

◎総説

アルコール性膵炎

原田 英雄, 田中淳太郎, 越智 浩二, 松本 秀次,
妹尾 敏伸, 出石 通博¹⁾, 谷崎 勝朗¹⁾

岡山大学医学部環境病態研究施設成人病学分野

¹⁾岡山大学医学部附属病院三朝分院

要旨：膵炎のうちもっとも頻度が高いアルコール性膵炎（AIP）の疫学、臨床像および発生機序に関する従来の知見を総括した。AIPの大多数は慢性膵炎である。通常は長期にわたる多量の飲酒を背景に発症するが、遺伝的素因および食事因子も重要な役割を演じる。発症初期には血中膵酵素の上昇をともなう腹痛が病像を支配するが、進展すると膵外分泌不全による消化吸収障害と膵内分泌不全による糖尿病が病像を支配するようになる。アルコール性慢性膵炎は非アルコール性慢性膵炎にくらべて確診時にすでに進展した症例が多く、合併症が多く、進行が早く、予後が悪い。死亡の主たる原因は癌の併発と糖尿病の合併症で、膵炎の急性増悪発作がこれにつぐ。併発する癌のなかでは膵癌よりもむしろ上部気道および上部消化管の癌が多い。発生機序としてはDuctal-Plug説とToxic-Metabolic説が有力であるが、最近では細胞内膵酵素活性化説とFree Radical説も注目をあびている。

索引用語：アルコール性膵炎，慢性膵炎，急性膵炎

Key words：Alcohol-induced pancreatitis

はじめに

1878年Friedreich¹⁾が慢性多量飲酒者に慢性間質性膵炎を観察し、1936年Weinerら²⁾が剖検で急性出血性膵炎例の66%に多量飲酒の既往歴を認めて以来、飲酒と膵炎との間には密接な関連があることが明らかにされてきた^{3~7)}。近年、アルコール消費量の増加を反映して国内的にも国際的にもアルコール性膵炎（alcohol-induced pancreatitis, AIP）の頻度が増加している^{6~8)}。厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班が施行した慢性膵炎確診群の全国集計によると、1978年の時点においては2,017例（AIP50.7%）であったが⁹⁾、その後7年9カ月の間に診療を受けた症例数は4,719例（AIP58.7%）に達し¹⁰⁾、特にAIPの著明な増加を示した。AIPはほかの成因による膵炎とはかなりことなる特徴的な病態を示すこと

が近年明らかにされてきた。また、その発症機序についても近年新しい観点から研究が展開しつつある。したがって、AIPに関する最近の知見を整理する必要が生じた。以下、AIPの疫学、臨床像および発生機序に関する従来の知見を概説する。

アルコール性膵炎（AIP）の疫学

AIPの大多数は慢性膵炎である。アルコール性急性膵炎の存在を疑問視し、臨床的には急性膵炎の病像を示してもそれは慢性膵炎の急性増悪発作であり、経過とともに早晚慢性膵炎としての本性を露呈すると考える研究者が多い。しかし、AIPのなかにも少数ながら急性膵炎が存在することは確かと考えられる^{11~13)}。

AIPは多年にわたる飲酒歴を基盤に発症する。しかし、AIPは多量飲酒者の全員に発症するわけではなく、ごく一部の者に発症するにすぎな

い^{14,15)}。したがって、膵炎の発症に果すアルコール摂取の役割は環境因子(食事など)とともに、もともと存在する先天的素因の発現を助長する後天的要因の一つと考えられている。先天的素因が希薄でも後天的要因の負荷が高度であれば、また逆に後天的負荷が軽度でも先天性素因が濃厚であれば膵炎が発症しうるわけである。飲用するアルコールの種類(日本酒, ビール, ワイン, またはウイスキーなど)や飲酒の様式(毎日飲むか, あるいはweekendにまとめて飲むかなど)は, エタノールに換算して総量が同等であれば, 膵炎の発症頻度には影響しない^{16~18)}。ただし慢性膵炎例の組織学的検討によると, weekend drinkerには急性膵炎発作の併発を示唆する巣状壊死や出血像の頻度が高い¹⁸⁾。飲酒量に関しては, 膵炎を発症するか否かをわける閾値があるわけではなく, 個人差が大きい。しかし統計学的には, 飲酒量と膵炎が発症するリスクの対数は直線的な相関関係を示す^{17,19)}。飲酒期間に関しては, 飲酒期間が長いほど発症のリスクが高いが, これも個人差が大きい。女性は男性よりもアルコールに対する感受性が高く, より少量で, しかもより短期間で(11±8年に対し18±11年)発症する^{17,19)}。ラットを用いた動物実験でも雌は雄よりもアルコールに対する膵の感受性が高い²⁰⁾。

先天的素因としては, 血液型^{21~23)}, HLA抗原^{24~30)}, アミノ酸代謝異常^{31~33)}, α_1 -antitrypsinの変異³⁴⁾などがあげられているが, そのいずれについてもいまだAIPとの関連は明確でない。血液型に関しては, O型, Le(a-b)が多いとの報告²¹⁾があるが, 確立されていない^{22,23)}。HLA抗原に関しては, A1²⁴⁾, Cw5²⁵⁾, B40²⁴⁾, B13^{26,27)}, A23²⁸⁾, AA24²⁸⁾, Bw39²⁹⁾, B21³⁰⁾の頻度が高いとの報告がある。アミノ酸代謝異常に関してはhyperglycinuriaやhyperlysinuriaが報告されている^{31~33)}。最近, 先天的素因にもとづく異常として膵液中lactoferrin(Lf)の高値³⁵⁾とpancreatic stone protein(PSP)の欠損^{36~38)}が注目されている。Lfは分子量78,000の蛋白で, 高分子蛋白を架橋・結合する作用をもち, 膵液中Lf濃度の高値は膵管内におけるprotein plugの形成と発

育を促進する。したがって, 先天的に膵液中Lfの高値を示すヒトは膵炎を発症しやすいと考えられている。PSPはPSP-S₂₋₅の4種類の分子型で膵の腺房細胞から分泌され^{39,40)}, 膵液のstabilizerとしての役割を果たすと考えられている。最近pancreastatinとも呼ばれている。正常人において膵液中の蛋白やCa⁺⁺濃度が過飽和状態にあるにもかかわらず結晶化・析出してprotein plugや膵石の形成にいたらないのはこれらstabilizerが存在するおかげである。したがって, 先天的にPSP-S₂₋₅の分泌欠損があるヒトではprotein plugや膵石の形成が促進され, その結果, 膵炎が発症しやすいと考えられている。

AIPの発症・進展に關与する環境因子としては食事性因子が重視されている。低蛋白食はエタノール投与ラット膵への脂肪沈着を促進し⁴¹⁾, アルコール多飲者の膵過分泌は低栄養摂取によって増強され, 栄養状態の改善によって回復する⁴²⁾。高脂肪食で動物を飼育すると膵のリパーゼ含有量が増加し^{43~48)}, アルコールと高脂肪食で動物を飼育すると蛋白分解酵素の合成・分泌が増加し, trypsin inhibitorの分泌が低下して^{49~51)}, 膵酵素の膵内活性化促進を介して膵炎発症の促進因子となる。亜鉛欠乏はこれらの変化を増強する⁵²⁾。高蛋白食で動物を飼育すると, 膵組織内の蛋白分解酵素^{43,53,54)}とリパーゼ⁵³⁾の含量が増加する。したがって, 高脂肪食や高蛋白食の前投与は実験急性膵炎の重症化^{55,56)}と死亡率の増加⁵⁷⁾をまねく。一方膵炎患者の疫学調査によると, 高カロリー食⁵⁸⁾, 高蛋白・高脂肪食^{17,50)}, 高蛋白・低脂肪食¹⁷⁾はAIP発症の促進因子になるとする報告もあるが, AIP患者と正常者あるいはアルコール性肝硬変患者との間には栄養摂取の差を認めないとする報告^{19,59,60)}もあり, ヒトの場合にはいまだ明確な結論に達していない。その他の栄養因子として, 亜鉛⁵²⁾, ビタミンB₁⁶¹⁾, B₆⁶²⁾, C⁶³⁾, E⁶³⁾, 葉酸⁶⁴⁾, セレン^{6,65)}の欠乏も膵炎の発症を助長する可能性が指摘されている。

AIPの組織像は, 閉塞型慢性膵炎を除けば, ほかの成因による急性膵炎や慢性膵炎とならんとするところがない^{17,18)}。したがって, 初期の発

症機序は成因によりことなるとしても、最終段階では共通のプロセスをたどると考えられている。

アルコール性膵炎 (AIP) の臨床像

急性劇症膵炎の臨床像を呈する型、慢性の持続性または再発性腹痛発作を呈する型、あるいは無痛性で発見される型の3型がある。胆道原性膵炎にくらべて発症年齢がやや若く(通常30歳代後半～40歳代前半)、男性に多く、再発を繰り返す傾向が強い。

1. 急性膵炎

多年(7～10年以上)にわたる大量アルコール摂取(80～85g/日以上、欧米では100g/日以上とされる)の既往歴があり、急性膵炎の臨床像を呈しても、実際には慢性膵炎の急性増悪発作であることが多い(90～95%)。この場合には、血清膵酵素の著明な上昇は通常みられず、軽症～中等症が多い。しかし、残る約5～10%の症例はより短期(2～5年)の飲酒歴で発症し、形態的および機能的に慢性膵炎の臨床所見を欠く。この場合の急性膵炎は重症例が多く、死亡率が高い(約20%)。死亡を免れた症例は再発をくり返して慢性膵炎の所見を呈するにいたる場合と、再発を示さず形態的および機能的に正常化する場合とがある。一般的に前者は飲酒継続者に多く、後者は飲酒中止者に多い。Ammannら¹³⁾は平均8.3年の経過観察で、再発性AIPの1/3もの症例が膵外分泌の低下を示さなかったと報告している。

発症は通常、大量飲酒の12～24時間後に多い。前もって慢性膵炎の診断がついている症例や画像検査で膵石を証明できる症例を除いて、急性膵炎か慢性膵炎の急性増悪発作かの鑑別を初回発作時におこなうことは困難である。その鑑別には急性発作の回復後に腹部単純X線撮影、US、CT、ERCP、セクレチン試験などを施行し、慢性膵炎診断基準⁶⁶⁾をみたせば慢性膵炎の急性増悪発作と診断する。その場合、つぎの2点に注意を要する。その第1点は、急性膵炎の場合には検査成績は通常は臨床的治癒後1～3カ月で正常化するが、正常化にさらに長期(1～2年)を要する症例も稀ながらある⁶⁷⁾。ときには軽度の形態的、機能的

障害が永久に残存することさえある(急性膵炎の後遺と診断する)。第2点は、慢性膵炎の初期には現在の検査法では明確な異常を検出できないことがある。したがって、急性発作回復後の短期間に施行した検査の結果にある程度の異常を認めただからといって必ずしも慢性膵炎とは断定できないし、また、診断基準に該当するような異常を認めないからといって慢性膵炎でないとは断定することもできない。したがって、急性発作時には一応暫定的に急性膵炎と診断し、臨床的回復後8週位の時点で成因の診断も兼ねて上記の諸検査を施行するが、その後も経時的に検査を反復して進行性の有無を観察することがしばしば必要である。1983年のCambridgeシンポジウムにおいては膵炎を急性膵炎と慢性膵炎とに分類し、急性膵炎を「膵の炎症のために通常は腹痛と膵酵素の上昇を呈する急性の病態(acute condition)」と定義し、慢性膵炎を「膵の持続性炎症のために不可逆性の形態学的変化と通常腹痛あるいは膵機能の恒久的喪失をきたす病態」と定義している⁶⁸⁾。

治療方針はほかの成因による急性膵炎の場合と同様である。治療および再発の予防には禁酒が必須である。

2. 慢性膵炎

Alcohol-induced chronic pancreatitis (AICP)は長期(7～10年以上)にわたる大量飲酒後、30歳代後半～40歳代前半に発症し、診断時における有痛例の頻度はNonalcohol-induced chronic pancreatitis (NAICP)より高い^{5, 69)}。無痛性膵炎(painless chronic pancreatitis)が5～15%に存在し、通常糖尿病や膵石の発見が診断の端緒となる。慢性膵炎の確定診断は慢性膵炎臨床診断基準⁶⁶⁾による。AICPはNAICPにくらべて、診断時にすでに高度の形態的、機能的障害を認めることが多く(図1)、病変の進行速度も早い。Ammannら⁵⁾によるとAIPは診断から平均4年で、NAICPは8～10年で非代償期に移行する。非代償期に入ると疼痛は通常軽減し、膵内分泌不全による二次性糖尿病や膵外分泌不全による消化障害(脂肪便)が前面にたつ。欧米のAICPでは糖尿病と消化障害が並行する(NA

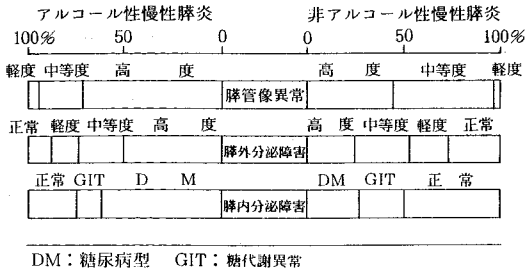


図1 慢性膵炎診断時の膵管像、膵外分泌機能、膵内分泌機能の異常の程度
アルコール性は非アルコール性にくらべて高度の異常を示す頻度が高い。

ICPでは消化障害のほうがより顕著にみられる)のに反し、南アフリカのAICPではNAICPにくらべて糖尿病がより顕著にみられ、本邦ではAICPおよびNAICPいずれも糖尿病がより顕著にみられる。この相違を説明する因子として、食事習慣と飲酒様式の相違が推察されている(本邦と南アフリカでは脂肪と蛋白の摂取量が比較的少なく、南アフリカではweek-end drinkerが多い)¹²⁾。進行とともに膵石合併の頻度が高くなる。AICPは家族性膵炎、副甲状腺機能亢進症性膵炎、non-alcoholic tropical pancreatitisとともにほかの成因による慢性膵炎にくらべて膵石の頻度が高い⁷⁰⁾。したがって、これら成因による慢性膵炎は早晚膵石の形成にいたる運命にあるとの考えから、成因論的に一括してcalcifying chronic pancreatitisと呼ぶことがある。AICPでは比較的小さい結石が主膵管や分枝に広範に存在する傾向があるのに反し、NAICPでは比較的大型の結石が多い傾向にある⁷¹⁾。

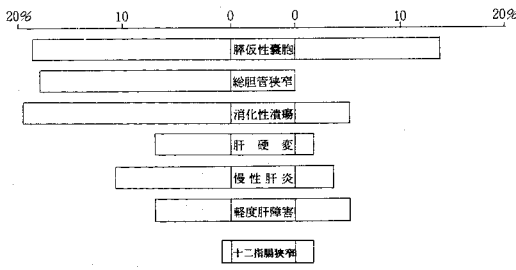


図2 慢性膵炎の合併症の頻度
アルコール性においては非アルコール性にくらべて合併症の頻度が高い。

AICPはNAICPにくらべて諸種合併症の出現頻度が高く(図2)、生命の予後やQuality of life (QOL)に関する予後および疼痛の改善率が悪い。診断確定後に禁酒しても膵管異常像や膵内分泌障害(糖尿病)は進行するが^{69,72)}進行速度は禁酒により鈍化し⁷³⁾、生命やQOLの予後は飲酒継続者にくらべてはるかに良好で、NAICPとはほぼ同程度の成績を示す⁶⁹⁾。1~24年間(平均7年間)にわたって筆者らが経過を観察したAICP112例の成績を図3に示す。疼痛の改善にも禁酒が重要で^{69,74)}、発症後1~5年間の禁酒群の疼痛改善率(76.5%)はNAICPに近似し、飲酒継続群の成績(33.3%)よりはるかに良好であった。しかし、飲酒継続群でも疼痛改善率は発症6~10年後には66.6%、11年以後には78.6%に上昇した。すなわち、経時的な膵の荒廃も疼痛の軽減に貢献する^{75,76)}。

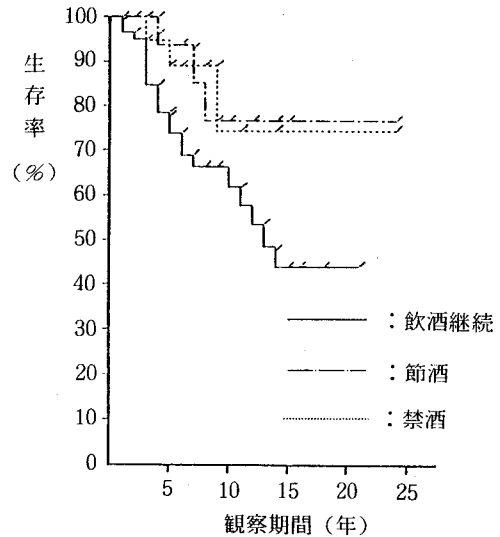


図3 慢性膵炎診断後の飲酒状態別にみたアルコール性慢性膵炎の生存曲線
禁酒群および節酒群(エタノール換算<10g/day)は飲酒継続群にくらべて高い生存率を示す。

治療の基本は禁酒、食事療法、疼痛の管理、合併症の管理、糖尿病の管理、消化障害の管理および悪性腫瘍の併発に対する監視である。AICP

経過中の死亡率(24.1%)および癌死亡率(7.1%)は年齢と性をマッチさせた一般人口より有意に高かった。癌は膵のみならず他臓器にもみられる(上部消化管, 気道, 肝臓)^{69, 77, 78}。これには飲酒にともなう喫煙が関与している可能性もある^{69, 77}。筆者らの場合, 胃癌2例, 喉頭癌2例, 食道癌1例, 肺癌1例, 肝癌1例, 膵癌1例を認めた。また, 消化性潰瘍と消化管出血⁷⁹, 肝硬変(5~15%)を含む肝障害と食道静脈瘤の合併^{80, 81}, 総胆管膵部の狭窄^{82~85}もかなりの頻度に認められるので治療・管理上注意を要する⁶⁹。死因を表1に示す。癌および糖尿病に関連した死亡が多い。膵性糖尿病においては一次性糖尿病にくらべて大血管合併症はやや少ないが(約半分の頻度), 細小血管合併症はほぼ同頻度にみられるので⁸⁶, 糖尿病の良好な管理は極めて重要である。糖尿病の良好な管理には禁酒が必須である。

表1 慢性膵炎の死因と死亡例数

アルコール性慢性膵炎の患者は性と年齢をマッチした一般人口にくらべて高い死亡率を示す。非アルコール性の患者は高い傾向を示すが, 有意差にはいたらない。

| 死因 | アルコール性 | 非アルコール性 | 合計 |
|------------|--------------|--------------|----|
| 悪性腫瘍 | 8 | 5 | 13 |
| 急死(低血糖発作?) | 6 | 1 | 7 |
| 肺炎 | 4 | 2 | 6 |
| 糖尿病性腎不全 | 3 | | 3 |
| 心不全 | | 3 | 3 |
| 膵炎の増悪発作 | 2 | | 2 |
| 膵炎術後合併症 | 2 | | 2 |
| 消化管出血 | 1 | | 1 |
| 自殺 | 1 | | 1 |
| 自動車事故 | | 1 | 1 |
| 平均死亡年齢 | 59.7 (43-78) | 69.7 (33-88) | |

アルコール性膵炎の発生機序

AIPの発生機序に関しては, 未だ意見の一致をみていない。現在Ductal-Plug TheoryとToxic-Metabolic Theoryが注目されている。

1. Big Duct Theory

この説には, Obstruction-Hypersecretion TheoryとReflux Theoryがある。

A. Obstruction-Hypersecretion Theory

この説^{87, 88}は, ①常習的飲酒→消化管粘膜刺激による胃酸, CCK-PZ, セクレチン, ガストリンの分泌亢進→膵液分泌量の増加のプロセスと,

②常習的飲酒→乳頭炎およびOddi筋の攣縮^{89~91}→膵液流出障害のプロセスを重視する。両プロセスにより, 全膵管系の内圧が上昇し^{89~92}, 膵実質の破壊をまねくと説明する。しかし, CCK-PZやセクレチンの分泌亢進を否定する報告^{93~95}, アルコールはむしろOddi括約筋の圧を低下させるとの報告⁹⁶, 括約筋形成術を行っても膵炎の発症や進展を阻止できない⁹⁷などの反論があり, 膵液流出障害の有無に関しても一致した結論が得られていない^{98~100}。さらに, この仮説では通常の慢性膵炎が初期において病巣のspotty distributionを示す事実を説明できないなどの理由により現在では支持されていない。

B. Reflux Theory

十二指腸液または胆汁の膵管内逆流を膵炎の成因とみなす説である。前者は, 常習的飲酒→十二指腸内圧の上昇とOddi括約筋の弛緩→十二指腸液の膵管内への逆流→膵酵素の膵管内活性化と膵管内圧の上昇→活性膵酵素の膵組織内への侵入→膵炎発症のプロセスを重視する¹⁰¹。Duodenal loop実験急性膵炎をモデルとして提案された仮説であるが, 膵炎作成手技が極めて非生理的で^{102~105}臨床例との関連性・類似性に疑問があり, この説は広く受け入れられるにいたっていない。

後者の胆汁逆流説は, 常習的飲酒→Oddi括約筋の攣縮^{90, 106}→common channelの形成→胆汁の逆流→胆汁による膵管壁barrierの損傷¹⁰⁷と膵酵素の活性化→活性化膵酵素および活性酸素, 過酸化脂質¹⁰⁸あるいはそのほかの有害物質^{109, 110}

(アルコール飼育ラットでは胆汁中への分泌が増加)の膵組織内への侵入→膵炎発症のプロセスを重視する。Taurocholate + trypsinあるいはアルコール飼育ラット胆汁の膵管内注入による実験急性膵炎をモデルに提案された説である。しかし, 臨床例では必ずしもcommon channelが形成されず, 膵管内圧は胆管内圧より高いので¹¹¹胆汁の膵管内逆流はおこりにくい。したがって, この場合にも臨床例との関連性・類似性に疑問があり, この説も広く受け入れられるにいたっていない。

2. Ductal-Plug Theory

この説⁴は, 常習的飲酒→膵液中蛋白濃度^{112~119}

とムコ蛋白濃度^{120~122})の上昇→膵液粘稠度の上昇^{123,124})と細膵管内protein plugの形成^{118,125,126})→膵液の流出障害と上流域の細膵管内圧の上昇→上流域の膵組織の破壊と線維化のプロセスを重視する。protein plugはさらにそれに接する細膵管上皮の壊死・脱落→壊死・脱落と再生の繰り返し¹²⁷)→膵管周囲の線維化と膵管の狭窄→膵液の流出障害を介して病変の形成を助長する。細膵管の損傷がもたらす上皮細胞の脱落, および赤血球・白血球・血清アルブミン・フィブリンの漏出はprotein plugの形成をさらに促進し¹²⁸), 悪循環を生む。飲酒はさらに蛋白分解酵素とCa, Ca⁺⁺の分泌増加^{129~134})およびtrypsin inhibitorの分泌低下^{114,135,136})→膵酵素の膵管内活性化促進→活性膵酵素の膵組織内侵入を介して急性膵炎発作の発症に導く。膵酵素の膵管内活性化はprotein plugの形成を促進する作用もある¹³⁷)。飲酒はさらに膵液中Ca⁺⁺分泌の増加とクエン酸分泌の低下^{141,142})を介してprotein plugへのCa沈着(膵石形成)を促進する。上記の病態に加えてさらに先天的素因負荷にもとづく膵液中Lf濃度の高値^{35,143,144})やPSP-S₂₋₅濃度の低値^{36,38,145})が存在する患者では, protein plugや膵石の形成はさらに促進され, AIPの発症が助長される。AICPおよびその急性増悪発作の発生機序を説明する魅力的な仮説であるが, 膵液の分泌異常やつぎに述べる腺房細胞の形態的・生化学的異常を説明するためにはToxic-Metabolic Theoryとの融和をはかる必要がある。また, PSP-Sの意義に関して疑義をささむ報告^{139,146})もあり, さらにprotein plugの形成は膵炎の原因よりもむしろ結果であるとする考えもある^{147,148})。今後さらに検討を要する。

3. Toxic-Metabolic Theory

エタノールまたはその代謝産物が直接あるいは代謝障害を介して膵実質の破壊に導くとする説である。障害をおこす機序により以下の諸説がある。

A. 細胞内膵酵素活性化説

この説は, 常習的飲酒→腺房細胞の代謝異常→異常なzymogenやlysosomal enzymeの産生, または異常な顆粒膜の産生→①Golgiにおけるzymogen

granuleとlysosomal enzymeとのふり分け(sorting)と隔離・梱包(segretion&compartmentalization)が巧く進行しないために両酵素の合胞体が形成される, または, ②いったんは別個に形成されたzymogen granuleをlysosomeが取り込む(crinophagy)→cathepsin B (lysosomal enzyme)によるtrypsinogenの活性化^{148,149})→他の諸種zymogensの細胞内活性化→膵の壊死・出血のプロセスを重視する。膜の組成の異常はさらに膵酵素の間質方向への分泌(lateralization)を誘発し¹⁴⁹), 膵炎の発症を助長する。Cathepsin Bの作用に必要な至適pH (pH4.5)はlipaseやphospholipase Aの作用によって遊離される脂肪酸が提供する¹⁵⁰)。このpH環境のもとでは, 防御機構として存在するpancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI)は作用できない¹⁵¹)。この説は, cerulein投与あるいはCDE diet飼育による実験急性膵炎¹⁵²)をモデルに提案された仮説で, アルコール性急性膵炎および慢性膵炎の急性増悪発作の発生機序を説明するうえで魅力的である。この説を支持する形態的, 超微形態的, 生化学的所見は少なくないが, いまだ断片的で, 臨床例との関連性・類似性には疑問が残っている。

B. 活性酸素, 過酸化脂質産生説

この説¹⁵³)は, 常習的飲酒→膵組織内cytochrome P450 II Eの誘導(induction)とantioxidant (glutathione)の産生の低下→体外から摂取した化学物質や薬物のcytochromes P450による代謝→活性酸素, 過酸化脂質の産生→膵組織の壊死→AIPの発症というプロセスを重視する。アルコール性肝障害の発生機序に関する最近の知見をモデルにした魅力的な説であるが, 現段階ではエタノールによる膵cytochrome P450 II E誘導の直接的証明には成功していない。Sandilandsら¹⁵⁴)はこの考えにもとずいて, 膵におけるoxidantsの過剰産生が考えられる特発性慢性膵炎症例にantioxidants (selenium, vitamin C, Eなど)を投与し, 慢性膵炎の急性増悪発作の予防に良好な結果を得ている。

このほか, エタノールの代謝産物acetaldehydeがxanthine oxidaseによって代謝され, free rad-

icalの産生を介してAIPを誘発する可能性も指摘されている¹⁵⁵⁾。

C. 腺房細胞内代謝障害説

この説^{49, 156, 157)}は、アルコール性肝障害の発生機序に関する従来の考えをモデルにしたものである。この説の基盤になっている所見として、①慢性多量飲酒者の腺房細胞における脂肪滴の蓄積とorganelleの変性所見^{49, 157)}、②慢性多飲者における血中膵酵素の上昇と禁酒による正常化¹⁵⁸⁾、膵液中へのlysosomal acid hydrolaseの移行¹⁵⁹⁾、③長期エタノール飼育ラットの腺房細胞^{135, 156, 160)}および膵管上皮細胞内^{135, 156)}における脂肪滴の蓄積、腺房細胞内における脂質合成の亢進と脂肪酸酸化の低下¹⁶¹⁾、細胞膜磷脂質への³²pの取り込みの低下とアミノ酸の取り込みの低下¹⁶²⁾、cholesterol esterの増加や脂肪酸ethyl esterの増加³⁵⁾、酸素消費量と酵素合成の低下¹⁶³⁾、膵内アラキドン酸含有phosphatidyl inositolの減少¹⁶⁴⁾、③遊離腺房細胞におけるglucoseの取り込みの亢進、脂質合成の亢進、脂肪酸の酸化の低下^{165, 166)}、灌流液中への膵酵素の移行の亢進¹⁶⁷⁾、細胞内Ca⁺⁺のhomeostasisの損傷¹⁶⁸⁾などがある。

膵実質の壊死とそれともなう線維化は二次的にその領域の細膵管の狭窄をまねき、膵液流出障害を介してさらに病変の進展を助長する。膵液の鬱滞はprotein plugの形成促進を介してさらに膵液の流出を阻害する。

D. 細膵管上皮細胞損傷説

この説^{169, 170)}は、常習的飲酒→エタノールまたは代謝産物が血中と同濃度で膵液中に移行¹⁷¹⁾→直接作用により旁中心細胞および細膵管上皮細胞の変性・壊死をおこす→壊死・脱落と再生を繰り返して、細膵管の屈曲・蛇行、狭窄、上皮の過形成にいたる→膵液流出障害→上流域の実質細胞の破壊と線維化のプロセスを重視する。膵液の鬱滞はprotein plugの形成促進を介してさらに膵液の流出を阻害する。B. およびC. 説においてはprotein plugの形成は二次的な現象とみなされている。膵液中のエタノールは膵管壁barrierを破壊し¹⁰⁷⁾、膵管内活性化膵酵素の膵組織内侵入を容易にすることによって急性増悪発作を誘発し

うる。

E. 脂質代謝障害説

この説は、常習的多量飲酒→高脂血症→膵lipaseによる膵局所における脂質の分解→遊離脂肪酸の大量産生→遊離脂肪酸による毛細血管および膵腺房細胞膜の損傷→膵炎のプロセスを重視する^{172, 173)}。実験膵炎モデルにおいてsuperoxide dismutaseとcatalase、またはallopurinolが予防的効果を示すことからoxygen-derived free radicalやhydrogen peroxideが膵炎発症に関与する可能性が指摘されている¹⁷⁴⁾。

文 献

1. Friedreich, N. : Disease of pancreas. Cyclopedia of the practice of medicine, Vol 8, William wood & Co., p549, 1878.
2. Weiner, H. A., Tennant, R. A. : A statistical study of acute pancreatitis. Am. J. Med. Sci., 196 : 167 - 176, 1983.
3. Malagelada, U. R. : The pathophysiology of alcoholic pancreatitis. Pancreas, 1 : 270 - 278, 1986.
4. Sarles, H. : Etiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis. Dig. Dis. Sci., 31 : 91S - 107S, 1986.
5. Ammann, R. W., Buehler, H., Muench, R., Freiburghaus, A. W., Siegenthaler, W. : Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term study of 287 patients. Pancreas, 2 : 368 - 377, 1987.
6. Worning, H. : Etiologic aspects of chronic pancreatitis. Review of current theories and experimental evidence. Int. J. Pancreatol., 5 : 1 - 9, 1989.
7. Singh M, Simsek, H. : Ethanol and the pancreas. Current status. Gastroenterology, 98 : 1051 - 1062, 1990.
8. Worning, H. : Chronic pancreatitis : Pathogenesis, natural history and con-

- servative treatment. *Clin. Gastroenterol.*, 13 : 871—894, 1984.
9. 厚生省特定疾患慢性膵炎調査研究班(班長 佐藤寿雄) : 慢性膵炎調査報告. 昭和52年度報告書, 73—77, 1978.
 10. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班(班長 竹内正) : 慢性膵炎全国調査研究報告. 胆と膵, 8 : 359—387, 1987.
 11. Seligson, U., Cho, J. W., Ihre, T., Lundh, G. : Clinical course and autopsy findings in acute and chronic pancreatitis. *Acta Chir. Scand.*, 148 : 269—274, 1982.
 12. Marks, I. N., Bank, S., Carey, L. C., Cooperman, M. : Chronic pancreatitis. In Bockus *Gastroenterology*, Berk, J. E., ed., 4th ed., W. B. Saunders, Philadelphia, pp4020—4040, 1985.
 13. Ammann, R. W., Buehler, H., Broehlmann, W., Kehl, O., Muench, R., Stamm, B. : Acute (nonprogressive) alcoholic pancreatitis : prospective longitudinal study of 144 patients with recurrent alcoholic pancreatitis. *Pancreas*, 1 : 195—203, 1986.
 14. Ashley, M. J., Olin, J. S., Riche, W. H., Kornaczewski, A., Schmidt, W., Raukin, J. G. : Morbidity in alcoholics—Evidence for accelerated development of physical disease in women. *Arch. Intern. Med.*, 137 : 883—887, 1977.
 15. Dreiling, D. A., Koller, M. : The natural history of alcoholic pancreatitis : update 1985. *Mt Sinai J. Med.*, 52 : 340—342, 1985.
 16. Bank, S., Novis, B. H., Peterson, E., Dowdle, E., Marks, I. N. : Serum immunoglobulins in calcific pancreatitis. *Gut*, 14 : 723—725, 1973.
 17. Durbec, J. P., Sarles, H. : Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion*, 18 : 337—350, 1978.
 18. Sarles, H., Cros, R. C., Bidart, J. M. and the international Group for the study of pancreatic diseases : A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases. *Digestion*, 19 : 110—125, 1979.
 19. Mezey, E., Kolman, C. J., Diehl, A. M., Mitchell, M. C., Herlong, H. F. : Alcohol and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 48 : 148—151, 1988.
 20. Singh, M. : Modification by sex of diet and ethanol effect on rat pancreatic acinar cell metabolism. *Pancreas*, 2 : 164—171, 1986.
 21. Marks, I. N., Bank, S., Louw, J. H. : Chronic pancreatitis in the western cape. *Digestion*, 9 : 447—453, 1973.
 22. 建部高明 : アルコールと膵. *臨床成人病*, 12 : 227—234, 1982.
 23. Stigendal, L., Olsson, R., Rydberg, L., Samuelsson, B. E. : Blood group lewis phenotype on erythrocytes and in saliva in alcoholic pancreatitis and chronic liver disease. *J. Clin. Pathol*, 37 : 778—782, 1984.
 24. Fauchet, R., Genetet, B., Gosselin, M., Gastard, J. : HLA antigens in chronic alcoholic pancreatitis. *Tissue antigens*, 13 : 153—166, 1979.
 25. Forbes, A., Schwarz, G., Mirakian, R., Drummond, V., Chan, C-K., Cotton, P. B., Bottazzo, G. F. : HLA antigens in chronic pancreatitis. *Tissue antigens*, 30 : 176—183, 1987.
 26. Homma, T., Kubo, K., Sato, T. :

- HLA antigen and chronic pancreatitis in Japan. *Digestion*, 21 : 267-272, 1981.
27. Gullo, L., Tabacchi, P. L., Corazza, G. R., Calanca, F., Campione, O., Labo, G. : HLA-B13 and chronic calcific pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 27 : 214-216, 1982.
28. Dani, R., Antunes, L. J., Dos, S., Rocha, W. M., Nogueira, C. E. D. : Associacao dos antigenos de histocompatibilidade AW23 e AW24 com pancreatite cronica calcificante de origem alcoolica. *Arg. Gastroenterol.*, 15 : 163-166, 1978.
29. Wilson, J. S., Gossat, D., Tait, A., Rouse, S., Juan, X. J., Pirola, R. C. : Evidence for an inherited predisposition to alcoholic pancreatitis. A controlled HLA typing study. *Dig. Dis. Sci.*, 29 : 727-730, 1984.
30. Anderson, R. J. L., Dyer, P. A., Donnai, D., Klouda, P. T., Jennison, R., Braganza, J. M. : Chronic pancreatitis, HLA and autoimmunity. *Int. J. Pancreatol.*, 3 : 83-90, 1988.
31. Gross, J. B. : Hereditary pancreatitis. In *Pancreatitis*, Gambill, E. E., ed., C. V. Mosby, St Louis, pp109-114, 1973.
32. Sibert, J. R. : A British family with hereditary pancreatitis. *Gut*, 16 : 81-88, 1975.
33. Bergstroem, K., Hillstroem, K., Kalner, M., Lundh, G. : Familial pancreatitis associated with hyperglycinuria. *Scand. J. Gastroenterol.*, 8 : 217-223, 1973.
34. Novis, B. H., Young, G. O., Bank, S., Marks, I. N. : Chronic pancreatitis and α -antitrypsin. *Lancet*, 2 : 748-749, 1975.
35. Multigner, L., Figarella, C., Sahel, J., Sarles, H. : Lactoferrin and albumin in human pancreatic juice. A valuable test for diagnosis of pancreatic diseases. *Dig. Dis. Sci.*, 25 : 173-178, 1980.
36. Multigner, L., DeCaro, A., Lombardo, D., Campese, D., Sarles, H. : Pancreatic stone protein, a phosphoprotein which inhibits calcium carbonate precipitation from human pancreatic juice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 110 : 69-74, 1983.
37. Multigner, L., Sarles, H., Lombardo, D., DeCaro, A. : Pancreatic stone protein. II. Implication in stone formation during the course of chronic calcifying pancreatitis. *Gastroenterology*, 89 : 387-391, 1985.
38. DeCaro, A., Multigner, L., Dagorn, J. C., Sarles, H. : The human pancreatic stone protein. *Biochimie*, 70 : 1209-1214, 1988.
39. Lechene De La Porte, P., DeCaro, A., Lafont, H., Multigner, L., Sarles, H. : Immunocytochemical localization of the pancreatic stone protein (PSP) in pancreas and digestive tract. *Digestion*, 30 : 81, 1984.
40. Gross, J., Carlson, R. I., Brauer, A. W., Margolies, M. N., Warshaw, A. L., Wands, R. : Isolation, characterization, and distribution of an unusual pancreatic human secretory protein. *J. Clin. Invest.*, 76 : 2115-2126, 1985.
41. Wilson, J. S., Korsten, M. A., Leo, M. A., Lieber, C. S. : Combined effect of protein deficiency and chronic ethanol consumption on rat pancreas. *Dig. Dis. Sci.*, 33 : 1250-1259, 1988.
42. Mezey, E., Jow, E., Slavin, R. E., Tobon, F. : Pancreatic function and in-

- testinal absorption in chronic alcoholism. *Gastroenterology*, 59 : 657-664, 1970.
43. Bucko, A., Kopec, Z. : Adaptation of enzymes activity of the rat pancreas to altered food intake. *Nutrio et Dieta*, 10 : 276-287, 1968.
44. Deschodt-Lanckman, M., Robberecht, P., Camus, J., Christophe, J. : Short-term adaptation of pancreatic hydrolases to nutritional and physiological stimuli in adult rats. *Biochimie*, 53 : 789-796, 1971.
45. Christophe, J., Camus, J., Deschodt-Lanckman, M., Rathe, J., Robberecht, P., Vandermeers-Piret, M. C., Vandermeers, A. : Factors regulating biosynthesis, intracellular transport and secretion of amylase and lipase in the rat exocrine pancreas. *Horm. Metab. Res.*, 3 : 393-403, 1971.
46. Robberecht, P., Deschodt-Lanckman, M., Camus, J., Bruylants, J., Christophe, J. : Rat pancreatic hydrolases from birth to weaning and dietary adaptation after weaning. *Am. J. Physiol.*, 221 : 376-381, 1971.
47. Snook, J. T. : Dietary regulation of pancreatic enzymes in the rat with emphasis on carbohydrate. *Am. J. Physiol.*, 221 : 1383-1387, 1971.
48. Gidez, L. I. : Effect of dietary fat on pancreatic lipase levels in the rats. *J. Lipid. Res.*, 14 : 169-177, 1973.
49. Noronha, M., Salgado, A., Ferreira de Almeida, M. J., Dreiling, D. A., Bordalo, O. : Alcohol and the pancreas. I. Clinical associations and histopathology of minimal pancreatic inflammation. *Am. J. Gastroenterol.*, 76 : 114-119, 1981.
50. Sarles, H. : An international survey on nutrition and pancreatitis. *Digestion*, 9 : 389-403, 1973.
51. Singh, M. : Effect of chronic feeding of ethanol diet of "average" fat content on rat pancreas. *Dig. Dis. Sci.*, 32 : 57-64, 1987.
52. Perez-Jimenez, F., Singh, M., Bockman, D. E., Hahn, H. K. J. : Interaction between marginal zinc deficiency and chronic alcoholism : pancreatic structure and function in rats in vitro. *Pancreas*, 1 : 254-263, 1986.
53. Grossman, M. I., Greengard, H., Ivy, A. C. : The effect of dietary composition on pancreatic enzymes. *Am. J. Physiol.*, 138 : 676-682, 1943.
54. Howard, F., Yudkin, J. : Effect of dietary change upon the amylase and trypsin activities of the rat pancreas. *Br. J. Nutr.*, 17 : 281-293, 1963.
55. Maki, T., Kakisaki, G., Sato, T., Saito Y., Onuma, T., Hayasaka, N. : Effect of diet on experimental pancreatitis in rat. *Tohoku J. Exp. Med.*, 92 : 301-309, 1967.
56. Haig, T. H. B. : Experimental pancreatitis intensified by a high fat diet. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 131 : 914-918, 1970.
57. Ramo, O. J., Apaja-Sarkkinen, M., Jalovaara, P. : Experimental acute pancreatitis in rats receiving different diets and ethanol. Correlation between histological findings and mortality. *Res. Exp. Med.*, 187 : 33-41, 1987.
58. Goebell, H., Hotz, J., Hoffmeister, H. : Hypercaloric nutrition as aetiological factor in chronic pancreatitis. *Z. Gastroenterol.*, 18 : 94-97, 1980.
59. Pitchumoni, C. S., Sonnenschein, M., Candido, F. M., Panchacharam, P.,

- Cooperman, J. M. : Nutrition in the pathogenesis of alcoholic pancreatitis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33 : 631 - 636, 1980.
60. Wilson, J. S., Bernsten, L., McDonald, C., Tait, A., McNeil, D., Pirola, R. C. : Diet and drinking habits in relation to the development of alcoholic pancreatitis. *Gut*, 26 : 882-887, 1985.
61. Singh, M. : Effect of thiamin deficiency on pancreatic acinar cell function. *Am. J. Clin. Nutr.*, 26 : 500 - 504, 1982.
62. Singh, M. : Effect of vitamin B deficiency on pancreatic acinar cell function. *Life Sci.*, 26 : 715-724, 1980.
63. Rose, P., Fraine, E., Hunt, L. P., Acheson, D. W. K., Braganza, J. M. : Dietary antioxidants and chronic pancreatitis. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.*, 40 C : 151-164, 1986.
64. Elseweidy, M., Singh, M. : Folate deficiency and pancreatic acinar cell function. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 177 : 247 - 252, 1984.
65. Pitchumoni, C. S., Viswanathan, K. V. : DC plasma emission spectroscopic analysis of pancreatic calculi. *Int. J. Pancreatol.*, 2 : 149-158, 1987.
66. 日本消化器病学会慢性膵炎検討委員会：慢性膵炎の臨床診断基準，医学図書出版，東京，1983.
67. Mitchell, C. J., Playforth, M. J., Kelleher, J., McMahon, M. J. : Functional recovery of the exocrine pancreas after acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 15 : 5 - 8, 1983.
68. Sarner, M., Cotton, P. B. : Classification of pancreatitis. *Gut*, 25 : 756-759, 1984.
69. Miyake H., Harada, H., Kunichika, K., Ochi, K., Kimura, I. : Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas*, 2 : 378-385, 1987.
70. Sarles, H., Sarles, J. C., Camatte, R., Muratore, R., Guien, M. G. C., Pastor, J., Roy, F. L. : Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. *Gut*, 6 : 545-559, 1965.
71. 早川哲夫, 野田愛司, 戸田安士：アルコールと膵炎。現代医学, 25 : 63-68, 1977.
72. Nagata, A., Homma, T., Tamai, K., Ueno, K., Shimakura, K., Oguchi, H., Furuta, S., Oda, M. : Study of chronic pancreatitis by serial endoscopic pancreatography. *Gastroenterology*, 81 : 884-891, 1981.
73. Gullo, L., Barbara, L., Labo, G. : Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology*, 95 : 1063-1068, 1988.
74. Kondo, T., Hayakawa, T., Noda, A., Yamazaki, Y., Iinuma, Y., Okumura, N., Sakakibara, A., Mizuno, R., Naruse, S. : Follow-up study of chronic pancreatitis in humans. *Can. J. Surg.*, 28 : 207 - 221, 1985.
75. Ammann, R. W., Largiader, F., Akovbiantz, A. : Pain relief by surgery in chronic pancreatitis ? Relationship between pain relief, pancreatic dysfunction, and alcohol withdrawal. *Scand. J. Gastroenterol.*, 14 : 209 - 215, 1979.
76. Girdwood, A. H., Marks, I. N., Bornman, P. C., Kottler, R. E., Cohen, M. : Does progressive pancreatic insufficiency limit pain in calcific pancreatitis with duct stricture or continued alcohol insult ?

- J. Clin. Gastroenterol., 3 : 241 - 245 , 1981.
77. Ammann, R. W., Knoblauch, M, Mohr, P., Deyhle, P., Largiader, F., Akovbiantz, A., Schuler, G., Schneider, J. : High incidence of extrapancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 15 : 395-399, 1980.
78. Ammann, R.W., Akovbiantz, A., Largiader F, Schueler, G. : Course and outcome of chronic pancreatitis-Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology*, 86 (5 pt 1) : 820-828, 1984.
79. 真辺忠夫：慢性膵炎と消化性潰瘍。肝胆膵, 20 : 295-299, 1990.
80. Morl, M., Piechulek, H. : Leberschaden bei chronisch-kalzifizierter, alkoholinduzierter pancreatitis. *Z. Gastroenterologie*, 25 : 325-330, 1987.
81. Angelini, G., Merigo, F., Degani, G., Camplani, N., Bovo, P., Pasini, A. F., Cavalini, G., Brocco, G., Scuro, L. A. : Association of chronic alcoholic liver and pancreatic disease : a prospective study. *Am. J. Gastroenterol.*, 80 : 998 - 1003, 1985.
82. Buehler, H., Muench, R., Schmid, M., Ammann, R. : Cholestasis in alcoholic chronic pancreatitis. Diagnostic value of the transaminase ratio for differentiation between extra-and intrahepatic cholestasis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 20 : 851 - 856, 1985.
83. Stahl, T. J., O'Connor, M., Ansel, H. J., Vennes, J. A. : Partial biliary obstruction caused by chronic pancreatitis. *Ann. Surg.*, 207 : 26-32, 1988.
84. Afroudakis, A., Kaplowitz, N. : Extrahepatic obstruction in chronic alcoholic pancreatitis. *Alcoholism : Clin. Exp. Res.*, 5 : 110-118, 1981.
85. Eckhauser, F. E., Knol, J. A., Strodel, W. E., Achem, S., Nostrant, T. : Common bile duct strictures associated with chronic pancreatitis. *Am. Surg.* 49 : 350 - 358, 1983.
86. 原田英雄, 越智浩二, 田中淳太郎：膵性糖尿病の治療指針。総合臨床, 39 : 2085-2088, 1990.
87. Dreiling, D. A., Richman, A., Fadkin, N. F. : The role of alcohol in the etiology of pancreatitis. A study of the effect of intravenous ethyl alcohol on the external secretion of the pancreas. *Gastroenterology*, 20 : 634-646, 1952.
88. Schapiro, H., Wruble, L. D., Britt, L. G. : The possible mechanism of alcohol in the production of acute pancreatitis. *Surgery*, 60 : 1108-1111, 1966.
89. Menguy, R. B., Hallerbeck, G. A., Bollman, J. L., Brindlay, J. H. : Intraductal pressures, and sphincteric resistance in canine pancreatic biliary ducts after various stimuli. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 106 : 306 - 320, 1958.
90. Pirola, R. C., Davis, A. E. : Effect of intravenous alcohol on motility of the duodenum and sphincter of Oddi. *Aust. Ann. Med.*, 19 : 1 - 6, 1970.
91. Sarles, J. C., Delecourt, P., Castello, H., Gaeta, L., Nacchiero, M., Amoros, J. P., Devaux, M. A., Awad, R. : Action of gastrointestinal hormones on the myoelectric activity of the sphincter of Oddi in living rabbit. *Reg. Pept.*, 2 : 113-124, 1981.
92. Klein, E. S., Grateron, H., Rudick, J., Dreiling, D. A. : Pancreatic intraductal pressure : I. A consideration of regulatory factors. *Am. J. Gastro-*

- enterol., 78:507-509, 1983.
93. Demol, P., Singer, M. V., Hotz, J., Hoffmann, U., Hanssen, L. E., Eyssellein, E., Goebell, H. : Action of intragastric ethanol on pancreatic exocrine secretion in relation to the interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Arch. Int. Physiol. Biochem.*, 94 : 251 - 259, 1986.
 94. Llanos, O. L., Swierczek, J. S., Teichmann, R. K., Rayford, P. L., Thompson, J. C. : Effect of alcohol on the release of secretin and pancreatic secretion. *Surgery*, 81 : 661 - 667, 1977.
 95. Fried, G. M., Ogden, W. D., Zhu, X-G., Greeley, G. H., Thompson, J. C. : Effect of alcohol on the release of cholecystokinin and pancreatic enzyme secretion. *Am. J. Surg.*, 147 : 53 - 57, 1984.
 96. Viceconte, G. : Effects of ethanol on the sphincter of Oddi. An endoscopic manometric study. *Gut*, 24 : 20-27, 1983.
 97. Howard, J. M., Jordan, G. L. Jr : Surgical diseases of the pancreas, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, pp60 - 76, 1960.
 98. Acosta, J. M., Nardi, G. L. : Papillitis : Inflammatory disease of the ampulla of Vater. *Arch. Surg.*, 92 : 354 - 361, 1967.
 99. Bar-Meir, S., Greenen, J. E., Hogan, W. J., Dodds, W. J., Stewart, E. T., Arndorfer, R. C. : Biliary and pancreatic duct pressures measured by ERCP manometry in patients with suspected papillary stenosis. *Dig. Dis. Sci.*, 24 : 209-213, 1979.
 100. Steinberg, W. H., Salvato, R. F., Toskes, P. P. : The morphine-prostigmine provocative test-is it useful for making clinical decision? *Gastroenterology*, 78 : 728-731, 1980.
 101. McCutcheon, A. D. : A fresh approach to the pathogenesis of pancreatitis. *Gut*, 9 : 296-310, 1968.
 102. Wisniewski, C., Williams, H. T. G., Mackenzie, W. C. : An experimental study of pancreatitis following poly gastrectomy. *Can. J. Surg.* 6 : 210-217, 1963.
 103. Rosato, E. F., Oram-Smith, J. C., Reber, H. A., Czernobilsky, B., Rosato, F. E. : Papillary integrity as a factor in pancreatic reflux. *Am. J. Surg.*, 121 : 13-15, 1971.
 104. Johnson, R. H., Doppman, J. : Duodenal reflux and the etiology of pancreatitis. *Surgery*, 62 : 462-467, 1967.
 105. Israel, Y., Valenzuela, J. E., Salazar, I., Ugarte, G. : Alcohol and amino acid transport in the human small intestine. *J. Nutr.*, 98 : 222 - 224, 1969.
 106. Davis, A. E., Pirola, R. C. : The effects of ethyl alcohol on pancreatic exocrine function. *Med. J. Aust.*, 2 : 757-760, 1966.
 107. Reber, H. A., Roberts, C., Way, L. W. : The pancreatic duct mucosal barrier. *Am. J. Surg.*, 137 : 128-134, 1979.
 108. Braganza, J. M., Wickens, D. G., Cawood, P., Dormandy, T. L. : Lipid-peroxidation (free radical oxidation) products in bile from patients with pancreatic disease. *Lancet*, 2 : 375-378, 1983.
 109. Gamklou, R., Edlund, Y. : Acute alcoholic pancreatitis in the rat. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1 : 75-78, 1966.
 110. Jalovaara, P., Apaja, M. : Alcohol and acute pancreatitis. An experimental study in the rat. *Scand. J. Gastroenterol.*, 13 : 703-709, 1978.

111. Wilson, J. S., Korsten, M. A., Pirola, R. C. : Alcohol-induced pancreatic injury (part 1) : Unexplained features and ductal theories of pathogenesis. *Int. J. Pancreat.*, 4 : 109—125, 1989.
112. Harada, H., Yabe, H., Hanafusa, E., Ikubo, I., Takeda, M., Hayashi, T., Negron, A., Ono, A., Yamamoto, N., Mishima, K., Kimura, I. : Analysis of pure pancreatic juice in patients with chronic alcoholism. *Gastroenterol. Jpn*, 14 : 458—466, 1979.
113. Sahel, J., Sarles, H. : Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption. *Dig. Dis. Sci.*, 24 : 897—905, 1979.
114. Renner, I. G., Rinderknecht, H., Valenzuela, J. E., Douglas, A. P. : Studies of pure pancreatic secretions in chronic alcoholic subjects without pancreatitis insufficiency. *Scand. J. Gastroenterol.*, 15 : 241—244, 1980.
115. Clain, J. E., Barbezat, G. O., Marks, I. N. : Exocrine pancreatic enzyme and calcium secretion in health and pancreatitis. *Gut*, 22 : 355—358, 1981.
116. Noel-Jorand, M. C., Colomb, E., Astier, J. P., Sarles, H. : Pancreatic basal secretion in alcohol-fed and normal dogs. *Dig. Dis. Sci.*, 26 : 783—789, 1981.
117. Renner, I. G., Rinderknecht, H., Wisner, J. R. Jr : Pancreatic secretion after secretin and cholecystokinin stimulation in chronic alcoholics with and without cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.*, 28 : 1089—1093, 1983.
118. Robles-Diaz, G., Devaux, M. A., Sarles, H. : Effect of acute and chronic oral administration of ethanol on canine exocrine pancreatic secretion. *Digestion*, 32 : 77—85, 1985.
119. Rinderknecht, H., Stace, N. H., Renner, I. G. : Effects of chronic alcohol abuse on exocrine pancreatic secretion in man. *Dig. Dis. Sci.*, 30 : 65—71, 1985.
120. Wakabayashi, A., Takeda, Y. : The behavior of mucopolysaccharide in the pancreatic juice in chronic pancreatitis. *Am. J. Dig. Dis.*, 21 : 607—612, 1976.
121. Harada, H., Takeda, M., Yabe, H., Hanafusa, E., Hayashi, T., Kunichika, K., Kochi, F., Mishima, K., Kimura, I., Ubuga, T. : Hexamine concentration and output in human pure pancreatic juice in chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Jpn*, 15 : 520—526, 1980.
122. 多田秀樹 : アルコール性膵障害における膵管像と純粋膵液中糖蛋白に関する考察—早期膵障害例を中心として—。 *日消誌*, 83 : 818—828, 1986.
123. Tympner, F., Roesh, W. : Viscosity and trypsin activity of pure pancreatic juice in chronic pancreatitis. *Acta Hepato-Gastroenterol.*, 25 : 73—76, 1978.
124. Harada, H., Ueda, O., Kochi, F., Kobayashi, T., Komazawa, M. : Comparative studies on viscosity and concentration of protein and hexosamine in pure pancreatic juice. *Gastroenterol. Jpn*, 16 : 623—626, 1981.
125. Harada, H., Ueda, O., Yasuoka, M., Nakamura, T., Kunichika, K., Ikubo, I., Kochi, F., Shigetoshi, M., Yabe, H., Hanafusa, E., Hayashi, T., Takeda, M., Mishima, K., Kimura, I., Tanaka, T. : Histochemical studies on protein plugs obtained by endoscopic retrograde catheterization of the papilla. *Gastroenterol. Jpn*, 16 : 563—567, 1981.
126. Harada, H., Ueda, O., Yasuoka, M.,

- Nakamura, T., Hayashi, T., Kobayashi, T., Kimura, I. : Scanning electron-microscopic studies on protein plugs obtained from patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Jpn*, 17 : 98 - 101, 1982.
127. Nakamura, K., Sarles, H., Payan, H. : Three dimensional reconstruction of the pancreatic ducts in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 62 : 942 - 949, 1972.
128. Bockman, D. E., Singh, M., Laugier, R., Sarles, H. : Alcohol and the integrity of the pancreas. *Scand. J. Gastroenterol.*, 20 (Suppl 112) : 106-113, 1985.
129. Warwick, R. P. G., Tothill, P., PercyRobb, I. W., Schearman, D. J. C. : The calcium concentration in pancreatic secretion in chronic pancreatitis and carcinoma of the pancreas. *Scand. J. Gastroenterol.*, 8 : 301-305, 1973.
130. Gullo, L., Sarles, H., DeBarrosMott, C., Tiscornia, O., Pauli, A. M., Pastor, J. : Pancreatic secretion of calcium in healthy subjects and various diseases of the pancreas. *Rendic Gastroenterol.*, 6 : 35-44, 1974.
131. Regan, P. T., Malagelada, J. R., DiMugno, E. P. : Duodenal calcium outputs in health and pancreatic diseases. *Gut*, 21 : 614-618, 1980.
132. Lohse, J., Pfeiffer, A., Kaess, M. : Ionized calcium secretion in the duodenal juice of normals, chronic alcoholics and patients with different stages of chronic calcifying pancreatitis. *Coll. Inserm*, 95 : 271 - 278, 1980.
133. Harada, H., Takeda, M., Yabe, H., Hanafusa, E., Hayashi, T., Kunichika, K., Kochi, F., Mishima, K., Kimura, I. : The calcium concentration in human pure pancreatic juice in chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Jpn*, 15 : 355 - 361, 1980.
134. Lohse, J., Pfeiffer, A. : Duodenal total and ionized calcium secretion in normal subjects, chronic alcoholics, and patients with various stage of chronic alcoholic pancreatitis. *Gut*, 25 : 874 - 880, 1984.
135. Singh, M., LaSure, M. M., Bockman, D. E. : Pancreatic acinar cell function and morphology in rats chronically fed an ethanol diet. *Gastroenterology*, 82 : 425 - 434, 1982.
136. 原田英雄, 越智浩二, 松本秀次, 三宅啓文 : 膵液中 PSTI, トリプシン (RIA および活性) 測定による膵炎の病態の研究. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班, 昭和61年度研究報告書, 117-120, 1987.
137. Allan, J., White, T. T. : An alternate mechanism for the formation of protein plugs in chronic calcifying pancreatitis. *Digestion*, 11 : 428 - 431, 1974.
138. Renner, I. G., Rinderknecht, H., Douglas, A. P. : Profiles of pure pancreatic secretions in patients with acute pancreatitis : The possible role of proteolytic enzymes in pathogenesis. *Gastroenterology*, 75 : 1090-1098, 1978.
139. Figarella, C., Amourie, M., Guy-Crotte, O. : Proteolysis of human trypsinogen I. Pathogenic implication in chronic pancreatitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 118 : 154-161, 1987.
140. Harada, H., Miyake, H., Ochi, K., Takeda, M. : Biochemical analysis of pure pancreatic juice for the classification of pancreatitis. In *pancreatitis : Concepts and Classification*, ed. by Gyr, K. E., Singer. N. V. and Sartes. H.,

- Excerpta Medica, Amsterdam, pp95-99, 1984.
141. Boustiere, C. H., Sarles, H., Sahel, J. : Influence of alcoholism and chronic pancreatitis on the secretion of citrate and calcium in pure pancreatic juice. *Gastroenterology*, 84 (Part II) : 1113, 1983.
142. Boustiere, C. H., Sarles, H., Lohse, J. : Citrate and calcium secretion in the pure human pancreatic juice of alcoholic and nonalcoholic men and chronic pancreatitis. *Digestion*, 32 : 1-9, 1985.
143. Colomb, E., Estevenon, J. P., Figarella, C., Sarles, H. : Characterization of an additional protein in pancreatic juice of men with chronic calcifying pancreatitis. Identification to lactoferrin. *Biochem. Biophys. Acta*, 342 : 306-312, 1974.
144. Fedail, S. S., Harvey, R. F., Salmom, P. R., Read, A. E. : Radioimmunoassay of lactoferrin in pancreatic juice as test for pancreatic diseases. *Lancet*, 1 : 181-182, 1978.
145. Sarles, H., DeCaro, A., Multigner, L., Martin, E. : Giant pancreatic stones in total women due to absence of the "stone protein"? *Lancet*, 2 : 714-715, 1982.
146. Schmiegel, W. H., Kalthogg, H., Burchert, M., Butxow, H. G., Kise, G., Grimm, H., Soehendra, N., Thiele, H. G., Greten, H. : Comparison of pancreatic stone protein (PSP) content in sera and pancreatic secretions of chronic pancreatitis patients. *Dig. Dis. Sci.*, 31 : 1148, 1986.
147. Dreiling, D. A. : Alcoholism, alcoholic pancreatitis, and pancreatic secretion. *Ann. NY Acad. Sci.*, 252 : 187-199, 1975.
148. Singh, M. : Alcoholic pancreatitis in rats fed ethanol in a nutritionally adequate liquid diet. *Int. J. Pancreatol.*, 2 : 311-324, 1987.
149. Figarella, C., Amourie, M., Guy-Crotte, O. : Role of lysosomes in pancreatic disease. *Int. J. Pancreatol.*, 3 : S9-S18, 1988.
150. Creutzfeldt, W. : Pathogenesis of pancreatitis : The rationale for its treatment by inhibitors of enzyme activity and secretion. *Biomed. Res.*, 10 (Suppl 1) : 15-26, 1989.
151. Steer, M. L., Meldolesi, J., Figarella, C. : Pancreatitis. The role of lysosomes. *Dig. Dis. Sci.*, 29 : 934-938, 1984.
152. Steer, M. L., Meldolesi, J. : The cell biology of experimental pancreatitis. *N. Engl. J. Med.*, 316 : 144-150, 1987.
153. Braganza, J. M. : The role of the liver in exocrine pancreatic disease. *Int. J. Pancreatol.*, 3 (Suppl. 1) : S19-S42, 1988.
154. Sandilands, D., Jeffrey, I. J. M., Haboubi, N. Y., McLennan, I. A. M., Braganza, J. M. : Abnormal drug metabolism in chronic pancreatitis : treatment with antioxidants. *Gastroenterology*, 98 : 766-772, 1990.
155. Clemens, J. A., Cameron, J. L. : The pathogenesis of acute pancreatitis. In pancreatitis, ed. by Carter, D. C. & Warshaw, A. L., Churchill Livingstone, Edinburgh, pp1-30, 1989.
156. Darle, N., Ekholm, H., Edlund, Y. : Ultrastructure of the rat exocrine pancreas after long term intake of ethanol. *Gastroenterology*, 58 : 62-72, 1970.
157. Bordalo, O., Goncalves, D., Noronha,

- M., Cristhna, M. L., Salgado, A., Dreiling, D. A. : New Concept for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 68 : 278-285, 1977.
158. Hayakawa, T., Noda, A., Kondo, T. : Changes in serum pancreatic enzymes during 2 months' abstinence in asymptomatic chronic alcoholics. *Am. J. Gastroenterol.*, 77 : 625-629, 1982.
159. Rinderknecht, H., Renner, I. G., Koyama, H. H. : Lysosomal enzymes in pure pancreatic juice from normal healthy volunteers and chronic alcoholics. *Dig. Dis. Sci.*, 24 : 180-186, 1979.
160. Wilson, J. S., Colley, P. W., Sosuia, L., Pirola, R. C., Chapman, B. A., Smer, J. B. : Alcohol causes a fatty pancreas. A rat model of ethanol-induced pancreatic steatosis. *Alcoholism : Clin. Exp. Res.*, 6 : 117-121, 1982.
161. Durand, S., Estival, A., Clemente, F., Douste-Blazy, L. : The decrease of the non secretory phospholipase A in rat pancreas during a chronic alcohol intoxication. *Biomedicine*, 36 : 254-256, 1982.
162. Orrego-Matte, H., Navia, E., Feres, A., Costamailere, L. : Ethanol ingestion and incorporation of ^{32}P into phospholipids of pancreas in the rat. *Gastroenterology*, 56 : 280-285, 1969.
163. Sardesai, V. M., Orten, M. M. : Effect of prolonged alcohol consumption in rats, on pancreatic protein synthesis. *J. Nutr.*, 96 : 241-246, 1968.
164. Cronholm, T., Curstedt, T. : Decrease in arachidonoyl-containing phosphatidylinositols in pancreas of rats fed an ethanol-containing diet. *Biochem. Pharmacol.*, 33 : 1105-1109, 1984.
165. Calderon-Attas, P., Furnelle, J., Christophe, J. : In vitro effects of ethanol and ethanol metabolism in the rat pancreas. *Biochim. Biophys. Acta*, 620 : 387-399, 1980.
166. Somer, J. B., Thompson, G., Pirola, R. C. : Influence of ethanol on pancreatic lipid metabolism. *Alcoholism Clin. Exp. Res.*, 4 : 341-345, 1980.
167. Singh, M. : Effect of chronic ethanol feeding on pancreatic enzyme secretion in rats in vitro. *Dig. Dis. Sci.*, 28 : 117-123, 1983.
168. Ponnappa, B. C., Hoek, J. B., Waring, A. J., Rubin, E. : Effect of ethanol on amylase secretion and cellular calcium homeostasis in pancreatic acini from normal and ethanol-fed rats. *Biochem. Pharmacol.*, 36 : 69-79, 1987.
169. Homma, T., Nagata, A., Yoshizawa, S., Fujii, S., Mimura, H. : Studies on pancreatic duct system. II. A comparative study of histological features, and three-dimensional reconstruction of pancreatic ducts. *Gastroenterol. Jpn.*, 14 : 475-482, 1979.
170. Oda, M. : The onset and natural course of chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Jpn.*, 14 : 628-630, 1979.
171. Beck, I. T., Paloschi, G. B., Dinda, P. K., Beck, M. : Effect of intragastric administration of alcohol on the ethanol concentration and osmolarity of pancreatic juice, bile and portal and periportal blood. *Gastroenterology*, 67 : 484-489, 1974.
172. Havel, R. : Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv. Int. Med.*, 15 : 117-154, 1969.
173. Saharia, P., Margolis, S., Zuidema,

G., Cameron, J. L. : Acute pancreatitis with hyperlipemia : studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery*, 82 : 60-67, 1977.

174. Sanfey, H., Bulkley, G., Cameron, J. I. : The pathogenesis of acute pancreatitis : the source and role of oxygen derived free radicals in three different experimental models. *Ann. Surg.*, 201 : 633-639, 1985.

Alcohol-induced pancreatitis

Hideo Harada, Juntaro Tanaka,
Koji Ochi, Shuji Matsumoto,
Toshinobu Seno, Michihiro Izushi
and Yoshiro Tanizaki¹⁾

Institute for Environmental Medicine,
¹⁾Misasa Hospital, Okayama University
Medical School

This paper is to review the literature on the epidemiology, clinical pictures and etiopathogenesis of alcohol-induced pancreatitis (AIP). The incidence of AIP has been increasing worldwide, paralleling the increase in alcohol consumption. AIP manifests itself following a longterm consumption of large amounts of alcohol. There is no known threshold value of alcohol consumption in terms of the risk of developing AIP, although the logarithm of the risk of developing AIP is lineally correlated with the amount of alcohol intake. Why some alcoholics develop pancreatitis whereas others with equal consumption of ethanol are spared remains to be explained. Therefore, two additional factors are considered to

play important roles in developing AIP : genetic predisposition and diet. The majority of AIP is chronic pancreatitis (AICP), although a minority can be acute pancreatitis (AIAP). AIAP shows somewhat higher morbidity and mortality than the common variety of acute pancreatitis. If recovered from an attack, AIAP shows morphological and functional restoration. AICP manifests itself with an acute attack of abdominal pain, insidious onset of abdominal pain, or a pain-free variety. An acute attack in AICP resemble that in AIAP ; often these two can be differentiated only by follow-up studies. AICP shows no morphological and functional restoration, and often shows progressive deterioration. Abdominal pain with elevated serum pancreatic enzymes is a predominant clinical picture in the early stage of AICP, whereas in the late stage symptoms and signs deriving from exocrine insufficiency (maldigestion) and endocrine insufficiency (pancreatic diabetes) begin to dominate the clinical pictures. AICP is in the more advanced stage and shows more complications than nonalcoholic chronic pancreatitis at the time of diagnosis. In addition, AICP shows more rapid progress

and higher morbidity and mortality. The incidence of microangiopathy in pancreatic diabetes resemble that in primary diabetes, being higher in patients with a longer history of diabetes, those on insulin treatment and those under poorer control. Main causes of death are development of cancer in the upper respiratory and gastrointestinal tract and diabetic complications (hypoglycemic shock, renal failure, and intractable pneu-

monia), and acute attack of pancreatitis leads to death less frequently. Ductal-Plug theory and classical Toxic-Metabolic theory are most popular to explain the pathogenesis of AIP ; however, increasing evidence has been reported that oxygen free radicals and intracellular activation of zymogens by lysosomal enzymes may be involved in the pathogenesis.