

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

下瀬川 徹

東北大学消化器病態学

早 川 哲 夫

名古屋大学病態修復内科

小 川 道 雄

熊本大学第二外科

西 森 功

高知医科大学第一内科

要旨：本邦の消化器疾患を専門に診療している867診療科に対してアンケート調査を行い，遺伝性膵炎，家族性膵炎，若年性膵炎と考えられる症例206例の調査票を集計した。今回新たに遺伝性膵炎の診断基準を作成し，再発性急性膵炎，あるいは慢性膵炎症例で，cationic trypsinogen (CT) 遺伝子の R122H 変異，あるいは N29I 変異があるか，世代に関係なく家系内に膵炎患者が2例以上存在し，膵炎患者の少なくとも1例には膵炎の既知の成因が存在せず，同胞症例のみの例では，少なくとも1例は40歳以下の発症である場合を遺伝性膵炎とした。遺伝性膵炎は56家系143症例（内調査票記載74症例），家族性膵炎は6家系12症例（内調査票記載8症例），特発性膵炎は，120家系120症例であった。CT 遺伝子変異は R122H 変異を9家系19症例に，N29I を3家系4症例に認めた。R122H 変異を認める症例は，CT 遺伝子変異を認めない遺伝性膵炎症例と比較して，有意に膵炎発症年齢が若く家系内の慢性膵炎症例数も多かった。N29I 変異を認める症例は，CT 遺伝子変異を認めない遺伝性膵炎症例と比較して膵石を形成する比率は高く，入院回数も多い傾向を示した。近年遺伝性膵炎は膵癌発症の重大な危険因子であるとの報告もあり，更に症例を集積して検討すると共に，遺伝性膵炎を嚴重に経過観察し膵癌との関連を解明する必要がある。

目 的

遺伝性膵炎は，1952年に Comfort と Steinberg が¹⁾ 同じ家系内に3世代にわたって慢性膵炎患者4例（15歳の娘とその母親41歳，および母方の52歳と57歳の2人の叔母）と，病歴から慢性膵炎が疑われた2例が存在する1家系を見出し，家系調査から，この慢性膵炎が常染色体優性遺伝によることを明らかにし，“hereditary chronic relapsing pancreatitis”として報告したのが初めてである。その後，1962年に Gross ら²⁾ は，最初の家系に新しく4家系を加え，計5家系38症例（慢性膵炎22例，慢性膵炎疑い16例）の遺伝性膵炎を報告し，遺伝性膵炎の診断基準として①同一家系内に膵炎患者が3例以上見られ，②発症年齢が若く，③アルコール過飲，胆石，外傷など膵炎の発症に関連する成因が見られないこと，④連続した世代で発症していることの4項目を満たすものとした。

1996年 Whitcomb ら³⁾ や Pandya ら⁴⁾ によって遺伝性膵炎の原因遺伝子として cationic trypsinogen (CT) 遺伝子の点突然変異が報告され，本邦の遺伝性膵炎においても CT 遺伝子変異が存在することが明らかにされた⁵⁾。しかし，CT 遺伝子変異のみを遺伝性膵炎の診断条件とすると，家系調査から遺伝性膵炎が強く疑われるにも関わらず遺伝子検索の出来ない症例や，遺伝子検索を行っても CT 遺伝子変異が認められない症例では，遺伝性膵炎と判定出来ないことになり，CT 遺伝子変異は遺伝性膵炎診断

の十分条件ではあるが必要条件とは言えない。従来から一般に用いられている Gross の遺伝性膵炎診断基準²⁾は、「同一家系内に膵炎患者が3名以上見られる」こととしているが、現在では少子化や核家族化が進んでいるし、しかも本邦では家系調査が困難であることから、この条件を満たすことがほとんど出来ず、遺伝性膵炎の新しい診断基準が求められた。

2001年10月17日京都国際会議場において Pittsburgh 大学の Whitcomb 先生に参加して頂き、遺伝性膵炎・家族性膵炎の診断基準に関する公開討論会を開催し、さらに、2002年1月10日厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班の研究報告会での討議を経て、遺伝性膵炎の診断基準を作成した。この新しい診断基準に基づき1980年から2002年までの遺伝性膵炎、家族性膵炎、特発性膵炎の疫学調査を解析した。更に遺伝性膵炎において CT 遺伝子変異型の違いによる臨床像を検討した。

対象と方法

1. 疫学調査

1985年度厚生省（当時）特定疾患難治性膵疾患調査研究班の慢性膵炎全国集計の際に対象として選ばれた584診療科と、消化器疾患専門診療科を加えた合計867診療科に対して、表1に示す診断基準に従って遺伝性膵炎、家族性膵炎、特発性膵炎の予備調査を行い、予備調査にて該当する膵疾患症例が確認された診療科に対して調査票を送付し、総数236症例の調査票を得たが、膵炎の診断が不確実な症例や未発症例、および重複症例など30症例を除外し、206症例を今回の解析対象症例とした。なお、調査期間は1980年から2001年までとした。

2. 原因遺伝子の解析

全国調査で集計された症例において、遺伝子検査に関して文書による同意が得られた症例について CT 遺伝子変異と PSTI 遺伝子変異を検索した。遺伝子解析は既報のごとく行い^{5,6)}、CT 遺伝子解析に関してはエクソン2及び3をPCRにて増幅後、直接DNAシーケンスを行った。CT 遺伝子変異に関しては変異型別に推定発症年齢、入院回数および膵石の有無を検討した。

結 果

1. 遺伝性膵炎の診断基準

1999年12月のアンケート調査開始時には、Gross ら²⁾の提唱した遺伝性膵炎の診断基準を改変して用いた（表1）。しかし、現在では少子化や核家族化が進み、同一家系内に膵炎患者が3例以上見られる家系がほとんど無いことや、高齢者での発症も見られたことから、表1の遺伝性膵炎診断基準では不適當であると考えられ、京都会議では、CT 遺伝子変異による遺伝性膵炎を考慮に入れ、表2の遺伝性膵炎診断基準京都案を決めた。

そこで、遺伝性膵炎診断基準京都案（表2）が遺伝性膵炎を診断する適当な基準であるか否かを、今回の調査において遺伝性膵炎の原因遺伝子として一般に受け入れられ、遺伝性膵炎診断の必要条件ではないが十分条件である CT 遺伝子変異³⁻⁵⁾の内、R122H 変異が確認された9家系19症例と N29I 変異が確認された3家系4症例を用いて検討した（表3）。

家系内の膵炎患者全員で「膵炎の既知の成因が存在しない」ことを診断基準に加えると、2家系5症例は CT 遺伝子変異が有るにも関わらず遺伝性膵炎から除外されることから、「膵炎患者の少なく

表 1. アンケート調査開始時の診断基準家族性・遺伝性・特発性膵炎診断基準

I. 家族性膵炎

- 1) 家族内に 2 名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。

表 2. 遺伝性膵炎診断基準京都会議案

再発性急性膵炎、あるいは慢性膵炎症例で、

1. 異なる世代に膵炎患者が 2 例以上存在する。
2. 膵炎の既知の成因が存在しない。
3. 発症年齢は規定しない。
4. カチオニックトリプシノーゲン R122H あるいは N29I 変異がある。

上記 1, 2, 3 の全てを満たすか、4 がある。

とも 1 例には膵炎の既知の成因が存在しない」とする事が適当であると考えられた。次に、「異なる世代に膵炎患者が 2 例以上存在する」ことを診断条件とすると、CT 遺伝子変異を有する 4 家系 6 症例は同胞（兄弟・姉妹）例であり、遺伝性膵炎から除外されることになった。そこで、同胞症例のみの場合でも遺伝性膵炎に加える基準を考えなければならないことになった。同胞症例では、発症年齢を規定し、少なくとも 1 例は 20 歳、あるいは 30 歳以下発症とすると、2 家系 3 症例は CT 遺伝子変異が存在するにも関わらず遺伝性膵炎と診断されないことになった。そこで、同胞症例の少なくとも 1 例は 40 歳以下の発症であることを条件とすると、CT 遺伝子変異のある症例は全て遺伝性膵炎に含まれ false negative となる症例は全くなくなった。

以上の結果に基づいて遺伝性膵炎の診断基準を、再発性急性膵炎、あるいは慢性膵炎症例で、CT 遺伝子の R122H、あるいは N29I 変異があるか、世代に関係なく家系内に膵炎患者が 2 例以上存在し、膵炎患者の少なくとも 1 例には膵炎の既知の成因が存在せず、同胞症例のみの場合には、少なくとも

表 3. カチオニックトリプシノーゲン R122H 変異が確認された 9 家系 19 症例と N29I 変異が確認された 3 家系 4 症例からの遺伝性膵炎診断基準京都案の検証

1. 膵炎の成因
 - 1) 家系内に膵炎の既知の成因が存在しない
 - (1) 10 家系 18 症例
 - (2) False negative : 2 家系 5 症例
 - 2) 少なくとも 1 例には膵炎の既知の成因が存在しない
 - (1) 12 家系 23 症例
 - (2) False negative : 0 家系 0 症例
2. 家系内の膵炎患者数
 - 1) 家系内に膵炎患者 3 例以上
 - (1) 6 家系 13 症例
 - (2) False negative : 6 家系 10 症例
 - 2) 家系内に膵炎患者 2 例以上
 - (1) 11 家系 22 症例
 - (2) False negative : 1 家系 1 症例
3. 世代
 - 1) 異なる世代
 - (1) 8 家系 17 症例
 - (2) False negative : 4 家系 6 症例
 - (a) 同胞発症 : 3 家系 5 症例
 - (b) 孤発例 : 1 家系 1 症例
4. 発症年齢
 - 1) 家系内の少なくとも 1 例の発症年齢が 20 歳以下
 - (1) 9 家系 19 症例
 - (2) False negative : 3 家系 4 症例
(同胞発症例:2 家系 3 症例)
 - 2) 家系内の少なくとも 1 例の発症年齢が 30 歳以下
 - (1) 10 家系 20 症例
 - (2) False negative : 2 家系 3 症例
(同胞発症例:2 家系 3 症例)
 - 3) 家系内の少なくとも 1 例の発症年齢が 40 歳以下
 - (1) 12 家系 23 症例
 - (2) False negative : 0 家系 0 症例

表 4. 遺伝性膵炎診断基準

再発性急性膵炎、あるいは慢性膵炎症例で、

1. 世代に関係なく家系内に膵炎患者が 2 例以上存在する。
2. 膵炎患者の少なくとも 1 例には膵炎の既知の成因が存在しない。
3. 発症年齢は規定しない。但し、同胞症例のみの場合には、少なくとも 1 例は 40 歳以下の発症である。
4. カチオニックトリプシノーゲン R122H、あるいは N29I 変異がある。

上記 1, 2, 3 の全てを満たすか、4 がある。

(4 は十分条件であるが、必要条件ではない)

表 5. 症例内訳

I. 遺伝性膵炎	56 家系	143 症例 (内調査票記載 74 症例)
II. 家族性膵炎	6 家系	12 症例 (内調査票記載 8 症例)
III. 特発性膵炎	120 家系	120 症例 (内調査票記載 120 症例)
合計	182 家系	275 症例 (内調査票記載 202 症例)

1 例は 40 歳以下の発症であることとした (表 4)。しかし、CT 遺伝子変異の検索が困難であることから、CT 遺伝子変異の検索を遺伝性膵炎診断の第一段階とするのではなく、最終段階とする図 1 の手順に従って遺伝性膵炎、家族性膵炎、特発性膵炎を診断するのが最も適当であると言える。

この方法に従って 206 症例の調査票を解析すると、遺伝性膵炎は 56 家系 143 症例 (内調査票記載 74 症例)、家族性膵炎 6 家系 12 症例 (内調査票記載 8 症例)、特発性膵炎 120 家系 120 症例、成因別膵炎 (アルコール性) 膵炎 4 例となった。

2. 年齢分布

遺伝性膵炎 56 家系 143 症例中男性 80 症例 (内調査票記載 39 症例)、女性 63 症例 (内調査票記載 35 症例) であり、男性が多かった。調査票記載のある 74 症例の確定診断時の年齢は、男性では 10 歳代、女性では 20 歳代にピークが見られた (図 2)。

家族性膵炎 6 家系 12 症例中男性 9 症例 (内調査票記載 7 症例)、女性 3 症例 (内調査票記載 1 症例) であり、男性が多かった。これは、今回の調査で、家族性膵炎と診断された全ての症例がアルコール性膵炎であったことによると考えられる。

再発性急性膵炎、あるいは慢性膵炎症例で、膵炎の成因が特定出来なかった特発性膵炎では、120 症例中男性 48 症例、女性 72 症例であり、女性が多かった。確定診断時の年齢は 10 歳代と 60 歳代にピーク

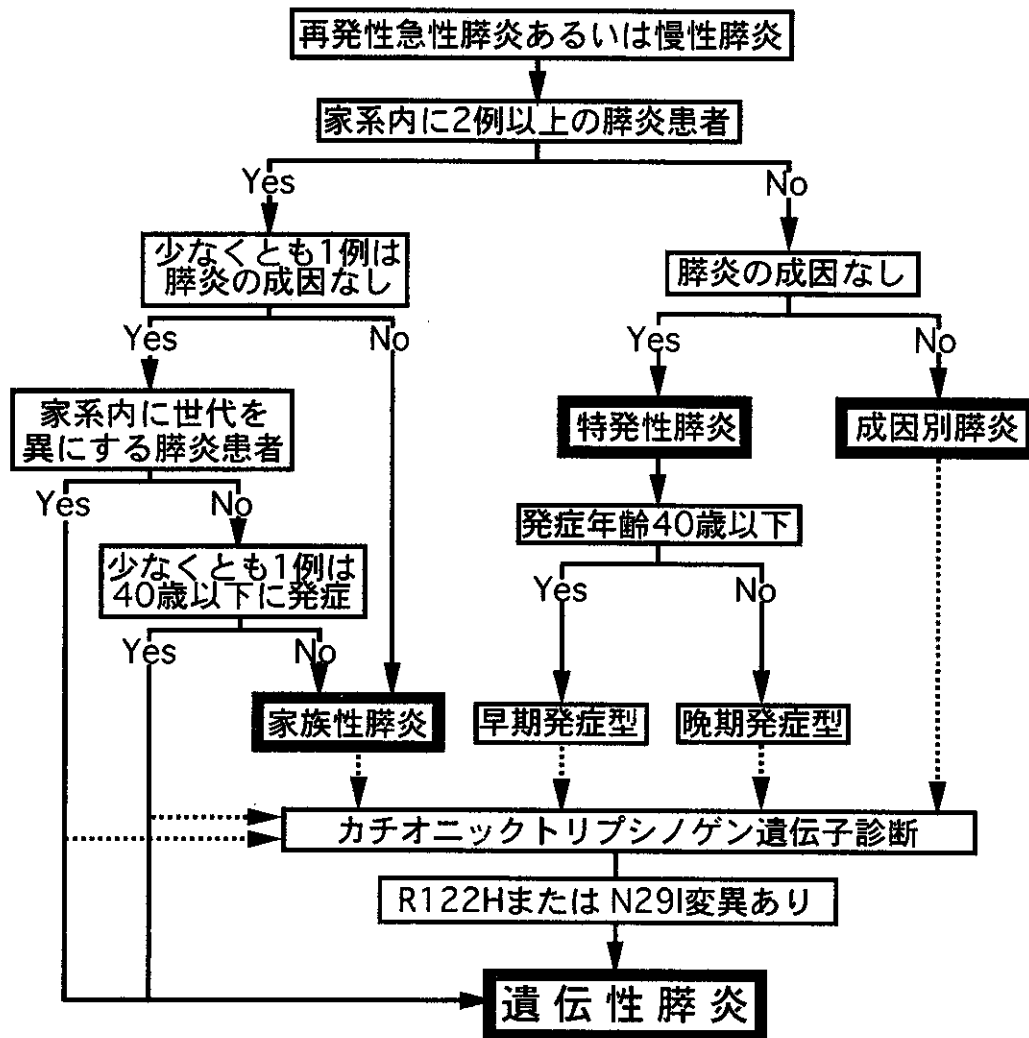


図1. 遺伝性膵炎・家族性膵炎・特発性膵炎の診断手順
破線は診断確定後もさらに行うことが望ましい検査

クが認められた (図3)。

遺伝性膵炎と特発性膵炎の発症時の年齢を比べると、遺伝性膵炎は有意に若年で発症していたし (表6)、遺伝性膵炎と特発性膵炎何れの膵炎においても男性は女性より若年で発症していた (表6)。

3. 遺伝子変異

集計された206症例中84症例においてCT遺伝子のエクソン2及び3のDNA配列の解析を行ったところ、エクソン3におけるミスセンス変異122Arg (CGC) : His (CAC) (R122H) が遺伝性膵炎の9家系19症例 (男性13, 女性6) で、また、エクソン2におけるミスセンス変異29Asn (AAC) : Ile (ATC) (N29I) が遺伝性膵炎3家系4症例 (男性1, 女性3) で認められたが、A16V⁷⁾, K23R⁸⁾, D22G⁹⁾ 変異を有する症例はなかった。

今回の診断基準で遺伝性膵炎と診断された症例の内50症例でCT遺伝子検索を行い23症例 (46%)

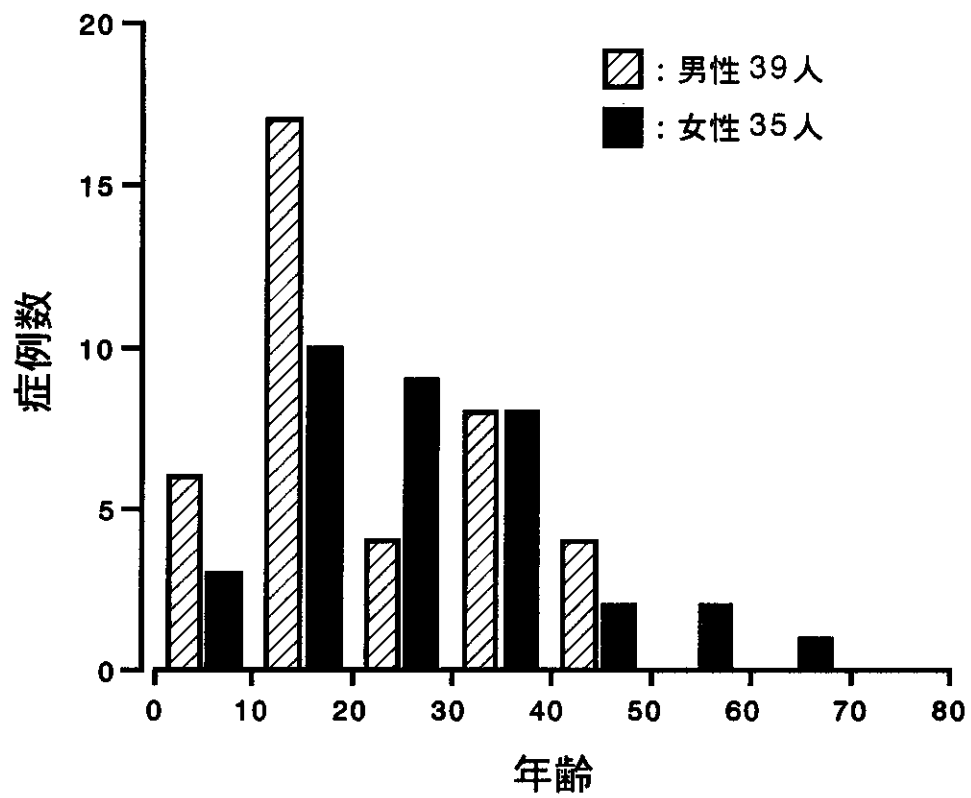


図 2. 遺伝性膵炎の推定発症時年齢分布

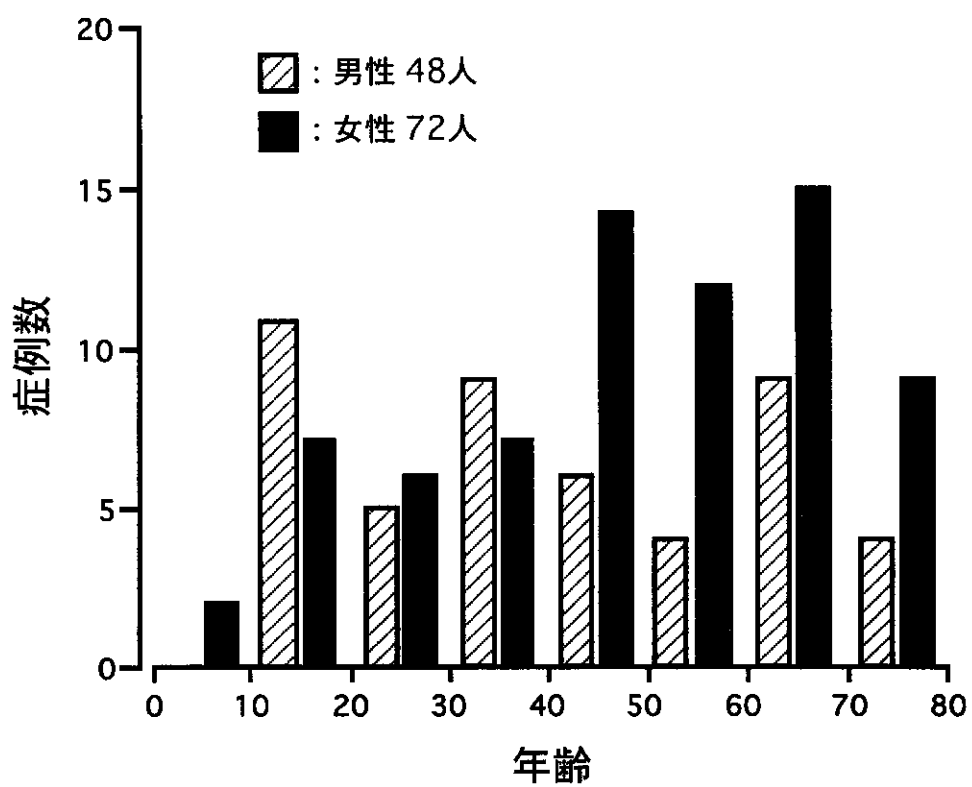


図 3. 特発性膵炎の推定発症時年齢分布

表 6. 遺伝性膵炎と特発性膵炎の発症時平均年齢

	発症時年齢
遺伝性膵炎(74)	23.9 ± 1.7
男性(39)	20.9 ± 2.0
女性(35)	27.4 ± 2.6
家族性膵炎(8)	54.8 ± 4.9
男性(7)	52.7 ± 5.1
女性(1)	69
特発性膵炎(120)	45.8 ± 1.8
男性(48)	42.3 ± 2.9
女性(72)	48.2 ± 2.3
成因別膵炎(アルコール性) (4)	54.3 ± 10.2
男性(3)	59.3 ± 12.5
女性(1)	39

平均値±標準誤差

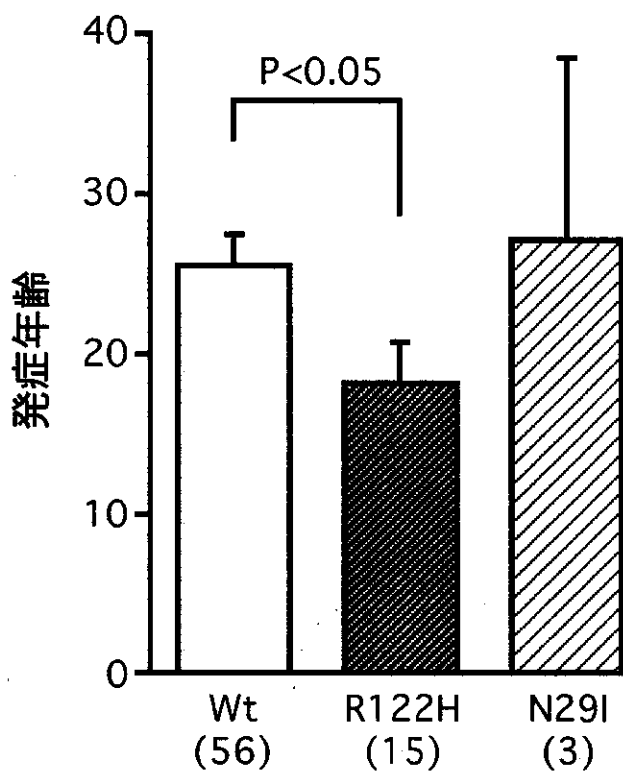


図 4. CT 遺伝子変異型と発症時年齢

() 内は症例数を示す。

Wt: CT 遺伝子変異を認めない遺伝性膵炎 (23症例) と CT 遺伝子未検出の遺伝性膵炎 (33症例)

にCT遺伝子変異を認めた。CT遺伝子変異症例では、PSTI遺伝子変異は認められなかった。

集計された206症例中66症例でPSTI遺伝子の4つ全てのエクソンの遺伝子配列を検討したところ、遺伝性膵炎の2家系4症例と特発性膵炎1症例でエクソン3のミスセンス変異34Asn (AAT):Ser (AGT) (N34S)が、また、遺伝性膵炎1家系1症例と特発性膵炎1症例にエクソン4のミスセンス変異67Arg (CGC):Cys (TGC) (R67C)が認められた。今回の診断基準で遺伝性膵炎と診断された症例の内29症例でPSTI遺伝子検索を行い3家系5症例(17.2%)でPSTI遺伝子変異を認めたが、これらの症例ではCT遺伝子変異を有する症例はなかった。

4. CT遺伝子変異と臨床像

調査票が得られた遺伝性膵炎において、R122Hを認めた症例(R122H群)、N29Iを認めた症例(N29I群)及びCT遺伝子変異を認めなかった症例(Wt群:CT未検索症例を含む)の推定発症年齢を比較すると、R122H群は最も若年で発症しており、次いでN29I群であり、Wt群は最も高齢で発症していた(図4)。

平均入院回数はN29I群で最も多く、次いでR122H群であり、Wt群は最も少なかった(図5A)。N29I群は3例全例が膵石を有していたが、R122H群の膵石を有する症例は15例中10例(66.7%)であり、Wt群では56例中16例(28.6%)のみが膵石を有していた(図5B)。

同一家系における罹患世代と罹患症例数をみると、R122H群はWt群と比較して罹患世代も同一家系内の症例数も多かった(図6A)。しかし、N29I群では、罹患世代数も罹患症例数も共にWt群より少なかった(図6B)。

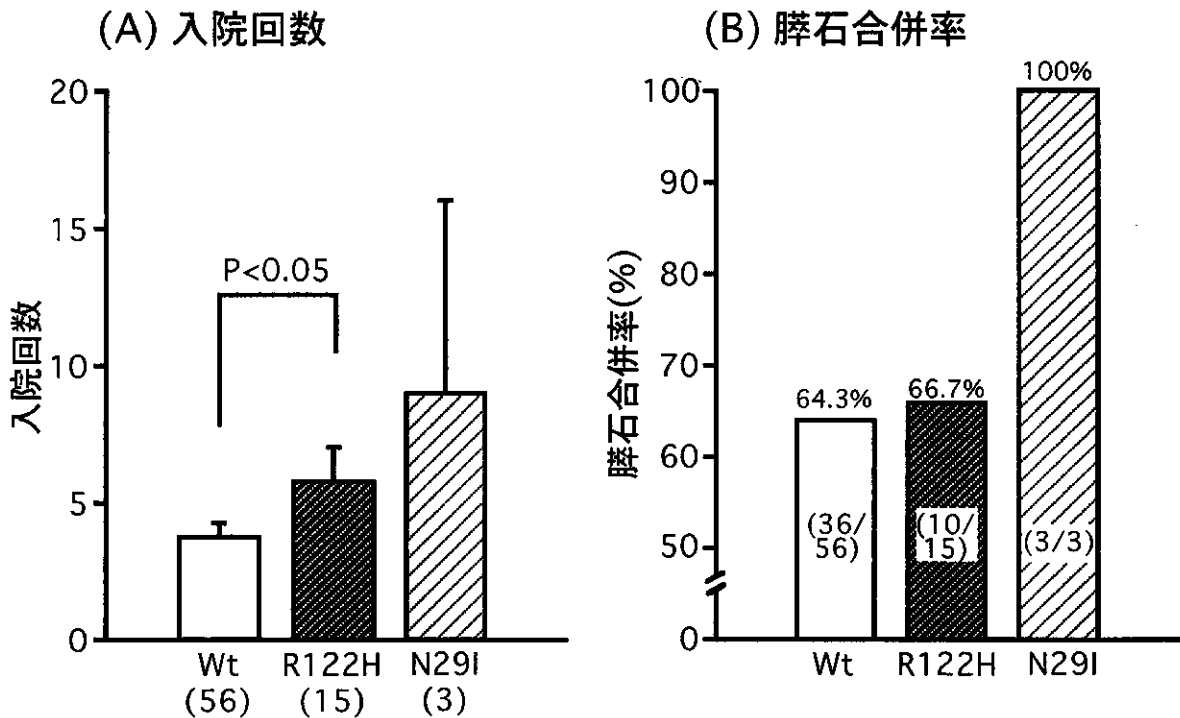


図5. CT遺伝子変異型と入院回数(A)と膵石合併率(B)

()内は症例数を示す。

Wt: CT遺伝子変異を認めない遺伝性膵炎(23症例)とCT遺伝子未検索の遺伝性膵炎(33症例)

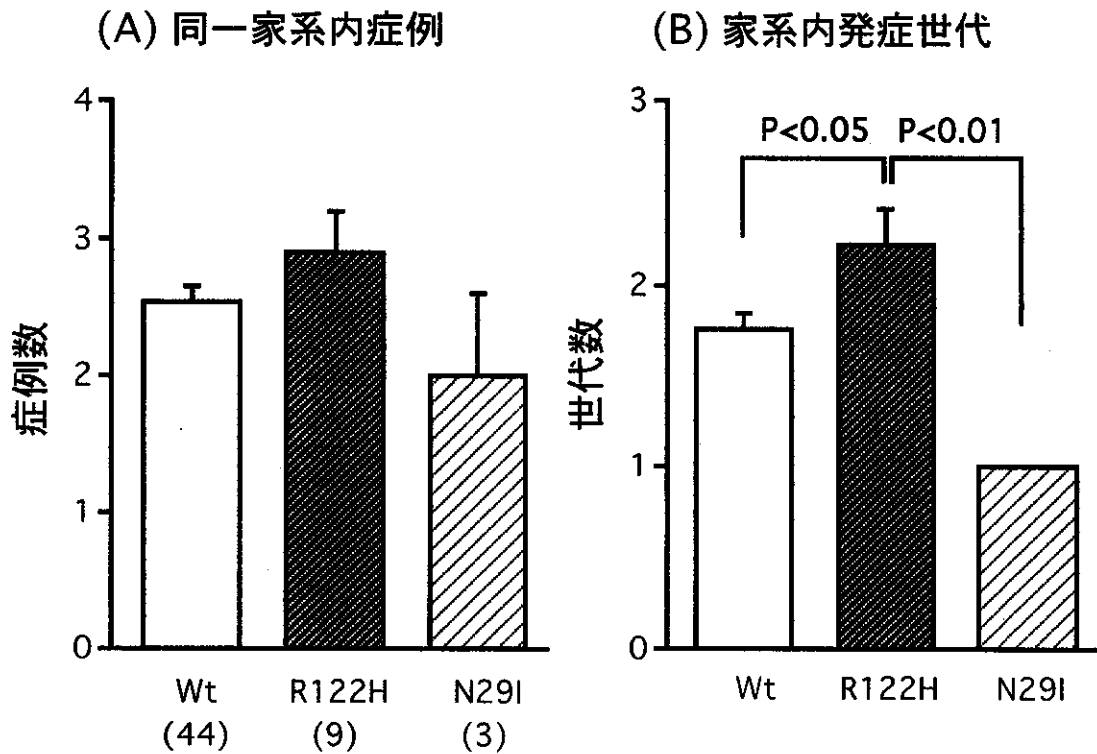


図6. CT 遺伝子変異型と同一家系内症例 (A) と家系内発症世代数 (B)

() 内は家系数を示す。

Wt: CT 遺伝子変異を認めない遺伝性膵炎群 (18家系) と遺伝子未検索の遺伝性膵炎 (26家系)

考 察

遺伝性膵炎の明確な診断基準はなく、Gross²¹⁾ が提唱した、①同一家系に3例以上膵炎症例がみられること、②発症年齢が若いこと、③アルコール過飲や胆石など膵炎発症に関する成因がみられないこと、④連続した世代で発症していることを満たす遺伝性膵炎の診断基準が一般に用いられてきた。しかし本邦においては家系調査が困難であることが多く、また出生数も減少していることから、同一家系に3例以上膵炎症例がみられることや、連続した世代で発症している条件を満たす症例は限られる。一方、Whitcombらにより遺伝性膵炎の原因遺伝子としてCT遺伝子のエクソン3の点突然変異が明らかにされたことから^{4,5)}、診断基準にCT遺伝子変異を加える必要性も生じた。そこで今回遺伝性膵炎の診断基準を作成するに至った(表4)。

新しい遺伝性膵炎の診断基準には、同一家系の症例数や罹患世代は、前述した理由からGrossの基準より少なくし、世代に関係なく2例以上の慢性膵炎症例を認めることとした。既知の膵炎の成因の有無に関しては、Grossが提唱する基準を満たす遺伝性膵炎患者の家系内や、CT遺伝子変異を有している症例においても、飲酒歴を認める慢性膵炎症例が存在し、厳密に既知の成因を認めないとするとCT遺伝子変異有する症例が除外されることになったため、同一家系内に少なくとも1例は既知の成因を認めないことを診断基準とした。しかし、この方法では、飲酒歴を有する症例も含まれるようになり、遺伝性膵炎のfalse positiveが増える可能性がある。実際今回の検討では、遺伝性膵炎56家系143症例中男性80

症例、女性63症例と男性症例が多かった。今後同胞症例のみの扱いに関して更なる検討が必要である。

発症年齢に関しても、成因不明の慢性膵炎症例が3世代5人存在する家系に59歳発症の症例が存在したり、R122H変異を有する症例の中には発症年齢が56歳の症例があったことなど、症例の集積と共に必ずしも若年発症でない遺伝性膵炎症例も存在したことから、今回の診断基準では、発症年齢は特に規定しないことにした。しかし、同胞発症例のみの場合には、少なくとも1例は40歳以下の発症であることを診断基準に加えた。

Grossが提唱した遺伝性膵炎の基準を満たす症例の多くにCT遺伝子変異を認めているが、Grossの基準を満たさない孤発例や同胞症例のみにもCT遺伝子変異を有する慢性膵炎症例が認められており、CT遺伝子変異の内R122HとN29I変異を有する慢性膵炎症例は全て遺伝性膵炎と診断することにした。しかし、A16V⁷⁾、K23R⁸⁾、D22G⁹⁾などのCT遺伝子変異やPSTI遺伝子変異⁶⁾は遺伝性膵炎との関連性が未だ明らかでないことから、これらの遺伝子変異は遺伝性膵炎の診断基準に加えなかった。実際今回のCT遺伝子検索ではA16V、K23R、D22G変異を有する症例はなかった。一方、PSTI遺伝子変異はPSTI遺伝子を検索した遺伝性膵炎32症例中N34S変異が4症例、R67C変異が1症例、計5症例(15.6%)に認められた。しかし、特発性膵炎にもN34S変異とR67C変異が各1症例認められたし、遺伝性膵炎におけるPSTI遺伝子変異出現率はCT遺伝子変異出現率(46%)の1/3であることから、遺伝性膵炎におけるPSTI遺伝子変異の意義は低いと考えられる。

遺伝性膵炎の今回の診断基準に従うと、前々回(平成11年度)および前回(平成12年度)には家族性膵炎と診断されていた症例も遺伝性膵炎と診断されるようになり、遺伝性膵炎症例は56家系143症例(内調査票記載74症例)と増加し、家族性膵炎症例は6家系12症例(内調査票記載8症例)と減少した。また、特発性膵炎症例も増加し120症例になった(表5)。

膵炎発症時の平均年齢は、家族性・特発性膵炎症例に比べ遺伝性膵炎症例で有意に若年であり(表6)、遺伝性膵炎の発症には環境因子よりも遺伝的因子が強く関与していることを示唆していると考えられる。遺伝性膵炎は10歳代に最も多く発症しているが、50歳・60歳代に発症している症例もあり、遺伝性膵炎と言えども、その発症には遺伝的素因だけではなく、環境因子も関与していると考えられる。さらに、男性症例の方が女性症例よりやや多く、しかも若年で発症していることから、遺伝性膵炎の発症には性差(ホルモン)や環境因子(飲酒の機会など)も関与している可能性がある。

遺伝性膵炎には性差が無いとする従来の報告¹⁰⁾と異なり、今回の結果で男性症例が多かったのは、遺伝性膵炎診断基準で、家系内の膵炎患者全員ではなく、家系内の膵炎患者の少なくとも1例に膵炎の既知の成因が存在しないとした事で、アルコール性膵炎患者の存在する家系も含まれてきたことによると考えられる。

CT遺伝子変異の検索が進むにつれ、新たなCT遺伝子変異も発見されており¹¹⁾、また一方ではGrossの遺伝性膵炎診断基準²⁾を満たす症例においてもCT遺伝子変異を認めない症例が存在する事や、さらには、CT遺伝子変異があるにも関わらず20%の症例は膵炎を発症しないことから³⁾、今後他の原因遺伝子の検索が望まれる。

特発性膵炎症例では10歳代と60歳代の2つのピークが見られた。この結果は、20歳以下で発症している特発性膵炎の中には遺伝的因子が膵炎発症に強く関与していることを示唆していると思われるが、遺伝子検索はほとんど行われていないことから、今後CT遺伝を始めた原因遺伝子の検索が望まれる。

R122H変異は若年発症で、N29I変異は成人発症であると報告されているが⁸⁾、今回の検討でもR122H群は、N29I群より若年で発症してはいるものの、N29I群の症例数がR122H群の1/5の4症例

と少なく有意差は認められなかった。遺伝性膵炎の中では、Wt群に比べR122H群とN29I群は若年で発症していることから、CT遺伝子変異は膵炎の発症を早めると考えられる。

慢性膵炎の重症度の指標として入院回数と膵石合併率を検討したところ、N29I群の平均入院回数が最も多く、膵石合併率も高く、次いでR122H群、Wt群の順であったことから、CT遺伝子変異、特にN29I変異は重症の慢性膵炎を発症し、膵石形成に関与していると考えられた。しかし、従来の検討ではR122H群の方がN29I群より重症例が多いと報告されており¹³⁾、今回の結果と逆であった。今回の集計でN29I変異が認められたのはわずか4症例であり、更に症例を集積して検討する必要がある。

遺伝形式を評価する目的で、同一家系内での慢性膵炎の症例数、慢性膵炎を発症した世代数を見ると、R122H群では症例数、世代数共に多く、常染色体優性遺伝形式確認されたが、N29I群は、孤発例と同胞例のみであり、今回の検討結果からは遺伝形式を推測出来なかった。

近年遺伝性膵炎において喫煙は膵癌発症の重大な危険因子であると報告されている¹⁴⁾。今回集計し得た遺伝性膵炎症例において喫煙歴を有する症例は6症例認められたが、現在の所膵癌の合併はない。遺伝性膵炎自体が膵癌発生の危険因子であるとの報告もあり¹⁴⁾、今後遺伝性膵炎を嚴重に経過観察し、膵癌の早期発見に努める必要がある。

結 語

1. 再発性急性膵炎、あるいは慢性膵炎症例で、CT遺伝子のR122H、あるいはN29I変異があるか、世代に関係なく家系内に膵炎患者が2例以上存在し、膵炎患者の少なくとも1例には膵炎の既知の成因が存在せず、同胞症例のみの場合には、少なくとも1例は40歳以下の発症である場合を遺伝性膵炎とする診断基準を作成した。
2. 二次調査にて集計し得た202例を今回の診断基準にて分類したところ、遺伝性膵炎は56家系74症例、家族性膵炎は6家系8症例、特発性膵炎は、120症例であった。
3. CT遺伝子変異はR122Hを9家系19人、N29Iを3家系4人に認めた。CT遺伝子変異を認める症例は、CT遺伝子変異のない症例と比較して、膵炎発症年齢が若く、家系内における慢性膵炎症例数も多く、膵石合併率は高く、入院回数も多い傾向を示した。

参 考 文 献

- 1) Comfort NW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21: 54-63.
- 2) Gross JB, Gambill EE, Ulrich JA. Hereditary pancreatitis. Description of a fifth kindred and summary of clinical features. *Am J Med* 1962; 33: 358-64.
- 3) Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-5.
- 4) Pandya A, Blantin SH, Landa B, Javaheri R, Melvin E, Nance WE, Markello T. 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.
- 5) Nishimori I, Kamakura M, Fujikawa-Adachi K, Morita M, Onishi S, Yokoyama K, Makino I, Ishida H, Yamamoto M, Watanabe S, Ogawa M. Mutations in exons 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with hereditary pancreatitis. *Gut* 1999; 44: 259-63.

- 6) Kuwata K, Hirota M, Sugita H, Kai M, Hayashi N, Nakamyra M, Matsuura T, Adachi N, Nishimori I, Ogawa M. Genetic mutations in exons 3 and 4 of the pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with pancreatitis. *J Gastroenterol* 2001 ; 36 : 612-8.
- 7) Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 7-10.
- 8) Ferec C, Ragueneas O, Salomon R, Roche C, Bernard JP, Guillot M, Quere I, Faure C, Mercier B, Audrezet MP, Guillausseau PJ, Dupont C, Munnich A, Bignon JD, Le Bodic L. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med Genet* 1999 ; 36 : 228-32.
- 9) Teich N, Ockenga J, Hoffmeister A, Manns M, Mossner J, Keim V. Chronic pancreatitis associated with an activation peptide mutation that facilitates trypsin activation. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 461-5.
- 10) Perrault J. Hereditary pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000 ; 84 : 519-29.
- 11) Pfützner R, Myers E, Applebaum-Shapiro S, Finch R, Ellis I, Neoptolemos J, Kant A, Whitcomb DC. Novel cationic trypsinogen (PRSS 1) N29T and R122C mutations cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Gut* 2002 ; 50 : 271-2.
- 12) Gorry MC, Ghabbaizedeh D, Furey W, Gates LK Jr, Preston RA, Aston CE, Zhang Y, Ulrich C, Ehrlich GD, Whitcomb DC. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 1063-8.
- 13) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA* 2001 ; 286 : 169-70.
- 14) Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997 ; 89 : 442-6.

いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査 －膵癌およびアルコール性慢性膵炎との対比－

西 森 功

高知医科大学第一内科

小 川 道 雄

熊本大学第二外科

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

要旨：質問票形式により「いわゆる自己免疫性膵炎」の実態調査を行い、44施設より134症例の調査票を回収した。このうち病理組織学的に自己免疫性膵炎と診断した31症例の臨床像について、膵癌およびアルコール性慢性膵炎と比較検討した。その結果、(1)血液検査： γ -グロブリン値2 g/dL以上、IgG値1,800mg/dL以上、(2)腹部CT／エコー検査：び慢性膵腫大（主膵管の拡張なし）、(3)ERCP：主膵管の狭窄（狭細）と膵部総胆管の狭窄、以上の3項目が膵癌およびアルコール性慢性膵炎の両者に対し有意差があり、自己免疫性膵炎の診断に重要と考えられた。

目 的

近年、膵腫大と膵管狭細像を示し、ステロイド剤の奏効する膵炎症例に対し、自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis）の可能性が指摘されている¹⁻³⁾。しかし、本症の疾患概念は確立されておらず、腫瘤形成性慢性膵炎、膵癌、後腹膜線維症との鑑別が問題となっている⁴⁻⁹⁾。本調査では「いわゆる自己免疫性膵炎」症例の臨床像を解析し、膵癌およびアルコール性慢性膵炎との比較検討により、本症の診断に重要な臨床項目を明らかにする。

調査研究方法

昨年度に引き続き質問票形式による調査を行った（調査票の内容は平成11年度の報告書¹⁰⁾を参照）。その結果、現在まで44施設より134症例の調査票が回収された。このうち膵組織の得られた症例は63症例あり、各施設に膵組織スライドの送付をお願いした。組織スライドをお送り頂いた34症例のうち、31症例において自己免疫性膵炎と考えられる病理学的所見が確認され、今回の検討に用いた（病理学的所見について平成12年度の報告書「いわゆる自己免疫性膵炎の臨床病理学的検討」に掲載¹¹⁾）。本年度は自己免疫性膵炎の診断に際し重要な臨床項目を明らかにするため、膵癌およびアルコール性慢性膵炎について自己免疫性膵炎と同じ調査を行った。調査票の回収された膵癌およびアルコール性慢性膵炎症例は各々31症例で、各臨床項目について自己免疫性膵炎との比較検討を行った。

結果と考察

(1) 発症年齢, 性差, 症例背景 (図1, 2)

図1に今回の検討に用いた自己免疫性膵炎症例の発症年齢分布と性差を示す。男性23例, 女性8例(男女比, 2.88)と男性に多く認められた。調査時年齢および発症年齢とも60歳代をピークに50-80歳で全体の約9割を占めていた。自己免疫性膵炎の性別と好発年齢は膵癌のそれとほぼ同じであり¹²⁾, 両者を鑑別すべき症例の多いことが予想された。

発症年齢, 性差, 飲酒歴, 喫煙歴について対照疾患との比較を図2に示す。発症年齢を50歳以上とした場合, 自己免疫性膵炎では31症例中29例(93.5%)が該当した。膵癌(27/31, 87%)との有意差はなかったが, アルコール性慢性膵炎(16/31, 52%)との間で有意差がみられた($p < 0.001$)。一方, 男性の割合は対照疾患との間で有意差はみられなかった。飲酒歴のあった症例はアルコール性慢性膵炎では当然100%であったが, 膵癌でも31症例中18例(58%)に飲酒歴があり, 両対照疾患とも自己免疫性膵炎(6/31, 19%)に対し有意差があった(各々 $p < 0.001$, $p < 0.005$)。また, 自己免疫性膵炎に対しアルコール性慢性膵炎では喫煙歴が有意に高かった($p < 0.05$)。

症例数 (人)

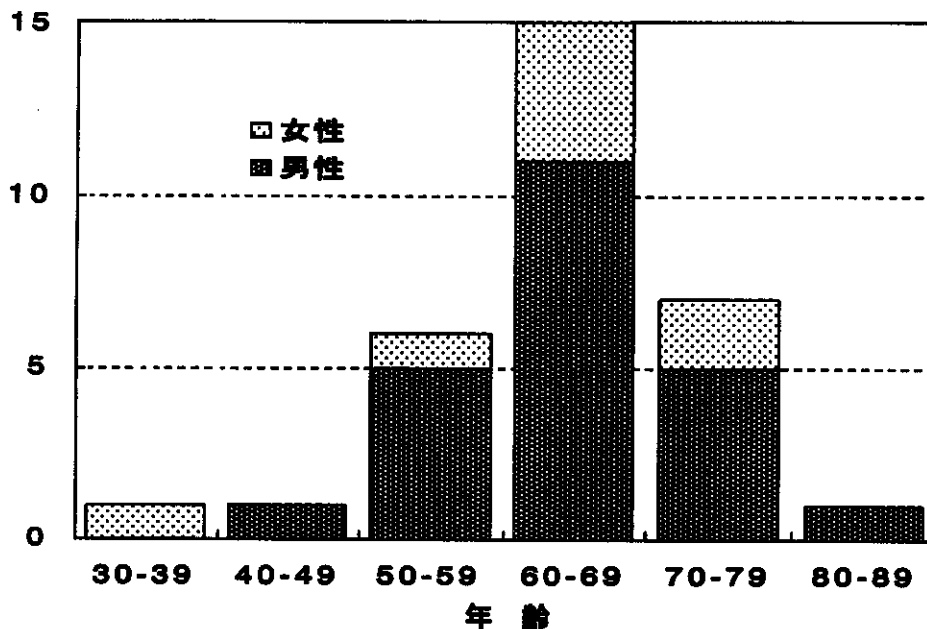


図1. 発症年齢

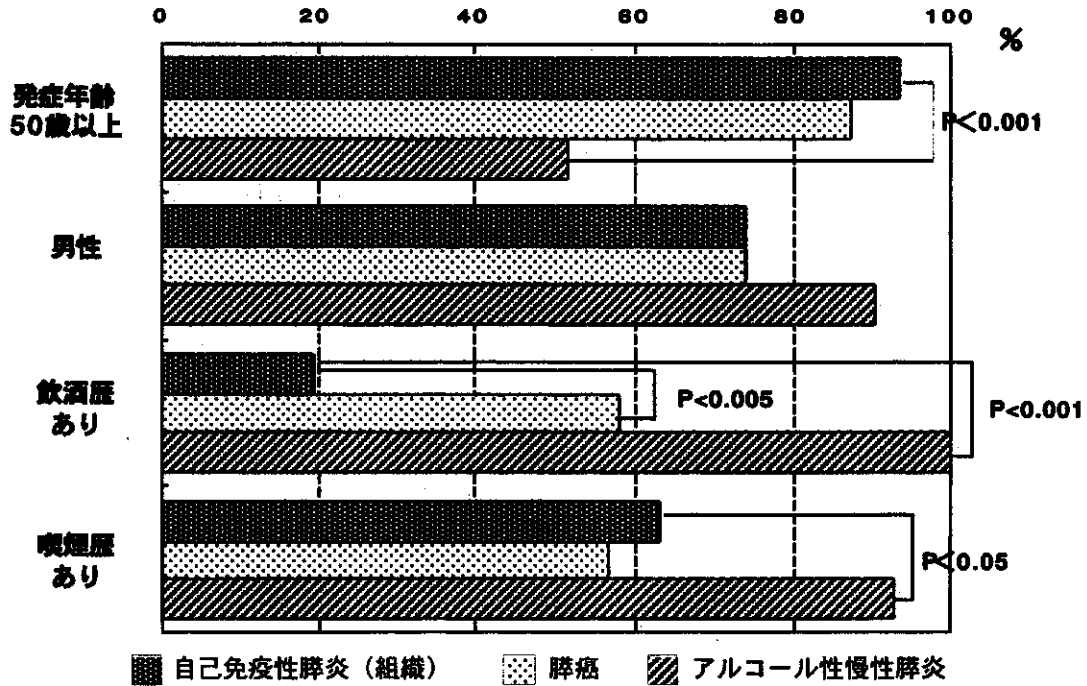


図 2. 症例背景

(2) 合併症 (表 1)

自己免疫性膵炎ではシェーグレン症候群および原発性硬化性胆管炎の合併が各々 3 例 (9.7%), 特発性血小板減少症が 1 例 (3.2%) にみられた。膵癌およびアルコール性慢性膵炎ではこれらの合併症は認められず, 有意差はないもののシェーグレン症候群と原発性硬化性胆管炎の合併は自己免疫性膵炎の特徴のひとつと考えられた。

表 1. 合併症

	自己免疫性膵炎 (n=31)	膵癌 (n=31)	アルコール性慢性膵炎 (n=31)
シェーグレン症候群	3 (9.7%)	0	0
原発性硬化性胆管炎	3 (9.7%)	0	0
特発性血小板減少症	1 (3.2%)	0	0

(3) 自覚症状 (図 3)

アルコール性慢性膵炎に対し自己免疫性膵炎では黄疸を示す症例が有意に多かったが (p<0.05), 逆に上腹部痛および上腹部圧痛の頻度は有意に少なかった (各々 p<0.001, p<0.002)。一方, 自己免疫性膵炎と膵癌との間で有意差のある自覚症状はなかった。

(4) 一般血液検査 (図 4, 5)

末梢血球数において自己免疫性膵炎と対照疾患の間で有意差のある項目はなかった (基準値は平成12年度の報告書¹³⁾ に掲載) (図 4)。また, 生化学スクリーニング検査で有意差の見られた項目はアル

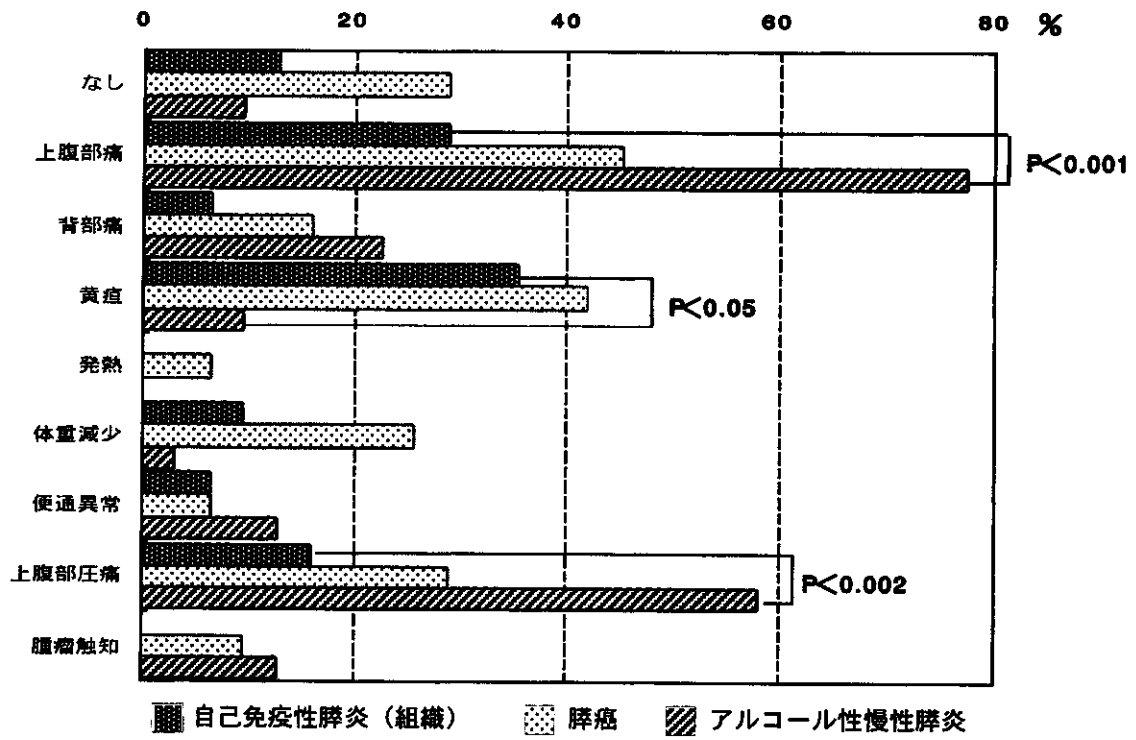


図 3. 自他覚症状

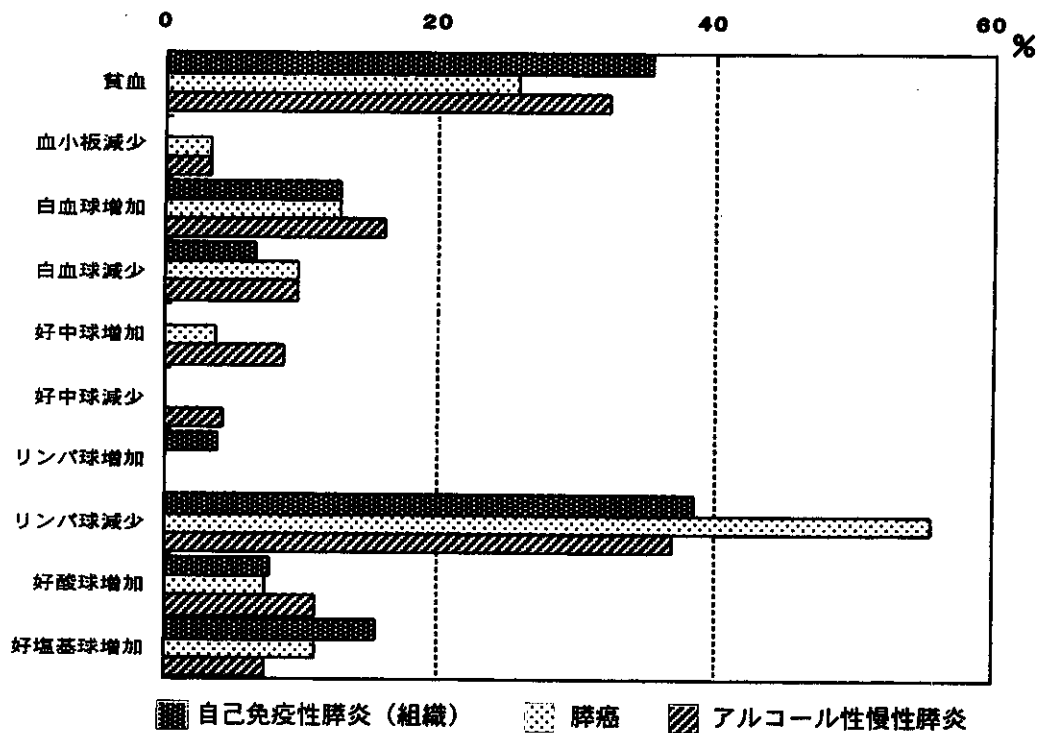


図 4. 末梢血球数

アルコール性慢性膵炎に対する GPT 値のみであり (図 5), 一般血液検査に自己免疫性膵炎の明らかな特徴はみられなかった。

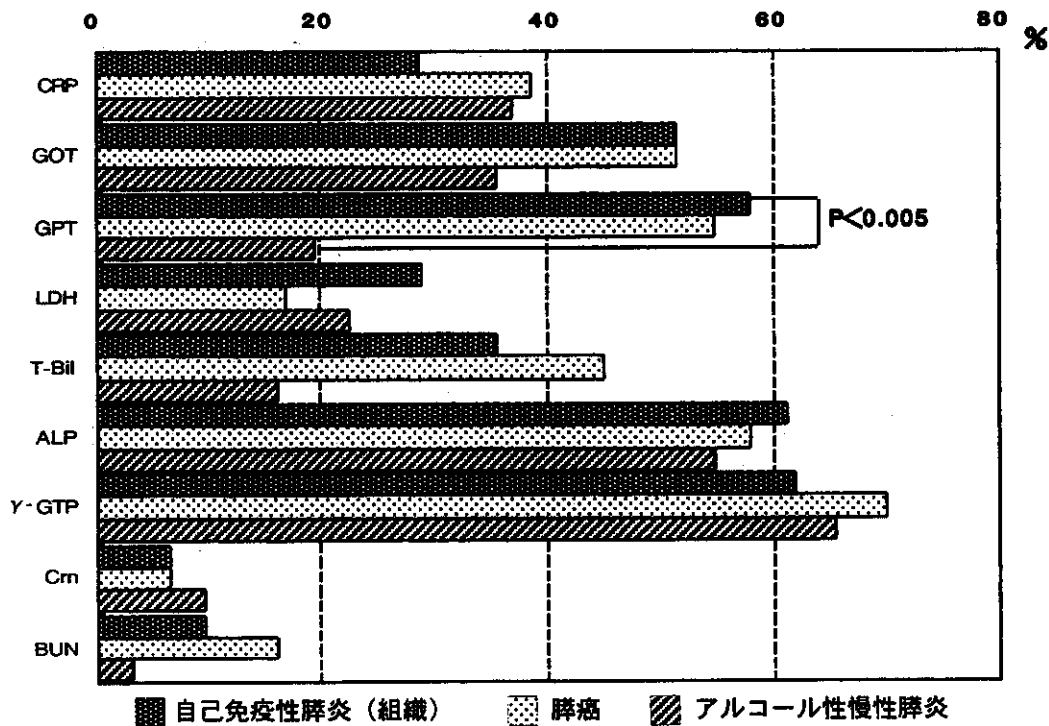


図 5. 生化学スクリーニング検査

(5) 免疫血清学的検査 (図 6, 7)

自己免疫性膵炎では対照疾患に対し γ -グロブリン値の有意な上昇 (2 g/dL 以上) がみられた ($p < 0.002$) (図 6)。また, Ig サブクラスの中では IgG が有意に上昇しており ($1,800 \text{ mg/dL}$ 以上) ($p < 0.001$), 血中 γ -グロブリン / IgG 値は自己免疫性膵炎の診断に有用と考えられた。IgM, IgA, 補体値には自己免疫性膵炎と対照疾患の間で有意差はなかった。一方, 1+ 以上 (80 倍以上) 陽性の抗核抗体は自己免疫性膵炎 21 例中 4 例 (19%) のみで, 対照疾患との間に有意差はなかった (図 7)。抗核抗体 ± (40 倍) の症例を含めた場合, 自己免疫性膵炎と膵癌との間で有意差がみられたが ($p < 0.01$), アルコール性慢性膵炎では 14 例中 3 例が抗核抗体 ± 以上を示したため, 自己免疫性膵炎との間で有意差は認められなかった。その他の自己抗体 (RA テスト, LE テスト, SS-A 抗体, SS-B 抗体, 抗ミトコンドリア抗体) に自己免疫性膵炎と対照疾患との間で有意差はなかった。

(6) 血中膵酵素, 膵内外分泌機能 (図 8, 9)

血中膵酵素レベルは高値を示す症例, 低値を示す症例とも自己免疫性膵炎と対照疾患との間で有意差は認められなかった (図 8)。また, BT-PABA 排出試験, 糖尿病の有無, 経口糖負荷試験 (75 g-OGTT) などの膵機能検査にも有意差はみられず (図 9), 現在あるいは過去の膵障害の程度において自己免疫性膵炎の特徴はないものと考えられた。

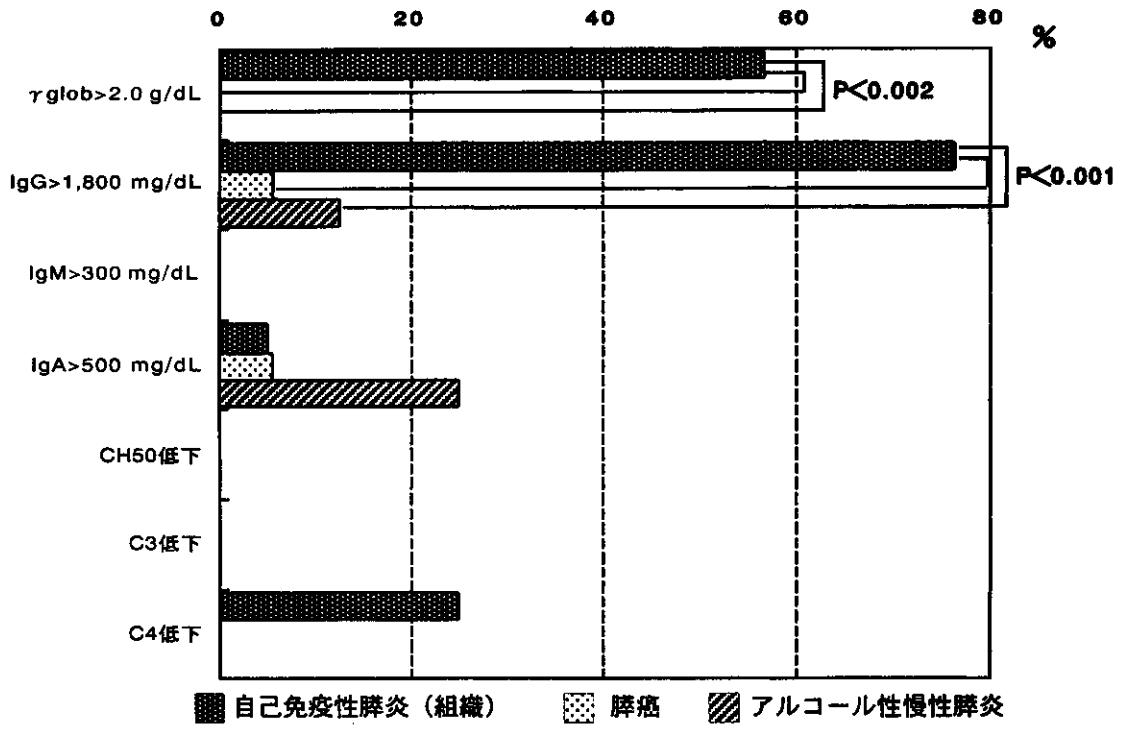


図 6. 免疫血清学的検査

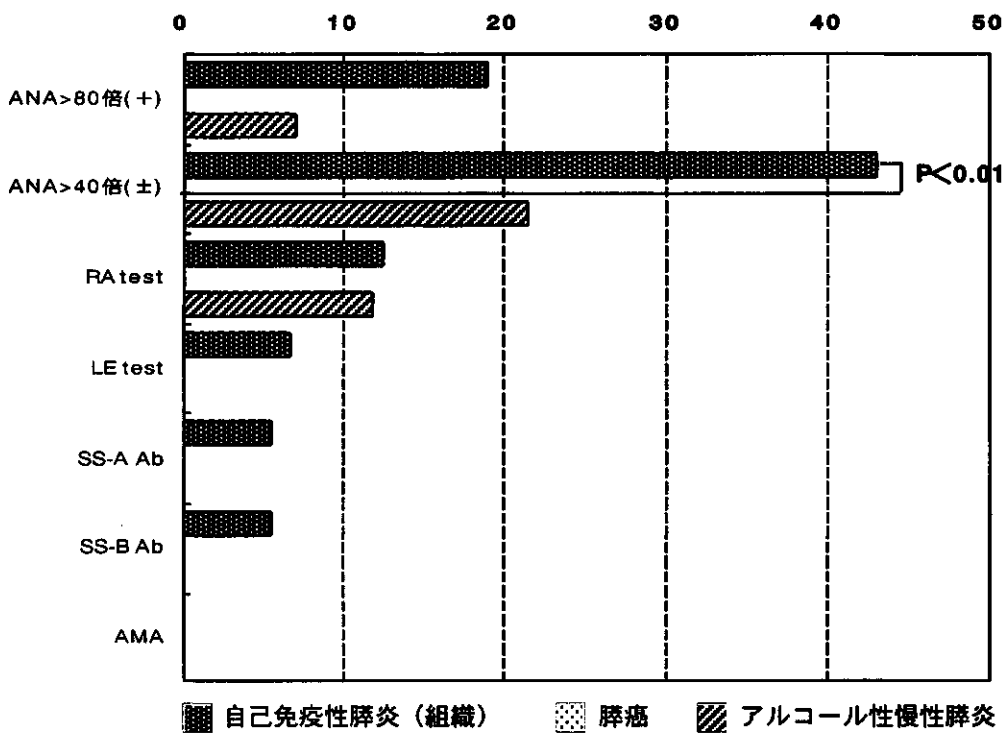


図 7. 自己抗体

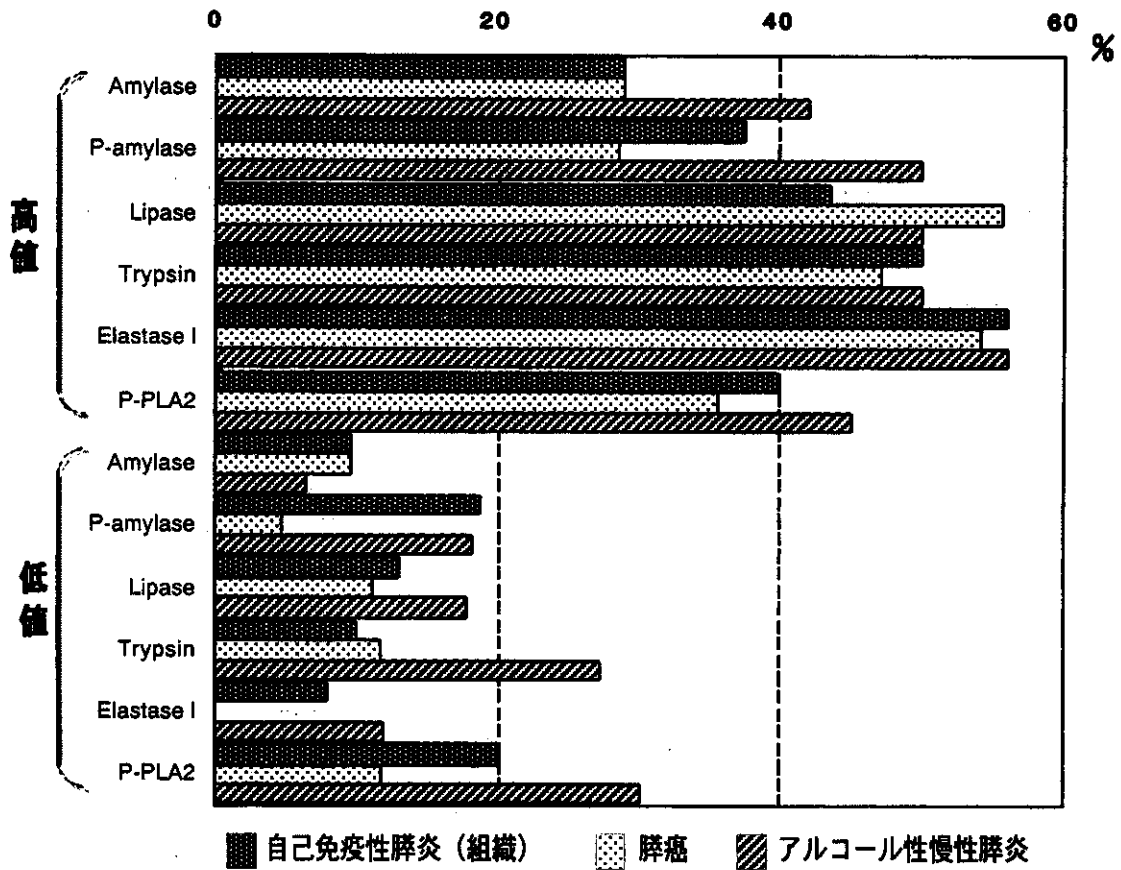


図 8. 血中膵酵素

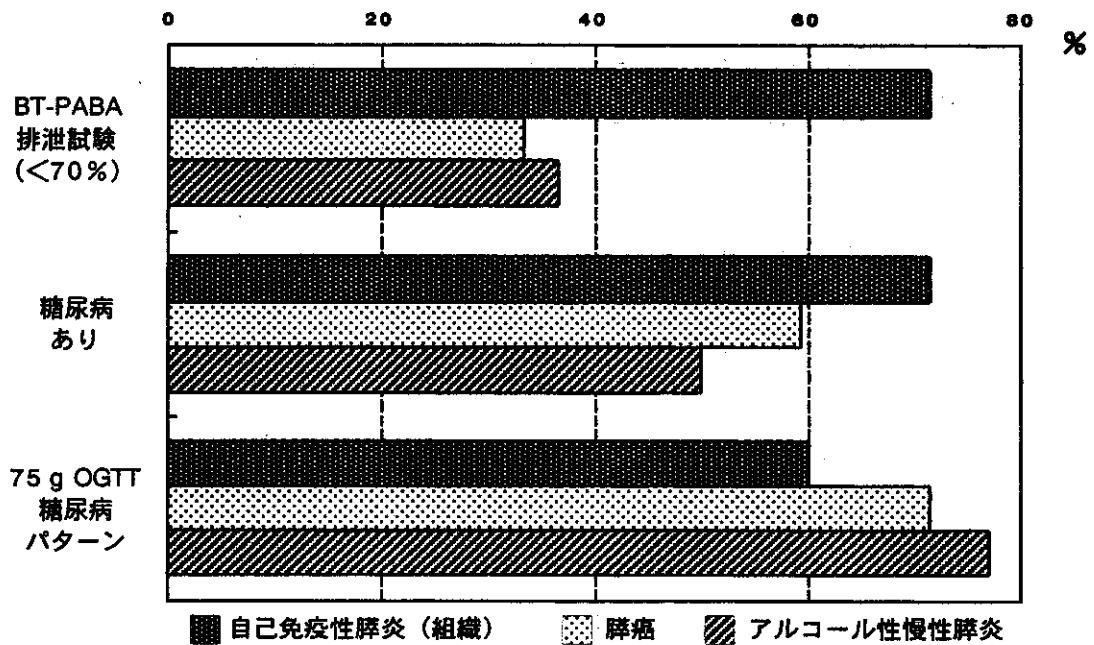


図 9. 膵内外分泌機能