

◎総説

慢性膵炎の成因, 病態と発生機序

原田 英雄, 松本 秀次, 越智 浩二, 武田 正彦
妹尾 敏伸, 入江 誠治, 田中淳太郎

岡山大学医学部環境病態研究施設成人病学分野

要旨: 慢性膵炎の成因の主たるものは, アルコール性, 特発性, 胆石性である。病態面では, 社会的・家庭的にもっとも責任が重い壮年期に頑固な疼痛, 消化吸収障害, 二次性糖尿病のために生活の質が低下することが問題になる。経過中に併発してくる膵およびそのほかの臓器の癌, および糖尿病の合併症による死亡も少なくない。アルコール性慢性膵炎の初期病変の発生機序としては, ①膵過分泌の結果として細膵管内に形成される蛋白栓による膵液流出障害と, ②蛋白栓あるいはアルコールの直接障害作用による細膵管上皮の損傷, およびその結果生じる膵管狭窄による膵液流出障害が注目されている。膵液流出障害はその上流域に実質細胞の破壊と間質の線維化をおこす。膵液には多くの生化学的異常が認められ, いったん発生した膵管の構造異常とあいまって慢性膵炎進展の原因となる。

素因および栄養のアンバランスは発症, 進展の促進因子となる。発症を予防し, 進展を阻止する手段を開発するためには素因および飲酒・食事を含む環境因子の解析が今後の重要な課題である。

索引用語: 慢性膵炎, 成因, 発生機序

Key words: Chronic pancreatitis, Etiology, Pathogenesis

緒言

慢性膵炎が重視されるゆえんは, 最近の症例数の増加とその難治性にある。症例数の増加は世界的現象であるが¹⁾, わが国の厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班の全国調査でも, 昭和52年3月の時点で2017例であったものが²⁾, その後の7年9カ月の間に新しく診断された症例数が4719例に達した³⁾。平均発症年齢が35~40歳で, 社会的にも家庭的にも責任がもっとも重い時期に頑固な腹痛・背部痛, 消化吸収障害, 二次性糖尿病のために生活の質が低下することが大きな問題となる⁴⁻⁶⁾。加えて, 診断時から平均6年間経過を観察した筆者らの調査では, 125例中26例(21%)が死亡している⁶⁾。一般的には5.1~52.9%の死亡率が報告されている¹⁾。Pedersenら⁴⁾および

Prinzら⁷⁾の生存率の年次推移をみると, 観察期間とともに直線的に低下し, 観察期間7年の死亡率を計算すると約50%となる。最近の診断法, 治療法における進歩にもかかわらず死亡率は改善していない¹⁾。

最近の症例数の増加はアルコール消費量の増加と関連したアルコール性慢性膵炎の増加によるところがもっとも大きい^{1, 5, 8)}。特発性慢性膵炎をはじめとするそのほかの成因による症例の増加も著明である。平均寿命の延長とともに高齢者の発症も増加してきた^{1, 6)}。発症機序の解明と対策の確立が急がれるところである。

慢性膵炎の発症には素因のほか, 飲酒・栄養などの環境因子がさまざまな形で関与するとされているが, 現在までに報告された成績にはかなりの不一致があり, その解釈をめぐる混乱が見られ

る。そこで、今後の研究の手掛りを明確にするために、筆者らは従来の報告の整理を試みた。

慢性膵炎の病態

慢性膵炎に通常の慢性膵炎と obstructive chronic pancreatitis (閉塞型慢性膵炎) との 2 型がある⁹⁾。前者の症例が大多数を占め、後者の症例は少ない。

前者の通常の慢性膵炎の組織学的特徴は、①腺房の破壊・消失と間質の線維化・細胞浸潤、さらに進行すれば膵島の破壊・消失、② tubular complex (tubule の増殖、多分岐) の形成と膵管上皮の萎縮・損傷、③膵管系の不規則な屈曲・蛇行、狭窄・拡張、および蛋白栓・膵石による膵管の閉塞、④膵内神経線維および神経叢の損傷、⑤急性壊死巣の混在がある。そのほか、膵嚢胞、膵膿瘍、膵内胆管の狭窄などの合併を見ることもある。初期には病変が spotty distribution を示すことが特徴である。すなわち、損傷された腺房群と正常な腺房群が互に隣接して不規則に分布し、立体構築を用いた研究によると、損傷された腺房群は異常な細膵管の上流域に存在する¹⁰⁾。国際的な比較検討でも組織像に大差は認められない。ただ、南アフリカ連邦の症例に血管病変と壊死巣の頻度が僅かに高いが、これは週末にまとめて大量の飲酒をするために (week-end drinker) 急性再燃をおこす頻度が高いことを反映したものであると推測されている¹¹⁾。

Obstructive chronic pancreatitis は特殊な型の膵炎で、膵腫瘍、膵嚢胞、膵瘢痕、乳頭腫瘍、乳頭炎などによる主膵管の狭窄・閉塞のために、その上流域に瀰漫性に一樣な実質組織の破壊と間質の線維化をきたす。前者の型の慢性膵炎とはことなると蛋白栓・膵石が存在することは稀で、膵管上皮の損傷もはるかに軽微である^{11,12)}。主膵管狭窄による膵液流出障害を早期に解除することにより、しばしば膵機能障害は回復し得る^{13,14)}。膵癌組織に併存する線維化とは厳に区別すべきものである。

臨床的には腹痛などの症状、腫大膵触知などの所見、膵外分泌不全にもとづく消化吸収障害、膵

内分泌不全にもとづく糖尿病が問題となる。病理像を反映して、検査上は、通常まず膵外分泌機能障害が出現し、ついで膵内分泌機能障害が出現するが、膵外分泌の予備機能が大きいこと (通常、膵外分泌が正常の 10% 以下に低下してはじめて脂肪便が出現する¹⁵⁾) および本邦では脂肪摂取量が少ないこともあって、消化吸収障害が治療上のネックになることは少ない。患者の生活の質および生命の予後を支配するのは頑固な疼痛、糖尿病とその合併症、経過中にしばしば併発する膵および他臓器の癌、膵内胆管狭窄など膵炎の合併症、およびアルコール依存症にもとづく生活の不摂生である⁶⁾。

慢性膵炎の病因

病因 (表 1) は多岐にわたるが、主たるものはアルコール性 (約 60%)、特発性 (約 27%)、胆石性 (約 8%) である³⁾。そのほか、頻度は低いが注目すべきものとして、家族性、高脂血症性、副甲状腺機能亢進症性、虚血性、膵・胆管合流異常症性などがある。しかし、この頻度の数字も流動的に解釈すべきものである。例えば、アルコー

表 1 慢性膵炎の病因

- 1) アルコール性
- 2) 特発性
- 3) 隣接臓器の障害
胆道疾患
十二指腸疾患
- 4) 虚血性
- 5) 代謝障害
高脂血症
副甲状腺機能亢進症
栄養障害、(熱帯性)
- 6) 家族性、遺伝性
- 7) 感染性 (ウィールス、寄生虫など)
- 8) 外傷、手術後
- 9) 薬剤、中毒
- 10) アレルギー性
- 11) 神経性

ル性と判断する基準についても一応は日本酒にして1日3合以上、7~10年以上としているが、実際には慢性膵炎が発症するか否かをわける酒量の閾値があるわけではない¹⁶⁾。また、原因不明なものを特発性慢性膵炎に分類しているが、このカテゴリーの頻度は病因検索の熱心さに左右される。すなわち、病因検索が不十分な場合には、“特発性”のカテゴリーに入れられる症例が多くなる。胆石性にしても、繰り返す胆石発作の既往歴をもつ慢性膵炎例をその分類に入れているが、因果関係を明確にしたわけではない。胆石性慢性膵炎の存在を疑問視するものも少なくない^{1,17)}。胆石と慢性膵炎が或る共通の成因による2疾患の併存である可能性も否定できないし、後者が前者の成因である場合もあり得る。実際に胆石性膵炎は再発性急性膵炎の型をとることが多く、胆石手術後には改善し、経過追及中に慢性膵炎に移行する症例は少ない。一般に急性膵炎が慢性膵炎に移行することは稀とされている^{14,18)}。

慢性膵炎の発生機序

病因が異なっても、膵臓は終局的には病理像の項で述べたごとく類似した一定の反応像を示す¹¹⁾。また、膵石の組成に関する検討でもインドとフランスの間で差異を認めない¹⁹⁾。これらの事実から、大多数の病因は最終的には共通の経路・機序によって膵に障害をひきおこすのであろうと推測されている。慢性膵炎の発生機序の研究はアルコール性慢性膵炎についてはかなり進んでいるがその他の群については知見の蓄積が不十分である。そこで、本稿ではアルコール性慢性膵炎を中心として、その発生機序に関する最近の考えを整理する。

アルコール性慢性膵炎は慢性アルコール多飲者全員に発症するわけではなく、その極く一部の症例に発症するに過ぎない。前述したように慢性膵炎が発症するか否かをわける飲酒量の閾値はなく、アルコール飲料の種類や飲酒のしかた(連日か間欠的か)も発症するか否かには関係がない¹⁶⁾。飲酒量と慢性膵炎が発症する危険度の対数は直線的な相関を示し^{20,21)}、飲酒量以外にも素因、および栄養摂取を含めた生活習慣が深いかかわりをもつ

とされている^{22,23)}。したがって、多飲者の間でも慢性膵炎発症の有無および飲酒開始から発症までの期間に関しては個人差が大きい。また、内部環境も重要な役割を演じ、女性は男性より少ない飲酒量で、しかも、より短期間(平均が男性で17~18年、女性で10~12年)で発症する^{8,20)}。食事性因子については、高蛋白²⁴⁻²⁶⁾、低蛋白²⁷⁾、高脂肪・高カロリー^{24-26,28)}、低脂肪・低カロリー⁸⁾が慢性膵炎の発症を助長するとの報告がある一方で反論²⁷⁾もある。喫煙についても発症に関係するとの報告^{27,29)}がある反面、関係しないとの報告³⁰⁾もある。素因については、血液型³¹⁻³³⁾、HLA抗原型^{31,32,34-40)}、アミノ酸代謝異常⁴¹⁻⁴³⁾、 α_1 アンチトリプシン異常⁴⁰⁾などが検討されているが、慢性膵炎の素因としての意義に関してはいまだ明確な結論が得られていない。いずれにしても、素因および栄養を含む環境因子の負荷が濃厚であれば、アルコールの影響が希薄または皆無でも、慢性膵炎は発生し得ると考えられ、アルコール性因子とそれ以外の因子(または因子群)の組合せおよび程度によってアルコール性、家族性、胆石性、栄養性などなどに分類されているのが現状である。

アルコール性慢性膵炎の発生機序に関しては表2に示すように3種類の仮説があり、いまだ意見の一致を見ていない。ヒト慢性膵炎の発生機序に関する研究が十分に進んでいない理由としては、①アルコールのヒト膵に対する作用が十分に明確

表2 慢性膵炎の発生機序

- 1) 主膵管障害説(Big Duct Theory)
過分泌-閉塞機序説
(Hypersecretion-Obstruction Theory)
逆流説
(Reflux Theory)
- 2) 中毒代謝障害説(Toxic-Metabolic Theory)
腺細胞障害説
(Acinar Origin Theory)
細膵管上皮障害説
(Ductal Origin Theory)
- 3) 蛋白栓形成説(Protein Plug Theory)

にされていないこと、②アルコール単独では動物にヒトと同じような実験慢性膵炎を作成できず、ほかにも重要な諸因子が関与すること、③ヒト膵臓では肝臓とことなり生検が困難で、アルコール性慢性膵炎の初期像や経時的変化を把握し難いことなどがあげられる。現在までに提案された仮説のうち主たるものについて以下に考察を加える。

1) Big Duct Theory :

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

Obstruction-Hypersecretion Theory^{44, 45)}によると、慢性多飲者では飲酒に際して消化管粘膜の刺激により胃酸、CCK-PZ, secretin, gastrinなどの分泌亢進がひきおこされ、それを介して膵液分泌量の増加(量的膵過分泌)をきたす一方で、アルコールの影響で発生した乳頭炎やOddi筋の攣縮⁴⁶⁻⁴⁸⁾による膵液流出障害が加わり、結果として主膵管を含む全膵管系の内圧上昇⁴⁶⁻⁴⁹⁾による膵実質の破壊がおこってくる。すなわち、イヌではアルコールの十二指腸内注入は膵管内圧を低下させるが、胃内注入は膵管内圧を上昇させるとの報告⁴⁹⁾があり、ヒトの場合にはアルコールの胃内注入⁴⁶⁾、十二指腸内注入⁴⁷⁾、静脈内投与⁴⁸⁾は膵管内圧および胆管内圧を上昇させるとの報告がある。しかし、アルコールの胃内注入または静脈内投与はOddi括約筋の圧を低下させるとの報告⁵⁰⁾、Oddi括約筋形成術を行なっても膵炎の発症および進展を阻止することができない⁵¹⁾などの反証もある。いずれにしてもOddi括約筋部の流出障害の有無およびアルコール性膵炎発症におけるその意義に関しては一致した結論が得られていないのが現状である⁵²⁻⁵⁶⁾。加えて、この仮説によっては通常の慢性膵炎がspotty distributionを示す事実を説明できない。

Reflux Theory⁵⁷⁾によると、十二指腸内圧または胆管内圧の上昇による十二指腸液または胆汁の膵管内への逆流が生じ、結果として急性膵炎を反復し、慢性膵炎に至るとする。すなわち、アルコール投与は十二指腸液の膵管内逆流を助長すると報告⁵⁷⁾、胆汁の膵管内注入による実験膵炎でアルコール処理ラットの胆汁のほうが正常胆汁よ

りも障害作用が強いとの報告がある^{58, 59)}。また、膵炎患者の胆汁中には過酸化脂質が存在し、これが膵炎発生に一役を担っている可能性を指摘した報告もある⁶⁰⁾。さらにアルコールや胆汁の膵管内注入は膵管壁barrierを破壊する作用を有すると報告もある⁶¹⁾。急性膵炎のなかにはこの機序によって発症するものもあると考えられるが⁶²⁾、急性膵炎から慢性膵炎への移行を説明することが困難である^{14, 17)}。再発性膵炎症例の大多数が正常なOddi括約筋動態と膵管内圧を示すこと、および括約筋形成術後に膵炎をおこす例が稀であることもこのtheoryに対する反証となる。

2) Toxic-Metabolic Theory :

アルコ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を破壊し、慢性膵炎に導くとする説である。先制攻撃をうける組織がacinar cellかductal cellかで2説に分れる。Acinar origin説⁶³⁻⁶⁶⁾によると、まず膵房細胞に脂質を中心とする代謝障害が生じ、脂肪滴の蓄積、酵素原顆粒の減少、ミトコンドリアの変性、endoplasmic reticulumの変性、lysosomeの増加を経て壊死に陥り、周囲の線維化を惹起して初期病変群を形成する。すなわち、アルコール肝障害に類似した発症機序を想定する。線維化は二次的にその領域の細膵管の狭窄を起こし、細膵管上皮の増生とあいまって膵液流出障害を介して病変の進展を助長する。膵液の鬱滞は蛋白栓の形成促進を介してさらに膵液流出を阻害する。(この説によると蛋白栓形成は二次的な現象として捉えている)。Tubular complex形成による量的膵過分泌は膵管内圧上昇をさらに促進して病変進展の助長因子となる。この説は、アルコール多飲者で慢性膵炎を伴う症例および伴わない症例の生検組織所見に基づき提案されたものである。膵腺房細胞の破壊には細胞内organelleのみならず細胞膜の損傷、膵液中膵酵素の活性化、膵液中および膵組織中trypsin inhibitorの低下、膵血流の低下も一役を担っている可能性が指摘されている。

膵腺房細胞の脂質代謝異常を示す所見としては、①前述したような慢性多飲者の膵腺房細胞における脂肪滴蓄積と細胞内organelleの変性所見⁶³⁻⁶⁶⁾、

②長期アルコール投与ラットの腺細胞⁶⁶⁻⁶⁸⁾ および膵管上皮細胞内^{66,67)}の脂肪滴の蓄積, 腺細胞内のコレステロールエステル化の亢進⁶⁸⁾, 腺細胞内における脂質合成の亢進と脂酸の酸化の低下⁶⁹⁾, 非分泌型 phospholipase A 活性の低下⁶⁹⁾, 腺細胞内磷脂質への³²Pの取り込みの低下とアミノ酸の取り込みの低下⁷⁰⁾, 酸素消費量の低下と酵素合成の低下⁷¹⁾, ③遊離膵腺細胞における glucose の取り込みの亢進, triglyceride を含む脂質合成の亢進, 脂酸の酸化の低下^{72,73)}がある。膵腺房細胞膜の損傷を示唆する所見として, ①慢性飲酒者の血中では膵酵素の上昇を認め, 禁酒により正常化するとの報告⁷⁴⁾, ②慢性飲酒者においては CCK-PZ 刺激によって膵液中への lysosomal acid hydrolase の移行を認めたとの報告⁷⁵⁾, ③ラット遊離膵腺房細胞から灌流液への膵酵素の移行の亢進を認めたとの報告⁷⁶⁾がある。アルコールの膵血流低下作用はイヌを用いた実験で⁷⁷⁾, 膵組織中 trypsin inhibitor および trypsin inhibitor / trypsinogen 比の低下はラットを用いた実験⁶⁷⁾で, 慢性飲酒者における膵液中 trypsin inhibitor の低下はヒトで^{78,79)}示されている。

Ductal origin 説によると, アルコールは血中と同濃度で膵液中に移行し⁸⁰⁾, 傍中心細胞および細膵管上皮細胞に直接作用して変性・壊死を起こす。壊死・脱落と再生を繰り返すうちに細膵管の屈曲・蛇行, 狭窄・拡張, 盲管, 上皮の過形成, peri-ductal fibrosis, tubular complex などの初期変化群を形成し, それら病変の進行とともに膵液流出障害を介して上流域の実質細胞の破壊と間質の線維化をおこす。二次的現象として細膵管内に蛋白栓が形成されれば, 膵液の流出障害はさらに著明となる。これらの報告では蛋白栓は必ずしも慢性膵炎発生の必要条件ではないとしている。

この説は慢性膵炎を伴わない慢性アルコール多飲者の組織像および三次元再構築の所見に基づいている⁸¹⁻⁸⁴⁾。慢性アルコール投与ラットの光顕および電顕の研究でも腺細胞および細膵管上皮細胞の壊死, 再生, 細膵管の変形, 狭窄が認められている⁸⁵⁾。

3) Protein Plug Theory :

慢性アルコール多飲者では膵液中の蛋白濃度(酵素蛋白濃度)⁸⁶⁻⁹²⁾ およびムコ蛋白濃度^{93,94)}が上昇して(質的膵過分泌)膵液の粘稠度の上昇^{95,96)}と細膵管内の蛋白栓形成をきたし^{91,97,98)}, 上流域の膵管内圧の上昇を介してその領域の実質の破壊と間質の線維化を起こす⁹⁹⁾。また, 蛋白栓はそれに接する膵管上皮細胞の壊死・脱落, peri-ductal fibrosis をおこし^{10,23,100-102)}, 細膵管の屈曲・蛇行, 狭窄・拡張など膵管系の初期変化群を形成する。細膵管の損傷による剥離上皮, 赤血球・白血球^{91,98)}・血清アルブミン・グロブリン¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾・フィブリン¹⁰²⁾の漏出は蛋白栓形成を促進し, 悪循環を生む。これに加えて, 先天性の素因に基づく膵液中 Lf (lactoferrin) 濃度の高値^{86,103,106,107)}や PSP (pancreatic stone protein) 濃度の低値が^{23,108)}存在する患者では蛋白栓形成, 膵石形成はさらに促進される。ただし, Lf はリウマチ様関節炎の関節液中でも高値を示し, 炎症の結果である可能性も完全には否定できない¹⁰⁹⁾。Lf は高分子物質結合作用を有するが¹¹⁰⁾, 正常者の膵液中濃度は極めて低い。PSP は Ca ion の結晶化を阻害する作用を有し, その濃度の低下は膵石の形成を促進する^{23,108,111-113)}。PSP には蛋白栓の形成を阻害する sub-class 成分も存在する²³⁾。アルコール負荷による質的膵過分泌が存在しない場合でも, 空腹時に膵管内に貯溜している膵液は濃縮されて過飽和状態にあり, Lf や PSP の濃度次第では, 蛋白栓や膵石を形成し得るとされている¹¹⁴⁾。慢性アルコール多飲による重炭酸塩濃度の低下もまた Ca ion の結晶化, 膵石形成を促進する⁸⁷⁾。

慢性飲酒はさらに膵液中 Ca 濃度, Ca ion 濃度の分泌増加をおこし¹¹⁵⁻¹²²⁾, 膵石形成を促進する。慢性膵炎の病変がいったん始ると, 血中からの漏出により Ca 濃度, Ca ion 濃度は一層上昇し, 膵石形成を促進する¹²¹⁾。慢性飲酒者ではさらに膵液中クエン酸分泌が低下し^{123,124)}, Ca ion の結晶化, 膵石形成が促進される。膵石の形成は多くの場合蛋白栓を核としてそれに Ca ion が結晶化, 沈着することによると考えられる^{125,126)}。

一般に核になる物質が存在するとイオンの結晶化および沈着が容易になる。しかし、Ca ion濃度の著明な上昇、PSP濃度の著明な低値、クエン酸濃度の著明な低値など有利な条件が揃った場合には核になる物質が存在しなくてもCa ionは結晶化し、膵石を形成し得る。

さらに、慢性膵炎の患者ではしばしば膵酵素が膵管内ですでに活性化しており¹²⁷⁻¹³⁰⁾、膵管壁 barrier の損傷および膵液中・膵組織中 trypsin inhibitor の低下^{67, 78, 79)}とあいまって急性再燃発作を繰り返す、それを介して病変の進展を助長する。膵管内膵酵素の活性化は膵液中蛋白の変性をおこし、蛋白栓形成をも促進する^{127, 129)}。膵酵素の膵管内活性化は trypsin inhibitor および trypsin inhibitor/trypsinogen 比の低下、Ca ion濃度の上昇、初期変化群に由来する壊死物質および漏出血成分によると考えられている。膵管壁 barrier は慢性飲酒により損傷を受け⁶²⁾、正常時には分子量 3,000 dalton 以上の物質の通過を許さないにもかかわらず、一旦損傷を受けると分子量 20,000 dalton の物質の通過をも許すようになる。膵管壁 barrier は 5~10% エタノールのみならず、胆汁、酸、aspirin の膵管内注入でも損傷されることが知られている⁶²⁾。

慢性膵炎の組織変化がある程度進行して膵管の構造異常が下流域の膵管分枝や主膵管におよぶと、膵液の流出障害および生化学的異常はさらに増幅され、膵液の流出障害および生化学的異常はさらに膵管の構造異常を進行させ、悪循環を形成して、たとえこの時点で禁酒しても病変は self-perpetuating に進行することになる^{6, 131, 132)} この悪循環の形成には膵線維化によるリンパ流の障害も関与する¹³³⁾。

従来の研究を総合すると、Protein Plug Theory および Toxic-Metabolic Theory のなかの Ductal Origin 説を支持する成績が多い。これらの説によると、病理像の spotty distribution も無理なく説明できる。これら二説を互に相対立するものとして促える者もあるが、筆者はこれら両者を融和した考えにたっている。慢性膵炎の初期病変群の成立には、蛋白栓による膵液流出障害

および細膵管上皮の壊死・脱落という機序以外にもアルコールの直接障害作用による膵管上皮の壊死・脱落および細膵管の改変という機序も重視すべきであると考ええる。実際、少なくとも慢性アルコール飼育ラットで、蛋白栓を認めないとの報告^{134, 135)}や膵液中蛋白濃度の上昇を認めないとの報告⁶⁷⁾もある。さらにまた Acinar Origin 説において重視した腺細胞の代謝異常も種々の insult に対する脆弱性亢進を介して病変成立に関与している可能性がある。結局は、Protein Plug Theory を中心に置きながら、細膵管の直接障害機序をも考慮に入れて慢性膵炎の発症と進展の一連の物語を綴ると従来報告された成績を無理なく理解できる。Protein Plug Theory と Toxic-Metabolic Theory のなかの Ductal Origin 説とを合せて Small Duct Theory と名付けることもできよう。

膵炎患者の血液中に抗膵腺房細胞抗体^{136, 137)}、抗膵管上皮抗体^{138, 139)}、抗原抗体複合体¹⁴⁰⁾、抗核抗体^{139, 141)}を検出したとの報告もあるが¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾、現時点では自己免疫を慢性膵炎の発症機序とするには無理があり、これらの所見はむしろ膵の組織破壊の結果と考える方が自然である^{137, 140, 145, 146)}。膵炎の発症における役割は否定的であるとしても膵炎の self-perpetuating な進展過程における役割は可能性として残されており、今後の検討が必要である。シェーグレン症候群^{138, 139, 147)}、原発性胆汁性肝硬変¹⁴⁷⁻¹⁵²⁾、硬化性胆管炎¹⁵³⁾に随伴する慢性膵炎例の報告も少なくない。また、リーデル型慢性甲状腺炎に随伴した慢性膵炎の症例報告¹⁵⁴⁾もみられる。さらに、自己免疫機序が示唆される「原発性炎症性膵炎」の報告¹⁴⁾もある。これら症例の発症機序の解明も今後重要である。

以上、アルコール性慢性膵炎を中心として、その発症機序に関する従来の研究を review し、今後に残された課題を浮彫りにした。

参考文献

- 1) Worning H : Chronic Pancreatitis : Pathogenesis, Natural History and Conservative Treatment. In Clinics in Gastroenterol 13 (3), ed. by Creuzfeldt, WB Saunders Co., London, 1984, p871.
- 2) 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, 1978, p73.
- 3) 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班(班長 竹内 正) : 慢性膵炎全国集計調査報告。胆と膵 8:359, 1987.
- 4) Pedersen NT, Andersen BN, Pedersen G, et al: Chronic Pancreatitis in Copenhagen. Scand J Gastroenterol 17:925, 1982.
- 5) Ammann R, Akovbiantz A, Largiader F, et al : Course and Outcome of Chronic Pancreatitis. Gastroenterology 86:820, 1984.
- 6) Miyake H, Harada H, Kunichika K, et al: Clinical Course and Prognosis of Chronic Pancreatitis. Pancreas 2:378, 1987.
- 7) Prinz RA and Greenlee HB : Pancreatic duct drainage in 100 patients with chronic pancreatitis. Ann Surg 194:313, 1981.
- 8) Pitchumoni CS, Sonnenshein M, Candido FM, et al : Nutrition in the Pathogenesis of Alcoholic Pancreatitis. Am J Clin Nutr 33:631, 1980.
- 9) Gyr K, Singer MV, Sarles H: Pancreatitis. Concepts and Classification. In Proceedings of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis, Marseille, March 28 - 30, 1984. Elsevier Science Publ., Amsterdam pXXI-XXVIII.
- 10) Nakamura K, Sarles H, Payan H : Three Dimensional Reconstruction of the Pancreatic Ducts in Chronic Pancreatitis. Gastroenterology 62:942, 1972.
- 11) Sahel J, Cros RC, Durbec JP, et al: Multicenter Pathological Study of Chronic Pancreatitis. Morphological Regional Variations and Differences Between Chronic Calcifying Pancreatitis and Obstructive Pancreatitis. Pancreas 1:471, 1986.
- 12) Laugier R, Camatte R, and Sarles H : Chronic Up-stream Pancreatitis Following the Healing of a Pseudocyst after Acute Pancreatitis. Am J Surg 146 : 551. 1983.
- 13) Sarles H and Guigou C : Pancreatites et Papillites Chroniques Promitives. Sem Hop Paris 82, 1951.
- 14) Sarles H, Sarles JC, Camatte R, et al : Observations on 205 Confirmed Cases of Acute Pancreatitis, Recurring Pancreatitis and Chronic Pancreatitis. Gut 6 : 545, 1965.
- 15) DiMagno EP and Go VLW : Exocrine Pancreatic Function Tests. Pancreatitis, ed. by Gambill EE, CV Mosby Co., Saint Louis, 1973, pp26.
- 16) Sarles H, Cros RC, Bidart JM, et al : A Multicenter Inquiry into the Etiology of Pancreatic Diseases. Digestion 19 : 110, 1979.
- 17) Howard JM and Jordan GL Jr: Surgical Diseases of the Pancreas, JB Lipincott Co., Philadelphia, 1960, p170.
- 18) 佐藤寿雄 : 慢性膵炎, 成因と発生機序。膵臓疾患, 南山堂, 東京, 1985, p170.
- 19) DeCaro A, Multigner L, Pitchumoni CS, et al : Identification of the Pancreatic Stone Protein in Stones from Tropical Indian Pancreatitis. Gastroenterology 88:1360, 1985.
- 20) Durbec JP and Sarles H : Multicenter Survey of the Etiology of Pancreatic Diseases. Relationship Between the Relative Risk of Developing Chronic Pancreatitis and Alcohol, Protein and Lip-

- id Consumption. *Digestion* 18:337, 1978.
- 21) Durbec JP, Bidart JM, and Sarles H : Interaction Between Alcohol and Other Foodstuffs. Epidemiological Aspects. In : Symposium International Alcohol et Tractus Digestif. Colloques INSERM 95:33, 1980.
- 22) Sarles H : Etiopathogenesis and Definition of Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 31:91S, 1986.
- 23) Malagelada UR : The Pathophysiology of Alcoholic Pancreatitis. *Pancreas* 1:270, 1986.
- 24) Sarles H : An International Survey on Nutrition and Pancreatitis. *Digestion* 9:389, 1973.
- 25) Vantini I, Cavallini G, Angelini G, et al: Nutritional Aspects of Chronic Pancreatitis in Verona, Italy. *Rendiconti de Gastroenterologica* 9:13, 1977.
- 26) Sarles H and Crousillat B : Frequence des Arteriopathies dans les Pancreatites Chroniques. *Gastroenterologie Cli et Biol* 2:791, 1978.
- 27) Voirol M, Infante F, Brahime-Reteno O, et al : Consommation d'Alcohol de Tabac et de Nutriments dans les Affections Pancreatiques. *Schw Med Wschr* 110 : 854, 1980.
- 28) Goebell H, Hotz J, and Hoffmeister H: Hypercaloric Nutrition as an Aetiological Factor in Chronic Pancreatitis. *Zeitschr Gastroenterol* 18:94, 1980.
- 29) Ven S, Hsieh CC, and MacMahon B : Consumption of Alcohol and Tobacco and Other Risk Factors for Pancreatitis. *Am J Epidemiology* 116:407, 1982.
- 30) Gastard J, Joubaud F, Fartos T, et al: Etiology and Course of Primary Chronic Pancreatitis in Western France. *Digestion* 9:416, 1973.
- 31) Gosselin M, Fauchet R, Genetet B, et al : Les Antigenes HLA dans la Pancreatite Chronique Alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol* 2:883, 1978.
- 32) Dani R, Antunes LJ, Rocha WMS, et al : Associacao dos Antigenos de Histocompatibilidade AW23 e AW24 com Pancreatite Cronica Calcifiante de Origim Alcoolica. *Arq Gastroenterol S Paulo* 15:163, 1978.
- 33) Chevallier B, Cavelier B, Martin JP, et al : Pancreatite Chronique Familiale. Etude Genetique dans deux Familles. *Gastroenterol Clin Biol* 6:596, 1982.
- 34) Homma T, Aizawa T, Nagata A, et al : HLA Antigens in Chronic Idiopathic Pancreatitis Compared with Chronic Alcoholic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 26 : 449, 1981.
- 35) Wilson JS, Gossat D, Tait A, et al : Evidence for an Inherited Predisposition in Alcoholic Pancreatitis. A Controlled HLA Typing Study. *Dig Dis Sci* 29:727, 1984.
- 36) Fauchet R, Genetet B, Gosselin M, et al : HLA Antigens in Chronic Alcoholic Pancreatitis. *Tissue Antigens* 13:163, 1979.
- 37) Lankisch PG, Heitholzer E, Koop H, et al : HLA-Antigenes in Acute and Chronic Pancreatitis. *Zeitschr Gastroenterol* 18:524, 1980.
- 38) Gullo L, Tabacchi PL, Corazza GR, et al : HLA-B13 and Chronic Calcific Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 27:214, 1982.
- 39) Betuel H, Selman M, and Vachon A: Pancreatites Chroniques. Liason avec les Antigenes HLA. *Nouv Presse Med* 9:42, 1980.
- 40) Braxel C, Versieck J, Lemey G, et al: Alpha-Antitrypsin in Pancreatitis. *Digestion* 23:93, 1982.
- 41) Gross JB : Hereditary Pancreatitis. In

- Pancreatitis, ed. by Gambill EE, CV Mosby, St. Louis, 1973, p109.
- 42) Sibert JR : A British Family with Hereditary Pancreatitis. *Gut* 16:81, 1975.
- 43) Bergstroem K, Hillstroem K, Kallner M, et al : Familial Pancreatitis Associated with Hyperglycinuria. *Scand J Gastroenterol* 8 : 217, 1973.
- 44) Dreiling DA, Richman A, and Fradkin NF : The Role of Alcohol in the Etiology of Acute Pancreatitis. The Effect of Intravenous Alcohol on the External Secretion of the Pancreas. *Gastroenterology* 20:636, 1952.
- 45) Schapiro H, Wruble LD, and Britt LG: The Possible Mechanism of Alcohol in the Production of Acute Pancreatitis. *Surgery* 60:1108, 1966.
- 46) Capitaine Y, de Barros Mott C, Gullo L, et al : Action de l' Ethanol sur la Secretion Pancreatique chez l' Homme. *Biol Gastroenterol* 3:193, 1971.
- 47) Menguy RB, Hallerbeck GA, Bollman JL, et al: Intraductal Pressures and Sphincteric Resistance in Canine Pancreatic Biliary Ducts after Various Stimuli. *Surg Gynecol Obstet* 106:306, 1958.
- 48) Sarles JC, Delecourt P, Castello H, et al: Action of Gastrointestinal Hormones on the Myoelectric Activity of the Sphincter of Oddi in Living Rabbit. *Reg Rept* 2:113, 1981.
- 49) Klein ES, Grateron H, Rudick J, et al : Pancreatic Intraductal Pressure: 1. A Consideration of Regulatory Factors. *Am J Gastroenterol* 78:507, 1983.
- 50) Viceconte G : Effects of Ethanol on the Sphincter of Oddi. An Endoscopic Manometric Study. *Gut* 24:20, 1983.
- 51) Howard JM and Jordan GL Jr : Surgical Diseases of the Pancreas, JB Lippincott Co. , Philadelphia, 1960, p230.
- 52) Acosta JM, Civantos F, Nardi GL, et al : Fibrosis of the Papilla of Vater. *Surg Gynecol Obstet* 124:1, 1967.
- 53) Acosta JM, and Nardi GL : Papillitis: Inflammatory Disease of the Ampulla of Vater. *Arch Surg* 92:354, 1967.
- 54) Gregg JA, Taddeo AE, Milano AF, et al: Duodenoscopy and Endoscopic Pancreatography in Patients with Positive Morphine Prostigmine Tests. *Am J Surg* 134:318, 1977.
- 55) Bar-Meir S, Geenen JE, Hogan WJ, et al: Biliary and Pancreatic Duct Pressures Measured by ERCP Manometry in Patients with Suspected Papillary Stenosis. *Dig Dis Sci* 24:209, 1979.
- 56) Steinberg WH, Salvato RF and Toskes PP : The Morphine-Prostigmine Provocative Test-is it Useful for Making Clinical Decision ? *Gastroenterology* 78:728, 1980.
- 57) McCutcheon AD : A Fresh Approach to Pathogenesis of Pancreatitis. *Gut* 9 : 296, 1968.
- 58) Jalovaara P and Apaja M : Alcohol and Acute Pancreatitis. An Experimental Study in the Rat. *Scand J Gastroenterol* 13:703, 1978.
- 59) Gamklou R and Edlund Y : Acute Alcoholic Pancreatitis in the Rat. *Scand J Gastroenterol* 1:75, 1966.
- 60) Braganza JM, Wickens DG, Cawood P, et al : Lipid-Peroxidation (Free-Radical-Oxidation) Products in Bile from Patients with Pancreatic Disease. *Lancet* 2:(8346) 375, 1983.
- 61) Reber HA, Roberts C, and Way LW : The Pancreatic Duct Mucosal Barrier. *Am J Surg* 137:128, 1979.
- 62) Creutzfeldt W and Schmidt H : Aetiolo-

- gy and Pathogenesis of Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 5, Suppl 6:47, 1970.
- 63) Bordalo O, Goncalves D, Noronha M, et al : Newer Concept for the Pathogenesis of Chronic Alcoholic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 68:278, 1977.
- 64) Noronha M, Salgado A, Ferreira MJ, et al : Alcohol and the Pancreas : Clinical Associations and Histopathology of Minimal Pancreatic Inflammation. *Am J Gastroenterol* 77:827, 1982.
- 65) 小島国次 : アルコールと膵障害. *最新医学* 27:1778, 1972.
- 66) Darle N, Ekholm R, and Edlund Y : Ultrastructure of the Rat Exocrine Pancreas after Long Term Intake of Ethanol. *Gastroenterology* 58:62, 1970.
- 67) Singh M, LaSure MM, and Bockman DE : Pancreatic Acinar Cell Function and Morphology in Rats Chronically Fed on Ethanol Diet. *Gastroenterology* 82:425, 1982.
- 68) Wilson JS, Colley PW, Sosuia L, et al : Alcohol Causes a Fatty Pancreas. A Rat Model of Ethanol-Induced Pancreatic Steatosis. *Alcoholism(NY)* 6:117, 1982.
- 69) Durand S, Estival A, Clemente F, et al : The Decrease of the Non-Secretory Phospholipase A in Rat Pancreas During a Chronic Alcohol Intoxication. *Biomed Pharmacother* 36:254, 1982.
- 70) Orrego-Matte H, Navia E, Chem D, et al : Ethanol Ingestion and Incorporation of ^{32}P into Phospholipids of Pancreas in the Rat. *Gastroenterology* 56:280, 1969.
- 71) Sardesai LM and Orten JM : Effect of Prolonged Alcohol Consumption in Rats on Pancreatic Protein Synthesis. *J Nutr* 96:241, 1968.
- 72) Calderon-Attas P, Furnelle J, and Christophe J : In Vitro Effects of Ethanol and Ethanol Metabolism in the Rat Pancreas. *Biochim Biophys Acta* 620:387, 1980.
- 73) Somer JB, Thompson G, and Pirola RC : Influence of Ethanol on Pancreatic Lipid Metabolism. *Alcoholism(NY)* 4:341, 1980.
- 74) Hayakawa T, Noda A, and Kondo T : Changes in Serum Pancreatic Enzymes During 2 Months' Abstinence in Asymptomatic Chronic Alcoholics. *Am J Gastroenterol* 77:625, 1982.
- 75) Rinderknecht H, Renner IG, and Koyama HH : Lysosomal Enzymes in Pure Pancreatic Juice from Normal Healthy Volunteers and Chronic Alcoholics. *Dig Dis Sci* 24:180, 1979.
- 76) Singh M : Effect of Chronic Ethanol Feeding on Pancreatic Enzyme Secretion in Rats in Vitro. *Dig Dis Sci* 28:117, 1983.
- 77) Friedman HS, Lowrey R, Shaughnessy E, et al : The Effects of Ethanol on Pancreatic Blood Flow in Awake and Anesthetized Dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 174:377, 1983.
- 78) Renner IG, Rinderknecht H, Valenzuela JE, et al : Studies of Pure Pancreatic Secretions in Chronic Alcoholic Subjects Without Pancreatic Insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 15:241, 1980.
- 79) 原田英雄, 越智浩二, 武田正彦, ほか : 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, 1987, p117.
- 80) Beck IT, Paloschi GB, Dinda PD, et al : Effect of Intra-gastric Administration of Alcohol on the Ethanol Concentrations and Osmolality of Pancreatic Juice, Bile, and Portal and Peripheral Blood. *Gastroenterology* 67:384, 1974.
- 81) Oda M : The Onset and Natural Course of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Jpn* 14:628, 1979.

- 82) Homma T, Nagata A, Yoshizawa S, et al: Studies on Pancreatic Duct System. II. A Comparative Study of Histological Features, and Three-Dimensional Reconstruction of Pancreatic Ducts. *Gastroenterol Jpn* 14: 475, 1979.
- 83) 長田敦夫, 本間達二, 吉沢晋一, ほか: 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, 1977.
- 84) 長田敦夫: アルコール性膵障害に関する研究(第2編)。アルコールおよび食餌のネズミ膵に及ぼす影響: その組織学的研究. *信州医誌* 18:1308, 1969.
- 85) Kakizaki G, Sasahara M, Aikawa T, et al: On the Pathogenesis of Chronic Alcoholic Pancreatitis from the View Point of Experimental Results in Rats. *Internal J Pancreatology* 2:101, 1987.
- 86) Harada H, Yabe H, Hanafusa E, et al: Analysis of Pure Pancreatic Juice in Patients with Chronic Alcoholism. *Gastroenterol Jpn* 14:458, 1979.
- 87) Sahel J and Sarles H: Modifications of Pure Human Pancreatic Juice Induced by Chronic Alcohol Consumption. *Dig Dis Sci* 24:879, 1979.
- 88) Renner IG, Rinderknecht H, Valenzuela JE, et al: Studies of Pure Pancreatic Secretions in Chronic Alcoholic Subjects Without Pancreatic Insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 15:241, 1980.
- 89) Clain JE, Barbezat GO, and Marks IN: Exocrine Pancreatic Enzyme and Calcium Secretion in Health and Pancreatitis. *Gut* 22:355, 1981.
- 90) Renner IG, Rinderknecht H, Wisner JR Jr: Pancreatic Secretion after Secretin and Cholecystokinin Stimulation in Chronic Alcoholics with and Without Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 28:1089, 1983.
- 91) Noel-Jorand MC, Colomb E, Astier JP, et al: Pancreatic Basal Secretion in Alcohol-Fed and Normal Dogs. *Dig Dis Sci* 26:783, 1981.
- 92) Robles Diaz G, Devaux MA, Sarles H: Effect of Acute and Chronic Oral Administration of Ethanol on Canine Exocrine Pancreatic Secretion. *Digestion* 32:77, 1985.
- 93) Wakabayashi A and Takeda Y: The Behavior of Mucopolysaccharide in the Pancreatic Juice in Chronic Pancreatitis. *Am J Dig Dis* 21:607, 1976.
- 94) Harada H, Takeda M, Yabe H, et al: Hexosamine Concentration and Output in Human Pure Pancreatic Juice in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Jpn* 15:520, 1980.
- 95) Tympner F and Roesch W: Viscosity and Trypsin Activity of Pure Pancreatic Juice in Chronic Pancreatitis. *Acta Hepato-Gastroenterol* 25:73, 1978.
- 96) Harada H, Ueda O, Kochi F, et al: Comparative Studies on Viscosity and Concentration of Protein and Hexosamine in Pure Pancreatic Juice. *Gastroenterol Jpn* 16:623, 1981.
- 97) Sarles H, Lebreuil G, Tasso F, et al: A Comparison of Alcoholic Pancreatitis in Rat and Man. *Gut* 12:377, 1971.
- 98) Harada H, Ueda O, Yasuoka M, et al: Histochemical Studies on Protein Plugs Obtained by Endoscopic Retrograde Catheterization of the Papilla. *Gastroenterol Jpn* 16:543, 1981.
- 99) Bradley EL: Pancreatic Duct Pressure in Chronic Pancreatitis. *Am J Surg* 144:313, 1982.
- 100) Payan H, Sarles H, Demirdjian M, et al: Study of the Histological Features of Chronic Pancreatitis by Correspondence Analysis. Identification of Chronic Calcifying Pancreatitis as an Entity. *Biomedicine* 18:663, 1972.
- 101) Kennedy RH, Bockman DE, Grimaud JA, et al: Evidence for Increased Permeability in Chronic Calcifying Pancreatitis. *Digestion* 32:191, 1985.

- 102) Bockman DE, Singh M, Laugier R, et al : Alcohol and the Integrity of the Pancreas. *Scand J Gastroenterol* 20 (suppl 112) :106, 1985.
- 103) Multigner L, Figarella C, Sahel J, et al:Lactoferrin and Albumin in Human Pancreatic Juice. A Valuable Test for Diagnosis of Pancreatic Diseases. *Dig Dis Sci* 25:173, 1980.
- 104) Clemente F, Ribiero T, Figarella C : Albumine IgA et IgG dans le Suc Pancreatique Humain Normal chez l' Adulte. *Clin Chim Acta* 33:317, 1971.
- 105) Sarles H, Sahel J, Palasciano G, et al : Alcohol Consumption and the Human Pancreas. I. Alcohol-Induced Modifications of Exocrine Pancreas Function. In : *Cplloques INSERM* 95:289, 1980.
- 106) Colomb E, Estevenon JP, Figarella C, et al: Characterization of an Additional Protein in Pancreatic Juice of Men with Chronic Calcifying Pancreatitis. Identification to Lactoferrin. *Biochim Biophys Acta* 342:306, 1974.
- 107) Fedail SS, Harvey RF, Salmon PR, et al : Radioimmunoassay of Lactoferrin in Pancreatic Juice as Test for Pancreatic Diseases. *Lancet* 1:181, 1978.
- 108) Multigner L, Sarles H, Lombardo D, et al : Pancreatic Stone Protein : II. Implication in Stone Formation During the Course of Chronic Calcifying Pancreatitis. *Gastroenterology* 89:387, 1985.
- 109) 早川哲夫, 野田愛司, 近藤孝晴, ほか : 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 70:3034, 1981.
- 110) Hekman A : Association of Lactoferrin with other Proteins, as Demonstrated by Changes in Electrophoretic Mobility. *Biochim Biophys Acta* 251:380, 1971.
- 111) Lechene De La Porte P, De Caro A, Lafont H, et al: Immunocytochemical Localization of the Pancreatic Stone Protein (PSP) in Pancreas and Digestive Tract. *Digestion* 30:24, 1984.
- 112) Gross J, Carison RI, Brauer AW, et al: Isolation, Characterization, and Distribution of an Unusual Pancreatic Human Secretory Protein. *J Clin Invest* 76 : 2115, 1985.
- 113) Gross J, Brauer AW, Bringham RF, et al: An Unusual Bovine Pancreatic Protein Exhibiting pH-Dependent Globule-Fibril Transformation and Unique Amino Acid Sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:5627, 1985.
- 114) Sarles H, De Caro A, Multigner L, et al : Giant Pancreatic Stones in Teetotal Women due to Absence of the "Stone Protein" ? *Lancet* 2:714, 1982.
- 115) Hansky J : Calcium Content of Duodenal Juice. *Am J Dig Dis* 12:725, 1967.
- 116) Nimmo J, Finlayson NDC, Smith AF, et al : The Production of Calcium and Magnesium During Pancreatic Function Tests in Health and Disease. *Gut* 11:163, 1970.
- 117) Goebell H, Bode C, Horn HD : Einfluss von Secretin und Pankreozymin auf die Calciumsekretion in menschlichen Duodenalsaft bei normaler and gestorter Pankreasfunktion. *Klin Wochenschr* 48:1330, 1970.
- 118) Warwick RRG, Tothill P, Percy-Robb IW, et al : The Calcium Concentration in Pancreatic Secretion in Chronic Pancreatitis and Carcinoma of the Pancreas. *Scand J Gastroenterol* 8:301, 1973.
- 119) Gullo L, Sarles H, De Barros Motto C, et al: Pancreatic Secretion of Calcium in Healthy Subjects and Various Diseases of the Pancreas. *Rendic Gastroenterol* 6:35, 1974.
- 120) Regan PT, Malagelada JR, and DiMagno

- EP : Duodenal Calcium Outputs in Health and Pancreatic Disease. *Gut* 21:614, 1980.
- 121) Lohse J and Pfeiffer A : Duodenal Total and Ionised Calcium Secretion in Normal Subjects, Chronic Alcoholics, and Patients with Various Stages of Chronic Alcoholic Pancreatitis. *Gut* 25:874, 1984.
- 122) Harada H, Takeda M, Yabe H, et al: The Calcium Concentration in Human Pure Pancreatic Juice in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Jpn* 15:355, 1980.
- 123) Boustiere CG, Sarles H, and Sahel J: Influence of Alcoholism and Chronic Pancreatitis on the Secretion of Citrate and Calcium in Pure Pancreatic Juice. *Gastroenterology* 84 (5), Part 2, 1113, 1983.
- 124) Lohse J, Schmidt D, Sarles H: Pancreatic Citrate and Protein Secretion of Alcoholic Dogs in Response to Graded Doses of Caerulein. *Pflugers Arch* 397: 141, 1983.
- 125) Harada H, Takeda M, Tanaka J, et al: The Fine Structure of Pancreatic Stones as Shown by Scanning Electron Microscopy and X-Ray Probe Micro-Analyzer. *Gastroenterol Jpn* 18:530, 1983.
- 126) Bockman DE, Kennedy RH, Multigner L, et al: Fine Structure of the Organic Matrix of Human Pancreatic Stones. *Pancreas* 1: 204, 1986.
- 127) Allan J and White TT: An Alternate Mechanism for the Formation of Protein Plugs in Chronic Calcifying Pancreatitis. *Digestion* 11:428, 1974.
- 128) Renner IG, Rinderknecht H, and Douglas AP : Profiles of Pure Pancreatic Secretions in Patients with Acute Pancreatitis. The Possible Role of Proteolytic Enzymes in Pathogenesis. *Gastroenterology* 75 : 1090, 1978.
- 129) Figarella C, Amourie M, and Guy-Grotte O : Proteolysis of Human Trypsinogen I : Pathogenic Implication in Chronic Pancreatitis. *Digestion* 28:26, 1983.
- 130) Harada H, Miyake H, Ochi K, et al : Biochemical Analysis of Pure Pancreatic Juice for the Classification of Pancreatitis. In *Pancreatitis-Concepts and Classification*, eds. by Gyr K, Singer MV & Sarles H, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, p95.
- 131) Nagata A, Homma T, Tamai K, et al: A Study of Chronic Pancreatitis by Serial Endoscopic Pancreatography. *Gastroenterology* 81:884, 1981.
- 132) Reid BG and Kune GA : Natural History of Acute Pancreatitis. A Long-Term Study. *Med J Aust* 2:555, 1980.
- 133) Banks PA : Pancreatitis. In *Topics in Gastroenterol.*, ed. by Spiro HM, Plenum Medical Book Co., New York, 1979, p177.
- 134) Matsuno S, Kano K, Miyagawa K, et al: Effects of Long Term Intravenous Administration of Ethanol on Rat Pancreas. *Tohoku J Exp Med* 141:77, 1983.
- 135) Papp M, Fodor I, and Varga G : Development of Intraductal Protein Plugs in Rats Fed with Ethanol for 18 Months. *Acta Morphol Hung* 32:31, 1984.
- 136) 中木高夫, ほか : 消化器と免疫。2 : 85, 1979.
- 137) Lankisch PG, Koop H, Seelig R, et al: Antinuclear and Pancreatic Acinar Cell Antibodies in Pancreatic Diseases. *Digestion* 21:65, 1981.
- 138) Ludwig H, et al: *Gut* 18:311, 1977.
- 139) 綾部和宏, 延永生 : Sjögren症候群と慢性膵炎。クリニカ16:874, 1979.
- 140) Foy A, Smart C, Duggan JM, et al: Immune Complexes in Acute Pancreatitis. *Aust NZ J Med* 11:605, 1981.
- 141) Neher M and Lemmel E : Antinukleäre

- Faktoren bei Patienten mit Pankreatitis "unklarer Aetiologie". Hinweis auf immunopathologische Genese? Dtsch Med Wochenschr 100:362, 1975.
- 142) Antal I, Kawai M, Szabo G, et al : Immunological Investigations in Acute and Chronic Human Pancreatitis. Digestion 20 : 100, 1980.
- 143) Nerenberg ST, Prasad R, Pedersen L, et al : Radioimmunoassay for Detection of Latent Chronic Alcoholic Pancreatitis, an Unrecognized Clinical Syndrome. Clinical Chemistry 26:214, 1980.
- 144) Velbri S and Maenniste J : Die diagnostische Bedeutung der Pankreasantigenbestimmung. Zeitschr Ges Inn Med 35:684, 1980.
- 145) Steer ML : Etiology and Pathophysiology of Acute Pancreatitis. In The Exocrine Pancreas, ed. Go VLW, et al, Raven Press, New York, 1986, p465.
- 146) Lendrum R : Immunology and the Exocrine Pancreas. In Pancreatic Disease in Clinical Practice, ed. by Mitchell CJ & Kelleher J, Pitman, London, 1981, p240.
- 147) Epstein O, Thomas HC, and Sherlock S : Primary Biliary Cirrhosis is a Dry Gland Syndrome with Features of Chronic Graft-Versus-Host Disease. Lancet 2:116, 1982.
- 148) 中川雅夫, 大石高治, 北村裕展, ほか : 原発性胆汁性肝硬変症 (PBC) に慢性膵炎の合併した1例. 膵臓 1 : 296, 1986.
- 149) Klass HJ, Braganza JM, and Warnes TW : Pancreas in Primary Biliary Cirrhosis. Gut 20:A 443, 1979.
- 150) Epstein O, Chapman RWG, Lake-Bakaar G, et al: The Pancreas in Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. Gastroenterology 83:1177, 1982.
- 151) 木谷 恒, 澤武紀雄, 登谷大修, ほか : 原発性胆汁性肝硬変症における膵病変について. 日消誌81:2544, 1984.
- 152) Fause O, Kolmannskog F, and Ritland S : The Pancreatic Ducts in Primary Biliary Cirrhosis and Sclerosing Cholangitis. Scand J Gastroenterol 20 (suppl 107):32, 1985.
- 153) Waldrum R, Kopelman H, Tsantoulas D, et al : Chronic Pancreatitis, Sclerosing Cholangitis, and Sicca Complex in Two Siblings. Lancet 1:550, 1975.
- 154) 佐野 博, ほか : 特異な胆管像を呈し, 膵癌と鑑別困難であった慢性膵炎の2例. 日膵研プロシーディングス 9 : 317, 1979.

Etiology and pathogenesis of chronic pancreatitis

Hideo Harada, Shuji Matsumoto, Koji Ochi, Masahiko Takeda, Toshinobu Senou, Seiji Irie, and Juntaro Tanaka

Institute for Environment and Diseases, Okayama University Medical School.

Main etiologies of chronic pancreatitis (CP) include "alcoholic" (60%), "idiopathic" (27%) and "biliary" (8%). Clinico-pathological features comprise intractable abdominal pain, maldigestion secondary to exocrine pancreatic insufficiency and diabetes secondary to endocrine pancreatic insufficiency. Death is not infrequent during follow-up. Pathogenesis and evolution of alcoholic CP were discussed in connection with "Big Duct Theory", "Toxic-Metabolic Theory", and "Protein Plug Theory". Diet and congenital predisposition as well as alcoholic consumption play important roles in various combinations in the pathogenesis and evolution of CP. Important initial lesions of alcoholic CP are probably : (1) pancreatic ductular obstruction due to protein plug formation resulting from increased protein

and mucoprotein concentration in pancreatic juice ; (2) damage and sloughing of ductular epithelia caused by protein plugs or by a direct toxic effect of ethanol secreted into pancreatic juice, and subsequent ductular stenosis and peri-ductular fibrosis. Parenchymal destruction with interstitial fibrosis is induced upstream to the ductular lesions.

These, structural abnormalities and multiple biochemical abnormalities of pancreatic juice further lead to self-perpetuating evolution. Anti-acinar-cell antibody, anti-duct-cell antibody and immune complex in serum are most probably mere epiphenomena and not the causes of CP.