

綜 説

慢性アルコール性膵炎

長 田 敦 夫

信州大学医学部第2内科学教室

Chronic Alcoholic Pancreatitis

Atsuo NAGATA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

Key words : chronic alcoholic pancreatitis, protein plug, pancreatic duct system, pancreatic calcification, diabetes mellitus

慢性アルコール性膵炎, 蛋白栓, 膵管系, 膵石, 糖尿病

I はじめに

アルコール過飲と慢性膵炎 chronic pancreatitis の密接な関係は1878年 Friedrich¹⁾ が剖検所見から「大酒家の膵臓」drunkard's pancreas と呼称して以来, 広く認められており, 現在ではアルコール膵炎 alcoholic pancreatitis という名称が一般的である。

1962年仏のマルセーユで開かれた膵炎に関する国際シンポジウムで, 膵炎の成因, 病理, 臨床所見が討議され, 病理所見と臨床を結びつけた膵炎の分類が提案された²⁾。図1はその後の知見を加えた膵炎のマルセーユ分類のシェーマである (Ammann³⁾)。急性膵炎 acute pancreatitis は臨床的にも組織学的にも完全に回復する膵の急性炎症で, 再発(反復)性急性膵炎 relapsing acute pancreatitis は腹痛発作を繰り返すが同様のものをいう。成因は胆道疾患に随伴するもの(胆道原性 biliary)が最も多く, そのほか高脂血症, 薬剤, 感染, 妊娠, 膵管造影, 手術, 胆管・膵管・膨大部・十二指腸の構造異常によるものなどである。アルコール過飲による急性膵炎もあるが, まれなものとされている。慢性膵炎は成因的因子が除かれてもなお組織学的, 機能的变化が存続するものである。慢性再発(反復)性膵炎 chronic relapsing pancreatitis と「慢性膵炎」の差はあくまで臨床的なもので再発する疼痛発作があるかないかによる。ここでいう「慢性膵炎」は最初から鈍痛を示すもの, 全経過を

CLASSIFICATION OF PANCREATITIS

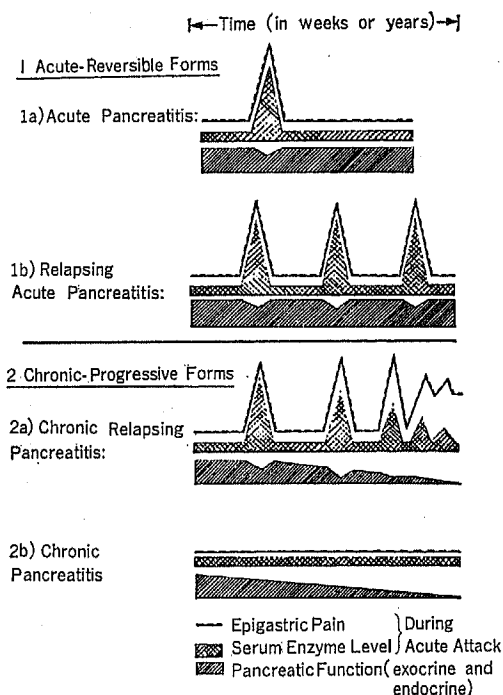


図1 マルセーユ会議による膵炎の臨床分類 (Ammann³⁾ による)

通じてまったく疼痛がみられないいわゆる無痛性膵炎 painless pancreatitis, 慢性再発性膵炎の late stage

表 1 慢性膵炎の成因別頻度

成 因	全 国 集 計 (1978) 例 (%)	信大第 2 内科 (1981) 例 (%)
アルコール性	1,022(50.7)	84(59.2)
胆 道 原 性	278(13.8)	10 (7.0)
そ の 他	130 (6.4)	7 (4.9)
特 発 性	587(29.1)	41(28.9)
計	2,017(100.0)	142(100.0)

で鈍痛ないし無痛となったものなどが含まれる。成因は大多数がアルコールによるもので、膵結石（石灰化）を伴うことが多い。まれに副甲状腺機能亢進症、遺伝性膵炎、低栄養、その他急性膵炎の成因々子と共通なものがある。原因が不明なものは特発性膵炎 idiopathic pancreatitis とする。臨床的には急性膵炎から慢性膵炎への移行はほとんど認められず、胆道原性にまれにみられるにすぎない。したがってアルコール膵炎は大多数が慢性膵炎で、急性膵炎様の疼痛発作が初発したときはすでに慢性膵炎の形態学的変化が成立していると考えられている⁴⁾。また慢性膵炎の発症年齢は急性膵炎より約13年若年であることも根拠となっている⁵⁾。表1にわが国の慢性膵炎の成因別分類を示した。

現在慢性膵炎の臨床的診断は①膵石の証明、②手術時の膵組織切片での確診、③膵炎としての臨床症状を有し膵外分泌機能検査である pancreozymin-secretin test (PS 試験) で明らかな機能低下を認める、の3項目のうちどれか1つを満たすことで行っている⁶⁾。最近内視鏡的膵管造影法 endoscopic retrograde pancreatography (ERP)、超音波断層法 ultrasonography (US)、コンピューター断層法 computerized tomography (CT) など膵の画像診断法の急速な進歩と普及によって、本症の診断法が拡大した。すなわち少なくとも ERP での膵管の高度変化（不規則拡張）、US や CT で腹部単純X線撮影で描出不能の膵石の証明などは確診所見として認められるようになった。しかし本症の early stage を診断する臨床的手段は確立されていない。

このようにして診断した慢性膵炎をアルコール性とするには、アルコール飲料を純エタノールに換算して1日80g（たとえば日本酒3合）以上を一定期間（通常は10年、実際には10年以下の場合もある）以上連続的に飲酒していること、かつアルコール以外の成因々子が考えられないことが条件となる。

以下、近年著しく増加し、消化器疾患の中でも日常診療上重要な疾患となった慢性アルコール性膵炎 chronic alcoholic pancreatitis (CAP) の疫学、発症機序、病理、自然歴、臨床症状、合併症、治療、予後について、慢性非アルコール性膵炎 chronic non-alcoholic pancreatitis (CNAP) と対比しつつ、筆者らの成績と文献とから考察する。

II 疫学 Epidemiology

慢性膵炎に占める大酒家の頻度が高いことは各国の統計でみても明らかである（表2）⁵⁾⁷⁾⁻²⁶⁾。国によって頻度の差がみられるが、民族・体質、飲酒・食習慣、慢性膵炎の診断基準、大酒家の定義などの要素もあると思われる。しかしヨーロッパでは慢性石灰化膵炎 chronic calcifying pancreatitis (CCP) の頻度はアルコール消費量の多い国（フランス、イタリア、スイスなど）で高く²⁷⁾、しかも従来CAPの低頻度国に属していたイギリス、ドイツ、日本などで最近では明らかに増加し（表2）、アルコール消費量の増大に比例している。わが国の慢性膵炎に占めるCAPの頻度の推移をみると、1967年の小田と荻原²⁴⁾の集計では430例中50例（11.6%）、1972年の石井²⁵⁾は337例中99例（29.3%）、1978年の厚生省慢性膵炎調査研究班²⁶⁾では2,017例中1,022例（50.7%）、自験例では142例中84例（59.2%）と最近では過半数を占めるようになった。

ヨーロッパでのCAPの型はアルコール飲料の種類に関係するといわれ、ワインをよく飲む南欧ではCCPが多く、ビールが主要飲料である北欧では非石灰化型が一般的である²⁸⁾。この差はアルコール飲料の種類による毒性よりむしろアルコール総摂取量と関係すると思われる。

このように慢性膵炎の成因としてアルコール過飲が最も重要であるが、大酒家の中での慢性膵炎の頻度は著しく低くわずか0.8～2%であるという¹⁷⁾。このことはCAPの発症にはアルコールのみならず素因的因子が関与していることを示している。一時 genetic factor としてO型血液型が注目され¹⁹⁾²¹⁾、最近ではHLAとの関連が論議されているが筆者らの成績を含めて国によって異なり、CAPと関係なく一定の傾向はみられない²⁹⁾⁻³⁴⁾。

食餌因子もまた慢性膵炎の頻度と関係するが、これはアルコール摂取との関連で複雑であり、地理病理学的差が大である。Sarlesら²⁸⁾が19カ国36カ所から集計した成績は、南欧ではアルコール過飲と高蛋白、高

表2 各国の慢性アルコール性肝炎の頻度

国	報 告 者	(年)	慢性肝炎 例数	大 酒 家 例数 (%)
ア メ リ カ	Howard と Ehrlich ⁷⁾	(1960)	109	94 (86.2)
	White ら ⁸⁾	(1968)	179	106 (59.2)
	Olsen ⁹⁾	(1974)	100	78 (78.0)
フ ラ ンス	Sarles ら ⁵⁾	(1965)	106	95 (89.6)
	Gastard ら ¹⁰⁾	(1973)	263	223 (84.8)
イ ギ リ ス	Howat ¹¹⁾	(1968)	44	2 (4.5)
	James ら ¹²⁾	(1974)	107	45 (42.1)
ド イ ツ	Mueller-Wieland ¹³⁾	(1965)	202	23 (11.4)
	Creutzfeldt と Schmidt ¹⁴⁾	(1970)	60	24 (40.0)
	Ammann ら ¹⁵⁾	(1977)	225	135 (60.0)
ス イ ス	Ammann ら ¹⁶⁾	(1973)	102	63 (61.8)
	Seefeld と Ammann ¹⁷⁾	(1980)	258	169 (65.5)
南アフリカ	Marks ら ¹⁸⁾	(1968)	113	61 (54.0)
	Marks ら ¹⁹⁾	(1973)	543	435 (80.1)
チ ェ コ	Herfort ²⁰⁾	(1963)	151	7 (4.6)
イ タ リ ー	Gullo ら ²¹⁾	(1979)	253	190 (75.1)
デンマーク	Andersen ら ²²⁾	(1982)	126	78 (61.9)
ブラジル	Dani と Nogueira ²³⁾	(1976)	92	75 (82.6)
日 本	小田と荻原 ²⁴⁾	(1967)	430	50 (11.6)
	石井 ²⁵⁾	(1972)	337	99 (29.3)
	佐藤 ²⁶⁾	(1978)	2,017	1,022 (50.7)
	信州大第2内科	(1981)	142	84 (59.2)

糖質、高脂肪食が、北欧、アルゼンチン、チリなどではアルコールと高蛋白、高脂肪食が、南アフリカやブラジルではアルコールと低蛋白食が、インドではアルコールが関与しない低蛋白食が慢性肝炎に関係するといふもので、食餌因子の役割は疫学的にみてもさまざまである。

CAPでは圧倒的に男性が優位で、自験例でも142例中女性は2例のみである。女性の頻度が低いのは女性のアルコール消費量が少ないことに起因しているが、最近では女性の大酒家が増加しており、また女性の方が飲酒歴が短かくてCAPを発症するとの報告³⁵⁾もあるので今後増加すると思われる。

III 発症機序 Pathogenesis

アルコールがどのような機序でCAPを発症させる

かについては諸説があり一致した見解がないのが現状である。これはアルコールの脾に対する生理的、病的作用が十分明らかにされていないこと、アルコール単独で動物にヒトと同じような肝炎モデルが作製しえないこと、ヒトでは肝と異なり脾の生検が困難でCAPの初期像や経時的推移が把握できないこと、などに関係していると思われる。また疫学の項でも明らかなように素因、食餌などの外的・内的環境因子の関与も否定できず、CAPの発症メカニズムは複雑であることが想像される。以下いくつかの有力な説を紹介し、筆者らの見解をつけ加えてみたい。

A 過分泌・閉塞説 hypersecretion-obstruction theory

これは古くから Dreiling ら³⁶⁾, Shapiro ら³⁷⁾によって提唱されている説である。経口摂取したアルコー

ルが胃酸とガストリン分泌を直接刺激し、ついでガストリンとセクレチン（胃酸によって十二指腸粘膜から分泌される）が膵液分泌を亢進させる。一方アルコールは Oddi 筋のスパズムスや乳頭部の浮腫をおこし、膵管を開口部で狭窄する。この結果膵管内圧が上昇し、膵管分枝の破綻を招き膵炎が発症するというものである。

B 十二指腸液の膵管内逆流説

正常の状態では十二指腸内容は膵管内へ逆流することはないが McCutcheon³⁸⁾ は飲酒に伴う嘔吐は十二指腸液の逆流を容易にし、膵炎の原因となるとした。また Gamklou と Edlund³⁹⁾ はアルコールを静注してえられた胆汁 (alcoholic bile) と正常な胆汁をそれぞれ膵管内へ注入すると alcoholic bile の方が出血性膵炎をおこす率が高いことを示している。このようにアルコールを含んだ十二指腸内容が膵管内へ逆流すれば膵炎をおこしやすいといえる。

A, B の説はいずれも急性膵炎の発症機序とみなされるので、この急性膵炎が反復することによって CAP が成立するとの考えである。これらの説は膵管のレベルからみるといわゆる big duct theory³⁶⁾⁴⁰⁾ に属する。CAP の場合は急性膵炎からの移行はまれであるとの見解が有力であるので、最近では CAP の発症機序としての big duct theory はほとんどかえりみられず次の項で述べる small duct theory⁴⁰⁾ に向けられている。

C 蛋白(塞)栓 (protein plug) 形成説

Sarles らは長期 エタノール 投与ラット⁴¹⁾、ヒト CAP の膵組織学的検討から⁹⁾⁴²⁾⁴³⁾ CAP 発症における protein plug の重要性を強調し注目された。すなわち CAP 初期の組織学的特徴は病変の分布が focal, patchy で、その病巣から drainage されている膵管内にはつねに protein plug が存在し、しばしば石灰化しているという。この plug によって膵液のうっ滞をおこし、その上流の腺組織の変性・萎縮、線維化を招来するというものである。さらに protein plug はアルコールによって primary に形成されると説明している。アルコールを長期間胃内に投与したラットや犬でも、ヒト大酒家でも膵液中の蛋白濃度が上昇し（これは慢性アルコール作用で膵内迷走神経の cholinergic tone が高まり、アルコールや食事が CCK-PZ 様作用をつよめることによる）、しかも lactoferrin（これは正常の膵液には存在しないが、CAP 患者の膵液には高濃度に排泄される高分子蛋白で——遺伝

的に規定されているらしい）が蛋白凝集作用を増強し protein plug 形成を促進するという⁴³⁾。しかし、アルコール投与ラットの膵液蛋白濃度の減少⁴⁴⁾⁴⁵⁾、また protein plug は膵管内での酵素原顆粒の活性化とそれに引きつづきおこる蛋白の変性によって生じ⁴⁶⁾、lactoferrin は慢性関節リウマチ患者の関節液中にも増加し⁴⁷⁾、アルコールとは直接関係のない炎症や組織破壊の二次的結果を反映している可能性もある。

一方 protein plug は膵管閉塞による膵液のうっ滞の結果二次的に形成されたものであるとも考えられる。筆者らもラットで Sarles らの実験を追試し同様な patchy lesion を作製し、「小葉性改築病変」と命名した。この病変はアルコール投与群で有意に高頻度に認められたものの、対照群にもみられたこと、病変部周辺を含め膵管の立体的再構築像などで詳細に検討したが protein plug は必ずしもこの病変と関係なく存在したこと、などから Sarles らの見解を完全には支持できない。筆者らがむしろ注目したのは小葉性改築病変以外の一般的所見として電顕観察で認めた膵管起始部の変化である。すなわち腺房腔の不整な拡大、腺房中心細胞の増殖、小膵管の増生などアルコールと末梢膵管系との関連である。同様の所見はヒトの CAP でも認めた⁴⁸⁾。さらに膵管起始部より下流の小膵管系（2, 3 次分枝レベル）を検討するため以下の実験を行った。飲酒歴のない正常例、膵炎の臨床症状がなくかつ病理学的に膵障害を示さない大酒家例、典型的な CAP, CNAP 例の手術的切除または剖検膵を用いて連続切片による膵管再構築模型を作製した⁵⁰⁾⁵¹⁾。図2のごとく、CAP の膵管は凹凸不整、屈曲、蛇行、拡張、狭窄、ねじれ、吻合、盲管形成などがみられ、膵障害のない大酒家の膵管も軽度ではあるが CAP とほぼ等質と思われる変化が認められた。このことは大酒家では膵炎発症以前にすでに膵管分枝の若干の変化がおこっていることを示し、ラットでみられた膵管起始部の変化とも相応するものと考えられる。いいかえれば大酒家の膵管系はすでに「ひずみ」を生じているので、膵液のうっ滞から protein plug を生じやすく、また一旦 plug が形成されると塞栓もおこしやすく、そこへ何らかの要因で変性・壊死が加われば膵障害の発症・進展が促進されるいわば「準備状態」にあるともいえる。

Bordalo ら⁴⁰⁾は大酒家のセクレチンによる膵外分泌反応、手術例の電顕を含む膵の組織学的検討などから次のような仮説を提唱している。アルコールはまず肝

慢性アルコール性肝炎

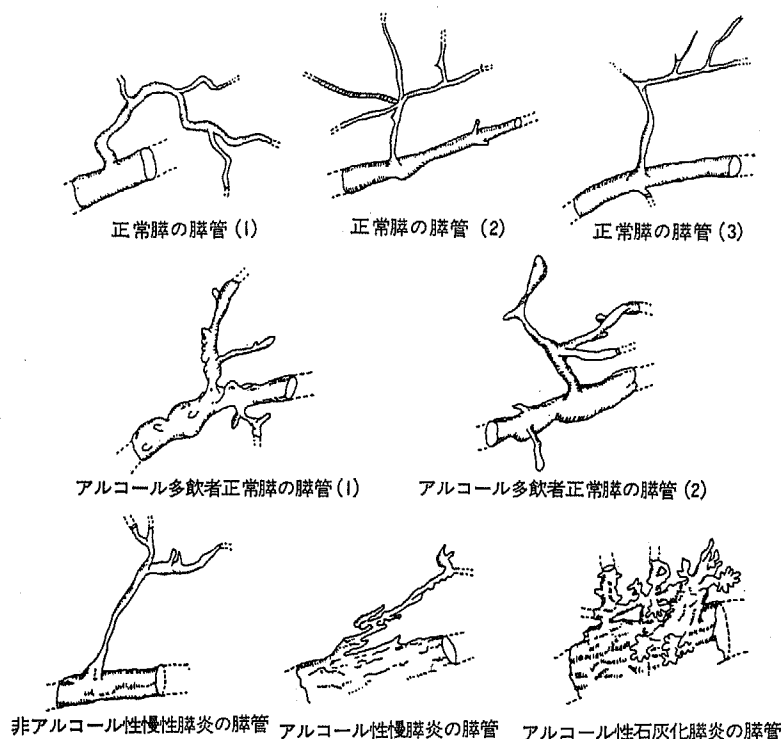


図2 連続切片によるヒト膵管の再構築模型

に対する作用と同じく膵にも「脂肪膵」をおこすが、これは可逆的である。ついで膵は過分泌の状態となるが、形態学的には小膵管の増殖・多分岐・肥大がおこっている。これら小膵管の変化と膵管周囲の線維化が膵管の狭窄、膵液のうっ滞を生じ protein plug を形成し、膵障害へと進展するとしている。

protein plug の形成は Sarles らは一次的な、筆者ら Bordalo らは小膵管の変化に続発する二次的なものとの見解であるが、いずれも小膵管レベルの変化に注目したものでいわば small duct theory といえよう。

アルコールが膵管系の変化をおこす機序は明らかでないが、Beck ら⁵²⁾、筆者と本間⁵³⁾の犬の実験で確かめられたごとくエタノールを犬の胃内または空腸内に投与すると、エタノールは門脈血より濃度は低いが、動脈血とほぼ等しい濃度で膵液中へ排泄される。この膵液中のエタノールの長期にわたる導管系細胞への直接作用か、膵液の物理化学的性状の変換を介して小膵管の変化をおこすことが想像される。また興味あることにリンパ液中のアルコール濃度も高いので⁵³⁾、リンパのうっ滞と導管系細胞もしくは腺細胞の傷害性との

関係も追求する必要がある。

D 膵腺細胞障害説

エタノールまたはその代謝産物であるアセトアルデヒドが直接膵腺細胞を障害するという説である。一般的には膵腺細胞は胃や十二指腸粘膜と異なり高濃度のアルコールにさらされることはないし、また膵にはアルコール脱水素酵素である ADH が存在しないのでエタノールの代謝産物が直接膵毒性をもつとは考えにくい。しかしアルコールによる膵腺細胞障害とみなされる成績がいくつか報告されている。

形態学的には筆者ら⁴⁸⁾⁵⁴⁾、Darle ら⁵⁵⁾はアルコール長期投与ラット腺細胞の脂肪滴の増加、糸粒体の膨化、focal cytoplasmic degradation (FCD) などを認め、そのほかヒト CAP で粗面小胞体の拡大、成熟チモーゲン顆粒の減少、未熟チモーゲン顆粒の増加⁵⁶⁾、アルコール性肝障害の示標であるアルコール性硝子体の腺細胞での証明⁵⁷⁾などの報告がある。

代謝面ではアルコール投与ラット膵へのアミノ酸 uptake の低下⁵⁸⁾⁵⁹⁾、³²P の phospholipid への取り込みの減少⁶⁰⁾などアルコールによる腺細胞機能の低下が報告されているが、これら成績の評価には飲酒に

伴う栄養障害の有無が重要である。*in vitro* ではウサギ膵腺組織の ATP 含量の低下 (cyclic AMP は変化しない) の成績があるが⁶¹⁾, 最近 Uhlemann ら⁶²⁾は酵素分泌は減少するが cyclic AMP は増加するのでアルコールの microtubules への影響を想定した。さらに Singh ら⁶³⁾はアルコール長期投与ラット膵腺組織では amylase 活性は低下しているが, trypsinogen, chymotrypsinogen の増加と trypsin-inhibitor の減少がみられることから, 膵障害を発生しやすい状態にあるとしている。なお最近, エタノールが肝細胞と同じように膵細胞でも代謝されることが報告されているという⁶⁴⁾。すなわち膵細胞と¹⁴C エタノールを incubate すると, エタノールは代謝され¹⁴C は CO₂, lipid へ取り込まれ, さらに低濃度のエタノールは膵細胞の redox state を変化させるといふ。しかし筆者と本間⁵³⁾が胎児の膵・肝組織を低濃度のエタノール中で培養し radioautography で ³H-leucine の細胞内への取り込みをみると, 肝では増加するのに対して膵では減少した。これは膵が肝のような活発な代謝能をもたないためと考えられた。同時に膵細胞が生体内でもし低濃度でもアルコールにさらされるようなことがあれば, 肝細胞より傷害性がつよい可能性も示唆している。実際にアルコールは膵液中へ排泄されるので導管系細胞とアルコールは direct に接触すること, 膵液, リンパのうっ滞があれば腺細胞に影響をおよぼす可能性は前項で述べた。

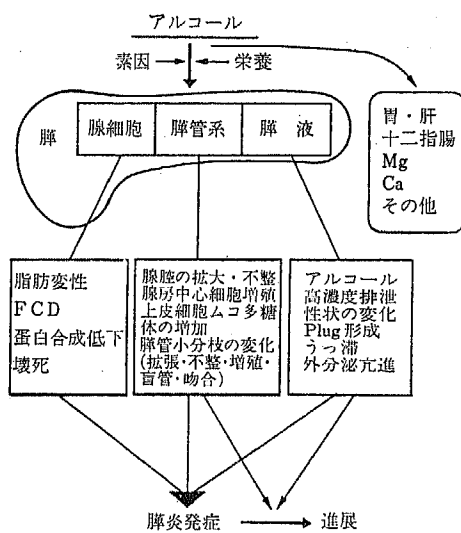


図3 ヒト慢性アルコール性膵炎の発症機序

E そのほかの因子

素因, 食餌性因子などがあるが, 疫学の項で述べた。

以上 CAP の発症機序に関するいくつかの見解を筆者らの成績を含めて紹介したが, どの説をとってもそれ単独では不十分である。

筆者らは現在, CAP の発症機序として膵管系の変化が最も重要な役割を演じ, これに素因, 栄養, 膵腺細胞傷害, そのほかの因子が複合しているものと考えている。図3に発症諸因子をまとめて示した。

IV 形態像 Pathology

A 組織像

慢性膵炎の基本的な組織像は, 膵実質の破壊, 減少・消失をともなう不規則な線維症で, これは巣状または限局性またはびまん性である。主膵管とその分枝はともにあるいは独立して種々の部位で種々の程度の拡張がみられる。膵管の拡張の明らかな原因は発見できないが, しばしば狭窄や結石を認める。またあらゆる種類の炎症性細胞が浮腫, 壊死, 膿瘍とともに程度の差はあるがみられ, う胞や仮性のう胞もまれではない。膵実質の破壊の程度にくらべラ鳥は比較的良好に保たれている²⁾。

病変の広がりや stage によって異なり, 初期は巣状～限局性のことが多い。late stage では線維による置換が著明で, 膵実質は島状に残存するのみで壊死や炎症性細胞浸潤はほとんどみられない。

CAP の組織像は他の慢性膵炎と何ら異なるところがないといわれているが, 膵管内結石が多く, 早期の病変は小葉単位に出現し, protein plug の形成が重要視されている⁵⁴⁾⁻⁵⁶⁾。さらにCAPの方が高度な病変がみられ, これは後述するERP像からもうかがわれる。図4に慢性再発性膵炎と診断し, 膵尾部切除・尾側膵管空腸吻合を受けた典型的なCAP例の膵組織像を示す。

B 膵管像

膵は生検が困難な臓器であるので, 臨床的に慢性膵炎を膵組織所見から診断することは手術時以外はありえない。現状では膵の形態学的異常を推定する方法としてERPの意義が大である。ERPでの膵管の「不規則な拡張」はヒト慢性膵炎の組織像からみても, また手術中または切除膵での膵管像と組織像との対比⁶⁵⁾⁻⁶⁶⁾, あるいは教室の実験的慢性膵障害の膵管像⁶⁷⁾⁻⁶⁸⁾からみても慢性膵炎としての病変をよく反映している。ERPは膵全長にわたって少なくとも主膵

慢性アルコール性膵炎

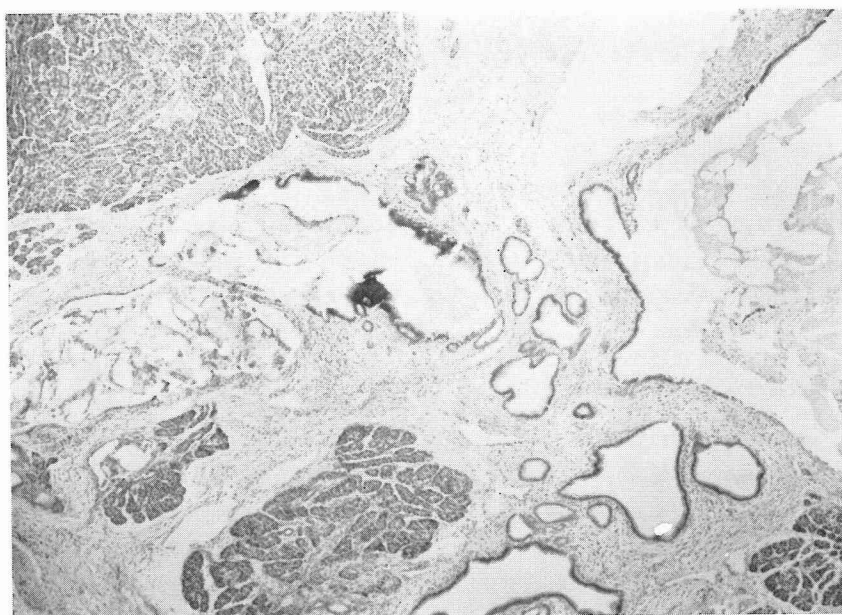


図4 慢性アルコール性膵炎の膵組織像

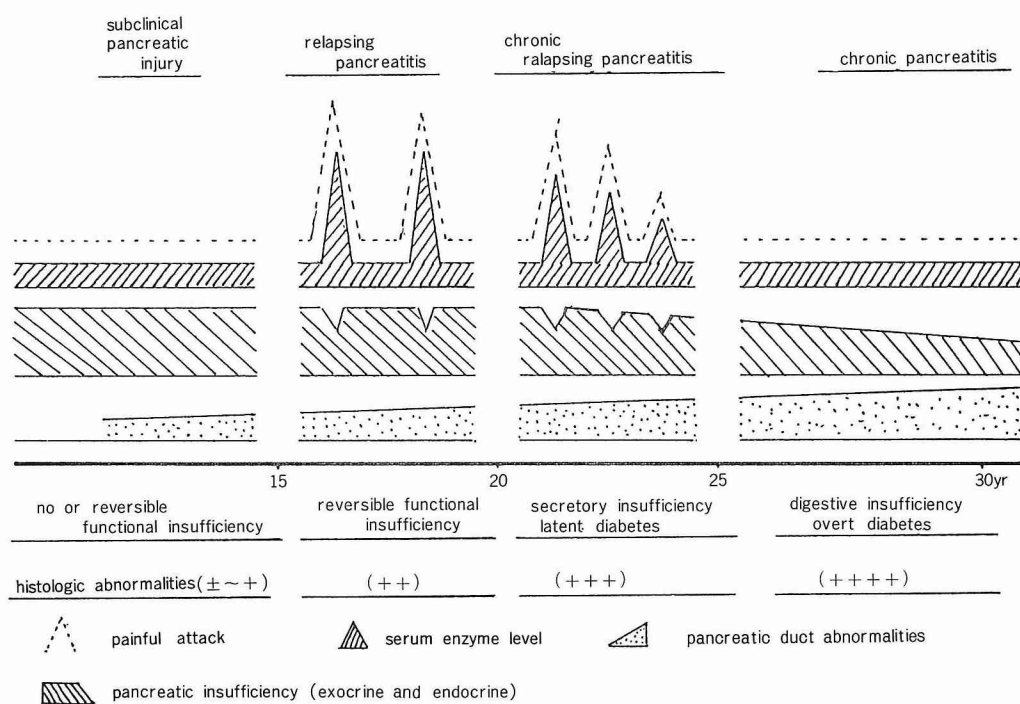


図5 慢性アルコール性膵炎の natural history
(Seefeld と Ammann¹⁷⁾筆者改変)

管およびその比較的太い分枝の変化を忠実に描出することが可能であり、しかも病変の部位、範囲などを知ることができる。

CAPのERP像はCNAPと異なり、「高度変化」が多く、しかも経過観察すれば進行性である。膵管像の進展過程をみると主膵管の部分的変化（尾部限局性が多い）から主膵管全般にわたるようになり、中には分枝の変化から主膵管へと進展する症例もある。CAPの膵管系は臨床的にみても発症、進展と大きくかわっているといえる⁶⁹⁾⁷⁰⁾。

V 臨床症状 Clinical features

A 自然歴 (natural history) と臨床症状

CAPのnatural historyは臨床的にみて図5のごとく4期に分類される。

1 臨床症状発現まで subclinical stage

飲酒を開始してから最初に膵炎としての臨床症状（腹痛）をおこすまでの期間であるが、非常に個人差が大である。腹痛を初発症状とした自験CAP 61例についてみると、約22才（ 21.8 ± 4.0 ）で飲酒をはじめ約41才（ 41.2 ± 9.7 ）で初発症状が出現する。飲酒期間は 19.3 ± 8.2 （5～35）年であったが、OwensとHoward⁷¹⁾は平均9年、DurbecとSarles³⁵⁾は男で 18 ± 11 年、女で 11 ± 8 年、Marksら⁷²⁾は3～20年としている。一般に外国では日本にくらべ若年（平均38才²⁷⁾）、つまり短期間で発症する傾向があるが、これはアルコール消費量の差によるのかも知れない。国際調査の成績では各国のCCPの1日平均飲酒量はエタノール換算150g（日本酒5.5合）附近にあり²⁷⁾、自験CAPは130g（日本酒4.8合）である。

疼痛発作が出現する以前の膵変化の詳細は不詳であるが、CAPでは臨床症状が初発したときはすでに慢性膵炎が形成されている⁴⁾ことからみて、何らかの形態学的変化が存在するはずである。

その根拠として、①剖検例では大酒家の17～45%に形態学的な膵障害がみられ⁷³⁾、これは臨床的に明らかな膵炎の大酒家に占める割合0.8～2.0%¹⁷⁾よりはるかに頻度が高い、②発症機序の項で述べた筆者ら⁴⁸⁾の膵組織障害のない大酒家膵管の立体的再構築の成績、Bordaloら⁴⁰⁾の臨床症状のない大酒家の手術時膵生検標本での所見——分枝レベルないし小膵管の変化、③教室の上野らが検討中の臨床症状のない大酒家の膵管造影所見（未発表）などがある。

なおこの時期には膵の機能的障害もみられることが

報告され、多くは機能低下を50%前後の高頻度に認めている^{74)~78)}。筆者⁷⁵⁾も膵炎症状のない大酒家22例中PS試験で2因子以上の低下を11例（50%）に認めている。もしこれらの症例すべてがCAPに進展するとすると大酒家の半数がCAPとなり実際の頻度より高すぎる。このことは多くの例で膵機能低下は可逆性であることを示し、事実Mczeyら⁷⁶⁾、Goebellら⁷⁷⁾は可逆性であることを証明し、禁酒と栄養障害の改善が原因としている。これは一面では形態学的変化があっても、膵外分泌部はreserve capacityが大きいことを示唆し、CAPでも膵外分泌機能の正常の例があることと符合する。一方Bordaloら⁴⁰⁾は膵炎発症前の膵過分泌を強調している。最近わが国でも膵臓病研究会でこの問題を主題としてとり上げ討論されたが、一定の結論はえられていない。

生化学的にみると、この時期に疼痛を伴わず血中アミラーゼ値の上昇がみられることがあるが、アミラーゼアイソザイムでみると唾液腺型の比率が高く、随伴する肝障害など膵以外の要素が関連すると思われる。実際に膵特異酵素であるトリプシンやリパーゼの上昇はみられない。しかし最近大酒家の40%に膵腺房抗原pancreatic acinar antigenが陽性との報告があり⁷⁹⁾、今後の検討に値する。

2 発症初期 early stage, stage of relapsing pancreatitis

この時期は激痛発作と生化学的に血中、尿中アミラーゼの上昇を特徴とする。臨床的には急性膵炎と診断され、その治療が行われる。またこの時期がCAPとしての経過観察のはじめとなる。

典型的な疼痛は背部に放散する心窩部激痛で、体を前屈することによって軽減する（pancreatic posture）。左季肋部痛は病変が膵尾部に局限している場合におこる。筆者ら⁷⁰⁾はERPでの検討からCAPは膵尾部から病変がはじまる例が多いとの印象を持っている。疼痛はしばしば大量の飲酒後におこるが、疼痛発現までの期間はまちまちである。痛飲した翌日の午後おこる疼痛が特徴であるとされているが、その理由はよく説明できない。一般に禁酒によって疼痛は軽減することが多いが、持続痛のある場合は膵のう胞の形成を考える。また一旦治まった疼痛が再燃、反復することが多く臨床的には反復性急性膵炎の像を呈する。

この時期に急性膵炎（acute または relapsing acute）かCAPの最初の症状かを判定することは手術例で膵組織が採取されたもの以外は不可能である。組

織所見は出血性膵炎像を示すことが多く、これは慢性膵炎とはいえ膵実質がまだかなり残存していることを示している。慢性膵炎の確診所見の1つである膵石がこの時期にみつかるのはせいぜい1~2%である⁸⁾。多くの例では膵石の存在や膵外分泌機能の明らかな低下で、慢性膵炎と確診できるまでには初回疼痛発作から一定の期間を要する。自験例では 3.8 ± 3.6 年、Ammannら¹⁶⁾は平均5.5年、OwensとHoward⁷⁾は平均6年である。したがってCAPでは疼痛発作初発から4~6年は膵外分泌機能も比較的良好に保たれ、急性膵炎様疼痛の反復の時期といえる。

3 慢性再発性膵炎、「慢性膵炎」の時期 stage of chronic (relapsing) pancreatitis

a 慢性再発性膵炎

この時期は反復する疼痛が主な臨床症状であるが、発症初期とはいくつかの異なった特徴がみられる。少量のアルコールでもまた食餌摂取だけでも疼痛がおこるようになる。組織学的にも相対的な膵管狭窄が強くなるのでちょっとした膵液分泌の刺激だけでも膵管内圧の上昇が生ずることによるであろう。この疼痛は食後数時間持続し、次の食事までの間は比較的寛解する。食事により疼痛が生ずるので、摂取量が減少し、これに膵外分泌機能低下が加われば体重減少が目立ってくる。また疼痛はしばしば持続性となるが、膵のうらや膵管狭窄のほかには神経周囲への炎症の波及、線維化による影響も大きな原因である。

PS試験などの機能検査では明らかな膵外分泌機能低下がみられるようになるが、しばしば動揺を示しつつも最終的には恒常的な低下が持続するようになる⁵⁰⁾。膵外分泌機能のパラメーターは膵管上皮の水分・重炭酸塩、腺房細胞の酵素分泌の3つがとりあげられているが、このうち重炭酸塩が比較的早期からまた高頻度、高度に障害される傾向にある。明らかな膵外分泌機能低下は理論的にもまた自験例のfollow-up studyの成績からみても重炭酸塩分泌の低下を含む2因子以上の低下とするのが妥当である。PS試験で膵外分泌機能低下がみられても臨床的には脂肪便や脂肪性下痢はおこらない。しかし糞便の脂肪染色や¹³¹I-trioleinによる消化吸収試験を行うと陽性になる。

膵内分泌機能は糖負荷試験を行うと耐糖能異常がみられるが、顕性糖尿病は比較的少ない。この時期の膵実質の脱落はかなりみられるが、ラ島は比較的保たれているという組織像を反映しているものと思われる。

b 「慢性膵炎」

CAPがさらに経過してlate stageになると、疼痛はかえって軽減し、無痛性となる例が多い。これは膵実質の進行性破壊、脱落のためと考えられている。

膵外分泌機能低下は高度となり、体重減少が主症状である。外国では脂肪性下痢が多いが、わが国の症例ではほとんどみられず、自験例ではCAPの2例にすぎない。これは日常の食生活の脂肪摂取量の相異によると思われる。脂肪性下痢は膵リパーゼ活性が正常の10%以下になるまでおこらない⁸¹⁾、これがあれば膵実質の高度の脱落があることを示している。脂肪性下痢といっても小腸・大腸疾患と異なり下痢の回数は少なく1日1~3行で便秘をおこすことさえある。

糖尿病は顕性化し、インスリン治療を要する例が多くなる。CAPの方がCNAPより糖代謝異常の頻度が高く、自験例の糖負荷試験の成績でみると耐糖能異常は前者で82%、後者で74%で、うち糖尿病型の頻度はそれぞれ60%と40%である⁶¹⁾。これはCAPは組織学的にもERP所見よりみても高度の異常がみられることに起因していると思われる。一般に糖尿病があれば、重症な進行した慢性膵炎であることを意味するが、これは顕性糖尿病の頻度がCCPで70%、非石灰化慢性膵炎で30%との成績⁸²⁾からも理解される。慢性膵炎における糖尿病の特徴は1次性糖尿病とくらべインスリン分泌の低下は共通であるが、グルカゴンが正常か低下している点である。臨床的にはインスリン欠乏の割には耐糖能は比較的よく保たれており、インスリン必要量も少ない。しかし血糖は変動しやすく、コントロール困難でしばしば低血糖をおこしやすい⁸³⁾。またケトアシドーシスもごくまれでこれもグルカゴン分泌の低下と関係あるらしい⁸⁴⁾。さらに慢性膵炎の糖尿病は血管合併症である網膜症、腎症、動脈硬化などもまれであるが、膵炎に伴う栄養障害のためコレステロールが低いことと関連するかもしれない。CAPではニューロパシーの頻度が30%と高い⁸²⁾、アルコール多飲と栄養障害が増悪因子となることが考えられる。

慢性膵炎の経過よりみると膵内・外分泌機能はまず消化管ホルモン刺激に対する外分泌反応の障害がおこり、この時期の内分泌機能は正常か糖負荷試験で異常はみられるが糖尿病はlatentである。ついで顕性糖尿病となり、最後に脂肪性下痢をおこすような消化吸収能の著明な低下を来すようになる。したがって糖尿病があっても脂肪性下痢を意味しないが、脂肪性下痢があれば必ず糖尿病が存在することになる。これは動物実験で膵の70%以上を切除すると糖尿病がおこる

が⁸⁵⁾、脂肪性下痢は膵リパーゼが正常の10%以下とならないと現われない⁸¹⁾ことで理解できる。

報告者により差があるがCAPでは膵石合併の頻度が高く(30~100%)、自験例では約70%である⁸⁶⁾。膵石は膵管内結石の型をとり、小結石型が多いが、小膵管内のprotein plugの石灰化が成因とすれば理解できる。膵石は慢性膵炎のlate stageの合併症とする見解が有力である。Ammann ら¹⁶⁾は無痛化したCAP115例中94例(82%)、Bank ら⁸⁷⁾は10年の経過観察で72%、Dimagno ら⁸⁸⁾は20年で100%に膵石を認めるようになったとしている。臨床的には慢性再発性膵炎の経過観察中に膵石が発見されることが多いが、腹痛発作初発からの期間は諸家の報告をみると5~8年である¹⁷⁾⁷¹⁾⁸⁹⁾。筆者らの検討では平均約4年(0~16年)で、他の報告者より短期間である。CTやUSを併用すればさらに早期に発見される可能性があり、膵石例でも膵内・外分泌機能がまったく正常なものもみられる。膵石をlate stageの合併症とはみなさず、原発性慢性石灰化膵炎すなわちCAPであるとするSarlesの見解もある⁴³⁾。

B 合併症 Complications

慢性膵炎にみられる合併症は臨床症状を修飾し、また直接予後を支配するものもある。膵石、糖尿病は自然歴からみても慢性膵炎に直結するもので合併症とはいえない。表3に自験CAPにみられた合併症のおもなものを挙げた。

1 膵のう胞、膵性胸・腹水

膵のう胞は腫瘤として触知されるような大きいものから、USやERCPによってはじめて証明されるものまで大きさは種々である。また貯留のう胞、仮性の

う胞の両方がみられる。

膵内のう胞は膵前面より漏れると小網に覆われ、仮性のう胞を形成する。後面より縦隔に交通し、えん下障害を来すことがある。多くの場合手術の適応となるが、自然吸収、胃・腸管と内瘻を形成して治癒する場合もある。ときに胃または周囲臓器が漏出を被覆できずに膵性胸水、腹水を生ずるが蓄水中のアミラーゼ測定によって診断は容易である。

膵のう胞を疑う臨床症状は持続する高アミラーゼ血症を伴う疼痛、腫瘤触知などであるが、最近是非侵襲的方法としてUSの診断価値が高い。膵管と腹腔または胸腔との直接の交通はERPによって証明することができる。発熱が持続すれば膵膿瘍の合併を考慮する。

2 黄疸および肝障害

慢性膵炎の経過中に黄疸がよくみられるが、胆道原性を除けばCAPに頻度が高い。自験CAP例では23例(28%)に認めたが、膵浮腫または膵のう胞や膵線維化による総胆管の圧迫ないし狭窄がおもな原因である。多くは一過性で、膵炎の発作時と一致する。1カ月以上持続すれば膵のう胞による圧迫か高度の膵線維化による胆管の狭窄(胆道感染を伴ない、2次性胆汁性肝硬変もおこしうる)である。自験例ではアルコール性肝硬変の合併を経験していないが、Macquart-Moulin ら⁹⁰⁾は持続性黄疸は膵病変によるよりはアルコール性肝障害に関係するとしている。

CAPでは黄疸があってもなくても一過性あるいは持続性に肝腫大、transaminase・胆道系酵素の上昇などがみられ、何らかの肝障害を70~80%に認める⁵¹⁾⁵³⁾(表3)。膵病変に関連するもののほかに、アルコールが肝・膵共通の障害因子であることによると思われる。しかしCAPの肝硬変の合併頻度は臨床的には低く、筆者と本間⁵³⁾を含め10%以下とする報告が多い⁵⁾¹⁶⁾¹⁹⁾。最近の教室CAP30例の肝生検による成績では肝硬変は2例(7%)のみで、肝線維症が最も多く17例(57%)、そのほか慢性肝炎3例、脂肪肝2例、軽度変化6例であった。肝病変の重症度はCAPのPS試験、ERP像よりみた重症度とは関係なく、症例の飲酒総量と相関があり、アルコールによる肝障害が主な原因と考えられた⁹¹⁾。CAPでは肝硬変が少なく、またアルコール性肝硬変では膵障害が少ない傾向⁵³⁾は臓器のアルコールによる感受性の差として注目されているが、剖検例では一致率が高くまた最近のアメリカの報告⁹²⁾では臨床例でも肝硬変が多いとし

表3 慢性アルコール性膵炎84例の経過中にみられた合併症(重複例を含む)

膵のう胞	10 例
膵性腹水	4
膵性胸水	1
肝機能障害	57
黄疸	23
肝硬変	2
胆道感染	8
胆石症	6
消化性潰瘍	9
malabsorption	2
nodular fat necrosis	1

ているので、今後さらに検討する必要がある。Sarles⁴³⁾はCAPで肝硬変が少ないのは発症年令までの飲酒期間の差(CAPで平均18年、肝硬変で平均29年³⁵⁾)で説明しているが、CAPをfollow-upしても肝硬変になる率は低く、経時的肝生検でも肝病変の進展はみられない⁹³⁾。

3 消化管出血

慢性肝炎では消化管出血をみることがあるが、合併する消化性潰瘍や食道・胃静脈瘤によることが多い。

慢性肝炎における消化性潰瘍の合併頻度は報告者によって異なり0~20%である⁹⁴⁾。頻度の差は診断方法にも関連し、レ線診断のみでは見逃がされることが多い反面、脾の線維化が胃・腸(とくに十二指腸)を変形させるのでfalse positiveの所見を拾う場合もある。最近の内視鏡による研究では21.5%と報告され、脾外分泌機能低下と関連するが、飲酒とは無関係であったとしている⁹⁴⁾。一般に十二指腸潰瘍の方が胃潰瘍より多い。消化性潰瘍の原因は酸分泌、消化管粘膜の変化(アルコール作用、門脈圧亢進・栄養障害)などの面より検討されているが詳細は不明である。

慢性肝炎のsplenoportographyの成績では脾静脈または門脈の部分的または完全閉塞を高頻度(70%)に認め⁹⁵⁾、原因は脾病変による圧排、狭窄と静脈血栓である。これが食道・胃静脈瘤の原因となり、しばしば消化管出血をおこす。とくに脾静脈の閉塞は胃静脈瘤を生ずる。

4 その他

まれな合併症として皮下結節性脂肪壊死 subcutaneous nodular fat necrosis、多発性骨融解壊死、発熱と好酸球増多を伴う多発性関節炎、後腹膜線維症などが知られている。自験CAPの1例でnodular fat necrosisがみられた⁹⁶⁾。

VI 治療と予後 Treatment and Prognosis

A 治療 Treatment

CAPの治療は病期によって異なり、主として発症から慢性再発性肝炎期の疼痛と晩期にみられる高度な脾内・外分泌機能不全に対するものである。

1 疼痛に対する処置

禁酒は疼痛発作の頻度および程度を減少させるのでまず患者にこれを守らせる。鎮痛剤として最初は脾液分泌抑制作用もある副交感神経遮断剤を用いる。しかしこれのみでは不十分なことが多くペンタジン、麻薬(オピオイドなど)を使用せざるを得ないので習慣性の

獲得が問題となる。食事、輸液その他は急性肝炎の治療に準ずる。

内科的治療で疼痛の改善がみられない場合種々の外科的手術を行う。脾液誘導術が一般的で脾管口形成術、尾側脾・空腸吻合術、脾管空腸側々吻合術などがある。部分的または全摘脾切除術も行われる。神経系に対しては腹腔神経切除術、内臓神経切除術などがある。脾管口形成術はほとんど効果がないがそのほかの術式では約75%の症例に有効であるといわれている⁹⁷⁾⁹⁸⁾。自験CAP 9例が脾液誘導術を受けているが、内訳けは脾尾部切除、尾側脾・脾管空腸吻合術5例、脾管空腸側々吻合術4例で禁酒が守られた7例はほぼ満足すべき疼痛の改善がみられている。しかし脾内・外分泌機能は経過観察できた5例では改善がみられず、2例はとくに糖尿病が悪化している。その他の手術法として開腹して樹脂で脾管を完全閉塞させるとCAPの6例中3例に完全な疼痛の消失をみたとの報告がある⁹⁹⁾。外科手術のうち1つの目的に脾内・外分泌機能の保全があるが、自験例のごとくあまり期待できないようである。より早期の症例での成績の検討が必要である。

2 脾機能不全に対する処置

外分泌機能障害に対しては低脂肪食と大量の消化酵素剤による補充療法が効果的である。中鎖脂肪酸 mediam chain triglyceride (MCT) は脾リパーゼの作用を受けずに消化吸収されるので使用されている。最近パンクレアチンとシメチジンの併用が脂肪性下痢に有効との報告がみられる¹⁰⁰⁾。

顕性糖尿病は経口剤が有効な場合はまれで、インスリン注射に頼らざるをえない。脾性糖尿病ではグルカゴンの欠乏があるので、ごく少量のインスリンの投与からはじめ、低血糖に注意することが必要である。実際には血糖が動揺しコントロール困難な症例が多い。

B 予後 Prognosis

CAPの疼痛はnatural historyによることも多いが治療(内科的、外科的)によく反応し、自験51例のfollow-upの成績では約70%の症例に疼痛の軽減がみられ、まったく無痛化したものは約40%であった¹⁰¹⁾。しかし約30%の症例は長期間疼痛に悩み、また疼痛が軽快しても脾外分泌機能障害による体重減少、栄養障害、脾内分泌機能障害による糖尿病が持続する。

自験慢性肝炎142例の1~18年にわたる経過観察で死亡例は26例である(18.4%)。CAPは84例中16例(19.0%)、CNAP 58例中10例(17.2%)と差はみられない。直接脾に関係した死因はCAPの2例のみで

表4 慢性脾炎の死因

成因	症 例	性	死亡時年齢 (才)	脾炎発症から死亡 までの期間 (年)	死 因	脾 石	耐糖能
ア ル コ ー ル 性	1	M	45	2	脾のう胞破裂+腹膜炎	+	DM
	2	M	31	8	脾膿瘍+腹膜炎	+	DM
	3	M	51	6	悪性胸腺腫	+	DM
	4	M	66	8	胃 癌	+	DM
	5	M	71	13	"	+	DM
	6	M	70	5	前立腺癌	+	N
	7	M	62	2	肺 癌	+	
	8	M	45	9	脳血管障害	+	B
	9	M	55	11	"	+	
	10	M	72	6	"	-	N
	11	M	73	1	"	-	DM
	12	M	59	5	心筋硬塞	-	B
	13	M	62	11	肝硬変	+	DM
	14	M	64	2	交通事故	+	DM
	15	M	57	2	事故死	-	DM
	16	M	62	9	不 明	+	DM
非 ア ル コ ー ル 性	17	M	79	1	脳血管障害	-	DM
	18	M	73	5	"	-	B
	19	M	79	9	高血圧+大動脈瘤破裂	-	DM
	20	M	68	3	化膿性髄膜炎+肝硬変	+	DM
	21	M	47	15	肝硬変	+	DM
	22	M	33	1	肝硬変+肝癌	+	B
	23	M	55	13	悪性リンパ腫	-	N
	24	M	34	13	高シトルリン血症	+	DM
	25	F	23	3	事故死	-	B
	26	F	66	5	不 明	-	DM

耐糖能：DM—顕性糖尿病，糖負荷試験で糖尿病型

B—糖負荷試験で境界型，N—糖負荷試験で正常。

ある(表4)。外国の報告では死亡率も高く，脾疾患に密接した死因が多い。Gambill ら¹⁰²⁾は慢性再発性脾炎の2/3が16~20年の follow-up 中に死亡し，うち42%が脾に関連し，Strum と Spiro⁴⁾は50例を19年までみると56%が死亡し，うち半数以上がアルコールに直接関係あったとしている。おもな死因は脾合併症としての膿瘍，のう胞，出血壊死および肝硬変である。そのほか全身衰弱，肺炎・結核などの感染症，麻薬中毒，不適切なインスリン使用による持続性低血糖などである。また禁酒しない群の方がはるかに予後が悪いことが多くの報告で確認されている⁹⁷⁾⁹⁸⁾¹⁰³⁾。

慢性脾炎は慢性肝炎・肝硬変と肝癌の関係のように経過中に脾癌を発生することはまれである。しかし最近慢性脾炎に脾以外の悪性腫瘍の合併が多いことが報

告されている¹⁰⁴⁾。自験例では脾癌の合併は皆無で，脾以外の悪性腫瘍を7例に認め，うち5例は脾石を伴うCAPであった。CCPに限った検討では自験例で9.4%，剖検輯報の集計で26.2%と脾外悪性腫瘍の合併が高率であったので，慢性脾炎の follow-up 上注意すべき点である¹⁰⁵⁾。

Ⅶ おわりに

アルコールに起因する脾炎は急性脾炎はごくまれで，大多数が臨床症状が初発したときから慢性脾炎である。わが国でも慢性脾炎の過半数はアルコール性で，アルコール消費量の増大に伴ってなお増えつつある。

本症の発症前の脾変化は不明であるが，約20年の飲酒歴(平均40才)で疼痛発作が初発し反復するように

なり、臨床的には反復性急性膵炎と区別できない。約4年で膵外分泌機能の著明な低下や膵石の発見により慢性膵炎と確診されるようになる。晩期には体重減少と糖尿病が主症状となり疼痛はかえって軽減～消失する。

本症の臨床像はかなり明らかにされてきたが、発症機序、発症前期および初期の病態については不明な点が多い。これらの解明が本症の予防に結びつくもので今後の研究が期待される。

文 献

- 1) Rush, A. and Bockus, H.L. : Chronic pancreatitis, relapsing pancreatitis, pancreatic lithiasis, and calcification of pancreas. In: Bockus, H.L. (ed.), *Gastroenterology*. (Vol. III), pp. 998-1017, W.B. Saunders Co, Philadelphia, London, 1965
- 2) Salres, H. : Proposal adopted unanimously by the participants of the symposium on pancreatitis at Marseilles, 1963. *Bibl Gastroenterol*, 7 : 7-8, 1965
- 3) Ammann, R.W. : Die Differentialdiagnose zwischen akut-reversibler und chronisch-progressiver Pankreatitis. *Schweiz Med Wochenschr*, 98 : 744-755, 1968
- 4) Strum, W.B. and Spiro, H.M. : Chronic pancreatitis. *Ann Intern Med*, 74 : 264-277, 1971
- 5) Sarles, H., Sarles, J.C., Camatte, R., Muratore, R., Gaini, M., Guen, C., Pastor, J. and Leroy, F. : Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. *Gut*, 6 : 545-559, 1965
- 6) 日本膵臓病研究会 : 慢性膵炎の臨床診断基準 (試案). *日消会誌*, 68 : No. 11, 1971
- 7) Howard, J.M. and Ehrlich, E.W. : The etiology of pancreatitis. A review of clinical experience. *Ann Surg*, 152 : 135-146, 1960
- 8) White, T.T., Murat, J.E. and Morgan, A. : Pancreatitis I : review of 733 cases of pancreatitis from three Seattle hospitals. *Northwest Med*, 67 : 374-378, 1968
- 9) Olsen, H. : Pancreatitis : A prospective clinical evaluation of 100 cases and a review of the literature. *Dig Dis*, 19 : 1077-1090, 1974
- 10) Gastard, J., Joubaud, F., Farbos, T., Loussouarum, J., Marion, J., Pannier, M., Renaudet, F., Valdazo, R. and Gosselin, M. : Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France. *Digestion*, 9 : 416-428, 1973
- 11) Howat, H.T. : Chronic pancreatitis : medical aspects. *Postgrad Med J*, 44 : 733-736, 1968
- 12) James, O., Agnew, J.E. and Bouchier, I.A.D. : Chronic pancreatitis in England : A changing picture ?. *Br Med J*, 2 : 34-38, 1974
- 13) Mueller-Wieland, K : Analyse der Klinik der chronischen Pankreatitis. *Z Klin Med*, 158 : 371-398, 1965
- 14) Creutzfeldt, W. and Schmidt, H. : Aetiology and pathogenesis of pancreatitis (current concept). *Scand J Gastroenterol [Suppl]* 6 : 47-62, 1970
- 15) Ammann, R., Hollender, L.F., Kummerle, F., Mangold, G. and Schmidt, H. : Chronische Pankreatitis. *Dtsch Med Wochenschr*, 102 : 543-549, 1977
- 16) Ammann, R.W., Hammer, B. and Fumagalli, I. : Chronic pancreatitis in Zurich, 1963-1972. Clinical findings and follow-up studies of 102 cases. *Digestion*, 9 : 404-415, 1973
- 17) Seefeld, U. and Ammann, R. : Alkoholische Pankreatitis. *Ther Umsch*, 38 : 432-437, 1981
- 18) Marks, I.N., Bank, S. and Louw, J.H. : The diagnosis and management of pancreatitis. In : Glass, G.B.J. (ed.), *Progress in Gastroenterology*, pp. 412-472, Grune and Stratton, New York and London, 1968
- 19) Marks, I.N., Bank, S. and Louw, I.H. : Chronic pancreatitis in the Western Cape. *Digestion*, 9 : 447-453, 1973
- 20) Herfort, K. : Etiology of chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterologia (Basel)*, 100 : 149-156, 1963

- 21) Gullo, L., Costa, P.L. and Labo, G. : Chronic pancreatitis in Italy. Aetiological, clinical and histological observations based on 253 cases. *Rendic Gastroenterol*, 9 : 97-104, 1977
- 22) Andersen, B.N., Pedersen, N.T., Scheel, J. and Worning, H. : Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroenterol*, 17 : 247-252, 1982
- 23) Dani, R. and Nogueira, C.E. D. : Chronischer kalzifizierende Pankreatitis in Brasilien. Eine Analyse von 92 Fallen. *Leber Magen Darm*, 6 : 272-275, 1976
- 24) 小田正幸, 萩原洋三 : アルコールと膵. *日消会誌*, 64 : 1084-1086, 1967
- 25) 石井兼央 : 慢性膵炎, *日消会誌*, 69 : 731-736, 1972
- 26) 佐藤寿雄 : 慢性膵炎調査報告 (全国集計). 厚生省特定疾患慢性膵炎調査研究班, 昭和52年度研究業績, pp.73-86, 1978
- 27) Sarles, H. : An international survey on nutrition and pancreatitis. *Digestion*, 9 : 389-403, 1973
- 28) Sarles, H., Cros, R.C. and Bidart, J.M. : A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic disease. *Digestion*, 19 : 110-125, 1979
- 29) Fauchet, R., Genetet, B., Gosselin, M. and Gastard, J. : HLA antigens in chronic alcoholic pancreatitis. *Tissue Antigen*, 13 : 163-166, 1979
- 30) Dani, R., Antunes, L.J., Dos Rocha, W.M. and Mogueira, C.E.C. : HLA-AW23 and AW24 associated with chronic calcifying pancreatitis of alcoholic origin. *Arq Gastroenterol*, 15 : 163-166, 1978
- 31) 相沢孝夫 : 慢性膵炎におけるHLA抗原の検索. *日消会誌*, 78 : 1258-1267, 1981
- 32) Homma, T., Kubo, K. and Sato, T. : HLA antigen and chronic pancreatitis in Japan. *Digestion*, 21 : 267-272, 1981
- 33) Homma, T., Aizawa, T., Nagata, A. and Oguchi, H. : HLA antigens in chronic idiopathic pancreatitis compared with chronic alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 26 : 449-452, 1981
- 34) Gullo, L., Tabacchi, P.L., Corazza, G.R., Calanca, F., Campione, O. and Labo, G. : HLA-B13 and chronic calcific pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 27 : 214-216, 1982
- 35) Durbec, J.P. and Sarles, H. : Multicenter survey of the etiology of pancreatic disease. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion*, 18 : 337-350, 1978
- 36) Dreiling, D.A., Richman, A. and Fradkin, N.F. : Role of alcohol in the etiology of pancreatitis : Study of the effect of intravenous ethyl alcohol on the external secretion of the pancreas. *Gastroenterology*, 20 : 636-646, 1952
- 37) Schapiro, H., Wruble, L.D. and Britt, L.G. : The possible mechanism of alcohol in the production of acute pancreatitis. *Surgery*, 60 : 1108-1111, 1966
- 38) McCutcheon, A.D. : A fresh approach to pathogenesis of pancreatitis. *Gut*, 9 : 296-310, 1968
- 39) Gamklou, R. and Edlund, Y. : Acute alcoholic pancreatitis in the rat. *Scand J Gastroenterol*, 1 : 75-78, 1966
- 40) Bordalo, O., Goncalves, D., Noronha, M., Cristina, M.L., Salgado, A. and Dreiling, D. A. : Newer concept for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 68 : 278-285, 1977
- 41) Sarles, H., Lebreuil, G., Tasso, F., Figarella, C., Clemente, F., Devaux, M.A., Fagonde, B. and Payan, H. : A comparison of alcoholic pancreatitis in rat and man. *Gut*, 12 : 377-388, 1971
- 42) Nakamura, K., Sarles, H. and Payan, M. : Three dimensional reconstruction of the pancreatic ducts in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 62 : 942-949, 1972
- 43) Sarles, H. : Chronic calcifying pancreatitis-chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology*, 66 : 604-616, 1974
- 44) Huttunen, R., Huttunen, P. and Jalovaara, P. : The effect of chronic intragastric ingestion on the pancreatic secretion of the rat. *Scand J Gastroenterol*, 11 : 103-106, 1976
- 45) Kagaya, T., Takebe, T., Koizumi, M., Kataoka, S., Kamei, T. and Oyama K. : Effect of

- long term alcohol feeding on the pancreas in rat. *Gastroenterol Jpn*, 14 : 327-335, 1979
- 46) Allan, J. and White, T.T. : An alternate mechanism for the formation of protein plug in chronic calcifying pancreatitis. *Digestion*, 11 : 428-431, 1974
 - 47) 早川哲夫, 野田愛司, 近藤孝晴, 伊藤和人, 飯沼幸雄, 榎原 啓, 奥村信義, 片田直幸, 亀谷 章, 永井賢司, 佐竹辰夫 : 慢性関節リウマチにおける関節液中ラクトフェリンの意義. *日内会誌*, 70 : 303-304, 1981
 - 48) 長田敦夫, 本間達二, 吉沢晋一, 小田正幸 : 各種実験的慢性膵障害およびヒト慢性膵炎の電顕像による比較. *日消会誌*, 74 : 1650-1659, 1977
 - 49) 長崎正明 : アルコール長期投与ラットにおける膵・肝の組織学的検討—とくに膵のいわゆる小葉性改変病変について—. *信州医誌*, 26 : 351-368, 1978
 - 50) Oda, M. : The onset and natural course of chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterol Jpn*, 14 : 628-630, 1979
 - 51) 小田正幸, 本間達二, 長田敦夫, 小口寿夫, 吉沢晋一, 畑山喜美枝, 長崎正明, 藤井信一郎, 相沢孝夫, 竹内健太郎, 佐々木康之, 川 茂幸 : 慢性アルコール膵炎とその発症機序. *日臨*, 38 : 112-120, 1980
 - 52) Beck, I.T., Paloschi, G.B., Dinda, P.K. and Beck, M. : Effect of intragastric administration of alcohol on the ethanol concentrations and osmolality of pancreatic juice, bile, and portal and peripheral blood. *Gastroenterology*, 67 : 484-489, 1974
 - 53) 長田敦夫, 本間達二 : 慢性膵炎の病態—肝病変との相関—. *日消会誌*, 73 : 1252-1254, 1977
 - 54) 長田敦夫 : アルコール性膵障害にかんする研究(第2篇). アルコールおよび食餌のネズミ膵におよぼす影響 : その組織学的研究. *信州医誌*, 18 : 1308-1325, 1969
 - 55) Darle, N., Ekholm, R. and Edlund, Y. : Ultrastructure of the rat exocrine pancreas after long term intake of ethanol. *Gastroenterology*, 58 : 62-72, 1970
 - 56) Tasso, F., Stemmelin, N., Sarles, H., Clop, J., Durbec, J.P., Cros, R.C., and Cornee, J. : Comparative morphometric study of the human pancreas in its normal state and in primary chronic calcifying pancreatitis. *Biomedicine*, 18 : 134-144, 1973
 - 57) 小島国次 : アルコールと膵障害 : 最新医学, 27 : 1778-1787, 1972
 - 58) Sardesai, U.M. and Orten, J.M. : Effects of prolonged alcohol consumption in rats on pancreatic protein synthesis. *J Nutr*, 96 : 241-246, 1968
 - 59) Yoshizawa, S., Nagata, A., Homma, T., Oda, M., Murata, F. and Nagata, T. : Radioautographic study of protein synthesis in pancreatic exocrine cells of alcoholic rats. *J Clin Electron Microscopy*, 10 : 5-6, 1977
 - 60) Orrego-Matte, H., Navia, E., Feres, A. and Costamallere, L. : Ethanol ingestion and incorporation of ^{32}P into phospholipids of pancreas in the rat. *Gastroenterology*, 56 : 280-285, 1969
 - 61) Solomon, N., Solomon, T.E., Jacobson, E.D. and Shanbour, L.L. : Direct effects of alcohol on *in vivo* and *in vitro* exocrine pancreatic secretion and metabolism. *Am J Dig Dis*, 19 : 253-260, 1974
 - 62) Uhlemann, E.R., Robberecht, P. and Gardner, J.D. : Effects of alcohols on the actions of VIP and secretin on acinar cells from guinea pig pancreas. *Gastroenterology*, 76 : 917-925, 1979
 - 63) Singh, M., Lasure, M.M. and Bockman, D.E. : Pancreatic acinar cell function and morphology in rats chronically fed an ethanol diet. *Gastroenterology*, 82 : 425-434, 1982
 - 64) Lake-Bakaar, G. : Alcohol and the pancreas. *Br Med Bull*, 38 : 57-62, 1982
 - 65) Howard, J.M. and Nedwich, A. : Correlation of the histologic observations and operative findings in patients with chronic pancreatitis. *Sug Gynecol Obstet*, 132 : 387-395, 1971
 - 66) Kasugai, T., Kuno, N. and Kizu, M. : Manometric endoscopic retrograde pancreaticholangiography. Technique, significance, and evaluation. *Am J Dig Dis*, 19 : 489-502, 1974
 - 67) 柏原一隆 : 実験的慢性膵障害における膵外分泌機能, 膵管造影像, 膵組織所見の対比. *信州医誌*, 24 : 35-55, 1976
 - 68) 三村 尚 : 実験的慢性膵障害における膵管造影知見補遺—組織所見とくに立体的再構築像を中心として— *Gastroenterological endoscopy*, 20 : 795-810, 1978

- 69) 玉井洸三 : ERCPによる膵管像の経時的観察. 日消会誌, 77 : 1777-1787, 1980
- 70) Nagata, A., Homma, T., Tamai, K., Ueno, K., Shimakura, K., Oguchi, H., Furuta, S. and Oda, M. : A study of chronic pancreatitis by serial endoscopic pancreatography. *Gastroenterology*, 81 : 884-891, 1981
- 71) Owens, J.L.Jr. and Howard, J.M. : Pancreatic calcification : a late sequel in the natural history of chronic alcoholism and alcoholic pancreatitis. *Ann Surg*, 147 : 326-338, 1958
- 72) Marks, I.N., Bank, S. and Barbezat, G.O. : Alkoholpankreatitis-Ätiologie, klinische Formen, Komplikationen. *Leber Magen Darm*, 6 : 257-270, 1976
- 73) Dürr, H.K. : Alkoholschädigung des Pankreas. *Internist (Berlin)*, 19 : 123-130, 1978
- 74) Sun, D.C.H. and Tattory, C.A. : Pancreatic function studies in asymptomatic alcoholics. *Gastroenterology*, 42 : 771, 1962
- 75) 長田敦夫 : アルコール性膵障害にかんする研究 (第1篇)・アルコール膵炎に関する臨床的研究 : 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
- 76) Mezey, E., Jaw, E., Slavin, R.E. and Tobon, F. : Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism. *Gastroenterology*, 59 : 657-664, 1970
- 77) Goebell, H., Bode, J.Ch., Bastian, R. and Strohmeyer, G. : Klinisch asymptotische Funktionsstörungen des exokrinen Pankreas bei chronischen Alkoholikern. *Dtsch Med Wochenschr*, 95 : 808-814, 1970
- 78) Filippini, L. and Löffler, A. : Pankreasfunktion bei chronischem Alkoholüberkonsum. *Dtsch Med Wochenschr*, 97 : 596-600, 1972
- 79) Nerenberg, S.T., Prasad, R., Pedersen, L.D. and Biskup, N.S. : Radioimmunoassay for detection of latent chronic alcoholic pancreatitis, an unrecognized clinical syndrome. *Clin Chem*, 26 : 214-218, 1980
- 80) Hatayama, K. : A clinical investigation of chronic pancreatitis. Comparative study between alcoholic pancreatitis and non-alcoholic pancreatitis. *Gastroenterol Jpn*, 13 : 127-139, 1978
- 81) Dimagno, E.P., Go, V.L.W. and Summerskill, W.H.J. : Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*, 288 : 813-815, 1973
- 82) Bank, S., Marks, I.N. and Vinik, A.I. : Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes. *Am J Gastroenterol*, 64 : 13-22, 1975
- 83) Donowitz, M., Hendler, R., Spiro, H.M., Binder, H.J. and Felig, P. : Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis. *Ann Intern Med*, 83 : 778-781, 1975
- 84) McGarry, J.D. and Foster, D.W. : Hormonal control of ketoacidosis. *Biochemical considerations*. *Arch Intern Med*, 137 : 495-501, 1977
- 85) Yasugi, H., Mizumoto, R., Sakura, H. and Honjo, I. : Changes in carbohydrate metabolism and endocrine function of remnant pancreas after major pancreatic resection. *Am J Surg*, 132 : 577-580, 1976
- 86) 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
- 87) Bank, S., Marks, I.N., Lurie, B., Novis, B.H. and Barbezat, G.O. : Precalcific pancreatitis. *S Afr Med J*, 46 : 2093-2097, 1972
- 88) Dimagno, E.P., Malagelada, J.R. and Go, V.L.W. : Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *Ann NY Acad Sci*, 252 : 200-207, 1975
- 89) 早川哲夫, 野田愛司 : 慢性膵炎の病態一成因および進展に関する臨床的ならびに病理学的検討一. 日消会誌, 73 : 1250-1251, 1977
- 90) Macquart-Moulin, G., Cornée, J., Sahel, J. and Sarles, H. : Jaundice and chronic pancreatitis. *Digestion*, 20 : 410-415, 1980
- 91) 竹内健太郎, 本間達二, 長田敦夫, 小口寿夫, 田村泰夫, 平林秀光, 川 茂幸, 佐々木康之, 門野 聡, 上野一也, 嶋倉勝秀, 清沢研道, 古田精市 : 慢性アルコール膵炎の肝生検組織像. 日消会誌, 79 (増) : 574,

1982

- 92) Dutta, S.K., Mobrahan, S. and Iber, F.L. : Associated liver disease in alcoholic pancreatitis. *Am J Dig Dis*, 23 : 618-622, 1978
- 93) Nagata, A., Homma, T., Ueno, K., Shimakura, K., Oguchi, H., Kiyosawa, K. and Furuta, S. : Sixteen years follow-up of a patient with alcoholic pancreatitis : Serial findings of morphology and function on the pancreas and the liver. *Gastroenterol Jpn*, 17 : 368-373, 1982
- 94) Vantini, I., Piubello, W., Seuro, L.A., Benini, P., Talamini, G., Benini, L. and Micciolo, R. : Duodenal ulcer in chronic pancreatitis. *Digestion*, 24 : 23-28, 1982
- 95) Leger, L., Lenriot, J.P. and Lemaigre, G. : L'hypertension et la state porta les segmentaires dans les pancréatites chroniques. A propos de 126 cas examinés par spléno-portographie et splénonomanométrie. *J Chir (Paris)*, 95 : 559-604, 1968
- 96) 大久保正己 : 膵炎を合併した皮下結節性脂肪壊死症. *皮の臨*, 17 : 601-606, 1975
- 97) Guillemain, G., Cuilleret, J., Michel, A., Berard, P. and Feroldi, J. : Chronic relapsing pancreatitis : Surgical management including sixty-three cases of pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*, 122 : 802-807, 1971
- 98) Leger, L., Lenriot, J.P. and Lemaigre, G. : Five to twenty year followup after surgery for chronic pancreatitis in 148 patients. *Ann Surg*, 180 : 185-191, 1974
- 99) Little, J.M., Lauer, C. and Hogg, J. : Pancreatic duct obstruction with an acrylate glue : A new method for producing pancreatic exocrine atrophy. *Surgery*, 81 : 243-249, 1977
- 100) Regan, P.J., Malagelada, J.R., Dimagno, E.P., Glanzman, S.C. and Go, V.L.M. : Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*, 197 : 854-858, 1977
- 101) 佐々木康之, 本間達二, 長田敦夫, 小口寿夫, 相沢孝夫, 竹内健太郎, 玉井洗三, 田村泰夫, 平林秀光, 川茂幸, 古川 猛, 古田精市 : 慢性膵炎における病態の推移—腹痛, 膵内・外分泌機能, 膵管像の経時的変化について—. 内藤聖二, 石井兼央, 佐藤寿雄 (編), 慢性膵炎における病態の推移—長期観察例について—, pp.1-9 医学図書出版, 東京, 1982
- 102) Gambill, E.E., Baggenstoss, A.H. and Priestly, J.T. : Chronic relapsing pancreatitis : fate of fifty-six patients first encountered in the years, 1939 to 1943, inclusive. *Gastroenterology*, 39 : 404-411, 1960
- 103) White, T.T. and Keith, R.G. : Long-term follow-up study of 50 patients with pancreaticojejunostomy, *Surg Gynecol Obstet*, 136 : 353-358, 1973
- 104) Ammann, R.W., Knoblauch, M., Mohr, P., Deyhle, P., Largiader, F., Akovbiantz, A., Schuler, G. and Schneider, J. : High incidence of extrapancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 15 : 395-399, 1980
- 105) 小口寿夫, 長田敦夫, 平林秀光, 竹内健太郎, 田村泰夫, 上野一也, 嶋倉勝秀, 川 茂幸, 佐々木康之, 門野 聡, 本間達二, 古田精市 : 膵石症と膵内・外悪性腫瘍の合併について. *日消会誌*, 79 : 851-857, 1982

(57. 11. 13 受稿)