

図1 慢性膵炎診断の手順(改訂案)

アルコール性膵炎(Alcoholic Pancreatopathy)<sup>10)</sup>の検討結果を踏まえて「早期慢性膵炎」の概念を取り入れ診断基準を設けた(表2)。

改訂案は、簡便で利用しやすいこと、外分泌機能検査法として現行基準に採用されているセクレチン試験や便中キモトリプシン活性の測定が施行できないことから、画像所見と組織所見を診断の主要項目とし、臨床症状、画像以外の検査、飲酒歴を考慮して診断を進める体系とした(表2)。「①特徴的な画像所見」と「②特徴的な組織所見」に確定所見と準確定所見を設け、「④血中または尿中膵酵素値の異常」および「⑤膵外分泌障害」をそれぞれ定義した(表3)。飲酒歴には常習飲酒家の1日エタノール摂取量を継続していることを診断項目として採用した。

改訂案では、膵炎を疑わせる臨床症状、検査値の異常、飲酒歴のうち複数の因子を有するもので、早期慢性膵炎に合致する軽微な膵画像の異常所見がEUSまたはERCPで捉えられるものを早期慢性膵炎、全く認められないものを慢性膵炎疑診例と定義した。早期慢性膵炎のEUS画像所見には、Digestive Endoscopyの

The International Working Groupが提案したThe Minimal Standard Terminology (MST) in Gastrointestinal Endosonography, version 1.011)を基本として用語を設定し、膵実質と膵管所見11項目のうち<sup>6)</sup>、検出頻度が高く、組織学的線維化との関連性が指摘されている重要な膵実質所見4項目のうちいずれか<sup>12)</sup>を含む2項目以上を採用した。ERCP像ではCambridge分類のmild changeに相当する「3本以上の分枝膵管の不規則な拡張」<sup>11)</sup>を所見として採用した(表4)。

#### c. 診断の流れ

改訂案に基づき診断の手順をフロー図で示した(図1)。慢性膵炎の診断基準は膵炎が疑われる症例や、膵癌やIPMN, MCNなどの腫瘍性病変との鑑別を要する症例、糖尿病症例や無症候性だが検診などで画像上膵に異常所見を認める症例などに適用される。このような症例には通常、非侵襲的画像検査として、まずUSやCTが行われる。これらを用いて診断項目の「①特徴的な画像所見」が捉えられるか否かが最初のポイントである。US, CTで明らかな膵管内の結石像や膵全体に分布する複数ないしび

慢性の石灰化が認められれば、それで確定と診断できる。「膵管内の結石」は1個でも認められれば所見として採用されるが、「膵全体に分布する複数の石灰化」とは、膵頭部から尾部に分布する複数の石灰化であり、膵辺縁や膵の一部に局在する石灰化は該当しない。US(EUS)、CTで膵管の不整拡張と共に膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の変形が認められる場合、あるいは、膵内に結石または蛋白栓と思われる高エコーが観察される場合が正確診である。US、CTで正確診所見や確定診所見が得られた症例には確定診断や他膵疾患との鑑別のためにMRCPやERCPが行われ、膵管像の詳細な検討や、場合によっては細胞診などが追加されるであろう。改訂基準案では、画像上の正確診例で、③反復する上腹部痛発作、④血中または尿中膵酵素値の異常、⑤膵外分泌障害のうち、2項目以上が認められれば、確定に診断をグレードアップできる。画像上の正確診所見はあるが、③④⑤の臨床症状や検査所見が認められない例や1項目のみ認められる例が最終的に正確診と診断される。

一方、US、CTなどで「①特徴的な画像所見」が認められない症例で、③④⑤に「⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴」を加えた4項目中2項目以上認められる症例にはEUSまたはERCPによる精査が勧められる。これらによって「早期慢性膵炎の画像所見」に合致する所見が認められる症例を早期慢性膵炎と診断する。③-⑥のうち2項目以上を有するが、「早期慢性膵炎の画像所見」が認められない症例が慢性膵炎疑診例と診断されるが、他疾患を慎重に除外する必要がある。

このような流れは、慢性膵炎の診断手順としてももちろん重要であるが、一方では腹痛などの症状を有する症例、血清や尿中膵酵素値の異常を示す症例、膵外分泌障害を示す症例などで膵癌やIPMN、MCNなどの腫瘍性病変を慎重に鑑別する上でも大変重要である。

なお、「②特徴的な組織所見」にも確定診所見と正確診所見を設けており、組織のみでも慢性膵炎の診断が下せる診断体系になっている。しかし、組織所見によって慢性膵炎の診断を確定

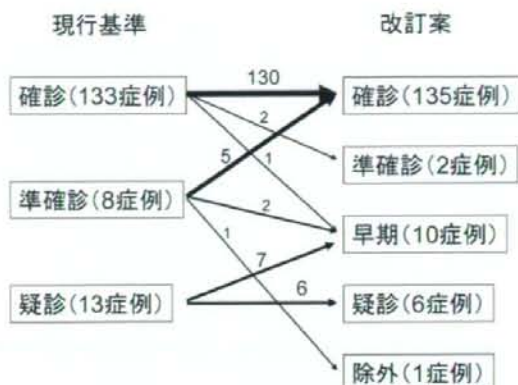


図2 慢性膵炎を疑われた154例の診断における現行基準と改訂案の比較

するためには十分量の膵組織が得られる必要がある。膵切除例や剖検例など特殊な場合に限られる。

## 2. 現行基準と改訂案の比較—症例検討—

東北大学消化器内科で慢性膵炎を疑われて検査入院した154例について現行基準を用いて診断すると、慢性膵炎確定が133例、正確診が8例、疑診が13例であった。この154例に改訂案を適用した場合、18例(11.7%)が現行基準の診断と一致しなかった。現行基準の確定診133例では、3例(2.3%)のみが改訂案で診断が変わり、2例は正確診、他の1例は早期慢性膵炎と診断された。診断が変更された3例はいずれも膵辺縁に局在する1~2個の石灰化例だった。一方、現行基準の正確診8例は全てが改訂案で診断が変わり、5例が画像所見に臨床症状と検査所見が加わることによって確定と診断され、2例が早期慢性膵炎と診断された。現行基準で疑診と診断された13例中7例が改訂案では早期慢性膵炎、6例が疑診例と診断された(図2)。

## D. 考察

現行の慢性膵炎臨床診断基準を改訂し、試案を提示した。改訂案の主な変更点として、早期慢性膵炎の疾患概念を取り入れたこと、画像所見を中心とした診断体系にしたこと、大量飲酒による膵傷害の可能性を診断項目に採用したこと、成因を考慮した慢性膵炎の定義および分類を提唱したことなどがあげられる。早期慢性膵炎を定義したことにより、疑診例については専



門施設でEUSなどの精査が要求されることになり、この疾患群の実態が明らかにされることが期待される。早期慢性膵炎の臨床病態は知られておらず、この概念を診断基準に取り入れたのは世界でも初めての試みである。十分量の膵組織を生検採取することは難しく、画像所見との対比が将来とも困難なことを考慮し、膵炎を疑わせる臨床症状、検査所見を有する患者や常習的飲酒者でEUSまたはERCPで膵実質や膵管分枝に軽微な変化が認められる患者群を「早期慢性膵炎」と定義し、その実態については長期予後を追跡して明らかにする必要がある。

症例数は少ないが、慢性膵炎が疑われて精査された154症例について検討した現行基準と改訂案の比較では、確診例の診断一致率は高かったが、準確診例の大部分は臨床症状や画像以外の検査所見から確診または早期慢性膵炎と診断された。また、従来疑診例の約半数が改訂案では早期慢性膵炎と診断された。以上より、改訂案によって慢性膵炎の早期病態を今後絞り込める可能性が考えられた。

## E. 結論

提示した改訂案は慢性膵炎の診断基準として臨床上当당한ものと考えられた。今後は、多数の症例を用いて検討を重ね、臨床診断基準としての妥当性をさらに検証する必要がある。

## F. 参考文献

1. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会. 慢性膵炎臨床診断基準検討委員会最終報告. 膵臓 1995; 10: xxiii-xxvi.
2. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準委員会. 膵臓 2001; 16: 560-561.
3. 土岐文武, 西野隆義, 小山祐康, 唐澤英偉, 白鳥敬子, 大井 至. [特集] 自己免疫性膵炎の診断と治療. 自己免疫性膵炎診断基準の解説 1. 画像診断. 膵臓 2002; 17: 598-606.
4. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, Arakura N, Imai Y, Hasebe O, Kawa S. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone

formation. Am J Gastroenterol 2004; 99: 932-7.

5. 小泉 勝, 入澤篤志, 乾 和郎, 石幡良一, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 桐山勢生, 澤武紀雄, 下瀬川徹, 朝倉 徹, 須賀俊博, 須田耕一, 税所宏光, 永井秀雄, 中村光男, 広田昌彦, 大槻 眞. 慢性膵炎診断基準の再検討(1)慢性膵炎の早期像. 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平成14~16年度 総合研究報告書, p 95-100, 2005.
6. 小泉 勝, 入澤篤志, 乾 和郎, 石幡良一, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 桐山勢生, 澤武紀雄, 下瀬川徹, 朝倉 徹, 須賀俊博, 宮川宏之, 税所宏光, 山口武人, 須田耕一, 大槻 眞. 慢性膵炎診断基準の再検討(2)慢性膵炎におけるEUSの有用性の検討—基礎的検討—. 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平成14~16年度 総合研究報告書, p 101-106, 2005.
7. 永井秀雄, 佐田尚宏, 乾 和郎, 越智浩二, 片岡慶正, 神澤輝実, 木村 理, 小泉 勝, 税所宏光, 下瀬川徹, 杉山政則, 須田耕一, 中村光男, 成瀬 達, 松野正紀, 大槻 眞. アルコール性膵障害に対する新たな診断基準および「アルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy)」妥当性の検討. 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平成14~16年度 総合研究報告書, p 107-111, 2005.
8. 小泉 勝, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 黒田嘉和, 佐田尚宏, 下瀬川徹, 朝倉 徹, 須賀俊博, 宮川宏之, 須田耕一, 鈴木範明, 西森功. 早期慢性膵炎診断方法の確立—EUS有用性の検討—. 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平成17~19年度 総合研究報告書, p 95-102, 2008.
9. 小泉 勝, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 伊藤敏文, 乾 和郎, 入澤篤志, 佐藤 愛, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 川 茂幸, 黒田嘉和, 佐田尚宏, 下瀬川徹, 須賀俊博, 鈴木範明, 中村光男, 成瀬 達, 西森 功, 広田昌彦. 早期慢性膵炎診断の基準と治療指針の作成. 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

る調査研究班 平成17～19年度 総合研究報告書, p 103-112, 2008.

10. 佐田尚宏, 大槻 眞, 乾 和郎, 片岡慶正, 神澤輝実, 川 茂幸, 桐山勢生, 小泉 勝, 須賀俊博, 小泉 大, 丸山勝也. アルコール性膵傷害の初期像, アルコール性膵症(alcoholic pancreatopathy). 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 平成17～19年度 総合研究報告書, p 113-121, 2008.
11. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut 1984; 25: 756-9.
12. Wallace MB, Hawes RH. Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis. Pancreas 2001; 23: 26-35.: 248-53.

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

#### H. 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



## 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科学 講師

共同報告者

五十嵐久人（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】

「慢性膵炎臨床診断基準2008」改訂案では早期慢性膵炎を定義している。しかし、現時点では早期慢性膵炎の実態を把握するのは困難である。そこで、早期慢性膵炎の病態を明らかにすることを目的に、早期慢性膵炎患者を前向きに予後調査することを計画した。研究方法は「慢性膵炎臨床診断基準2008」にて早期慢性膵炎（慢性膵炎疑診例も含む）と診断された症例において、臨床徴候および画像所見を半年おきに2年間前向き追跡調査を行う。症例の登録期間は各施設における倫理委員会での承認日より2010年12月末とした。本研究により、①早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の予後および治療有用性の解明、②早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の管理および治療方針の決定、ができると考えられる。今後、明確な治療指針の作成をおこない、一般臨床家に還元できるものとなることを策定する。

### A. 研究目的

わが国では1995年の日本膵臓学会による「慢性膵炎臨床診断基準」<sup>1)</sup>に、MRCP所見を取り入れた2001年改訂の「日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001」<sup>2)</sup>が慢性膵炎の診断基準として用いられている。現在、慢性膵炎の臨床診断基準改訂作業が行われており、「慢性膵炎臨床診断基準2008」改訂案では早期慢性膵炎を定義している。しかし、現時点では早期慢性膵炎の実態を把握するのは困難と考えられる。従って、早期慢性膵炎患者を前向きに追跡することによって早期慢性膵炎の病態を明らかにすることを本研究の目的とした。

### B. 研究方法

「慢性膵炎臨床診断基準2008」にて、早期慢性膵炎（慢性膵炎疑診例も含む）と診断された症例において、臨床徴候および画像所見を半年おきに2年間前向き予後調査を行い、調査票に記入する。調査施設は、本研究班の班員および研究協力者の施設とした。調査表の内容は資料の「早期慢性膵炎・慢性膵炎疑診群予後調査票」に示すとおり、1頁目（資料1）は主に患者さんの背景、生活歴、症状、血液・尿検査データで

ある。調査対象者の年齢、性別、身長体重の推移、成因、糖尿病の有無、飲酒歴、喫煙歴、上腹部痛・背部痛の有無、便通、血中・尿中の膵酵素、膵外分泌機能試験であるBT-PABA試験、HbA1c、これらの推移を記載する。ただし、BT-PABA試験は本調査では1年毎の施行とする。これらの項目は、慢性膵炎患者の診療において、通常一般に施行する項目である。2頁目（資料2）は画像検査であり、腹部超音波検査（US）、CT検査、MR検査、超音波内視鏡（EUS）、膵管造影（ERP）の推移を記載する。US検査は侵襲がなく通常の慢性膵炎の診療では半年おきに行われている。また、CTおよびMR検査は通常の慢性膵炎の診療では1年おきに行われているので、本調査でも1年毎の施行とする。EUS検査は1年毎の施行、ERP検査は侵襲のある検査であるため、可能であれば施行すれば良いとした。3頁目（資料3）は治療内容の経過の調査および診断の推移・転帰を記載する。症例の登録期間は各施設における倫理委員会での承認日より2010年12月末とした。また、予定登録者数は早期慢性膵炎患者（慢性膵炎疑診例も含む）100名とした。

早期慢性膵炎の疫学調査の解析は、厚生省特

# 早期慢性膵炎・慢性膵炎疑診群 予後調査票

記入日：平成 年 月 日

施設名

患者登録番号

年齢

歳

性別

男 女

身長

cm

体重

kg

成因

 アルコール性  非アルコール性 ( 胆石性、特発性、膵管癒合不全、その他 )

糖尿病

有 無

1日80g以上の持続する飲酒歴

有 無

喫煙歴

<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	喫煙量	喫煙期間
		約 本/週	年

	診断時 ((西暦) 年 月)	診断時以降 ((西暦) 年 月)	診断時以降 ((西暦) 年 月)	診断時以降 ((西暦) 年 月)
反復する 上腹部痛	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
背部痛	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明
便秘	<input type="checkbox"/> 硬便 <input type="checkbox"/> 普通便 <input type="checkbox"/> 軟便 <input type="checkbox"/> 下痢便 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 硬便 <input type="checkbox"/> 普通便 <input type="checkbox"/> 軟便 <input type="checkbox"/> 下痢便 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 硬便 <input type="checkbox"/> 普通便 <input type="checkbox"/> 軟便 <input type="checkbox"/> 下痢便 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 硬便 <input type="checkbox"/> 普通便 <input type="checkbox"/> 軟便 <input type="checkbox"/> 下痢便 <input type="checkbox"/> 不明
血清アミラーゼ	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L) <input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L) <input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L) <input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L) <input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)
血清膵型 アミラーゼ	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L) <input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L) <input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L) <input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L) <input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)
血清リパーゼ	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L) <input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L) <input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L) <input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L) <input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)
尿中アミラーゼ	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L) <input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)
PFD試験	<input type="checkbox"/> 正常 (%) <input type="checkbox"/> 低値 (%)	<input type="checkbox"/> 正常 (%) <input type="checkbox"/> 低値 (%)	<input type="checkbox"/> 正常 (%) <input type="checkbox"/> 低値 (%)	<input type="checkbox"/> 正常 (%) <input type="checkbox"/> 低値 (%)
HbA1c	<input type="checkbox"/> 高値 (%) <input type="checkbox"/> 正常 (%)	<input type="checkbox"/> 高値 (%) <input type="checkbox"/> 正常 (%)	<input type="checkbox"/> 高値 (%) <input type="checkbox"/> 正常 (%)	<input type="checkbox"/> 高値 (%) <input type="checkbox"/> 正常 (%)

## 【画像所見】

	診断時		診断時以降		診断時以降		診断時以降	
	((西暦)	年 月)	((西暦)	年 月)	((西暦)	年 月)	((西暦)	年 月)
US所見	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 臍石・蛋白栓高エコー <input type="checkbox"/> 臍実質エコーの不均一 <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 主膵管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 臍石・蛋白栓高エコー <input type="checkbox"/> 臍実質エコーの不均一 <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 主膵管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 臍石・蛋白栓高エコー <input type="checkbox"/> 臍実質エコーの不均一 <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 主膵管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 臍石・蛋白栓高エコー <input type="checkbox"/> 臍実質エコーの不均一 <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 主膵管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	
CT所見	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 石灰化 <input type="checkbox"/> 主膵管内 <input type="checkbox"/> 実質び漫性 <input type="checkbox"/> 主膵管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 石灰化 <input type="checkbox"/> 主膵管内 <input type="checkbox"/> 実質び漫性 <input type="checkbox"/> 主膵管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 石灰化 <input type="checkbox"/> 主膵管内 <input type="checkbox"/> 実質び漫性 <input type="checkbox"/> 主膵管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 辺縁不規則(凹凸)な変形 <input type="checkbox"/> 石灰化 <input type="checkbox"/> 主膵管内 <input type="checkbox"/> 実質び漫性 <input type="checkbox"/> 主膵管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	
MRI・MRCP	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 主膵管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張 <input type="checkbox"/> 分枝膵管不整拡張 <input type="checkbox"/> 膵全体不均一 <input type="checkbox"/> 膵実質のTIWI低信号		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 主膵管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張 <input type="checkbox"/> 分枝膵管不整拡張 <input type="checkbox"/> 膵全体不均一 <input type="checkbox"/> 膵実質のTIWI低信号		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 主膵管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張 <input type="checkbox"/> 分枝膵管不整拡張 <input type="checkbox"/> 膵全体不均一 <input type="checkbox"/> 膵実質のTIWI低信号		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 主膵管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張 <input type="checkbox"/> 分枝膵管不整拡張 <input type="checkbox"/> 膵全体不均一 <input type="checkbox"/> 膵実質のTIWI低信号	
EUS所見	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> Hyperechoic foci <input type="checkbox"/> Hyperechoic strand <input type="checkbox"/> Lobular out gland margin <input type="checkbox"/> Lobularity <input type="checkbox"/> Cyst <input type="checkbox"/> Atrophy <input type="checkbox"/> Inhomogenous echo pattern <input type="checkbox"/> Ductal dilation <input type="checkbox"/> Side branch dilation <input type="checkbox"/> Duct irregularity <input type="checkbox"/> Hyperechoic duct margins		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> Hyperechoic foci <input type="checkbox"/> Hyperechoic strand <input type="checkbox"/> Lobular out gland margin <input type="checkbox"/> Lobularity <input type="checkbox"/> Cyst <input type="checkbox"/> Atrophy <input type="checkbox"/> Inhomogenous echo pattern <input type="checkbox"/> Ductal dilation <input type="checkbox"/> Side branch dilation <input type="checkbox"/> Duct irregularity <input type="checkbox"/> Hyperechoic duct margins		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> Hyperechoic foci <input type="checkbox"/> Hyperechoic strand <input type="checkbox"/> Lobular out gland margin <input type="checkbox"/> Lobularity <input type="checkbox"/> Cyst <input type="checkbox"/> Atrophy <input type="checkbox"/> Inhomogenous echo pattern <input type="checkbox"/> Ductal dilation <input type="checkbox"/> Side branch dilation <input type="checkbox"/> Duct irregularity <input type="checkbox"/> Hyperechoic duct margins		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> Hyperechoic foci <input type="checkbox"/> Hyperechoic strand <input type="checkbox"/> Lobular out gland margin <input type="checkbox"/> Lobularity <input type="checkbox"/> Cyst <input type="checkbox"/> Atrophy <input type="checkbox"/> Inhomogenous echo pattern <input type="checkbox"/> Ductal dilation <input type="checkbox"/> Side branch dilation <input type="checkbox"/> Duct irregularity <input type="checkbox"/> Hyperechoic duct margins	
ERP所見	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 分枝の不規則な拡張 <input type="checkbox"/> 造影不良 <input type="checkbox"/> 0-2本 <input type="checkbox"/> 3本以上 <input type="checkbox"/> 膵全体 <input type="checkbox"/> 不均等・不均一 <input type="checkbox"/> 主膵管所見 <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 口径不同 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 分枝の不規則な拡張 <input type="checkbox"/> 造影不良 <input type="checkbox"/> 0-2本 <input type="checkbox"/> 3本以上 <input type="checkbox"/> 膵全体 <input type="checkbox"/> 不均等・不均一 <input type="checkbox"/> 主膵管所見 <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 口径不同 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 分枝の不規則な拡張 <input type="checkbox"/> 造影不良 <input type="checkbox"/> 0-2本 <input type="checkbox"/> 3本以上 <input type="checkbox"/> 膵全体 <input type="checkbox"/> 不均等・不均一 <input type="checkbox"/> 主膵管所見 <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 口径不同 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張		<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 分枝の不規則な拡張 <input type="checkbox"/> 造影不良 <input type="checkbox"/> 0-2本 <input type="checkbox"/> 3本以上 <input type="checkbox"/> 膵全体 <input type="checkbox"/> 不均等・不均一 <input type="checkbox"/> 主膵管所見 <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 口径不同 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	



## 【治療経過】

	診断時 ((西暦) 年 月)	診断時以降 ((西暦) 年 月)	診断時以降 ((西暦) 年 月)	診断時以降 ((西暦) 年 月)
蛋白分解酵素 阻害薬	<input type="checkbox"/> 投与なし <input type="checkbox"/> 投与あり <input type="checkbox"/> 3錠/日 <input type="checkbox"/> 6錠/日	<input type="checkbox"/> 投与なし <input type="checkbox"/> 投与あり <input type="checkbox"/> 3錠/日 <input type="checkbox"/> 6錠/日	<input type="checkbox"/> 投与なし <input type="checkbox"/> 投与あり <input type="checkbox"/> 3錠/日 <input type="checkbox"/> 6錠/日	<input type="checkbox"/> 投与なし <input type="checkbox"/> 投与あり <input type="checkbox"/> 3錠/日 <input type="checkbox"/> 6錠/日
* camostatmesilate 1錠 (100mg)				
消化酵素製剤	<input type="checkbox"/> 投与なし <input type="checkbox"/> 投与あり <input type="checkbox"/> 通常量 <input type="checkbox"/> 大量	<input type="checkbox"/> 投与なし <input type="checkbox"/> 投与あり <input type="checkbox"/> 通常量 <input type="checkbox"/> 大量	<input type="checkbox"/> 投与なし <input type="checkbox"/> 投与あり <input type="checkbox"/> 通常量 <input type="checkbox"/> 大量	<input type="checkbox"/> 投与なし <input type="checkbox"/> 投与あり <input type="checkbox"/> 通常量 <input type="checkbox"/> 大量
制酸薬	<input type="checkbox"/> 投与なし <input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与なし <input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与なし <input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与なし <input type="checkbox"/> 投与あり
* 制酸薬とはH2受容体拮抗薬、またはPPIを示す				
脂肪制限	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
飲酒状況	<input type="checkbox"/> 禁酒できた <input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒継続	<input type="checkbox"/> 禁酒できた <input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒継続	<input type="checkbox"/> 禁酒できた <input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒継続	<input type="checkbox"/> 禁酒できた <input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒継続
* 非アルコール性の場合は記載の必要なし				
【診断】	<input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 疑診例 <input type="checkbox"/> 早期慢性膵炎 <input type="checkbox"/> 準確診例 <input type="checkbox"/> 確診例	<input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 疑診例 <input type="checkbox"/> 早期慢性膵炎 <input type="checkbox"/> 準確診例 <input type="checkbox"/> 確診例	<input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 疑診例 <input type="checkbox"/> 早期慢性膵炎 <input type="checkbox"/> 準確診例 <input type="checkbox"/> 確診例	<input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 疑診例 <input type="checkbox"/> 早期慢性膵炎 <input type="checkbox"/> 準確診例 <input type="checkbox"/> 確診例
【転帰】	<input type="checkbox"/> 通院中 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 死亡 死因	<input type="checkbox"/> 通院中 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 死亡 死因	<input type="checkbox"/> 通院中 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 死亡 死因	<input type="checkbox"/> 通院中 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 死亡 死因

ご協力ありがとうございました

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  
 研究代表者 下瀬川 徹(事務局)  
 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野  
 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1番地1号  
 TEL 022-717-7171  
 FAX 022-717-7177  
 E-mail suizo@m.tains.tohoku.ac.jp



定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル<sup>3)</sup>を用いて行う。

(倫理面への配慮)

本研究は研究代表者の所属する東北大学大学倫理委員会ですでに承認を受けている(承認番号:第2008-176号)。実施は「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)に従い施行した。

## C. 対象者基準

### 1. 早期慢性膵炎症例

早期慢性膵炎とは慢性膵炎臨床診断基準(2008)の確定および準確定にはあてはまらないが、①反復する上腹部痛発作、②血中/尿中膵酵素値の異常、③膵外分泌機能障害、④1日80g以上の持続する飲酒歴、のいずれか2項目を有し、かつ下記に示す早期慢性膵炎の画像所見(表1)を有する症例である。

### 1. 慢性膵炎疑診症例

慢性膵炎疑診例とは慢性膵炎臨床診断(2008)の確定および準確定にはあてはまらないが、①反復する上腹部痛発作、②血中/尿中膵酵素値の異常、③膵外分泌機能障害、④1日80g以上の持続する飲酒歴、のいずれか2項目を有し、その段階でEUSおよびERPを施行されていない症例である。

## D. 考察

慢性膵炎は進行性の難治性慢性疾患であり、持続・反復する膵炎により膵組織が破壊され、徐々に機能障害(膵内外分泌障害)をきたす疾患と考えられている<sup>4)</sup>。根本的治療法はなく非可逆性であるため、出来るだけ早期に発見し進行を防ぐことが重要となる。さらに、慢性膵炎は膵癌の第一番目のリスクファクターであり、慢性膵炎を母体として膵癌が発症すると考えられている<sup>5)</sup>。一方、慢性膵炎動物モデルにおいては、膵炎発症初期に治療を施行すれば、可逆性に正常に戻る事が報告されている<sup>6)</sup>。しかしながら、臨床において早期の慢性膵炎がどのような転帰をとるかは明らかでない。さらには、早期の慢性膵炎症例に治療を行うことで膵炎進

表1 慢性膵炎の分類

- 確定(Definite)
- 準確定(Probable)
- 早期慢性膵炎
- 慢性膵炎疑診

慢性膵炎診断基準2008改訂案

表2 早期慢性膵炎の画像所見

- EUSの膵実質および膵管所見11項目のうち、  
点状高エコー(Hyperechoic foci)  
索状高エコー(Hyperechoic strand)  
辺縁不規則な凹凸(Lobular out gland margin)  
分葉状エコー(Lobularity)  
のいずれかを含む2項目以上。
- ERPで、3本以上の分枝膵管に認められる不規則な拡張。

慢性膵炎診断基準2008改訂案

展を抑えられるのか、また可逆性に正常に戻るのかも明らかではない。したがって本臨床研究では、早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診症例の病態および治療の有無による転帰を検討する目的にて、前向き予後調査を実施する計画をした。本研究により早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の予後および治療の有用性が解明されたと考えられる。

## E. 結語

慢性膵炎の臨床診断基準(2008)の早期慢性膵炎(慢性膵炎疑診例も含む)と診断された症例において、早期慢性膵炎の病態を明らかにすることを目的として、前向きに予後調査を行うことを計画した。本研究により、①早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の予後および治療の有用性が解明、②早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の管理、治療方針が決定できると考えられ、今後、明確な治療指針の作成をおこない、一般臨床家に還元できるものとなることを策定する。

## F. 参考文献

1. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会. 慢性膵炎臨床診断基準(日本膵臓学会, 1995年). 膵臓 1995; 10: xxiii-xxvi.
2. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001. 膵臓 2001; 16: 560-561.
3. 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.

4. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. *Pancreatology*. 2004; 4: 28-41.
5. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol*. 2003; 38: 315-26.
6. Gibo J, Ito T, Kawabe K, Hisano T, Inoue M, Fujimori N, Oono T, Arita Y, Nawata H. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. *Lab Invest* 2005; 85: 75-89.

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

#### H. 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



## 早期慢性膵炎と経口蛋白分解酵素阻害薬(PI)剤使用の実態調査

研究報告者 片岡慶正 京都府立医科大学大学院消化器内科学 准教授

### 共同研究者

伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学），木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）  
成瀬 達（三好町民病院），佐田尚宏（自治医科大学消化器・一般外科）  
阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

長期展望に立った慢性膵炎治療においてその進展阻止対策の重要性は十分に認識されながらも、その多くは既に進行した段階での診断された慢性膵炎であり、そのために進展阻止が困難であった可能性もある。すなわち、慢性膵炎が非可逆性・進行性といわれるのは、従来からの慢性膵炎臨床診断基準では進行した状態で診断しているから非可逆性ではないか？という問題である。現在、作成最終段階の新たな慢性膵炎臨床診断基準により早期慢性膵炎の診断が可能となれば、介入医療による進展阻止対策とその追跡も十分可能となる。わが国で開発された経口蛋白分解酵素阻害薬(protease inhibitor; PI)は「腹痛を有する慢性膵炎治療薬」として保険診療枠内で長年汎用されてきた。腹痛に対する短期的治療効果については一定の評価を得てきたが、海外での臨床応用がなくわが国固有の治療薬としてのEBMは乏しく、再燃および進展阻止効果、長期予後への効果については明らかでない。一般医から専門家まで皆が知りたいことが、実は今まで検証されていないのが実状である。今後の共同研究プロジェクト「早期慢性膵炎の全国前向き調査研究」を前に予備調査として京滋地区での開業医、勤務医を対象に確定例、準確定例に合致しない「慢性膵炎と思われる症例(疑診例や早期慢性膵炎)」と経口P.I.使用実態のアンケート調査を行った。その結果、開業医と勤務医ともに80%以上が経口P.I.を使用しており、投与期間も数年単位で治療継続例の存在が明らかとなった。今後、その実態調査を拡大し、疑診群を含めた早期慢性膵炎の予後調査とともに経口P.I.の再燃・進展阻止効果のEBMを検証する必要性が確認された。

### A. 研究目的

慢性膵炎の多くは進行性かつ非可逆性で、最終的には膵の機能細胞障害と線維化により膵内外分泌機能不全に至る。最近のEBMでは慢性膵炎は膵癌のハイリスク群<sup>1)</sup>であることが判明し、慢性膵炎診療においてはその進展阻止対策とともに十分な経過観察が重要である。慢性膵炎初期像の診断は困難で、慢性膵炎と診断された時点ではすでに進行した状態での診断であるが故に、可逆性変化を見逃してきた可能性も指摘されてきた。本研究班における早期慢性膵炎の病態とEUS診断の応用に関する研究成果<sup>2)</sup>や慢性膵炎臨床診断基準改訂WG(厚生労働省本研究班、日本消化器病学会、日本膵臓学会の3者合同)における診断基準改訂作業から、膵の微細な臨床画像とその臨床像の組み合わせか

ら早期慢性膵炎の診断がようやく可能となった。一方では、慢性膵炎の根本的治療法がない状況において、「腹痛を有する慢性膵炎」治療に際して、経口蛋白分解酵素阻害薬(protease inhibitor; PI)が実地診療に用いられてきた。この薬剤は膵炎の発症および進展に関わる膵蛋白分解酵素の阻害作用と抗炎症作用を有する経口薬であり、わが国では1985年から保険診療枠内で一般診療の現場で広く使用されてきた。本薬剤が慢性膵炎<sup>3)</sup>や慢性膵炎疑診例<sup>4)</sup>の腹痛に有効であるという報告もあり、また最近では慢性膵炎の診断基準を満たさないが慢性膵炎が疑われる症例対照研究において4週間服用群での腹痛消失は57%であったという報告もある<sup>5)</sup>。しかし、わが国以外の海外での使用がなく明らかなRCTの裏付けもない。わが国では

## アンケートにご協力お願いいたします

早期慢性膵炎の診断が可能となれば、介入医療による進展対策の追跡も可能となる。わが国で開発された経口P.I.治療のEBMは少なく、再燃および進展阻止効果、長期予後への効果についても明らかでない。保険診療下で、経口蛋白分解酵素阻害薬(P.I.)がどのような使用状況にあるか？その実態も不明です。  
一般医から専門家まで皆が知りたいことが、実は今まで検証されていません。そこで、厚生省班研究では「早期慢性膵炎の全国前向き調査研究」を行うことになりました。今回その予備調査としての一次アンケートにご協力願います。宜しくお願いいたします。

## ①先生の勤務先は、いずれですか？

・開業医、2. 病院勤務医、3. 大学勤務医

## ②ご専門は、何ですか？

1. 内科全般、2. 消化器専門医、3. 膵専門医、4. その他( )

## ③診療されている慢性膵炎症例は年間何名程度ですか？

1. 5名以下、2. 5-10名、3. 10-20名、4. 20-30名、5. 30名以上

## ④現行の慢性膵炎診断基準(2001年)で確診、準確診に合致しない「慢性膵炎」と思われる症例(疑診例や早期慢性膵炎)は年間何名程度ですか？

1. 5名以下、2. 5-10名、3. 10-20名、4. 20-30名、5. 30名以上

## ⑤上記④に該当する「慢性膵炎」に、どのような治療を選択されていますか？

1. 経口P.I.、2. 鎮痛・鎮痙薬、3. 消化酵素薬、4. 胃酸分泌抑制薬、5. 精神安定薬・抗うつ薬、6. その他( )；複数回答可能

## ⑥上記④に該当する「慢性膵炎」に経口P.I.を年間何名程度投与されていますか？

1. していない、2. 5名以下、3. 5-10名、4. 10-20名、5. 20-30名、6. 30名以上

## ⑦使用される経口P.I.の投与継続の有無について

1. 適正使用量で継続、2. 症状消失で減量、3. 症状消失で中止

## ⑧経口P.I.の投与期間について

最長投与症例の期間：( )月、もしくは( )年

長期投与の理由：1. 症状再燃防止、2. 慢性膵炎の進行抑制、3. 患者の希望

## ⑨経口P.I.治療を1年以上継続している症例は何名程度ですか？

0名、2. 5名以下、3. 5-10名、4. 10-20名、5. 20-30名、6. 30名以上

## ⑩主に使用されている経口蛋白分解酵素阻害薬はどれですか？；複数回答可能

1. フオイパン錠、2. アーチメント錠、3. カムトン錠、4. カモエスト錠、5. カモスター錠、6. カモステート錠、7. カモストン錠、8. カモスパン錠、9. カモタット錠、10. カルモザシン錠、11. バンクレール錠、12. バンルク錠、13. プラウハバ錠、14. メシタット錠、15. メシルパン錠、16. モスパン錠、17. ラインタット錠、18. リーナック錠、19. リピスター錠、20. レセプロン錠

ご協力ありがとうございました

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 下瀬川徹、分担研究者 片岡慶正

汎用されながらも慢性膵炎進展阻止効果という長期展望に立った臨床評価についても明らかでない。現在、日本消化器病学会「慢性膵炎診療ガイドライン」作成(委員長；下瀬川 徹)がほぼ終了し、日本消化器病学会ホームページでpublic commentを求める段階であるが、この中でも経口P.I.に関して網羅的文献検索が行われて、客観的に評価された<sup>6,7)</sup>。その結果は、「蛋白分解酵素阻害薬は慢性膵炎の腹痛に有効とされているが、さらなる科学的根拠を要する(グレードC1)」というレベルであった。実際には、どのような使用状況にあるのか？その適応と使用状況の実態はどうであるか？については全く不明であった。このような現状から、早期慢性膵炎の診断が可能となれば、介入医療による慢性膵炎の治療経過の追跡も可能となり、わが国が世界に発信すべき慢性膵炎進展対策の一つになりうる可能性が高いと考えられ

る。その実態調査を目的に、本年度は以下の予備調査を行った。

## B. 研究方法(倫理面への配慮)

早期慢性膵炎と経口PIの使用実態調査に際して、まず予備調査として京滋地区におけるアンケート調査を行った。平成20年11月20日開催の「京滋膵疾患フォーラム」において、早期慢性膵炎の診断を含めた慢性膵炎診断および慢性膵炎診療ガイドラインの進捗状況と課題から“今後の慢性膵炎診療のあり方を巡る”講演会において、参加医師にアンケート調査(表1)を行った。本研究会は滋賀医科大学、京都大学、京都府立医科大学大学それぞれの消化器内科、京都府医師会、京都消化器医会、京都内科医会共催の研究会である。

今後は、本研究班の共同研究プロジェクトとして「早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前



向き予後調査」と同時進行でその実態調査を全国的に展開する準備段階にある。

(倫理面への配慮)

今回、早期慢性膵炎と経口PI使用に関する実態調査をある研究会参加医師に対してアンケート形式による予備調査を行った。今回の予備調査を研究班構成メンバーまで拡大するには別途倫理委員会申請を予定する。今後、早期慢性膵炎に関する臨床調査は、患者個人調査に及ぶものであり、本研究班における共同研究プロジェクト「早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の向き予後調査」(研究分担者;伊藤鉄英)と共同歩調で遂行する予定である。この臨床研究については、すでに平成20年9月22日に研究代表者(下瀬川 徹)の所属する東北大学医学部倫理委員会の承認を受けている(受付番号:2008-176)。調査はヘルシンキ宣言ならびに「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文科科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い施行する。特に調査票の患者氏名はイニシャルで記載し、個人情報保護に努める。

### C. 研究結果

上記の京滋膵疾患フォーラムの参加者110名中64名の医師からアンケート回収が可能であった。①その内訳は、開業医26名、病院勤務医28名、大学勤務医10名であり、消化器を専門とする医師は全体の52%であった(図1)。②大学および病院勤務医の主体は消化器専門であったが、開業医では約1/4が消化器を専門とするが、半数以上は内科全般を専門としていた。③慢性膵炎の年間診療症例数のアンケートでは、30名以上の大学勤務医もみられたが、病院勤務医および開業医の半数は年間 $\leq 5$ 名であり、全体として $\leq 5$ 名が53%、5-10名が27%であった。④現行の慢性膵炎診断診断基準(2001年)で確診、準確診に合致しない“慢性膵炎と思われる症例(疑診例や早期慢性膵炎)”については、大学勤務医の半数で年間10名以上経験するという回答もあったが、開業医および病院勤務医の3/4近くは $\leq 5$ 名であり5-10名はそれぞれ12%、14%であった(表2)。そこで、⑤

アンケート方式で予備調査を行った  
京滋膵疾患フォーラム  
平成20年11月20日(木) 京都

① 先生の勤務先は、いずれですか？(参加医師110名中、回答64名)



② ご専門は、何ですか？



図1

上記症例に対する治療内容について複数回答可能形式で質問した結果、勤務形態に関わらず80%以上の医師が経口PIを使用している実態が判明した(図2)。次いで、消化酵素薬が64%、胃酸分泌抑制薬が45%、鎮痛・鎮痙薬が40%、精神安定薬・抗うつ薬が6%に用いられている結果であった。消化酵素薬使用は開業医に比して大学・病院勤務医に多く、鎮痛・鎮痙薬は勤務医よりも開業医に多く使用される傾向にあり、薬物治療内容に少し差違のある可能性を示唆する結果であった。⑥上記症例に対する経口PIの使用症例数は少ないながらも、⑦その使用実態に関しては、いずれの群も適正使用量での継続が40-46%と最も多く、次いで症状消失で減量するが平均23%で、症状消失で中止するは平均14%と最も少なかった(表3)。⑧経口PIの使用期間に関しては、きわめてバラツキが大きいことが判明した(表4)。大学勤務医では数年以上の単位での内服継続が主体であり、病院勤務医では半年以上2年以内が最も多く、一方開業医では半年以内から数年単位、時には10年近い治療継続症例のあることも判明した。長期投与理由として、症状再燃防止が最も多く平均45%、慢性膵炎進展抑制が平均19%であり、大学以外では患者の希望に応じた長期内服継続例もある実態であった。⑨経口PI内服1年以上の症例数は大学勤務医では30名以上を含めた10名以上が半数みられたが、病院勤務医および開業医のほとんどは $\leq 5$ 名という結果であった。⑩使用する経口PI製剤に

表 2

③ 診療されている慢性膵炎症例は年間何名程度ですか？								
	全体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
5名以下	34	53.1	2	20	15	53.6	17	65.4
5-10名	17	26.6	4	40	9	32.1	4	15.4
10-20名	5	7.8	1	10	2	7.1	2	7.7
20-30名	1	1.6	0	0	1	3.6	0	0.0
30名以上	6	9.4	3	30	1	3.6	2	7.7

④ 現行の慢性膵炎診断基準(2001年)で確診、準確診に合致しない“慢性膵炎と思われる症例(疑診例や早期慢性膵炎)”は年間何名程度ですか？								
	全体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
1. 5名以下	45	70.3	4	40	21	75.0	20	76.9
2. 5-10名	8	12.5	1	10	4	14.3	3	11.5
3. 10-20名	5	7.8	3	30	2	7.1	0	0.0
4. 20-30名	3	4.7	1	10	1	3.6	1	3.8
5. 30名以上	2	3.1	1	10	0	0.0	1	3.8

⑤上記④に該当する“慢性膵炎”に、どのような治療を選択されていますか？複数回答可能

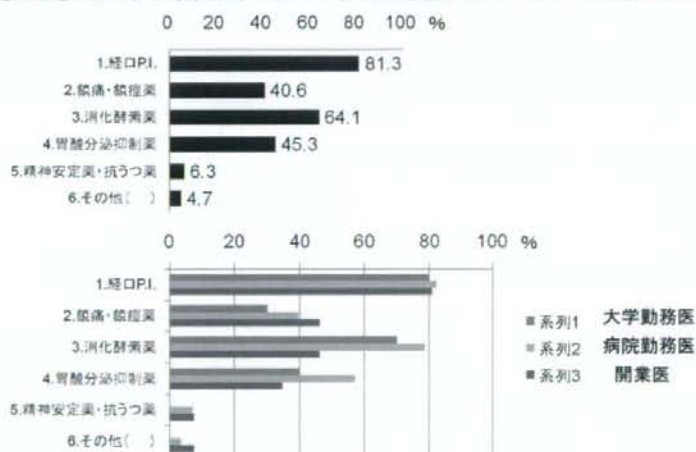


図 2

関しては、後発品の使用はきわめて少なく、先発品 camostat mesilate が80%以上で使用されていた。

#### D. 考察

現在、早期慢性膵炎の診断を含めた「慢性膵炎臨床診断基準」の全面改訂作業中(日本消化器病学会、日本膵臓学会および厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班)で、公開に向けて最終案が完成した段階である。したがって、現時点では早期慢性膵炎の診断は困難であるが、今回の予備調査でも明らかになったように“現行

の慢性膵炎診断基準(2001年)<sup>8)</sup>での確診および準確診に合致しない慢性膵炎と思われる症例”(早期慢性膵炎を含めた疑診例)に対して、膵臓専門医はもちろん内科全般を診療する開業医、病院勤務医および大学勤務医いずれの医師も症例数は少ないながらも経験し、これらの症例の治療に際して積極的に経口PI治療が実施されている実態が判明した。その治療期間に関しては大きなバラツキがみられたが、症状再燃防止、慢性膵炎進展抑制あるいは患者の希望などの理由の如何にかかわらず、中には数年単位での内服継続症例や5-10年近い治療継続例のあ



表 3

⑥上記④に該当する“慢性膵炎”に経口P.I.を年間何名程度投与されていますか？								
	全体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
していない	6	9.4	2	20	1	3.6	3	11.5
5名以下	34	53.1	2	20	17	60.7	15	57.7
5-10名	10	15.6	2	20	6	21.4	2	7.7
10-20名	5	7.8	2	20	1	3.6	2	7.7
20-30名	3	4.7	0	0	1	3.6	2	7.7
30名以上	1	1.6	1	10	0	0.0	0	0.0

⑦使用される経口P.I.の投与継続の有無について								
	全体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
適正使用量で継続	28	43.8	4	40	13	46.4	11	42.3
症状消失で減量	15	23.4	3	30	6	21.4	6	23.1
症状消失で中止	9	14.1	1	10	5	17.9	3	11.5

表 4

⑧経口P.I.の投与期間について								
最長投与症例の期間：( )月、もしくは( )年								
	全体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
～3ヶ月	1	1.6	0	0	1	3.6	0	0.0
～6ヶ月	5	7.8	0	0	1	3.6	4	15.4
～1年	9	14.1	0	0	7	25.0	2	7.7
～2年	6	9.4	1	10	5	17.9	0	0.0
～3年	7	10.9	0	0	2	7.1	5	19.2
～5年	5	7.8	3	30	1	3.6	1	3.8
5年以上	3	4.7	1	10	1	3.6	1	3.8
10年	5	7.8	0	0	2	7.1	3	11.5
長期投与の理由	全体		大学勤務医		病院勤務医		開業医	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
症状再燃防止	29	45.3	4	40	17	60.7	8	30.8
慢性膵炎の進行抑制	12	18.8	3	30	3	10.7	6	23.1
患者の希望	12	18.8	0	0	5	17.9	7	26.9

ることが判明した。このような症例は新たな診断基準に準拠すれば早期慢性膵炎であったのか？その進展過程がどうであったか？などについては、このアンケート調査では明らかでないが、今後の二次調査の必要性や前向き予後調査の重要性が示唆される結果であった。今回の予備調査は京滋地区という限られた地域ではあるが、今後同様のアンケート調査の全国展開によりその実態を解明する必要性とその方向性が示唆された。

世界で初めて作成されたわが国発の“慢性膵炎診療ガイドライン(日本消化器病学会)”において浮き彫りになったが、慢性膵炎診療における経口PIの使用はわが国固有の治療薬でRCT

の困難な状況においてその有効性については世界的にみてもエビデンスレベルの高い報告はない<sup>9)</sup>。しかし、従来の診断基準<sup>8)</sup>は多様な成因の複合から発症して完成された段階の慢性膵炎の診断には優れているが、より早期の段階での慢性膵炎診断には大きな制約があった。新たな慢性膵炎診断基準により多数の早期慢性膵炎の診断が可能となれば、その進展過程の追跡が十分可能となり、一方では今回示したようなこのような症例に積極的な経口PI介入医療が導入されている実態から、慢性膵炎の進展阻止対策のEBMを世界に発信することも可能となる。したがって、慢性膵炎は進行性かつ非可逆性であるという従来からの疾患概念を打破する可能

性を秘めた重要な臨床研究課題である。難治性疾患において早期診断・早期治療は原則であるが、疫学的検証からも慢性膵炎は膵癌発症リスクの第1候補でもあり、より早期での介入医療の実態調査とその後の長期予後調査は、長期展望に立てば最も難治性の癌で年々増加の一途を辿る膵癌対策の一翼を担う研究課題となる期待もある。

## E. 結論

現時点では、早期慢性膵炎の診断は困難である。しかし、現行の慢性膵炎臨床診断基準により確診、準確診に合致しない慢性膵炎と思われる症例は、大学勤務医、病院勤務医あるいは開業医のいずれにおいても経験されており、この範疇に属する患者の多くは積極的に経口PI治療が行われている実態が判明した。このような実態からみて、現在最終段階をむかえた新たな慢性膵炎臨床診断基準により早期慢性膵炎の診断が可能となれば、慢性膵炎の進展過程における時間的・空間的進展増悪因子の解明と経口PIをはじめとする治療のEBMがえられる可能性が高いと考えられる。今後、長期展望に立った予後調査研究の方向性が示された。

## F. 参考文献

1. 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.
2. 小泉 勝, 大槻 眞, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入澤篤志, 佐藤 愛, 大原弘隆, 片岡慶正, 神澤輝実, 黒田嘉和, 佐田尚宏, 下瀬川徹, 朝倉徹, 須賀俊博, 宮川宏之, 須田耕一, 鈴木範明, 西森 功. 早期慢性膵炎診断方法の確立—EUS有用性の検討—. 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17年度~19年度総合研究報告書. 95-102, 2008.
3. Kanoh M, Ibata H, Miyagawa M, Matsuo Y. Clinical effects of camostat in chronic pancreati-

tis. *Biomed Res* 10 suppl 1: 145-50, 1989.

4. 堀江義則, 加藤眞三, 山岸由幸, 森 朱夏, 梶原幹生, 小西正洋, 石井裕正. 腹部不定愁訴に対するメシル酸カモスタット(フォイバン錠)の効果についての検討 潜在性慢性膵炎についての考察. *新薬と臨床* 52: 1061-7, 2003.
5. 伊藤敏文, 鎌田武信. 潜在的慢性膵炎患者の臨床的検討. *消化器科* 36: 515-22, 2003.
6. 片岡慶正, 下瀬川徹, 大槻 眞. 慢性膵炎ガイドライン. 新しい診断と治療のABC. 最新医学社: 107-121, 2008.
7. 片岡慶正, 下瀬川徹. 慢性膵炎診療ガイドライン—現状と問題点. 特集「膵炎診療をめぐる最近の動向—ガイドライン, 診断基準を含めて」. *臨床消化器内科* 23(10): 1423-1434, 2008.
8. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001. *膵臓* 16: 560-561, 2001.
9. 片岡慶正, 阪上順一. 経口蛋白分解酵素阻害薬の有効性は?—慢性膵炎, 膵性糖尿病. 跡見裕, 上村直実, 白鳥敬子, 正木尚彦編, 臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス—ベッドサイドですぐに役立つリファレンスブック—. 文光堂, 東京, 2007, pp255-256.

## G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

## H. 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



## 慢性膵炎の素因に関する検討

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

### 共同研究者

正宗 淳, 桑 潔 (東北大学消化器内科), 片岡慶正 (京都府立医科大学消化器内科)  
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学), 竹山宜典 (近畿大学医学部外科肝胆膵外科)

### 【研究要旨】

本研究は膵炎患者の患者側背景因子の探索と系統的診療指針の確定をめざし、わが国における膵炎関連遺伝子異常を解明しようとする試みである。今回、慢性膵炎および急性膵炎の患者背景因子として *PRSS2* と *CTRC* の遺伝子異常を検討した。*PRSS2* 遺伝子の p.G191R 多型は、健常者の6.6%に同定されたのに対し、慢性膵炎患者では1.2%のみであった。本邦においても *PRSS2* 遺伝子の p.G191R 多型が慢性膵炎に対し保護的に働いており、本多型が白色人種に限定されたものでないことが示された。また本邦健常者における p.G191R 多型の頻度は Witt らにより報告された白色人種における頻度に比べ有意に高頻度であり、本邦においてより重要な役割を果たしている可能性が考えられた。またアルコール性急性膵炎患者において p.G191R 多型は同定されず、アルコール性急性膵炎に対しても保護的に働く可能性が示唆された。一方、急性膵炎の重症化に対し保護的な作用は認めなかった。*CTRC* 遺伝子解析では、新規のミスセンス変異 p.R29Q を同定した。しかし、これまでのところ他の既知の変異は同定されておらず、本邦における *CTRC* 遺伝子変異のタイプや頻度は欧米と異なる可能性が考えられた。

### A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆性、進行性の疾患と考えられており、その病態はいまだに不明である。また、膵炎関連遺伝子異常の保有者では膵癌発症の危険性が高まることが指摘されている。慢性膵炎の予後を改善するためには、その早期診断法の開発、患者側背景因子の探索と系統的診療指針の確定が急務である。本研究班の重要な課題として、わが国における膵炎関連遺伝子異常の解明がある。近年、アミノノックトリプシノーゲン(*PRSS2*)の p.G191R 多型は、多型により易分解性となることで慢性膵炎に対して保護的に作用することが報告された<sup>1,2)</sup>。また2007年には新たな膵炎関連遺伝子として、トリプシン分解酵素であるキモトリプシン C (*CTRC*)が同定された<sup>3,4)</sup>。今回、これらの遺伝子異常と本邦の慢性膵炎および急性膵炎との関連について検討した。

### B. 研究方法

#### 1. *PRSS2* の遺伝子解析

当院とその関連施設で1996年4月から2008年12月までに慢性膵炎の確定・準確定あるいは急性膵炎と診断された患者で、本研究への参加の同意が得られた慢性膵炎患者241例、急性膵炎患者174例、健常対照群378例を対象とした。慢性膵炎の診断は、平成13年に日本膵臓学会により作成された慢性膵炎臨床診断基準を用いて行った。急性膵炎の診断は厚生労働省臨床診断基準により行った。末梢白血球より genomic DNA を抽出し、*PRSS2* 遺伝子の exon4 領域を nested PCR で増幅した。制限酵素 *Hpy188III* を用いた PCR-RFLP によって解析した。変異ありとされた検体は ABI3100 を使用し direct DNA sequence によっても確認した。臨床項目では発症年齢、性、血清 CRP 値、呼吸不全、感染合併、仮性嚢胞(>5 cm)の有無、生命予後について検討した。統計解析は Fisher's probability test 及び Student's *t* test により5%水準で有意差検定を行った。臨床項

目の検定には多重性を考慮して Bonferroni 補正を用いた。

## 2. CTSC の遺伝子解析

当院とその関連施設で1996年4月から2008年12月までに慢性膵炎の確診・準確診と診断された患者200例を対象とした。CTSC 遺伝子の exon2,3,7 領域を PCR で増幅した。PCR 増幅された断片の塩基配列について ABI3100 を用いた direct DNA sequence により解析した。exon7 に関しては両方向からの direct sequence を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析においては、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認(承認番号: 2003-069と2008-152)を得て実施した。また患者および家族に対して検査、治療法、予後などについて十分説明し文書による同意を得た上で行った。

## C. 研究結果

### 1. PRSS2 遺伝子

健常対照群378例中25例(6.6%)に p.G191R 多型を認め、うち2例がホモ接合型であった。本邦の健常者における本多型の頻度はヨーロッパ人の頻度(3.4%)に比べ有意に高頻度であった( $P=0.003$ ; OR, 2.008; 95%CI 1.314-3.070)<sup>1,5)</sup>。慢性膵炎患者241例中3例(1.2%)に p.G191R 多型を認め、慢性膵炎における本多型の頻度は健常者に比べ有意に低頻度であった( $P=0.001$ ; OR, 0.178; 95%CI 0.057-0.561) [表1]。なお患者群においてはホモ接合型の p.G191R は同定されなかった。成因別の分類では、アルコール性慢性膵炎で0.9%、特発性慢性膵炎で1.0%であり、どちらも健常者に比べ有意に低頻度であった。一方、自己免疫性膵炎では4.8%と健常者と有意差を認めなかった。

急性膵炎患者174例中7例(4.0%)に p.G191R 多型を認め、健常対照群に比べやや低頻度であったが統計学的有意差を認めなかった [表2]。成因別の分類では、本多型が同定された7例のうち4例は特発性、3例は胆石性であった。アルコール性急性膵炎群では本多型は同定されず、59例中0例(0%)と健常者に比

表1 慢性膵炎患者における PRSS2 遺伝子 p.G191R の頻度

病 因	変異陽性者(hm)	頻度	p 値
アルコール	n=108 1(0)	0.9%	0.015
特発性	n= 99 1(0)	1.0%	0.025
自己免疫性	n= 21 1(0)	4.8%	>0.999
遺伝性	n= 11 0(0)	0%	>0.999
膵管癒合異常	n= 2 0(0)	0%	>0.999
総計	n=241 3(0)	1.2%	0.001
健常者	n=378 25(2)	6.6%	—

hm: homozygous

表2 急性膵炎患者における PRSS2 遺伝子 p.G191R の頻度

病 因	変異陽性者(hm)	頻度	p 値
アルコール	n= 59 0(0)	0%	0.035
特発性	n= 70 4(0)	5.7%	>0.999
胆石性	n= 30 3(0)	10.0%	0.449
ERCP後	n= 8 0(0)	0%	>0.999
高脂血症	n= 6 0(0)	0%	>0.999
SLE	n= 1 0(0)	0%	>0.999
総計	n=174 7(0)	4.0%	0.326
健常者	n=378 25(2)	6.6%	—

hm: homozygous

表3 急性膵炎の重症度別 p.G191R の頻度

重症度	成 因				G191R
	アルコール	特発	胆石	その他	
軽症 n= 94	35 (37%)	45 (48%)	12 (13%)	2 (2%)	3 (3.2%)
重症 n= 80	24 (30%)	25 (31%)	18 (23%)	13 (16%)	4 (5.0%)
全症例 n=174	59 (34%)	70 (40%)	30 (17%)	15 (9%)	7 (4.0%)

べ統計学的に有意に低頻度であった ( $p=0.035$ )。特発性70例中では4例(5.7%)、胆石性30例中では3例(10%)でありどちらも健常者と比べ有意差を認めなかった。重症度別の比較では重症群と軽症群における本多型の頻度はそれぞれ3.2%と5.0%であり相違を認めなかった [表3]。なお発症年齢は p.G191R 多型保持者が平均61.4歳と非保持者の平均43.9歳に比べ有意に高齢であった。しかし多重比較を考慮し Bonferroni 補正を行った結果、発症年齢、性、血清 CRP 値、呼吸不全、感染合併、仮性嚢胞(>5 cm)の有無、生命予後との間に有意な関連を認めなかった。



表4 本邦の慢性膵炎患者における *CTRC* 遺伝子異常

Exon	variation	慢性膵炎
2	p.R29Q	1/200(0.5%)
2	p.D35H	0/200(0%)
2	p.D35N	0/200(0%)
2	p.R37Q	0/200(0%)
3	p.Q48R	0/200(0%)
4	p.G103VfsX31	未検
6	p.K172E	未検
7	p.G217S	0/200(0%)
7	p.G218S	0/200(0%)
7	p.L220R	0/200(0%)
7	p.E225A	0/200(0%)
7	p.V235I	0/200(0%)
7	p.R254W	0/200(0%)
7	p.K247_R254del	0/200(0%)

## 2. *CTRC* 遺伝子

慢性膵炎患者を対象に8つの全エクソンを解析予定であるが、現在200例について主要な変異が同定されている exon2,3,7 領域の解析を行った。その結果、既知の多型である p.G60G と新規に同定されたミスセンス変異 p.R29Q をそれぞれ1例に認めた [表4]。また intron 領域の4つのタイプの多型を同定した。しかし主要な変異と考えられている p.R254W と p.K247\_R254del の変異は同定されなかった。

## D. 考察

本研究は膵炎患者の患者側背景因子の探索と系統的診療指針の確定をめざし、わが国における膵炎関連遺伝子異常を解明しようとする試みである。今回、慢性膵炎および急性膵炎の患者背景因子として *PRSS2* と *CTRC* の遺伝子異常を検討した。

*PRSS2* 遺伝子の p.G191R 多型では新たにトリプシンによる切断部位を生じ、自触媒作用により分解されやすくなることが実験的に証明されている<sup>1)</sup>。すなわち本多型は膵内のトリプシン活性を軽減することにより慢性膵炎に対し保護的に働いていると考えられる。しかし本邦における本多型の頻度や急性膵炎における意義はこれまで明らかにされていなかった。今回我々は慢性膵炎患者241例、急性膵炎患者174例と健常者378例を対象に p.G191R 多型の有無を解析した。その結果、本邦の健常者では378人

中25人(6.6%)に本多型を同定したのに対し、慢性膵炎患者における p.G191R 多型保有者は1.2%のみであった。本邦においても *PRSS2* 遺伝子の p.G191R 多型が慢性膵炎に対し保護的に働いており、本多型が白色人種に限定されたものでないことが示された。また本邦健常者における p.G191R 多型の頻度は Witt らにより報告された白色人種における頻度に比べ有意に高頻度であり、本邦においてより重要な役割を果たしている可能性が考えられた。一方、急性膵炎患者における p.G191R 多型頻度は4.0%であり、健常者と比べ有意差を認めなかった。しかしアルコール性急性膵炎患者59例中には p.G191R 多型は同定されず、健常者に比べ有意に低頻度であった。本多型はアルコール性急性膵炎に対しても保護的に働く可能性が示唆された。急性膵炎の重症群と軽症群の比較では p.G191R 多型頻度に有意差を認めず、重症化に対し保護的な作用は確認されなかった。p.G191R 多型を有する急性膵炎患者では発症年齢が遅い傾向を認めたが、多重比較のため補正を行うと統計学的有意差はなかった。今後症例を蓄積し p.G191R 多型保持者の臨床像を明らかにする必要があると考えられた。

*CTRC* 遺伝子異常は2007年 Rosendahl らにより報告された<sup>3)</sup>。彼らによると p.R254W と p.K247\_R254del の2つの変異がドイツの遺伝性あるいは特発性膵炎患者の3.3%に認められたのに対し、健常者では0.7%であった。これらの変異による *CTRC* の機能喪失の結果、膵炎に保護的に作用するトリプシン分解活性が低下し、膵炎を発症し易くなると考えられている。本邦における *CTRC* 遺伝子異常の頻度は不明であり、今回、これまでに主要な変異が報告されている exon2,3,7 について遺伝子解析を行った。慢性膵炎200例の解析の結果、新規のミスセンス変異 p.R29Q を1例のアルコール性慢性膵炎患者に認めたのみであり、上記の主要な2つの遺伝子変異を含め既知の変異は同定されなかった。本邦における *CTRC* 変異のタイプや頻度は欧米と異なる可能性が考えられた。



## E. 結論

PRSS2 遺伝子の p.G191R 多型は、本邦において慢性膵炎およびアルコール性急性膵炎に対し保護的に働くことを明らかにした。一方、急性膵炎の重症化に対し保護的な作用は認められなかった。CTRC 遺伝子解析では、新規のミスセンス変異 p.R29Q を同定した。しかし、これまでのところ他の既知の変異は同定されておらず、本邦における CTRC 遺伝子変異のタイプや頻度は欧米と異なる可能性が考えられた。

## F. 参考文献

1. Witt H, Sahin-Tóth M, Landt O, Chen JM, Kähne T, Drenth JP, et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2006; 38: 668-673.
2. Santhosh S, Witt H, te Morsche RH, Nemoda Z, Molnár T, Pap A, Jansen JB, Drenth JP. A loss of function polymorphism (G191R) of anionic trypsinogen (PRSS2) confers protection against chronic pancreatitis. *Pancreas*; 2008; 36: 317-320.
3. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2008; 40: 78-82.
4. Masson E, Chen JM, Scotet V, Le Maréchal C, Férec C. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Hum Genet*; 2008; 123: 83-91.
5. Kume K, Masamune A, Takagi Y, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Satoh A, Hirota M, Hamada S, Shimosegawa T. A loss-of-function p.G191R variant in the anionic trypsinogen (PRSS2) gene in Japanese patients with pancreatic disorders. *Gut*; 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kume K, Masamune A, Takagi Y, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Satoh A, Hirota M, Hamada S, Shimosegawa T. A loss-of-function p.G191R variant in the anionic trypsinogen (PRSS2) gene in Japanese patients with pancreatic disorders. *Gut*; 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表 該当なし

## H. 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