

表1 膵管像軽度変化症例におけるEUSの異常所見
—EUS各所見の出現頻度のERP正常例と軽度異常例の差からの検定—

EUS所見	ERPによる膵管所見 (Cambridge分類)			
	Normal (n=28)	軽度 (n=11)	Odds	p-value
点状高エコー	32.1	72.7	5.6	p<0.05
線状高エコー	57.1	63.6	1.3	ns
網状高エコー	7.1	9.1	1.3	ns
嚢胞	21.4	18.2	0.8	ns
分枝膵管拡張	14.3	36.4	3.4	ns
主膵管辺縁高エコー	57.1	81.8	3.4	ns
不整主膵管	7.1	18.2	2.9	ns
主膵管拡張	7.1	9.1	1.3	ns

像はCambridge criteriaにより評価し⁵⁾、異常なし28例、軽度変化の11例を対象とした。EUSは膵実質と膵管についての項目を中心とした。点状高エコー、線状高エコー、網状高エコー、嚢胞、石灰化/結石、分枝膵管拡張、主膵管辺縁高エコー、不整主膵管、主膵管拡張を所見として取り上げた。

3. EUSで早期慢性膵炎を疑った症例の精査および追跡観察

これまでの検討から有用とされたEUS所見に基づき異常を認めた6症例の膵所見の経過を観察した。

(倫理面への配慮)

なお患者のプライバシー保護のためイニシャル、年齢、男女別で患者を同定した。診療、特にEUSについては十分な説明と同意を得た。

C. 研究結果

1. US所見の標準化

日本消化器内視鏡学会ではEUSによる観察の手順として、膵・胆道領域の標準的描出法に関する検討会がまとめた「超音波内視鏡による膵・胆道領域の標準的描出法」⁶⁾に準拠することが適当であると判断した。

2. EUSによる異常所見

現行の慢性膵炎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の異常所見を表わす用語はEUSの所見表現には不十分であり、具体的で共通に使用できる用語を設定した。Digestive EndoscopyのThe International Working Groupが提案したThe Minimal Standard

表2 EUSで観察される膵の所見

EUS features of CP

膵実質

- Hyperechoic foci (高点状エコー)
- Hyperechoic strand (索状高エコー)
- Lobular out gland margin (辺縁不規則な凹凸)
- Lobularity (分葉状エコー)
- Cyst (のう胞)
- Atrophy (萎縮)
- Inhomogenous echo pattern (不均一エコー)

膵管

- Ductal dilation (膵管拡張)
- Side branch dilation (分枝拡張)
- Duct irregularity (膵管の不整拡張)
- Hyperechoic duct margins (膵管壁肥厚)

その他

- Stone (膵石)
- Calcification (石灰化)
- 斑状(粗大)高エコー(結石といえない高エコー、無音響陰影無し)

Terminology (MST) in Gastrointestinal Endosonography, version 1.0を基本とすることとし⁵⁾、以下の結果を得た。

表1に示したが、膵管像軽度変化症例におけるEUSの異常所見は出現頻度順に主膵管辺縁高エコー、点状高エコー、線状高エコーであり、いずれも60%以上の高率で認められた。しかし膵管に異常を認めなかった例でも主膵管辺縁高エコー、線状高エコーが過半数に認められ、異常所見として有意差を認めたのは点状エコーであった。これまで重要視されてきた膵管像、腫瘤像のほかに、実質の変化が重要であった。

膵のEUS観察所見については、表2に示したように膵実質7所見、膵管系4所見、膵石灰化に

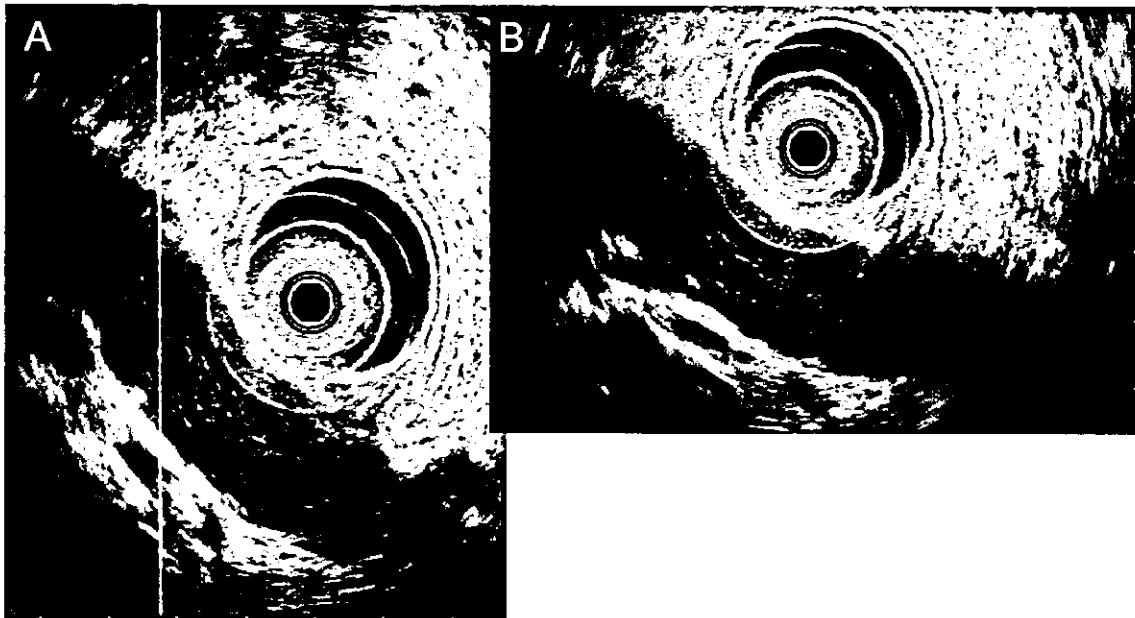


図1 点状高エコー
56歳，男性，アルコール性慢性膵炎，膵体尾部の点状高エコー

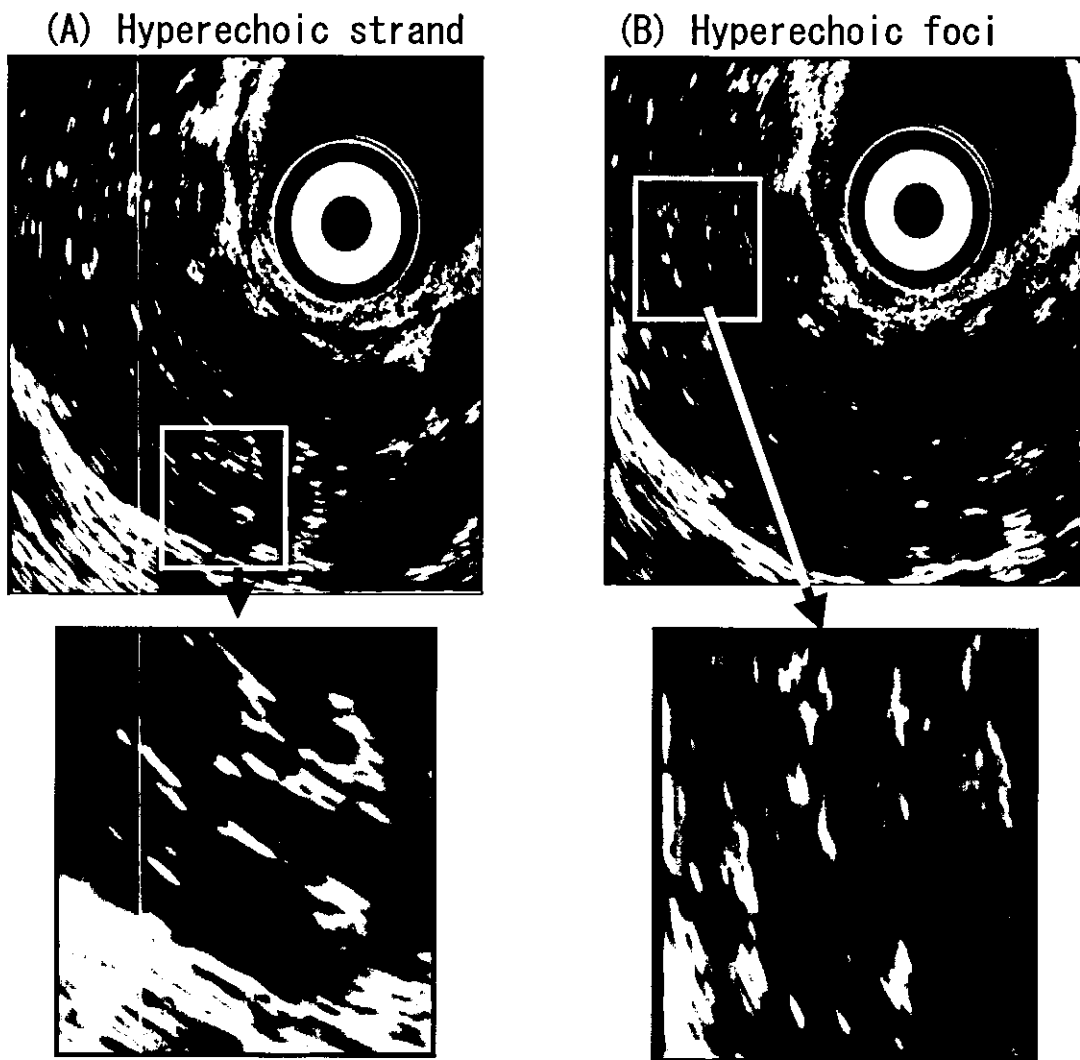


図2 索状高エコー (A) と点状高 (不均一) エコー (B)
56歳，男性，アルコール性慢性膵炎

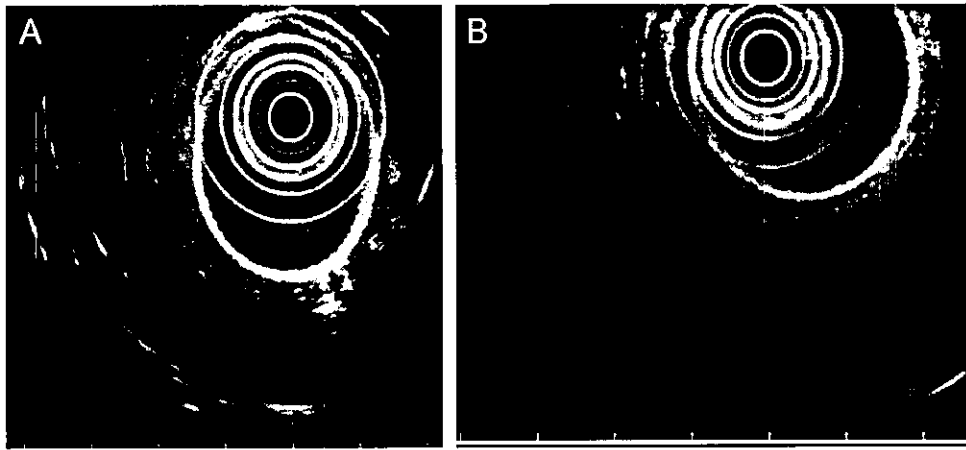


図3 索状高エコー
 A：56歳女性，膵頭部，特発性慢性膵炎
 B：56歳男性，膵体部，アルコール性慢性膵炎性

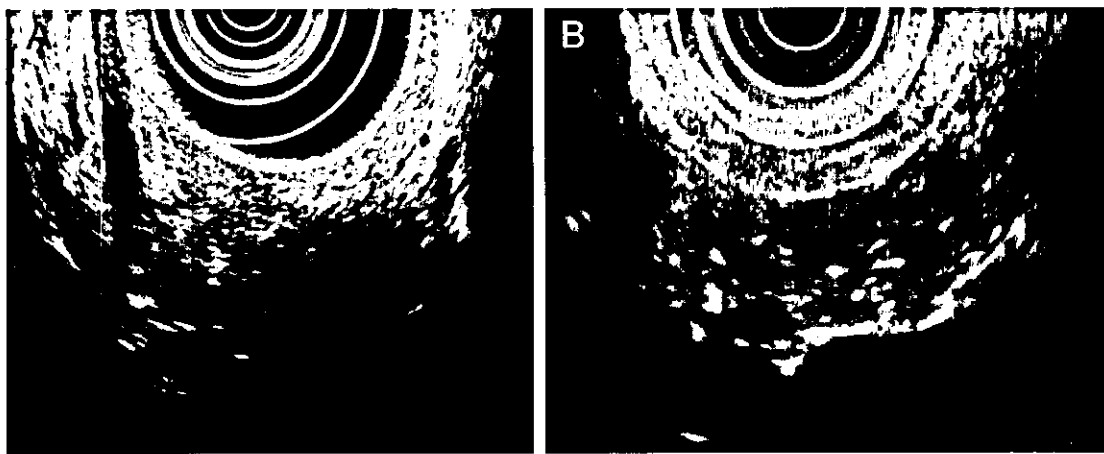


図4 点状高エコー
 A：56歳女性，膵頭部，特発性慢性膵炎
 B：56歳男性，膵体部，アルコール性慢性膵炎性

関するもの3所見，計14所見を有用な所見とした。またこれらの標準画像を提示した。とくに hyperechoic foci (高点状エコー)，hyperechoic strand (索状高エコー)，lobular out gland margin (辺縁不規則な凹凸)，lobularity (分葉状エコー) は膵実質で見られる所見として重要であり，複数の施設の画像を呈示した。また inhomogenous echo pattern (不均一エコー) と日本でこれまで強調されてきた膵内の粗大高エコー (結石といえない高エコー，無音鏡陰影無し，蛋白栓?) も取り上げた。

3. EUSで早期慢性膵炎を疑った症例の精査・追跡観察

EUS所見を重み付けしてスコア化しERPで規定したところ軽症慢性膵炎は82%の症例で診断された。また腹痛などがあり経口蛋白分解酵素阻害薬が投与された6例ではEUS異常所見数が

減少した。

D. 考察

慢性膵炎の診断に用いられる基準の多くは，膵組織の異常がある一定以上の進行したときに示されるものである。また，他疾患，特に膵癌との鑑別を重視することからより確実な異常所見が取りあげられている。慢性膵炎の予後を改善するためには生活指導を含めた早期の治療が必要であり，早期の慢性膵炎を診断出来るように診断基準の見直しが必要である。そこでEUSの慢性膵炎の早期診断への可能性を検討した。欧米での検討でも，Kahl⁷⁾ やWallace⁸⁾ はEUSの早期膵炎，特に慢性膵炎診断への有用性を示しているが組織との対比はほとんどなされておらず，診断根拠としては確立されていない。EUSによる所見の用語については現行の慢性膵炎臨

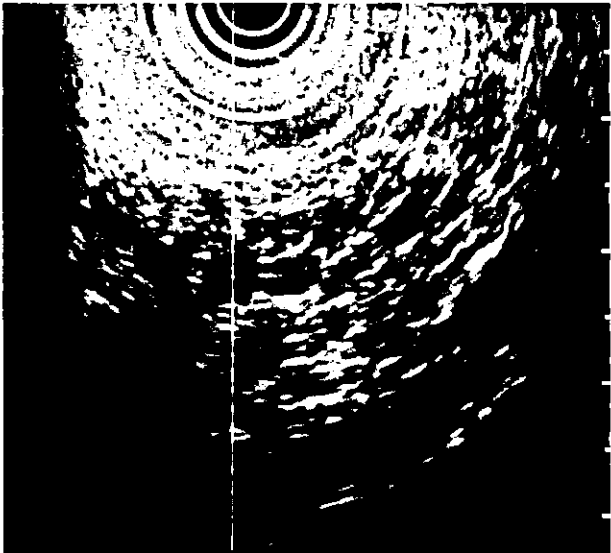


図5 分葉状エコー
52歳男性，膵体尾部，アルコール性慢性膵炎性

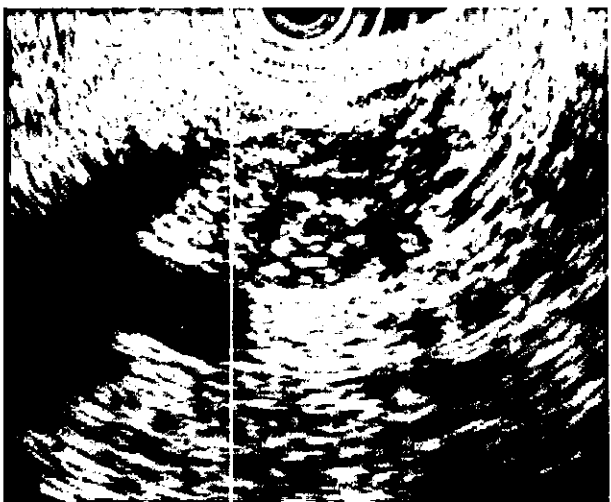


図6 点状高エコー
53歳，男性，膵頭部（十二指腸），
アルコール性慢性膵炎膵石症

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の異常所見を表わす用語では不十分と考えられた。今回入澤らの検討ではERPによる膵管像の軽度な変化例ではEUSの膵実質異常所見が有用であることが改めて示唆された。そこでWallaceの提案⁹⁾を参考として14所見を取り上げた。膵実質の異常所見として、hyperechoic foci (点状高エコー)，hyperechoic strand (索状高エコー)，lobularity (分葉状エコー)についてワーキンググループの複数の施設から提出された画像を図1～8に示した。これまでのEUSでは膵実質の観察が十分でなかったことより，新しく知見が蓄積される期待がある。

EUS所見と膵組織所見との対比が困難である

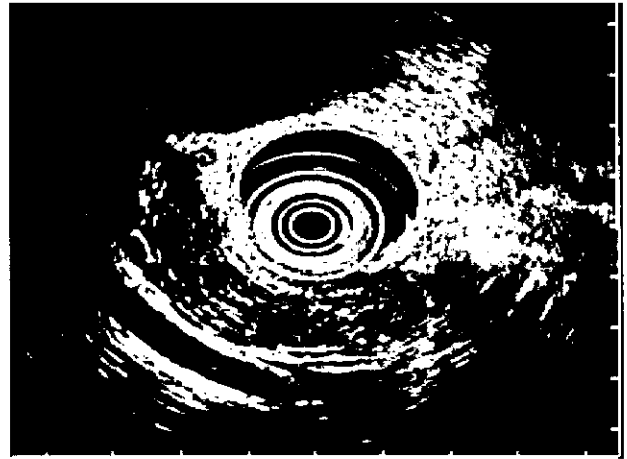


図7 点状高エコーと索状高エコー
38歳，男性，早期慢性膵炎疑診，飲酒家

と予想されるし，早期と思われ慢性膵炎症例は既存の検査法では異常が指摘されないことが多いことより，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。今回少数例を短期間経過観察したが，薬物療法を受けていたこと，急性膵炎様の腹痛発作がなかったこともありEUSに大きな変化は認められなかった。今後長期追跡するための登録集計が望まれる。

近年早期慢性膵炎診断におけるEUSの有用性示す成績が得られてきているが，EUSの慢性膵炎早期の診断能の評価は一定せず，更なる検討が必要である¹⁰⁾。

E. 結語

膵管像の軽度変化例でEUSによる膵実質での異常像が見られ，とくに点状高エコーが早期慢性膵炎の診断に有用な可能性が示された。また早期病変把握に有用と思われるEUSの異常所見14項目を規定した。これらのうち見解の統一が必要な膵実質の所見を画像として示した。さらにこれらの所見を呈する早期慢性膵炎を疑診できた例の経過を前向きに短期観察したが大きな変化は認めなかった。

F. 参考文献

1. 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，

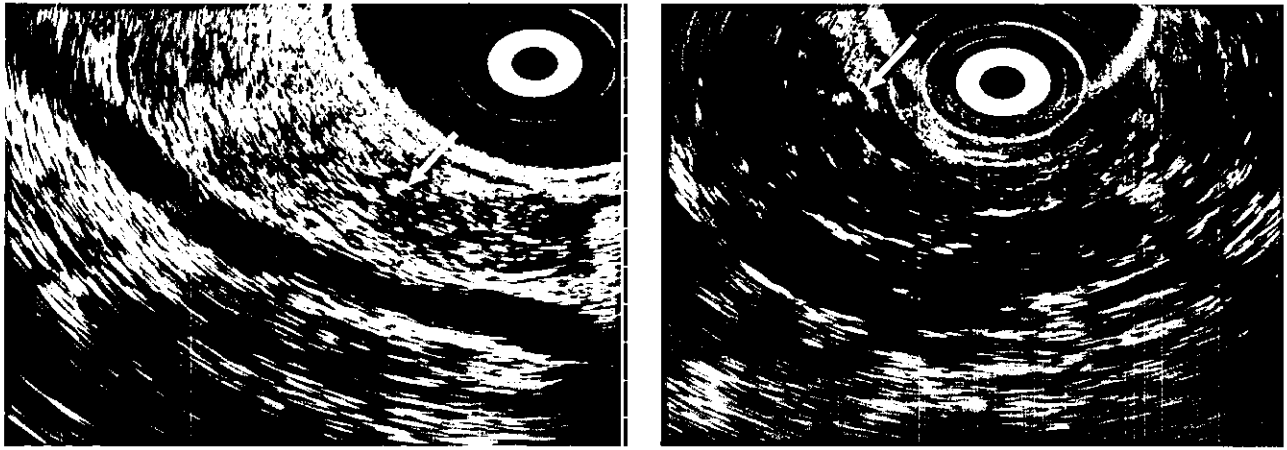


図8 点状高エコー，索状高エコーと斑状高エコー（矢印）
42歳，男性，アルコール性慢性膵炎

- 西森 功. 慢性膵炎の予後. 膵臓 1999; 14: 74-79.
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: 560-561.
 3. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. J Gastroenterol 2003; 38: 315-326.
 4. Minimal Standard Terminology in Gastrointestinal Endosonography. Dig Endosc 1998; 10: 159-184.
 5. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut 1984; 25: 756-759.
 6. 消化器内視鏡学会. 膵・胆道領域の標準的描出法に関する検討会. 超音波内視鏡による膵・胆道領域の標準的描出法2003.5
 7. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. Gastrointest Endosc 2002; 55: 507-511.
 8. 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: 294-299.
 9. Wallace MB, Hawes RH. Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis. Pancreas 2001; 23: 26-35.
 10. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are

we there yet? J Pancreas (online) 2004; 5: 1-7.

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

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

アルコール性膵障害に対する新たな診断基準案および 「アルコール性膵症（alcoholic pancreatopathy）」妥当性の検討

研究報告者 永井秀雄 自治医科大学消化器一般外科 教授

共同研究者

佐田尚宏（自治医科大学消化器一般外科）、乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）、
越智浩二（岡山大学大学院生体情報医学）、片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学）、
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）、木村 理（山形大学医学部消化器・一般外科学）、
小泉 勝（大原総合病院附属大原医療センター）、税所宏光（千葉大学大学院腫瘍内科学）、
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）、杉山政則（杏林大学医学部外科学）、
須田耕一（順天堂大学医学部病理学第一）、中村光男（弘前大学医学部病因・病態検査学）、
成瀬 達（名古屋大学大学院病態修復内科学）、松野正紀（東北大学大学院消化器外科学）、
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

医療機関で治療を受けるアルコール性慢性膵炎症例の大半は、すでに大量のアルコール摂取により病状が終末像として完成している。アルコール性膵障害全体を俯瞰すると、膵の変化が軽微な段階で発見し、治療的アプローチ（すなわち禁酒）を開始することが、臨床的、医療経済的観点からも必要である。このような現状をふまえて、現在明確に定義されていない「アルコール性膵障害」の診断基準案を作成し、軽微な変化を表す臨床的カテゴリーとして「アルコール性膵症（alcoholic pancreatopathy）」の概念と診断基準案を作成した。この概念に関しては賛否両論があり、診断基準案の妥当性の検証および臨床的有用性の評価に関して検討を加えた。

A. 研究目的

慢性膵炎の成因の過半数を占めるアルコール性膵炎は、他の成因による慢性膵炎とは異なり、患者自身がアルコール多飲・依存から離脱できないという personal problem が大きな問題として指摘される。現在の慢性膵炎診断基準により診断されるアルコール性慢性膵炎の大半は、すでにかかなりのアルコール摂取がなされており、病状が終末像として完成されている。アルコール性慢性膵炎手術例のアルコール摂取量を表1に示す。これらの症例にアルコール性肝障害におけるアルコール摂取量基準（表2）¹⁾を敷衍して適応すると、かなりの長期間飲酒を継続した「大酒家」であることがわかる。本人のアルコール依存および問題性格が病状形成に大きな役割を果たしていること、およびこのような個人的事情により多くの医療資源が消費されることを考

慮すると、軽微な変化を示すごく早期の段階で、治療的アプローチ（すなわち断酒）を開始することがアルコール性膵障害治療には非常に重要と考えられる²⁾。そのためには現在の診断基準による慢性膵炎確診、疑診よりも早期の病状を定義し、軽度から重度、急性から慢性まですべての膵障害を一連のスペクトラムで定義することが必要と考えられ、慢性膵炎確診、準確診に至らない軽微な変化を表す臨床的カテゴリーとして「アルコール性膵症（APP: alcoholic pancreatopathy）」の概念を提唱し、「アルコール性膵障害」診断基準案を作成した。

B. 研究方法

当班会議内に「アルコール性慢性膵炎診断基準再検討ワーキンググループ」を設立し、メンバーリストを作成、メールベースの議論を

表1 アルコール性慢性膵炎自験例における飲酒量

症例	一日飲酒量 (エタノール)	年数	総飲酒量 (AI)
1	215 g	14	2,500
2	125 g	30	3,750
3	100 g	30	3,000
4	100 g	20	2,000
5	100 g	25	2,500
6	140 g	20	2,800
7	60 g	35	2,100

AI: アルコールインデックス

一日飲酒量 ethanol 換算量 × 飲酒年数

表2 アルコール性肝障害における飲酒量定義

・常習飲酒家 毎日、日本酒に換算して平均3合以上の飲酒を、少なくとも5年以上続けた者
・大酒家 毎日、日本酒に換算して平均5合以上の飲酒を10年以上続けた者、あるいはこれに相当する積算飲酒量を有するもの

行った。診断基準作成には、現在ある慢性膵炎、急性膵炎、アルコール性肝障害における飲酒量の定義など、現在臨床的に使用されている診断基準を最大限反映し、それらの診断基準と整合性を保つことを第一義的に考慮した。さらに、ワーキンググループのメンバーを対象に、2004年12月に「アルコール性膵障害」診断基準案に対するアンケート調査を行った。

本研究施行にあたり、患者情報・プライバシーの保護など、倫理面には最大限配慮した。

C. 研究結果

アルコール性膵障害診断基準作成に際し、現在の慢性膵炎、急性膵炎の診断基準はそのまま適応し、ごく軽度の変化を示す病態に対し「アルコール性膵症 (alcoholic pancreatopathy: APP)」という用語を新たに使用した。また、アルコール摂取量に関してはアルコール性肝障害の定義をそのまま使用し、新たにアルコールインデックス (AI) を定義した。AIは喫煙量におけるBlickmann Indexと同様の係数で、「1日アルコール摂取量 (単位: g, 日本酒1合はアルコール量約27g)」と「アルコール摂取年数」の積で表す。AIに従えば、飲酒家 (moderate drinker) はAI>400と、大酒家 (heavy drinker) はAI>1,400と定義される。具体的な診断基準案を表3に示す。

表4に示す6項目に関してアンケートを13名に配布し、9名より回答を得た (回答率69.2%)。

1. アルコール性膵症の妥当性に関して

- ①妥当である 5名
- ②どちらともいえない 1名

③妥当ではない 3名

妥当とする理由は、

- ・臨床的に明らかな膵障害像があり、慢性膵炎とも急性膵炎とも診断できない病態がある。現在の慢性膵炎診断基準では早期像を捉えていない。臨床的に疑診 (準確診) は使用しにくい。
- ・アルコール性慢性膵炎の初期像を明確にできない現時点では、APPを定義することは妥当である。
- ・いきなり高度な膵石症に移行することは考えにくいので、何らかの初期像はあるはずである。

などが挙げられた。また妥当ではないとする理由は、

- ・「pathy」は原因不明、または病態のあまり明確でないものに使われるから。
- ・慢性膵炎疑診 (準確診) 群との差を見いだせない。現在の診断手技で特異的疾患として考えられない。
- ・飲酒量と慢性膵炎発症のリスクに強い相関関係がないと考えられる。慢性膵炎でもなく急性膵炎でもなくAPPと診断しうる特異的画像所見、病理所見は存在しないと考える。反復する腹痛発作を有する大酒家は膵変化の有無にかかわらずAPPと診断される。

などが挙げられた。また、どちらともいえないとする理由は、慢性膵炎準確診例との差が判然としないことが挙げられた。

2. アルコール性膵症の定義に関して追加点・削除点

削除に関しては、8名が記載なく、1名が「病

表3 「アルコール性膵障害」診断基準案

「アルコール性膵障害」はアルコールを原因として惹起される膵の異常をすべて包括する概念と定義し、下記の3疾患群より構成される。

1. アルコール性急性膵炎 (alcoholic acute pancreatitis: AAP)
2. アルコール性慢性膵炎 (alcoholic chronic pancreatitis: ACP)
3. アルコール性膵症 (alcoholic pancreatopathy: APP)

アルコール性急性膵炎は、飲酒家または大酒家で急性膵炎臨床診断基準（厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班1990）に合致し、アルコール以外の原因が否定されるものとする。アルコール性慢性膵炎は、飲酒家または大酒家で慢性膵炎臨床診断基準（日本膵臓学会2001）に合致し、アルコール以外の原因が否定されるものとする。この2つの疾患群に含まれず、現在の慢性膵炎準確診例を含むアルコール多飲による膵異常を「アルコール性膵症」とする。その診断基準は以下の通りである。

継続的に飲酒している飲酒家または大酒家で

- (1) 急性膵炎の既往歴のあるもの。
 - (2) 反復する腹痛発作のあるもの。
 - (3) 血中P型アミラーゼもしくは血清リパーゼ値が高値を示すもの。
 - (4) 画像診断・膵組織像においてアルコール多飲に起因すると考えられる軽微な変化が観察されるもの。
- (1)～(4)のいずれかを示し、他疾患（胆石性膵炎、膵癌、胃十二指腸潰瘍など）が否定されるものを、「アルコール性膵症」とする。

(注1) この診断基準での飲酒基準は、1986年アルコール性肝障害の定義をそのまま使用し、
 ・飲酒家 (moderate drinker) —— 1日日本酒換算3合以上の飲酒を5年以上続けたもの (>AI 400*)
 ・大酒家 (heavy drinker) —— 1日日本酒換算5合以上の飲酒を10年以上続けたもの (>AI 1400*)
 と定義する。

*アルコールインデックス (AI) = 1日飲酒アルコール量 (単位: g) × 飲酒年数 (単位: 年) (日本酒1合 = アルコール27gで換算)。

(注2) (4) の画像診断・膵組織像における基準は、慢性膵炎の確診基準・準確診基準は除く。

(注3) なお病理学的診断基準項目は、手術または剖検で得られた資料に対する診断の便に供するもので、臨床診断に必要な項目ではない。

表4 アンケート内容

1. 今回アルコール性膵障害の慢性膵炎よりも軽度な病態を表現する「アルコール性膵症 (alcoholic pancreatopathy: APP)」を定義したが、この病態が診断的entityとして成立するか。
2. アルコール性膵症の定義に関して、削除すべき項目、追加すべき項目はあるか。
3. アルコール性膵症として定義された病態は、従来の慢性膵炎（準確診・確診）への移行はあるか。ある場合、具体的な症例に関してご教示ください。
4. アルコール性膵症診断につながる、画像所見、病理所見としてはどのような所見があげられるか。
5. 飲酒基準の定義は妥当か。妥当でない場合、どのような定義が必要か。
6. その他、アルコール性膵障害全般に関しまして、ご意見あれば、ご教示ください。

理所見」の削除を主張した。追加に関しては、「画像・病理所見」のより詳細な記述（2名）および、「反復する腹痛発作」に大酒家IBDが含まれる（1名）ことに関する指摘があった。

3. 慢性膵炎（準確診・確診）への移行
- | | |
|-----------------|----|
| ①ある | 5名 |
| ②どちらともいえない、記載なし | 2名 |
| ③ない | 2名 |

あるとする5名のうち、3名に具体的な症例の記載があった。

4. アルコール性膵症診断の画像所見、病理所見
 画像所見に関して
- ・内部エコーの不整、CT上表面不整など。
 - ・ERCPでの限局した分枝の不整像。
 - ・慢性膵炎準確診を満たさない異常所見すべて。
 - ・主膵管、分枝膵管の軽度の拡張、口径不整、

壁硬化像。

などが挙げられた。

病理所見に関しては、

- ・慢性膵炎診断基準を満たさず、加齢変化を除いた異常所見。
- ・膵小葉の軽い線維化（2名）。

が挙げられた。

5. 飲酒基準の定義

- ①妥当である 8名
- ②検討が必要 1名

アルコールインデックスを使用すると1日量、頻度が消えてしまう。毎日でない飲酒家の取り扱い、大酒家でも飲酒家でもない症例を何と呼ぶかなど、検討が必要との意見があった。

6. その他

その他の意見として、

- ・現在班会議で並行的に進めている「慢性膵炎の初期病変・病態」の結果をふまえて暫定的にAPPを定義するのがよいか。
- ・慢性膵炎診断基準（確診，準確診）に変更がない限り，APPのentityは学問的，臨床的，社会的にもぜったいに必要。今後変化する可能性はあるが，現時点では十分な内容である。
- ・膵組織像からみると，アルコール多飲者，アルコール性肝硬変でみられる小葉内線維化を「膵線維症」と定義したい。この変化はアルコール性だけでなく，他の原因でも起こりうる。
- ・大酒家の膵画像，膵組織像に関して十分にデータの蓄積がなく，疾患概念として確立するには，特に病理像と臨床像・画像との十分な対比が必要。
- ・診断基準の「目的」と「その補遺」を十分に作成すること。慢性膵炎準確診例との明確な区別をすること。治療法に関しては，断酒だけでは不十分で，具体的に明示する必要がある。

などの意見が寄せられた。

D. 考察

今回アルコール膵障害の初期段階を表す用語として「アルコール性膵症（alcoholic pancreatopathy; APP）」を定義した。「pancreatopathy」と

いう用語をMEDLINEで検索すると，1995年以降13件がヒットした。Pancreatopathyは主にイタリア，タイなど非英語圏で一般的な「膵障害」を示す用語として使用されており，明確な定義は現時点では存在しない。本診断基準案では「アルコール性膵障害」を，アルコールを原因として惹起される膵の異常をすべて包括する概念と定義し，現在診断基準が存在する「急性膵炎」「慢性膵炎」はそのままの定義を使用し，これらと並列的に「膵症（pancreatopathy）」を位置づけた。Pancreatopathyの定義については，膵酵素としてリパーゼだけでなく，膵型アミラーゼを採用するなど，通常の医療機関で簡単に測定，定義できることを念頭においた。またアルコール性以外の成因によるpancreatopathyの定義，および剖検時の定義も念頭に置き，組織像の定義も追加した。組織像および画像上の所見は，現在の慢性膵炎確診および準確診の定義にはいるものは除き，それ以前の軽微な変化をとらえることを目的に定義した。これらのことよりpancreatopathyとして表現される病状スペクトラムは，アルコール性急性膵炎後，アルコール多飲による軽微な膵変化など，現在の慢性膵炎確診および準確診例と診断される以前の軽微な変化をカバーにすることになる。

APPが疾患単位として妥当かという根本的な問題に関して，研究者間でも意見の相違がみられた。妥当とする意見は，現在の診断基準では定義し得ない軽症，移行症的な病態が存在することを前提に，その新たな定義の必要性を理由として挙げている。それに対し，妥当でないとする理由は，軽症例・移行例自体が存在しないとする意見，現在の診断法では画像・病理所見を区別し得ないとする意見，「pathy」という用語に対する反対意見等があげられた。APPの慢性膵炎確診例・準確診例への移行に関しても，APPの概念が妥当とする研究者は移行があると考え，妥当でないとする研究者は移行がないと考えていた。

現在，明らかではないAPPの画像所見・病理所見に関しては，慢性膵炎診断基準や加齢変化を除外したすべての所見とする包括的な意見があった。具体的には画像所見として，内部エ

コーの不整，CT上表面不整，ERCPでの限局した分枝の不整像などが挙げられ，病理所見としては小葉内線維化が挙げられた．病理所見に関しては，診断基準から削除するとする意見もみられた．

飲酒基準に関しては，概ね妥当とする意見であったが，より具体的な取り扱いに関して再検討の必要性も指摘された．

APP概念に関しては，現状で欠落している病態を定義する必要性を強く主張する意見から，その存在自体を否定する意見まで，研究者間ではかなりの意見の相違があった．しかしAPP概念が必要であるとする意見が過半数を占めており，少なからぬ研究者が該当する症例を経験していることから，その必要性は強調されるべきであろう．現在，本研究班内で検討が進められている「慢性膵炎の初期病変・病態」の結果および今回のアンケート調査結果をふまえ，新たな疾患概念として定義することが妥当であると考えられた．APPの画像所見・病理所見に関しては，さらなる症例の蓄積，慢性膵炎の経時的変化の詳細な検討のうえ，改めて定義を検討する必要がある．

E. 結語

アルコール多飲による膵障害を連続的に捉えるために「アルコール性膵障害」および「アルコール性膵症」を定義し，診断基準案を作成した．アルコール性膵症（APP）の疾患概念は必要であり，今後さらなる検討のうえ，詳細に定義をする必要があると考えられた．

F. 参考文献

1. 蓮村 靖，竹内重五郎．アルコール性肝障害の実態－全国調査による成績から－．アルコール代謝と肝研究会編．アルコール代謝と肝 vol. 7. 東京：東洋書店，1988；377-384.
2. 丸山勝也．慢性膵炎患者の断酒指導．小川道雄編．消化器病セミナー90 慢性膵炎－診断と治療のコンセンサス．東京，へるす出版，2003；119-128.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大槻 眞．慢性膵炎疑診例．医薬の門 2004；44：358-360.
- 2) 大槻 眞．成因に基づく慢性膵炎診断基準の必要性．胆と膵 2004；25：545-550.

2. 学会発表 該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

アルコール性膵炎の実態調査と原因遺伝子の解析

研究報告者 丸山勝也 国立病院機構久里浜アルコール症センター 院長

共同研究者

大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）， 成瀬 達（名古屋大学大学院病態修復内科学）
広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）， 西森 功（高知大学医学部消化器病態学）
税所宏光（千葉大学大学院腫瘍内科学）， 澤武紀雄（金沢大学がん研究所腫瘍内科）
丹藤雄介（弘前大学医学部第三内科学）， 中村光男（弘前大学医学部病因・病態検査学）
川 茂幸（信州大学医学部内科学第二）

【研究要旨】

アルコール性膵炎の実態調査に関しては、大量飲酒が確実である全国の男性断酒会会員7,876名にアンケート調査を行った。回収率は4,120名の52.3%であった。自己申告による膵炎の既往を4,120名中の857例（20.8%）に認め、このうちアルコール性が418名（10.1%）、胆石性が32名（0.8%）、原因不明が407名（9.9%）であった。このうち飲酒歴から原因不明例を一部アルコール性とし、さらに解析可能例のみをアルコール性膵炎例（718例（17.4%））と膵炎既往のない症例（3,113例）に分類し検討したところ、アルコール性膵炎例では初飲年齢が若く、一日の飲酒量が有意に多いことが明らかとなった。

アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析に関しては、アルコール性慢性膵炎53検体、非アルコール性慢性膵炎13検体、アルコール依存症54検体、健常者42検体の収集を行い、glutathione S-transferase M1（GSTM1）、glutathione S-transferase theta 1（GSTT1）、NADPH-quinone oxidoreductase 1（NQO1）、N-acetyl transferase（NAT）、高TG血症に関係する遺伝子であるlipoprotein lipase（LPL）、遺伝性膵炎に関係する遺伝子であるcationic trypsinogen（PRSS1）、pancreatic secretory trypsin inhibitor（PSTI）、CFTRなどの8種類の遺伝子変異・亜型について検索したがアルコール性慢性膵炎に特異的な遺伝子は特定できなかった。

A. 研究目的

1. アルコール性膵炎の実態調査

わが国における1995年の厚生省全国集計調査¹⁾によると、慢性膵炎のうち飲酒に起因すると考えられるものは約55%で、特に男性では約67%と高率であり、また急性膵炎でも約40%がアルコール性であることが報告されている。また急性膵炎を重症度判定により重症と中等度に限ってみると、その成因にアルコールが他の原因よりも高頻度（46%）に見られ、その致死率も20%にのぼっていると報告されているように、膵炎の発症にアルコールの多飲が関与していることは明らかである。Haberら²⁾は1日エタノール80gおよび10年以上の飲酒歴をもつ大量飲酒者の中から慢性膵炎を発症する割合は5%以下と報告している。またわが国では1%以下と試算す

るものもみられる³⁾。しかしアルコール多飲者におけるアルコール性膵炎の発症頻度については未だ明らかにされていない。そこで大量飲酒が明らかであるアルコール依存症者における膵炎の発症頻度について実態調査を行った。

2. アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析

アルコール性膵炎の発症に長期の大量飲酒が必要条件ではあるが、大量飲酒者がすべて慢性膵炎になる訳ではなく個人差が大きい。そこでアルコール性膵炎の原因遺伝子について明らかにする目的で、原因となりうる種々の遺伝子の変異・亜型について解析する。

B. 研究方法

1. アルコール性膵炎の実態調査

対象：本来は日本国民全員における飲酒量調

査と膵炎の罹患率について住民調査を行うのが理想だが、そのような調査は現実には不可能であるので、対象を大量飲酒が明らかな全日本断酒連盟の男性会員とした。

調査方法：全日本断酒連盟からの依頼状を添えて各地の断酒会員へアンケート調査用紙を送付した。

調査項目：年齢、住所（県名のみ）、飲酒を開始した年齢、飲酒量、飲酒期間、断酒開始年齢、酒のつまみの種類と量、膵炎罹患の有無とその年齢およびその診断名（アルコール性か胆石性か・急性膵炎か慢性膵炎か）、その際の腹痛の有無・下痢の有無、症状の発生頻度（飲酒中および断酒後）。

解析方法：アンケート用紙を集計し、男性断酒会員の数に占めるアルコール性膵炎の頻度を調査した。また各年齢における頻度についても調査した。アルコール性膵炎例と非アルコール性膵炎例における初飲年齢、一日の平均飲酒量、飲酒期間、総飲酒量、つまみの多少やその内容について比較した。

（倫理面への配慮）

アンケート調査はすべて無記名としたので個人情報漏れることはない。またアンケート調査も地区の断酒会を通して行っているため、郵便によりアルコール症の専門病院である国立療養所久里浜病院の名前が会員と関係していることも知れることはない。

2. アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析

対象：アルコール性慢性膵炎患者を対象とし、その対照として非アルコール性慢性膵炎患者、明らかな膵障害のないアルコール依存症患者、健康人を置く。

方法：アルコール大量飲用が強度の細胞への酸化ストレスを誘発し、その結果生じるスーパーオキシドや細胞毒性物質がDNA損傷や細胞変性を起こさせる可能性がある。そこで今回は、アルコールによる酸化ストレスがアルコール性慢性膵炎の原因となるという作業仮説のもと、細胞毒性物質を無害化する第二相解毒酵素の遺伝子変異とアルコール性膵炎との相関研究を行うこととした。第二相解毒酵素としてはglutathione S-transferase M1 (GSTM1)^{4,5)}、glu-

tathione S-transferase theta 1 (GSTT1)⁴⁾、NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1)⁵⁾、NRH-quinone oxidoreductase 2 (NQO2)⁵⁾、N-acetyl transferase (NAT)⁶⁾をターゲットにして、アルコール性膵炎患者と膵機能障害のないアルコール依存症患者、さらに非アルコール性膵炎、および健常対照者の遺伝子多型をpolymerase chain reaction-direct sequencing (PCR)法により解析する。両群における多型性変異の頻度の違いを統計学的手法により分析し、疾患に対する遺伝的脆弱性因子を見出すことを目的とする。

Lipoprotein lipase (LPL)^{7,8)}およびアポリポ蛋白C-II (アポC-II)⁹⁾遺伝子変異による欠損症により血中トリグリセリド (TG)は高値となる。高TG血症は膵炎の原因の一つであり、I型またはV型家族性高脂血症ではしばしば急性膵炎を合併する。一方、アルコール過飲は血中TGの上昇を来すことより、アルコール性急性膵炎では高トリグリセリド血症のみられることが多い。高TG血症がアルコール性膵炎の結果として生じる可能性もあるが、LPL欠損による家族性高脂血症ではアルコール過飲が膵炎の誘因と考えられている。そこでこれらの遺伝子についても上記の遺伝子同様検討を行う。

また既に遺伝性膵炎と有意な因果関係について報告されているcationic trypsinogen (PRSS1)¹⁰⁾、pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI)¹¹⁾、CFTR¹²⁾の3種類の遺伝子および遺伝子群についても、その遺伝子異常とアルコール性膵炎との関連について検討する。

（倫理面への配慮）

研究計画書に書かれているように、試料など提供者に対し危険はなく、遺伝性膵炎素因を有することが確定した場合には遺伝子カウンセリングにより援助、支援を行うこととし、インフォームドコンセントも資料を揃え充分に行うこととした。検体の確保については、個々の班構成員の施設における倫理委員会において承認をとり、また遺伝子検索を行う施設においても倫理委員会の承認を得た。

表1 大酒家におけるアルコール性膵炎の頻度

対象：断酒会男性会員 7,876名
 回収率：4,120/7,876 (52.3%)
 1. アンケートにおける膵炎の既往：857/4,120 (20.8%)
 ・アルコール性：418 (10.1%)
 ・胆石性：32 (0.8%)
 ・成因不明：407 (9.9%)
 2. 推定アルコール性膵炎
 (1) アルコール性：418例 (10.1%)
 (2) 成因不明の膵炎歴407例中
 飲酒量が明らかな300例 (7.3%)

大酒家4,120例におけるアルコール性膵炎の頻度：
 418例+300例=718例
 17.4% (718例/4,120例)

表2 大酒家でアルコール性膵炎と推測される患者の飲酒歴

・患者数：718例/4,120例 (17.4%)
 ・初飲年齢：9～45歳
 19.1±3.9歳 (平均±SD)
 ・膵炎診断年齢：20～71歳
 43.0±10.5歳 (平均±SD)
 ・年齢分布
 20代：10% 50代：23%
 30代：24% 60代：6%
 40代：37% 70代：0.3%
 ・飲酒期間：1～51年
 23.9±10.2年 (平均±SD)
 ・飲酒量/日：1～5升6合
 7.3±5.3合 (平均±SD)
 ・総飲酒量：1,352±1,144 kg (平均±SD)

C. 研究結果

1. アルコール性膵炎の実態調査

アンケート内容は資料6のアンケート調査票に示す如くである。アンケート調査票を送付した対象者は全日本断酒連盟に所属している男性会員7,876名である。回収率は4,120名で52.3%であった。このうち今まで膵炎と診断されたことの有無に対する回答が「有」とする率は4,120名中857名 (20.8%) であり、アルコール性が418 (10.1%)、胆石性が32 (0.8%)、原因不明が407 (9.9%) であった (表1)。このうちアルコール性膵炎について解析可能例381例のみについて飲酒歴を検討すると、初飲年齢は18.9±3.83歳 (平均±標準偏差)、膵炎診断時年齢は43.3±10.4歳、飲酒期間は24.4±10年、一日平均飲酒量は7.4±5.1合、総飲酒量はエタノール換算で1,398±1,195 kgであった。次に自己申告の胆石性膵炎例を除外し、アルコール性と原因不明例をまとめ、その中で膵炎の発症までの飲酒量がマイナス例および不明例を除外した718例 (17.4%) をアルコール性膵炎と推定される症例として飲酒歴を解析し、膵炎既往のない症例 (3,113例) と比較した。アルコール性膵炎と思われる718例における膵炎診断年齢は43.0±10.5歳であり、年齢別に見ると30歳代24%、40歳代37%、50歳代23%、に多かった (表2)。初飲年齢を膵炎既往のない症例と比較するとアルコール性膵炎例が膵炎既往のない症例に比べ有意に若年であった (表3)。一日平均の飲酒量は、ア

ルコール性膵炎例と膵炎既往のない症例ではアルコール性膵炎例が有意に多かった (表3)。しかし飲酒期間については、膵炎既往のない症例で有意に長かった (表3)。またそれに付随して純エタノール換算での総飲酒量も膵炎既往のない症例の方がとアルコール性膵炎例に比し有意に多かった (表3)。つまみに関してはアルコール性膵炎例で量が少ない症例が多かった。またその内容については、アルコール性膵炎例では膵炎既往のない症例に比し魚が多く、野菜や乾きものが少なかった。肉に関してはほぼ同様であった。

2. アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析 (資料7)

アルコール性慢性膵炎の原因遺伝子の解析に関しては、アルコール性慢性膵炎53検体 (膵石例：40検体)、非アルコール性慢性膵炎13検体、アルコール依存症54検体、健常者42検体の収集を行った。遺伝子解析については細胞毒性物質を無害化する第二相解毒酵素の遺伝子である glutathione S-transferase M1 (GSTM1), glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1), NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1), NRH-quinone oxidoreductase 2 (NQO2), N-acetyl transferase (NAT), 高TG血症に関係する遺伝子である lipoprotein lipase (LPL), アポリポ蛋白C-II (アポC-II), 遺伝性膵炎に関係する遺伝子である cationic trypsinogen (PRSS1), pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI), CFTRなどのうちNQO2, アポC-IIを残してすべて測定を終了し

表3 大酒家におけるアルコール性膵炎既往の有無と飲酒歴

膵炎歴	あり	なし
患者数	718	3,113
初飲年齢 (歳)	19.1 ± 3.9	19.5 ± 4.6
飲酒期間 (年)	23.9 ± 10.2	29.8 ± 9.7
飲酒量/日 (合)	7.3 ± 5.3	6.8 ± 4.7
総飲酒量 (kg)	1,352 ± 1,144	1,590 ± 1,225

*: p<0.05, **: p<0.001

た。しかし、アルコール性慢性膵炎にみられる特異的な遺伝子変異・亜型はみられなかった。

D. 考察

1. アルコール性膵炎の発症頻度

今回の実態調査では、対象として大量飲酒が明らかである全国の全日本断酒連盟の男性会員を選択したが、断酒会員以外にも大量飲酒者は存在するので、今回の調査によりアルコール性膵炎の発生頻度が明らかになるわけではない。しかし、ある程度の目安となるのではないかと考えられた。今回の調査結果では、自己申告ではあるがアルコール性膵炎と言われた症例が10.1%に、またその中で飲酒歴などが明らかな症例を選択した場合にでも9.1%に認められた。またこれらの症例に、原因不明例の中で飲酒量などからアルコール性膵炎が考えられる症例を加えると、17.4%にも増加した。これらの結果(アルコール性膵炎の発症頻度は9.1~17.4%)は、今までの報告^{2,3)}とは異なり大量飲酒者ではかなり高率にアルコール性膵炎が生じている可能性が示された。またアルコール性膵炎症例は40歳代の前半に発病する症例が多く、飲酒開始年齢が比較的若年(19歳)であり、一日の飲酒量が比較的多い(日本酒換算一日平均7.3合)ことが示された。しかし今回の検討では、飲酒期間および総飲酒量については膵炎既往のない症例でアルコール性膵炎症例に比し長く多い結果であった。この結果はアルコール性膵炎の発症の機序として合理的でないが、このような結果となった理由として膵炎既往のない症例の平均年齢が51.5歳とアルコール性膵炎例の43歳に比し高齢であるため、その飲酒期間および飲酒量が多くなってしまったものである。今後年齢を

マッチさせた検討を行うこととしたい。

つまみに関してはアルコール性膵炎例で摂取量が少ないという結果であった。また内容として魚介類が多く、野菜や乾きものが少ないという結果が得られた。しかしこのような結果とアルコール性膵炎の発症との因果関係に関しては不明であり、今後の検討課題としたい。

2. アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析

アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析に関しては、非アルコール性慢性膵炎の検体が13例と少なく、アルコール性膵炎との比較ができなかったが、アルコール依存症あるいは健常者との比較ではアルコール性慢性膵炎に特異的な遺伝子変異・亜型は認められず、今後の新たな遺伝子の検索が必要と思われた。

E. 結語

アルコール性膵炎の実態調査に関しては、大量飲酒が確実である全国の男性断酒会会員7,876名にアンケート調査を行った。回収率は4,120名の52.3%であった。膵炎の既往を4,120名中の857例(20.8%)に認め、このうちアルコール性が10.1%、胆石性が0.8%、原因不明が9.9%であった。このうち飲酒歴から原因不明例を一部アルコール性膵炎例(718例17.4%)とし、膵炎既往のない症例(3,113例)と比較したところ、アルコール性膵炎例では初飲年齢が若く、一日の飲酒量が有意に多いことが明らかとなった。

アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析に関しては、glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1), NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1), N-acetyl transferase (NAT), 高TG血症に関係する遺伝子であるlipoprotein lipase (LPL), 遺伝性膵炎に関係する遺伝子であるcationic trypsinogen (PRSS1), pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI), CFTRなどの8種類の遺伝子亜型について検索したがアルコール性慢性膵炎に特異的な遺伝子は特定できなかった。

F. 参考文献

1. 林 櫻松, 玉腰暁子, 大野良之, 川村 孝, 若井建志, 青木利恵, 千田雅代, 松野正紀, 早川哲夫, 成瀬 達, 北川元二, 橋本修二, 藍沢茂

- 雄, 箕輪眞澄, 稲葉 裕. 慢性膵炎の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度研究業績集 1995; 81-85.
2. Harber P, Wilson J, Apte M, Korsten M, Pirola R. Individual susceptibility to alcoholic pancreatitis : still an enigma. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 305-312.
 3. 中村光男, 丹藤雄介, 柳町 幸. 酒の種類は膵炎に関係するか? *医薬の門* 2000; 41: 348-351.
 4. Chen C, Liu Q, Pui C, Rivera GK, Sandlund JT, Riberio R, Evans WE, Relling MV. Higher frequency of glutathione S-transferase deletions in black children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 89: 1701-1707.
 5. Harada S, Fujii C, Hayashi A, Ohkoshi N. An association between idiopathic Parkinson's disease and polymorphisms of phase II detoxification enzymes: glutathione S-transferase M1 and quinone oxidoreductase 1 and 2. *BBRC* 2001; 288: 887-892.
 6. Vatsis KP, Martell KJ, Weber WW. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 6333-6337.
 7. 吉田智彦. 家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症. *日本臨床* 2001; 59: 22-25.
 8. Bruin T, Tuzgol S, Mulder WJ, van den Ende AE, Jansen H, Hayden MR, Kastelein JJ. A compound heterozygote for lipoprotein lipase deficiency, Val69-->Leu and Gly188-->Glu: correlation between in vitro LPL activity and clinical expression. *J Lipid Res* 1994; 35: 438-445.
 9. 岡本康幸. アポリポ蛋白 C-II 欠損症. *日本臨床* 2001; 59: 26-31.
 10. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LKJr, 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: 141-145.
 11. Witt H, Luck W, Hennies HC, Cla β en M, Kage A, La β U, Landt O, Becker M. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25: 213-216.
 12. Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Fujiki K, Hayakawa T. Cystic fibrosis and related disease of the pancreas. *Ballire's Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2002; 16: 511-526.
- G. 健康危険情報**
該当なし
- H. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) Nakamura Y, Kobayashi Y, Ishikawa A, Maruyama K, Higuchi S. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. *J Gastroenterol* 2004; 39: 879-887.
 2. 学会発表
 - 1) 丸山勝也, 高橋久雄, 横山 顕, 水上 健. 大量飲酒者におけるアルコール性膵炎の発症頻度. 第39回日本アルコール・薬物医学会総会, 八王子, 2004年9月
 - 2) Nakamura Y, Higuchi S, Maruyama K. Pancreatic volume by multi-slice helical CT related to clinical measures of pancreatic function. *DDW* 2004, May, 2004
- I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)**
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

慢性膵炎の遺伝的背景：日本人の *CFTR* 遺伝子多型の研究

研究報告者 成瀬 達 名古屋大学大学院病態修復内科学 助教授

共同研究者

藤木理代, 石黒 洋, 洪 繁, 山本明子, 竹村俊洋, 北川元二, 近藤孝晴
(名古屋大学大学院病態修復内科学), 早川哲夫 (国家共済名城病院)

【研究要旨】

慢性膵炎の遺伝的背景を明らかにする目的で, *CFTR* 遺伝子変異および多型を解析した. 健常人162名, 慢性膵炎患者65名 (アルコール性51名, 特発性14名) を対象とした. 白人の20の主な嚢胞線維症原因 *CFTR* 遺伝子変異と日本で報告されている9の *CFTR* 遺伝子変異は, 健常人, 慢性膵炎患者ともに認めなかった. 正常な *CFTR* 蛋白量が減少する (TG) 12多型が, 日本人では白人に比べ非常に多かった. アルコール性慢性膵炎では, M470- (TG) 12ホモ接合体の頻度が健常人に比べて有意に高かった. 一方, 特発性慢性膵炎は, *CFTR* 機能が低下する (TG) 11-V470ホモ接合体にQ1352HまたはR1453W多型を合併する症例が多かった.

A. 研究目的

CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) はcAMPに調節されるCl⁻チャンネルであり, 全身の上皮膜細胞に発現している. 膵臓では, 膵導管細胞の管腔膜に発現し膵液へのHCO₃⁻の分泌に重要な役割を果たしている. 嚢胞線維症 (cystic fibrosis; CF) では, *CFTR* 遺伝子変異によりCl⁻チャンネル機能が消失するため, 汗のCl⁻濃度が高くなる. また, 消化管, 気道, 膵管上皮細胞におけるCl⁻分泌障害のため分泌液が粘調になる. その結果, 胎便性イレウス, 気道感染症の反復による呼吸不全, 膵外分泌機能不全による栄養障害を引き起こす. びまん性汎細気管支炎, 副鼻腔炎, 男性不妊症, 特発性膵炎の一部の患者は *CFTR* 遺伝子変異を高頻度に合併しており, *CFTR* 関連疾患として注目されている¹⁾.

CFは欧米人に多いがアジアの諸国では極めて稀な疾患で, 日本人の *CFTR* 遺伝子変異や多型の報告も少ない. 一方, 慢性膵炎の発症率は欧米と日本ではほぼ同じである. 日本人の慢性膵炎においても, 汗のCl⁻濃度が高い患者が多く, *CFTR* の機能低下の存在が強く示唆されている^{2,3)}. 本研究では, 日本人の慢性膵炎患者にお

ける *CFTR* 遺伝子変異および多型, 特に exon 9 の欠損が高まる (TG) repeat, poly TおよびCl⁻チャンネル機能を低下させるM470V多型を中心に解析した.

B. 研究方法

健常人162名, アルコール性慢性膵炎51名, 特発性慢性膵炎患14名を対象とした. 慢性膵炎の診断は日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準に従った.

末梢血からDNAを抽出した. (TG) repeatおよびpoly Tはダイレクトシーケンス法により, M470Vは制限酵素 (HphI) により解析した. ハプロタイプマーカーとしてintron6aにある (GATT) nを用いた.

ヨーロッパ人で最も頻度の高い20の *CFTR* 遺伝子変異 (E60X, R117H, R334W, R347P, A455E, ΔI507, ΔF508, G542X, G551D, R553X, 621+1G->T, 1078delT, R1162X, S1251N, W1282X, N1303K, 1717-1G->A, 2183AA->G, 3659delC, 3849+10kb C>T) は解析キット (AstraZeneca社) を用いて調べた. 日本で報告されていた9種類の *CFTR* 遺伝子変異 (R75X, Q98R, M152R, R347H, L441P, L571S, D979A,

表1 poly Tのアレル頻度

	alleles	5T	6T	7T	9T
健常人	324	2 (0.6)	4 (1.2)	316 (97.5)	0 (0.6)
慢性膵炎	130	2 (1.5)	0 (0.0)	125 (96.2)	3 (2.3)
アルコール性	102	2 (2.0)	0 (0.0)	97 (95.1)	3 (2.9)
特発性	28	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (100.0)	0 (0.0)

(%)

表2 TG repeatのアレル頻度

	alleles	TG10	TG11	TG12	TG13
健常人	324	0 (0)	165 (51)	156 (48)	3 (1)
慢性膵炎	130	1 (1)	57 (44)	71 (55)	1 (1)
アルコール性	102	1 (1)	42 (41)	58 (57)	1 (1)
特発性	28	0 (0)	15 (54)	13 (46)	0 (0)

(%)

H1085R, T1086I) および非CFTR 遺伝子多型 (Q1352H, R1453W) は Masscode System による SNP 解析を行った。

(倫理面への配慮)

名古屋大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. CF原因遺伝子変異

欧米および日本で報告されている29のCFTR 遺伝子変異は健常人, 慢性膵炎ともに認めなかった。

2. poly T

日本人の大多数 (97.5%) は7Tであった。5Tの頻度は健常人, 慢性膵炎ともに低く, poly Tの分布に各群間に有意差を認めなかった。新たに6Tを健常人 (1.2%) に発見した (表1)。

3. TG repeat

健常人と慢性膵炎で, (TG) 11と (TG) 12のアレル頻度はほぼ同じであった (表2)。しかし, アルコール性慢性膵炎の (TG) 12ホモ接合体の頻度は健常人に比べ有意に ($p=0.038$) 高かった (図1)。特発性慢性膵炎では (TG) 11ホモ接合体と (TG) 12ホモ接合体の頻度が高い傾向にあった。

4. M470V

アルコール性慢性膵炎群ではM470ホモ接合体の頻度が有意に ($p<0.05$) 高かった (表3)。一方, 特発性慢性膵炎群ではV470ホモ接合体の頻度が高い傾向にあった。

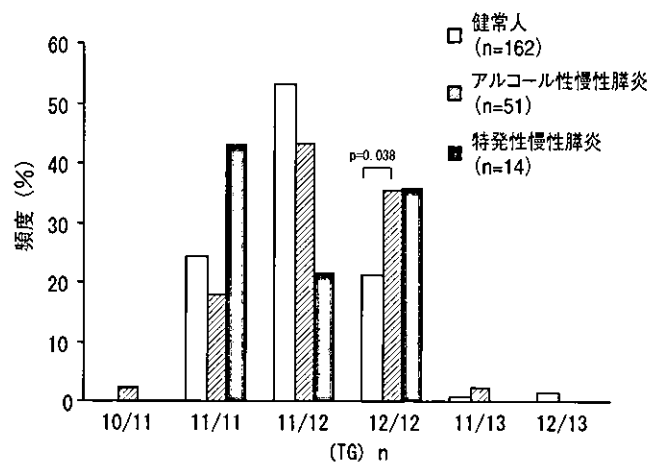


図1 TG repeatsのgenotypeの頻度

白人では (GATT) 6/ (TG) 10/M470, (GATT) 6/ (TG) 11/M470および (GATT) 7/ (TG) 11/V470が主なハプロタイプであったが, 日本人では (GATT) 6/ (TG) 12/M470と (GATT) 7/ (TG) 11/V470が多かった (図2)。

5. 多型に基づくCFTR遺伝型の分類

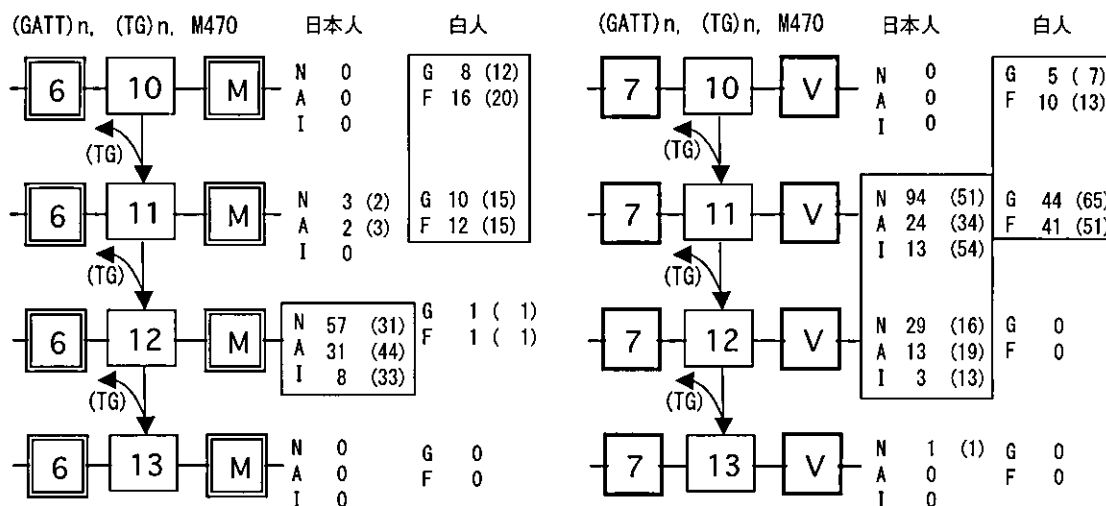
CFTRのCl⁻チャンネル機能に関連するM470Vの遺伝型をX軸に, CFTR蛋白量に関連するTG repeatの遺伝型をY軸に, 各遺伝型の頻度をZ軸に, 示したものが図3である。アルコール性慢性膵炎では, 蛋白量が低下するがチャンネル機能が保たれる (TG) 12/M470ホモ接合体の頻度が高い傾向にあった。一方, 特発性慢性膵炎群では, 蛋白量は正常であるがCl⁻チャンネル機能が低下する (TG) 11/V470ホモ接合体が最も高い頻度を示した。

表3 M470Vのgenotypeのアレル頻度

	n	M/M	M/V	V/V
健常人	162	24 (15)	82 (51)	56 (35)
慢性膵炎	65	17 (26)	25 (38)	23 (35)
アルコール性	51	14 (27)	21 (41)	16 (31)
特発性	14	3 (21)	4 (29)	7 (50)

*p<0.05

(%)



N: 健常人, A: アルコール性慢性膵炎, I: 特発性慢性膵炎
G: ギリシャ人, F: フランス人

図2 (GATT) n- (TG) n-M470Vのハプロタイプ分布

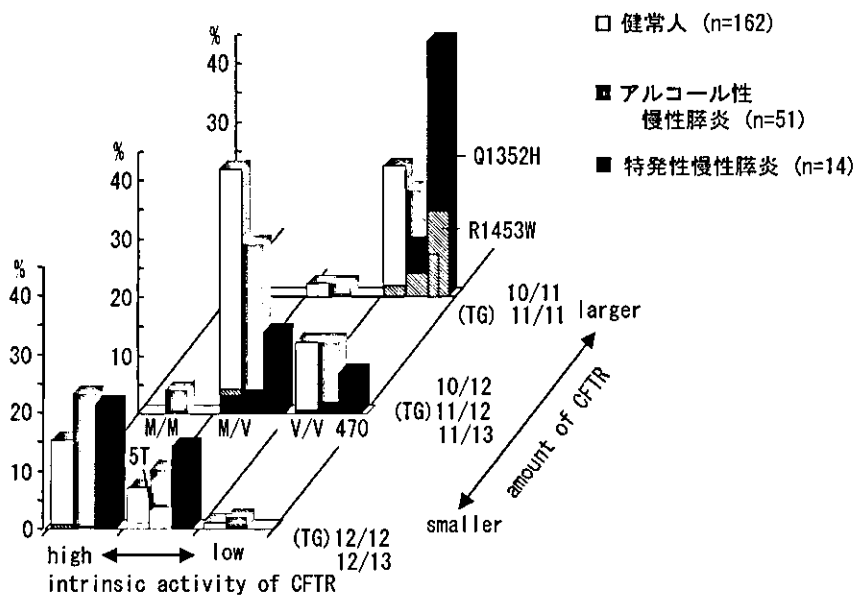


図3 (TG) nおよびM470Vの遺伝型の分布

6. Q1352HとR1453W

Q1352Hは健常人 (3.7%) に比べ慢性膵炎 (12.3%) で有意に頻度が高かった。特発性慢性膵炎群ではR1453Wの頻度が高い傾向 (1人はホモ接合体) にあった。Q1352HとR1453Wは、(TG) 11/V470アレル上にあり、慢性膵炎では

(TG) 11/V470ホモ接合体とこれらの多型を合わせ持つ症例が高頻度に見られた。

D. 考察

本研究では、健常人、慢性膵炎患者ともにCFの原因となるCFTR遺伝子変異は認められな

かった。白人では、特発性慢性膵炎における5Tの頻度が高い(10%)と報告されている。しかし、日本人では、健常人、慢性膵炎ともに5Tの頻度は低かった。

一方、日本人では(TG)の反復数の多い(TG)12が高頻度に認められることが大きな特徴であった。(TG) repeatが長くなるほどexon 9が欠損しやすく、(TG)12では約30%がCl⁻チャネル機能をもたない蛋白となる⁴⁾。慢性膵炎では健常人に比べて(TG)12/12の頻度が高く、正常なCFTR蛋白量の減少が本症に関連すると推定される。V470はM470に比しCl⁻チャネル機能が約40%低下すると報告されている。また、Q1352HとR1453WもCl⁻チャネル機能を低下させる多型であることが判っている。両多型はともにV470とリンクしていた。従って、(TG)11/V470ホモ接合体にQ1352HあるいはR1453Wが合併すると、CFTR機能が更に低下すると推定される。

E. 結語

日本人においては、アルコール性慢性膵炎はCFTRの蛋白量が減少する(TG)12ホモ接合体と関連していることが多い。一方、特発性慢性膵炎はCFTR機能が低下する(TG)11/V470ホモ接合体にQ1352H、R1453Wなどが合併する遺伝子型と関連している。

F. 参考文献

1. Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Fujiki K, Hayakawa T. Cystic fibrosis and related diseases of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 511-526.
2. Hanawa M, Takebe T, Takahashi S, Koizumi M, Endo K. The significance of the sweat test in chronic pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 1978; 125: 59-69.
3. Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, Fujiki K, SBH Ko, Mizuno N, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Jin C, Suzuki R, Kitagawa M, Tsuda T, Kondo T, Hayakawa T. A finger sweat chloride test for the detection of the high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2004; 28: e80-85.

4. Chu CS, Trapnell BC, Curristin S, Cutting GR, Crystal RG. Genetic basis of variable exon 9 skipping in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA. *Nat Genet* 1993; 3: 151-156.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujiki K, Ishiguro H, Ko SBH, Mizuno N, Suzuki Y, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Kitagawa M, Hayakawa T, Sakai Y, Takayama T, Saito M, Kondo T, Naruse S. Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J Med Genet* 2004; 41: e55.

2. 学会発表

- 1) 藤木理代, 石黒 洋, 洪 繁, 水野伸匡, 山本明子, 馬淵龍彦, 二口祥子, 横畑幸司, 竹村俊洋, 水野聡己, 山本剛, 北川元二, 早川哲夫, 高山哲夫, 酒井雄三, 近藤孝晴, 成瀬 達. 日本人の慢性膵炎患者におけるCFTR遺伝子多型の解析. 第48回日本人類遺伝学会 長崎 2003年10月22-24日

1. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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の確立と診療指針の作成

研究報告者 広田昌彦 熊本大学大学院消化器外科学 講師

共同研究者

西森 功（高知大学医学部消化器病態学）

中村政明，安東由喜雄（熊本大学大学院消化器外科学）

大村谷昌樹，橋本大輔（熊本大学大学院消化器外科学，熊本大学発生医学研究センター）

山村研一（熊本大学発生医学研究センター）

大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

「遺伝子異常に起因する膵炎」の診断体系を確立し，診療指針を作成した。また，その発症機構を解析するために遺伝子改変マウスの作成・解析を行った。CT/PRSS1 遺伝子に加えて PSTI/SPINK1 遺伝子の変異も膵炎の発症に関与するものと考えられる。遺伝子異常に起因する膵炎では，膵炎に対する一般的な診療内容に加えて，1) 遺伝カウンセリングと，2) 膵癌の発生，について，特に留意して診療を行う必要がある。膵炎発症の家系内集積がある患者，若年発症の膵炎患者を解析対象とし，解析希望の有る場合，当該施設でインフォームドコンセントを得ていただいた上で，CT/PRSS1，PSTI/SPINK1， α 1AT の三遺伝子の変異を解析した。3 名に N29I の CT/PRSS1 変異を，1 名に N34S の PSTI/SPINK1 変異を，1 名に E264V の α 1AT 変異を認めた。N34S の PSTI/SPINK1 変異を認めた患者には同時に IVS1-37T>C 変異を認めた。膵炎発症との関連性が明らかである CT/PRSS1，PSTI/SPINK1 の二遺伝子の変異に加えて， α 1AT の変異も膵炎発症に関与する可能性がある。

A. 研究目的

膵炎（急性膵炎および慢性膵炎）の原因の第一はアルコール過飲とされるが，アルコールに対する個々人の感受性の違いもあり，その病態は不明な点が多い。また，原因の特定できない，いわゆる特発性の膵炎も多く認められる。一方，膵炎患者が家系内に集積する家族性および遺伝性膵炎については疾患遺伝子の研究が進められ，次第に原因遺伝子の特定と遺伝子異常が明らかになりつつある。膵炎発症に関与する遺伝子の解析は，若年発症性，家族性，および遺伝性膵炎の病態を解明し，将来の新しい治療方法の開発に寄与するばかりでなく，急性膵炎，慢性膵炎を問わず膵炎全般の病態解明に役立つと考えられる。

1996 年にカチオニックトリプシノーゲン (CT/PRSS1) 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¹⁻³⁾。その後のデータの蓄積とともに，CT/PRSS1 と PSTI/SPINK1 の二遺伝子の変異については膵炎発症との関連性は確立されたと言ってよい状況である。また， α 1-antitrypsin (α 1AT) は主に肝で合成され血中へ分泌されるトリプシンインヒビターであるが，最近では膵腺房細胞にも α 1AT が存在することが確認されている^{4,5)}。現在のところ，膵炎発症との関連性は明らかではないが，膵腺房細胞内の第二のトリプシンインヒビターであることを考えると，その変異により膵炎発症の閾値は低下する可能性がある。そこで，本研究では，CT/PRSS1，PSTI/SPINK1，および α 1AT の三つを膵炎発症に関与する主要遺伝子とし，1) 膵炎発症に関与する遺伝子の解析系を確立し，解析の結果から診療指針の作成を行うこと，および，2) 遺伝子