

研究機関名および研究責任者氏名：

この研究が行われる研究機関と責任者は下に示すとおりです。ただし、この他に共同研究を行う研究機関や研究責任者が追加される可能性があります。

研究機関名	研究責任者名	職名	役割
国立療養所久里浜病院	丸山勝也	副院長	・ 研究統括 ・ GSTM1, GSTT1, NQO1, NQO2, NAT などの遺伝子解析 ・ 症例および検体の収集
名古屋大学大学院 医学研究科病態修復内科	成瀬 達	助教授	・ CFTR の遺伝子解析 ・ 症例および検体の収集
熊本大学医学部第二外科	廣田昌彦	講 師	・ PSTI および PRSS1 の遺伝子解析 ・ 症例および検体の収集
産業医科大学医学部 第三内科	大槻 真	教 授	・ 個人識別情報管理者 ・ 症例および検体の収集
高知医科大学医学部 第一内科	西森 功	講 師	・ LPL およびアポC-II の遺伝子解析 ・ 症例および検体の収集
東北大学大学院 消化器病態学分野	下瀬川徹	教 授	・ 症例および検体の収集
慶応義塾大学医学部 消化器内科	石井裕正	教 授	・ 症例および検体の収集
金沢大学がん研究所 腫瘍内科	澤武紀雄	教 授	・ 症例および検体の収集
札幌厚生病院	須賀俊博	院 長	・ 症例および検体の収集
順天堂大学医学部 第一病理	須田耕一	教 授	・ 必要時、症例の病理学的検討
弘前大学医学部保健学科	中村光男	教 授	・ 症例および検体の収集
名城病院	早川哲夫	院 長	・ 症例および検体の収集
神戸大学大学院医学系 研究科消化器外科	黒田嘉和	院 長	・ 症例および検体の収集
千葉大学大学院 医学研究院腫瘍内科	税所宏光	教 授	・ 症例および検体の収集
東北大学大学院医学系 研究科消化器外科	松野正紀	教 授	・ 症例および検体の収集
三重大学医学部 第一外科	伊佐地秀司	助教授	・ 症例および検体の収集
九州大学大学院医学 研究院病態制御内科	伊藤鉄英	講 師	・ 症例および検体の収集
名古屋市立大学医学部 第一内科	大原弘隆	講 師	・ 症例および検体の収集
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	助教授	・ 症例および検体の収集
京都府立医科大学 第三内科	片岡慶正	講 師	・ 症例および検体の収集

研究機関名	研究責任者名	職名	役割
都立駒込病院内科	神澤輝実	医 長	・症例および検体の収集
信州大学医学部第二内科	川 茂幸	助教授	・症例および検体の収集
山形大学医学部第一外科	木村 理	教 授	・症例および検体の収集
大垣市民病院消化器科	桐山勢生	医 長	・症例および検体の収集
大原総合病院附属 大原医療センター	小泉 勝	院 長	・症例および検体の収集
東京女子医科大学 消化器内科	白鳥敬子	教 授	・症例および検体の収集
杏林大学医学部第一外科	杉山政則	助教授	・症例および検体の収集
名古屋大学大学院 医学系研究科 健康社会医学専攻社会 生命科学講座予防医学	玉腰暁子	助教授	・症例および検体の収集
自治医科大学 消化器一般外科	永井秀雄	教 授	・症例および検体の収集
昭和大学医学部第二内科	三田村圭二	教 授	・症例および検体の収集
東京慈恵会医科大学 呼吸器内科	吉村邦彦	講 師	・症例および検体の収集

研究目的：

この研究は遺伝子の形態や働き具合を調べ、アルコール性膵炎との関係を明らかにする目的で行います。アルコール性膵炎は、一般に日本酒で毎日 3 合以上を 10 年以上飲み続けている人にみられる病気ですが、必ずしも全員がなるわけではなく個人差がみられます。最近の研究では、飲んだアルコールをアセトアルデヒドに代謝する酵素であるアルコール脱水素酵素 2 型が関係することが示されていますが、必ずしもアルコール性膵炎に特徴的でなく、アルコール性肝硬変でもその関連が指摘されています。そこで今回は、大量飲酒により引き起こされることが考えられる DNA(遺伝子)の損傷に対して保護作用がある種々の解毒酵素について検討します。また血液中の中性脂肪が非常に高値になると膵炎を起こすことがあります。中性脂肪の高値に關係する遺伝子である Lipoprotein lipase (LPL)およびアポリポ蛋白 C-II 遺伝子についても検索します。すなわち、これら酵素の遺伝子形態の違いとアルコール性膵炎になりやすいか否かの関連を明らかにします。また (1) トリプシノーゲン、(2) 膵分泌性トリプシンインヒビター、(3) cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) という 3 つの遺伝子に変化があると遺伝性膵炎という病気にかかりやすい可能性がわかってきましたので、これらの遺伝子がアルコール性膵炎に關係しているか否かについても検討します。この研究で、アルコール性膵炎の診断技術をさらに向上させ、原因となる新しい遺伝子を探し出すなどにより、アルコール性膵炎になりやすい人をそうならないように予防することが可能になると期待されます。

研究期間：

平成 15 年 2 月 1 日から平成 16 年 3 月 31 日

研究方法：

血液を通常の方法で約 10mL(cc)採取します。採血にともなう身体の危険性はほとんどありません。血液中の白血球に含まれる DNA という物質を取り出し、これを調べることにより、アルコール性膵炎の原因となり得る遺伝子の形態がわかります。この遺伝子の形態が他の人とどのように違うかを調べることにより、アルコール性膵炎の原因となる遺伝子を明らかにします。

研究計画等の開示：

希望があれば、この研究の計画の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意します。

試料提供者にもたらされる利益および不利益：

あなたが既にアルコール性膵炎と確実に診断されている場合は、この遺伝子を調べる方法を用いても、あなた自身の診療方針が大きく変わることはありません。すなわち特に不利益がもたらされることはありません。

もしこの研究により、アルコール性膵炎の原因遺伝子が特定されたとしたら、今後は大量飲酒者のかたにこの検査を行うことにより、アルコール性膵炎になる可能性を示すことができるため予防となり、利益をもたらすこととなります。

個人情報の保護：

遺伝子の研究結果は様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、取扱いを慎重に行う必要があります。あなたの血液や診療情報は、分析する前に診療録や試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結びつける対応表は厳重に保管します。このようにすることによって、あなたの遺伝子の分析結果は分析を行う研究者にも、あなたのものであると分からなくなります。ただし、遺伝子解析の結果についてあなたに説明する場合など必要な場合には、この符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。

遺伝子解析結果の開示：

あなたの遺伝子を調べた結果についての説明は、あなたが説明を望む場合に、あなたに対してのみ行い、たとえあなたの家族に対しても、あなたの承諾または依頼なしに結果を告げることはいたしません。また、あなたの遺伝子解析の結果、重大な病気との関係が見つかり、あなたやあなたの血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合には、診療を担当する医師からあなたやあなたの血縁者に、その結果の説明を受けるか否か問い合わせることがあります。あなたの遺伝子解析の結果について説明を希望される場合は、血液採取後 3 年以内に申し出て下さい。それ以後はその結果を保管できない場合があります。

研究成果の公表：

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

研究から生じる知的財産権の帰属：

遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについても権利があるとは言えません。

遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱いの方針：

あなたの血液は原則として本研究のために用いさせていただきます。しかし、もしあなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として研究終了後も保管させていただきます。この場合も（4）で説明した方法により、分析を行う研究者にはどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。なお、将来、試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。

費用負担に関する事項：

ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用は、厚生労働省の研究に対する助成金から出され、あなたが負担することはありません。しかし、交通費などの支給はできません。また、この研究によって病気のかかりやすさが明らかとなり、その診断あるいは治療が必

研究責任者氏名および研究機関名の連絡先

研究責任者名	厚生省研究班区分	研究機関名	職名	連絡先
大槻 眞	主任研究者	産業医科大学 医学部 第三内科	教授	〒807-8555 北九州市 八幡西区医生ヶ丘 1-1 TEL:093-603-1611 FAX:093-692-0107
丸山 勝也	分担研究者	国立療養所 久里浜病院	副院長	〒239-0841 横須賀市野比 5-3-1 TEL:0468-48-1550 FAX:0468-49-7743
下瀬川 徹	分担研究者	東北大学大学院 消化器病態学分野	教授	〒980-8575 仙台市青葉区 星陵町 2-1 TEL:022-717-7174 FAX:022-717-7177
成瀬 達	分担研究者	名古屋大学大学院 医学研究科 病態修復内科	助教授	〒466-8550 名古屋市昭和区 鶴舞町 65 TEL : 052-744-2170 FAX : 052-744-2179
廣田 昌彦	分担研究者	熊本大学医学部 第二外科	講師	〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1 TEL : 093-691-7251 FAX : 093-692-0107
黒田 嘉和	分担研究者	神戸大学大学院 医学系研究科 消化器外科	教授	〒650-0017 神戸市中央区 楠町 7-5-1 TEL : 078-382-5111 FAX : 078-382-5939
税所 宏光	分担研究者	千葉大学大学院 医学研究院 腫瘍内科	教授	〒260-8670 千葉市中央区 亥鼻 1-8-1 TEL:043-222-7171 FAX:043-226-2088
松野 正紀	分担研究者	東北大学大学院 医学系研究科 消化器外科	教授	〒980-8575 仙台市青葉区 星陵町 2-1 TEL:022-717-7208 FAX:022-717-7209
西森 功	分担研究者	高知医科大学 医学部 第一内科	助手	〒783-8505 南国市岡豊町 小蓮 TEL:088-880-2338 FAX:088-880-2338
石井 裕正	研究協力者	慶応義塾大学 医学部 消化器内科	教授	〒160-8582 東京都新宿区 信濃町 35 TEL:03-5363-3789 FAX:03-3356-9654
伊佐地秀司	研究協力者	三重大学医学部 第一外科	助教授	〒514-8507 津市江戸橋 2-174 TEL:059-232-1111 FAX:059-232-8095

研究責任者名	厚生省研究班区分	研究機関名	職名	連絡先
伊藤 鉄英	研究協力者	九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科	講師	〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 TEL:092-642-5285 FAX:092-642-5287
大原 弘隆	研究協力者	名古屋市立大学 医学部 第一内科	講師	〒467-8602 名古屋市瑞穂区 瑞穂町川澄 1 TEL:052-853-8211 FAX:052-852-0952
澤武 紀雄	研究協力者	金沢大学 がん研究所 腫瘍内科	教授	〒920-0934 金沢市宝町 13-1 TEL:076-265-2780 FAX:076-234-4523
岡崎 和一	研究協力者	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	〒606-8507 京都市左京区 聖護院川原町 54 TEL:075-751-3413 FAX:075-751-3414
片岡 慶正	研究協力者	京都府立医科大学 第三内科	講師	〒602-0841 京都市上京区 河原町通広小路梶井町 465 TEL:075-251-5519 FAX:075-251-0710
神澤 輝実	研究協力者	都立駒込病院内科	医長	〒113-8677 東京都文京区 駒込 3-18-22 TEL:03-3823-2101 FAX:03-3824-1552
川 茂幸	研究協力者	信州大学医学部 第二内科	助教授	〒390-8621 松本市旭 3-1-1 TEL:0263-37-2634 FAX:0263-32-9412
木村 理	研究協力者	山形大学医学部 第一外科	教授	〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2 TEL:023-628-5334 FAX:023-628-5339
桐山 勢生	研究協力者	大垣市民病院 消化器科	医長	〒503-0864 大垣市南類町 4-86 TEL:0584-87-3341 FAX:0584-75-5715
小泉 勝	研究協力者	大原総合病院附属 大原医療センター	院長	〒960-0102 福島市鎌田 宇中江 33 TEL:024-554-2001 FAX:024-554-2014
白鳥 敬子	研究協力者	東京女子医科大学 消化器内科	教授	〒162-8666 東京都新宿区 河田町 8-1 TEL:03-3353-8111(25025) FAX:03-5269-7435
須賀 俊博	研究協力者	札幌厚生病院	院長	〒060-0033 札幌市中央区 北三条東 8-5 TEL:011-261-5331 FAX:011-271-5320

研究責任者名	厚生省研究班区分	研究機関名	職 名	連絡先
杉山 政則	研究協力者	杏林大学医学部 第一外科	助教授	〒181-8611 東京都三鷹市 新川 6-20-2 TEL:0422-47-5511 FAX:0422-47-9926
須田 耕一	研究協力者	順天堂大学 医学部 第一病理	教 授	〒113-8421 東京都文京区 本郷 2-1-1 TEL:03-5802-1036 FAX:03-3812-1056
玉腰 暁子	研究協力者	名古屋大学大学院 医学系研究科 健康社会医学専攻 社会生命科学講座 予防医学	助教授	〒466-8550 名古屋市昭和区 鶴舞町 65 TEL:052-744-2132 FAX:052-744-2971
中村 光男	研究協力者	弘前大学 医学部 保健学科	教 授	〒036-8562 弘前市在府町 5 TEL:0172-33-5111 FAX:0172-39-5992
永井 秀雄	研究協力者	自治医科大学 消化器一般外科	教 授	〒329-0498 河内郡南河内町 薬師寺 3311-1 TEL:0285-58-7371 FAX:0285-44-3234
三田村圭二	研究協力者	昭和大学医学部 第二内科	教 授	〒142-8555 東京都品川区 旗の台 1-5-8 TEL:03-3784-8662 FAX:03-3784-5715
吉村 邦彦	研究協力者	東京慈恵会 医科大学 呼吸器内科	講 師	〒105-8461 東京都港区 西新橋 3-25-8 TEL:03-3433-1111(2345) FAX:03-3433-1230
早川 哲夫	研究協力者	名城病院	院 長	〒460-0001 名古屋市中区 三の丸 1-3-1 TEL:052-201-5311 FAX:052-201-5318

慢性膵炎におけるステント・ESWL治療の適応と長期 outcome 調査

分担研究者 税所 宏光 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科 教授

【研究要旨】

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は、近年、多数の施設で施行され有用性が論じられている。しかしながらこれらの治療法は、膵病変に対しては健康保険適応外であり、治療適応に関しても施設間で異なり、十分なコンセンサスが得られているとは言えないのが現状である。

そこで本調査研究班では平成14年度共同研究プロジェクトとして上記治療法の本邦における実施状況の把握を目的として実態調査を行う。調査は当該治療を数多く実施している医療施設へのアンケート方式で行い、現在までの治療件数を報告してもらい(一次調査)、次いで治療適応、治療内容、治療効果、予後等についての調査(二次調査)を個人票形式にて行う予定である。

共同研究者

石原 武、山口武人

(千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科)

A. 背景と目的

近年、著しく発達した interventional radiology、内視鏡治療は、従来、外科的治療の対象であった慢性膵炎合併症に対してもその適応範囲を拡げて積極的に行われてきている。その中でも、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ステント留置術は、欧米にても報告が多く、本邦においても多施設において施行され有用性が論じられている。しかしながらこれらの新しい治療法は、膵疾患の上記病態に対しては健康保険適応外であり、治療する適応に関しても施設毎に異なっており、総じて十分なコンセンサスが得られているとは言えないのが現状である。

そこで本調査研究班としては、膵石症に対する ESWL、主膵管狭窄に対する膵管ステント療法の全国規模における治療状況の把握を目的として実態調査を行う。調査はアンケート方式で行い、本邦における ESWL、膵管ステント療法の現状を把握することに重点を置き、併せて治療適応、治療効果、予後等についての調査も行う予定である。

B. 対象と方法

論文、学会、研究会等にて膵石症に対する ESWL、主膵管狭窄に対する膵管ステント療法について報告のあった医療施設を中心に調査対象を選定する。上記選定施設の診療科長宛に調査協力依頼状と共に一

次調査票を送り、現在までに行った治療件数、治療適応、治療成績、予後について回答してもらう。一次調査にて当該治療を施行していると回答のあった施設に二次調査として個人票を送付し、治療前後での症状の消長、膵内外分泌機能の改善の有無等のより詳細な調査を行う。

一次調査は回収率の点から簡単なアンケートにとどめ、当該治療法を実施した概数把握を主目的とする。二次調査は治療患者の個人票形式での回答を依頼し、当該治療法の内容、治療効果把握を目的とする。この個人票に関しては本研究班の平成14年度第二回研究報告会にて原案を呈示した(表1)。報告会での討議内容を基に修正した個人票を現在作成中である。

C. 実施計画

調査対象とする医療施設を2003年4月末までに選定し、調査協力依頼状と一次調査票を2003年5月中に送付し、治療件数の概数と協力可能施設を2003年7月末迄に把握する。2003年8月から9月にかけて、当該治療ありと回答を得た協力可能施設に対し、二次調査として個人票を送付し、本調査を行う。2003年12月末までに個人票の登録作業を終了し、それ以後、集計分析にあたる。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 税所宏光, 山口武人, 石原 武. 膵石をともなう慢性膵炎の内科的治療. 日本消化器病学

会雑誌 2002; 99: 1186-90.

- 2) 石原 武, 山口武人, 平井 太, 門野源一郎, 大島 忠, 坂上信行, 馬場 毅, 積田玲子, 露口利夫, 杉浦信之, 税所宏光. 膵石治療後の再発膵石への対応. 肝胆膵 2002; 44: 225-31.

2. 学会発表

- 1) 石原 武, 山口武人, 税所宏光. 慢性膵炎に対する内科的治療の検討. 第63回日本消化器内視鏡学会総会(ビデオワークショップ) 甲府 2002年4月18日
- 2) 石原 武, 山口武人, 税所宏光. 慢性膵炎合併症に対する内視鏡治療の検討. 第64回日本消化器内視鏡学会総会(ワークショップ) 横浜 2002年10月25日
- 3) 蓼沼 寛, 山口武人, 石原 武, 小林照宗, 中村和貴, 大島 忠, 坂上信行, 馬場 毅, 露口利夫, 税所宏光. EUS-FNA を応用した膵仮性嚢胞の治療. 第1回超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS FNA)の臨床応用に関する研究会(日本消化器内視鏡学会附置研究会) 2002年10月27日

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

表 1.

慢性膵炎におけるステント・ESWL 治療調査票 (案)

登録番号※ _____
 施設番号※ _____

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

調査票は本調査にのみ使用し、個人情報の秘密は厳守されます。

貴施設名 _____ 病院 _____ 科 _____

所在地 _____

記載者名 _____ 記載年月日 2003 年 _____ 月 _____ 日

ふりがな 患者氏名	カルテ番号			
	性別		1. 男性 2. 女性	
生年月日	(1.明治 2.大正 3.昭和) 年 月 日			年齢 歳
患者住所	都道府県 郡市 町村			職業
成因	1.アルコール性 2.特発性 3.胆石性 4.その他			
診断	1.確定 2.準確定 3.特殊型 (1.慢性閉塞性膵炎 2.膵管狭細型膵炎)			
症状	腹痛	1. なし 2. あり 3. 不明		その他
膵石	数	1. 単数 2. 複数 3. 不明		最大径 (mm)
	存在部位	1. 主膵管内 2. 分枝膵管内 3. 不明		
狭窄	1. なし 2. あり 3. 不明			
	部位	1. 乳頭部 2. 頭部 3. 体部 4. 尾部		程度 1.高度 (糸状) 2.中等度 3.無
治療	治療期間	(昭和・平成) 年 月 日 ~ (昭和・平成) 年 月 日		
	治療内容	1. ESWL 単独 2.ステント単独 3.ESWL+ステント 4. 他の併用療法 ()		
成績	ESWL 膵石消失効果	1.完全 2.部分 3.不成功		ESWL 疼痛改善効果 1.なし 2.あり 3.不明
	疼痛再発	1.なし 2.あり (治療後 ヶ月)		膵石再発 1.なし 2.あり (治療後 ヶ月)
ステント	適応	1. 膵管狭窄解除 2.排石 3. 膵石 (再発) 予防 4.その他 ()		
	ステント径	1. 5Fr. 回 2. 7Fr. 回 3. 8.5Fr. 回 3. 10Fr. 回 4.その他 (回)		
ト	ドレナージ効果 (尾側膵管拡張軽快)		1.なし 2.あり 3.不明	
	疼痛改善効果	1.なし 2.あり 3.不明		
	合併症	閉塞	1.なし 2.あり (治療後 ヶ月)	
	逸脱	1.なし 2.あり (治療後 ヶ月)		
抜去	抜去時期	治療後 ヶ月 (平均 ヶ月)		再挿入 1.なし 2.あり (治療後 ヶ月)
	抜去理由	1.定期交換 2.閉塞 3.その他 ()		疼痛再発 1.なし 2.あり (治療後 ヶ月)
外分泌	判定法	1.セクレチンテスト 2.PFD(BT-PABA) 3.その他		
	治療前	(昭和・平成) 年 月 日 1.正常 2.異常		
	治療後 1 年	1.改善 2.不変 3.悪化		治療後 3 年 1.改善 2.不変 3.悪化
内分泌	判定法	1.FBS 2. 75gOGTT 3. HbA1c 4.その他		
	治療前	(昭和・平成) 年 月 日 1.正常 2.異常		
	治療後 1 年	1.改善 2.不変 3.悪化		治療後 3 年 1.改善 2.不変 3.悪化

慢性膵炎の早期像

研究協力者

小泉 勝(大原総合病院附属大原医療センター 院長)	大槻 眞(産業医科大学第三内科 教授)
税所 宏光(千葉大学大学院腫瘍内科 教授)	成瀬 達(名古屋大学大学院病態修復内科 助教授)
広田 昌彦(熊本大学医学部第二外科 講師)	永井 秀雄(自治医科大学消化器一般外科 教授)
澤武 紀雄(金沢大学がん研究所腫瘍内科 教授)	須賀 俊博(札幌厚生病院 院長)
中村 光男(弘前大学医学部保健学科 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)	大原 弘隆(名古屋市立大学大学院臨床機能内科学 講師)
桐山 勢生(大垣市民病院消化器科 医長)	須田 耕一(順天堂大学医学部病理学第一 教授)
早川 哲夫(名城病院 院長)	

【研究要旨】

良性疾患でありながら生存期間が短いこと、膵癌の併発が多いことが最近判明した慢性膵炎は早期の段階で診断、治療が重要である。早期診断への診断基準の見直しを図るため、経過観察中慢性膵炎まで進展した症例から早期の臨床像を検討した。急性膵炎を繰り返した例で大量の飲酒を続ける男性がその大多数を占めた。初回急性膵炎発症から慢性膵炎確定までの期間は数年から十数年まで幅広かったが5年以内の例が多く報告された。大垣市民病院の急性膵炎初診258例の成績によるとアルコール性急性膵炎症例は12.9%が、さらに膵炎を再発した症例の32.4%と高頻度で慢性膵炎まで進展した。他の成因による急性膵炎では極めて低頻度であった。東北大学第三内科の成績では急性膵炎63例の約3.1%、男性で大酒家、急性膵炎を繰り返す例が慢性膵炎に進展した。慢性膵炎症例から成因検討すると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られた。

A. 研究目的

現在の慢性膵炎の臨床診断基準は確実な慢性膵炎で見られる症候、検査所見を基に異常所見が取り上げられ、設定された¹⁾²⁾。一方現在診断されている慢性膵炎症例の予後調査からは糖尿病、悪性腫瘍などの併発があり生存期間が短いことが知られ³⁾、早期の段階で慢性膵炎を診断する必要性が明らかとなった。今年度は早期診断への診断基準の見直しを試みの第一歩として、経過観察により慢性膵炎まで進展した症例から早期の臨床像を検討した。

B. 研究方法

十分な経過観察の上、慢性膵炎確定例、準確定例に進展した症例を各委員から報告を受けそれらを集約し、慢性膵炎の早期像の解析に努めることとした。なお、臨床検査においては、プライバシー保護のため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する。患者の診療にあたっては、患者及び家族に対して十分な状況説明を行い、検査、治療法、予後などについて十分理解していただいた上で同意を得て行った。

C. 研究結果

1. 急性膵炎から

確定例まで経過を追えた多くの症例は急性膵炎を繰り返した例であった。とくに大量の飲酒を続ける男性がその大多数を占めた。初回急性膵炎発症から慢性膵炎確定までの期間は数年から十数年で幅広く分布していたが、5年以内の例が多く報告された。特に複数回の急性膵炎を経過する例は慢性膵炎への進展が高率であった。

初診で診療した急性膵炎258例の経過を追った大垣市民病院の成績を示す。初診時点で慢性膵炎が3%含まれた。アルコール性急性膵炎は約65%が急性膵炎を再発し、これら膵炎を再発した症例の32.4%、初回から経過を追ったアルコール性症例の12.9%が慢性膵炎まで進展した。なおこの出現頻度は急性膵炎の初診時の重症度とは必ずしも一致していなかった。他の成因の急性膵炎では極めて低頻度であった。

東北大学第三内科の成績では急性膵炎63例の約3.1%が慢性膵炎に進展した。それらはいずれも男性で大酒家、急性膵炎を繰り返す例であった(表1)。

表1. 急性膵炎で入院した例の経過
—慢性膵炎確診例（急性増悪例は除く）、1985-1998年東北大学第三内科—

・63例 (51.9±17.2歳), 男 40例	
・重症急性膵炎	6例
・慢性膵炎へ進展	2例 (41, 47歳, 大酒家, 急性発作繰り返す)
・胆道疾患	15例
・悪性疾患	6例

なお再発例からの頻度、アルコール性急性膵炎に限った頻度は不明であった。

2. その他の例

非飲酒例で慢性膵炎に進展した症例が報告された。疼痛がないままに膵石灰化が生じた例も存在したが、臨床的には時に観察される高膵酵素血症のみであった。ERCPで分枝膵管像に早期から異常が見られた。

さらに小児期に急性膵炎が発症したがその後25年間無症状で経過したのち慢性膵炎と思われる臨床像を示した例が報告された。胆膵管系の形成異常の関与が疑われる症例と考えられた。

D. 考察

膵炎は1. 上腹部痛、背部痛、2. 胃・大腸・胆嚢に異常なし、3. 血中・尿中アミラーゼ高値で診断され、これらの症状が繰り返される時、あるいは数か月続くときに慢性膵炎と診断されてきた。しかし組織上慢性の炎症が存在することから慢性膵炎と診断するため、検査上に組織上慢性の炎症の存在を反映する異常所見に限られ、また膵腫瘍との鑑別が厳密の考慮されてきた。

慢性膵炎の早期発見、診断の問題点は現在の検査法が鋭敏でないことである。すなわち組織診を除けば少量の膵組織破壊の把握は困難と考えられる。

慢性膵炎症例から成因検討すると急性膵炎の割合は多くない⁴⁾。これは大酒家の場合きちんと検索されて慢性膵炎が否定されてこなかったか、またすぐ再発することより初回膵炎発作も慢性膵炎の急性増悪とし、アルコール性と判定することが多いためと考えられる。しかしこれまで観察報告されてきたように^{5,7)}、necrosis-fibrosis sequence theoryと提案されてもいるが、アルコール性膵炎では急性から慢性に連続的に移行する症例が決して稀でないことが確認された、アルコール性膵炎では再発したときは慢性膵炎早期症例としての対応が可能と思われた。このことは成因別に慢性膵炎の臨床診断基準を設定す

ることが、多くの成因から様々な症例を含んでいる現在の慢性膵炎症候群を整理するため⁸⁾だけではなく早期診断のために必要であることを示唆するものである。

このためには成因を加味したスコアリングシステムによる診断基準の設定も一つ具体的な試みと思われる。なお現在発表されている新しいもの(表2)には成因が含まれていない⁹⁾。今後検討すべきである。

E. 結論

慢性膵炎の早期臨床像として現在容易に把握できた像は急性膵炎の一部である。急性膵炎からみると今回の参加施設では3-5%の症例が慢性膵炎に進展と

表2. Scoreによる慢性膵炎の診断方法
—Lüneburg score by Lankisch⁹⁾—

膵組織所見	
・剖検時診断	4点
・組織診断	4点
・術中慢性膵炎の特徴的所見	4点
・画像診断による膵石灰化	4点
膵機能検査	
PS試験異常	3点
FCT・FE-1異常	2点
脂肪便	1点
画像診断	
・US・EUS・CT・ERCP異常所見	各々3点

4点以上：慢性膵炎確診

3点：慢性膵炎準確診，経過観察必要

FCT:便中キモトリプシン

FE-1:便中エラスターゼI

報告された。男性の飲酒者で急性膵炎を繰り返す症例は30%と報告された。とくに急性膵炎として複数回の診療を行われた例は早期の慢性膵炎としての対応が適当であった。膵炎を経過しない例、膵管系に形態上異常を示した例は存在するが、早期像としてはまだ検討が必要であった。

F. 参考文献

- 1) 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会. 慢性膵炎臨床診断基準(日本膵臓学会, 1995年). 膵臓 1995; 10: xxii-xxvi.
- 2) 日本膵臓学会: 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001. 膵臓 2001; 16: 560-1.
- 3) 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 早川哲夫, 玉腰暁子, 大野良之, 武田和憲, 松野正紀, 広田昌彦, 小川道雄, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 小泉 勝, 原田英雄, 山本正博, 西森 功. 慢性膵炎の予後. 膵臓 1999; 14: 74-9.
- 4) 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班. 慢性膵炎全国集計調査報告. 胆と膵 1987; 8: 359-87.
- 5) Klöppel G & Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. Pancreas 1993; 8: 659-70.
- 6) Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. Gastroenterology 1996; 111: 224-31.
- 7) Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an Internal Workshop on chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 14: 215-21.
- 8) Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682-707.
- 9) Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg county. Pancreatology 2002; 2: 469-77.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小泉 勝. シンポジウム. 膵疾患の早期診療. 慢性膵炎 日経メディカル 2002; 6: 131-3.

2. 学会発表 該当なし

1. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

慢性膵炎におけるEUSの有用性の検討

研究協力者

小泉 勝(大原総合病院附属大原医療センター 院長)	大槻 眞(産業医科大学第三内科 教授)
税所 宏光(千葉大学大学院腫瘍内科 教授)	広田 昌彦(熊本大学医学部第二外科 講師)
澤武 紀雄(金沢大学がん研究所腫瘍内科 教授)	須賀 俊博(札幌厚生病院 院長)
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)
大原 弘隆(名古屋市立大学大学院臨床機能内科学 講師)	桐山 勢生(大垣市民病院消化器科 医長)
須田 耕一(順天堂大学医学部病理学第一 教授)	

【研究要旨】

現在の臨床診断基準で診断された慢性膵炎の確診・準確診例の予後は悪く、生存期間の短縮や膵癌の予測値以上の出現が見られた。慢性膵炎を早期に診断するために広く普及してきた超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonic sonography、以下EUS)の有用性を評価することとした。今年度は各施設からの報告会を行いその意見を集約し、現況の調査と問題点を洗い出した。EUSによる石灰化を伴う確診例の診断は容易である。しかし早期診断のためには以下の解決すべき問題が明らかとなった。EUSの膵の観察方法の標準化を図ることが必要である。また所見の記載方法、所見を表現する用語を整理する。現状ではThe minimal standard terminology (MST) in gastrointestinal endosonographyに基づくWallence TBが提案した用語を中心に標準画像を提示して整理することが最も適当と思われ、今後取り組むこととなった。これまでの観察の主であった膵管像、腫瘤像とは別に膵実質の変化、点状エコーなどから早期病変をとらえられる可能性が示された。

A. 研究目的

現在の臨床診断基準¹⁾で診断された慢性膵炎の確診・準確診例の経過を観察するとその予後は悪いことが明らかであった²⁾。一般国民からみて生存期間の短縮、生存率の低下、悪性腫瘍、膵癌の予測値以上の出現が見られた。そこで慢性膵炎を出来るだけ早期に診断し、治療することが重要となっている。

最近、広く普及してきた超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonic sonography、以下EUS)の慢性膵炎の早期診断における有用性を評価することとし、今年度は基礎的な検討を行った。

B. 研究方法

今年度は現況の調査と問題点の洗い出しを行った。そのために各施設からの報告会を行いその意見を集約した。なお、臨床検査においては、プライバシー保護のため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する。患者の診療にあたっては、患者及び家族に対して十分な状況説明を行い、検査、治療法、予後などについて十分理解していただいた上で同意を得て行った。

C. 研究結果

EUSは膵実質を的確に観察できることより早期診断への可能性が認められた。しかしその解決すべき問題点が以下のようにまとめられた。

1. 観察方法

現在行われているEUSは各診療施設でその膵の観察方法は異なり、一定の方式はないことより、観察の手順の共通化を図ることが必要である。日本消化器内視鏡学会ではEUSによる観察の手順の共通化を図っており膵を含めた検査手順のガイドラインを2003年4月にまとめて公表する。これに準拠することが適当である。

2. 所見の記載方法について

膵管像、腫瘤像そして実質の変化を観察し記載する。

次の用語とも関連するが、Digestive Endoscopyのthe International Working Groupが提案してきたThe Minimal Standard Terminology (MST) in Gastrointestinal Endosonography, version 1.0³⁾を参考にすることが適当と思われた。膵はmass, cyst, parenchymal change, pancreatolithiasis, pancreatic duct change, lymphnode/adenopathy, ventral

表 1. EUS の異常所見；
 現行の慢性膵炎臨床診断基準の体外エコーに基づいた用語で

確実な異常：	エコー所見
膵石（腹部 X 線 CT に次ぐ診断能）	高エコー＋無音響陰影 膵管内，小さいものは実質に存在
ほぼ確実な異常：	エコー所見
蛋白栓，非陽性膵石 不整拡張した膵管像 膵辺縁不整像	リング状高エコーを伴う実質像 断続的高エコーレベル像 膵組織の脱落による変化

anlage の順に観察する。例えば膵腫瘤を認識したらその大きさ、形、辺縁、エコー像 (normal, hypoechoic, hyperechoic, homogenous, lobulated など)、周辺臓器との関係を順に記載する。

3. 用語について

現行の臨床診断基準における体外腹部エコー検査による慢性膵炎の膵異常所見として用いられている用語、さらに先に述べた MST に基づく Wallece らの用語⁴⁾を基に整理する必要がある (表 1、表 2)。いずれにしても標準画像を提示して用語の統一を図ることが適当である。

4. 診断能について

読影レベルの均一を図ること、すなわち、各術者の技術的なコントロールが必要である。しかしこの

点を検討した成績では比較的所見は石灰化はじめ共通な所見が多く見られたと報告されていた⁹⁾。

膵石灰化を伴う確診例の診断は容易である。また慢性膵炎として進行した病態の所見としては膵実質の明らかな不均一像であり、斑状低エコー像、びまん性低エコー像が挙げられる。

一方多くの委員が指摘したが点状高エコー像は早期の所見のひとつであり、早期例の診断が期待される⁹⁾。

D. 考察

慢性膵炎の診断に用いられてきたこれまでの検査法では、膵の異常がある一定以上の程度、あるいは量を示さなければ認知できないものである。また、他疾患、特に膵癌との鑑別を重視することもあり、偽陽性となることを極力避けてきたことから、より確実な異常所見が診断根拠として取りあげられている。このためさらに慢性膵炎に進展すると思われる早期の異常所見を取りあげることが困難となっている。

今後所見の取り方、用語の共通化を図る必要がある。そのためには他の検査法との比較検討が必要であるが、膵組織所見との対比は困難と予想される。特に早期と思われる所見を示した症例は既存の検査法では異常が指摘されないことが多く、慢性膵炎と最終的に診断するためには臨床経過のみの評価となる。今後長期追跡するための登録集計を準備することが望まれる。

E. 結論

EUS はこれまでの診断された慢性膵炎の診断法としては診療施設毎に見るとほぼ同等の成績を示す。しかし全国的に用いるとするためには、特に慢性膵炎診断については EUS の検査手順の共通化、所見

表 2. Wallece らによる EUS の膵の所見⁴⁾

<ul style="list-style-type: none"> ・ Hyperechoic foci , Hyperechoic strand ・ Lobular out gland margin , Lobularity ・ Cyst ・ Stone , Calcification ・ Ductal dilatation , Side branch dilatation ・ Duct irregularity ・ Hyperechoic duct margins ・ Atrophy ・ Inhomogenous echo pattern
--

の表現方法(用語)の統一などを早急に進める必要がある。また膵実質の観察を十分行うことにより早期の慢性膵炎診断への可能性が期待された。

F. 参考文献

- 1) 日本膵臓学会: 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001. 膵臓 2001; 16; 560-1
- 2) 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 早川哲夫, 玉腰暁子, 大野良之, 武田和憲, 松野正紀, 広田昌彦, 小川道雄, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 小泉 勝, 原田英雄, 山本正博, 西森 功. 慢性膵炎の予後. 膵臓 1999; 14: 74-9.
- 3) Minimal Standard Terminology in Gastrointestinal Endosonography. Dig Endosc 1998; 10: 159-84
- 4) Wallace MB, Hawes RH. Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis. Pancreas 2000; 23: 26-35.
- 5) Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, Chak A, Mallery S, Catalano MF, Wiersema MJ, Bhutani MS, Ciaccia D, Kochman ML, Gress FG, Van Velse A, Hoffman BJ. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. Gastrointest Endosc 2001; 53: 294-9.
- 6) Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malferttheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. Gastrointest Endosc 2002; 55: 507-11.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

1. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

遺伝子異常に起因する膵炎の診断体系

分担研究者 広田 昌彦 熊本大学医学部第二外科 講師

【研究要旨】

本邦の家族性膵炎患者37名(24家系)、及び若年性膵炎患者15名の *PSTI/SPINK1* 遺伝子を解析したところ、2名がN34S変異のホモ接合体、1名がN34SとR67Cのコンパウンドヘテロ接合体、4名がN34Sのヘテロ接合体、1名がR67Cのヘテロ接合体であった。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0.7%(32/4,876)と膵炎患者に多く、膵炎の発症に強く関与していた。また、R67C変異によってPSTIの高次構造が大きく変わり、トリプシンとの結合力が低下することが十分に予想される。よって、*PSTI/SPINK1*の遺伝子変異も膵炎の発症に関与する可能性は高い。したがって、遺伝子異常に起因する膵炎の診断体系においては、これまでに膵炎発症における意義が明らかにされているカチオニックトリプシノーゲンに、*PSTI/SPINK1*を加えた2分子の遺伝子検索をするのが妥当である。

A. 研究目的

1986年、Chiari¹⁾によって、“膵炎は膵の自己消化(autodigestion)によって生じる”との考えが提唱された。それ以来、トリプシンの活性化にひきつづいて生じる連鎖的なプロテアーゼの膵内での活性化によって、膵の構成細胞が自己消化されるに至るといふ機構が、膵炎の主要な発症機構として考えられてきた。1996年にカチオニックトリプシノーゲン(*PRSSI*)の遺伝子変異と膵炎発症の関係、続いて2000年に膵分泌性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が示されて以来、膵炎発症におけるトリプシンとそのインヒビターの意義が再認識されている^{2,4)}。*PRSSI*と*PSTI/SPINK1*の遺伝子変異を中心に、膵炎発症に関連する遺伝子変異の種類、および意義について解析し、診断体系を確立することを目的に以下の研究を行った。

B. 研究方法

*PRSSI*の遺伝子変異の膵炎発症における意義については、すでに確立されているので、今回は主に、*PSTI/SPINK1*の遺伝子変異について検討した。本邦の家族性膵炎、若年性膵炎症例における*PSTI/SPINK1*の遺伝子変異について解析するとともに、膵炎発症に関連する遺伝子変異の解析報告を集計した。家族性膵炎、若年性膵炎症例の遺伝子解析については、熊本大学医学部倫理審査委員会の認可を得、また患者のインフォームドコンセントを得た上で行った。

C. 研究結果

家族性膵炎患者37名(24家系)、及び若年性膵炎患者15名の *PSTI/SPINK1* 遺伝子を解析したところ、2名がN34S変異のホモ接合体、1名がN34SとR67Cのコンパウンドヘテロ接合体、4名がN34Sのヘテロ接合体、1名がR67Cのヘテロ接合体であった。

D. 考察

今回の研究結果を含めて、これまでの報告を集計すると、*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0.7%(32/4,876)と膵炎患者に多く、*PSTI/SPINK1*遺伝子変異も膵炎の発症に強く関与することが示された(表1)。

表1. 膵分泌性トリプシンインヒビター (*PSTI/SPINK1*)の遺伝子変異

エクソン領域の変異	膵炎発症者	非膵炎発症者
-53C>T	1/1466 (0.1%)	0/1056 (0%)
-41G>A	1/1334 (0.1%)	0/1056 (0%)
-2C>A	1/1334 (0.1%)	0/1128 (0%)
M1T	1/1638 (0.1%)	0/1370 (0%)
L14P	1/1770 (0.1%)	0/1370 (0%)
N34S	348/3294 (10.6%)	32/4876 (0.7%)
E50E	1/1408 (0.1%)	0/1372 (0%)
Y54H	2/1408 (0.1%)	0/1372 (0%)
P55S	9/1638 (0.5%)	8/1612 (0.5%)
R65Q	1/1408 (0.1%)	0/1320 (0%)
R67C	2/1408 (0.1%)	0/1316 (0%)
272C>T	65/1540 (4.2%)	52/1314 (4.0%)
274C>T	3/1540 (0.2%)	2/1314 (0.2%)

表2. 膵炎を惹起する遺伝子変異

I. 膵外分泌細胞で発現される遺伝子の変異
①Cationic Trypsinogen (PRSS1)
②Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor (PSTI)
③Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)
④α 1-Antitrypsin
II. その他
①高脂血症を惹起する遺伝子変異 Lipoprotein Lipase, Apolipoprotein, Glycogen Storage Disease Type Ia
②ミトコンドリア遺伝子の変異 MELAS症候群, Carnitine Palmitoyltransferase II, 3-Hydroxy-3-methylglutaric-CoA lyase, Cytochrome c oxidase
③高Ca血症を惹起する遺伝子変異 Ca-sensing receptor, MEN 1 型
④有機酸血症を惹起する遺伝子変異 メチルマロン酸血症, メイプルシロップ尿症, イソ吉草酸血症
⑤膵炎を伴う奇形症候群 Johanson-Blizzard症候群, Shwachman-Diamond症候群
⑥アルコール代謝に関与する遺伝子変異 ADH, ALDH

R67C 変異は、変異 PSTI 同士がホモダイマーを形成したり、他のタンパク(アルブミンなど)やペプチド(グルタチオンなど)との混合ジスルフィドを形成したり、あるいはSH基が酸化される可能性がある。さらに、新たに生じたシステイン残基が他の分子内システイン残基とジスルフィド結合を形成し、ジスルフィド結合の組替えを生じる可能性もある。いずれの機構によっても、R67C 変異によって PSTI タンパクの高次構造が大きくかわり、トリプシンとの結合力が低下することが十分に予想される。

膵炎を惹起する遺伝子異常としては、PRSS1、PSTI/SPINK1、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)、α 1-antitrypsin などの膵外分泌細胞で発現される遺伝子の変異がまずあげられる。その他、高脂血症、高 Ca 血症、有機酸血症を惹起する遺伝子変異など、膵外で発現され、全身状態の変化の結果膵炎惹起に関与する変異もあげられる(表2)。これらの中で、遺伝子変異が膵炎の発症に関与することが明らかなものとしては、PRSS1、PSTI/SPINK1、及び CFTR の 3 遺伝子があげられる。しかし、CFTR の日本人における変異頻度は極めて低く、その変異は欧米におけるものとは全く異なっていることから、CFTR 遺伝子の解析は現実的ではない。したがって、膵炎を惹起する遺伝子異常を解析するには、PRSS1 と PSTI/SPINK1 遺伝子を選択するのが妥当と思われる。PRSS1 ではエクソン 2、3 に、また、PSTI/SPINK1 ではエク

表3. 遺伝子異常に起因する膵炎の診断体系

I. 「遺伝子異常に起因する膵炎」の可能性のある症例
① 若年性膵炎 (発症年齢が20才以下、含む小児膵炎)
② 家族性膵炎 (家系内に複数の膵炎患者あり)
II. 遺伝子変異検索
①PRSS1 Exon 2 (A16V, D22G, K23R, N29I) Exon 3 (R122H)
②PSTI Exon 1 (M1T) Exon 3 (N34S) Exon 4 (R67C)
③CFTR, α 1-Antitrypsinなど他の遺伝子、及びPRSS1と PSTIの他の exon、intron については optional

ソン 1、3、4 に変異が分布しているため(図1、2)、それらのエクソンの解析を基本とするのがよいと思われる。

遺伝子変異に起因する膵炎の診断体系としては、膵炎が若年発症の場合と、家系内に複数の発症者がある場合に遺伝子変異に起因する可能性を考え、遺伝子の変異検索を行うとよいと考える。また、どの遺伝子を検索するかについては、PRSS1 のエクソン 2、3、および PSTI/SPINK1 のエクソン 1、3、4 の変異検索を基本とし、他のエクソンやイントロン、及びその他の遺伝子の検索についてはオプションと考えるのがよいと思われる(表3)。

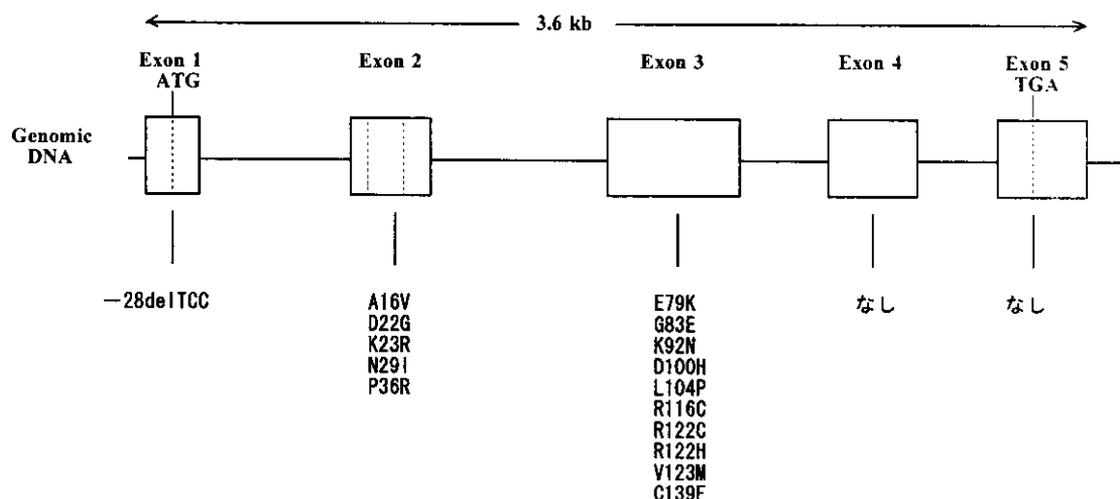


図 1. カチオントリプシノーゲンの遺伝子変異部位

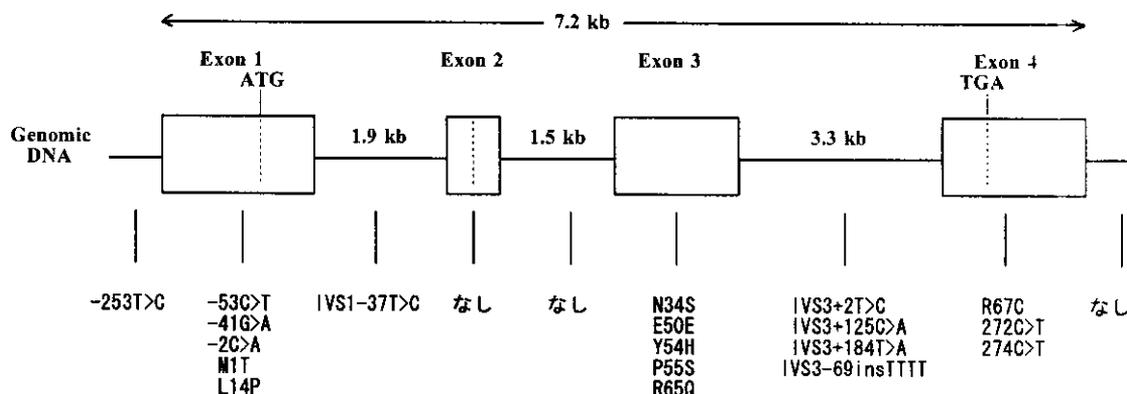


図 2. 膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) の遺伝子変異部位

E. 結論

PSTI/SPINK1 の遺伝子変異も膵炎の発症に関与する可能性が高い。したがって、遺伝子異常に起因する膵炎の診断体系においては、*PRSS1* と *PSTI/SPINK1* の 2 遺伝子の変異を検索するのが妥当である。

F. 参考文献

- 1) Chiari H. Über Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. Zeitschrift für Heilkunde 1986; 17: 69-96.
- 2) Hirota M, Kuwata K, Ohmuraya M, Ogawa M. From acute to chronic pancreatitis: the role of the mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene. J Pancreas 2003; 4: 83-8.

- 3) 広田昌彦, 桑田絹子, 木村 有, 大村谷昌樹, 小川道雄. 遺伝子変異による膵炎の発症機構. 消化器病セミナー 2003; 90: in press.
- 4) 桑田絹子, 広田昌彦, 小川道雄. 膵疾患とプロテアーゼ, プロテアーゼインヒビター. Molecular Medicine 2002; 39: 68-75.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuwata M, Hirota M, Shimizu H, Nakae M, Nishihara S, Takimoto A, Mitsushima K, Kikuchi N, Endo K, Inoue M, Ogawa M. Functional analysis of recombinant

pancreatic secretory trypsin inhibitor protein with amino-acid substitution. J Gastroenterol 2002; 37: 928-34.

- 2) Hirota M, Kuwata K, Ohmuraya M, Ogawa M. From acute to chronic pancreatitis: the role of mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene. J Pancreas 2003; 4: 83-8.
- 3) 桑田絹子, 広田昌彦, 小川道雄. 膵疾患とプロテアーゼ, プロテアーゼインヒビター. Molecular Medicine 2002; 39: 68-75.

2. 学会発表

- 1) 桑田絹子, 広田昌彦, 小川道雄. 膵炎症例における膵分泌性トリプシンインヒビターの遺伝子異常. 日外会誌 103(臨増) 2002: 131.
- 2) Hirota M, Kuwata K, Ohmuraya M, Ogawa M. Significance of trypsin inhibitor gene mutation in the predisposition to pancreatitis. The 19th Kumamoto Medical Bioscience Symposium 2002: 35-6.
- 3) Kuwata K, Hirota M, Ogawa M. Functional analysis of pancreatic trypsin inhibitor protein with amino acid substitution. The 19th Kumamoto Medical Bioscience Symposium 2002: 60.
- 4) Omuraya M, Hirokawa K, Araki M, Araki K, Hirota M, Ogawa M, Yamamura K. Generation of pancreatic secretory trypsin inhibitor gene knockout mice. The 19th Kumamoto Medical Bioscience Symposium 2002: 78.

1. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし