

児にも繰り返し施行できる検査法である。今回の検討(図3)からは、便中エラスターゼ-1によりPIとPSをほぼ確実に判定することができると考えられる。今後、乳幼児を対象とした基礎的な検討が必要であるが、CFによる膵外分泌不全の診断における有用性が期待される。

平成11年の第2回疫学調査のデータを基にCFの発症頻度を推計したところ、1人/174万人と非常に低い値が出た。非常に稀な疾患であるため、数例の調査もれによっても推計値に大きな誤差を生む可能性がある。第3回全国疫学調査では、調査漏れを少なくするために、症例報告(原著論文、会議録)を調べて、調査報告と重複しない例について調査を依頼する予定である。今後は、登録制を導入するなど、より正確な疫学データを得ることにより、CF患者のQOLの改善と予後の改善に役立つ対策を講じる必要があると思われる。

E. 結語

CFの診断法の改善により、本症の早期診断と治療が可能になる。CFは非常に稀な疾患であるため、疫学調査では、調査漏れを少なくする工夫が必要である。

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. Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 544-547.
3. 小川道雄, 玉腰暁子, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 嚢胞線維症の全国調査. 厚生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11年度研究報告書 2000; 66-68.
4. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における膵嚢胞線維症(cystic fibrosis)の遺伝子診断-N1303Kの変異解析- 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994; 20-23.
5. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 小川道雄, 広

田昌彦, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 嚢胞線維症全国疫学調査成績. 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12年度研究報告書 2001; 92-95.

6. 成瀬 達. 嚢胞線維症の診断法と診断体制の問題点. 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膵疾患に関する調査研究班 平成14年度総括・分担研究報告書 2003; 205-209.
7. 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, 嶋野洋子, 藤木理代, 近藤孝晴, 早川哲夫. 指先汗クロライド試験によるCFTR機能の評価. 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膵疾患に関する調査研究班 平成14年度総括・分担研究報告書 2003; 217-219.
8. 吉村邦彦, 西森 功, 衛藤義勝, 田代征記, 山城雄一郎, 小川道雄. 嚢胞線維症におけるCFTR遺伝子の解析. 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12年度研究報告書 2001; 96-100.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, Fujiki K, Ko SBH, Mizuno N, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Jin C, Suzuki R, Kitagawa M, Tsuda T, Kondo T, and Hayakawa T. A finger sweat chloride test for the detection of the high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2004; 28: e80-85.

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

資 料

- ・資料1 急性膵炎全国疫学調査票
- ・資料2 急性膵炎臨床診断基準
- ・資料3 急性膵炎臨床調査票
- ・資料4 小児急性膵炎全国疫学調査票
- ・資料5 重症急性膵炎臨床調査個人票
- ・資料6 アルコール性膵炎のアンケート調査票
- ・資料7 アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析についての研究計画書
- ・資料8 慢性膵炎症例調査票
- ・資料9 慢性膵炎予後調査票
- ・資料10 自己免疫性膵炎の全国調査：一次調査票（再調査）
- ・資料11 自己免疫性膵炎（確診，疑い例），自己免疫疾患（膠原病）合併膵炎 二次調査票
- ・資料12 膵嚢胞線維症全国疫学調査 調査個人票，説明書，主治医への説明文書

急性膵炎全国疫学調査票

記載者御氏名： _____

担当科名： 1. 内科 2. 消化器内科 3. 外科 4. 消化器外科 5. その他 (_____)

記載年月日： 2004 年 _____ 月 _____ 日

		男性例	女性例
1. なし	重症度スコア		
	2. あり		
	男： _____ 例		
	女： _____ 例		
	うち 死亡例		
成 因 の 内 訳	アルコール性		
	胆石性		
	内視鏡的 乳頭操作(ERCP, EST, EPBD, 等)		
	薬剤性		
	膵管胆道合流異常		
	膵管癒合不全		
	高脂血症		
	遺伝性		
	特発性(原因不明)		
その他 (詳細)	(_____)		

記入上の注意事項

- 2003年1月1日から2003年12月31日までに発症(急性膵炎としての症状が出現した時点)し、貴診療科を受診した急性膵炎の症例数をご記入ください。慢性膵炎の急性発症(急性増悪)も急性膵炎としてお取り扱い下さい。なお、本調査票を基にした二次調査を予定しております。
- 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送ください。
- ご住所、貴施設名、貴診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。

2004年2月末日までにご返送いただければ幸いです

I. 急性膵炎臨床診断基準

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
2. 血中、尿中あるいは腹水中に膵酵素の上昇がある。
3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある。

上記 3 項目中 2 項目以上を満たし、他の膵疾患及び急性腹症を除外したものを**急性膵炎**とする。ただし、慢性膵炎の急性発症（急性増悪）は急性膵炎に含める。

II. 急性膵炎の重症度判定基準と重症度スコア

予後因子① ショック、呼吸困難、神経症状、重症感染症、出血傾向、Ht \leq 30%、 BE \leq -3mEq/l、BUN \geq 40mg/dl or Cr \geq 2.0mg/dl	各 2 点
予後因子② Ca \leq 7.5mg/dl、FBS \geq 200mg/dl、PaO ₂ \leq 60mmHg、LDH \geq 700IU/l、 TP \leq 6.0g/dl、PT \geq 15 秒、血小板 \leq 10 万/mm ³ 、CT Grade IV/V	各 1 点
予後因子③ SIRS 診断基準における陽性項目数 \geq 3	2 点
年齢 \geq 70 才	1 点

- 1) 原則として入院 48 時間以内に判定し、以後、経時的に検索する。
- 2) 臨床徴候、及び CT Grade の診断は以下の基準とする。

シ ョ ッ ク : 収縮期血圧が 80mmHg 以下、及び 80mmHg 以上でもショック症状を認めるもの

呼 吸 困 難 : 人工呼吸器を必要とするもの

神 経 症 状 : 中枢神経症状で意識障害（痛みにのみ反応）を伴うもの

重 症 感 染 症 : 白血球増多を伴う 38℃以上の発熱に、血液細菌培養陽性やエンドトキシンの証明、
あるいは腹腔内膿瘍を認めるもの

出 血 傾 向 : 消化管出血、腹腔内出血（Cullen 徴候、Grey-Turner 徴候を含む）、あるいは
DIC を認めるもの

SIRS 診断基準項目 : 1. 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ あるいは $<36^{\circ}\text{C}$ 、

2. 脈拍 >90 回/分、

3. 呼吸数 >20 回/分、あるいは PaCO₂ <32 torr、

4. 白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$ か $<4,000/\text{mm}^3$ 、または $>10\%$ の幼若球出現

CT Grade IV/V : Grade IV は膵内部不均一が膵全体にみられるか、あるいは炎症の波及が膵周囲を越えるもの

Grade V は膵内部不均一が膵全体にみられ、かつ炎症の波及が膵周囲を越えるもの

- 3) 全身状態が良好で、予後因子①及び②をいずれも認めず、血液検査成績も正常に近いものを**軽症**と判定する。
- 4) 予後因子①を認めず、予後因子②が 1 項目のみ陽性のものを**中等症**と判定する。
- 5) 予後因子①が 1 項目以上、あるいは予後因子②が 2 項目以上陽性のものを**重症**と判定する。
- 6) 重症急性膵炎症例では、予後因子③を含めた各予後因子の陽性項目の点数の合計を計算し、それを重症度スコアとする。

III. 急性膵炎の Stage 分類

Stage 0 軽症急性膵炎	Stage 2 重症急性膵炎（重症 I） : 重症度スコア 2 - 8 点
Stage 1 中等症急性膵炎	Stage 3 重症急性膵炎（重症 II） : 重症度スコア 9 - 14 点
	Stage 4 重症急性膵炎（最重症） : 重症度スコア 15 点以上

施設

全体

厚生労働省特定疾患対策研究事業
難治性瘧疾患に関する調査研究班

急性瘧炎臨床調査票

施設名 _____

診療科名 _____

カルテ番号 _____

患者名
イニシャル(氏名) _____

記載年月日 _____

急性膵炎臨床調査票

施設名 <input style="width: 95%;" type="text"/>	診療科名 <input style="width: 95%;" type="text"/>
カルテ番号 <input style="width: 95%;" type="text"/>	
患者名 イニシャル(低名) <input style="width: 95%;" type="text"/>	性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
生年月日(西暦) <input style="width: 95%;" type="text"/>	
身長 <input style="width: 20%;" type="text"/> (m) 体重 <input style="width: 20%;" type="text"/> (kg) BMI <input style="width: 20%;" type="text"/> (kg/m ²)	

以後の項目で「発症日後」と記載のある場合急性膵炎としての症状が出現した日を第1日目として計算してください。他施設から転院してきた症例の場合も、症状が出現した日を第1日目としてください。

症状出現日(西暦) <input style="width: 95%;" type="text"/>	
急性膵炎診断日(西暦) <input style="width: 95%;" type="text"/>	症状出現後診断までの時間 <input style="width: 20%;" type="text"/> 時間
診断時重症度 <input type="checkbox"/> 軽症 <input type="checkbox"/> 中等症 <input type="checkbox"/> 重症	
急性膵炎治療開始日(西暦) <input style="width: 95%;" type="text"/>	症状出現後治療開始までの時間 <input style="width: 20%;" type="text"/> 時間
貴施設入院日(西暦) <input style="width: 95%;" type="text"/>	症状出現後貴施設入院までの日数 <input style="width: 20%;" type="text"/> 日
入院時重症度 <input type="checkbox"/> 軽症 <input type="checkbox"/> 中等症 <input type="checkbox"/> 重症	
他院よりの転送の有無 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	他院より転送された日 症状出現後 <input style="width: 20%;" type="text"/> 日
貴施設入院前に入院していた施設(名称) <input style="width: 95%;" type="text"/>	
貴施設退院日(西暦) <input style="width: 95%;" type="text"/>	貴施設退院の理由 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 転院
急性膵炎発症から貴施設退院までの日数 <input style="width: 20%;" type="text"/> 日	重症急性膵炎医療費受給申請 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
転院先施設(名称) <input style="width: 95%;" type="text"/>	

急性膵炎の診断根拠

<input type="checkbox"/> 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある 腹痛の部位 <input type="checkbox"/> 心窩部 <input type="checkbox"/> 臍周囲部 <input type="checkbox"/> 左季肋部 <input type="checkbox"/> 腹部全体 <input type="checkbox"/> 右季肋部 <input type="checkbox"/> その他() <input type="checkbox"/> 背部 <input type="checkbox"/> なし 圧痛の部位 <input type="checkbox"/> 心窩部 <input type="checkbox"/> 臍周囲部 <input type="checkbox"/> 左季肋部 <input type="checkbox"/> 腹部全体 <input type="checkbox"/> 右季肋部 <input type="checkbox"/> その他() <input type="checkbox"/> 背部 <input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 血中、尿中あるいは腹水中に膵酵素の上昇がある 診断時に測定し、診断根拠となった膵酵素 <input type="checkbox"/> 血中アミラーゼ <input type="checkbox"/> リパーゼ <input type="checkbox"/> その他の膵酵素() 診断時に測定した膵酵素の値は正常値上限の <input type="checkbox"/> 2倍以内 <input type="checkbox"/> 2-3倍 <input type="checkbox"/> 3倍以上	<input type="checkbox"/> 画像で脾に急性膵炎に伴う異常がある 診断時に施行し、診断の根拠となった画像検査 <input type="checkbox"/> 腹部CT <input type="checkbox"/> 腹部超音波 <input type="checkbox"/> MRI 診断時画像所見 <input type="checkbox"/> 膵腫大(<input type="checkbox"/> 限局性 <input type="checkbox"/> 全体) <input type="checkbox"/> 膵実質内部不均一 <input type="checkbox"/> Fluid collection <input type="checkbox"/> 脂肪壊死 <input type="checkbox"/> その他()
---	---	---

施設 全体

現病歴

.....
.....
.....
.....
.....
.....

初発症状

腹痛 食欲不振 ショック
 背部痛 軟便・下痢 意識障害
 腹部膨満感 発熱・悪寒 吐血
 イレウス 全身倦怠感 その他()
 嘔気・嘔吐 黄疸

入院時所見

発熱 筋性防御
 ショック Blumberg徴候
 意識障害 腸蠕動音の減弱

成 因

アルコール 胆管合流異常 腹部外傷
 胆石 高脂血症(型) 遺伝性
 特発性 術後() 家族性
 診断的ERCP 薬物() その他()
 乳頭処置()後 脾腫瘍

併存疾患

な し 糖尿病 呼吸器疾患()
 慢性肺炎 肝疾患() 心 疾 患()
 膵 癌 腎疾患() 神 経 疾 患()

生 活 歴

飲酒歴

摂取量 g (アルコール換算)/週 歳から 歳
摂取量 g (アルコール換算)/週 歳から 歳
摂取量 g (アルコール換算)/週 歳から 歳

アルコール摂取頻度 無 たまに 週1~2日 週3~5日 連日

主たるアルコールの種類 ビール 日本酒 焼酎 ウイスキー
 プランテール ワイン 不明

喫煙歴 現在喫煙中 禁煙中 非喫煙

喫煙本数 本/日 喫煙年数 年間 禁煙後 年

- ・緑 茶
 全く飲まない
 週に5杯以下飲む
 1日に1~3杯飲む
 1日に4杯以上飲む

- ・コーヒー
 全く飲まない
 週に5杯以下飲む
 1日に1~3杯飲む
 1日に4杯以上飲む

- ・就寝時の姿勢
 仰臥位
 右側臥位
 左側臥位
 腹臥位

膵炎発症後の臨床徴候・検査所見

急性膵炎としての症状が出現した時点を「発症」とし、貴施設入院前に入院していた施設の所見を含め記入してください。入院3～5日後、6～7日後、13～15日後、26～30日後に関しては各項目毎に期間内で所見が最も増悪した時点の所見を記入してください。発症24時間以内の所見は（輸液開始前、輸液中、輸液開始後）のいずれかに○をつけてください。

臨床徴候・Vital sign	選択肢・単位	発症24時間以内 (輸液開始前、中、後)	発症後 24～48時間	発症後 48～72時間	発症後 3～5日	発症後 6～7日	発症後 13～15日	発症後 26～30日
ショック症状	有、無、不明							
呼吸困難(人工呼吸器使用)	有、無、不明							
神経症状	有、無、不明							
重症感染症	有、無、不明							
出血傾向(DIC)	有、無、不明							
収縮期血圧	mmHg							
拡張期血圧	mmHg							
脈拍数	回/分							
呼吸数	回/分							
体温	℃							
Japan Coma Scale								
Glasgow Coma Scale								

検査成績	単 位	発症24時間以内 (輸液開始前、中、後)	発症後 24～48時間	発症後 48～72時間	発症後 3～5日	発症後 6～7日	発症後 13～15日	発症後 26～30日
白血球数	/mm ³							
好中球	%							
リンパ球	%							
赤血球数	/mm ³							
Ht	%							
ヘモグロビン	g/dl							
血小板数	/mm ³							
CRP	mg/dl							
総蛋白	g/dl							
アルブミン	g/dl							
LDH	IU/l							
総ビリルビン	mg/dl							
直接ビリルビン	mg/dl							
AST(GOT)	IU/l							
ALT(GPT)	IU/l							
γ-GTP	IU/l							
トリグリセリド	mg/dl							
BUN	mg/dl							
クレアチニン	mg/dl							
Na	mEq/l							
K	mEq/l							
Ca(非補正)	mg/dl							
血糖	mg/dl							
血清アミラーゼ	IU/l							
尿アミラーゼ	IU/l							
膵アミラーゼ	IU/l							
リパーゼ	U/l							
トリプシン	ng/ml							
PLA ₂	ng/dl							
PSTII	ng/ml							
エラスターゼ(膵エラスターゼ)	ng/dl							
プロトロンビン時間	秒							
プロトロンビン時間(延長時間)	秒							
フィブリノーゲン	mg/dl							
FDP	μg/ml							
動脈血pH								
PaO ₂	mmHg							
FiO ₂ (人工呼吸器使用中)								
PaCO ₂	mmHg							
BE	mEq/l							
HCO ₃ ⁻	mEq/l							
β-D-グルカン	pg/ml							
カンジダ抗原血症	有、無、不明							
エンドトキシン	pg/ml							
厚生省重症度スコア								
APACHE-IIスコア								
Ransonスコア(発症48時間以内)								

青文字は厚生省難治性膵疾患調査研究班の急性膵炎重症度判定基準(1998)の項目を示す

貴施設入院後の臨床徴候・検査所見

貴施設入院時を起点として所見を記入してください。貴施設が発症後初めての入院施設の場合はこの頁の記載の必要はありません。入院3～5日後、6～7日後、13～15日後、26～30日後に関しては各項目毎に期間内で所見が最も増悪した時点の所見を記入してください。発症24時間以内の所見は（輸液開始前、輸液中、輸液開始後）のいずれかに○をつけてください。

臨床徴候・Vital sign	選択肢・単位	入院24時間以内 (輸液開始前、中、後)	入院後 24～48時間	入院後 48～72時間	入院後 3～5日	入院後 6～7日	入院後 13～15日	入院後 26～30日
ショック症状	有、無、不明							
呼吸困難(人工呼吸器使用)	有、無、不明							
神経症状	有、無、不明							
重症感染症	有、無、不明							
出血傾向(DIC)	有、無、不明							
収縮期血圧	mmHg							
拡張期血圧	mmHg							
脈拍数	回/分							
呼吸数	回/分							
体温	℃							
Japan Coma Scale								
Glasgow Coma Scale								

検査成績	単位	入院24時間以内 (輸液開始前、中、後)	入院後 24～48時間	入院後 48～72時間	入院後 3～5日	入院後 6～7日	入院後 13～15日	入院後 26～30日
白血球数	/mm ³							
好中球	%							
リンパ球	%							
赤血球数	/mm ³							
Ht	%							
ヘモグロビン	g/dl							
血小板数	/mm ³							
CRP	mg/dl							
総蛋白	g/dl							
アルブミン	g/dl							
LDH	IU/l							
総ビリルビン	mg/dl							
直接ビリルビン	mg/dl							
AST(GOT)	IU/l							
ALT(GPT)	IU/l							
γ-GTP	IU/l							
トリグリセリド	mg/dl							
BUN	mg/dl							
クレアチニン	mg/dl							
Na	mEq/l							
K	mEq/l							
Ca(非補正)	mg/dl							
血糖	mg/dl							
血清アミラーゼ	IU/l							
尿アミラーゼ	IU/l							
膵アミラーゼ	IU/l							
リパーゼ	U/l							
トリプシン	ng/ml							
PLA ₂	ng/dl							
PSTI	ng/ml							
エラスターゼ(総エラスターゼ)	ng/dl							
プロトロンビン時間	秒							
プロトロンビン時間(延長時間)	秒							
フィブリノーゲン	mg/dl							
FDP	μg/ml							
動脈血pH								
PaO ₂	mmHg							
FI _O ₂ (人工呼吸器使用中)								
PaCO ₂	mmHg							
BE	mEq/l							
HCO ₃ ⁻	mEq/l							
β-D-グルカン	pg/ml							
カンジダ抗原血症	有、無、不明							
エンドトキシン	pg/ml							
厚生省重症度スコア								
APACHE-IIスコア								
Ransonスコア(発症48時間以内)								

青文字は厚生省難治性膵疾患調査研究班の急性膵炎重症度判定基準(1998)の項目を示す

施設 全体

膵炎発症後の治療

急性膵炎としての症状が出現した時点をも「発症」とし、
貴施設入院前に入院していた施設のデータを含めて記入してください。

栄養

	単位	治療開始日		治療終了日	
		発症後日数	投与量	発症後日数	投与量
経腸栄養(EN)					
カテーテル留置部位()					
成分栄養剤(商品名可)					
投与量	(ml/日)				
経口栄養					
成分栄養剤(商品名可)					
投与量	(ml/日)				
食事					
摂取カロリー	(kcal/日)				
食事中脂質含有量	(g/日)				
食事中炭水化物含有量	(g/日)				
食事中蛋白質含有量	(g/日)				

Selective digestive decontamination(SDD)

	単位	治療開始日		治療終了日	
		発症後日数	投与量	発症後日数	投与量
カテーテル留置部位()					
PolymixinB	(万単位/日)				
Kanamycin	(g/日)				
Lacturose	(ml/日)				
その他の薬剤1()					
その他の薬剤2()					

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法

	単位	治療開始日		治療終了日	
		発症後日数	投与量	発症後日数	投与量
カテーテル1					
カテーテル径()fr					
カテーテル種類()					
留置部位()					
Gabexate mesilate(FOY)	(mg/日)				
Nafamostat mesilate(フサン)	(mg/日)				
Ulinastatin(ミラクリッド)	(万単位/日)				
抗菌薬1(商品名可)	(g/日)				
抗菌薬2(商品名可)	(g/日)				
カテーテル2					
カテーテル径()fr					
カテーテル種類()					
留置部位()					
Gabexate mesilate(FOY)	(mg/日)				
Nafamostat mesilate(フサン)	(mg/日)				
Ulinastatin(ミラクリッド)	(万単位/日)				
抗菌薬1(商品名可)	(g/日)				
抗菌薬2(商品名可)	(g/日)				

持続的血液濾過透析(CHDF) ⇔ 治療開始時腎不全合併 有 無 不明

	単位	治療開始日		治療終了日	
		発症後日数	投与量	発症後日数	投与量
Hemofilter名()					
抗凝固剤					
Gabexate mesilate(FOY)	(mg/日)				
Nafamostat mesilate(フサン)	(mg/日)				
Dalteparin(フラグミン)	(単位/日)				
Heparin	(単位/日)				
血流量	(ml/min)				
透析液流量	(ml/min)				
除水量	(ml/日)				

急性脾炎としての症状が出現した時点「発症」とし、貴施設入院前に入院していた施設の所見を含めて記入してください。

脾炎発症後の画像所見

画像所見 (所見に○をつけて下さい)	発症48時間以内で 最悪になった時点	貴施設入院時		発症後最悪になった時点		正常化した日
	所見	所見	発症後日数	所見	発症後日数	発症後日数
脾腫大	有、無、不明	有、無、不明		有、無、不明		
壊死範囲	なし、<30%、30~50%、>50%、不明	なし、<30%、30~50%、>50%、不明		なし、<30%、30~50%、>50%、不明		
炎症の進展度						
脾周囲～前腎傍腔まで	有、無、不明	有、無、不明		有、無、不明		
横行結腸間膜	有、無、不明	有、無、不明		有、無、不明		
後腎傍腔または腎下極以遠の後腹膜腔	有、無、不明	有、無、不明		有、無、不明		
fluid collection	有、無、不明	有、無、不明		有、無、不明		
脂肪壊死	有、無、不明	有、無、不明		有、無、不明		
腹腔内膿瘍	有、無、不明	有、無、不明		有、無、不明		
感染性脾壊死	有、無、不明	有、無、不明		有、無、不明		
脾膿瘍	有、無、不明	有、無、不明		有、無、不明		
胸水	有、無、不明	有、無、不明		有、無、不明		
ARDS	有、無、不明	有、無、不明		有、無、不明		

脾炎発症後の輸液・治療

	単 位	発症後初めて入院した施設での治療						貴施設に転入の場合のみ記載		
		24時間以内	24~48時間	3日後	4日後	5~7日後	8~10日後	転入 24時間以内	転入 24~48時間	転入 3日後
経静脈栄養										
総輸液量	(ml/日)									
血液製剤1 ()										
血液製剤2 ()										
薬物治療										
Gabexate mesilate (FOY)	(mg/日)									
Nafamostat mesilate (フサン)	(mg/日)									
Ulinastatin (ミラクリッド)	(万単位/日)									
Citicoline (ニコリン)	(g/日)									
抗菌薬1 (商品名可)										
投与量	(g/日)									
抗菌薬2 (商品名可)										
投与量	(g/日)									
抗真菌薬 (商品名可)										
投与量	(g/日)									
H ₂ 受容体阻害薬 (商品名可)										
投与量	(mg/日)									
インスリン	(単位/日)									
CVP	cmH ₂ O									
尿量	(ml/日)									
総排泄量	(ml/日)									

施設 全体

治療

人工呼吸器 有 無 使用開始日 使用中止日
 発症 日後 発症 日後

胆石性膵炎の胆石に対する治療 有 無 不明 施行日
 胆石治療法 EST 発症 日後
その他() 発症 日後

嚢胞・膿瘍ドレナージ(非手術) 有 無 不明 施行日 治療期間
 術式 () 発症 日後 発症 日後

手術

手術 有 無 不明 手術日 発症 日後

手術の理由 感染性膵壊死 膿瘍(膵・腹腔内) 消化管狭窄
仮性嚢胞 消化管穿孔 その他()

術式 Necrosectomy+closed drainage 膿瘍・嚢胞ドレナージ
Necrosectomy+open drainage その他()

膵所見 浮腫性膵炎 壊死性膵炎 その他()

転帰

予後 生存 死亡

生存例の転帰

発症6ヶ月後 治癒 外来通院中 入院中 不明

記入時点(発症 日後) 治癒 外来通院中 入院中 不明

外来通院患者の合併症 下痢 糖尿病 膵液瘻 その他()
低栄養状態 膵仮性嚢胞 消化管瘻

外来での治療内容(記入時点) 消化酵素剤 食事制限 消炎鎮痛剤
インスリン Camostat mesilate その他()
経口血糖降下剤 H₂受容体拮抗剤

消化酵素剤使用量 通常量の 倍 インスリン使用量 単位/日

社会復帰の程度(記入時点) 入院前と同じ生活状況
職業を軽いものに変更した
仕事はできないが身の回りのことはできる
身の回りのことに時々介護が必要になる
ほとんどのことに介護が必要になる

死亡日 発症 日後

死因 膵炎に関連
心不全・循環不全 腎不全 敗血症 消化管出血 その他()
呼吸不全 DIC 肝不全 腹腔内出血

膵炎に非関連
 病名()

剖検 有 無

膵所見 浮腫性膵炎 壊死性膵炎 出血性膵炎 その他()

その他の所見 肺水腫 胆道結石 胆嚢 総胆管 肝内結石
仮性動脈瘤 その他()

連絡先 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 主任研究者 大 槻 眞	産業医科大学 第三内科学 〒807-8555 北九州市八幡西区医学生ヶ丘1-1 TEL 093-691-7437 FAX 093-692-0107 E-mail/suizoby@inbox.med.uoeh-u.ac.jp
--	--

小児急性膵炎（発症時 満 15 才以下の小児）全国疫学調査票

記載者御氏名： _____

担当科名: 1.小児科 2.小児外科 3.その他 (_____)

記載年月日: 2004 年 _____ 月 _____ 日

		男性例	女性例
1. なし	うち 重症度スコア		
	2 点以上の症例		
	うち 死亡例		
2. あり	男: _____ 例		
	女: _____ 例		
成 因 の 内 訳	薬剤性		
	膵管胆道合流異常		
	膵管癒合不全		
	高脂血症		
	遺伝性		
	胆石性		
	内視鏡的 乳頭操作(ERCP, EST, EPBD, 等)		
	アルコール性		
	特発性 (原因不明)		
その他 (_____)			
(詳細) (_____)			

記入上の注意事項

- 2003年1月1日から2003年12月31日までに発症(急性膵炎としての症状が出現した時点)し、貴診療科を受診した小児急性膵炎「満 15 才以下の小児に発症した急性膵炎」の症例数をご記入ください。慢性膵炎の急性発症(急性増悪)も急性膵炎としてお取り扱い下さい。なお、本調査票を基にした二次調査は予定しておりません。
 - 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1.なし」に○をつけ、ご返送ください。
 - ご住所、貴施設名、貴診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。
- 2004年2月末日までにご返送いただければ幸いです

I. 急性膝炎臨床診断基準

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
2. 血中、尿中あるいは腹水中に膝酵素の上昇がある。
3. 画像で膝に急性膝炎に伴う異常がある。

今回の調査は、
発症時満 15 才以下の小児を対象として
おります。

上記 3 項目中 2 項目以上を満たし、他の膝疾患及び急性腹症を除外したものを急性膝炎とする。ただし、慢性膝炎の急性発症（急性増悪）は急性膝炎に含める。

II. 急性膝炎の重症度判定基準と重症度スコア

予後因子①	ショック、呼吸困難、神経症状、重症感染症、出血傾向、 $Ht \leq 30\%$ 、 $BE \leq -3mEq/l$ 、 $BUN \geq 40mg/dl$ or $Cr \geq 2.0mg/dl$	各 2 点
予後因子②	$Ca \leq 7.5mg/dl$ 、 $FBS \geq 200mg/dl$ 、 $PaO_2 \leq 60mmHg$ 、 $LDH \geq 700IU/l$ 、 $TP \leq 6.0g/dl$ 、 $PT \geq 15$ 秒、血小板 ≤ 10 万/ mm^3 、CT Grade IV/V	各 1 点
予後因子③	SIRS 診断基準における陽性項目数 ≥ 3	2 点
	年齢 ≥ 70 才	1 点

1) 原則として入院 48 時間以内に判定し、以後、経時的に検索する。

2) 臨床徴候、及び CT Grade の診断は以下の基準とする。

シ ョ ッ ク : 収縮期血圧が 80mmHg 以下、及び 80mmHg 以上でもショック症状を認めるもの

呼 吸 困 難 : 人工呼吸器を必要とするもの

神 経 症 状 : 中枢神経症状で意識障害（痛みにのみ反応）を伴うもの

重 症 感 染 症 : 白血球増多を伴う 38℃以上の発熱に、血液細菌培養陽性やエンドトキシンの証明、あるいは腹腔内膿瘍を認めるもの

出 血 傾 向 : 消化管出血、腹腔内出血（Cullen 徴候、Grey-Turner 徴候を含む）、あるいは DIC を認めるもの

SIRS 診断基準項目 : 1. 体温 $> 38^\circ C$ あるいは $< 36^\circ C$ 、

2. 脈拍 > 90 回/分、

3. 呼吸数 > 20 回/分、あるいは $PaCO_2 < 32$ torr、

4. 白血球数 $> 12,000/mm^3$ か $< 4,000/mm^3$ 、または $> 10\%$ の幼稚球出現

CT Grade IV/V : Grade IV は膝内部不均一が膝全体にみられるか、あるいは炎症の波及が膝周囲を越えるもの

Grade V は膝内部不均一が膝全体にみられ、かつ炎症の波及が膝周囲を越えるもの

3) 全身状態が良好で、予後因子①及び②をいずれも認めず、血液検査成績も正常に近いものを軽症と判定する。

4) 予後因子①を認めず、予後因子②が 1 項目のみ陽性のものを中等症と判定する。

5) 予後因子①が 1 項目以上、あるいは予後因子②が 2 項目以上陽性のものを重症と判定する。

6) 重症急性膝炎症例では、予後因子③を含めた各予後因子の陽性項目の点数の合計を計算し、それを重症度スコアとする。

III. 急性膝炎の Stage 分類

Stage 0 軽症急性膝炎

Stage 2 重症急性膝炎（重症 I）：重症度スコア 2 - 8 点

Stage 1 中等症急性膝炎

Stage 3 重症急性膝炎（重症 II）：重症度スコア 9 - 14 点

Stage 4 重症急性膝炎（最重症）：重症度スコア 15 点以上

32 重症急性膵炎 臨床調査個人票 (2.更新)

ふりがな																
氏名							性別	1.男 2.女	生年月日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年	月	日生 (満 歳)			
住所	郵便番号						電話 ()		出生都道府県			発病時在住都道府県				
入院年月日	平成	年	月	日	保険種別	1.政 2.組 3.船 4.共 5.国 6.老										
急性膵炎の症状発現日	平成	年	月	日	他院よりの転送	1.あり 2.なし										
重症膵炎基準を満たした日	平成	年	月	日	他院での膵炎治療日数	_____日										
重症急性膵炎として診断基準を満たした時点での重症度スコア	_____点						重症急性膵炎として診断基準を満たした時点での重症度Stage		Stage 2 3 4							
身体障害者手帳	1.あり(等級_____級) 2.なし		介護認定		1.要介護(要介護度_____) 2.要支援 3.なし											
生活状況	社会活動(1.就労 2.就学 3.家事労働 4.在宅療養 5.入院 6.入所 7.その他(____))										初回臨床調査個人票提出					
	日常生活(1.正常 2.やや不自由であるが独力で可能 3.制限があり部分介助 4.全面介助)										1.昭和 _____年 月 2.平成 _____年 月					
受診状況(最近1年)	1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院(____/月) 4.往診あり 5.入通院なし 6.その他(____)															
更新理由、治療経過、現在の問題点(社会復帰ができない理由)(前回申請からの変化を中心に具体的に記述)																
【WISH入力不要】																
成 因	1.アルコール 2.胆石 3.内視鏡的乳頭操作後(1.ERCP 2.EST 3.EPBD 4.その他(____)) 4.高脂血症 5.腹部外傷 6.手術(手術名:____) 7.薬剤性(薬剤名:____) 8.膵管胆道合流異常 9.膵管癒合不全 10.自己免疫疾患(疾患名:____) 11.その他(疾患名:____) 12.特発性(原因不明)															
重症急性膵炎については、その病態に鑑み医療受給者証の有効期間は原則として6か月である。 更新が可能なものは以下の状態である。あてはまる番号に○をつけること																
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. 膵炎治療目的で行った手術などの創処置を継続して行っている場合 3. 膵液瘻、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、急性膵炎の再発再燃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、急性膵炎治療後の経過観察や機能的変化としての膵内外分泌障害に対する補充療法は対象外である。																
後遺症(重症急性膵炎後の後遺症についてあてはまるものに○をつけ、発症年月日を記入すること)																
1. 手術後の創部治療を継続している (1.あり 平成 _____年 月 日 2.なし) 2. 膵液の体外への漏れが持続している (1.あり 平成 _____年 月 日 2.なし) 3. 膵臓瘻 (1.あり 平成 _____年 月 日 2.なし) 4. 膵仮性膿胞(有痛・無痛) (1.あり 平成 _____年 月 日 2.なし) 5. 下痢・消化不良 (1.あり 平成 _____年 月 日 2.なし) 6. 糖尿病 (1.あり 平成 _____年 月 日 2.なし) 7. その他(____) (1.あり 平成 _____年 月 日 2.なし)																
臨床徴候(経過中に認められた項目に○をつけ、右欄に発症及び症状消失日を記入すること)																
									発症年月日		症状消失年月日					
1. ショック	収縮期血圧が80 mmHg以下、及び80 mmHg以上でもショック症状を認めるもの								平成	年	月	日	平成	年	月	日
2. 呼吸困難	人工呼吸器を必要とするもの								平成	年	月	日	平成	年	月	日
3. 神経症状	中枢神経症状で意識障害(痛みへのみ反応)を伴うもの								平成	年	月	日	平成	年	月	日
4. 重症感染症	白血球増多を伴う38℃以上の発熱に、血液細菌培養陽性やエンドトキシンの証明あるいは腹腔内膿瘍の認められるもの								平成	年	月	日	平成	年	月	日
5. 出血傾向	消化管出血、腹腔内出血(Cullen 徴候、Grey Turner 徴候を含む)、あるいはDICを認めるもの								平成	年	月	日	平成	年	月	日

血液検査成績 (下線部データをすべて記入し、重症度判定基準を満たす項目に○をつけること)		(評価 平成 年 月 日)					
		重症度判定基準を満たした時点		検査値が最も悪い時点		正常化年月日	
1. Base Excess	-3 mEq/l 以下	mEq/l	平成 年 月 日	mEq/l	平成 年 月 日	平成 年 月 日	平成 年 月 日
2. ヘマトクリット(輸液後)	30 %以下	%	年 月 日	%	年 月 日	年 月 日	年 月 日
3. BUN	40 mg/dl 以上	mg/dl	年 月 日	mg/dl	年 月 日	年 月 日	年 月 日
又はクレアチニン	2.0 mg/dl 以上	mg/dl	年 月 日	mg/dl	年 月 日	年 月 日	年 月 日
4. Ca	7.5 mg/dl 以下	mg/dl	年 月 日	mg/dl	年 月 日	年 月 日	年 月 日
5. 空腹時血糖	200 mg/dl 以上	mg/dl	年 月 日	mg/dl	年 月 日	年 月 日	年 月 日
6. PaO ₂ (room air)	60 mm Hg 以下	mm Hg	年 月 日	mm Hg	年 月 日	年 月 日	年 月 日
7. LDH	700 IU/l 以上	IU/l	年 月 日	IU/l	年 月 日	年 月 日	年 月 日
8. 総蛋白	6.0 g/dl 以下	g/dl	年 月 日	g/dl	年 月 日	年 月 日	年 月 日
9. プロトロンビン時間	15 秒以上	秒	年 月 日	秒	年 月 日	年 月 日	年 月 日
10. 血小板	10 万/mm ³ 以下	万/mm ³	年 月 日	万/mm ³	年 月 日	年 月 日	年 月 日
画像所見 (CT Grade 分類) (該当する項目に○をつけ、右欄に該当する所見が得られた年月日、及び正常化した年月日を記入すること)							
					該当する所見が得られた日	正常化した日	
1. Grade IV : 脾の腫大の程度は様々で、脾全体に実質内部不均一を認めるか、あるいは脾周辺を越えて(胸腔、又は左側の後腎傍腔)炎症の波及や液貯留を認める。					平成 年 月 日	平成 年 月 日	
2. Grade V : 脾の腫大の程度は様々で、脾全体に実質内部不均一を認め、かつ脾周辺や脾周辺を越えて炎症の波及や液貯留を認める。							
SIRS (SIRS 診断基準項目を3項目以上満たした年月日と、2項目以下に改善した年月日を記入すること)							
SIRS 診断基準項目				3項目以上となった年月日	2項目以下に改善した日		
1. 体温<36℃、又は>38℃ 2. 脈拍数>90回/分 3. 呼吸数>20回/分又はPaCO ₂ <32mmHg 4. 白血球数>12,000/mm ³ か<4,000/mm ³ 又は>10%の幼若球の出現				平成 年 月 日	平成 年 月 日		
治療 (経過中に治療した項目に○をつけ、右欄に使用薬剤名、1日最大投与量、治療開始及び終了年月日を記入すること)							
使用薬剤等	使用薬剤	1日最大投与量	治療開始年月日		終了年月日		
1. 蛋白分解酵素阻害薬静注	()	()	平成 年 月 日		平成 年 月 日		
2. 持続動注	()	()	平成 年 月 日		平成 年 月 日		
蛋白分解酵素阻害薬	()	()	平成 年 月 日		平成 年 月 日		
抗菌薬	()	()	平成 年 月 日		平成 年 月 日		
3. 選択的消化管除菌治療(SDD)	()	()	平成 年 月 日		平成 年 月 日		
	()	()	平成 年 月 日		平成 年 月 日		
	()	()	平成 年 月 日		平成 年 月 日		
4. 血液浄化治療			平成 年 月 日		平成 年 月 日		
(1. 持続的血液濾過透析	2. 持続的血液濾過	3. 血漿交換					
4. 血液透析	5. 腹膜透析)						
5. 手術: 術式 ()	手術施行日: 平成 年 月 日						
医療上の問題点							
【WISH入力不要】							
医療機関名							
医療機関所在地							
医師の氏名							
電話番号 ()							
印							
記載年月日: 平成 年 月 日							

アルコール性膵炎のアンケート調査票

この調査は、「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」の調査研究の一部として行われます。

この調査の目的は大量飲酒によりどの程度のアルコール性膵炎が生ずるのかを明らかにすることです。本来はある地域における住民全員を調査することが必要ですが現実には不可能ですので、大量飲酒をなさっていた男性断酒会員の皆様のなかでどのくらいアルコール性膵炎があるのかを、アンケート調査でお願いする次第です。なおプライバシーの保護については、以下の項目に示しますように個人を特定するようなものはありませんので、ご心配ありません。

ご協力いただけます場合には、以下の質問にお答えいただき（アンダーラインの所に記載してください）、平成 15 年 4 月末までに所属の地域断酒会までお届けいただきますようお願い致します。

1. 年齢：_____歳
2. 住所（県名のみ）：_____県
3. 飲酒を開始した年齢：_____歳
4. 主に飲んでいたものは（1日）：ビール大瓶_____本、日本酒_____合、焼酎合、ウイスキーダブル_____杯、その他_____
5. 飲酒期間：_____年
6. 断酒を始めた年齢：_____歳
7. 酒の肴（つまみ）は食べましたか： 多い ・ 普通 ・ 少ない
8. 主な肴の種類： 肉 ・ 魚 ・ 野菜類 ・ おかきなどの乾きもの
9. 今まで膵炎と診断されたことの有無： 有 ・ 無
 - 1) 膵炎が有の場合、その時の年齢： _____歳
 - 2) もしわかればその診断名：
 - a) (アルコール性 ・ 胆石性 ・ 不明)、
 - b) (急性膵炎 ・ 慢性膵炎 ・ 不明)
 - 3) その際の腹痛の有無： 有 ・ 無
 - 4) その際の下痢の有無： 有 ・ 無
 - 5) 過去における、これら膵炎症状の回数： _____回
 - 6) 断酒中における、これら膵炎症状の有無： 有 ・ 無

ご協力ありがとうございました。

なお、この調査に関してお問い合わせがありましたら、以下にご連絡下さい。

〒239-0841 神奈川県横須賀市野比 5-3-1

国立療養所久里浜病院

副院長 丸山勝也 (TEL:0468-48-1550、FAX:0468-49-7743)

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
(班長 大槻眞)

共同研究プロジェクトⅡ－慢性膵炎－
「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ついての研究計画書

平成 15 年 1 月 30 日

本計画書は文部科学省・厚生労働省科・経済産業省、による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年3月29日)に基づき作製した。

《研究計画》

(1) 研究の目的

遺伝子の解明とヒトゲノムの全塩基配列の解読が進む中で、一人ひとりの遺伝情報の違いと疾病との関連を研究し、それを疾病の予防、早期発見、早期治療に結びつけようとする努力が開始されている。このような研究の成果により患者一人ひとりの体質や薬剤に対する副作用の違いなどがより科学的に明らかになり、その違いに応じて医療を提供し(オーダー・メイド医療)、医薬品の適正使用を行うなど、人々の福祉に大きく貢献することが期待される。

膵炎(急性膵炎および慢性膵炎を含む)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。アルコール性慢性膵炎と相関する候補遺伝子はすでに幾つか報告されており、私どももアルコール代謝関連酵素としてのアルコール脱水素酵素2型(ADH2)、アルデハイド脱水素酵素2型(ALDH2)、サイトクロームP4502E1(CYP2E1)について検討した結果、ADH2のみに関連を認めたと、いまだ臨床への応用に耐えうるものではない。アルコール性膵炎の成因にはさらに多数の遺伝子型が関与している可能性があり、それらの原因遺伝子の特定ができれば、アルコール性膵炎の病態の解明および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。

アルコール大量飲用が強度の細胞への酸化的ストレスを誘発し、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的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), glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1), NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1), NRH-quinone oxidoreductase 2 (NQO2), N-acetyl transferase (NAT)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)およびアポリポ蛋白 G-II (アポ G-II) 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)、pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI)、CFTR 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。

(2) 対象

(1) アルコール性慢性膵炎患者

胆石・膵奇形・高脂血症・副甲状腺機能亢進症・遺伝性膵炎などの他の成因による可能性が除外できるもので、1日のアルコール摂取量が日本酒換算 3 合(エタノールで 80g)以上あり、かつ 10 年以上の飲酒歴がある慢性膵炎患者。慢性膵炎の診断は「日本膵臓病学会、慢性膵炎臨床診断基準 (2001 年)」に従う。

(2) 非アルコール性慢性膵炎患者

アルコール多飲歴のない慢性膵炎患者。その原因として胆石・高脂血症・副甲状腺機能亢進症などが含まれる。

(3) 膵障害のないアルコール依存症患者

日本酒換算で 3 合以上、10 年以上の飲酒歴があり、血清膵酵素、画像診断などにより明らかな膵障害のみられないアルコール依存症患者。

(4) 健常対照者

本研究に自発的に協力する通常の健康状態の人であって、膵炎に罹患しているかどうか明らかでない人。遺伝子解析研究の結果はその人の健康状態の評価や疾病の予防、診断または治療方針に影響しないと考えられる。

(3) 試料

本研究は体細胞遺伝子解析研究であり、体細胞として末梢血白血球を用いるため、試料提供者に末梢血液 10mL の提供をお願いする。

(4) 研究方法と予想される成果

(1) 解析対象遺伝子

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では、細胞毒性物質を無害化する以下に示す 1~5 までの第二相解毒酵素の遺伝子変異がアルコール性膵炎発症に関連している可能性が想定される。6~9 の遺伝子については、アルコール性膵炎との関連は低いと思われるが念のために確認する。

1. Glutathione S-Transferase M1 (GSTM1)
2. Glutathione S-Transferase Theta 1 (GSTT1)
3. NADPH-Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1)
4. NRH-Quinone Oxidoreductase 2 (NQO2)
5. N-Acetyl transferase (NAT)
6. Cationic Trypsinogen (PRSS1)
7. 膵分泌性トリプシンインヒビター (PST1)
8. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)
9. Lipoprotein lipase (LPL) およびアポリポ蛋白 C-II (アポC-II)

1) Glutathione S-transferase M1 (GSTM1)

GST (E. C. 2. 5. 1. 18) は細胞毒性物質、環境変異原物質、化学発癌物質を glutathione 抱合により代謝し解毒化する酵素である。多くの分子種からなりスーパーファミリーを構成し、mu (GSTM), alpha (GSTA), pi (GSTP), theta (GSTT), kappa (GSTK), sigma (GSTS) のクラスがこれまで報告されている。更に、それぞれのクラスには幾つかのサブファミリーが見出されている。GSTM は M1 から M5 まで 5 種のサブファミリーに分けられる。

GSTM1 には 2 種類の多型性変異が報告されている。すなわち GSTM1 遺伝子全体が欠損した deletion (GSTM1*0) および exon 7 におけるミスセンス変異 (Lys535Asn) である。特に、GSTM1*0 をホモ接合型で持つ個体では様々な毒性物質や発癌物質に対する代謝能が低下していることが報告されている。疾患との関連では GSTM1*0 は肺癌と相関する研究のほか、大腸癌、肝癌においては GSTM1*0 の頻度が対照群に比べ高いことが報告されている。GSTM1 は常染色体 1p13. 3 に位置する。

2) Glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1)

GSTM1 と同様細胞毒性物質、環境変異原物質、化学発癌物質を glutathione 抱合により代謝し解毒化する酵素である。Pemble et al. (1994) は一般集団のうち 38% が GSTT1 遺伝子の欠損を示すことを報告した。これは nonfunctional GSTT1 allele (GSTT1*0) により生じる活性を持たない変異遺伝子が原因である。これまで GSTT1*0 型と毒性物質との関連が指摘されており sister chromatid exchanges (SCE) との関連では ethylene oxide や ethyl bromide による遺伝子損傷が報告されてきた。染色体マッピングは 22q11. 2 である。

3) NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1 (NQO1)

NQO1 は様々なキノンならびにその誘導体を還元するフラビン酵素であり、細胞内の酸化ストレス、癌化に対する防御作用を担う。多型性変異が幾つか報告されているが、重要なものは Traver et al. (1992) により見出された Pro187Ser (609C>T) である。塩基置換部をホモ接合型 (TT) で持つ個体では蛋白の産生がきわめて少なく、酵素活性も失われる。このため細胞毒性のリスクが高くなる。常染色体 16q22. 1 に NQO1 は位置する。

4) NRH: Quinone oxidoreductase 2 (NQO2)

NQO2 の機能は NQO1 と同様に解毒に関係するフラビン酵素である。ただし NQO1 と異なり補酵素としては NRH (dihyronicotinamide riboside) が適しており、アミノ酸配列も短い。Jaiswal et al. (1990) により DNA およびアミノ酸配列が決定された。多型性変異もミスセンスを含め幾つか報告されている。特にプロモーター領域における 29bp の insertion/deletion 多型は Parkinson disease と相関する。NQO2 は常染色体 6q25 に位置する。NQO2 の多型には酵素活性を失わせるような変異は報告されていないが、プロモーター領域に見出される 29bp の insertion/deletion は遺伝子の転写産物に対して影響を及ぼす可能性がある。

5) N-Acetyl transferase 2 (NAT2)

Isoniazid, hydralazine などのサルファ剤は特定の酵素により代謝される。INH (イソニコチン酸ヒドラジド) 系薬物の代謝速度の遅いタイプ (slow inactivators) はしば