

改変マウスを用いて当該遺伝子変異の膵炎発症における意義を検討すること、を目的とした。

B. 研究方法

1. 膵炎発症に関与する遺伝子の解析

膵炎発症の家系内集積がある患者（家族性膵炎）、および、若年発症の膵炎患者を解析対象とした。解析希望のある場合、当該施設でインフォームドコンセントを得た上で、血液 10 mL を EDTA 入り真空採血管を用いて採血し、熊本大学で DNA を抽出し遺伝子解析を行うシステムとした。

CT/PRSS1 では N29I と R122H, PSTI/SPINK1 では IVS1-37T, N34S, および R67C, α 1AT では E264V と E342K の変異を解析した。各領域を PCR にて増幅した後、SSCP によって遺伝子変異のスクリーニングを行い、その結果、変異が疑われる検体に対しては DNA 配列のシーケンスを行った。

2. 遺伝子改変マウスを用いた遺伝子変異の膵炎発症における意義の検討

PSTI/SPINK1 遺伝子（マウスでは *Spink3* 遺伝子）のノックアウトマウスを作成し、PSTI/SPINK1 遺伝子変異の膵炎発症への意義を検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子変異の解析は、熊本大学大学院医学薬学研究部等倫理委員会の認可を得、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。ノックアウトマウスの作成、および同マウスを使用した実験は、組換え DNA 実験計画書、および動物実験計画書を提出し、承認を得た上で、NIH animal care guideline およびヘルシンキ宣言に則って行った。

C, D. 研究結果および考察

1. 膵炎発症に関与する遺伝子の解析

膵炎を惹起する遺伝子異常としては、CT/PRSS1, PSTI/SPINK1, α 1AT, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) などの膵外分泌細胞で発現される遺伝子の変異、および、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

表 膵炎発症に関与する遺伝子異常の解析

解析遺伝子	変異の種類	変異頻度
CT/PRSS1	N29I	3/23
	R122H	0/23
PSTI/SPINK1	IVS1-37T>C+N34S	1/11
	R67C	0/11
α 1AT	E264V	1/11
	E342K	0/11

状態の変化の結果、膵炎惹起に関与する遺伝子変異、が挙げられる⁶⁾。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、CT/PRSS1, PSTI/SPINK1, および 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。一方、 α 1AT の変異は現在のところ膵炎発症との関連性は明らかではないが、 α 1AT 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、膵炎発症に関与する可能性の高い遺伝子変異として、CT/PRSS1, PSTI/SPINK1, α 1AT の 3 遺伝子を取り上げ、CT/PRSS1 遺伝子の N29I 変異と R122H 変異、PSTI/SPINK1 遺伝子の IVS1-37T 変異、N34S 変異、および R67C 変異、 α 1AT 遺伝子の E264V 変異と E342K 変異の解析系を確立した。

23 名の検体について CT/PRSS1, 11 名の検体について PSTI/SPINK1 と α 1AT の遺伝子変異検索を行ったところ、3 名に N29I の CT/PRSS1 遺伝子変異を、1 名に N34S の PSTI/SPINK1 遺伝子変異を、1 名に E264V の α 1AT 遺伝子変異を認めた。なお、N34S の PSTI/SPINK1 遺伝子変異を認めた患者には同時に IVS1-37T>C 変異を認めた（表）。

遺伝子変異に起因する膵炎（遺伝子異常がその発症に関与する膵炎）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、遺伝子変異がその発症に関与する可能性を考え、遺伝子の変異検索を行うとよいと考える（図）。

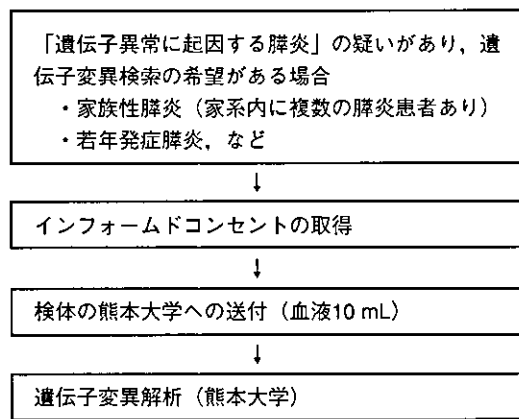


図 「遺伝子異常に起因する膵炎」の診断体系

2. 遺伝子改変マウスを用いた遺伝子変異の膵炎発症における意義の検討

PSTI/SPINK1 遺伝子（マウスでは *Spink3* 遺伝子）のノックアウトマウスを作成し、その表現型を解析した。同ノックアウトマウスでは、生後、膵腺房細胞が融解・消失した。また、本現象における細胞死は、ネクローシスやアポトーシスではなく、オートファジックセルデスと呼ばれる第三の細胞死機構であることが判明した。*PSTI/SPINK1* 遺伝子（*Spink3* 遺伝子）のノックアウトマウスにおける膵腺房細胞の融解・消失現象は、*PSTI* 分子が膵腺房細胞の integrity の維持に極めて重要であることを意味し、遺伝子変異による *PSTI* 分子の高次構造の変化が、膵腺房細胞障害の発症に対する閾値の低下につながることを強く示唆する。

3. 遺伝子異常に起因する膵炎の診療指針

CT/PRSS1 の遺伝子変異に起因する膵炎は優性遺伝形式で発症する⁶⁾。*PSTI/SPINK1* の遺伝子変異患者のヘテロ接合体での膵炎発症率は低いのに対して、ホモ接合体での発症率はきわめて高く（49/50：98%）、劣性遺伝形式での発症と考えられた⁷⁾。

膵炎遺伝子の解析は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、急性あるいは慢性を問わず膵炎全般の病態解明に役立つと考えられるが、遺伝子異常に起因する疾患であることから、遺伝カウンセリングが行える体制が必要である。また、*CT/PRSS1* に遺伝性変異をもつ膵炎家系では、膵癌合併の相対危険度が 50～70

倍であり、約 40% の患者が 70 歳までに膵癌を発症するといわれている⁸⁾。他の遺伝子異常に起因する膵炎についても、若年時から膵の炎症を繰り返す可能性が高く、同様に膵癌の発症に留意する必要があると思われる。

したがって、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) 膵癌の発症、について、特に留意して診療を行う必要がある。

E. 結語

「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) 膵癌の発症、について、特に留意して診療を行う必要がある。

F. 参考文献

- 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. *JOP* 2003; 4: 83–88.
- 広田昌彦, 桑田絹子, 小川道雄. 遺伝子変異による膵炎の発症機構. 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. へるす出版, 東京, 2003; 179–190.
- 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.
- Robanal R, Fondevila D, Vargas A, Ramis A, Badiola J, Ferrer L. Immunohistochemical detection of amylase, carboxypeptidase A, carcinoembryonic antigen and alpha 1-antitrypsin in carcinoma of the exocrine pancreas of the dog. *Res Vet Sci* 1992; 52: 217–223.
- 稲垣朋子, 諸星利男. 発症と構造. 大槻 眞編. 臨床医のための膵炎. 現代医療社, 東京, 2002; 2–6.

6. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14 : 141-145.
7. Hirota M, Kuwata K, Ohmuraya M, Ogawa M. Significance of trypsin inhibitor gene mutation in the predisposition to pancreatitis. The biological response to planned and unplanned injuries: — cellular, molecular and genetic aspect —. (Ogawa M, Yamamoto T, Hirota M, editors), Amsterdam, Elsevier, 2003; 41-48.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 広田昌彦, 大村谷昌樹. 慢性膵炎の発症に關与する遺伝子変異. *胆と膵* 2004; 25 : 579-586.
- 2) 広田昌彦, 前田圭介, 大村谷昌樹, 橋本大輔, 市原敦史, 杉田裕樹, 本田美津子, 梶原一享. 急性膵炎の発症と重症化の予知. *胆と膵* 2004; 25 : 691-696.
- 3) 大村谷昌樹, 広田昌彦, 小川道雄. 疾患および侵襲に対する生体反応と遺伝子多型. *侵襲と免疫* 2004; 13 : 42-49.
- 4) 大槻 眞. 遺伝性膵炎. *日本消化器病学会雑誌* 2002; 99 : 1173-1185.
- 5) 大槻 眞. 遺伝性膵炎, 家族性膵炎. *侵襲と免疫* 2004; 12 : 24-28.
- 6) Otsuki M, Nishimori I, Hayakawa T, Hirota M, Ogawa M, Shimosegawa T. Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan. *Pancreas* 2004; 28 : 200-206.

2. 学会発表 該当なし

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

慢性膵炎の全国疫学調査

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

共同研究者

田代充生（産業医科大学消化器・代謝内科）、西森 功（高知大学医学部消化器病態学）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）、須賀俊博（札幌厚生病院）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）、神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
吉田 仁（昭和大学医学部第二内科学）、丸山勝也（国立病院機構久里浜アルコール症センター）
岡崎和一（関西医科大学内科学第三）、成瀬 達（名古屋大学大学院病態修復内科学）
税所宏光（千葉大学大学院腫瘍内科学）

【研究要旨】

2002年1月1日から2002年12月31日までに慢性膵炎で受療した患者を対象として、慢性膵炎の全国調査を実施した。調査対象は層化無作為抽出法によった。1次調査から、本邦における2002年1年間の慢性膵炎の受療患者は45,200（95%信頼区間35,600～54,700）人と推定され、男女比は2.8:1で、有病患者率は、人口10万人当たり35.5人と推定された。2次調査票で、慢性膵炎臨床診断基準による確診及び準確診例と診断された慢性膵炎の成因は、アルコール性67.5%、特発性20.6%、胆石性3.1%であった。2002年1年間の新規発症率は人口10万人当たり14.4人であった。膵石灰化は、慢性膵炎全体の59.5%、確診例の72.9%に認められた。

A. 研究目的

1999年に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（小川道雄班長）による慢性膵炎の全国調査¹⁾が実施されてから4年が経過したため、2003年に本研究班で慢性膵炎の全国調査を実施し、これまで調査結果の解析を行い、その一部は昨年度の報告書²⁾で報告した。その後、1次調査ならびに2次調査票において、追加や訂正の報告が届いたため、今回若干の統計値の変更を行い、最終報告とする。さらに昨年度の報告書の項目に加え、2次調査票を基に算出した2002年1年間の新規発症率並びに慢性膵炎における膵石灰化の頻度を算出した。

B. 研究方法

2002年1月1日から2002年12月31日までに慢性膵炎で受療した患者を対象とした。1次調査の調査対象は層化無作為抽出法によった。回答を得られた施設に対して2次調査票（症例調査票）を送付した。慢性膵炎の診断基準は日本膵臓学

会慢性膵炎臨床診断基準2001³⁾を用いた。1次調査による受療患者数の推計には、厚生省特定疾患難病の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル⁴⁾を用いた。

（倫理面への配慮）

臨床調査は、主任研究者の所属する機関の倫理委員会の承認後に「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日文部科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行）に従い実施した。今回使用した臨床調査票ではイニシアル、年齢、男女別で患者を同定し、個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

1. 1次調査

調査対象の2,971科のうち964科から1次調査票の返送があり（有効返送率32.1%）、報告患者数は4,602人であった。このうち男性は3,372人、女性1,205人であり、男女比は2.8:1であった。この1次調査の結果から、2002年1年間の慢性膵炎の受療患者数は45,200（95%信頼区間35,600

表1 慢性膵炎全国疫学第一次調査結果

病院規模	対象科数	調査科数	抽出率 (%)	回答科数	回答率 (%)	最終抽出率 (%)	報告患者数	
							全体	男/女
特別階層病院	37	37	100.0	23	62.2	62.2	498	364/134
大学病院	318	317	100.0	183	57.7	57.6	854	657/197
500床以上	702	701	100.0	231	33.0	32.9	1,072	816/256
400～499床	571	457	80.0	152	33.3	26.6	704	527/177
300～399床	1,147	459	40.0	119	25.9	10.4	587	406/181
200～299床	1,698	340	20.0	96	28.2	5.7	246	194/52
100～199床	3,919	392	10.0	90	23.0	2.3	308	226/82
99床以下	5,344	268	5.0	68	25.4	1.3	154	120/34
合計	13,735	2,971	21.6	962	32.4	7.0	4,423	3,310/1,113

表2 2002年慢性膵炎全国疫学第一次調査結果

慢性膵炎推定受療患者数：
 45,200 (95%信頼区間35,600～54,700)
 慢性膵炎有病患者率 (2002年)：
 34.3人/人口10万人
 有病患者率 (男性)：52.7人/人口10万人
 有病患者率 (女性)：16.7人/人口10万人
 (参照) 総務省統計局，推計人口データ (2002年)
 全人口数 127,435千人，
 男性 62,252千人，女性 65,183千人

～54,700) 人と推定された。さらに2002年の有病患者数は，人口10万人当たり35.5人と推定された (表1, 2, 図1)。男女別では，男性は人口10万人当たり54.0人，女性は人口10万人当たり17.6人と推定された。

2. 2次調査 (資料8)

2004年3月31日までに，1,188症例分 (1次調査報告患者の25.8%) の2次調査票が回収された。これらのうち，2003年以降に診断された症例，臨床疑診症例，日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001³⁾ で確診あるいは準確診例と診断されなかった症例，急性膵炎症例，重複症例などを除外した957症例について検討した。

確診例と準確診例はそれぞれ781症例，176症例であった。確診例の性別は男性647症例 (82.8%)，女性127症例 (16.3%)，未記載 (不明) 7症例 (0.9%) であった。準確診例の性別は男性131症例 (74.4%)，女性42症例 (23.9%)，未記載 (不明) 3症例 (1.7%) であった。確診例と準確診例を合わせた性別症例数は，男性778症例，女性169症例，未記載 (不明) 10症例であり，性別未記載を除くと，男女比は4.6 : 1で

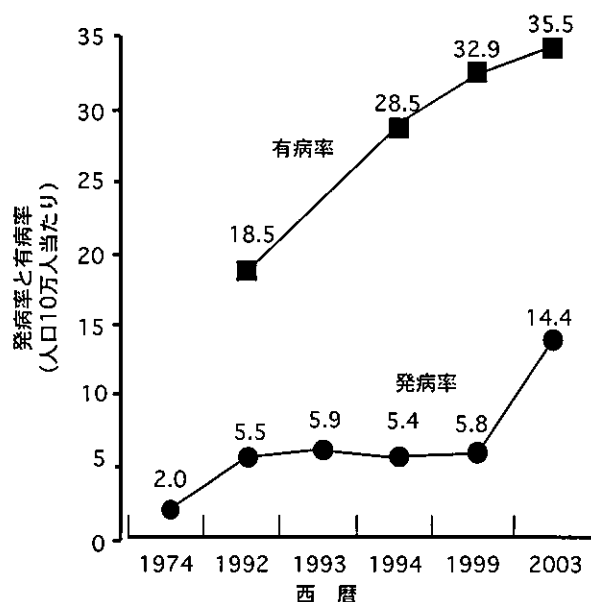


図1 日本の慢性膵炎発症頻度と有病率の推移

あった。

確診例の成因はアルコール性542症例 (69.4%)，特発性156症例 (20.0%)，胆石性22症例 (2.8%) であり，準確診例ではアルコール性106症例 (60.2%)，特発性40症例 (22.7%)，胆石性7症例 (4.0%) (アルコール性合併1症例を含む) であった。確診例と準確診例を合わせた成因別症例数は，アルコール性648症例 (67.5%)，特発性196症例 (20.6%)，胆石性29症例 (3.1%) であった (表3)。

性別による成因の差としては，男性にアルコール性 (確診例503症例，準確診例93症例，合計596症例) が多く，女性に特発性 (確診例66症例，準確診例19症例，合計85症例) が多かった (性別未記載を除く)。過去の全国集計を基にした慢性膵炎の成因別頻度の推移を見ると，

表3 慢性膵炎の成因 (2次調査結果)

成因	男性	女性	合計
アルコール性	596 (76.6)	43 (25.4)	639 (67.5)
特発性	110 (14.1)	85 (50.3)	195 (20.6)
胆石性	19 (2.4)	10 (5.9)	29 (3.1)
内アルコール合併例		1	1
膵管非癒合	17 (2.2)	8 (4.7)	25 (2.6)
内アルコール合併例	8		8
急性膵炎	7 (0.9)	3 (1.8)	10 (1.1)
高脂血症	5 (0.6)	4 (2.4)	9 (1.0)
その他	24 (3.1)	16 (9.5)	40 (4.2)
合計	778 (100)	169 (100)	947 (100)

表4 慢性膵炎の成因の変遷

調査年 (患者数)	1970-77 (2,017)	1978-84 (4,719)	1994 (2,523)	1999 (2,741)	2002 (947)
アルコール性	50.7%	58.7%	55.5%	54.1%	67.5%
特発性	29.1%	27.3%	33.5%	30.4%	20.6%
胆道性	13.8%	8.4%	6.4%	4.4%	3.1%
その他	6.4%	5.6%	4.6%	11.4%	8.8%

第1回全国調査以降、アルコール性の頻度が増加し、特発性と胆石性の頻度が減少していた(表4, 図2)。

2次調査票を基に算出した2002年1年間の新規発症率¹⁾は、人口10万人当たり14.4人と著明に増加していた(図1)。

膵石灰化は、男性482症例、女性82症例に認められ、性別未記載5症例を加えると、合計569症例となり、慢性膵炎全体に占める割合は59.5%、確診例に占める割合は72.9%であった。男女別では、慢性膵炎全体に占める割合のそれぞれ62.0%、48.5%であり、また確診例の74.4%、64.6%であった。

D. 考察

旧厚生省及び厚生労働省特定疾患対策研究事業の調査研究班による慢性膵炎の全国調査がこれまで4回行われている。第1回は1970年から1977年まで、第2回は1978年から1984年まで、第3回は1994年⁵⁾、第4回は1999年¹⁾に慢性膵炎で受療した患者を対象とした。

今回の調査は第5回目であり、2002年における慢性膵炎の受療した患者を対象とした。今回の調査では、層化無作為抽出法による調査を

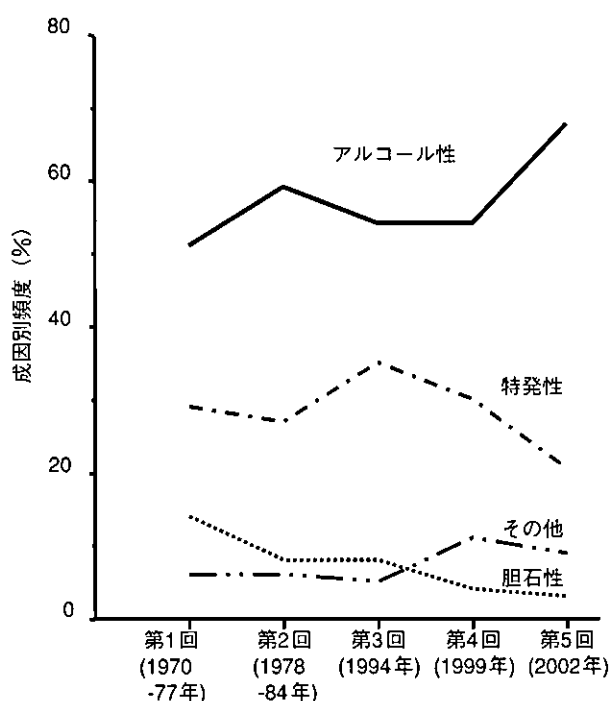


図2 慢性膵炎の成因別頻度の推移

行ったことと、新しい疾患概念である自己免疫性膵炎を除外した慢性膵炎の確診例および準確診例を対象としたことが前回の調査と異なる。さらに、今回の調査では2001年に改定された慢性膵炎臨床診断基準³⁾を用いた。

第4回全国調査¹⁾では、1999年1年間の慢性膵炎の推計患者数42,021.7人であった。今回の調査と前回の調査では調査方法が異なるため、単純に比較することはできないが、この3年間で慢性膵炎の推計受療患者数は約7.6%増加したことになる。また、有病患者率は、第4回調査(1999年)では人口10万人当たり33.2人、今回の調査(2002年)では人口10万人当たり35.5人と推定されたことから、この3年間で慢性膵炎の有病患

者数は約6.9%増加したことになる(図1)。

今回の調査(2002年)での成因別症例数は、アルコール性67.5%、特発性20.6%、胆石性3.1%で、成因別頻度順位は前回調査(1999年)¹⁾と同じであったが、アルコール性の割合が前回の54.1%から67.5%へ増加し、特発性が前回の30.4%から20.6%へ減少していた。図2に示す通り、アルコール性の頻度が増加し、特発性と胆石性の頻度が減少する傾向は、第1回全国調査以降続いている²⁾。今回の調査と過去4回の調査では調査方法、推計方法、診断基準などが異なるため、集計値や推計値の比較は難しいが、実際に患者数、特にアルコール性がこの3年間に増加しているとすれば、その理由としては、国民の純アルコール消費量や飲酒者数の増加によるものである可能性がある。さらに、本邦の人口構成が近年急速に変化しており、高齢化が進行していることも考慮する必要がある。一方、近年の画像診断の進歩により、慢性膵炎の原因を特定出来ない特発性膵炎が減少したと考えられる。また、胆石性膵炎が減少した原因としては、腹腔鏡下胆嚢摘除術など、有胆石患者に対して早期に処置がなされるようになった結果であると考えられる。

2002年1年間の新規発症率は人口10万人当たり14.4人と算出されたが、これは1999年の5.82人/10万人¹⁾と比べると2倍以上の増加となる(図1)。慢性膵炎の正確な発症時期の確定は難しく、さらに今回の調査と過去の調査では調査方法や診断基準が異なり単純には比較ができないため、今後の推移を追っていく必要がある。

慢性膵炎全体における膵石灰化の頻度については、59.5%であった。これは、第1回調査47%、第2回調査40%、第3回調査33%³⁾、第4回調査37%¹⁾と比べて高い割合となっている。この理由として、慢性膵炎の診断における画像診断の進歩と、日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001³⁾の確診例が膵石灰化を重要視していることによることが考えられる。

今回の調査では、層化無作為抽出法による調査を行い、さらに2001年に改定された慢性膵炎臨床診断基準を用いて確診例と準確診例のみを対象としたことから、調査対象がより厳格と

なっている。今後、2次調査票をさらに詳細に分析し、慢性膵炎の臨床像を明らかにする。

E. 結語

2003年に慢性膵炎の全国調査を実施した。1次調査から、本邦における2002年1年間の慢性膵炎の受療患者は45,200(95%信頼区間35,600~54,700)人と推定され、男女比は2.8:1であった。有病患者率は、人口10万人当たり35.5人と推定された。2次調査票を基にして慢性膵炎臨床診断基準による確診および準確診例の慢性膵炎として解析すると、成因別では、アルコール性67.5%、特発性20.6%、胆石性3.1%であった。2002年1年間の新規発症率は人口10万人当たり14.4人であった。膵石灰化は慢性膵炎全体の59.5%、確診例の72.9%に認められた。

F. 参考文献

1. 税所宏光, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 早川哲夫, 松野正紀, 西森 功, 池井 聡, 池田靖洋, 今泉俊秀, 衛藤義勝, 大井 至, 小倉嘉文, 木村 理, 黒田嘉和, 下瀬川徹, 白鳥敬子, 高田忠敬, 田代征記, 玉腰暁子, 中尾昭公, 中村光男, 野田愛司, 馬場忠雄, 船越顕博, 丸山勝也, 山城雄一郎, 吉村邦彦. 慢性膵炎の実態調査. 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 平成13年度研究報告書 2002; 74-79.
2. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 岡崎和一, 黒田嘉和, 税所宏光, 下瀬川徹, 成瀬 達, 広田昌彦, 松野正紀, 丸山勝也, 玉腰暁子. 慢性膵炎の実態調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成15年度総括・分担研究報告書 2004; 109-112.
3. 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.
4. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋: 厚生省特定疾患難病の疫学調査班 1994; 12-24.
5. 早川哲夫, 本間達二, 渡辺伸一郎, 加嶋 敬, 加藤紘之, 小泉 勝, 税所宏光, 中野 哲, 清水康一, 鈴木 敏, 岡崎和一, 若杉英之. 慢性膵炎の予後調査(全国集計). 厚生省特定疾患難治性膵疾患調

査研究班 平成7年度研究報告書 1995; 10-13.

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

J. 謝辞

慢性肺炎全国調査に御協力していただきました先生方に深謝致します。

鹿児島大学第二内科，京都第一赤十字病院，手稲溪仁会病院，福岡大学医学部第一外科，愛知県がんセンター，杏林大学，山形大学医学部附属病院，新潟県立吉田病院，広島赤十字・原爆病院，川崎医科大学，尾道総合病院，福島県立医科大学，長崎市立市民病院，東京慈恵会医科大学，愛知医科大学，高知大学医学部附属病院，藤田保健衛生大学，焼津市立総合病院，大阪医科大学附属病院，福島労災病院，岡山大学，自治医科大学，信州大学，佐賀大学医学部附属病院，産業医科大学，静岡市立静岡病院，金沢大学医学部附属病院，熊本大学，浜松労災病院，名古屋掖済会病院，宮崎大学医学部，国立がんセンター中央病院，総合病院取手協同病院，釜石市民病院，共立菊川総合病院，横須賀共済病院，国立病院大阪医療センター，大分大学医学部，長崎大学医学部，兵庫県立成人病センター，岐阜大学医学部附属病院，久留米大学，京都大学，弘前大学，十字会野島病院，大井病院，大阪大学医学部附属病院，大阪掖済会病院，徳島大学病院，九州厚生年金病院，健康保険鳴門病院，公立小浜病院，札幌医科大学，市立枚方市民病院，滋賀医科大学，自衛隊中央病院，大阪市立大学医学部附属病院，朝日大学村上記念病院，長崎記念病院，田主丸中央病院，東京女子

医大病院，名古屋市立大学，刈谷総合病院，関東労災病院，岩手県宮古病院，国立仙台病院，鹿児島生協病院，春日井市民病院，大垣市民病院，都立荏原病院，東筑病院，白河厚生総合病院，旭川医科大学，杏和会阪南病院，沖縄県立中部病院，玉造厚生年金病院，高山赤十字病院，国保市立備前病院，国立相模原病院，市立加西病院，水戸赤十字病院，中部労災病院，東京医科大学霞ヶ浦病院，東大和病院，旭川厚生病院，横浜市立大学医学部附属病院，九州中央病院，群馬大学医学部附属病院，慶應義塾大学，県西部浜松医療センター，県立光風病院，国立療養所富山病院，市立秋田総合病院，市立函館病院，鹿島労災病院，新松田会愛宕病院，太田熱海病院，帝京大学医学部，日本歯科大学新潟病院，名古屋市立東市民病院，シルバー病院，つくばセントラル病院，やよいがおか鹿毛病院，茨城県立中央病院，丸子中央総合病院，鋸南町国民健康保険鋸南病院，九十九記念病院，高岡市民病院，国立療養所菊池恵楓園，佐々木研究所附属杏雲堂病院，砂川市立病院，山王病院，山口大学，社会保険久留米第一病院，守口生野病院，聖マリアンナ医大横浜市西部病院，千葉循環器病センター，総合病院釧路赤十字病院，大阪厚生年金病院，東京大学医科学研究所先端医療研究センター，東京都職員共済組合青山病院，南浜中央病院，富田林病院，枕崎市立病院，野口病院，有馬内科病院

慢性膵炎におけるステント・ESWL治療の適応と長期outcome調査

研究報告者 税所宏光 千葉大学大学院腫瘍内科学 教授

共同研究者

石原 武, 山口武人 (千葉大学大学院腫瘍内科学)

【研究要旨】

慢性膵炎に対する体外衝撃波結石破碎療法（extracorporeal shock wave lithotripsy: ESWL）および膵管ステントの実施状況と長期成績を明らかにする目的で全国調査を行なった。

膵石に対するESWL，膵管狭窄に対するステント治療は疼痛に対して治療効果が高く，治療例の70%以上で疼痛改善効果が得られた。膵石に関しては，治療例の80%程度で排石が認められており，調査した医療機関では膵石に対する治療法として多数の症例がESWLを選択している実態が明らかになった。集積したESWLないし内視鏡治療施行慢性膵炎604例の中，外科的治療への移行率は1.3%に止まり，平均約3年半の間，80%弱において，症状緩和効果が保たれていた。ESWLと膵管ステントは，良好な長期outcomeが期待される有用性の高い治療法と考えられた。

A. 研究目的

慢性膵炎に合併する膵石症，主膵管狭窄は膵液うっ滞を介して疼痛や膵炎の増悪を引き起こす。膵石や膵管狭窄が形成される機序は未解明な点が多く本疾患が難治性である一因とみなされ，確実な予防法は確立されていない。形成された膵石および膵管狭窄に対しては従来，外科的切除が広く行われてきたが，近年，体外衝撃波結石破碎療法（extracorporeal shock wave lithotripsy: ESWL）や膵管ステント留置術が多数の施設で施行されその有用性が論じられている。本調査研究は上記治療の本邦における実態を把握すること，ならびにその長期治療成績を明らかにすることを目的として計画し，平成14年度より全国規模の実態調査を行ってきた^{1,2)}。本報告書では本調査研究にて回収された個人票（2次調査）の解析結果より長期成績の結果を総括する。

B. 研究方法

1. 1次調査

調査対象として，(1) 一般病床数500床以上で内科・外科・消化器科（内科・外科）を標榜する施設診療科，(2) 膵石症に対するESWLおよび主膵管狭窄に対する膵管ステント治療について

報告のあった医療施設，(3) 本調査研究班構成員施設診療科を選定した（1,184施設診療科）。選定施設の診療科長宛に調査協力依頼状と共に1次調査票を送り，当該治療の有無と現在までに行なった治療件数を回答してもらった。1次調査は回収率を上げるため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目的として行った。

2. 2次調査

1次調査にて当該治療の経験ありと回答のあった施設・診療科に対して，2次調査を依頼した。2次調査では治療患者の個人票を送付し，当該治療法の内容，治療効果についてより詳細なデータの記載を依頼した。

個人票に関しては本研究班の平成14年度第2回研究報告会にて原案を呈示し，同会での討議内容を基に修正を加えたものを用いた。

（倫理面への配慮）

集計，報告にあたっては個人情報への厳守を徹底するとともに倫理面に十分配慮し，医学的見地から十分なコンセンサスが得られていない治療法や医学常識からかけ離れた治療成績等が記載されていた場合には，慎重に取り扱い，必要に応じて記載者に再調査を依頼した。

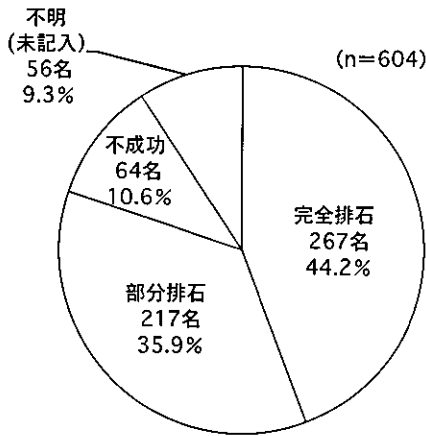


図1 ESWLおよび膵管ステント治療を行った慢性膵炎患者604例の排石効果

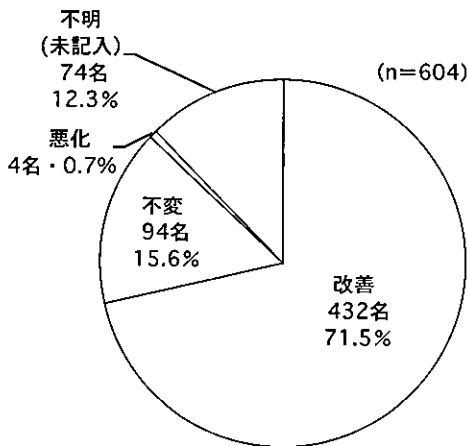


図2 ESWLおよび膵管ステント治療を行った慢性膵炎患者604例の疼痛改善効果

C, D. 研究結果および考察

2次調査回答数：604人（男性494人，女性110人）

ESWLと膵管ステント治療対象となった慢性膵炎604例の中，膵石症は563例であり，そのうち約90%にESWLが施行され，約23%には膵管ステントが留置されていた。ESWLは膵石を破碎，排石することにより膵液うっ滞を解消し疼痛の改善効果が直接得られるものと思われた。一方，膵管ステントは，膵管狭窄による膵液うっ滞を解除し，疼痛改善効果を図る目的で留置されるが，狭窄により排石されない膵石や破砕片の排出促進効果もあり，ESWLと組み合わせることにより相乗効果が期待されているものと思われた。

膵石が完全に排石された症例（完全排石）が267例（44.2%），部分的に排石された症例（部分排石）が217例（35.9%）であり，合わせて80%を超える症例で排石効果があった（図1）。

表 治療前後での膵外分泌機能

	治療前	治療後
PFD (BT-PABA)	59.0	60.5
排泄率 (%)		

また70%を超える症例で治療により疼痛が改善したと判定された（図2）。一方，治療前後での膵外分泌機能を尿中BT-PABA排泄率で見ると平均値はそれぞれ59%，60.5%であり，判定時期の問題はあるものの統計学的に有意差はなかった（表）。膵内分泌機能として糖尿病の頻度を見ると治療前に220例（36.4%）が糖尿病であったが，治療後は199例（32.9%）に減少した（図3）。しかし，耐糖能正常例も279例から242例に減少しており，一定の傾向は示されなかった。判定時期の問題とともに治療後の未記入例が多いことが一因と思われた。

604例のうち，外科治療に移行した8例（1.3%），経過につき記載のない7例を除いた589例の転帰を解析した。平均観察期間は3.54年である。ESWL治療を受けた504例の症状改善効果は膵管ステント併用の有無にかかわらず，79%で保たれ，増悪例は1例のみに止まった（図4）。膵管狭窄を有した例でも，ESWL単独例とステント併用例の間に顕著な治療効果の差異は認められなかった（図5）。しかし，後者に高度狭窄例が多く含まれることを考慮すると，適応例にステント併用は合理的と考えられた。

膵管ステント単独治療89例の56%は膵石合併例であったが，長期症状緩和効果は77%と良好であった（図6）。膵管ステント留置療法は，膵石除去困難例，膵管狭窄例などに一般に応用されるが，膵管狭窄の認められない慢性膵炎に応用された症例の症状緩和効果は，長期outcomeにおいて，約半数に維持されるに止まり，狭窄例より明らかに劣っていた（図7）。非狭窄例に対する膵管ステント留置の有効性は疑問であり，その適応は慎重に考慮する必要があると思われた。

今回集積したESWLないし内視鏡治療施行慢性膵炎604例の中，外科的治療への移行率は1.3%に止まり，平均約3年半の間，80%弱において，症状緩和効果が保たれていることが示さ

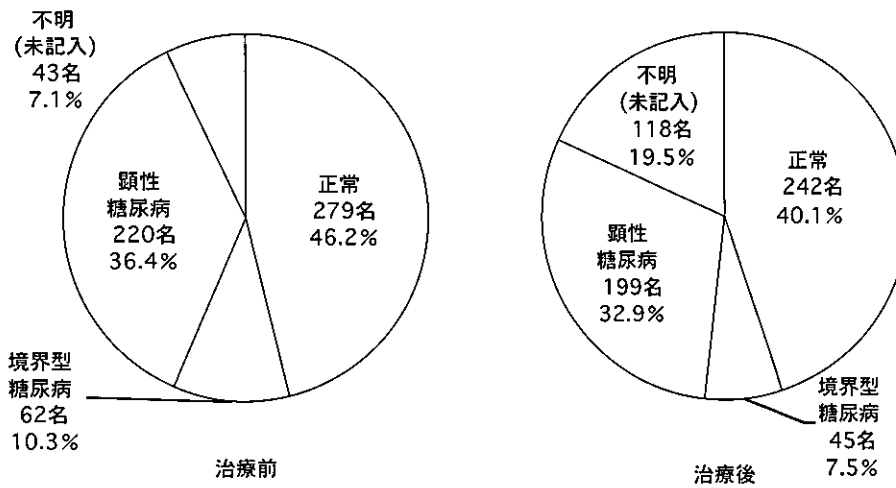


図3 治療前後での耐糖能 (膵内分泌機能)

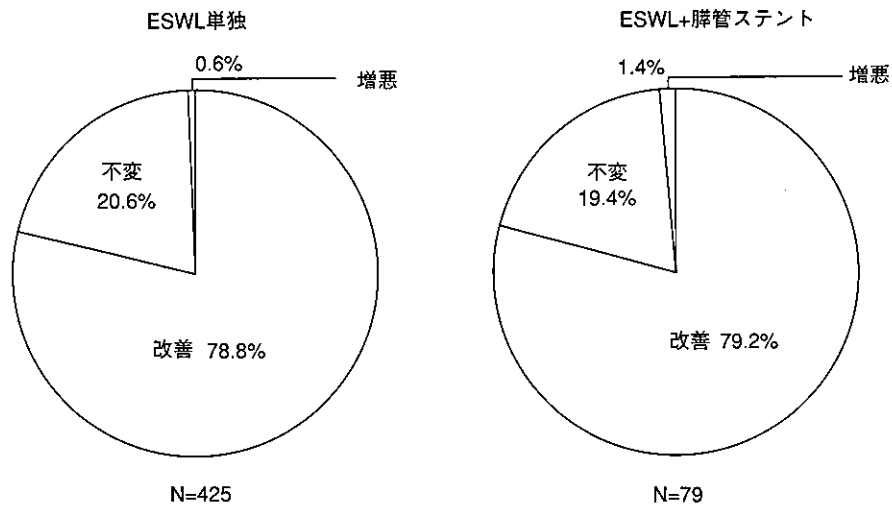


図4 ESWL治療後の疼痛長期outcome

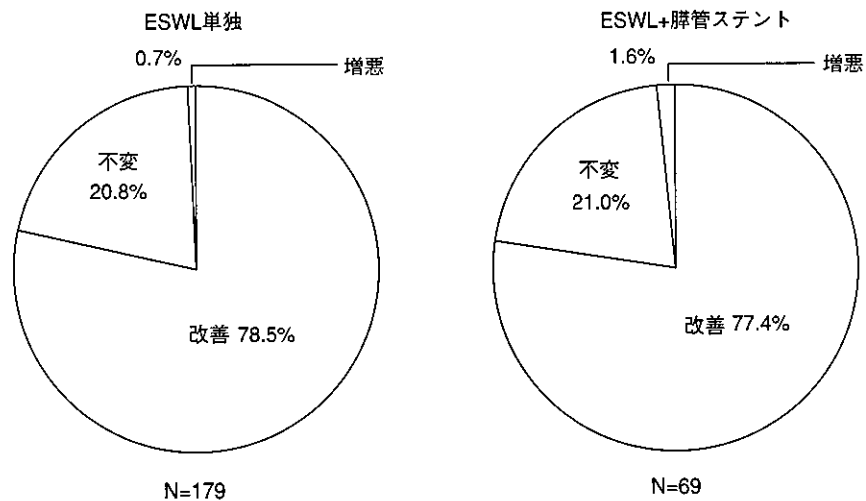


図5 ESWL実施例の疼痛長期outcome—狭窄例の膵管ステント留置有無による比較—

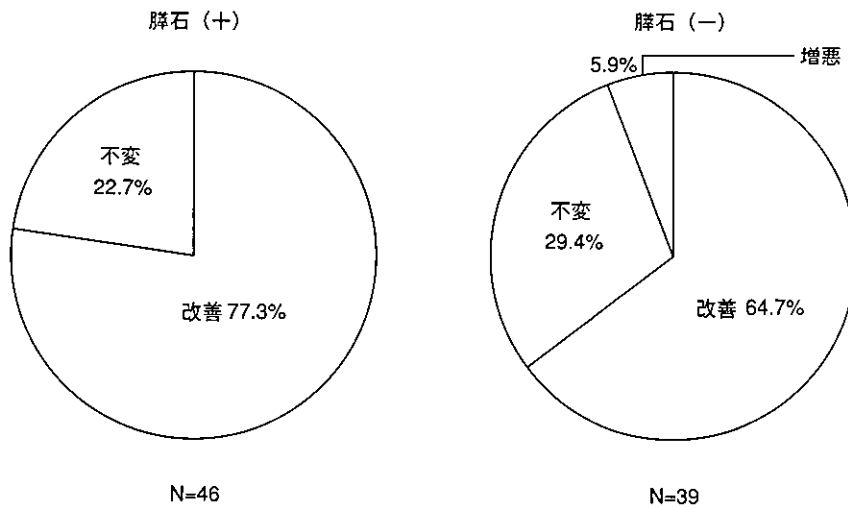


図6 膵管ステント単独治療群の疼痛長期outcome

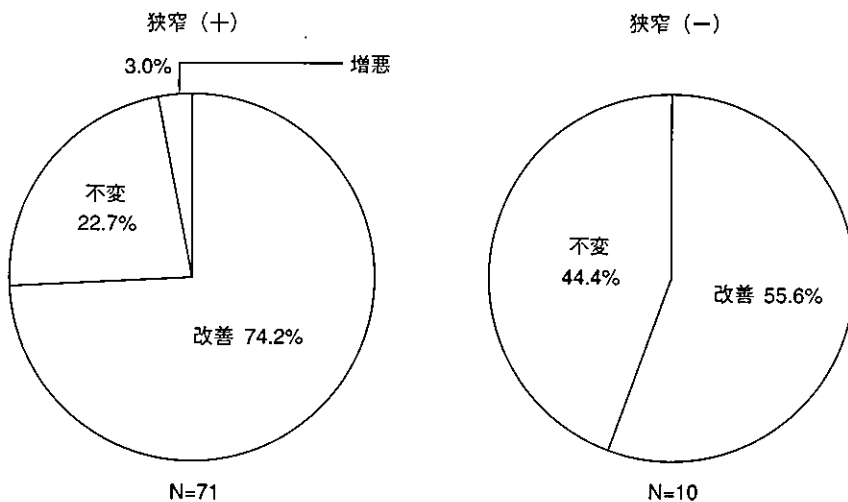


図7 膵管ステント単独治療群の疼痛長期outcome—狭窄の有無による比較—

れた。

E. 結語

ESWLと膵管ステントは、慢性膵炎、主に膵石症と膵管狭窄例の治療に広く用いられ、長期的にも優れた疼痛改善効果が得られていた。良好な長期outcomeが期待される有用性の高い治療法と考えられた。

F. 参考文献

1. 税所宏光. 慢性膵炎におけるステント・ESWL治療の適応と長期outcome調査. 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膵疾患に関する調査研究平成14年度総括・分担研究報告書. 2003; 110-112.
2. 税所宏光. 慢性膵炎におけるステント・ESWL治

療の適応と長期outcome調査. 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膵疾患に関する調査研究平成15年度総括・分担研究報告書. 2004; 138-141.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 税所宏光. ステント療法 膵管狭窄. 日本内科学会雑誌 2003; 92: 104-109.

2. 学会発表

- 1) 石原 武. 膵石症の非観血的治療成績と予後の検討. 第46回日本消化器病学会大会, 福岡,

2004年10月21-24日

I. 知的所有権の出願・取得状況（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

慢性膵炎の転帰調査

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授

研究協力者

黒田嘉和，上田 隆（神戸大学大学院消化器外科学），
白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科学），
成瀬 達，北川元二（名古屋大学大学院病態修復内科学），
神澤輝実（東京都立駒込病院内科），伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

1995年に厚生省難治性膵疾患調査研究班（松野正紀班長）によって実施された全国調査で集められた患者のうち，1998年に予後調査をされた患者を中心に2003年に転帰調査を行い，慢性膵炎の合併症と膵癌の頻度を解析した。

1995年から2002年までの8年間の慢性膵炎追跡調査で生死が確認されたのは964例で，その内266例（27.7%）が死亡していた。死亡時の平均年齢は66歳で，厚生労働省人口動態統計による1998年の平均寿命より10歳以上若かった。慢性膵炎患者の死亡266例の死因では，悪性新生物が117例と最も多く，次いで脳血管障害（17例）であった。悪性腫瘍の中では，膵癌合併の死亡が30例と最も多く，死亡266例の11.3%，生死が確認出来た慢性膵炎964例の3.1%であった。慢性膵炎は膵癌をはじめ種々の悪性腫瘍を合併する頻度が高く，生命予後が悪い疾患であることを明らかにした。

A. 研究目的

慢性膵炎とは，膵臓の内部に，不規則な線維化，細胞浸潤，実質の脱落，肉芽組織などの慢性変化が生じ，膵臓の外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態で，慢性，進行性の疾患であり反復性または持続性の腹痛や背部痛で発症し，病状の進行と共に膵外・内分泌障害をきたし，ついには消化吸収障害や糖尿病をひき起こす。しかし，予後に関してはいまだ不明の点も多い。

本研究では，1995年に厚生省難治性膵疾患調査研究班（松野正紀班長）によって実施された慢性膵炎の全国調査で集められた患者のうち，1998年に転帰調査をされた患者を中心に2002年の予後について2003年に追跡調査を行い，慢性膵炎の合併症と膵癌の頻度を解析した。

B. 研究方法

1998年に，1995年に実施した慢性膵炎全国疫学調査の二次調査票が得られ¹⁾，かつ1994年1年

間に慢性膵炎症例が5症例以上あった施設の2,238症例に対して慢性膵炎転帰調査が実施されていたので，これらの症例を対象とし，さらに1994年に慢性膵炎と新規に診断されたが1998年に転帰調査が実施されていなかった108例を追加し，合計2,346例を調査対象とした。1998年の調査で127例の死亡例が報告されていたが²⁾，このうち108例に対しては，2003年には調査票を発送しなかったため，実際に2003年には2,238例に対して転帰調査票（資料9）を発送した。

回答が得られなかった症例に対しては回答依頼を繰り返し行い，回答内容不備な調査票は再度回答を求めるなどして，可能な限り正確な回答数を多くした。最終的に2003年の転帰調査に対して回答が得られなかった症例と，1998年の転帰調査で死亡が確認されていて，2003年に転帰調査票を発送しなかった108例に関しては，1994年と1998年の調査票を再検討した。

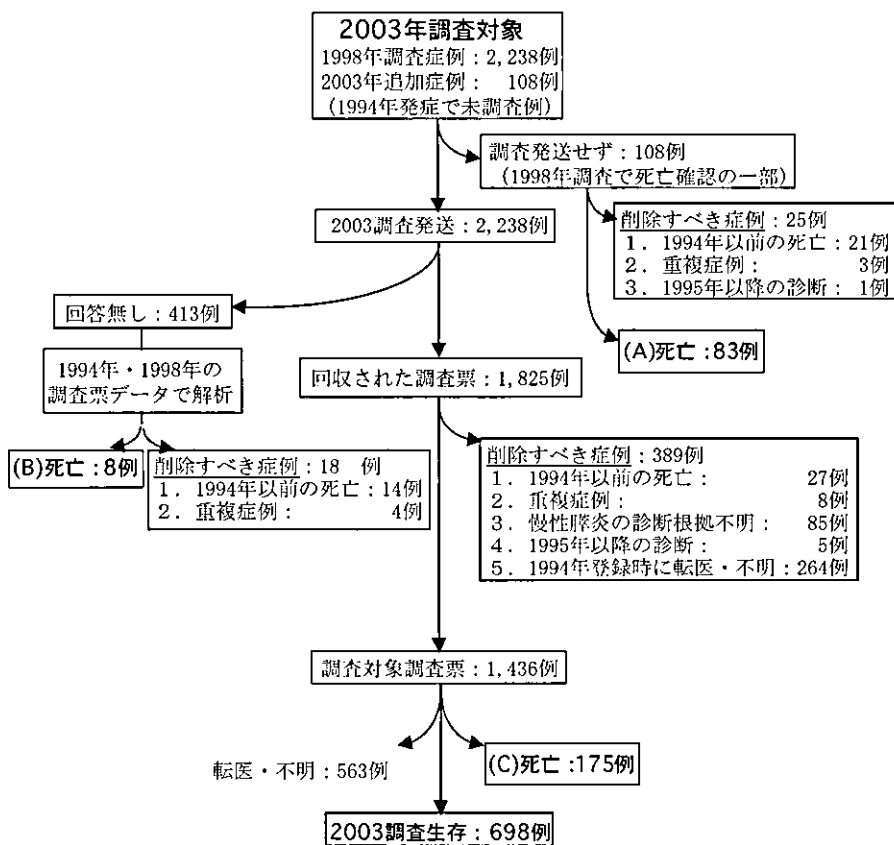


図1 1994年に慢性膵炎と確認された症例の転帰調査結果

(倫理面への配慮)

今回使用した臨床調査表ではイニシャル，年齢，男女別で患者を同定し，個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

1994年に本研究班（松野正紀班長）で登録された慢性膵炎のうち2,238例に対して，2002年の転帰調査を行う目的で2003年に調査票を発送し，1,825例から回答を得た（回収率81.5%）が，563例は転医・不明であった（30.8%）。

1998年の第一回転帰調査で死亡と報告されていた127例中108例に関しては今回転帰調査を行わなかったため，1998年の調査票を再検討した。その結果，25例は，1994年以前の死亡例（21例），重複症例（3例），1995年以降に慢性膵炎と診断された症例（1例）であった。これら25例は慢性膵炎転帰調査の最初から削除されるべき症例であり，1995年から1998年の間の死亡例は83例であった（図1）。

今回の転帰調査で，413例の回答が得られなかったため，1994年に慢性膵炎として登録した

時点と，1998年の第一回転帰調査のデータを再検討したところ，18例は，1994年以前の死亡例（14例）と重複症例（4例）で，この慢性膵炎転帰調査の最初から削除されるべき症例であった。さらに，1995年から1998年の死亡例が8例確認された。これらの症例は今回調査票を発送する必要が無かったことから，今回の転帰調査で回答を得られなかったのは387例となった（図1）。

今回，1,825例の調査票を回収できたが，そのうち125例は，1994年以前の死亡例（27例），重複症例（8例），慢性膵炎の診断根拠が不明の症例（85例），1995年以降に慢性膵炎と診断された症例（5例）であったし，264例は慢性膵炎として登録した1994年の時点で既に転医・不明となっており，これら389例は慢性膵炎転帰調査の最初から削除すべき症例であったことから，調査対象症例で調査票が回収されたのは1,436例であった（図1）。今回行った2003年の調査をまとめると，調査票の有効発送は1,823例で，無回答387例，回答1,436例（回答率78.8%）であった。生死が確認出来たのは1,436例中873例（60.8%）で，その内2002年の生存が確認出来たのは698

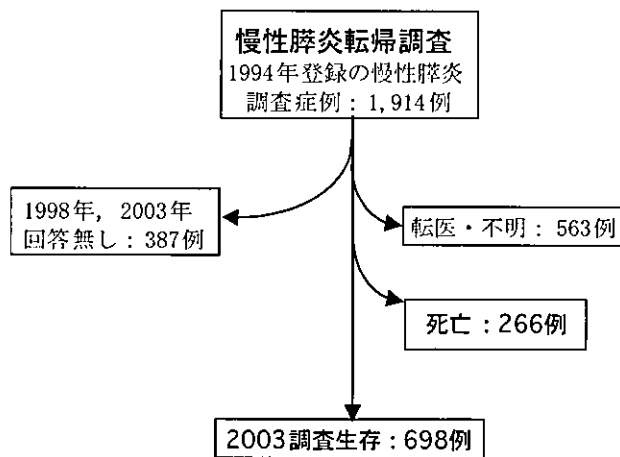


図2 1994年に慢性膵炎と確認された症例の転帰調査結果

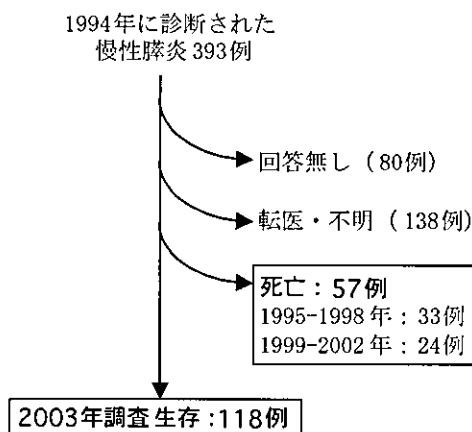


図3 1994年に慢性膵炎と診断された393例の2003年の転帰調査結果

例(78.0%)であった(図1)。

慢性膵炎の転帰調査を1998年の第一回転帰調査から見直すと、調査対象と考えたのは、1998年に調査された2,238例と、今回追加した1994年新規診断症例108例の計2,346例であったが、削除すべき症例が432例(25+18+389)あったことから、1995年から2002年8年間の慢性膵炎転帰調査を行ったのは1,914例であり、回答が得られなかったのが387例(20.2%)、転医・不明の回答が563例(29.4%)、死亡266例(13.9%)、生存698例(36.5%)となる(図2)。生死が確認できた964例から見ると、8年間の観察期間で死亡は27.6%に達した。

1994年に慢性膵炎と新規に診断された393例に限ってみると、1995年から2002年8年間の慢性膵炎転帰調査で80例(20.4%)に関しては回答が得られなかった。転医・不明の回答が138例(35.1%)、死亡57例(14.5%)、生存118例(30.0%)であった(図3)。生死が確認出来た

表1 1995年～2002年における死亡266例の死亡時年齢

	死亡平均年齢	平均寿命*
男性(232例)	66.3±11.1	77.2歳
女性(34例)	66.5±15.1	84.0歳

(mean ± SD)

*厚生労働省「人口動態統計」による1998年の平均寿命

表2 慢性膵炎患者266例の死因

死因	症例数
悪性新生物	117
脳血管障害	17
肝不全・肝硬変	16
腎不全	16
肺炎	15
心不全	12
栄養障害	11
糖尿病	9
感染症	6
事故	5
膵炎	4
消化管出血	4
その他	34
合計	266

表3 慢性膵炎患者の死因となった悪性新生物

死因	症例数
膵癌	28(30)
肺癌	15(16)
肝癌	13(14)
大腸癌	12(13)
食道癌	9(13)
胆管・胆嚢癌	9
胃癌	8
咽頭・喉頭癌	6(9)
白血病	4
悪性リンパ腫	3
前立腺癌	2
膀胱癌	1
重複癌*	5
その他	2
合計	117(129)

()内：重複癌を加えた症例数

175例に限ると、死亡が32.6%にも達した。

慢性膵炎で8年間の経過観察中に死亡した266例の死亡時年齢は、男女とも平均66歳で、人口動態統計から見た日本人の平均寿命より男性では11歳、女性では17歳若かった(表1)。死因の第1位は悪性新生物で、117例(44.0%)、2位が脳血管障害17例(6.4%)、次が肝不全・肝硬変16例(6.0%)と腎不全16例(6.0%)であった(表2)。悪性新生物では膵癌が最も多く、直接死因となった症例が28例、膵癌が併存した重複癌が2例あり、膵癌は悪性新生物を合併した117例中30例(25.6%)にみられた。次いで、肺癌、肝癌、大腸癌の順であった(表3)。

D. 考察

慢性膵炎は膵癌をはじめ種々の悪性腫瘍を合併する頻度が高く、死亡年齢も若く、生命予後が悪い疾患である事が明らかとなった。

慢性膵炎1,914例の1995年から2002年までの8

年間の調査で死亡例は266例(13.9%)あった。転医・不明が563例(29.4%)、死亡266例(13.9%)、生存698例(36.5%)であった。387例(20.2%)では回答が得られなかった。転帰の明らかな964例中生存例は698例(72.4%)、死亡例は266例(27.6%)であった。

わが国における1985年の全国集計では、1977年から1984年までの3,668例のうち死亡例は278例(7.6%)³⁾、1995年の調査では1985年から1994年までの3,466例のうち死亡例は267例(7.7%)¹⁾と、2回の後向き調査の死亡率はほぼ同じである。一方、経過観察例の検討では、Hayakawaらは5年間の観察期間で155例中20例(12.9%)⁴⁾、Miyakeらは平均7.1年間の観察期間で135例中31例(23.0%)⁵⁾、平野らは142例中27例(19.0%)⁶⁾と報告している。後向きの調査では^{1,3)}、長期の経過観察例が少ないため、前向きの調査⁴⁻⁶⁾より死亡率が低くなると考えられた。一方、慢性膵炎の致命率に関する外国からの報告をみると、7.4年~10.4年の観察期間で、Ammannらは245例中86例(35.1%)⁷⁾、Levyらは240例中57例(23.8%)⁸⁾、Lankischらは335例中73例(21.8%)⁹⁾、Lowenfelsらは2,015例中559例(27.7%)¹⁰⁾、Cavalliniらは715例中176例(24.6%)としており¹¹⁾、今回の8年間の観察期間での致命率27.6%、1994年新規発症例での致命率32.6%、とほぼ一致していた。今回の調査で、慢性膵炎の致命率が高いのは、8年間の調査であり転医や不明による脱落例が多く生存例が少ないのに対し、死亡例が高率に把握されていた可能性が考えられる。

慢性膵炎患者には、膵癌および膵癌以外の悪性腫瘍の合併が多いと報告されている。慢性膵炎症例の悪性腫瘍による死亡に関して、Levyらは240例の平均8.7年間の観察期間中に9例(3.8%)⁸⁾、Ammannらは245例の平均10.4年の観察期間中16例(6.5%)⁷⁾、Miyakeらは135例の平均7.1年の観察期間で11例(8.3%)⁵⁾と報告している。慢性膵炎に膵癌が発症する頻度については、Cavalliniらは慢性膵炎715例を平均10年間経過観察中に51例(7.2%)の悪性腫瘍を観察し、その内14例(2.0%)が膵癌であったとしている¹¹⁾。Lowenfelsらは平均7.2年の観察期間中に

慢性膵炎2,015例中215例(10.7%)に悪性腫瘍が発症し、うち膵癌は56例(2.8%)みられ、膵癌の罹患率は標準人口の26.3倍であると報告している¹²⁾。今回の調査では、8年間経過観察できた慢性膵炎963例の12.1%が悪性新生物によって死亡し、膵癌合併死が3.1%に認められており、過去の報告と一致する。

E. 結語

1995年から2002年までの8年間の慢性膵炎転帰調査で、964例の生死が確認でき、生存は698例(72.4%)、死亡266例(27.6%)であった。死亡266例中悪性新生物による死亡は117例で、膵癌合併死が30例と最も多く、死亡266例の11.3%、生死が確認出来た慢性膵炎963例の3.1%であった。慢性膵炎は膵癌をはじめ種々の悪性腫瘍を合併する頻度が高く、生命予後が悪い疾患であることを明らかにした。

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, 蓑輪眞澄, 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 1996; 81-85.
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: 74-79.
3. 竹内 正, 神津忠彦. 慢性膵炎全国調査報告. 厚生省特定疾患難病性膵疾患調査研究班 昭和60年度研究報告書 1986; 5-41.
4. Hayakawa T, Noda A, Kondo T. Medical treatment for chronic pancreatitis: A long-term follow-up study. In: Pancreatitis. eds. Sato T, Yamauchi H. University of Tokyo Press, Tokyo, 1985; 359-366.
5. Miyake H, Harada H, Ochi K, Kunichika K, Tanaka J, Kimura I. Prognosis and prognostic factors in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1989; 34: 449-455.
6. 平野 賢, 小口寿夫, 小岩井俊彦, 川 茂幸,

古田精市, 本間達二. 慢性膵炎の自然経過と予後. 臨床消化器内科 1989; 4: 93-102.

7. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984; 86: 820-828.
8. Levy P, Milan C, Pignon JP, Baetz A, Bernades P. Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients. *Gastroenterology* 1989; 96: 1165-1172.
9. Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993; 54: 148-155.
10. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, DiMagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L, Di Francesco V, et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1467-1471.
11. Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P, Talamini G, Bovo P, Bassi C, Di Francesco V, Vaona B, Falconi M, Sartori N, Angelini G, Brunori MP, Filippini M. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 880-889.
12. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-1437.

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

J. 謝辞

慢性膵炎全国調査に御協力していただきました先生方に深謝致します。

東京医科大学病院, 東海大学病院, 静岡市立静岡病院, 久留米大学病院, 磐城共立病院, 愛知医科大学病院, 愛知県がんセンター, 加茂病院, 更生病院, 旭川医科大学病院, 杏林大学病院, 宮城中央病院, 千船病院, 丸子中央総合病院, 疋島病院, ユーアイ西野病院, 八潮中央総合病院, 佐野病院, 横浜総合病院, 西日本病院, 鈴鹿回生病院, 桜井病院, 恵み野病院, 横浜市立大学病院, 岡山大学病院, 中部病院, 岡山済生会総合病院, 刈谷総合病院, 関西医科大学病院, 岩手医科大学病院, 久美愛病院, 京都大学病院, 京都府立医科大学病院, 桐生厚生総合病院, 勤医協中央病院, 金沢医科大学病院, 金沢大学病院, 九州厚生年金病院, 釧路労災病院, 群馬県立がんセンター東毛病院, 群馬大学病院, 慶應義塾大学病院, 鳴門病院, 浜松医療センター, 光晴会病院, 那賀病院, 広瀬病院, 廣島総合病院, 広島市民病院, 舟入病院, 広島赤十字・原爆病院, 弘前大学病院, 高知大学病院, 高知医科大学病院, 虎の門病院, 佐世保共済病院, 八日市場市民総合病院, 国立がんセンター東病院, 国立金沢病院, 国立仙台病院, 国立大阪病院, 九州がんセンター, 九州医療センター, 下志津病院, 東名古屋病院, 済生会熊本病院, 倉敷中央病院, 太田西ノ内病院, 北野病院, 日生病院, 埼玉県立がんセンター, 札幌医科大学病院, 山下病院, 山口大学病院, 山梨大学病院, 山梨県立中央病院, 市立四日市病院, 市立旭川病院, 市立函館病院, 自治医科大学病院, 鹿児島大学病院, 春日部市立病院, 駿河台日本大学病院, 昭和大学病院, 昭和大学藤が丘病院, 松下記念病院, 焼津市立総合病院, 信州大学病院, 新潟大学病院, 深川市立総合病院, 聖マリアンナ医科大学病院, 西東京警察病院, 静岡県立総合病

院，千葉西病院，千葉大学病院，旭川赤十字病院，旭中央病院，大阪医科大学病院，大阪市立大学病院，滝川市立病院，筑波大学病院，長崎大学病院，嬉野医療センター，長野赤十字病院，鳥取大学病院，島根医科大学病院，東海病院，東京厚生年金病院，東京慈恵会医科大学第三病院，東京慈恵会医科大学病院，東京女子医科大学第二病院，東京大学病院，済生会中央病院，府中病院，東札幌病院，東芝病院，東邦大学佐倉病院，藤田保健衛生大学病院，阿南共栄病院，日本医科大学第二病院，足利赤十字病院，函館五稜郭病院，市立半田病院，富山医科薬科大学病院，富山市民病院，福井大学病院，福井県立病院，福岡市医師会成人病センター，福岡大学病院，福岡大学筑紫病院，白河厚生総合病院，碧南市民病院，北海道大学病院，北陸病院，名古屋市立大学病院，緑市民病院，名古屋掖済会病院，倭成病院，和歌山県立医科大学病院，和泉市立病院，獨協医科大学越谷病院

Ⅲ. 自己免疫性膵炎