

結 果

1. 重症度分類の改訂

予備的な検討として、慢性膵炎215例について平成10年度の厚生省の難治性膵疾患分科会の判定基準を適用し、重症度分類を行った。疼痛のスコアについて検討を行ったところ、215例中158例(73%)が0点であり、評価基準が不適當であると考えられた(表2)。また、合併症の項目は飲酒と膵炎の合併症の両者が混在しているためにこれを分けて評価できるようにした。

2. 慢性膵炎患者の重症度

慢性膵炎の重症度判定項目ごとに、そのスコアをまとめた(表3)。疼痛のスコアを含め、スコアの分布は適切であると思われた。

3. 慢性膵炎の重症度分類と PS

重症度分類と PS の関係について検討すると、PS1以上の頻度はグレード I では0%、グレード II は27%、グレード III は39%、グレード IV は63%、グレード V は100%と慢性膵炎の重症度が高いほど日常生活に何らかの支障がある頻度が高く、慢性膵炎の重症度分類は PS を反映していた。

4. 慢性膵炎の重症度分類と BMI

重症度分類と BMI との関係について検討すると、グレード I の患者の平均 BMI は20.0、グレード II は20.7、グレード III は20.3、グレード IV は19.7、グレード V は18.7と慢性膵炎の重症度が高いほど BMI が低い傾向がみられた。

考 案

厚生省の難治性膵疾患分科会では急性膵炎について5段階の重症度分類を試みたところ、実際の臨床上の重症度や予後とも一致した。そこで、慢性膵炎についても日常臨床の便宜のために、5段階の重症度分類を行った。急性膵炎では死因が急性膵炎に起因するものがほとんどであるため、重症度スコアは死亡の有無で最終判定可能であり、設定スコアの予後判定能力も評価できる。一方、慢性膵炎では死因が膵炎に直接には関連しない場合の方が多いので、死亡を最終判定の指標にはできない。また、膵内外分泌の障害度、膵管像の異常度なども、それぞれの段階分けは可能でも、予後とは関連しない。そこで、今回は日常生活の障害度(PS)と栄養状態(BMI)を指標として、慢性膵炎の重症度分類の有用性を検討した。

その結果、慢性膵炎の重症度が高いほど、PSが1以上となる頻度は高く、重症度分類は日常生活の障害度と一定の相関関係があると推定された。さらに、BMIについても慢性膵炎の重症度が高いほど低くなる傾向がみられ、栄養状態とも相関関係があることが示唆された。今後は経過観察や治療前後の患者の評価の指標として使用できるか、さらに症例を増やして検討する必要がある。

結 語

慢性膵炎の重症度分類は日常生活の障害度や栄養状態を反映しており、慢性膵炎の経過観察や治療法の評価に有用であると考えられた。

表 2. 疼痛の重症度スコア (旧)

- 0 : ほとんどなし (鎮痛剤不要)
 1 : 軽度 (内服・坐薬 1日1回以下)
 2 : 中等度 (内服・坐薬 1日数回)
 3 : 高度 (内服・坐薬に加え注射必要)
 4 : 高々度 (疼痛のため年1ヶ月以上入院治療)

慢性膵炎確診215例の疼痛スコア

疼痛スコア	0	1	2	3	4
例数	158 (73%)	41 (19%)	5 (2%)	5 (2%)	6 (3%)

表 3. 慢性膵炎確診278例の重症度分類の判定項目のスコア

	スコア 0	1	2	3	4
膵外分泌機能	32 (12%)	45 (16%)	23 (8%)	76 (27%)	102 (37%)
膵管像	11 (4%)	20 (7%)	37 (13%)	103 (37%)	107 (38%)
耐糖能	90 (32%)	55 (20%)	42 (15%)	71 (26%)	20 (7%)
疼痛	120 (43%)	58 (21%)	67 (24%)	18 (6%)	15 (5%)
飲酒	120 (43%)	57 (21%)	101 (36%)		
合併症	190 (68%)	48 (17%)	40 (14%)		

参 考 文 献

- 1) Chari ST, Singer MV. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 949-60.
- 2) Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 14: 215-21.
- 3) Singer MV, Chari ST. Classification of chronic pancreatitis. In: Beger HS, et al, editors. The Pancreas. Oxford: Blackwell Science, 1998: 665-71.
- 4) 早川哲夫, 他. 慢性膵炎の重症度分類の提案. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班 難治性膵疾患分科会 平成10年度研究報告書. 1999: 61-4.
- 5) 早川哲夫, 他. 慢性膵炎の重症度分類の提案. 膵臓 1999; 14: 4-7.

家族性膵炎，若年性膵炎の疫学調査， および原因遺伝子の解析

大 槻 眞
産業医科大学第三内科

早 川 哲 夫
名古屋大学第二内科

西 森 功
高知医科大学第一内科

下瀬川 徹
東北大学大学院消化器病態学分野

小 川 道 雄
熊本大学医学部第二外科

要旨： 消化器疾患を扱っている全国主要医療機関の847診療科に対して，家族性膵炎，若年性膵炎の疫学調査の予備アンケートをおこなった。アンケートでは昭和55年（1980年）から平成11年（1999年）において家族性膵炎，遺伝性膵炎の家系の数と症例数を調査し，同時に膵炎発作を2回以上繰り返した特発性膵炎の症例数も調査した。503診療科から返事があり，家族性膵炎は54家系，86症例，遺伝性膵炎は16家系，28症例，特発性膵炎は175症例であった。アンケートとは別に文献検索もおこない，平成10年度までに集積された家族性膵炎30家系48症例とは異なる18家系を検索しえた。今後は今回の予備調査と文献検索結果をもとに二次調査をおこなって症例の集積をすすめ，同時に家族性膵炎，若年性膵炎の原因遺伝子の解析もすすめていく予定である。

目 的

昭和63年度厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班（斎藤洋一班長）以来，家族性膵疾患の疫学調査がおこなわれ，平成10年度までに家族性膵炎30家系48症例が集積された。一方，平成8年（1996年）にWhitcombらによって cationic trypsinogen gene の点突然変異が遺伝性膵炎の原因遺伝子であると報告されていることから¹⁻⁴⁾，家族性膵炎や若年発症の膵炎では遺伝子異常を伴う可能性が示唆されている。

本邦における家族性膵炎，遺伝性膵炎および，膵炎発作を2回以上繰り返している特発性膵炎の実態を把握すると共に，それらにおける原因遺伝子を解明することが目的である。

対象，調査方法および原因遺伝子の解析

昭和60年度厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班（竹内 正班長）がおこなった慢性膵炎全国集計の際に対象となった584診療科に，昭和61年以降消化器疾患を数多く扱っていることが知られてきた診療科を加えた合計847診療科に対して予備調査を実施した。予備調査アンケートでは表1に示したように家族性膵炎，遺伝性膵炎の診断基準にあてはまる家系の数と症例数を調査し，今年度からは膵炎発作を2回以上繰り返した特発性膵炎の症例数も同時に調査した。調査期間は昭和55年（1980年）から平成11年（1999年）までとした。

昭和42年（1967年）から平成11年（1999年）の33年間について文献検索による症例の集積もおこなった。

表1. 第1回予備調査アンケート内容

I. 家族性膵炎

- ① 家族内に2人以上の膵炎患者がみられる。
- ② アルコール、胆石、腹部外傷、高脂血症等膵炎の成因は問わない。

II. 遺伝性膵炎（家族性膵炎の内、下記の項目を満たす場合）

- ① 同一家系内に膵炎患者が3名以上みられる。
- ② 発症年齢が若い。（20歳代の成人発症もある）
- ③ アルコール過飲、胆石、外傷など膵炎発症に関連する成因が見られない。
- ④ 腹痛発作を繰り返す再発性膵炎。

III. 特発性膵炎

- ① 特発性膵炎で、膵炎発作を2回以上繰り返した症例。
-

結 果

1 予備調査アンケートの回収状況

対象とした847診療科から期間中に回答が得られたのは503診療科であり、回収率は59%であった（表2）。503診療科の中で、家族性膵炎、遺伝性膵炎、特発性膵炎のいずれかで少なくとも一症例はあると回答が得られたのは97診療科であった。予備調査アンケート集計結果を表3に示す。この表中の遺伝性膵炎16家系28症例は家族性膵炎54家系86症例の中に含まれていないため、正確には家族性膵炎の総数は70家系114症例となる。今後は回答がえられた97診療科に対して二次調査をおこなう予定である。

2 文献検索による症例の集積

文献検索により、平成10年度までに集積された家族性膵炎30家系48症例⁹⁾とは異なる18家系を表4に示す。かなり以前に報告された症例が多く含まれており調査は困難と思われるが、アンケート調査と同様に二次調査をおこなう予定である。

考 案

家族内に複数発生し、その発現形式より常染色体優性遺伝とみなされる膵炎を、遺伝性膵炎として1952年にはじめて Comfort と Steinberg が報告している⁹⁾。日本では、飲酒や胆石などの成因を問わず家族内に2人以上の膵炎患者がみられる場合は家族性膵炎として診断されることが多い。今回の調査は、家族性膵炎と遺伝性膵炎の診断基準は表1に示すとおりに決めておこなった。

遺伝性膵炎や家族性膵炎の原因として当初アミノ酸代謝異常、Oddi 筋肥厚などが挙げられていたが、いずれも確実なものではなかった。1996年に Whitcomb らが膵炎の原因につながる遺伝子異常として cationic trypsinogen gene のエクソン3の点突然変異を同定した。その突然変異により本来アルギニンであるアミノ酸残基がヒスチジンに置換されて生じる cationic trypsinogen は、置換の部位において切断されにくく不活性化に対し抵抗性となり、そのことが原因となって膵炎発症につながるという仮説が

表 2. アンケート回収率

発送	847 通
返事	503 通
回収率	59 %

表 3. アンケート集計結果

I. 家族性膵炎	54家系	86症例
II. 遺伝性膵炎	16家系	28症例
III. 特発性膵炎		175症例

表 4. 文献検索で新しく発見された家族性・遺伝性膵炎の報告

	報告施設	報告雑誌	男性	女性	計	発端者(年齢)	構成(年齢)
1	松山市民病院	日消誌 1967	2	0	2	男性	弟(2男と3男)
2	東北大・第一外科	最新医学 1972	3	0	3	女性(20)	姉(21)、妹(5)
3	札幌医大・第一内科	代謝 1974	2	1	3	男性(25)	父(58)、姉(30)
4	長崎大・第2内科	日消誌 1974	5	1	6	女性(妹・27)	兄
5	東京女子医大・消化器内科	日消誌 1975	2	0	2	男性(弟42)	兄(50)
6	国立大蔵病院消化器科	日消誌 1976	1	1	2	女性(母・64)	息子(26)
7	岡山大・第2内科	日消誌 1976	2	0	2	男性(58)	弟(45)
8	豊橋市民病院内科	日消誌 1978	2	0	2	男性(兄・63)	弟(61)
9	加茂病院内科	日消誌 1978	1	1	2	女性(姉)	弟
10	大和高田市立病院小児科	日小会誌 1983	2	2	4	女性(妹)	父、兄、叔母
11	東京女子医大・消化器外科	日消誌 1985	2	0	2	男性(弟・42)	兄(45)
12	東北大・第三内科	日消誌 1986	1	1	2	男性(兄・51)	妹(48)(膵癌発症)
13	富山市民病院小児外科	小児科臨床 1986	4	1	5	男性(兄・8)	父、祖母、叔父、弟
14	雲南共存病院内科	日消誌 1988	0	4	4	女性(妹・16)	母(53)、姉(28)、姉(25)
15	京都大・第一内科	日消内誌 1989	3	1	4	女性(12)	兄(15)、弟(9)、父
16	神戸大・第三内科	糖尿病 1989	1	1	2	女性(娘・17)	父(46)
17	宮城県立成人病センター内科	脾臓 1992	3	0	3	男性(弟・13)	兄(16)、大叔父
18	東京女子医大・消化器外科	胆と脾 1993	0	3	3	女性(47)	姉(41)、妹

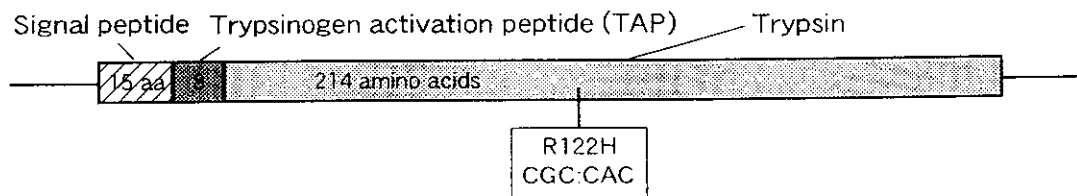
提唱されている²⁾。Trypsinogen 以外の膵酵素や膵酵素インヒビターの遺伝子変異による膵炎、あるいは膵炎に対する感受性や抵抗性を修飾する遺伝子変異も存在しうると考えられる⁷⁾。

特発性膵炎は慢性膵炎の30～35%を占めており⁸⁾、膵炎の原因同定は容易でないことがうかがわれる。前述のように膵炎と遺伝子異常について最近多くの新しい知見がえられるようになったことから、原因不明の特発性膵炎と診断されていたものの中に遺伝子異常による膵炎が含まれている可能性がある。日本では出生率の低下や家系調査のむずかしさなどにより遺伝性膵炎の診断に必要な“同一家系に3名以上の膵炎患者がいること”を確認することは往々にして困難である。事実、若年発症の特発性膵炎における cationic trypsinogen の遺伝子解析により、家族歴を認めないが遺伝子異常を有する膵炎患者の報告がなされている^{9,10)}。

今後集積されていく症例において1. cationic trypsinogen 2. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 3. pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) の遺伝子異常を検討する予定である。

Cationic trypsinogen の遺伝子異常は、現在まで白人の遺伝性膵炎と家族歴のない慢性膵炎において図1に示す5つが報告されている^{2,10-12)}。このうち、エクソン3の R122H とエクソン2の N29I は多くの遺伝性膵炎家系で報告されている。一方、A16V および K23R は“同一家系内に2人のみ膵炎患者のみられる”とする家族性膵炎家系でそれぞれ1家系ずつ報告されている^{10,12)}。-28delTCC は特発性膵炎

A. ヒトカチオニックトリプシノーゲンの蛋白構造



B. N末端アミノ酸および5'非翻訳領域DNA配列

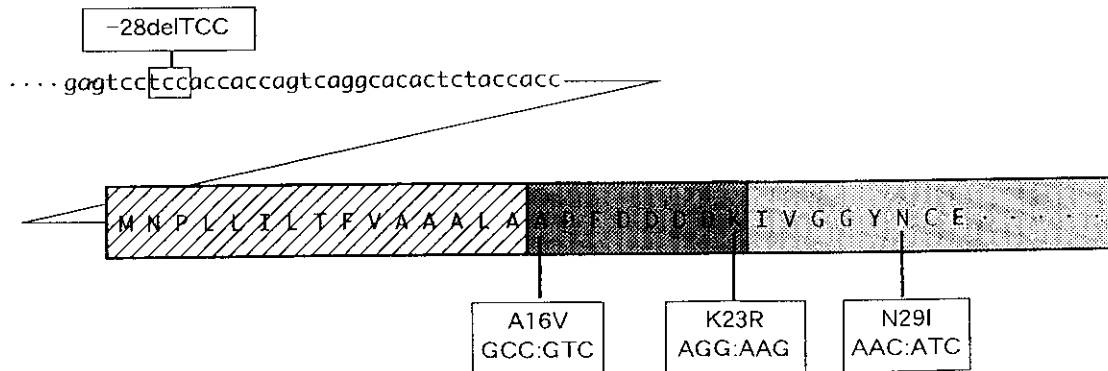


図1. 遺伝性膵炎および特発性膵炎におけるカチオニックトリプシノーゲンの遺伝子異常

遺伝子膵炎では遺伝子異常 R122H の頻度が最も高く、次いで N29I が多い。A16V の遺伝子変異は家族歴のない特発性膵炎でみられる。K23R および -28delTCC の変異と膵炎との因果関係については現在のところ不明。

患者1人の5'-untranslated region でみられたもので、膵炎発症への関与については疑問が残る¹²⁾。本研究班でも本邦の遺伝性/家族性膵炎、および特発性膵炎患者で cationic trypsinogen 遺伝子のすべてのエクソンについて検討を行っている^{9,13)}。これまでの検討で、上記の5つの遺伝子異常のうち、R122HとN29Iを持つ遺伝性あるいは家族性膵炎家系が確認された(表5)。残りの3つの遺伝子異常については現在のところ見つかっていない。引き続き検討を行う予定である。

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の遺伝子異常は、欧米で罹患率の高い嚢胞性線維症において報告されている¹⁴⁾。特に、イントロン8の poly (T) tract 領域において、特発性慢性膵炎では5個のTの対立遺伝子を homozygote にもつ頻度が高いことが報告され注目されている¹⁵⁾。イントロン8の poly (T) tract 領域は、図2に示すようにTの数がそれぞれ5個、7個、9個存在する多型がみられ、Tの数が少ないほどエクソン9のtranscriptionが減少し、つまり正常なCFTRのコピー数が減少すると言われている。本研究班では、このイントロン8の poly (T) tract 領

表5. 本邦における遺伝性/家族性膵炎および若年性膵炎における cationic trypsinogen の遺伝子異常 (ここでいう若年性膵炎とは20歳までに発症した特発性膵炎をさす)

膵炎の種類	家系数/患者数	-28delTCC	A16V	K23R	N29I	R122H
遺伝性	3家系	0	0	0	1	1
家族性	10家系	0	0	0	0	1
若年性	8人	0	0	0	0	0

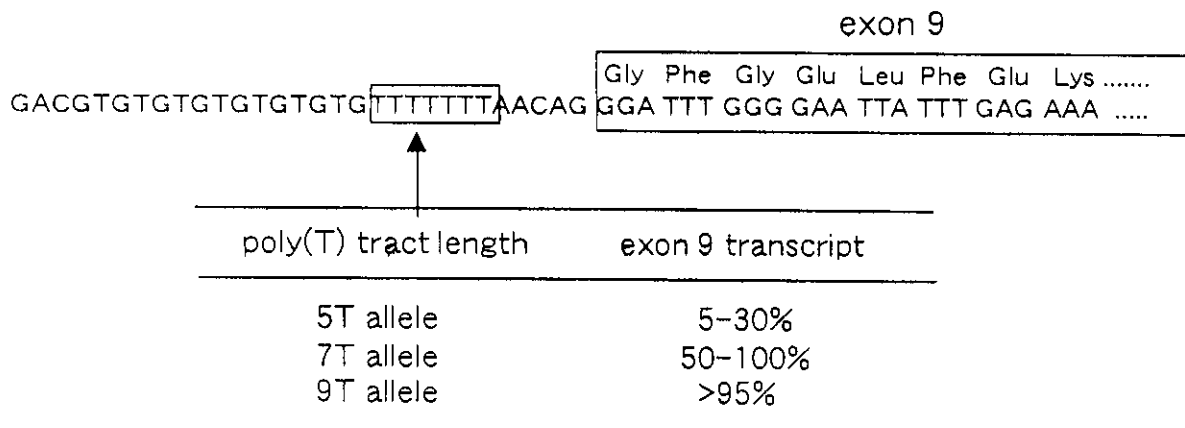


図2. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 遺伝子イントロン8における塩基Tの繰り返し配列数 (poly (T) tract length) の多型。特発性膵炎において、5T 遺伝子型 (5T allele) を持つ頻度が優位に高いとされる。5T 遺伝子型では正常のCFTR蛋白の合成が低下する。

域の多型について検討を予定している。

Pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) は、膵臓の自己防御機構の重要な因子であり、この遺伝子の異常が原因になって膵炎が惹起される可能性は十分に想定される⁷⁾。PSTI の4つのエクソンについて遺伝子異常を検討する予定である。

今回の予備調査アンケートでは今までの家族性膵炎だけでなく、2回以上¹⁾の腹痛発作がある特発性膵炎もアンケート対象に含めることにより、本邦における家族性膵炎と遺伝性膵炎の実態をより正確に把握することと、多数の症例についての遺伝子異常の解析をおこなうことが可能になり、原因遺伝子の解明につながると予想される。

結 語

今後は今回の予備調査をもとに二次調査をおこなって症例の集積をすすめ、同時に家族性膵炎、若年性膵炎の原因遺伝子の解析もすすめていき、将来的には発症機序の解明や治療法の確立が必要であると考えられた。

謝 辞

本アンケート調査にご協力くださいました諸先生方に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 1996; 110: 1975-80.
- 2) Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-5.
- 3) Pandya A, Blanton SH, Landa B, et al. Linkage studies in a large kindred with hereditary pancreatitis confirms mapping of the gene to a 16-cM region on 7q. *Genomics* 1996; 38: 227-30.
- 4) Le Bodic L, Bignon JD, RaguEnEs O, et al. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 549-54.
- 5) 渡辺伸一郎, 他. 共同研究プロジェクト—臨床調査研究—家族性膵炎. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会平成10年度研究報告書. 1999: 65-70.
- 6) Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21: 54-63.
- 7) 広田昌彦, 小川道雄. 特発性膵炎における遺伝子変異. *肝胆膵* 1998: 545-50.
- 8) 早川哲夫, 本間達二, 渡辺伸一郎, 他. 慢性膵炎の予備調査(全国集計). 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班平成7年度研究報告書. 1996: 10-3.
- 9) 小泉 勝, 長崎 裕, 下瀬川徹, 他. 若年性膵炎の素因に関する基礎的検討. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会平成10年度研究報告書. 1999: 132-6.
- 10) Witt H, Luck W, Becker M. A single cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 7-10.
- 11) Gorry MC, Gabbai Zeh D, Furey W, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1063-8.
- 12) Ferec C, Raguenes O, Salomon R, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med Genet* 1999; 36: 228-32.

- 13) Nishimori I, Kamakura M, Fujikawa-Adachi K, et al. Mutations in exon 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with hereditary pancreatitis. *Gut* 1999 ; 44 : 259-63.
- 14) Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 645-52.
- 15) Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 653-8.

いわゆる自己免疫性膵炎の実体調査 —膵組織の得られた症例における病理学的所見の検討—

西 森 功
高知医科大学第一外科

須 田 耕 一
順天堂大学第一病理

大 井 至
東京女子医科大学第二病院検査科

小 川 道 雄
熊本大学第二外科

要旨：質問表形式により「いわゆる自己免疫性膵炎」の実体調査を行い、39施設より115症例の調査票を回収した。膵組織所見の得られた症例は53例であった。また、ステロイド剤の投与された症例は58例であり、このうち臨床的効果のあった症例は53例（91%）であった。膵組織所見があり、かつステロイド剤の効果のあった症例は26例であった。膵組織所見の得られた症例から記載の不十分な6例とステロイド投与後に膵組織の採取された1例を除外し、記載された組織学的所見を解析した。その結果、リンパ球の浸潤を伴う膵実質の減少と線維化を示す症例が多く、自己免疫性膵炎の組織学的特徴と考えられた。また、軽度あるいは中等度の好酸球の浸潤が15例に認められ、注目すべき所見と考えられた。今回の検討は調査票の記載をもとに分析したものであり、病理学的評価が各施設で異なることが予想される。今後、膵組織所見の一括した再評価が必要と考えられた。また、膵組織所見のある症例を含め、ステロイド剤による治療効果のあった症例の臨床像の検討を予定している。

背 景

近年、ERCPにて膵管の狭細像を呈しステロイド治療が奏効するなどの臨床像を示す、「いわゆる自己免疫性膵炎」の報告例が散見されるようになった¹⁾。本疾患は腹部超音波およびCT検査にて瀰漫性の膵腫大を示し、膵内胆管の狭窄から閉塞性黄疸を合併することより、膵癌の術前診断にて外科的膵切除術が施行されることが少なくない^{2,3)}。組織学的には著明な炎症細胞の浸潤を認め、時にリンパ濾胞の形成を伴う^{3,4)}。これらの臨床像を呈する膵炎の中にステロイド剤の投与で膵腫大と胆管狭窄の改善を示す症例があり、不必要な手術を回避しようという点で本疾患の臨床的意義が唱えられている。しかし、本症の疾患概念は確立されておらず、病因論的見地から否定的な意見も認められる。また、限局性の膵腫大を認める症例もあり、組織学的所見を含め、腫瘤形成性膵炎との異同も問題となっている。

目 的

本調査研究は「いわゆる自己免疫性膵炎」の実体調査を行い、多数例における臨床像の包括的検討により本症の疾患概念を明らかにするものである。また、膵癌およびアルコール性慢性膵炎との比較検討により本症の臨床的特徴を明らかにし、自己免疫性膵炎の診断基準案と治療指針の策定を目指す。

調査研究方法

1. 調査対象施設

本調査研究は疾患概念を明らかにするための実体調査であり全国調査ではないことより、次の施設を対象とした（重複あり）。(1)厚生省「難治性膵疾患に関する調査研究班」および「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」の参加51施設、(2)自己免疫の関与する膵炎として文献に症例報告のあった17施設、(3)高知医科大学第一内科に炭酸脱水酵素アイソザイムⅡに対する血中抗体の測定依頼のあった30施設。

2. 調査方法

上記調査対象施設に表1に示した質問表を送付し、各主治医の先生方に記入をお願いした。

結 果

1. 調査票の回収状況と解析手順

39施設より115症例の調査票を回収した。自己免疫性膵炎の診断基準がないため、次の2つの事項を基準として各症例を亜群に分け、各々の臨床的特徴を検討する手順とした。

- (1) 自己免疫疾患としての病理学的所見
- (2) ステロイド剤が奏効するという臨床的特徴

この解析手順に沿い、まず膵組織所見の得られた症例とステロイド剤の投与された症例を群別した。その結果、膵組織所見の得られた症例は53例であった。また、ステロイド剤の投与された症例は58例であり、このうち臨床的効果のあった症例は53例（91%）であった。なお、膵組織所見があり、かつステロイド剤の効果のあった症例は26例であった。

2. 膵組織像の検討（表2）

膵組織所見の得られた症例のうち、記載の不十分な6例とステロイド投与後に膵組織の採取された1例を除外した46例を対象とした。膵実質の減少と線維化は様々であったが、これらの所見をより高度に認める例が多かった。一方、ほとんどの症例で脂肪置換は認められなかった。また、程度の差はあるものの、すべての症例でリンパ球の浸潤を認めた。なかでも高度のリンパ球浸潤を認めた例が19例（41%）と最も多く認められた。一方、好中球の浸潤を認めた例は11例と少なく、その程度も軽いものが多かった。形質細胞の浸潤の程度は様々であった。好酸球の浸潤を軽度あるいは中等度に認める症例が15例認められ、注目すべき所見と考えられた。

考 察

今回の実体調査により、いわゆる自己免疫性膵炎の可能性のある115症例の臨床情報が集まった。本調査研究が必要とされる所以でもあるが、自己免疫性膵炎の診断基準がないため、個々の症例を解析対象とするに際し共通した基準が必要となる。今回の検討では、(1)自己免疫疾患としての病理学的所見、(2)ステロイド剤の奏効、という2つの臨床事項を基準とした。これらの事項についても本症に特徴的なものは不明であるので、その根拠と問題点を以下に概説する。

まず、自己免疫疾患としての病理学的所見として、他の臓器特異的自己免疫性疾患の当該臓器に共通

表1. 調査票

自己免疫性膵炎調査票

(自己免疫の病因への関与が想定される膵炎の実態調査)

登録番号： _____
 施設番号： _____

厚生省特定疾患対策研究事業
 難治性膵疾患に対する調査研究班

(A) 施設

施設名： _____ 記載者： _____
 記載年月日：平成 ____年__月__日
 住所：〒 _____
 TEL： _____ FAX： _____ e-mail： _____

(B) 個人識別

カルテ番号： _____
 患者名： _____ 性別： 男・女
 生年月日：明・大・昭・平 ____年__月__日 年齢： _____ 歳
 職業： _____
 飲酒歴： 1. なし 2. あり (ありの場合 / 日 x _____ 年)
 喫煙歴： 1. なし 2. あり (ありの場合 / 本 x _____ 年)
 家族歴： 膵炎 1. なし 2. あり (ありの場合、患者との関係)
 膵癌 1. なし 2. あり (ありの場合、患者との関係)
 その他 (_____)
 既往歴： _____

(C) 合併症

1. 膠原病：シェーグレン症候群・SLE・リウマチ性関節炎・PSS・
 皮膚/多発性筋炎・MCTD・慢性甲状腺炎・結節性動脈周囲炎・
 その他 (_____)
 2. 自己免疫性消化器疾患：PBC・PSC・AIH・クローン病・潰瘍性大腸炎・
 その他 (_____)
 3. 胆のう結石
 4. 胆管結石
 5. その他： _____

(F) 血中膵酵素

		正常値上限の
1. アミラーゼ	: 未施行・正常・低値・高値	(2倍まで・3倍まで・3倍以上)
2. P型アミラーゼ	: 未施行・正常・低値・高値	(2倍まで・3倍まで・3倍以上)
3. リパーゼ	: 未施行・正常・低値・高値	(2倍まで・3倍まで・3倍以上)
4. トリプシン	: 未施行・正常・低値・高値	(2倍まで・3倍まで・3倍以上)
5. エラスターゼ1	: 未施行・正常・低値・高値	(2倍まで・3倍まで・3倍以上)
6. 膵PLA-2	: 未施行・正常・低値・高値	(2倍まで・3倍まで・3倍以上)

(G) 膵機能検査 (施行しているもののみ回答してください)

外分泌:	1. BT-PABA試験 (PFD): _____ %
	2. 便中キモトリプシン : _____ U/g
	3. セクレチン試験: 重碳酸塩濃度: 正常・低下
	膵酵素分泌量: 正常・低下
	膵液量 : 正常・低下
内分泌:	糖尿病 1.あり・2.なし
	1. 75g OGTT : 正常・境界型・糖尿病型
	2. HbA1c _____ %

(H) 免疫学的検査 (施行しているもののみ回答してください)

1. γ -グロブリン:	_____ g/dl (血中総蛋白 _____ g/dl x _____ %)
IgG:	_____ mg/dl
IgM:	_____ mg/dl
IgA:	_____ mg/dl
IgE:	_____ mg/dl
IgD:	_____ mg/dl
2. 補体 CH50:	_____ U/ml (正常・低下)
C3:	_____ mg/dl (正常・低下)
C4:	_____ mg/dl (正常・低下)
3. 抗核抗体:	(++)・(+)・(±)・(-) (タイター: _____ 倍)
	(染色パターン; speckled・shaggy・centromere・diffuse・nucleolar・cytoplasmic)
4. RA因子:	(+)・(±)・(-) (タイター: _____ 倍)
5. LEテスト:	(+)・(±)・(-) (タイター: _____ 倍)
6. 抗SS-A抗体:	(+)・(±)・(-) (タイター: _____ 倍)
7. 抗SS-B抗体:	(+)・(±)・(-) (タイター: _____ 倍)
8. 抗ミトコンドリア抗体:	(+)・(±)・(-) (タイター: _____ 倍)
9. その他:	

(K) 治療 なし・あり

1. 通常の慢性膵炎治療：なし・あり
 (抗コリン製剤・トリプシンインヒビター・大量消化酵素補充・H2ブロッカー・PPI)
2. 外科手術：なし・あり (術式 _____)
3. ステロイド治療：なし・あり
 ↓
 効果：なし・あり
 経口プレドニン (初期量 _____ mg/日, 投与期間 _____ 日間)
 その他のステロイド剤 (_____)
4. 胆管ドレナージ：なし・あり (内視鏡的・経皮経肝的)
5. その他：

(L) 転帰

1. 治癒
2. 軽快 (症状・検査所見・画像所見)
3. 不変
4. 増悪 (症状・検査所見・画像所見)
5. 死亡
6. その他 (具体的に)：

(M) 症例の発表 (本症例の発表の有無について記入してください)

1. 学会発表 なし・あり
 ありの場合 学会名 _____
 発表年月日 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日
2. 論文発表 なし・あり
 ありの場合 雑誌名 _____ 発表年 _____ 年
 巻 (号) _____ ページ _____ ~ _____

(N) その他 (特記事項・コメントがあれば記載してください)

表 2. 膵組織所見 (46症例)

組織所見	なし	軽度	中等度	高度
膵実質の減少	4	8	14	20
線維化	0	5	17	24
脂肪置換	42	1	2	1
炎症性細胞浸潤				
リンパ球	0	17	11	19
好中球	35	10	1	0
形質細胞	12	12	15	7
好酸球	30	12	4	0

してみられるように、リンパ球あるいは形質細胞の著明な浸潤が重要と考えられる。これまで自己免疫が病因に関与していると考えられた膵炎の本邦報告例でも、これら炎症性細胞浸潤はほぼ全例で認められており、リンパ濾胞の形成を伴う症例も多い^{3,4)}。

今回の検討でも、程度の差はあるものの、リンパ球の浸潤が全例で認められた。線維化を伴った膵実質の減少もひとつの特徴と考えられるが、炎症性細胞浸潤と線維化のバランスが病期の違いを反映している可能性もあり、今後の検討課題である。また、リンパ装置の形成は線維化巣に随伴する軽微なものが多いとされる腫瘍形成性膵炎⁵⁾との異同も問題であろう。今回の検討で注目すべき組織所見は好酸球の浸潤を認める症例が16例、35%に認められたことである。この所見の病因的意義は不明であるが、原発性胆汁性肝硬変症の障害胆管周囲にも好酸球の浸潤がみられるといわれており、両者に共通した病態を考える上で興味深い。

今回の検討は調査票の記載に従ったものであり、例えば各所見の程度については各施設の判断に委ねられている。従って、各施設で病理学的評価が異なることが予想され、特定の病理医による一括した再評価が必要である。今後の解析手順として、今回の調査で膵組織所見のある症例をご報告頂いた施設に各症例の膵組織スライドの拝借をお願いし、収集された膵組織を複数の病理医により検討する予定である。また、各病理学的所見の grade 分類を行い、病期による組織所見の特定ができればと考えている。

次に本調査研究でもうひとつの診断根拠として挙げた、ステロイド剤の奏効について考察する。一般に、ある患者を自己免疫とするためには、Mackay の診断基準が頻用される。すなわち、臓器特異的な自己抗体あるいは細胞性免疫応答の証明が重要であり、次いで高 γ グロブリン血症、他の自己免疫疾患の合併、臓器非特異的自己抗体 (抗核抗体など) の証明が自己免疫を支持する所見とされる。しかし、これらは必要条件に過ぎず、自己免疫性疾患とするための十分条件としては、少なくとも一時期はステロイド剤が有効であること、あるいは患者の抗体あるいはリンパ球を別の固体に移入して同じ病態を再現しうることが挙げられる。この診断基準の中で、ステロイド剤が有効であること以外に今回の調査研究で採用可能なものは、高 γ グロブリン血症、他の自己免疫疾患の合併、臓器非特異的自己抗体 (抗核抗体など) の証明であるが、これらはシェーグレン症候群などの自己免疫疾患を偶然に合併したアルコール性慢性膵炎でも満足しうる項目である。

自己免疫性膵炎の疾患概念が提唱され始めた臨床的意義は、ステロイド治療により胆管狭窄が改善さ

れ閉塞性黄疸が消長することにより、膵癌と治療的鑑別が可能で、不必要な膵切除術が回避されるという点にある。この臨床的特徴は膵癌だけでなく病因を異にする膵炎と比較しても十分に特異的であると考えられる。今回、ステロイド剤の治療効果のあった53例についての検討は行っていないが、今後は上記の膵組織所見のある症例とは別に検討する予定である。また、膵組織所見があり、かつステロイド剤の効果のあった26例については本症の典型例である可能性が高く、各項目の単独群と併せ臨床像の検討を予定している。

結 論

- (1) 質問表の送付により「いわゆる自己免疫性膵炎」の実体調査を行い、39施設より115症例の調査票を回収した。
- (2) 膵組織所見の得られた症例は53例であった。また、ステロイド剤の投与された症例は58例であり、このうち臨床的效果のあった症例は53例(91%)であった。膵組織所見があり、かつステロイド剤の効果のあった症例は26例であった。
- (3) 膵組織所見の得られた症例から記載の不十分な6例とステロイド投与後に膵組織の採取された1例を除外し、記載された組織学的所見を解析した。その結果、リンパ球の浸潤を伴う膵実質の減少と線維化を示す症例が多く、自己免疫性膵炎の組織学的特徴と考えられた。また、好酸球の浸潤を軽度あるいは中等度に認める症例が15例認められ、注目すべき所見と考えられた。
- (4) 各施設で病理学的評価が異なることが予想され、膵組織所見の一括した再評価が必要と考えられた。また、膵組織所見が得られた症例を含め、ステロイド剤による治療効果のあった症例の臨床像の検討が必要と考えられた。

謝 辞

本調査にあたり全国の多数の施設の諸先生方に多大なる御協力と御指導を頂き、改めて深謝致します。調査票をお送り頂いた施設は以下のとおりです。附記して感謝の意を表します。

愛知医科大学第3内科、旭川医科大学第3内科、旭川厚生病院消化器科、石川県済生会金沢病院、大分医科大学第1外科、大垣市民病院、大阪医科大学第2内科、大阪市立総合医療センター消化器内科、大津赤十字病院内科、香川県立中央病院、北九州市立八幡病院内科、九州医療センター、九州がんセンター、九州大学第3内科、京都府立医科大学第3内科、熊本大学第2外科、群馬大学第1内科、高知医科大学第1内科、高知県立中央病院消化器科、済生会福岡総合病院、佐久総合病院、社会保険仲原病院、順天堂大学代謝内分泌内科、昭和大学第2内科、生長会府中病院外科、千葉大学第1内科、東京女子医科大学消化器内科、東北大学第1外科、東北大学第3内科、富山県立中央病院内科、虎の門病院消化器科、都立駒込病院、名古屋大学第2外科、名古屋大学第2内科、新潟大学第3内科、平塚胃腸病院、平塚共済病院、弘前大学第1内科、福岡大学筑紫病院。

参 考 文 献

- 1) 土岐文武, 岩部千佳, 今泉俊秀. 膵管狭細型慢性膵炎の概念. 胆と膵 1997; 18: 411-9.

- 2) 渡辺伸一郎. 自己免疫性膵炎. 胆と膵 1996; 17: 239-44.
- 3) 西森 功, 森田雅範, 大西三朗, 渡辺伸一郎. 自己免疫性膵炎. 現代医療 1997; 29: 2153-8.
- 4) 小田高司, 神谷順一, 仁村雄次. 膵管狭細型慢性膵炎の病理. 胆と膵 1997; 18: 429-34.
- 5) 須田耕一, 茂垣雅俊, 飯塚宗俊, 松本由朗. いわゆる腫瘤形成性膵炎の病理学的検討. 膵臓 1991; 6: 441-5.

嚢胞線維症の全国調査

小川道雄

熊本大学第二外科

玉腰暁子

名古屋大学予防医学

衛藤義勝

東京慈恵会医科大学小児科

山城雄一郎

順天堂大学小児科

要旨：嚢胞線維症 (cystic fibrosis : CF) の全国調査を開始した。全国の基幹病院 (一般病床数400床以上) の小児科, 全施設 (527施設) において, 過去10年間 (1990年1月1日~1999年12月31日) に診療した患者を対象とした。現在、調査中の段階であるが、一次調査票の回収率は85%と高率であり、かなり正確な実態調査結果が得られることが期待される。

はじめに

嚢胞線維症 (cystic fibrosis : CF) は白人に高頻度に見られる常染色体劣性の遺伝性疾患である¹⁾。主として消化器と呼吸器に症状を呈し、85%の患者で肺機能不全がみられる。厚生省特定疾患難治性肺疾患研究班では平成6年までに29例のCF 確診症例を確認しているが²⁾、その後、研究班としての調査は行われてはいなかった。総患者数、年間発症者数、予後、など本邦におけるCF の実態を把握するために全国調査を施行した。

方法

患者数は日本全体で数十人程度と考えられ、患者数が少ないために抽出調査では実態の把握はできな
いと考えられる。また、小児期に発症し、また重篤な病態を呈するため、基幹病院の小児科で診療され
ることがほとんど考えられる。そこで、全国の基幹病院 (一般病床数400床以上) の小児科, 全施設 (527
施設) において、過去10年間 (1990年1月1日~1999年12月31日) に診療した患者を対象とした調査を
開始した。まず、一次調査を行い、患者数を把握し、報告があった施設へ調査個人票を送付した (二次
調査)。今回の調査用に作成した診断基準と個人調査票を表1, 2に示す。

結果

平成12年4月末日現在、一次調査票の回収率は85%と高率であり、かなり正確な実態が把握できるこ
とが期待される。

結語

嚢胞線維症の全国調査を開始した。現在、一次調査票の回収率は85%に達している。高率の回収率で