g/日, 166±26g/日であり3群間に有意差を認めなかった。

Fig. 2に、CAP患者17例についてFig. 1と同様にFCTとFPGの関係を示した。症例数が少なく明らかとは言えないが、AD患者と同様やはりFCTが低下するのに伴い耐糖能が低下してゆくことがうかがえた

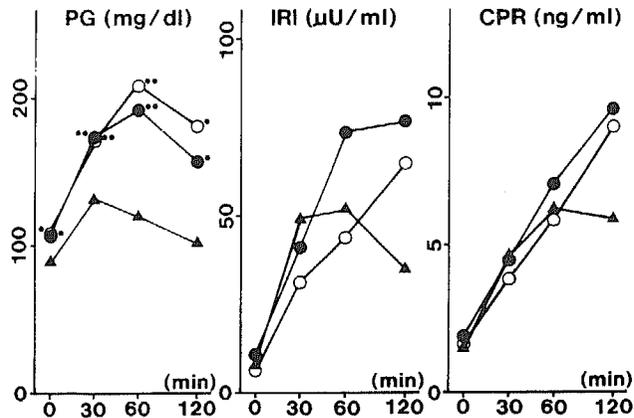


Fig. 3 Plasma glucose (PG), insulin (IRI) and C-peptide (CPR) during 75g OGTT in normals (▲) and patients with alcohol dependence (●) and chronic alcoholic pancreatitis (○). Mean values of 7 cases in each group are only shown. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs. normals by ANOVA.

が、FPG-DMはFCT-Lにのみみられた。CAP患者全体ではFPG-DMは2/17例(11.8%)であり、FCT-Lの7/17例(41.2%)に比べて有意ではなかったものの高率であり、明らかな内分泌機能低下例と外分泌機能低下例の頻度については、AD患者とはむしろ逆の関係であった。

AD患者、CAP患者および正常者における75g OGTTの結果をTable 2およびFig. 3に示した。各時点の血糖値およびその総和( $\Sigma$ PG)は正常者に比べて、AD患者、CAP患者ともに有意に( $P < 0.05$ )高値を示したのに対して、インスリン分泌の総和( $\Sigma$ IRI)は、正常者に比べAD患者ではむしろ高値を示し、CAP患者では正常者のそれとほぼ同等の値であった。血糖に対するインスリンの反応性では、AD患者では $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ PGが正常者とほぼ同等の値を示し、CAP患者ではやや低値を示した。しかし、insulinogenic indexは、AD患者、CAP患者ともに正常者より有意に低下していた( $P < 0.05$ )。これらの関係はC-ペプチドでも同様であったが、 $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ CPRについては3群間に明らかな差を認めなかった。

#### IV 考 察

アルコール多飲者における膵障害は、無症状に進展していくことが比較的多いとされている。Andersenら<sup>9)</sup>は、AD患者30例のうち膵炎症状を呈したのは1例のみであったが、標準食により内因性に膵を刺激す

るLundh meal testにより7例(23.3%)に膵外分泌機能の低下を認めている。長田<sup>8)</sup>は、膵炎症状のない大酒家22例中11例(50%)にPS試験で2因子以上の低下を認めている。また柴田ら<sup>2)</sup>は、内視鏡的逆行性膵管造影(ERP)を施行したアルコール多飲者66例中42例(63.6%)に膵管像のなんらかの異常を認めたが、膵炎症状を呈したのは9例のみであったと報告している。

著者らは、AD患者を対象としFCTを用いて検討したが、膵外分泌機能が明らかに低下し慢性膵炎(この場合CAP)の確診例に相当するFCT-Lは88例中10例(11.4%)であったのに対して、膵炎の診断を受けたことのある例は7例であり、このうちFCT-Lには1例のみであった。

このようなAD患者における潜在性に進行する膵障害は、激痛発作を伴うことが多いとされるCAP患者の臨床像<sup>9)</sup>とはきわめて対照的である。このことは、CAP患者を対象とした場合のアルコールによる膵障害の検討では、ある特定のアルコール多飲者における成績となることを示唆している。アルコールによる膵内外分泌機能障害の関係を検討した成績のほとんどが、このCAP患者を対象としたものであり、膵内分泌障害は外分泌障害と同時あるいはやや遅れて生じるとされている<sup>9)9)10)</sup>。

著者らの成績でも、膵内分泌機能低下により明らかな糖尿病を呈したと考えられるFPG-DMが、AD患

者の FCT-L あるいは CAP 患者の一部分を占めるにすぎず、膵外分泌障害に遅れて内分泌障害が生じることを示していた。しかし、AD 患者全体でみると、膵内外分泌機能障害はある程度平行しているものの、FCT-L より FPG-DM の方がむしろ高率であり、アルコールによる膵障害については外分泌機能よりも内分泌機能の方がより障害されやすい可能性が示唆された。先に示した柴田ら<sup>2)</sup>の成績をみても、ERP で慢性膵炎の確診所見を呈したのが 66 例中 25 例 (38%) であったのに対して、75g OGTT で糖尿病型を呈したのは 60 例中 28 例 (47%) となっており、やはり内分泌機能の方がアルコールにより障害を受けやすいものと推察される。

そこで、この膵内分泌機能障害について、OGTT によるインスリン分泌能の面より検討した。AD 患者の OGTT におけるインスリン分泌については、これまでに正常者に比べて低下しているとする報告<sup>11)</sup>と、むしろ亢進しておりインスリン抵抗性の状態を呈するとの報告<sup>1)</sup>とがみられ、かならずしも一定した見解が得られていない。一方、CAP 患者においては、外分泌機能低下とインスリン分泌能低下はおおむね平行すると言われている<sup>12)13)</sup>。

著者らの成績では、AD 患者におけるインスリンの初期分泌は正常者に比べて低下していたものの、インスリン分泌の総和では高血糖にもかかわらず高値を示し、AD 患者におけるインスリン抵抗性の存在を示唆した。CAP 患者では、インスリン分泌の初期反応も総和とともに AD 患者に比べて低下していた。C-ペプチドにより評価しても同様の結果であり、またインスリンと C-ペプチドの比には正常者、AD 患者、CAP 患者 3 群間に明らかな差を認めず、高インスリン血症の原因として肝障害時にみられる肝臓でのインスリン分解の低下<sup>13)14)</sup>の関与は少ないものと考えられた。

したがって、著者らの成績とこれまでの報告を考慮合わせると、アルコール多飲者においては、インスリンの初期分泌の低下とインスリン抵抗性によるインスリン分泌の亢進がみられるが、膵実質破壊の進行によりインスリン分泌が全体として低下してゆくものと推

察される。

AD 患者において示されたように、アルコール多飲者における膵障害は膵実質破壊が潜在的にゆるやかに進行することが比較的多く、これに膵β細胞の初期分泌能の低下とインスリン抵抗性が加わることにより、膵内分泌機能の方が外分泌機能に比べてより早期に障害されるものと考えられた。したがって、おそらく膵実質破壊が前面にでることにより集められる CAP 患者のみを対象とした場合と AD 患者とでは、膵内外分泌機能障害の臨床像に相異を生じるものと考えられた。

今回の成績における AD 患者と CAP 患者の臨床像の相異については、AD 患者と CAP 患者との飲酒量の差が関与している可能性も推測されるが、AD 患者群の中では、FCT-L あるいは FPG-DM とそれ以外の群との間では飲酒量に差が認められなかったことより、飲酒量の差では説明できないものと考えられた。

## V 結 語

アルコール多飲者の膵障害について、多数例の AD 患者の膵内外分泌機能を検討し、CAP 患者と比較した。AD 患者では、膵外分泌機能低下例においても、CAP 患者と異なり明らかな膵炎症状に乏しく、潜在的に膵実質破壊が進行していくことが示された。また耐糖能異常で示される膵内分泌機能障害については、このゆるやかな膵実質破壊に加え、膵β細胞の初期分泌能の低下とインスリン抵抗性が関与することにより、CAP 患者で示されている関係とは逆に、膵外分泌機能よりも内分泌機能の方がむしろ障害されやすくなることが示唆された。

このように、アルコール多飲者の大きな集団である AD 患者と膵実質破壊が顕著な特定のアルコール多飲者と考えられる CAP 患者とでは、膵障害の臨床像が明らかに異なっていることが示された。

## VI 謝 辞

本研究に対して多大な御協力を頂いた信濃病院井上文明先生、大城 治先生ならびにスタッフの皆さんに深く感謝致します。

## 文 献

- 1) Andersen, B. N., Hagen, C., Faber, O. K., Lindholm, J., Boisen, P. and Worning, H.: Glucose tolerance and B cell function in chronic alcoholism: its relation to hepatic histology and exocrine pancreatic function. *Metabolism*, 32: 1029-1032, 1983

- 2) 柴田 実, 住野泰清, 上野幸久, 吉田直哉, 島田長樹, 定本貴明, 岡田 正, 佐藤源一郎, 野中博子: アルコール多飲者における膵障害に関する臨床的検討 (ERP を中心として). アルコール研究と薬物依存, 24 : 111-124, 1989
- 3) Ammann, R.W., Akovbiantz, A., Largiader, F. and Schueler, G.: Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. Gastroenterology, 86 : 820-828, 1984
- 4) 平野 賢, 長田敦夫, 赤羽邦夫, 米倉宏明, 富岡一郎, 小林武司, 川 茂幸, 嶋倉勝秀, 小口寿夫, 古田精市, 野本昭三, 本間達二: 慢性膵炎における糞便中 chymotrypsin 測定の臨床的意義—PS 試験, PFD 試験, ERP との比較検討—. 日消誌, 82 : 2964-2972, 1985
- 5) 松野正紀, 宮川菊雄, 佐々木幸則, 佐藤寿雄: 糞便中キモトリプシン. 胆と膵, 7 : 605-610, 1986
- 6) 慢性膵炎検討委員会: 慢性膵炎の臨床診断基準. 日消誌, 80 : 1863-1866, 1983
- 7) Kaspar, P., Moeller, G. and Wahlefeld, A.: New photometric assay for chymotrypsin in stool. Clin Chem, 30 : 1753-1757, 1984
- 8) 長田敦夫: アルコール性膵障害にかんする研究 (第 1 篇). アルコール膵炎にかんする臨床的研究: わが国における疫学調査を中心にして. 信州医誌, 18 : 1295-1307, 1969
- 9) 小口寿夫, 長田敦夫, 竹内健太郎, 田村泰夫, 上野一也, 平林秀光, 佐々木康之, 川 茂幸, 本間達二, 古田精市: 慢性石灰化膵炎に関する臨床的検討. 信州医誌, 30 : 140-152, 1982
- 10) Nagata, A., Honma, T., Oguchi, H., Tamura, Y., Hirabayashi, H., Sasaki, Y., Kawa, S., Monno, S., Shimakura, K., Shirai, T. and Furuta, S.: Study of chronic alcoholic pancreatitis by means of serial pancreozymin-secretin tests. Digestion, 33 : 135-145, 1986
- 11) Sereny, G. and Endrenyi, L.: Mechanism and significance of carbohydrate intolerance in chronic alcoholism. Metabolism, 27 : 1041-1046, 1978
- 12) Andersen, B. N., Krarup, T., Pedersen, N. T., Faber, O. K., Hagen, C. and Worning, H.: B cell function in patients with chronic pancreatitis and its relation to exocrine pancreatic function. Diabetologia, 23 : 86-89, 1982
- 13) 水入紘造, 菊池信子, 高根俊之, 阿部井徹: アルコール多飲者の肝硬変症に於ける耐糖能異常と膵管異常. 日消誌, 76 : 72-79, 1979
- 14) Johnston, D. G., Alberti, K. G. M. M., Wright, R., Smith-Laing, G., Stewart, A. M., Sherlock, S., Faber, O. and Binder, C.: C-peptide and insulin in liver disease. Diabetes, 27 [Suppl, 1] : 201-206, 1978

( 2. 11. 16 受稿)