

しばしば肝臓に障害を与える。Schnakenberg et al. (1998) は血液から抽出した DNA を用いて NAT2 gene を分析した結果、膀胱癌患者の 70% に slow acetylators が見出されたのに対して controls グループは 61% であった。遺伝子型は NAT2\*5B/NAT2\*が疾患群に多く見出された。McQueen et al. (1982) は acetylator phenotype と DNA 損傷との相関につき研究し、NAT2 多型は様々な毒性物質や発ガン物質に対する脆弱性に関与することを報告した。Vatsis et al. (1991) は NAT2 の多型性変異のうち 481T, 590A, and 857A が slow acetylator 遺伝子であることを報告している。とりわけ 857A mutation はアジア系民族に多く見出される。染色体マッピングは 8p23.1-p21.3 である。

#### 6) Cationic trypsinogen (PRSS1)

1996 年、ポジショナルクローニングと呼ばれる分子遺伝学的手法により、遺伝性膵炎の疾患遺伝子としてカチオニックトリプシノーゲン (cationic trypsinogen) が同定され、白人の遺伝性膵炎家系において遺伝子異常が報告された。この報告以来、世界の遺伝性膵炎における解析が行われ、現在まで合計 511 種類の遺伝子異常が報告されている。これらの変異の中で最も高頻度に見られる遺伝子異常はエクソン 3 の点突然変異であり、122 番目のアミノ酸でアルギニン (R) からヒスチジン (H) への置換を生ずる。現在まで、白人の遺伝性膵炎あるいは家族性膵炎 50 家系以上でこの遺伝子異常が確認されている。次に多い変異はエクソン 2 の点突然変異であり、29 番目のアミノ酸でアスパラギン (N) からイソロイシン (I) へのアミノ酸置換を生ずる。この遺伝子異常は白人の遺伝性および家族性膵炎の 10 家系以上で報告されている。これら 2 つの遺伝子変異は膵炎の家族集積性と合致することより、膵炎の原因遺伝子としてほぼ間違いない。本邦の遺伝性および家族性膵炎においても、R122H が 9 家系、N29I が 3 家系報告され、これらの遺伝子変異に人種特異性のないことが示されている。その他の変異については現在のところ稀な変異であり (A16V および K23R, D22G K23R, L104P, R116C, C139F, P36R, E79K, G83E, K92N は各々遺伝性膵炎および家族性膵炎数家系での報告)、家族歴のない膵炎患者にもみられることより (-28TCCdel は特発性膵炎でのみの報告)、膵炎発症との直接的な因果関係については今後の検討を要する。なお、トリプシノーゲンアイソザムであるアニオニックトリプシノーゲンおよびメゾトリプシノーゲンについては現在まで遺伝子異常は報告されていない。

#### 7) 膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI)

膵分泌性トリプシンインヒビター (pancreatic secretory trypsin inhibitor; PSTI) はトリプシンの蛋白分解活性を抑制する蛋白で、4 つのエクソンにコードされ、79 アミノ酸残基より構成される。遺伝性および家族性膵炎、および家族歴のない散発性膵炎で種々の遺伝子異常が報告されている。最も頻度の高い遺伝子異常はエクソン 3 の N34S で 1 家系の遺伝性膵炎、1 家系の家族性膵炎、18 例の散発性膵炎、2 人の正常人で確認されている。その他 P56S, M1T, L14P, R67C 等の変異が報告されているが、いずれも頻度の低い遺伝子異常であり膵炎発症との関連については今後の検討が必要である。

#### 8) Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) は嚢胞性線維症 (cystic fibrosis, CF) の責任遺伝子として発見された。ゲノム DNA は全長 250Kb であり、cDNA は 27 のエクソンで構成される。mRNA は約 6.5kb で、1,480 アミノ酸からなる分子量約 170KD の内因性 cyclic AMP 依存性 Cl チャンネル蛋白をコードする。嚢胞性線維症は常染色体劣性遺伝を示し、膵臓、呼吸器、消化管などの全身の外分泌腺臓器障害を来す疾患である。北ヨーロッパの白人に多く、欧米では出生児 2,500 人あたり 1 人の発症頻度であるが、黒色および黄色人種での発症は極めて稀で、遺伝性膵炎とは異なり発症率に人種間で大きな違いがみられる。本邦では、厚生労働省特定疾患-難治性膵疾患研究班の全国調査により 29 例の嚢胞性線維症の確診例が報告されているが、本邦の嚢胞性線維症症例における CFTR 遺伝子異常は白人と比較して大きく異なると考えられている。近年、特発性膵炎において上記 CFTR の遺伝子変異 (ヘテロ接合体) が報告され注目されている。特に、イントロン 8 の T の繰り返し配列数の多型において、5T 遺伝子型 (5 個の T) を持つ頻度が有意に高いとさ

れる。この遺伝子型では正常の CFTR 蛋白の合成が低下する。しかし、これらの検討は嚢胞性線維症の多い白人での統計学的検討であり、同疾患の少ない本邦での再検討が必要である。

#### 9) Lipoprotein lipase (LPL), アポリポ蛋白 C-II (アポ C-II)

Lipoprotein lipase (LPL)は I 型または V 型家族性高脂血症の疾患遺伝子で、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。また、LPL の補酵素であるアポリポ蛋白 C-II (アポ C-II) の欠損でも同様の病態をきたす。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 (各々38%、41%)。また、家族性高脂血症に合併する膵炎は腹痛発作を頻回に反復する慢性再発性膵炎の臨床像を示す傾向がある。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。同様に妊娠後期にみられる急性膵炎も、妊娠による生理的高 TG 血症が膵炎の原因と考えられる。LPL あるいはアポ C-II 欠損による家族性高脂血症はいずれも常染色体劣性遺伝であり、通常ホモあるいはコンパウンドヘテロ接合体の変異で発症する。ヘテロ接合体単独の変異の表現型は軽度の高 TG 血症あるいは無症状である。以上の事実よりアルコール性膵炎では <LPL あるいはアポ C-II 遺伝子のヘテロ接合体変異一潜在的高 TG 血症素因一アルコール過飲による血中 TG の上昇一膵炎> の病態が想定され、LPL あるいはアポ C-II 遺伝子はアルコール性膵炎の疾患感受性遺伝子である可能性がある。

#### (2) 遺伝子解析方法

上記に示した 8 種類の遺伝子および遺伝子群について DNA 配列を解析する。まず、採取された末梢白血球より DNA を分離し、以下の方法にて一次スクリーニングおよび直接 DNA 配列決定を行う。遺伝子異常のある場合、forward および reverse 両方向からの DNA 配列決定を行い、再確認および PCR エラーを除外する。

#### 1) Glutathione S-transferase M1 (GSTM1)

次に示す 2 種類の primer を用いて GSTM1 遺伝子を polymerase chain reaction (PCR) 法にて増幅し、PCR 産物をアガロースゲルにて電気泳動後、バンドの有無により deletion か non-deletion かを判定する (Chen et al. 1997)。

Sense primer : 5' GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C

Antisense primer : 5' GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G

同時に  $\beta$ -globin を内部コントロールとして増幅する。

$\beta$ -globin primers sense primer : 5' GAA GAG CCA AGG ACA GGT AC

$\beta$ -globin antisense primer : 5' CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC

#### 2) Glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1)

次に示す 2 種類の primer を用いて GSTT1 遺伝子を PCR 法にて増幅し、PCR 産物をアガロースゲルにて電気泳動後、バンドの有無により deletion か non-deletion かを判定する (Chen et al. 1997)。

GSTT1 sense primer : T1-5' TTC CTT ACT GGT CCT CAG ATC TC

GSTT1 antisense primer : T2-5' TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA

同時に  $\beta$ -globin を内部コントロールとして増幅する。

$\beta$ -globin sense primer : 5' GAA GAG CCA AGG ACA GGT AC

$\beta$ -globin antisense primer : 5' CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC

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

Pro187Ser (C>T) の同定のため次の 2 種類の primer を作製し、制限酵素 *Hinf*I にて RFLP パターンによる型判定を行う。

Forward primer: 5' -TCCTCAGAGTGGCATTCTGC

Reverse primer: 5' -TTCTCCTCATCCTGTACCTCT

(4-2-4) NRH: Quinone oxidoreductase 2 (NQO2)

プロモーター領域に見出される 29bp の insertion/deletion 検出のため、次の primer を作製し PCR 法にて増幅し、PCR 産物はアガロースゲル電気泳動によりバンドサイズから判定する。

Forward primer: 5'-CTGCCTGGAAGTCAGCAGGGTC

Reverse primer: 5'-CTCTTTACGCAGCGCCCTAC

5) N-Acetyl transferase 2 (NAT2)

PCR-RFLP 法が一般的に用いられている。多くの変異個所があるので、primer 配列および制限酵素の種類に関しては Leff et al. (1999) の文献を参照。

6) Cationic trypsinogen (PRSS1)

トリプシノーゲンの 5 つのエクソン近傍のイントロン領域にプライマーを設定し (配列特異性に乏しい場合は nested primer を設定)、PCR 法により DNA 断片を増幅する。得られた DNA 断片の塩基配列を PCR を用いたサイクルシーケンス (ダイデオキシ法) により決定する。カチオニックトリプシノーゲンのエクソン 3、R122H の遺伝子異常については、同エクソンを PCR で増幅後、制限酵素 Afl III による切断の可否にて判定する一次スクリーニングを併用する。

7) Pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI)

膵分泌性トリプシンインヒビターの 4 つのエクソン近傍のイントロン領域にプライマーを設定し (配列特異性に乏しい場合は nested primer を設定)、PCR 法により DNA 断片を増幅する。得られた DNA 断片の塩基配列を PCR を用いたサイクルシーケンス (ダイデオキシ法) により決定する。エクソン 3 の N34S、エクソン 4 の R67C の遺伝子異常については、既に報告された変異遺伝子配列を有する mismatch primer を用い、PCR による増幅の可否にて判定する一次スクリーニングを併用する。

8) Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)

CFTR 遺伝子イントロン 8 の遺伝子配列解析は、イントロン 8 とエクソン 9 のジャンクション部分を含む領域を、特異的なプライマーを用いて PCR 法により増幅し、得られた PCR 産物をダイデオキシ法によりシーケンスし、遺伝子多型をみることにより行う。

9) Lipoprotein lipase (LPL) およびアポリポ蛋白 C-II (アポ C-II)

Lipoprotein lipase (LPL) 遺伝子は 10 個のエクソンからなり、このうち遺伝子変異はエクソン 4、5、6 に比較的集中して見られる。従って、本研究ではまずこの 3 つのエクソン近傍のイントロン領域にプライマーを設定し、ゲノム DNA より PCR 法にて各エクソンを増幅する。得られた DNA 断片の塩基配列をサイクルシーケンス (ダイデオキシ法) により決定し、遺伝子変異を検索する。変異のない場合、他のエクソンの解析も検討する。一方、アポリポ蛋白 C-II (アポ C-II) 遺伝子は 4 つのエクソンからなり、遺伝子変異は翻訳領域を含むエクソン 2、3、4 で報告されている。従って、LPL 遺伝子と同様の方法で、まずこの 3 つのエクソンについて解析し、遺伝子異常のみ見られない場合検討範囲の拡充を考慮する。

(5) 研究の期間

平成 15 年 2 月 1 日から平成 16 年 3 月 31 日

(6) 共同研究機関および研究者の名称と役割

・丸山勝也 (国立療養所久里浜病院): 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

・成瀬 達 (名古屋大学大学院医学研究科病態修復内科): CFTR の遺伝子解析、症例および検体の収集

・廣田昌彦 (熊本大学医学部第二外科): PSTI および PRSS1 の遺伝子解析、症例および検体の収集

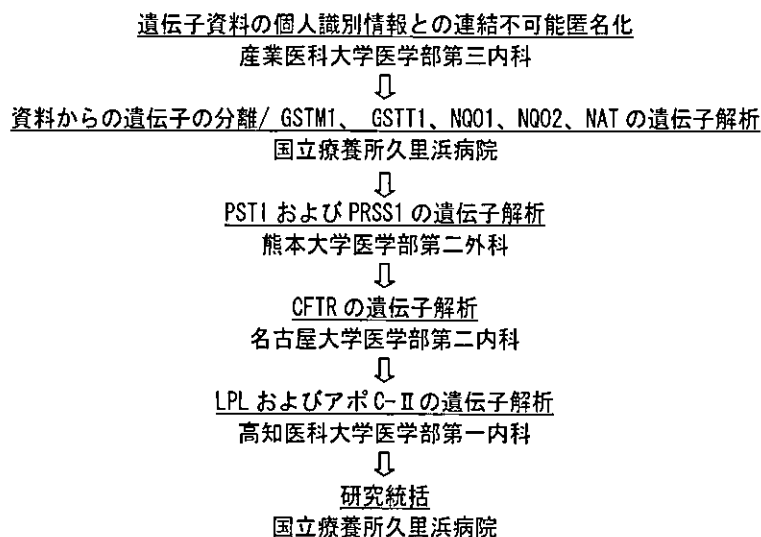
・大槻 眞 (産業医科大学医学部第三内科): 個人識別情報管理者、症例および検体の収集

・西森 功 (高知医科大学医学部 第一内科): LPL およびアポ C-II の遺伝子解析症例およ

#### び検体の収集

- ・本研究班班員が症例および検体の収集を行う。

遺伝子解析研究の手順（資料の流れ）を次に示す。



#### (7) 試料等提供者に対し、予測される危険や不利益

本研究はアルコール性膵炎の発症に関連した遺伝子異常を解析するものであり、その解析結果は本人、担当主治医、および個人識別情報管理者以外には漏洩されない（本人が解析結果の告知を拒否する場合には本人には開示されない）。従って、社会的な危険あるいは不利益は発生しないが、試料提供者が遺伝性膵炎素因を有することが確定した場合、将来同疾患への罹患が予測可能となることより、試料提供者およびその家族における遺伝性膵炎罹患への疑問や不安などの心理的、精神的影響が予測される。これらに対しては、遺伝カウンセリングにより援助、支援を行う。なお、末梢血 10mL の採取に際する危険以外に、本研究により生じる身体的危険はない。

#### (8) 個人識別情報を含む情報の保護の方法

個人識別情報は個人識別情報管理者により連結不可能匿名化を行う。提供された試料は連結不可能匿名化を行った後、遺伝子解析研究に供する。個人識別情報管理者は個人識別情報に関してコンピューターを用いずに厳重に保管する。遺伝子解析研究結果は担当主治医を通じて試料提供者本人にのみ報告する。試料提供者の家族等または代諾者から試料等提供者の遺伝子解析研究結果を開示する求めがあっても開示しないが、試料等提供者が家族等に開示してもよいことを表明する場合には、それを尊重する。

#### (9) インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセントに係る一連の手続きにおける説明は原則として主治医が行う。説明者用説明資料、患者さん用説明文書、同意文書については後述する。

《説明者用説明資料》

インフォームド・コンセントに係る一連の手続きにおいて  
説明を担当する者に対する説明用資料

厚生労働省によるミレニアム・プロジェクトの一環として実施される「遺伝子解析による疾病対策・創薬等に関する研究」では、個体の持つ遺伝的な多様性と様々な疾病との関連を研究し、それを疾病の予防、早期発見、早期治療さらには薬剤の開発へ応用する計画をすすめている。一方、遺伝子解析により、被験者、その家族・血縁者さらには関連する疾病の罹患者が、様々な倫理的・法的・社会的問題に直面する可能性がある。この問題に対処するため、被験者およびその関係者の尊厳、人権および利益を保護することを目的とし、厚生科学審議会において、「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」が作成された。この指針では試料等提供者（遺伝子解析研究のために試料等を提供した人）を4群に分けているが、「アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析」研究（以下、本研究と略す）では、対象とする試料提供者を次の2群とした。試料提供者への説明に当たっては、被験者や家族のプライバシーを最大限に保護し、被験者からの質問に対しては必要に応じて後述の「遺伝カウンセリングの実施」に従って対応しなければならない。

試料提供者	対象者	説明に当たっての注意事項
第二群	遺伝性および家族性膵炎以外の原因による膵炎罹患者。この研究ではすなわちアルコール性膵炎患者と非アルコール性膵炎患者および非膵障害アルコール依存症者	遺伝子解析研究を通じて得られた情報が、疾患等の予防・診断・治療の方針に影響を与える可能性は低いと考えられるが、説明に当たっては、被験者が遺伝子解析研究の持つ特殊性を十分に理解した上で、研究協力への同意を与えることができるよう配慮する必要がある。
第三群	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）	研究の結果は集団として解析されるため、個々の被験者の健康状態の評価や疾病の予防・診断・治療に影響する可能性は極めて低いものと予測される。しかし、得られた遺伝情報が、被験者やその家族等に対し様々な不利益を被らせる可能性を否定することはできない。そこで、研究協力に関するインフォームド・コンセントのための説明に当たっては、被験者が遺伝子解析研究の持つ特殊性を十分に理解した上で、研究への協力または非協力を自発的に決定できるよう配慮する必要がある。

《説明に当たる者の資格》

インフォームド・コンセントの手続きにおける説明は、第二群試料提供者においては担当主治医が行い、第三群試料提供者においては研究計画書の中で定められた研究遂行者の一人が行わなければならない。

《患者さん用説明文書》  
ヒト由来資料の提供を依頼する患者さんなどに説明するための説明用文書

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  
「慢性膵炎」  
アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析についての研究

遺伝子とは - - - - -

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気に罹りやすいことなども含まれます。ある人の体の状態は 遺伝とともに生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、10万個以上の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの印(塩基)の連続した鎖です。印は、一つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかつながったものが遺伝子です。

一つの細胞の中には10万個以上の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。第一は、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返してふえ、一個一個の細胞が「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第二は「種の保存」です。両親から子供が生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の先祖ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

遺伝子と病気 - - - - -

こうした非常に大事な役割を持つ遺伝子の違いは、さまざまな病気の原因になります。完成された人体を形作る細胞で遺伝子の違いが起きると、違いのある細胞を中心にその人限りの病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい、がんがその代表的な病気です。一方、ある遺伝子に生まれつき違いがある場合には、その違いが子、孫へと伝わってしまいます。この場合、遺伝する病気が出てくる可能性が生じます。

このように説明すると、遺伝子の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、実際には遺伝子の変化が病気を引き起こすことはむしろきわめてまれなことと考えられています。たとえば、一人一人の顔や指紋が違っているのと同じように、人によって生まれつき遺伝子に違いが見られ、その大部分は病気との直接の関わりがないことがわかってきました。また、人体を形作る60兆個の細胞では頻りに遺伝子の変化が起きていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子の変化のうち、ごく一部の変化のみが病気を引き起こし、遺伝する病気として気が付かれるのだと思われます。

遺伝病における原因遺伝子解析研究の特徴 - - - - -

遺伝子には、「人体の設計図」、「種の保存」という二つの重要な役割があることをすでに述べました。ある病気の原因となる遺伝子に生まれつきの違いが生じている場合には、この二つの役割に応じた遺伝子解析の研究が役立つと考えられます。まず、原因となる遺伝子が生まれつき他人と違う人では、将来かかる病気を予測することが可能となり、その情報をもとに病気を予防したり、早期発見をすることができます。また、患者さんの血縁者

の中から患者さんを見つけだし、予防につとめ、また早期発見、早期治療により病気を治すことが可能となります。

しかし、今は健康な人に対し将来病気になることを告げること、あるいは一人の患者さんの診療によって、その家族の遺伝病を予測してしまうということは従来の医療には見られなかったことです。この結果、新たな倫理的、法的、社会的問題が生じてきますが、これには将来の発病に対する不安、就職・結婚・生命保険加入などへの影響、家族の中での不安など、様々な問題が考えられます。研究への協力の可否を決めるに当たっては、遺伝子解析研究の持つ利点と不利な点に配慮していただかねばなりません。

アルコール性肝炎の原因遺伝子解析研究への協力について - - - - -

この研究は遺伝子の形態や働き具合を調べ、アルコール性肝炎との関係を明らかにする目的で行います。アルコール性肝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肝炎に特徴的でなく、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(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)について検討します。すなわち、これら酵素の遺伝子形態の違いがアルコール性肝炎になりやすいか否かを明らかにします。また(6)トリプシノーゲン、(7)膵分泌性トリプシンインヒビター、(8) 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も関係しているか否かについても検討します。また膵炎の発症の一因となる高中性脂肪に関係する遺伝子として(9) Lipoprotein lipase (LPL) およびアポリポ蛋白C-II (アポC-II) 遺伝子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ことなどにより、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。

これらの目的のため、あなたの血液10mLを診療記録とともにこの研究に利用させていただきますので、血液の採取には大きな危険は伴いません。具体的には、あなたはこの研究への協力をお願いするため、まず、研究の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。あなたがこの説明をよく理解でき、あなたが研究に協力して血液の一部を提供することに同意しても良いと考える場合には、遺伝子解析研究「アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析」への協力の同意書に署名することにより同意の表明をお願いいたします。

同意の表明の前提：研究協力の任意性と撤回の自由 - - - -

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制いたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した血液や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、血液や遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

研究計画 - - - - -

研究題目：

「アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析」

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以下のとおりです。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。

- ・丸山勝也（国立療養所久里浜病院）：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
- ・成瀬 達（名古屋大学大学院医学研究科病態修復内科）：CFTR の遺伝子解析、症例および検体の収集
- ・廣田昌彦（熊本大学医学部第二外科）：PST1 および PRSS1 の遺伝子解析、症例および検体の収集
- ・大槻 真（産業医科大学医学部第三内科）：個人識別情報管理者、症例および検体の収集
- ・西森 功（高知医科大学医学部 第一内科）：LPL およびアポ C-II の遺伝子解析症例および検体の収集
- ・本研究班班員が症例および検体の収集を行う。

#### 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。中性脂肪の高値に関係する遺伝子である Lipoprotein lipase (LPL) および アポリipoprotein 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関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、これを調べることで、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で、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等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と思います。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要となることがありますが、一般診療に要する費用のうち自己負担分については、あなたが負担せねばなりません。

**遺伝カウンセリングの体制：**

あなたが、病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合には、担当主治医にその旨申し出て下さい。

**遺伝子解析研究「アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析」への協力の同意文書**

私は遺伝子解析研究「アルコール性膵炎の原因遺伝子の解析」について、  
\_\_\_\_\_ (説明をした者の氏名) より説明文書を用いて説明を受け、その方法、危

険性、分析結果開示の方法等について十分理解しました。ついで、次の条件で研究協力を同意致します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けて下さい。）

- 遺伝子の分析を行うこと。
- 研究協力の任意性と撤回の自由
- 研究目的
- 研究方法
- 研究計画書等の開示
- 試料提供者にもたらされる利益および不利益
- 個人情報の保護
- 遺伝子解析結果の開示
- 研究成果の公表
- 研究から生じる知的財産権の帰属
- 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱の方針
- 費用負担に関する事項
- 遺伝カウンセリングの体制

（説明を受け理解した項目の全ての□にレを記入した方は、次の「はい」または「いいえ」に○を付け、署名してください。）

提供する生体試料が本遺伝子研究にのみ使用され、本研究が終了した時点で速やかに試料が廃棄されることに同意します。

はい      いいえ      署名 \_\_\_\_\_

提供する生体試料が本遺伝子研究に使用されるとともに、将来新たに計画、実施される医学研究のため、長期間保存されることに同意します

はい      いいえ      署名 \_\_\_\_\_

平成 \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

試料提供者本人または代諾者

署名または記名、捺印 \_\_\_\_\_ (印)

(代諾者の場合本人との関係： \_\_\_\_\_ )

住所 \_\_\_\_\_

説明者

署名または記名、捺印 \_\_\_\_\_ (印)

(職名 \_\_\_\_\_ )

施設  全体  (記入する必要はありません)

厚生労働省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班

# 慢性膵炎症例調査票

2002年に入院あるいは外来受診した慢性膵炎患者を対象にしています

施設名  診療科名   
 記入医師氏名  記載データ取得日(西暦) 年 月 日  
 カルテ番号  最新のデータを記載してください  
 患者氏名  生年月日 T・S・H 年 月 日 性別 男 女  
(イニシャル可)  
 身長  m 体重  kg Body Mass Index (BMI)  ※身長単位はmです。ご注意ください。

慢性膵炎推定発症年齢  歳

## I. 診断

1. 慢性膵炎診断確定日(西暦) 年 月 日 —慢性膵炎の診断基準を満たした日を慢性膵炎診断日とする—

慢性膵炎の診断  確定  準確定  臨床疑診

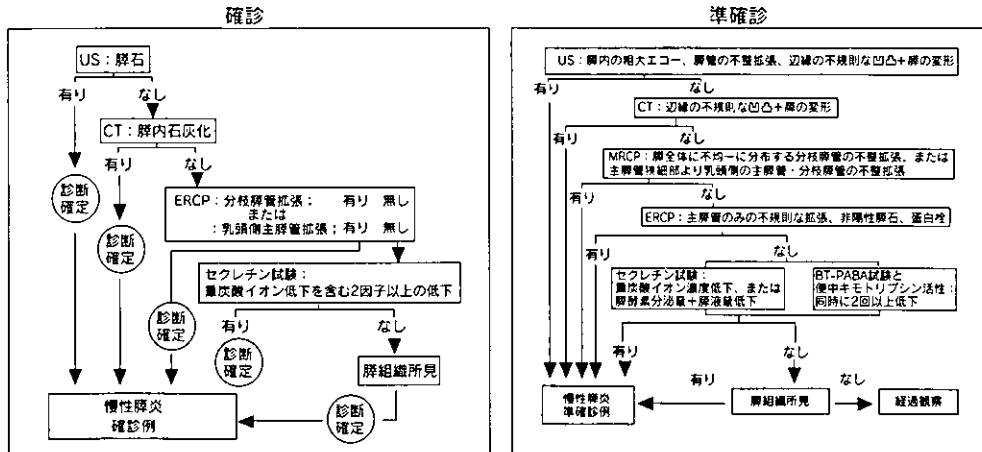
確定例の診断根拠  腹部超音波検査 (US)  
 X線CT検査 (CT)  
 ERCP像  
 セクレチン試験  
 膵組織

準確定例の診断根拠  US検査  セクレチン試験  
 X線CT検査  BT-PABA試験、便中キモトリプシン試験  
 MRCP  膵組織  
 ERCP像

疑診例の診断根拠  腹痛  血中膵型アミラーゼ値異常  血中PLA2値異常  
 嘔気・嘔吐  尿中アミラーゼ値異常  血中PSTII値異常  
 消化不良  血中リパーゼ値異常  その他 ( )  
 消化器不定愁訴  血中トリプシン値異常

2. 主治医が推定する成因  アルコール  副甲状腺機能亢進症  薬物 ( )  
 胆石  膵管非癒合  自己免疫性  
 急性膵炎  膵管閉塞  その他 ( )  
 遺伝性 ( )  特発性  
 高脂血症  慢性腎不全

(注) 慢性膵炎診断基準 (日本膵臓学会2001年)



疑診 上腹部痛・圧痛が持続または継続しており、血清膵酵素の異常を伴う、膵に関する各種検査に異常をみるが、慢性膵炎確定、準確定に該当しないものである。

3.遺伝子異常 検索 有 無

トリプシノーゲン 有 無 N29I R122H その他 ( )  
PSTI 有 無 N34S R67C その他 ( )  
CFTR 有 無 R347H ΔF508 その他 ( )  
アルコール脱水素酵素 有 無 ADH2 ADH3 ALDH2 その他 ( )

## II. 生活歴、既往歴

1. 飲酒歴 有 無 アルコール最終飲酒日 (西暦) 年 月 日

主たるアルコールの種類 (複数選択可)

日本酒 ビール ワイン ウイスキー 焼酎 その他 ( )

(注) アルコール置換算目安: 日本酒1合27.7g、ビール (5.5%) 350ml 19.3g、ワイン (グラス1杯60ml) 6.9g  
ウイスキー (40%) (30ml) 12g、焼酎甲類1合 63g、焼酎乙類1合 45g

摂取量 \_\_\_\_\_ g (アルコール換算) /週 × ( 歳 ~ 歳)  
\_\_\_\_\_ g (アルコール換算) /週 × ( 歳 ~ 歳)  
\_\_\_\_\_ g (アルコール換算) /週 × ( 歳 ~ 歳)

2. 喫煙歴 有 無

喫煙量 \_\_\_\_\_ 本/日 ( 歳 ~ 歳)  
\_\_\_\_\_ 本/日 ( 歳 ~ 歳)  
\_\_\_\_\_ 本/日 ( 歳 ~ 歳)

3. 併存疾患

<input type="checkbox"/> アルコール性肝障害	<input type="checkbox"/> 膵胆管合流異常	<input type="checkbox"/> シェーグレン症候群
<input type="checkbox"/> 慢性肝炎 <input type="checkbox"/> B型 <input type="checkbox"/> C型	<input type="checkbox"/> 副甲状腺機能亢進症	<input type="checkbox"/> 全身性エリテマトーデス
<input type="checkbox"/> 肝硬変 <input type="checkbox"/> B型 <input type="checkbox"/> C型	<input type="checkbox"/> 慢性腎不全	<input type="checkbox"/> 関節リウマチ
<input type="checkbox"/> 胆嚢結石症	<input type="checkbox"/> 潰瘍性大腸炎	<input type="checkbox"/> 慢性甲状腺炎 (橋本病)
<input type="checkbox"/> 総胆管結石症	<input type="checkbox"/> クローン病	<input type="checkbox"/> バセドウ病
<input type="checkbox"/> 急性膵炎	<input type="checkbox"/> 自己免疫性肝炎	<input type="checkbox"/> 特発性血小板減少性紫斑病
<input type="checkbox"/> 膵管非癒合	<input type="checkbox"/> 原発性硬化性胆管炎	<input type="checkbox"/> 後腹膜腺腫症
<input type="checkbox"/> 膵体尾部欠損症・膵奇形	<input type="checkbox"/> 原発性胆汁性肝硬変	<input type="checkbox"/> その他 ( )

4. 家族歴 急性膵炎あり 親 兄弟 子 伯父、叔父、伯母、叔母 従兄弟

慢性膵炎あり 親 兄弟 子 伯父、叔父、伯母、叔母 従兄弟

膵癌あり 親 兄弟 子 伯父、叔父、伯母、叔母 従兄弟

## III. 症状 (複数選択可) ➡ 5ページ [VI. 治療] も記載してください。

1. 疼痛 疼痛の有無 有 無 間歇性 持続性

疼痛の部位 心窩部 右季助部 下腹部 その他 ( )  
左季助部 臍周囲部 背部

疼痛の程度 鎮痛薬不要 常時鎮痛薬が必要  
たまに痛むが鎮痛薬不要 頻回に鎮痛薬(注射)が必要、時に入院を要する  
時々痛みがあり、頓服で鎮痛薬を使用

2. 糖尿病 有 無 診断日 (西暦) 年 月 日

糖尿病の病型 膵性糖尿病 1型糖尿病 2型糖尿病 その他 ( )

糖尿病合併症 網膜症 神経症 腎症 心筋梗塞 脳梗塞 壊疽 その他 ( )

3. 消化不良 有 無 便の性状 固形便 軟便 水様便

排便回数 \_\_\_\_\_ 回/日 軟便回数 \_\_\_\_\_ 回/日 水様便回数 \_\_\_\_\_ 回/日

IV. 検査結果（最も新しい所見を記載してください）

1. US検査 有 無 施行日（西暦） 年 月 日

<input type="checkbox"/> 音響陰影を伴う膵内高エコー像（臍石エコー）	<input type="checkbox"/> びまん性膵腫大
<input type="checkbox"/> 膵内の粗大高エコー像	<input type="checkbox"/> 限局性膵腫大
<input type="checkbox"/> 膵内のびまん性低エコー像	<input type="checkbox"/> 膵嚢胞
<input type="checkbox"/> 膵内の限局性低エコー像	<input type="checkbox"/> 膵腫瘍
<input type="checkbox"/> 膵管の不整拡張	<input type="checkbox"/> その他（            ）
<input type="checkbox"/> 膵辺縁の不規則な凹凸	

2. CT検査 有 無 施行日（西暦） 年 月 日

<input type="checkbox"/> 膵内石灰化	<input type="checkbox"/> 膵嚢胞
<input type="checkbox"/> 膵辺縁の不規則な凹凸	<input type="checkbox"/> 膵腫瘍
<input type="checkbox"/> びまん性腫大	<input type="checkbox"/> その他（            ）
<input type="checkbox"/> 限局性腫大	

3. ERCP検査 有 無 施行日（西暦） 年 月 日

びまん性主膵管不整拡張	<input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 体部 <input type="checkbox"/> 尾部 <input type="checkbox"/> なし
びまん性分枝膵管不整拡張	<input type="checkbox"/> 高度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> なし
臍石・非陽性臍石・蛋白栓	<input type="checkbox"/> 臍石 <input type="checkbox"/> 非陽性臍石 <input type="checkbox"/> 蛋白栓 <input type="checkbox"/> なし
狭窄（途絶）部より乳頭側の限局性主膵管不整拡張	<input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 体部 <input type="checkbox"/> 尾部 <input type="checkbox"/> なし
狭窄（途絶）部より乳頭側の限局性分枝膵管不整拡張	<input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 体部 <input type="checkbox"/> 尾部 <input type="checkbox"/> なし
主膵管単純拡張	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
主膵管狭細	<input type="checkbox"/> びまん性 <input type="checkbox"/> 限局性（    ）% <input type="checkbox"/> なし
主膵管途絶	<input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 体部 <input type="checkbox"/> 尾部 <input type="checkbox"/> なし
胆管狭窄	<input type="checkbox"/> 下部胆管 <input type="checkbox"/> 中部胆管 <input type="checkbox"/> 上部胆管 <input type="checkbox"/> 肝門部 <input type="checkbox"/> なし
胆管拡張	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
嚢胞	<input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 体部 <input type="checkbox"/> 尾部 <input type="checkbox"/> なし

4. MRCP検査 有 無 施行日（西暦） 年 月 日

磁場強度  テスラ (T) 傾斜磁場強度  T/m 撮影法

<input type="checkbox"/> 膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不整な拡張
<input type="checkbox"/> 主膵管の狭窄より十二指腸乳頭側の主膵管および分枝膵管の拡張
<input type="checkbox"/> その他（            ）

5. EUS検査 有 無 施行日（西暦） 年 月 日

<input type="checkbox"/> 音響陰影を伴う高エコー像	<input type="checkbox"/> 主膵管拡張・蛇行	<input type="checkbox"/> その他（            ）
<input type="checkbox"/> 膵内粗大高エコー像	<input type="checkbox"/> 膵萎縮	
<input type="checkbox"/> 膵管貫通像	<input type="checkbox"/> 嚢胞	

6. BT-PABA試験 有 無  
 (PFD試験) 1回目  % 施行日 (西暦) 年 月 日  
 2回目  % 施行日 (西暦) 年 月 日

7. 便中キモトリブシン試験 有 無  
 1回目  u/g 施行日 (西暦) 年 月 日  
 2回目  u/g 施行日 (西暦) 年 月 日

8. 便中エラスターゼ1 有 無 施行日 (西暦) 年 月 日  
  $\mu\text{g/g}$

9. セクレチン試験 有 無 施行日 (西暦) 年 月 日  
 最高重炭酸塩濃度  mEq/l 正常 異常低値  
 総胆汁量  ml/hr 正常 異常低値  
 総アミラーゼ分泌量  u/hr 正常 異常低値

10. 糖尿病関連検査 75gOGTT 糖尿病型 境界型 正常型 施行日 (西暦) 年 月 日  
 HbA1c  % 施行日 (西暦) 年 月 日  
 空腹時血糖  mg/dl 随時血糖  mg/dl (食後 時間)  
 空腹時インスリン値   $\mu\text{U/ml}$

11. 一般血液検査 施行日 (西暦) 年 月 日  
 白血球数  / $\mu\text{l}$   
 白血球分類 好中球  % リンパ球  % 単球  %  
 好塩基球  % 好酸球  % その他  %  
 CRP  mg/dl 血沈  mm (1時間値)  
 AST  IU/l ALT  IU/l 総ビリルビン  mg/dl  
 ALP  IU/l  $\gamma$ -GTP  IU/l

12. 膵酵素 施行日 (西暦) 年 月 日

	単位	正常下限値	正常上限値	
アミラーゼ	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低値
膵型アミラーゼ	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低値
リパーゼ	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低値
トリブシン	<input type="text"/> ng/ml	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低値
PST1	<input type="text"/> ng/ml	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低値
PLA2	<input type="text"/> ng/dl	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低値
エラスターゼ1	<input type="text"/> ng/dl	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 高値 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低値

V. 合併症

<input type="checkbox"/> 膵仮性嚢胞	<input type="checkbox"/> 十二指腸潰瘍	<input type="checkbox"/> 他臓器癌	<input type="checkbox"/> 胃癌	<input type="checkbox"/> 胆嚢癌	<input type="checkbox"/> 大腸癌	<input type="checkbox"/> 肺癌	<input type="checkbox"/> 子宮癌
<input type="checkbox"/> 消化吸収障害	<input type="checkbox"/> 膵性胸水		<input type="checkbox"/> 肝癌	<input type="checkbox"/> 胆管癌	<input type="checkbox"/> 直腸癌	<input type="checkbox"/> 乳癌	<input type="checkbox"/> その他 ( )
<input type="checkbox"/> 肝機能障害	<input type="checkbox"/> 膵性腹水	治療	<input type="checkbox"/> 化学療法後	<input type="checkbox"/> 放射線治療後	<input type="checkbox"/> 手術後	<input type="checkbox"/> その他 ( )	
<input type="checkbox"/> 胆管狭窄	<input type="checkbox"/> 十二指腸狭窄						
<input type="checkbox"/> 胃潰瘍	<input type="checkbox"/> 膵癌	<input type="checkbox"/> その他 ( )					

VI. 治療

1. 現在行っている慢性膵炎に対する治療

食事療法 有 無 総カロリー量  kcal/kg体重 脂肪制限量  g/kg体重

消化酵素薬 使用目的 消化酵素薬名 使用量

疼痛 有 無   g 有効 無効

消化不良 有 無   g 有効 無効

蛋白分解酵素阻害薬 有 無 蛋白分解酵素阻害薬名  有効 無効

鎮痛剤・鎮痙薬 有 無 鎮痛剤・鎮痙剤

<input type="checkbox"/> NSAID ( )	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効	ペンタゾシン中毒 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
<input type="checkbox"/> ペンタゾシン	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効	
<input type="checkbox"/> 副交感神経ブロック	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効	
<input type="checkbox"/> その他 ( )	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> 無効	

2. 糖尿病治療 有 無

治療	使用薬名	1日使用量
<input type="checkbox"/> 食事療法		
<input type="checkbox"/> α-グルコシダーゼ阻害薬	<input type="text"/>	<input type="text"/> mg
<input type="checkbox"/> スルホニル尿素薬	<input type="text"/>	<input type="text"/> mg
<input type="checkbox"/> ビグアニド薬	<input type="text"/>	<input type="text"/> mg
<input type="checkbox"/> チアゾリジン誘導体	<input type="text"/>	<input type="text"/> mg
<input type="checkbox"/> インスリン	<input type="text"/>	<input type="text"/> 単位

3. その他現在までに行った慢性膵炎に対する特殊治療（現在治療中を含む）

膵石・蛋白栓に対する治療

トリメタジオン 有 無 使用量  mg 使用期間  ヶ月

膵石消失効果 完全消失 不完全消失 無効 疼痛改善効果 有効 無効

塩酸プロムヘキシン 有 無 使用量  mg 使用期間  ヶ月

蛋白栓溶解効果 完全消失 不完全消失 無効 疼痛改善効果 有効 無効

体外衝撃波結石破砕療法 (ESWL) 有 無 ESWL使用機種 スパーク方式 ピエゾ効果方式  
電磁変換方式 その他

総衝撃波数  発

膵石消失効果 完全消失 不完全消失 無効 疼痛改善効果 有効 無効

膵外分泌機能改善効果 改善 不変 悪化

膵内分泌機能改善効果 改善 不変 悪化

ESWL後のステントの使用 有 無

ESWL後膵石消失例の膵石再発 有 無 期間  ヶ月

ESWL後の偶発症 急性膵炎 黄疸 その他 ( )

内視鏡的膵管切石術 有 無 ESWLの併用 有 無

膵石消失効果 完全消失 不完全消失 無効 疼痛改善効果 有効 無効

膵外分泌改善効果 改善 不変 悪化

膵内分泌改善効果 改善 不変 悪化

内視鏡的膵管切石術後の膵石再発 有 無 期間  ヶ月

内視鏡的膵管切石術後の偶発症 急性膵炎 その他 ( )

嚢胞に対する治療  経皮的嚢胞ドレナージ  オクトレオチド  保存療法  その他 ( )  
 経胃的嚢胞ドレナージ  蛋白分解酵素阻害薬  外科的手術  無

膵管狭窄に対する治療  メタルステント  その他 ( )  
 チューブステント

胆管狭窄に対する治療  メタルステント  その他 ( )  
 チューブステント

外科的治療

手術理由  疼痛  黄疸  悪性腫瘍との鑑別  その他 ( )  
 嚢胞  出血  脾性胸腹水

術式  膵管空腸側々吻合術  幽門輪温存膵頭十二指腸切除術  嚢胞胃吻合術  外ドレナージ術  
 Frey手術  十二指腸温存膵頭切除術  嚢胞空腸吻合術  その他 ( )  
 膵頭十二指腸切除術  膵体尾部切除術  膵神経叢切離術

術後改善効果  有効  無効

術後の合併症  脾液瘻  腸閉塞  腹腔内出血  重症感染症  糖尿病  
 消化管出血  腹膜炎  仮性嚢胞  栄養障害  その他 ( )

VII. 転帰

1. 予後  生存  死亡  不明 確認日 (西暦) \_\_\_\_\_ 年 月 日

2. 生存例の転帰

社会的復帰度 (記入時点)  日常生活に支障なし  
 職業を軽労作のものに変更した  
 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  
 入院が必要

3. 死亡例の転帰

死亡日 (西暦) \_\_\_\_\_ 年 月 日

死因  膵癌  低血糖  脳梗塞・出血  不明  
 その他の悪性腫瘍 ( )  腎不全  肺炎  
 栄養障害  消化管出血  肝不全  
 糖尿病性昏睡  心筋梗塞  その他 ( )

ご協力ありがとうございました

連絡先

厚生労働省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生ヶ丘1-1  
TEL:093-691-7437, FAX:093-692-0107  
E-mail/suizobyu@mbox.med.uoeh-u.ac.jp



## 慢性膵炎予後調査票

記載データ取得日 年 月 日  
最終来院日 年 月 日

施設名： \_\_\_\_\_  
診療科： \_\_\_\_\_ 回答者： \_\_\_\_\_  
患者氏名： \_\_\_\_\_ 性別： \_\_\_\_\_  
生年月日： \_\_\_\_\_ 年 月 日  
カルテ番号： 外来 \_\_\_\_\_ , 入院 \_\_\_\_\_

慢性膵炎：診断確定日（昭和・平成 年 月）（1. 確診・2. 準確診）

慢性膵炎の成因 1. アルコール 2. 胆石 3. 特発性 4. その他（ \_\_\_\_\_ ）

受診状況 1. 主に入院 2. 主に通院 3. 入退院の繰り返し 4. 転医 5. 死亡  
6. その他（ \_\_\_\_\_ ） 7. 不明

腹痛 1. なし 2. たまに痛むが鎮痛薬は不要 3. 時々痛みがあり鎮痛薬の頓用で軽快  
4. 常時鎮痛薬が必要 5. 頻回に注射薬が必要 6. 麻薬が必要

膵石 1. あり 2. なし 3. 不明

仮性嚢胞 1. あり 2. なし 3. 不明

胆管狭窄 1. あり 2. なし 3. 不明

消化性潰瘍 1. あり 2. なし 3. 不明（胃潰瘍・十二指腸潰瘍）

下痢 1. あり 2. なし 3. 不明

悪性腫瘍 1. あり 2. なし 3. 不明

（悪性腫瘍の部位： \_\_\_\_\_、治療法 \_\_\_\_\_）

糖尿病 1. あり 2. なし 3. 不明

治療法 1. 食事療法のみ 2. 経口薬 3.  $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬 4. インスリン

HbA1c 1. 6.5%未満 2. 6.5~7.9% 3. 8.0%以上

合併症 1. 神経症 2. 網膜症 3. 腎症 4. その他（ \_\_\_\_\_ ）

飲酒 1. ほとんど飲んだことがない

2. 現在飲酒している → 以前より増えた・変わらない・減った

（お酒の種類： \_\_\_\_\_、量： \_\_\_\_\_ /日、飲酒開始時期： \_\_\_\_\_ 歳から）

3. 以前飲酒していた（ \_\_\_\_\_ 歳～ \_\_\_\_\_ 歳：種類 \_\_\_\_\_、量 \_\_\_\_\_ /日）

4. 不明

喫煙 1. ほとんど吸ったことがない

2. 現在喫煙している → 以前より増えた・変わらない・減った

（ \_\_\_\_\_ 本/日、開始時期： \_\_\_\_\_ 歳から）

3. 以前喫煙していた（ \_\_\_\_\_ 歳～ \_\_\_\_\_ 歳、 \_\_\_\_\_ 本/日） 4. 不明

薬物療法 1. なし 2. 消化酵素薬 3. 蛋白分解酵素阻害薬 4. その他（ \_\_\_\_\_ ）

手術 1. あり 2. なし 3. 不明 手術日：平成 年 月 日

（術式： \_\_\_\_\_、手術の理由 \_\_\_\_\_）

その他の治療 1. スtent 2. ESWL 3. 経皮的ドレナージ術 4. その他（ \_\_\_\_\_ ）

社会復帰 1. もとの仕事を継続 2. 軽い仕事に変更 3. 仕事はやめたが日常生活に支障なし

4. 自宅療養中 5. 入院中 6. その他（ \_\_\_\_\_ ）

死亡 死亡日：平成 年 月 日

死亡場所：1. 貴院 2. 他院 3. 自宅 4. その他（ \_\_\_\_\_ ） 5. 不明

死因：1. 栄養障害 2. 糖尿病性昏睡 3. 低血糖 4. 腎不全 5. 心筋梗塞

6. 脳血管障害 7. 悪性腫瘍（原発部位： \_\_\_\_\_）

8. その他（ \_\_\_\_\_ ）

## 自己免疫性膵炎の全国調査：一次調査票（再調査）

## 自己免疫性膵炎の全国調査ご協力をお願い

拝啓

初夏の候、先生方におかれましては益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、近年、膵腫大と膵管狭細像を呈し、ステロイド剤が奏効する膵炎症例が自己免疫性膵炎として報告されるようになり、2002年末には日本膵臓学会より初めての診断基準が策定されました(下記をご参照ください)。しかし、本症の病態には依然として不明な点も多く、また治療指針も明確なものはありません。

私も研究班では全国の病院に調査票をお送りし、自己免疫性膵炎の実態の解明を行っています。過日、貴施設にも調査票を送付させて頂きましたが、残念ながらお返事を頂いておりません。同症の罹患率、受療患者数の推計には、より多くのご施設からの回答が必要です。お忙しいところ大変恐縮ですが、本調査研究の意図をお汲み頂き、ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

先生方ならびに貴施設の益々のご活躍をお祈り申し上げます。

敬具

平成15年6月吉日

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(産業医科大学第三内科)

分担研究者：西森 功(高知医科大学第一内科)

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

Tel &amp; Fax:088-880-2338

## \*日本膵臓学会による自己免疫性膵炎診断基準(要約)

- ①膵画像検査によって得られた膵管像で特徴的な主膵管狭細像を膵全体の1/3以上の範囲で認め、さらに膵腫大を認める。  
 ②血液検査で高γグロブリン血症(>2 g/dL)、高IgG血症(>1,800 mg/dL)、自己抗体(抗核抗体、リウマチ因子)のいずれかを認める。  
 ③病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記①を含んで2項目以上満たす症例を自己免疫性膵炎と診断する。

なお、詳しくは膵臓学会ホームページ

(http://www.kojin.or.jp/suizou/index.html)をご参照ください。

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

## 自己免疫性膵炎の全国調査：一次調査票(再調査)

御所属：\_\_\_\_\_ 病院 \_\_\_\_\_ 科

御氏名：\_\_\_\_\_

御住所：\_\_\_\_\_

記載年月日：平成15年\_\_月\_\_日

お手数ですが、過去1年間(平成14年1月1日～平成14年12月31日)に貴科を受診された膵炎症例(新規症例、継続療養症例を含む)につき、以下の質問事項にお答えください。

- ① \*診断基準を満たす自己免疫性膵炎症例  
なし、あり(症例数\_\_人)
- ② \*診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる膵炎症例  
なし、あり(症例数\_\_人)
- ③ 上記以外で自己免疫性疾患(膠原病)に合併した慢性膵炎症例  
なし、あり(症例数\_\_人)
- ④ 自己免疫性膵炎以外の慢性膵炎症例(確診、準確診例)  
なし、あり(男性\_\_人、女性\_\_人)

## 記入上の注意事項

\*1. 日本膵臓学会による自己免疫性膵炎診断基準(2002年)

(往復はがきの要約、詳しくは日本膵臓学会ホームページをご参照ください。)

2. 後日、各症例について二次調査を行いますので御協力お願いいたします。

3. 平成15年7月31日までにご返送頂けようお願いします。

御協力ありがとうございました。

登録番号: \_\_\_\_\_ 施設番号: \_\_\_\_\_

厚生省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に対する調査研究班  
**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**

施設名: \_\_\_\_\_ 記載者: \_\_\_\_\_

記載年月日:平成\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

住所:〒

電話: \_\_\_\_\_ FAX: \_\_\_\_\_

患者氏名(イニシャル、姓・名): \_\_\_\_\_ カルテ番号: \_\_\_\_\_

生年月日:明・大・昭・平\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

性別: 男・女 年齢: \_\_\_\_\_歳

発症年齢(推定) \_\_\_\_\_(\_\_\_\_)歳

診断時年齢 \_\_\_\_\_歳

## 家族歴

自己免疫性膵炎 なし あり 不明 原発性硬化性胆管炎 なし あり 不明慢性膵炎 なし あり 不明 後腹膜線維症 なし あり 不明急性膵炎 なし あり 不明 シェーグレン症候群 なし あり 不明膵癌 なし あり 不明 その他(\_\_\_\_)

## 症状・理学所見

腹痛 なし あり 不明黄疸 なし あり 不明発熱 なし あり 不明圧痛 なし あり 不明

その他(\_\_\_\_)

## \*自己免疫性膵炎診断基準(日本膵臓学会2002年)\* 参照、事務局用

1-a	膵管狭細像(膵臓全体の1/3以上)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
1-b	膵腫大(膵臓全体の1/3以上)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
2-a	血中 $\gamma$ グロブリン値 $>2.0$ g/dL	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
2-b	血中IgG値 $>1,800$ mg/dL	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
2-c	抗核抗体	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
2-d	リウマチ因子	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
3	病理組織学的所見として膵にリンパ球, 形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明

1-aかつ1-bがあり、2のいずれか、あるいは3を満たす場合、自己免疫性膵炎と診断する

併存症・既往歴

- 後腹膜線維症 縦隔線維症 リーデル甲状腺炎
- シェーグレン症候群 全身性エリテマトーデス 全身性進行性硬化症
- 関節リウマチ 多発性筋炎・皮膚筋炎 混合性結合組織病 結節性動脈周囲炎
- 特発性(自己免疫性)血小板減少性紫斑病
- 原発性硬化性胆管炎
- 自己免疫性膵炎随伴-胆管炎 (ありの場合 膵炎が先行 胆管炎が先行)
- 原発性胆汁性肝硬変 自己免疫性肝炎
- ウィルス性慢性肝炎 ウィルス性肝硬変
- 胃・十二指腸潰瘍 A型胃炎
- 潰瘍性大腸炎 クローン病
- 胆嚢結石 総胆管結石
- 膵管非癒合 膵体尾部欠損症 膵胆管合流異常 その他障害形( )
- 急性膵炎 膵癌
- 慢性甲状腺炎(橋本病) バセドウ病
- 副甲状腺機能亢進症 慢性腎不全
- その他( )

糖尿病 なし あり 不明

\*ありの場合

- 糖尿病の分類 1型 2型 その他
- 発症時期 自己免疫性膵炎の発症前から
- 自己免疫性膵炎の発症とほぼ同時期
- 自己免疫性膵炎に対するステロイド治療開始後
- その他( )
- 治療方法 食事療法のみ
- 経口糖尿病薬
- インスリン治療

膵外分泌機能検査

- BT-PABA試験(PFD) 正常(>70%) 50~70% 50%以下
- 便中キモトリプシン >30 U/g 10~30 U/g 10 U/g以下
- セクレチン試験
- 重碳酸塩濃度 正常 低下 不明
- 膵酵素分泌量 正常 低下 不明
- 膵液量 正常 低下 不明

免疫学的検査

- 末梢白血球\_\_\_\_\_/μL リンパ球\_\_\_\_\_% (\_\_\_\_\_/μL)
- γ-グロブリン\_\_\_\_g/dL (血中総蛋白\_\_\_\_g/dL×\_\_\_\_%)
- IgG\_\_\_\_mg/dL IgA\_\_\_\_mg/dL IgM\_\_\_\_mg/dL IgE\_\_\_\_IU/mL
- IgG4\_\_\_\_mg/dL SRID法 ネフェロメトリー法 不明 その他( )
- 補体CH50 正常 低値 不明
- 抗核抗体 - ± + 2+ タイター\_\_\_\_倍 (正常~\_\_\_\_倍)
- 染色パターン speckled shaggy centromere
- diffuse nucleolar cytoplasmic
- リウマチイド因子 - ± + タイター\_\_\_\_ (正常~\_\_\_\_)
- 抗SS-A抗体 - ± + タイター\_\_\_\_ (正常~\_\_\_\_)
- 抗SS-B抗体 - ± + タイター\_\_\_\_ (正常~\_\_\_\_)
- 抗ミトコンドリア抗体 - ± + タイター\_\_\_\_ (正常~\_\_\_\_)
- 抗CA II抗体 - ± + タイター\_\_\_\_ (正常~\_\_\_\_)
- 抗ラクトフェリン抗体 - ± + タイター\_\_\_\_ (正常~\_\_\_\_)
- その他