

厚生労働科学研究研究費補助金  
特定疾患対策研究事業

# 難治性腭疾患に関する調査研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

平成15 (2003) 年3月

主任研究者 大 槻 眞

## 序 文

佐藤寿雄初代班長、竹内 正第2代班長、斎藤洋一第3代班長、松野正紀第4代班長、小川道雄第5代班長のあとを受け、今回第6代目の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」の主任研究者を仰せつかり、新たに研究班の構成を行いました。平成14年度研究報告書をここに刊行することができました。関係各位の絶大なご協力に対して心からお礼申し上げます。

本研究班では、難治性膵疾患として、重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症の三疾患を対象として、患者数の推計、予後・転帰、病態・原因の解明、診断、治療ガイドラインに関する共同研究プロジェクトを行うと共に、各班員による急性膵炎における膵障害進展機構と遠隔臓器障害機構の解析、慢性膵炎における線維化機序の解明と治療に関する臨床、あるいは実験研究を行いました。特に、「急性膵炎の診療ガイドライン」は本研究班と日本腹部救急医学会・日本膵臓学会が合同で頻回に検討会を開催して作成を進めました。「慢性膵炎の早期像」と「慢性膵炎診断における EUS の有用性の検討」に関しても、班会議以外に小グループでの検討会を開催しました。このような多施設の協力による地道な活動が、将来、必ず難治性膵疾患の克服につながると確信しております。

今年が、本研究班の主任研究者を仰せつかった初年度であり、十分満足できるだけの成果を挙げる事が出来ませんでした。多くの研究が開始され、平成15年度には、それらの成果を報告出来ると考えております。

分担研究者、研究協力者をはじめ、調査活動にご協力頂きました全国各施設の諸先生、始終ご助言とご理解を頂いた厚生労働省健康局疾病対策課の技官、事務官の方々に深く感謝いたします。

平成15年 3月15日

大槻 眞

# 目 次

## 班員構成

難治性膵疾患に関する調査研究班 .....	3
-----------------------	---

## 総括研究報告

難治性膵疾患に関する調査研究 .....	7
主任研究者 大槻 眞	

## 分担研究報告

### I. 重症急性膵炎

#### 1) 共同研究プロジェクト

(1) 腹痛患者における急性膵炎の頻度 .....	21
産業医科大学第三内科 大槻 眞	
(2) 特定疾患治療研究事業－重症急性膵炎医療受給申請状況と問題点－ .....	26
産業医科大学第三内科 大槻 眞	
(3) 急性膵炎重症化の実態 .....	32
産業医科大学第三内科 大槻 眞	
(4) 急性膵炎重症化の背景因子の解明と重症化の予知と予防・治療法の研究 .....	41
東北大学大学院消化器病態学 下瀬川徹	
(5) 急性膵炎の診断と治療指針の作成 .....	45
東北大学大学院消化器外科学 松野正紀	
(6) 重症急性膵炎の長期予後調査 .....	46
神戸大学大学院医学系研究科消化器外科学 黒田嘉和	

#### 2) 各個研究プロジェクト

(1) 膵疾患臨床疫学研究の方法 .....	51
名古屋大学大学院医学研究科予防医学医学推計・判断学 玉腰暁子	
(2) 急性膵炎症例・退院後の長期予後の検討－膵炎再発例、慢性化症例を中心に－ .....	54
大垣市民病院消化器科 桐山勢生、谷川 誠、熊田 卓	
(3) 急性膵炎における血清PAP測定の臨床的意義 .....	59
金沢大学がん研究所腫瘍内科 澤武紀雄、元雄良治 石川県済生会金沢病院消化器内科 若林時夫	
(4) 重症急性膵炎に対する持続動注療法の解剖学的検討：特に横走る膵の動脈について .....	62
山形大学医学部第一外科 木村 理、神賀正博、平井一郎	

(5) 実験的急性膵炎モデルにおける substance P の役割 .....	64
弘前大学医学部保健学科	
中村光男	
弘前大学医学部第三内科	
松橋有紀、丹藤雄介、柳町 幸、田中 光	
(6) 急性膵炎重症化における腹腔内マクロファージの役割 .....	66
東北大学大学院消化器外科学	
松野正紀、武田和憲、三上幸夫、松田和久、砂村眞琴、江川新一	
(7) 急性膵炎における腸粘膜上皮の変化について .....	70
神戸大学大学院医学系研究科消化器外科学	
黒田嘉和、竹山宜典、新関 亮、安田武生、上田 隆	
(8) Macrophage migration inhibitory factor (MIF) をターゲットとした .....	73
膵炎治療の基礎的検討	
東北大学大学院消化器病態学	
下瀬川徹、正宗 淳、境 吉孝	
(9) 急性壊死性膵炎モデルにおける好中球オプソニンレセプターの発現に対する .....	77
G-CSF投与の効果	
杏林大学医学部第一外科	
杉山政則、脱 紅芳、阿部展次、中島正暢、跡見 裕	

## II. 慢性膵炎

### 1) 共同研究プロジェクト

(1) アルコール性膵炎の実態調査と原因遺伝子の解析 .....	83
国立療養所久里浜病院	
丸山勝也	
(2) 慢性膵炎におけるステント・ESWL 治療の適応と長期 outcome 調査 .....	110
千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科	
税所宏光	
(3) 慢性膵炎の早期像 .....	113
大原総合病院附属大原医療センター	
小泉 勝	
産業医科大学第三内科	
大槻 眞	
千葉大学大学院腫瘍内科	
税所宏光	
名古屋大学大学院病態修復内科	
成瀬 達	
熊本大学医学部第二外科	
広田昌彦	
自治医科大学消化器一般外科	
永井秀雄	
金沢大学がん研究所腫瘍内科	
澤武紀雄	
札幌厚生病院	
須賀俊博	
弘前大学医学部保健学科	
中村光男	

京都府立医科大学第三内科  
片岡慶正  
東京都立駒込病院内科  
神澤輝実  
名古屋市立大学大学院臨床機能内科学  
大原弘隆  
大垣市民病院消化器科  
桐山勢生  
順天堂大学医学部病理学第一  
須田耕一  
名城病院  
早川哲夫

(4) 慢性膵炎におけるEUSの有用性の検討 ..... 116

大原総合病院附属大原医療センター  
小泉 勝  
産業医科大学第三内科  
大槻 眞  
千葉大学大学院腫瘍内科  
税所宏光  
熊本大学医学部第二外科  
広田昌彦  
金沢大学がん研究所腫瘍内科  
澤武紀雄  
札幌厚生病院  
須賀俊博  
京都府立医科大学第三内科  
片岡慶正  
東京都立駒込病院内科  
神澤輝実  
名古屋市立大学大学院臨床機能内科学  
大原弘隆  
大垣市民病院消化器科  
桐山勢生  
順天堂大学医学部病理学第一  
須田耕一

(5) 遺伝子異常に起因する膵炎の診断体系 ..... 119

熊本大学医学部第二外科  
広田 昌彦

2) 各個研究プロジェクト

(1) 膵石症治療後の中・長期予後に関する研究 ..... 125

千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科  
税所宏光、石原 武、山口武人

(2) 慢性閉塞性膵炎における TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2, TGF $\beta$ RI, TGF $\beta$ RII, ..... 129 およびPDGFの発現 順天堂大学医学部病理学第一 須田耕一、福村由紀、熊坂利夫、三谷恵子、細川義則、阿部 寛、 和泉元喜、柿沼千早	
(3) 慢性膵炎の初期病変、特に膵管像に関する臨床的検討 ..... 134 自治医科大学消化器一般外科 永井秀雄、塚原宗俊、吉澤浩次、栗原克巳、佐田尚宏	
(4) EUSにおける慢性膵炎診断 ..... 137 札幌厚生病院 須賀俊博、宮川宏之	
(5) 慢性膵炎診断のための便中エラスターゼ1測定 ..... 140 東京女子医科大学消化器内科 白鳥敬子、清水京子、高山敬子、林 直諒	
(6) 慢性膵炎における CCN family の役割に関する研究 ..... 144 慶應義塾大学医学部消化器内科 石井裕正、秋葉保忠	
(7) 膵腺房細胞増殖における connexin43発現の動態解析に関する研究 ..... 148 京都府立医科大学第三内科 片岡慶正、阪上順一、金光大石、白井憲子、高田龍介、十亀義生、岡上 武	
(8) ヒト膵腺房周囲筋線維芽細胞 hPFC における MMP 発現調節機構 ..... 151 国立療養所久里浜病院 丸山勝也 東海大学医学部内科学系消化器内科学 朴沢重成	
(9) 新しい慢性膵炎モデルの作製 ..... 154 産業医科大学第三内科 大槻 眞、山口泰三、中村早人、木原康之、山本光勝、田代充生	
(10) 自然発症慢性膵炎モデル Wistar Bonn/Kobori (WBN/Kob) ラットにおける ..... 157 T細胞の役割に関する検討 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床機能内科学 大原弘隆、久野 篤、山田珠樹、中沢貴宏、伊藤 誠	
(11) ラット慢性膵炎における mutant MCP-1の膵線維化抑制効果の検討 ..... 162 九州大学大学院病態制御内科 伊藤鉄英、趙 海峰、宜保淳也、河辺 顕、大野隆真、有田好之、名和田新	

### Ⅲ. 自己免疫性膵炎

#### 1) 共同研究プロジェクト

(1) 自己免疫性膵炎の疫学調査、自己免疫性疾患に合併する慢性膵炎の実態調査、 ..... 169 自己免疫性膵炎の発症機序の解明と治療指針の作成 高知医科大学第一内科 西森 功	
--	--

## 2) 各個研究プロジェクト

- (1) 炭酸脱水酵素アイソザイムIV遺伝子組み換え蛋白の作製と自己免疫性膵炎における血中抗体の測定 ..... 175  
高知医科大学第一内科  
西森 功、宮地永輝、森本香理、岡本宣人、大西三朗
- (2) 自己免疫性膵炎における免疫遺伝学的背景の検討 ..... 181  
信州大学医学部内科学第二教室  
川 茂幸、吉沢 要、越知秦英  
長野県癌検診救急センター  
浜野英明  
信州大学医学部法医学教室  
太田正徳
- (3) 自己免疫性膵炎の免疫学的背景と動物モデルの作成 ..... 185  
京都大学医学部附属病院光学医療診療部・消化器内科  
岡崎和一、内田一茂、浅田全範、千葉 勉
- (4) 自己免疫性膵炎における膵細胞傷害とサイトカインの動態 ..... 189  
昭和大学医学部第二内科  
三田村圭二、吉田 仁、田中滋城、新川淳一
- (5) 自己免疫性膵炎の臨床的検討 ..... 194  
信州大学医学部内科学第二教室  
川 茂幸、越知秦英  
長野県癌検診救急センター  
浜野英明  
昭和伊南総合病院内科  
堀内 朗  
長野赤十字病院内科  
長谷部修
- (6) 自己免疫性膵炎と multifocal fibrosclerosis との関連性に関する研究 ..... 200  
東京都立駒込病院内科  
神澤輝実、雨宮こずえ、藤原 崇、江川直人、中嶋 均

## IV. 膵嚢胞線維症

### 1) 共同研究プロジェクト

- (1) 膵嚢胞線維症の診断法と診断体制の問題点 ..... 205  
名古屋大学大学院医学研究科病態修復内科  
成瀬 達

### 2) 各個研究プロジェクト

- (1) 日本人 cystic fibrosis 患者における CFTR 遺伝子変異解析 ..... 213  
虎の門病院呼吸器科  
吉村邦彦  
東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺伝子治療部門  
衛藤義勝
- (2) 指先汗クロライド試験による CFTR 機能の評価 ..... 217  
名古屋大学大学院医学研究科病態修復内科  
成瀬 達、北川元二、石黒 洋、水野伸匡、洪 繁、鈴木康史、竹村俊洋、山本明子、鈴木 厚、濱田広幸、横畑幸司、嶋野祥子、藤木理代、近藤孝晴

名城病院  
早川哲夫

研究成果の刊行に関する一覧表 .....	221
----------------------	-----

**参 考**

第1回研究打ち合わせ会プログラム .....	239
第2回研究報告会プログラム .....	245
慢性膵炎診断基準の再検討ワーキンググループ打ち合わせ会プログラム .....	251
急性膵炎の診療ガイドラインに関する検討委員会開催日時 .....	253

## 難治性膵疾患に関する調査研究班

区 分	区 分	所 属	職 名
主任研究者	大 槻 眞	産業医科大学第三内科	教 授
分担研究者	黒 田 嘉 和	神戸大学大学院医学系研究科消化器外科学	教 授
	税 所 宏 光	千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科	”
	下瀬川 徹	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学	”
	成 瀬 達 達	名古屋大学大学院医学研究科病態修復内科	助 教 授
	西 森 功 功	高知医科大学第一内科	助 手
	広 田 昌 彦	熊本大学医学部第二外科	講 師
	松 野 正 紀	東北大学大学院医学系研究科消化器外科学	教 授
	丸 山 勝 也	国立療養所久里浜病院	副 院 長
研究協力者	伊佐地 秀 司	三重大学医学部第一外科	助 教 授
	石 井 裕 正	慶應義塾大学医学部消化器内科	教 授
	伊 藤 鉄 英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科	講 師
	大 原 弘 隆	名古屋市立大学大学院医学研究科臨床機能内科学	”
	岡 崎 和 一	京都大学医学部附属病院光学医療診療部・消化器内科	助 教 授
	片 岡 慶 正	京都府立医科大学第三内科	講 師
	神 澤 輝 実	東京都立駒込病院内科	医 長
	川 茂 幸 幸	信州大学医学部第二内科	助 教 授
	木 村 理 理	山形大学医学部第一外科	教 授
	桐 山 勢 生	大垣市民病院消化器科	医 長
	小 泉 勝 勝	大原総合病院附属大原医療センター	院 長
	澤 武 紀 雄	金沢大学がん研究所腫瘍内科	教 授
	白 鳥 敬 子	東京女子医科大学消化器内科	”
	須 賀 俊 博	札幌厚生病院	院 長
	杉 山 政 則	杏林大学医学部第一外科	助 教 授
	須 田 耕 一	順天堂大学医学部第一病理	教 授
	玉 腰 暁 子	名古屋大学大学院医学研究科予防医学医学推計・診断学	助 教 授
	永 井 秀 雄	自治医科大学消化器一般外科	教 授
	中 村 光 男	弘前大学医学部保健学科	”
	早 川 哲 夫	名城病院	院 長
三田村 圭 二	昭和大学医学部第二内科	教 授	
吉 村 邦 彦	虎の門病院呼吸器科	部 長	
事 務 局	木 原 康 之	産業医科大学第三内科 〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1 TEL：093-603-1611(内線2434) FAX：093-692-0107	学内講師

# 総括研究報告

# 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業

## 難治性疾患に関する調査研究班

### 総括研究報告

主任研究者 大槻 眞 産業医科大学第三内科 教授

#### 【研究要旨】

- (1) 腹痛を主訴に受診した患者の4.9%が急性膵炎と診断され、腹痛を訴える患者では膵炎が多いことを明らかにした。
- (2) 特定疾患治療研究事業による重症急性膵炎に対する平成13年度の新規医療費受給者数は重症急性膵炎の年間推定受療患者数に比べ少なかったが、更新例は多かったので、今回新たに更新申請用の臨床調査個人票を作成した。
- (3) 入院時に急性膵炎の重症度判定を間違っ、重症例を軽症・中等症と判定している症例が多く、輸液量の不足、蛋白分解酵素阻害薬の不十分な使用量、抗菌使用開始の遅れが見られた。
- (4) 本研究班と日本腹部救急医学会・日本膵臓学会が合同で「急性膵炎の診療ガイドライン」を作成中であり、平成15年度には発刊予定である。
- (5) 急性膵炎の一部、特に、急性膵炎として複数回受療した症例は早期の慢性膵炎と考えられ、膵炎を発症した患者の3-5%、男性の飲酒家で急性膵炎を繰り返す症例では30%が慢性膵炎へ進展した。
- (6) EUSによる慢性膵炎診断の特異度は良好で、ERCPで診断できない慢性膵炎を診断出来る可能性もあるが、今後EUSを用いた膵の観察方法の標準化を図ることと、所見の記載方法と所見を表現する用語を整理する必要がある。
- (7) 自己免疫性膵炎では、線維化が膵だけではなく、膵周囲組織、胆道系、唾液腺にも認め、膵には閉塞性静脈炎が多発しており、多臓器に線維化を生じる multifocal fibrosclerosis との強い関連性が推察された。
- (8) 膵管閉塞例では、炎症細胞、膵管系上皮細胞、腺房周囲の紡錘形細胞など種々の細胞により分泌された成長因子(TGF $\beta$  1、TGF $\beta$  2、PDGF-BB)が、膵星細胞や筋線維芽細胞に作用し、膵の線維化を進行させることを明らかにした。
- (9) 慢性膵炎の合併症に対するステントとESWL治療の有用性を確認した。
- (10) 我が国で初めて両親からの生体肺移植を受けた重症膵嚢胞線維症(CF)患者のCFTR遺伝子変異は、今までに報告されていないE267V、T663P変異の複合ヘテロ接合体であった。
- (11) 我が国のCF患者のCFTR遺伝子変異は、欧米人の変異スペクトラムと明らかに異なっており、欧米のスクリーニング体系では変異の検出はほとんど不可能であることから、独自の遺伝子変異スクリーニング体制を確立してゆく必要がある。
- (12) 技術的に簡単に再現性も良く、被験者の負担が少ない汗中Cl<sup>-</sup>濃度の簡便な測定法を開発した。

#### 分担研究者

黒田嘉和<sup>1)</sup>、税所宏光<sup>2)</sup>、下瀬川徹<sup>3)</sup>、成瀬 達<sup>4)</sup>、西森 功<sup>5)</sup>、広田昌彦<sup>6)</sup>、松野正紀<sup>7)</sup>、丸山勝也<sup>8)</sup>

- (1) 神戸大学大学院医学系研究科消化器外科学 教授、2) 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科 教授、
- 3) 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学 教授、4) 名古屋大学大学院医学研究科病態修復内科助教授、5) 高知医科大学第一内科 助手、6) 熊本大学医学部第二外科 講師、7) 東北大学大学院医学系研究科消化器外科学 教授、8) 国立療養所久里浜病院 副院長)

## A. 研究目的

本研究では、難治性膵疾患として、重症急性膵炎、慢性膵炎、膵嚢胞線維症を対象として、その実態を疫学的に調査し、成因や病態を解明し、転帰調査を行い、難治性膵疾患患者が合理的かつ効率的で、均質な診療を享受するための適切な診断と治療指針を確立することを目的とした。各構成員がこれらの膵疾患における成因、病態、治療に関する共同研究を行うと共に、各個研究も実施する。対象疾患毎に以下の目標を掲げた。

### I. 重症急性膵炎

平成7年から10年に発症した重症急性膵炎の致死率は21%であったが、入院時に重症急性膵炎と判定された症例の致死率は18%であったことから、入院後に重症化した症例の致死率が高いと考えられた。そこで、①急性膵炎の早期診断と、②急性膵炎重症化の背景因子を解明し、重症化の予知と予防・治療法を開発して、急性膵炎の重症化を阻止し、重症急性膵炎医療費の節減に寄与することを目標とした。

特定疾患治療研究事業による平成9年度の重症急性膵炎に対する医療費受給者総数は1,334人で、その内新規が710例、更新が624例であった。重症急性膵炎は急性疾患であるにも関わらず更新例が多いことから、③医療費給付状況を調査し、重症急性膵炎に関して特定疾患治療研究事業の運用状況を明らかにし、④重症急性膵炎臨床調査個人票を改訂すると共に、更新用臨床調査個人票を新たに作成して、不必要な更新を無くし、軽快した者は一般医療へ移行させるようにする。そのために、⑤急性膵炎診断基準と重症度判定基準、およびステージ診断基準の再検討を行い、⑥重症急性膵炎患者を登録し、毎年転帰調査を実施して、合併症と社会復帰状態を明らかにすることも目標とした。

### II. 慢性膵炎

慢性膵炎患者の4年間(平成6年～平成10年)の死亡率は12.1%で一般人口の死亡率の2.07倍であり、膵癌を含め悪性腫瘍の頻度が高い極めて転帰の悪い疾患である。そこで、①慢性膵炎の早期像を明らかにし、②慢性膵炎を早期に診断できるように診断基準を再検討すると共に、③適切な治療指針を作成することと、④慢性膵炎の合併症に対するステントとESWL治療の長期転帰調査を行い、適応を明らかにすることを目標とした。さらに、⑤全ての成因の慢性膵炎患者(アルコール性、自己免疫性、遺伝子異常、特発性)を登録し、⑥毎年転帰調査を行い、慢性膵炎の合併症、膵癌の頻度、社会復帰状態を明らか

して、労働損失を少なくし、医療費の削減に繋がるように、⑦慢性膵炎の発症・進展機序と発症予防法の解明と診療指針を作成することも目標とした。

### III. 膵嚢胞線維症

膵嚢胞線維症は本邦では極めて稀であり、原因遺伝子(CFTR)の異常が欧米とは異なることも明らかになりつつあり、①膵嚢胞線維症の疫学調査を行うと共に、②膵嚢胞線維症のスクリーニングシステムを確立し、診断基準と治療指針を作成する。さらに、③膵嚢胞線維症関連疾患における膵病変とCFTR遺伝子変異の調査を行うことを目標とした。

## B. 研究方法

### 1. 臨床研究

#### I. 重症急性膵炎

##### 1) 腹痛患者に占める急性膵炎患者数

2002年11月から2003年1月までに腹痛を主訴に難治性膵疾患に関する調査研究班の班員およびその関連施設を受診した患者2,297人を対象に、腹痛の部位、測定した膵酵素、最終診断名を調査した。

##### 2) 特定疾患治療研究事業

全国47都道府県に対して、平成10年度から平成13年度にかけての重症急性膵炎に対する新規医療費受給者数と更新受給者数、さらに、平成13年度に更新した患者の受給開始年度を調査した。

##### 3) 病態・原因の解明

厚生省特定疾患対策研究事業「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」(平成11-13年度、小川道雄班長)で行われた「急性膵炎の症例調査」で、入院時軽症あるいは中等症で死亡した症例の成因、治療内容を詳細に検討した。

##### 4) 治療ガイドライン

現在、本研究班と日本腹部救急医学会・日本膵臓学会が合同で数回の会議を開催して「急性膵炎の診療ガイドライン」の作成を進めた。

### II. 慢性膵炎

#### 1) 病態・原因の解明

(1) 慢性膵炎の発症、進展機序を解明するために、経過観察中に慢性膵炎確診・準確診例に進展した症例を集め、ワーキンググループで討論し慢性膵炎の早期像を解析した。

(2) アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析に関しては、倫理規定などを含む研究計画書を作成し、班構成員が各施設での倫理委員会の承認を得た上で検体収集を開始した。

- (3) 家族性膵炎、若年性膵炎症例の遺伝子解析については、膵分泌トリプシンインヒビター(pancreatic secretory trypsin inhibitor: *PSTI/SPINK1*)の遺伝子変異と膵炎発症の関係を検討した。熊本大学医学部倫理審査委員会の認可を得、患者のインフォームドコンセントを得た上で行った。
- (4) 自己免疫性膵炎の病態・臨床経過については、今年度は各個研究を主に行ったが、現在層化無作為抽出法によるアンケート調査(一次調査)を開始した。一次調査の集計が出来れば直ちに二次調査を開始することになっている。

## 2) 診断

- (1) 慢性膵炎早期診断のための診断基準見直しの第一歩として、慢性膵炎診断における超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonic sonography, EUS)の有用性を検討した。今年度はワーキンググループを作り、各施設からの報告会を行い、現況の調査と問題点を洗い出した。
- (2) 現在の自己免疫性膵炎診断基準の検証と改訂を検討するために自己免疫性膵炎の病態と臨床像について全国調査を開始した。

## 3) 治療

- (1) 膵石症に対する体外衝撃波結石破碎療法(extracorporeal shock wave lithotripsy: ESWL)や主膵管狭窄に対する膵管ステント治療に対して、今年度は主に各個研究をおこなった。

## III. 膵嚢胞線維症

### 1) 病態・原因の解明

今年度は各個研究を主に行い、重症膵嚢胞線維症(cystic fibrosis; CF)患者の *CFTR* 遺伝子変異を解析した。

### 2) 診断

- (1) 今年度はわが国で初めて両親からの生体肺移植を受けた重症の日本人CF患者における *CFTR* 遺伝子変異を解析した。本例の *CFTR* 遺伝子変異解析は、患者および患者両親に対するインフォームド・コンセントの後、末梢血よりDNAを抽出した後、PCR-SSCP法、さらに直接シーケンス法にて解析した。
- (2) CFの診断のため、被験者の負担が少ない汗中Cl<sup>-</sup>濃度の簡便な測定法を開発した。方法としては、一方の手の指先で発汗量を10分間測定し、同時に、他方の手の同じ部位より10分間の汗を採取した。キャピラリー電気泳動法を用いて、Cl<sup>-</sup>量を算出し、汗のCl<sup>-</sup>濃度はCl<sup>-</sup>含有量を発汗量で除して求めた。

## 倫理面への配慮

今回の臨床調査においては、患者氏名を用いた調査は行わず、イニシャル、年齢、男女別で患者を同定した。

アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析、家族性膵炎、若年性膵炎症例の遺伝子解析、および *CFTR* 遺伝子変異検索に際しては、患者および両親に対し、その臨床的、遺伝学的意義を説明し、同意を得た上で行った。

組織学的検討では、対象各症例により、手術前に対研究に関する承諾を得て今回の研究を行った。

## 2. 実験研究

実験研究は各個研究として行った。

動物実験は、各施設の動物実験および飼育倫理審査委員会の承認を得て、日本実験動物学会作成の指針に準じ、麻酔下に行い、苦痛を回避した。

## C. 研究結果

### 1. 重症急性膵炎

#### 1) 腹痛患者に占める急性膵炎患者数

腹痛を主訴に班員およびその関連施設を受診した患者2,297人において急性膵炎の頻度を検討したところ、113例(4.9%)が急性膵炎と診断され、急性膵炎が腹痛の原因疾患の第8位を占めた。腹痛を主訴に受診した患者では常に膵炎を念頭において診察しなければならないことを明らかにした。

#### 2) 特定疾患治療研究事業

(1) 特定疾患治療研究事業による重症急性膵炎に対する平成13年度の新規医療費受給者数は1,104人で、重症急性膵炎の年間推定受療患者数4,900人に比べ少なかったが、重症急性膵炎は急性疾患であるにも関わらず更新例が278例と多かった。平成13年度に医療受給者証を更新した患者の初回申請年度を調査すると複数年度にわたり更新が繰り返されている患者が認められた。

(2) 更新申請時には、治療内容、治療後の経過、現在の後遺症および問題点が明らかになるように、更新申請用の臨床調査個人票を新たに作成した。

申請書類には、次のような更新可能な具体的基準例を挙げた。

1. 初回認定時から膵炎治療目的により入院が継続している場合。
2. 膵炎治療の目的で行った手術などの創の処置を継続して行っている場合。
3. 膵液瘻や腸瘻などが残存し処置を継続している場合。

4. 急性膵炎治療の目的で造設された人工肛門などの閉鎖を行う場合。
5. 急性膵炎治療の目的で行った手術創部の形成手術を行う場合。

ただし、急性膵炎の再燃・再発と考えられる場合はその都度重症度を判定するものとする。また、急性膵炎治癒後の経過観察や後遺的变化としての膵内外分泌障害に対する補充療法は対象外とすることを明記した。

#### 4) 病態・原因の解明

厚生省特定疾患対策研究事業「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」(平成11-13年度、小川道雄班長)で行われた「急性膵炎の症例調査」で、入院時軽症あるいは中等症で死亡した症例の成因、治療内容を詳細に検討し、以下のことを明らかにした。

- (1) 急性膵炎発症時軽症・中等症の症例で重症化することなく死亡する症例はなかった。
- (2) 入院時に急性膵炎の重症度判定を間違っ、重症例を軽症・中等症と判定している症例が多かった。
- (3) 急性膵炎発症時軽症あるいは中等症が重症化して死亡したのはそれぞれ1例と3例で、原因として、輸液量の不足、蛋白分解酵素阻害薬の不十分な使用量、抗菌薬使用開始の遅れが考えられた。
- (4) 高齢者、入院時SIRS3項目以上陽性例、CRP高値例では膵炎が高率に重症化した。
- (5) 転送された急性膵炎患者の致死率が高いのは、重症であるから転送されたのではなく、初期治療が拙いことによって重症化した症例が転送されていたことによると考えられた。

このような結果から、急性膵炎の診断と重症度判定、さらには、急性膵炎初期治療のあり方を再検討しなければならないこと、さらに、現在の重症度判定基準を再評価しなければならないことが考えられた。

#### 5) 重症度判定基準の再評価

- (1) 高齢者やSIRS3項目以上陽性者では、膵炎が重症化する傾向が強かった。現在の急性膵炎重症度判定基準項目に予後因子③として膵炎発症時年齢とSIRSが挙げられているが、これらの項目は、予後因子①と②から重症急性膵炎と判定された場合にのみ重症度評価に加えることになっていることから、膵炎発症時年齢とSIRSを軽症・中等症急性膵炎の場合にも重症度評価項目に加えることを検討する必要がある。
- (2) CRPは重症度判定項目に含まれていないが、軽

症・中等症急性膵炎で死亡した症例全例で、入院直後からCRPは高値であったことから、CRPを重症度判定基準に加えることを検討する必要がある。

- (3) 予後因子②の一つに総蛋白6.0g/dl以下が含まれているが、血清総蛋白濃度に限定するのではなく、血清総蛋白濃度、あるいは血清アルブミン濃度として、血清アルブミン濃度も重症度判定基準に加えることを検討する必要がある。
- (4) 新しい膵腺房細胞障害のマーカーとして血清pancreatitis-associated protein(PAP)がある。血清PAPは急性膵炎発症後48時間以内に異常値となり、重症例ほど高値を呈し、しかも高値が遷延したが、臨床的治癒に一致して正常化したことより、急性膵炎の重症度あるいは治癒判定に有用であった。

#### 5) 治療ガイドライン

現在、本研究班と日本腹部救急医学会・日本膵臓学会が合同で「急性膵炎の診療ガイドライン」を作成中であり、平成15年度には発刊予定である。ガイドラインの発刊後にアンケート調査を施行してガイドラインの評価を行うことにした。

## II. 慢性膵炎

### 1) 病態・原因の解明

#### (1) 慢性膵炎の早期像

慢性膵炎の発症、進展機序を解明するために、臨床経過観察中に慢性膵炎確診・準確診例に進展した症例から慢性膵炎の早期像を解析し、以下の点を明らかにした。

- ①急性膵炎の一部、特に、急性膵炎として複数回受療した症例は早期の慢性膵炎と考えられた。
- ②膵炎を発症した患者の3-5%、男性の飲酒家で急性膵炎を繰り返す症例では30%が慢性膵炎へ進展した。
- ③膵管系に形態上異常を示すのみで膵炎症状を示さない症例を慢性膵炎の早期像とするには問題があった。
- ④慢性膵炎の早期診断には成因を加味した診断基準が必要であると考えられた。
- (2) 遺伝子異常に起因する膵炎

PSTI/SPINK1のN34S変異の頻度(アレル頻度)は、膵炎発症者で10.6%(348/3,294)、非膵炎発症者では0.7%(32/4,876)と膵炎患者に多く、PSTI/SPINK1遺伝子変異が膵炎の発症に強く関与していることを明らかにした。

### (3) 自己免疫性膵炎

自己免疫性膵炎は新しい疾患概念であり、その病態と臨床経過については不明な点が多いが、以下のような結果を得た。

- ①膵管病変は限局性にとどまる症例や、び慢性に移行する症例、自然軽快する症例があった。
- ②HLA-class II 抗原のDR4、DQ4 抗原の頻度が高く、DR4、DQ4 subtype ではDRB1\*0405 とDQB1\*0401 allele の頻度が有為に高かった。
- ③CD4ないしCD8陽性のTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を伴う線維化が膵だけではなく、膵周囲組織、胆道系、唾液腺にも認められた。
- ④膵には閉塞性静脈炎が多発していた。
- ⑤多臓器に線維化を生じる multifocal fibrosclerosis との強い関連性が推察された。
- ⑥炭酸脱水酵素(carbonic anhydrase; CA)のアイソザイムIV(CA IV)に対する血中自己抗体が高率に陽性であり、CA IVが自己免疫性膵炎の病態における標的抗原である可能性があった。

### (4) 慢性膵炎の組織像

- ①閉塞性膵炎ではTGF $\beta$ 1の発現を線維化巣に浸潤する炎症性細胞および小葉間膵管(繊維性)壁に認めた。
- ②閉塞性膵炎ではTGF $\beta$ 2の発現は非線維化例では発現を認めなかったが、線維化が軽度から高度になるほど小葉間・小葉内膵管上皮細胞に発現が増加した。
- ③閉塞性膵炎ではPDGF-BBの発現は非線維化部では認めなかったが、線維化が軽度から高度になるほど紡錘形細胞に発現が増加した。これらの紡錘形細胞は $\alpha$ -SMA陰性のものが多かった。
- ④慢性アルコール性膵炎症例では浸潤炎症性細胞にTGF $\beta$ 1、膵管上皮細胞にTGF $\beta$ 2、筋線維芽細胞にTGF- $\beta$ 1および $\beta$ 2の発現を認めた。
- ⑤軽度・中等度・高度線維化例全例においてTGF $\beta$ 1、TGF $\beta$ 2、TGF $\beta$ R I、TGF $\beta$ R II、およびPDGFのmRNAの発現を確認した。

### 2) 診断

#### (1) 慢性膵炎診断基準の再検討

現在の慢性膵炎診断基準は、全ての成因に共通する慢性膵炎の終末像のみが診断できる基準であることから、慢性膵炎の早期診断方法の一つとして超音波内視鏡検査(EUS)の有用性を検討した。

今年度は各施設からの報告会を行い、以下の結果を得た。

- ①EUSの読影ではhyperechoic foci、hyperechoic strand、stone、lobular out of margin、lobular-

ity、ductal dilatation、duct irregularity、hyperechoic duct margins、atrophyの所見が慢性膵炎の診断に有用であった。

- ②EUSによる慢性膵炎診断の特異度は良好であった。
- ③ERCPで診断できない慢性膵炎をEUSで診断できる可能性があった。
- ④被験者要因(脂肪沈着など)により診断が困難となる場合があった。
- ⑤術者要因の手技や所見の取り上げにばらつきがあった。
- ⑥今後EUSを用いた膵の観察方法の標準化を図ることと、所見の記載方法と所見を表現する用語を整理する必要があった。

### 3) 治療・予後・転帰

(1) 膵石症に対する体外衝撃波結石破碎療法(ESWL)や主膵管狭窄に対する膵管ステント治療に対して、以下の点を明らかにした。

- ①ESWLと内視鏡治療で膵石の68%で完全排石が得られた。
- ②膵石再発による症状再燃は32.4%に見られた。
- ③膵管狭窄合併例で膵管ステント留置後症状再燃は21.4%であった。
- ④膵管ステントは膵液うっ滞に十分留意して管理することにより長期間治療することが可能であり、長期的予後も期待できた。

## III. 膵嚢胞線維症

### 1) 病態・原因の解明

我が国で初めて両親からの生体肺移植を受けた重症CF患者のCFTR遺伝子変異を解析し、今までに報告されていないE267V、T663P変異の複合ヘテロ接合体であることを明らかにした。

### 2) 診断

(1) CFの診断のため、片側の拇指球の自然発汗率をデジタル発汗計で測定し、対側の拇指球より汗を採取し、汗中Cl<sup>-</sup>量をキャピラリー電気泳動法により測定し、対側の発汗量で除して、汗のCl<sup>-</sup>濃度を求める技術的に簡単で再現性も良く、被験者の負担が少ない汗中Cl<sup>-</sup>濃度の簡便な測定法を開発した。

(2) CF診断の膵外分泌機能検査としては、BT-PABA試験が最も多く用いられているが、下痢を伴いやすいCF患者では、膵外分泌機能に関係なく低値になるし、他の消化吸収障害を伴う疾患に対する特異度も低いことから、CFに伴う膵外分泌機能障害の検査法としては問題があり、新しい膵外分

泌機能検査法を開発する必要性があった。

## 2. 実験研究

### 1) 急性膵炎重症化機序

- (1) Liposome-encapsulated dichloromethylene bisphosphonate (Cl<sub>2</sub>-MBP liposomes)を用いて腹腔内マクロファージを除去すると、急性膵炎時の腹腔内の炎症性変化が軽度となり、肺障害もほとんど認められなかったことから、腹腔内マクロファージは急性膵炎において膵から腹腔内への炎症の波及に重要な役割を果たしており、さらには肺障害の出現にも関与していることを明らかにした。
- (2) 重症急性膵炎モデルでは粘膜上皮の apoptosis の促進による腸絨毛の萎縮、腸管壁の透過性亢進が認められ、末梢血中の endotoxin 濃度が上昇したが、酸素化した perfluorochemical や caspase 阻害剤である ZVAD-fmk によってこれらの変化が抑制出来たことから、重症急性膵炎では、酸素化障害および他の原因によって腸管粘膜上皮の apoptosis が進み、腸管壁の透過性が亢進して bacterial translocation もしくは endotoxin translocation が惹起されることを明らかにした。

### 2) 急性膵炎治療法の開発

- (1) 急性壊死膵炎においては感染防御能低下が易感染性の重要な原因と考えられ、腹腔浸出好中球のオプソニンレセプター (CD11b および CD32/16) の発現低下が示されてきたが、マウス急性壊死性膵炎モデルに granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) を投与すると、末梢血および腹腔浸出液中の好中球の CD11b および CD32/16 の発現亢進が認められたことより、急性壊死性膵炎において G-CSF 投与が局所感染防御能を改善する新しい治療法となる可能性を示した。
- (2) Macrophage migration inhibitory factor (MIF) は新しい炎症性サイトカインであるが、重症急性膵炎モデルラットに抗 MIF 抗体を投与すると膵炎の生存率が有意に改善したことより MIF をターゲットとした膵炎治療の可能性を示した。

### 3) 慢性膵炎モデル

- (1) 0.1% タウロコール酸と 0.01% アガロースの混合液を膵管内へ注入して、軽度の膵管傷害に膵液うっ滞を加えると持続的な膵腺房細胞の脱落と軽度の線維化を伴う慢性膵炎モデルを作成できた。本モデルは、慢性膵炎の線維化機序の解明と治療法の開発に役立つと考えられる。
- (1) マウスに carbonic anhydrase II (CA-II) を皮下

免疫して、CA-II 抗原系を介する自己免疫性膵炎モデルを作成した。このモデルラットでは、膵の 70%、唾液腺の 50% に CD4 陽性細胞を中心とする炎症細胞浸潤を認めた。本モデルは、自己免疫性膵炎の発症機序の解明に役立つと考えられる。

### 4) 慢性膵炎の治療

- (1) ヒト膵腺房周囲筋線維芽細胞 (hPFC) において IL-1 $\beta$  はマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP-1) の発現を亢進させた。この MMP-1 発現亢進は C3-transferase で抑制されなかったが、Rac1 によって抑制されたことから、さらに詳細なシグナル伝達経路の解析を行うことにより、慢性膵炎の新たな治療薬の開発につながると考えられる。
- (2) 内因性 MCP-1 と競合する dominant negative mutant MCP-1 (mMCP-1) を dibutyltin dichloride (DBTC) 誘発慢性膵炎ラットに投与したところ、膵内蛋白およびアミラーゼ含量の減少を有意に改善し、組織学的にも炎症細胞浸潤、線維化、導管形成を有意に改善した。このような結果は、MCP-1 が慢性膵炎の線維化進展に強く関与しており、mMCP-1 による慢性膵炎に対する遺伝子治療の可能性を示した。
- (3) 免疫抑制剤であるタクロリムスを自然発症慢性膵炎モデル WBN/Kob ラットに皮下投与すると、膵腺房細胞のアポトーシス、CD4、CD8 陽性細胞浸潤、膵炎の進展はほぼ完全に抑制されたことから、タクロリムスが慢性膵炎の治療薬となり得る可能性を示した。

## D. 考察

### 1. 重症急性膵炎

腹痛を主訴に受診した患者 4.9% が急性膵炎で、腹痛の原因疾患の第 8 位を占めた。腹痛を訴える患者で急性膵炎が占める割合が高いことから、腹痛を訴える患者を診察した際には、常に急性膵炎を念頭に置いて鑑別診断を行わねばならないと言える。

特定疾患治療研究事業による平成 13 年度の新規医療費受給者数は 1,104 例で、重症急性膵炎の年間推定受療患者数 4,900 人に比べて少なかった。このような乖離がある理由として、①本制度が未だ患者および医師に十分に周知されていないこと、②本制度では申請後の医療費のみしか給付されないことから早期死亡例では申請されないこと、さらには、③生活保護などで医療保険が無い場合には適応されないことなどが挙げられる。本制度が有効に運用されるには、急激な経過を取る重症急性膵炎に対しては、重症急性膵炎と診断が確定した時点から医療費が給

付されるように制度を改訂する必要があると考える。一方、重症急性膵炎は急性疾患であるにも関わらず更新例が278例と多いことから、今回更新が可能な症例の具体的基準例を挙げた更新申請用の臨床調査個人票を新しく作成したので、重症急性膵炎医療受給者証の更新受給者数が減少するようになると考える。

特定疾患治療研究事業に関して患者および医師に情報を提供し、本事業の普及に努めると共に、不必要な更新を無くし、軽快した者は一般医療へ移行させるようにして、本事業が有効に運用されるようにすると共に、一方では、本事業による重症急性膵炎の救命率がどの程度なのかを明らかにしなければならない。さらに、急性膵炎発症後10年以上経過したのちに、慢性膵炎確定例に移行することが知られていることから、新規発症の重症急性膵炎患者を登録し、毎年転帰調査を実施して、合併症と社会復帰状態を明らかにすることによって、特定疾患治療研究事業の成果を示したい。

急性膵炎の全国調査で得られた、臨床調査票を詳細に検討して、入院時に急性膵炎の重症度判定を間違えて判定している症例が多いことを明らかにした。すなわち、重症例を軽症・中等症と判定して治療を開始し、その結果、輸液量の不足、蛋白分解酵素阻害薬の不十分な使用量、抗菌薬使用開始の遅れなどから膵炎がさらに重症化していた。急性膵炎は良性疾患でありながら致命率が高いことから、早期診断と重症度判定、治療の早期開始が重要である。現在作成中の「急性膵炎の診療ガイドライン」を普及させ、急性膵炎を早期に診断し、直ちに適切な治療を開始するよう啓蒙活動をする必要がある。

現在の急性膵炎重症度判定基準では、①白血球数やCRP、IL-6等炎症に対する評価が含まれていないこと、②膵炎発症時年齢とSIRSは他の徴候や検査結果から重症急性膵炎と判定された場合にのみ重症度評価項目に加えることになっていること、③輸液後のヘマトクリット値のみが重症度判定項目に含まれていて、体液のthird spaceへの移行による血液濃縮が重症化の評価に加えられていないなどの問題がある。さらに、現在重症度判定基準に用いられている検査の設定異常値に関しても再検討する必要がある。

今回「重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班」(小川道雄班長)が実施した1995年1月から1998年12月までに発症した急性膵炎の全国調査で得られた調査票に基づいて解析したが、調査票記載不完全な症例が多数見られたことより、次年度には

前向き研究を行い、より正確に急性膵炎の病態と急性膵炎重症化の背景因子を解明し、重症化の予知と予防・治療法を開発して、急性膵炎の重症化を阻止し、重症急性膵炎医療費を節減出来るようにしたい。

急性膵炎発症後10年以上経過したのちに、慢性膵炎確定例に移行することが知られており、1987年度に行われた中等症・重症急性膵炎の全国調査症例を対象として2003年度に転帰調査を行う準備を進めている。そのうえ、2000年度に施行した調査時の有効回答症例714例を対象として、さらに詳細な調査も開始した。

## 2. 慢性膵炎

2002年に受療した慢性膵炎患者、自己免疫性膵炎患者、自己免疫性膵炎疑診例や他の自己免疫疾患に合併した慢性膵炎症例の全国調査を開始した。さらに、アルコール依存症者における膵炎罹患率も調査を行っているので、平成15年度には、これらの結果を報告出来ると考えている。

予後・転帰調査に関しては、1994年に実施した慢性膵炎調査症例を対象とした転帰・予後調査を4年後の1998年に施行したので、8年後の2003年度に再度調査を行う準備を開始した。さらに、今回の調査で得られる全ての成因の慢性膵炎患者(アルコール性、自己免疫性、遺伝子異常、特発性)を登録し、毎年転帰調査を行い、慢性膵炎の合併症、膵癌の頻度、社会復帰状態を明らかにして、労働損失を少なくし、医療費の削減に繋がるように、慢性膵炎の診断と治療指針を作成することになっている。

現在の慢性膵炎診断基準は、全ての成因に共通する慢性膵炎の終末像のみが診断できる基準であることから、慢性膵炎の早期像を明らかにし、早期に診断できるように診断基準を再検討した。急性膵炎を発症した患者の3-5%、男性の飲酒家で急性膵炎を繰り返す症例では30%が慢性膵炎へ進展したことから、急性膵炎として複数回受療した症例は早期の慢性膵炎と考えられる。慢性膵炎の成因としては、急性膵炎の割合は多くないが、成因を加味した診断基準が早期診断に結びつくと考え、成因別診断基準を考える必要がある。一方、慢性膵炎早期診断方法の一つとして、EUSの有用性を検討したところ、ERCPで診断できない慢性膵炎をEUSで診断出来る可能性が得られたので、今後EUSを用いた膵の観察方法の標準化を図り、用語と所見の記載方法を整理することにした。

今回得られた結果は、慢性膵炎の発症、進展を阻止するには、先ず急性膵炎から慢性膵炎へ移行させ

ないこと、すなわち急性膵炎が再発しないように、生活指導と成因の究明が重要であることを示している。

さらに、慢性膵炎の発症・進展機序と発症予防法を解明するために、アルコール性膵炎の原因遺伝子としてアルコールによる酸化ストレスを無害化する第二相解毒酵素として *GSTM1*、*GSTT1*、*NQO1*、*NQO2*、*NAT* を、高中性脂肪に関係する遺伝子として *LPL* および *ApoC-II* 遺伝子を、さらに遺伝性膵炎との関連が報告されている *PRSSI*、*PSTI*、*CFTR* の遺伝子および遺伝子群について検討することにした。一方、膵炎が若年発症の場合と、家系内に複数の膵炎発症者がある場合に遺伝子変異に起因する膵炎の可能性を考え、*PRSSI* と *PSTI/SPINK1* の 2 遺伝子の変異を検索することにした。

自己免疫性膵炎では、CD4 ないし CD8 陽性の T リンパ球と IgG4 陽性の形質細胞の密な浸潤を伴う線維化を膵、膵周囲組織、胆道系、唾液腺にも認め、膵には閉塞性静脈炎が多発しており、本症と多臓器に線維化を生じる multifocal fibrosclerosis との強い関連性が考えられた。今年度は、自己免疫性膵炎の病態と臨床像の一部を明らかにしたが、自己免疫性膵炎は新しい疾患概念であり、その病態・臨床経過については未だ不明な点が多い。今回得られた結果も含め、さらに、自己免疫性膵炎とその疑診例、他の自己免疫疾患に合併した慢性膵炎症例の調査を行い、自己免疫性膵炎の病態と進展機序、臨床経過を明らかにし、適切な診断と治療のガイドラインを作成することにした。

慢性アルコール性膵炎の組織では、筋線維芽細胞に TGF $\beta$ 1、 $\beta$ 2 の発現が認められたが、膵管閉塞症例の筋線維芽細胞では陰性であったことから、慢性アルコール性膵炎では筋線維芽細胞自身の autocrine 的増生機序が強く作用し、膵管閉塞症例ではそれは比較的弱いことを示唆しており、両疾患の線維化機序に違いがこの相違をもたらしたと考えられる。膵管閉塞症例の軽度・中等度・高度線維化症例において TGF $\beta$ 1、 $\beta$ 2、PDGF-BB とそのレセプターの mRNA はそれぞれ異なった細胞に発現することが判明し、さらにこれらは多くの細胞で線維化の進行とともに発現細胞数の増加がみられ、paracrine 的、autocrine 的作用が想定された。

慢性膵炎の合併症に対するステントと ESWL 治療の有用性を確認したが、本治療法の適応や有用性に関しては未だ一定の結論が得られていないことから、これらの治療法の実施状況と長期転帰調査を行い、これらの治療法の適応を明らかにする。

### 3. 膵嚢胞線維症

高率に膵外分機能障害を伴う嚢胞性線維症 (CF) は、従来我が国では稀な疾患と考えられていたが、日本での実態およびその原因遺伝子 *CFTR* の変異に関して、次第に明らかにされつつある。

昭和 57 年からの厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班による全国調査では CF 確診例は 29 例のみであるが、文献的にはこれまでに約 120 例の CF 臨床診断例が報告されていることから、発症頻度も出生 35 万人あたり 1 人程度と推定される。これはハワイ在住の東洋人での CF 発症頻度 (出生 9 万人以上あたり 1 人) と概ね矛盾しないため、これらを勘案すると、およそ出生 10 万人あたり 1 人程度の発症率と考えられる。次年度には、CF の疫学調査を行い、正確な患者数を把握する予定である。

CF 患者における *CFTR* 遺伝子変異解析は、 $\Delta F508$  など欧米で頻度の高い数種の変異検索が検討されたのみであり、我が国の CF 患者の *CFTR* 遺伝子変異は、欧米人の変異スペクトラムとは異なっており、従来の遺伝子変異検索方法では有意な *CFTR* 遺伝子変異は確認されておらず、その変異状況は長い間不明であった。我が国で初めて両親からの生体肺移植を受けた日本人の重症 CF 患者における *CFTR* 遺伝子変異はこれまで報告のない E267V、T663P 変異の複合ヘテロ接合体であることを明らかにした。このような変異は欧米のスクリーニング体系では検出不可能であり、独自の *CFTR* 遺伝子変異スクリーニング体制を確立して、我が国における CF 患者数を正確に把握する必要がある。

今回、技術的に簡単に再現性も良く、被験者の負担が少ない汗中 Cl<sup>-</sup> 濃度の簡便な測定法を開発したので、次年度からは、特発性膵炎患者や、飲酒量の少ないアルコール性膵炎患者の汗中 Cl<sup>-</sup> 濃度の測定と *CFTR* 遺伝子変異を検索していく予定である。

### E. 結論

- (1) 腹痛を主訴に受診した患者の 4.9% が急性膵炎と診断された。
- (2) 特定疾患治療研究事業による重症急性膵炎に対する平成 13 年度の新規医療費受給者数は重症急性膵炎の年間推定受療患者数に比べ少なかった。
- (3) 入院時に急性膵炎の重症度判定を間違えて、重症例を軽症・中等症と判定している症例が多く、輸液量の不足、蛋白分解酵素阻害薬の不十分な使用量、抗菌薬使用開始の遅れが見られた。
- (4) 現在「急性膵炎の診療ガイドライン」を作成中であり、平成 15 年度には発刊予定である。

- (5) 急性膵炎の一部、特に、急性膵炎として複数回受療した症例は早期の慢性膵炎と考えられた。
- (6) 自己免疫性膵炎では、線維化が膵だけではなく、膵周囲組織、胆道系、唾液腺にも認められ、multifocal fibrosclerosisとの強い関連性が推察された。
- (7) EUSによる慢性膵炎診断の特異度は良好で、ERCPで診断できない慢性膵炎をEUSで診断出来る可能性があった。
- (8) 膵管閉塞例では、炎症細胞性、膵管系上皮細胞、腺房周囲の紡錘形細胞など種々の細胞により分泌された成長因子(TGF $\beta$ 1、TGF $\beta$ 2、PDGF-BB)が、膵星細胞や筋線維芽細胞に作用し、膵の線維化を進行させることを明らかにした。
- (9) 慢性膵炎の合併症に対するステントとESWL治療の有用性を確認した。
- (10) 我が国で初めて両親からの生体肺移植を受けた重症CF患者のCFTR遺伝子変異は、今までに報告されていないE267V、T663P変異の複合ヘテロ接合体であった。
- (11) 技術的に簡単で再現性も良く、被験者の負担が少ない汗中Cl<sup>-</sup>濃度の簡便な測定法を開発した。
- (12) 急性膵炎重症化に腹腔内マクロファージと、消化管粘膜上皮のapoptosisにより腸管壁の透過性の亢進が関与していた。
- (13) 急性膵炎の新しい治療法としてgranulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)や、抗macrophage migration inhibitory factor (MIF)抗体が考えられた。
- (14) 慢性膵炎に対する新しい治療法として、免疫抑制剤であるタクロリムスや、内因性MCP-1と競合するdominant negative mutant MCP-1 (mMCP-1)が考えられた。

# 分担研究報告