

図1 慢性膵炎の推定受療患者数の推移

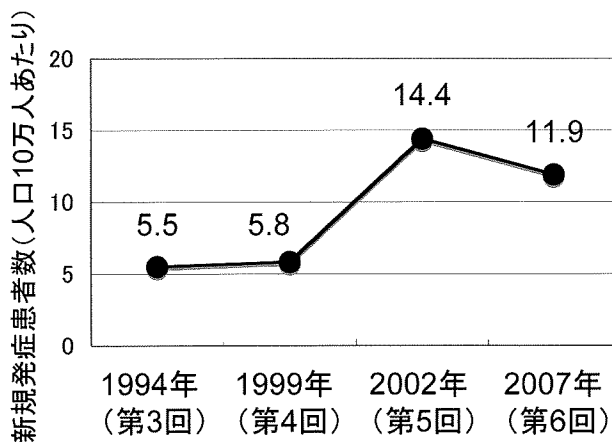


図4 慢性膵炎の推定新規発症患者数の推移

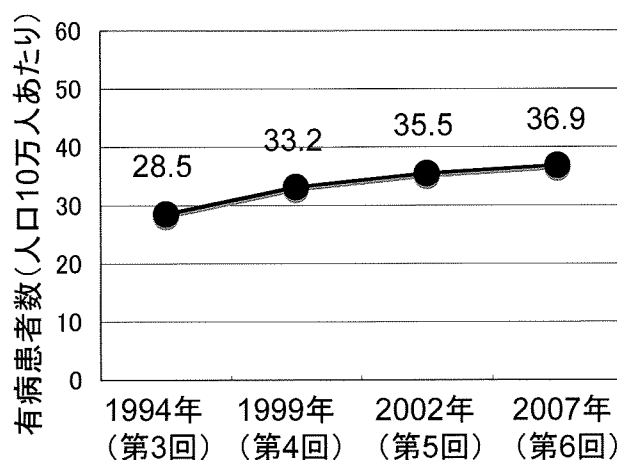


図2 慢性膵炎推定有病患者数の推移

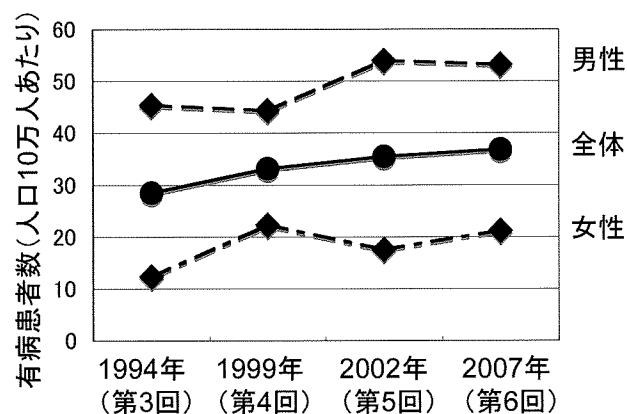


図3 慢性膵炎の推定有病患者数の推移(男女別)

査結果より増加していたが、今回の二次調査の中間集計結果(回収率23.7%時点)では、アルコール性慢性膵炎の割合は62.2%と減少していた。その他の成因では特発性慢性膵炎の割合は前回20.5%で今回が19.6%、胆石性慢性膵炎が前回3.0%で今回2.9%と、ともに大きな変動無く推移していたことから、アルコール性慢性膵炎患者数の減少傾向が示唆された。このことは、日本において純アルコール消費量の増加が頭打ちになっている現状を反映している可能性がある。いずれにせよ、現時点では慢性膵炎は緩やかに増加傾向の疾患であり、その推移を今後も慎重に追って行く必要がある。

E. 結論

2007年1年間の慢性膵炎患者の実態把握を目的に、2008年11月に慢性膵炎全国一次調査票を発送、2008-2009年に回収、集計を行った。回収率は36.7%であった。この一次調査結果より本邦における2007年1年間の慢性膵炎受療患者数は推定47,100人(95%信頼区間40,200~54,000人)、人口10万人当たりの有病患者率は推定36.9人であった。男女比は2.8:1であった。2007年1年間の慢性膵炎新規発症患者数は人口10万人あたり推定11.9人であった。

F. 参考文献

1. 大槻 眞, 田代充生, 西森 功, 伊藤鉄英, 須賀俊博, 宮川宏之, 下瀬川徹, 松元 淳, 神澤輝実, 津久見弘, 吉田 仁, 真口宏介, 岡崎和一, 池田靖洋, 成瀬 達, 大久保賢治, 丸山勝

準2001³⁾であることなど共通しており、前回調査結果は比較対照として適当と考えられる。推定新規発症患者数が前回と比較し人口10万人あたり14.4人から11.9人へ減少している(図4)ことは、今後さらに慢性膵炎患者数の増加速度に歯止めがかかる可能性を示唆している。前回の二次調査結果ではアルコール性慢性膵炎の割合は67.7%と、60%前後であったそれまでの調

也，中村雄二，税所宏光，山口武人．慢性膵炎の疫学調査．厚生労働省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16年度総括・分担研究報告書 2005; 146-150

2. 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
3. 日本膵臓学会．日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001．膵臓 2001; 16: 560-561

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

慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検証 —早期慢性膵炎アンケート調査結果より—

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

廣田衛久，正宗 淳（東北大学消化器内科）

片岡慶正（大津市民病院，京都府立医科大学大学院消化器病態学）

神澤輝実（東京都立駒込病院内科），宮川宏之（札幌厚生病院第二消化器科）

大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学），伊藤鉄英（九州大学病院肝胆道内科）

成瀬 達（みよし市民病院），佐田尚宏（自治医科大学鏡視下手術部消化器・一般外科）

竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門），須田耕一（東京西徳洲会病院病理科，順天堂大学）

羽鳥 隆（東京女子医科大学消化器外科），白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科）

【研究要旨】

本研究班，日本膵臓学会および日本消化器病学会の共同で慢性膵炎臨床診断基準の改訂を行った。改訂診断基準の特徴として，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，現行では施行できない膵外分泌試験による診断項目を削除し，画像所見を中心とした診断体系としたこと，大量飲酒による膵障害の可能性を診断項目に採用したことなどがあげられるが，特に早期慢性膵炎の疾患概念を取り入れたことが大きな特徴である。早期慢性膵炎患者の実態把握を目的としたアンケート調査により，旧診断基準による慢性膵炎患者の約5%が，改訂基準で早期慢性膵炎の診断を満たすことが明らかとなった。早期慢性膵炎と診断された患者の75.5%は旧基準では疑診患者であった。早期慢性膵炎患者の男女比は3.3:1と男性が多く，年齢分布は40~50歳代が最も多く確診例，準確診例の年齢分布より若かった。また，早期慢性膵炎患者の56.6%は常習飲酒者であり，胆道結石は84.9%で認めなかった。腹部症状は60.4%の患者が間欠痛であり，病悩期間は1年未満が最も多く22.6%であった。診断を確定させたモダリティはEUS(Endoscopic ultrasonography)単独が75.5%と多かった。経過観察後に確診，準確診へと進行した症例は1.9%であったが，75.5%の症例は転帰不明であった。以上より，改訂基準により診断される早期慢性膵炎患者は男性が多く，年齢は確診例や準確診例より若年，常習飲酒者が多く，間欠的な腹痛を繰り返し，病悩期間が1年未満という臨床的特徴がある。転帰は不明であるが，確診例，準確診例に進行した症例を認めた。診断にはEUSが有用であった。

A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆的な転帰を迎える難治性疾患である。2006年の大槻班による追跡調査¹⁾では，患者平均寿命は国民一般より短く予後が悪いことが明らかにされている。これまでの臨床診断基準²⁾は診断特異性を重視していたため，病期が進行した症例が確診および準確診として診断されていた。このように進行した病期の慢性膵炎患者に対する治療は，内外分泌補充と腹痛などの症状緩和が主となり，対症的な治療とならざるを得なかった。慢性膵炎の予後を改善

するためには，疾患がそれほど進行する前に診断し介入的な治療を行う診療体系の確立が望まれる。それを可能とするために難治性膵疾患研究班ではこれまで継続的に早期慢性膵炎の病態，診断法を検討してきた^{3~6)}。今回の慢性膵炎臨床診断基準改訂(表1-4)により，早期慢性膵炎の疾患概念がはじめて診断に導入された。改訂基準により早期慢性膵炎と診断される症例がどの位の頻度で存在し，その臨床像はどのようなものなのか，症例を集積して診断の妥当性を検証する目的でアンケート調査を行った。

表 1 慢性膵炎の定義と分類

定義：

膵臓の内部に不規則な線維化，細胞浸潤，実質の脱落，肉芽組織などの慢性変化が生じ，進行すると膵外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。膵内部の病理組織学的変化は，基本的には膵臓全体に存在するが，病変の程度は不均一で，分布や進行性も様々である。これらの変化は，持続的な炎症やその遺残により生じ，多くは非可逆性である。

慢性膵炎では，腹痛や腹部圧痛などの臨床症状，膵内・外分泌機能不全による臨床症候を伴うものが典型的である。臨床観察期間内では，無痛性あるいは無症候性の症例も存在し，このような例では，臨床診断基準をより厳密に適用すべきである。慢性膵炎を，成因によってアルコール性と非アルコール性に分類する。自己免疫性膵炎と閉塞性膵炎は，治療により病態や病理所見が改善する事があり，可逆性である点より，現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。

分類：

- アルコール性慢性膵炎
- 非アルコール性慢性膵炎(特発性，遺伝性，家族性など)

注 1. 自己免疫性膵炎および閉塞性膵炎は，現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。

表 2 慢性膵炎臨床診断基準

慢性膵炎の診断項目

- | | |
|-------------|----------------------------|
| ①特徴的な画像所見 | ④血中または尿中膵酵素値の異常 |
| ②特徴的な組織所見 | ⑤膵外分泌障害 |
| ③反復する上腹部痛発作 | ⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴 |

慢性膵炎確定：a, b のいずれかが認められる。

- a. ①または②の確定所見.
- b. ①または②の確定診断所見と，③④⑤のうち2項目以上.

慢性膵炎準確定：

- ①または②の準確定所見が認められる。

早期慢性膵炎：

- ③～⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注 2. ①，②のいずれも認めず，③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち，他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。

注 3. ③または④の1項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち，他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり注意深い経過観察が必要である。

付記. 早期慢性膵炎の実態については，長期予後を追跡する必要がある。

B. 研究方法

早期慢性膵炎アンケート調査票(添付資料)は本研究班班員の施設から当科も含め16施設を抽出し，2009年10月に郵送にて送付した。アンケート調査票の調査項目は2部構成であり，調査項目1では新旧それぞれの診断基準により診断された慢性膵炎患者数を答えてもらい，調査項目2では早期慢性膵炎患者の臨床背景を答えてもらう形式とした。

(倫理面への配慮)

本研究は2009年9月18日付けで東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認(承認番号2009-210)された。本調査は既存の資料を用いた観察研究であり，個人を特定する情報には一切連結しない。設問に該当する患者数のみを答えてもらう形式である。

C. 研究結果

2010年1月14日までにアンケート調査票を送付した16施設のうち11施設から有効な回答が得られた。調査項目1に対する有効回答は10施設，報告された慢性膵炎患者数は計814症例であった。旧診断基準では確定75.9%，準確定9.4%，疑診14.6%であったのに対し，新基準による診断では確定72.1%，準確定11.3%，疑診8.1%，早期5.3%，除外3.2%となった(図1)。

調査項目2に対する有効な回答は11施設から得られ，早期慢性膵炎患者は53名報告された。報告された早期慢性膵炎患者の旧診断基準での診断は，確定7.5%，準確定11.3%，疑診75.5%，その他5.7%であった(図2)。性別は男性40名，女性12名，性別不明1名。男女比は3.3:1であった。年齢分布は40から50代が

表 3

慢性膵炎の診断項目

①特徴的な画像所見

確診所見：以下のいずれかが認められる。

- a. 膵管内の結石。
- b. 膵全体に分布する複数ないしび慢性的石灰化。
- c. ERCP 像で、膵全体に見られる主膵管の不整な拡張と不均等に分布する不均一*1かつ不規則*2な分枝膵管の拡張。
- d. ERCP 像で、主膵管が膵石、蛋白栓などで閉塞または狭窄している時は、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張。

準確診所見：以下のいずれかが認められる。

- a. MRCP において、主膵管の不整な拡張と共に膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不規則な拡張。
- b. ERCP 像において、膵全体に分布するび慢性的分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不整な拡張、蛋白栓のいずれか。
- c. CT において、主膵管の不規則なび慢性的拡張と共に膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形。
- d. US(EUS)において膵内の結石または蛋白栓と思われる高エコーまたは膵管の不整な拡張を伴う辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形。

②特徴的な組織所見

確診所見：膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。

準確診所見：膵実質が脱落し、線維化が小葉間または小葉間・小葉内に観察される。

④血中または尿中膵酵素値の異常

以下のいずれかが認められる。

- a. 血中膵酵素*3が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正常下限未満に低下。
- b. 尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇。

⑤膵外分泌障害

BT-PABA 試験で明らかな低下*4を複数回認める。

表 4

早期慢性膵炎の画像所見

a, b のいずれかが認められる。

a. 以下に示す EUS 所見 7 項目のうち、(1)～(4)のいずれかを含む 2 項目以上が認められる。

- | | |
|---|--------------------------------------|
| (1) 蜂巢状分葉エコー(Lobularity, honeycombing type) | (5) 嚢胞(Cysts) |
| (2) 不連続な分葉エコー(Nonhoneycombing lobularity) | (6) 分枝膵管拡張(Dilated side branches) |
| (3) 点状高エコー(Hyperechoic foci; non-shadowing) | (7) 膵管辺縁高エコー(Hyperechoic MPD margin) |
| (4) 索状高エコー(Stranding) | |

b. ERCP 像で、3 本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。

解説 1. US または CT によって描出される①膵嚢胞、②膵腫瘍ないし腫大、および、③膵管拡張(内腔が 2 mm を超え、不整拡張以外)は膵病変の検出指標として重要である。しかし、慢性膵炎の診断指標としては特異性が劣る。従って、①②③の所見を認めた場合には画像検査を中心とした各種検査により確定診断に努める。

解説 2. *1 “不均一”とは、部位により所見の程度に差があることをいう。

*2 “不規則”とは、膵管径や膵管壁の平滑な連続性が失われていることをいう。

*3 “血中膵酵素”の測定には、膵アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ 1 など膵特異性の高いものを用いる。

*4 “BT-PABA 試験(PFD 試験)における尿中 PABA 排泄率の低下とは、6 時間排泄率 70% 以下をいう。

解説 3. MRCP については、

1) 磁場強度 1.0 テスラ(T)以上、傾斜磁場強度 15 mT/m 以上、シングルショット高速 SE 法で撮像する。

2) 上記条件を満足できないときは、背景信号を経口陰性造影剤の服用で抑制し、膵管の描出のため呼吸同期撮像を行う。

ピークであり(図 3)、本研究班で 2007 年 1 年間の慢性膵炎患者を対象として行った全国調査の中間報告から算出した、確診及び準確診患者の年齢分布と比較(図 3)すると、早期慢性膵炎患者の年齢分布が確診、準確診例より若年である

ことが推定された。早期慢性膵炎の飲酒歴であるが、大量飲酒歴(純エタノール 80 g/日以上)のある患者は全体の 34.0%、大量飲酒ではないが毎日飲酒する患者も含めると、常習飲酒者は 56.6%と過半数を占めた。飲酒歴の無い患者は

22.6%であった(図4)．胆道結石を有する患者は、治療後も含めても13.2%であり、胆道結石を有さない患者が84.9%と大多数であった(図5)．早期慢性膵炎患者の腹部症状であるが、現在は症状が無い患者まで含めると60.4%の患者が間欠痛を訴えたのに対し、持続痛は少なかった．腹痛の既往の無い患者は15.1%であった(図6)．病悩期間は不明が37.7%と最も多かったが、判明した中では1年未満の最も多く22.6%であった(図7)．早期慢性膵炎の診断を確定させたモダリティーは、EUS単独が75.5%、ERCP単独が11.3%、両方が13.2%であった

(図8)．早期慢性膵炎の転帰は75.5%が不明であったが、今回の調査で1例(1.9%)が確診、準確診への病期の進行を認めた．

D. 考察

早期慢性膵炎の概念は今回の改訂ではじめて診断基準の中に取り入れられた(表2, 4)．これまで、単施設での症例検討にて一定の頻度で早

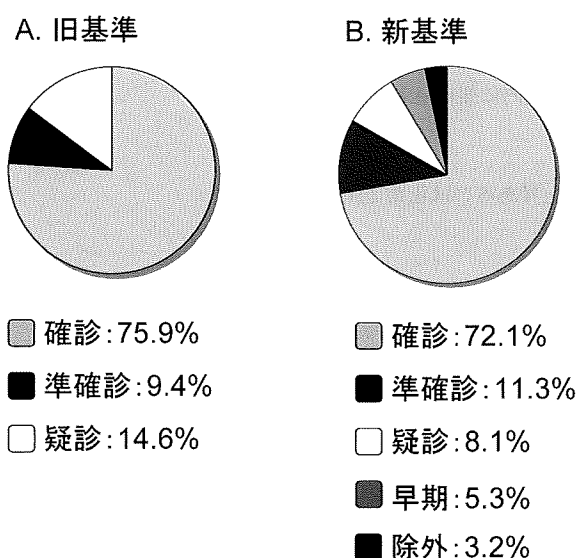


図1 慢性膵炎患者診断の変化

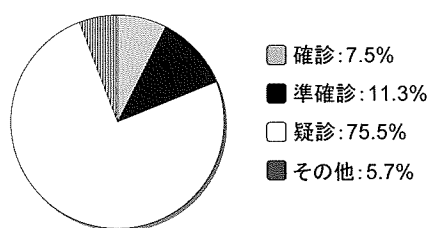


図2 早期慢性膵炎患者の旧基準での診断

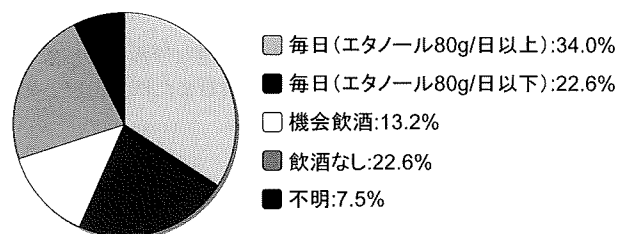


図4 早期慢性膵炎患者の飲酒歴

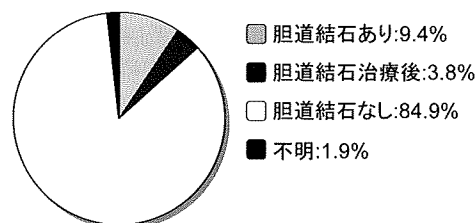


図5 早期慢性膵炎患者の胆道結石の有無

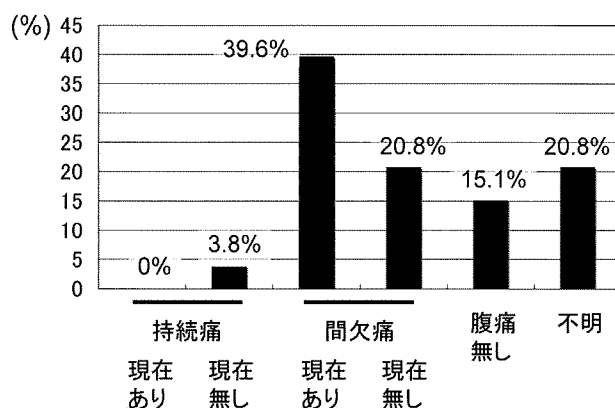


図6 早期慢性膵炎患者の腹部症状

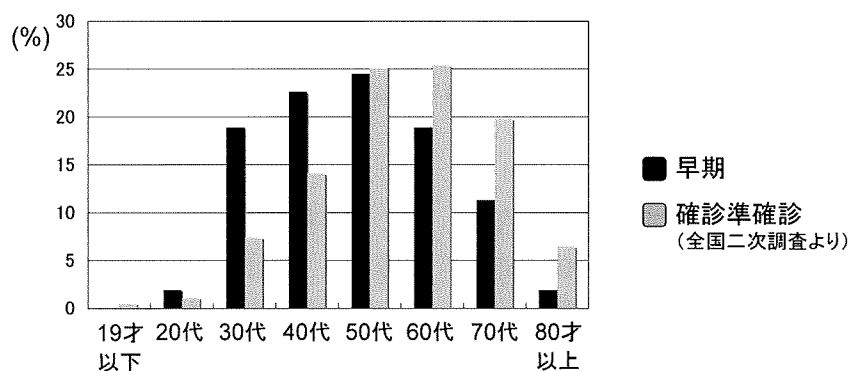


図3 年齢分布の比較

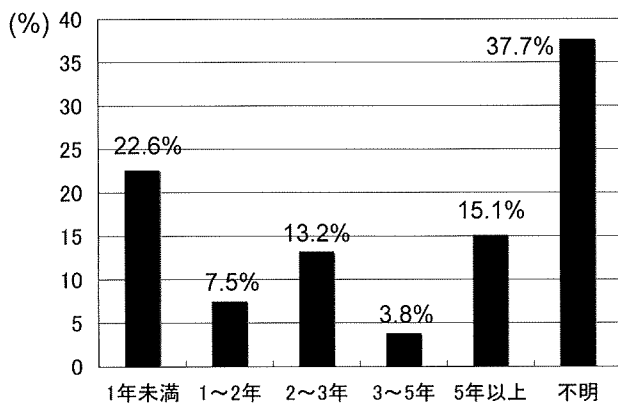


図7 早期慢性膵炎患者の病悩期間

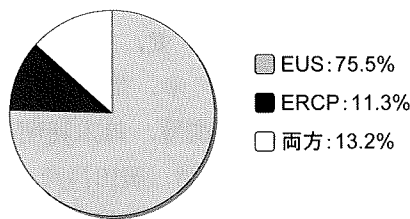


図8 診断を確定させたモダリティ

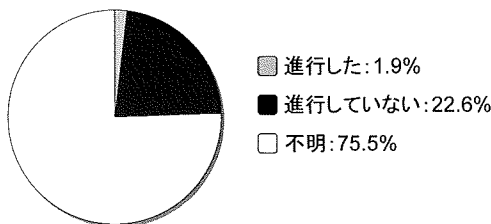


図9 確診，準確診への進行の有無

期慢性膵炎と診断される症例が存在する事は確かめられていた⁷⁾が，その臨床像は明らかになっていなかった．本研究班では早期慢性膵炎患者および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査⁸⁾も進行中であるが，それに先立ち診断の妥当性を検証する目的で早期慢性膵炎患者の臨床像を調査するアンケートを行った．

アンケート調査によると早期慢性膵炎は，慢性膵炎患者全体の約5%に認められた．新旧診断基準による診断を比較すると確診例，準確診例の比率は大きな変化が無かったが，疑診例が新基準では大きく減少した．早期慢性膵炎患者は旧基準では75%以上が疑診例と診断されていたことから，旧基準で疑診と診断されていた症例の中に早期慢性膵炎の診断基準に合致する症例が主に存在することが示唆された．

早期慢性膵炎患者の臨床背景であるが，性差は慢性膵炎全体と同様に約3:1の比率で男性

が多い．年齢分布は，慢性膵炎確診，準確診例のピークが50-60歳代であるのに対し，早期慢性膵炎患者は40-50歳代であり10歳程度若いことが明らかとなった．早期慢性膵炎患者におけるアルコール常用飲酒者は過半数(56.6%)であり，この結果は本研究班で行っている2007年1年間に医療機関を受療した慢性膵炎患者を対象とした全国調査研究の結果(中間結果)で，アルコールが成因と思われた慢性膵炎患者の比率が全体の62.2%であったことと類似していた．また，早期慢性膵炎症例に飲酒なしが22.6%含まれたことから，本診断基準は非アルコール性慢性膵炎の早期症例も診断可能と推定される．腹部症状は持続痛の頻度は非常に低いが，一方間欠痛の頻度が高く，現在も続いている間欠痛を訴える患者は39.6%であった．大槻班におけるアルコール性慢性膵炎の臨床症状の検討によると，アルコール性慢性膵炎患者のうち食後腹痛や飲酒後腹痛が時々ある症例が20~30%程度，心窩部不快感が時々ある症例が40%程度であり⁹⁾，アルコール性慢性膵炎の臨床症状と，早期慢性膵炎患者の臨床症状は類似している．また，慢性膵炎の早期像を検討した報告によると，再発性急性膵炎症例の一部が慢性膵炎に進行することが示され³⁾，早期慢性膵炎の臨床像の1つとしてある長さの無症状期間を間にはさんで急性膵炎を繰り返すことが想定される．腹痛の既往があるが現在症状の無い症例が約25%であったが，このような症例は今後腹痛を再燃することにより病期が進行する懸念がある．一方，腹痛の既往が無い症例を15.1%に認めたが，これまでの報告にあるように慢性膵炎症例の一部は腹部症状無く病期が進行し，初発症状出現時には既に膵石灰化や糖尿病を認める例がある³⁾．つまり早期慢性膵炎の一部に腹痛の無い症例が存在することは臨床像として矛盾しない結果である．病悩期間は1年未満が最も多く，早期の病態であることを裏付ける結果であった．診断はEUSにより約90%が診断可能であり，改訂診断基準におけるEUS検査の重要性が強調される結果となった．

今回のアンケート調査では，75%以上の早期慢性膵炎患者の転帰が不明であり，早期慢性

膵炎症例の予後は明らかとはならなかった。現在進行中の前向き調査への症例の集積と詳細な解析結果が待たれる。

E. 結論

早期慢性膵炎のアンケート調査を行い、早期慢性膵炎53症例の臨床像の一端が明らかとなった。早期慢性膵炎の臨床像の特徴は、男性が多く、年齢は40-50代が多く慢性膵炎確診、準確診例より年齢分布が10歳程度若い。常習飲酒者が約6割、間欠的な腹痛があり、病悩期間は1年未満が多い。旧診断基準では疑診例とされていた症例が多く、EUSにて特徴的な所見が得られて早期慢性膵炎と診断された。早期慢性膵炎は旧基準で診断した慢性膵炎症例の中に約5%存在する。

F. 参考文献

1. 大槻 眞, 藤野善久. 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討. 厚生労働省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17~19年度総合研究報告書 2008; 153-157
2. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001. 膵臓 2001; 16: 560-561
3. 小泉 勝, 大槻 眞, 入澤篤志, 石幡良一, 乾和郎, 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, 廣田昌彦. 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16年度総括・分担研究報告書 2005; 119-123
4. 小泉 勝, 大槻 眞, 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, 大坪公士郎, 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. 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16年度総括・分担研究報告書 2005;

124-129

5. 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—. 厚生労働省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17~19年度総合研究報告書 2008; 95-102
6. 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, 廣田昌彦. 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17~19年度総合研究報告書 2008; 103-112
7. 下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗 淳, 片岡慶正, 神澤輝実, 宮川宏之, 大原弘隆, 伊藤鉄英, 成瀬達, 佐田尚宏, 竹山宜典, 須田耕一, 羽鳥隆, 白鳥敬子. 慢性膵炎臨床診断基準改訂と妥当性の検討. 厚生労働省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20年度総括・分担研究報告書 2009; 114-120
8. 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 下瀬川徹. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査. 厚生労働省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20年度総括・分担研究報告書 2009; 121-126
9. 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. アルコール性膵障害の初期像, アルコール性膵症(Alcoholic Pancreatopathy)—大酒家で腹部不定愁訴を有する症例が慢性膵炎へ進展するか—. 厚生労働省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17~19年度総合研究報告書 2008; 113-121

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

- 1) 下瀬川徹，片岡慶正，神澤輝実，宮川宏之，大原弘隆，伊藤鉄英，廣田衛久，成瀬 達，佐田尚宏，竹山宜典，須田耕一，羽鳥 隆，白鳥敬子. 第40回日本膵臓学会 特別企画 慢性膵炎臨床診断基準改訂

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（大津市民病院， 京都府立医科大学大学院）
伊藤鉄英（九州大学病院肝膵胆道内科）， 竹山宜典（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）

【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，慢性膵炎の患者背景因子として *SPINK1* 遺伝子，*PRSS2* 遺伝子，*CTRC* 遺伝子の異常を検討した。*SPINK1* 遺伝子は遺伝性膵炎の家系で認められたほか，家族性膵炎の6家系(40%)に p.N34S 変異が，2家系(13%)に IVS3+2T>C 変異が同定された。*SPINK1* 遺伝子は家族性膵炎の主要な遺伝的背景因子であると考えられる。また p.N34S 変異と IVS3+2T>C 変異は特発性慢性膵炎のそれぞれ8例(11%)と9例(12%)に認められた。本邦では IVS3+2T>C 変異の頻度が高く特徴的な変異と考えられた。本邦健常者における *PRSS2* 遺伝子の p.G191R 多型頻度は Witt らにより報告された白色人種における頻度に比べ高頻度であり，かつ本邦においても慢性膵炎に対し保護的に働いていることが示された。*CTRC* 遺伝子については，新規のミスセンス置換 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，p.R254W と p.K247 R254del などの主要な遺伝子変異は同定されなかった。本邦において *CTRC* 遺伝子変異は稀であり，主要な背景因子ではない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。膵分泌性トリプシンインヒビター(*SPINK1*)遺伝子変異は特発性慢性膵炎や熱帯性膵炎との関連が明らかにされている¹⁾。アミノニックトリプシノーゲン(*PRSS2*)遺伝子の p.G191R 多型は慢性膵炎に対して保護的に作用することが報告されている²⁾，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³⁾。今回，これらの遺伝子異常と本邦の慢性膵炎との関連について検討した。

B. 研究方法

1. *SPINK1* の遺伝子解析

当院とその関連施設で1996年4月から2009年12月までに慢性膵炎の確定・準確定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243例，健常対照群527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。末梢血白血球より genomic DNA を抽出し，*SPINK1* 遺伝子の promoter 領域と，exon 3 領域を nested PCR で増幅した。p.N34S 変異と [-215G>A; IVS3+2T>C] 変異について制限酵素 TspR1 と Bgl1 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 によって確認した。統計解析は Fisher's probability test により5%水準で有意差検定を行った。

2. *PRSS2* の遺伝子解析

慢性膵炎患者241例，健常対照群378例を対象とした。*PRSS2* 遺伝子の exon 4 領域を

nested PCR で増幅した. 制限酵素 *Hpy188* III 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.

3. CTRC の遺伝子解析

慢性膵炎の確診・準確診と診断された患者 259 例, 健常対照群 95 例を対象とした. CTRC 遺伝子の 8 つの全 exon 領域を PCR で増幅し, 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. SPINK1 遺伝子解析

解析を行なった慢性膵炎患者中, 遺伝性膵炎の 1 例(9.1%), 家族性の 6 例(40.0%), 特発性の 8 例(10.7%), 自己免疫性の 1 例(4.1%) に p.N34S 変異を認め, 健常者では 527 例中 2 例(0.37%) のみに認めた [表 1]. p.N34S 変異は家族性膵炎と特発性膵炎で有意に高頻度であった. 一方, IVS3+2T>C 変異は遺伝性膵炎の 1 例(9.1%), 家族性の 2 例(13.3%), 特発性の 9 例(12.0%), アルコール性慢性膵炎の 4 例(3.4%) に認め, 健常者では検出されなかった [表 2]. IVS3+2T>C 変異は遺伝性膵炎,

表 1 慢性膵炎患者における SPINK1 遺伝子 p. N34S 変異の頻度

病 因	p. N34S 変異		
	変異陽性者(hm)	頻 度	p 値
アルコール性 n=117	0(0)	0%	—
非アルコール性			
遺伝性 n=11	1(0)	9.1%	0.06
家族性 n=15	6(1)	40.0%	<0.001
特発性 n=75	8(2)	10.7%	<0.001
自己免疫性 n=25	1(0)	4.0%	0.13
健常者 n=527	2(0)	0.37%	—

hm: homozygous

家族性膵炎, 特発性膵炎とアルコール性膵炎で有意に高頻度であった. なお特発性膵炎の 3 例は p.N34S 変異と IVS3+2T>C 変異のコンパウンドヘテロ接合体であった. また p.N34S 変異あるいは IVS3+2T>C 変異を認めた遺伝性膵炎の症例はいずれもカチオニックトリプシノーゲン(PRSS1)遺伝子の p.R122H 変異を有する症例であった.

2. PRSS2 遺伝子解析

健常対照群 378 例中 25 例(6.6%) に p.G191R 多型を認め, うち 2 例がホモ接合体であった. 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)²⁾. 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 3]. なお患者群においてはホモ接合体の 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

表 2 慢性膵炎患者における SPINK1 遺伝子 IVS3+2T>C 変異の頻度

病 因	IVS3+2T>C 変異		
	変異陽性者(hm)	頻 度	p 値
アルコール性 n=117	4(1)	3.4%	0.001
非アルコール性			
遺伝性 n=11	1(0)	9.1%	0.02
家族性 n=15	2(0)	13.3%	<0.001
特発性 n=75	9(3)	12.0%	<0.001
自己免疫性 n=25	0(0)	0%	—
健常者 n=527	0(0)	0%	—

hm: homozygous

表 3 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%	>0.999
膵管癒合異常 n=2	0(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

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。

3. *CTRC* 遺伝子解析

慢性膵炎患者259例を対象に8つの全エクソンを解析した。その結果、既知の多型である p.G60G を1例(0.4%)に、p.D95D を19例(11.8%)に認めた。また新規に同定されたミスセンス置換 p.R29Q をアルコール性慢性膵炎1例(0.4%)に認めた [表4]。しかし主要な変異と考えられている p.R254W と p.K247R254del 変異や p.A73T 変異は同定されなかった。現在健常者について解析中である。また intron 領域には9つのタイプの多型を同定した。Intron 6 領域の多型が膵炎と関連したとする報

告もあるが、今回の検討では両群間に有意差を認めなかった [表5]。

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。慢性膵炎は多遺伝子疾患であり、罹患患者はしばしばくつかの疾患関連遺伝子を有している。今回、慢性膵炎の患者背景因子として *SPINK1*, *PRSS2*, *CTRC* の遺伝子異常を検討した。

稀な膵炎である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(*PRSS1*)遺

表4 本邦の慢性膵炎患者における *CTRC* 遺伝子異常

Exon	variation	慢性膵炎患者	健常者	p 値
2	p.R29Q	1/259(0.4%)	0/94(0%)	>0.99
2	p.D35H	0/259(0%)	0/94(0%)	>0.99
2	p.D35N	0/259(0%)	0/94(0%)	>0.99
2	p.R37Q	0/259(0%)	0/94(0%)	>0.99
3	p.Q48R	0/259(0%)	0/94(0%)	>0.99
4	p.G103VfsX31	0/170(0%)	0/79(0%)	>0.99
6	p.K172E	0/216(0%)	解析中	
7	p.G217S	0/227(0%)	0/95(0%)	>0.99
7	p.G218S	0/227(0%)	0/95(0%)	>0.99
7	p.L220R	0/227(0%)	0/95(0%)	>0.99
7	p.E225A	0/227(0%)	0/95(0%)	>0.99
7	p.V235I	0/227(0%)	0/95(0%)	>0.99
7	p.R254W	0/227(0%)	0/95(0%)	>0.99
7	p.K247_R254del	0/227(0%)	0/95(0%)	>0.99

表5 本邦の慢性膵炎患者における *CTRC* 遺伝子異常

Region	variation	慢性膵炎患者	健常者	p 値
Promoter	c.-59C>T	0/227(0%)	解析中	
Intron 1	c.40+24G>A	0/227(0%)	解析中	
Intron 1	c.40+66G>A	0/227(0%)	解析中	
Intron 2	c.133-19C>G	0/259(0%)	0/94(0%)	>0.99
Intron 4	c.356+71G>A	118/170(69.4%)	50/94(63.3%)	0.384
Intron 4	c.357-69G>A	1/154(0.6%)	0/80(0%)	>0.99
Intron 5	c.493+49G>C	11/154(7.1%)	10/80(12.5%)	0.227
Intron 5	c.493+51C>A	18/154(11.7%)	17/80(21.3%)	0.056
Intron 5	c.493+52G>A	1/154(0.6%)	0/80(0%)	>0.99
Intron 5	c.494-10C>T	0/216(0%)	解析中	
Intron 6	c.640-74C>G	7/227(3.1%)	2/95(2.1%)	>0.99
Intron 6	c.640-41G>T	2/227(0.9%)	0/95(0%)	>0.99
Intron 6	c.640-35G>T	108/227(47.6%)	48/95(50.5%)	
Intron 6	c.640-12G>A	2/227(0.9%)	0/95(0%)	>0.99
3'-FR	c.807+83T>C	0/145(0%)	解析中	
3'-FR	c.807+86A>G	0/145(0%)	解析中	

伝子が同定されており、本邦でも遺伝性膵炎患者の大半に p.R122H 変異や p.N29I 変異が認められている。一方、*SPINK1* 遺伝子は遺伝性膵炎の家系で認められたほか、家族性膵炎の 6 家系(40%)に p.N34S 変異が、2 家系(13%)に IVS3+2T>C 変異が同定された。*SPINK1* 遺伝子は家族性膵炎の主要な遺伝的背景因子であると考えられる。また p.N34S 変異と IVS3+2T>C 変異は特発性慢性膵炎のそれぞれ 8 例(11%)と 9 例(12%)に認められ、一部の特発性膵炎にも関与していた。本邦では IVS3+2T>C 変異が欧米に比べ高頻度に認められた。近年、中国や韓国においても IVS3+2T>C 変異の頻度が高いことが報告され^{4,5)}、本変異は黄色人種に特徴的な変異といえる。

PRSS2 遺伝子の p.G191R 多型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。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²⁾。今回我々は慢性膵炎患者 241 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(3.4%)に比べ高頻度であり、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。

CTRC 遺伝子異常は 2007 年 Rosendahl らにより報告された³⁾。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。これらの変異では *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る。今回、慢性膵炎 259 例の解析の結果、新規のミスセンス置換 p.R29Q をアルコール性慢性膵炎患

者の 1 例のみに認め、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。現在、健常者を対象に解析中である。既に報告されたミスセンス置換の中には、p.Q48R や p.G217S など *CTRC* の著しい機能低下を生じるものから、p.R37Q や p.V235I など機能がほぼ正常なものまであり、今回同定された遺伝子異常が膵炎と関連するかどうかは機能解析の結果を待たなければならない。また Intron 6 領域の多型が膵炎と関連したとする報告もあるが、今回の検討では両群間に有意差を認めなかった。本邦において *CTRC* 遺伝子変異は稀であり、慢性膵炎の主要な背景因子ではない可能性が考えられた。

E. 結論

SPINK1 遺伝子変異は本邦の家族性膵炎や特発性膵炎の遺伝的背景を形成しており、IVS3+2T>C 変異は本邦を含む黄色人種に特徴的な変異である。*PRSS2* 遺伝子の p.G191R 多型は、本邦において慢性膵炎に対し保護的に働くことを明らかにした。*CTRC* 遺伝子解析では、新規のミスセンス置換 p.R29Q を同定した。しかし他の既知の変異は同定されておらず、本邦において *CTRC* 遺伝子変異は稀であり、主要な背景因子ではない可能性が考えられた。

F. 参考文献

1. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2000; 25: 213-216.
2. 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.
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. Chang YT, Wei SC, L PC, Tien YW, Jan IS, Su YN, et al. Association and differential role of PRSS1 and SPINK1 mutation in early-onset and late-onset idiopathic chronic pancreatitis in Chinese subjects. Gut; 2009; 58: 885.
5. Oh HC, Kim MH, Choi KS, Moon SH, Park do H, Lee SS, et al. Analysis of PRSS1 and SPINK1 mutations in Korean patients with idiopathic and familial pancreatitis. Pancreas; 2009; 38: 180–183.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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; 2009; 58: 820–824.

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 —平成20年度中間報告—

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学病院肝膵胆道内科 准教授

共同研究者

五十嵐久人（九州大学大病院肝膵胆道内科），下瀬川徹（東北大学大学院 消化器病態学）

【研究要旨】

慢性膵炎は進行性の難治性慢性疾患であり，根本的治療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．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，可逆的に正常に戻る事が報告されている．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．また，早期の慢性膵炎症例に治療を行うことで膵炎進展を抑えられ，可逆的に正常に戻るのかも明らかではない．本研究では，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，前向き予後調査を進行中である．平成21年12月末まで，早期慢性膵炎16例，慢性膵炎疑診7例の計23症例がすでに登録および登録予定である．方法は半年おきに臨床所見，画像所見，治療経過を2年間にわたり前向き調査を施行する．本臨床試験にて，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される，②早期慢性膵炎患者の治療方針が決定できる，③慢性膵炎の疑診例の患者さんに対する治療方針が決定できる．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」¹⁾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」²⁾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2009」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2009」（表1）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について半年おきに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，便秘，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

表 1 慢性膵炎臨床診断改訂基準

(慢性膵炎の診断項目)	
①特徴的な画像所見	④血中または尿中膵酵素値の異常
②特徴的な組織所見	⑤膵外分泌障害
③反復する上腹部痛発作	⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴
<ul style="list-style-type: none"> 慢性膵炎確定：a, bのいずれかが認められる。 <ul style="list-style-type: none"> a. ①または②の確定所見。 b. ①または②の確定所見と、③④⑤のうち2項目以上。 慢性膵炎準確定： <ul style="list-style-type: none"> ①または②の確定所見が認められる。 早期慢性膵炎： <ul style="list-style-type: none"> ③～⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。 	
注2. ①, ②のいずれも認めず, ③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち, 他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。	
注3. ③または④の1項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち, 他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり注意深い経過観察が必要である	
付記. 早期慢性膵炎の実態については, 長期予後を追跡する必要がある。	

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。症例の登録可能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(慢性膵炎疑診例を含む)100名とした。

早期慢性膵炎の疫学調査の解析は、厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル³⁾を用いて行う。

(倫理面への配慮)

本研究は主任研究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日文科科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い施行した。

C. 研究結果

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(表1)の確定および準確定にはあてはまらないが、③反復する上腹部痛発作、④血中/尿中膵酵素値の異常、⑤膵外分泌機能障害、⑥1日80g以上の持続する飲酒歴、のいずれか2項目以上を有し、かつ下記に示す早期慢性膵炎の画像所見(表2)を有する症例である。また、③または④の1項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり、注意深

い経過観察が必要である。

早期慢性膵炎の2症例を呈示する。症例1では③と④の2項目を満たし、ERP像にて5本の分枝膵管の不規則な拡張(図1A)、EUSでは点状高エコー(Hyperechoic foci; non-shadowing)および索状高エコー(Stranding)を(図1B)、症例2では③と④の2項目を満たし、ERP像にて6本の分枝膵管の不規則な拡張(図1C)、EUSでは索状高エコーおよび蜂巣状葉エコー(Lobularity, honeycombing type)を認め(図1D)、早期慢性膵炎の画像所見を示していた。

2. 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(表1)の確定および準確定にはあてはまらないが、③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。

3. 登録状況

平成21年12月末までの調査で、早期慢性膵炎16例、慢性膵炎疑診7例の計23症例がすでに登録および登録予定である。

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⁴⁾。根本的治療法はなく非可

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

便通

<input type="checkbox"/> 硬便	<input type="checkbox"/> 普通便	<input type="checkbox"/> 硬便	<input type="checkbox"/> 普通便	<input type="checkbox"/> 硬便	<input type="checkbox"/> 普通便	<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"/> 軟便	<input type="checkbox"/> 下痢便	<input type="checkbox"/> 軟便	<input type="checkbox"/> 下痢便	<input type="checkbox"/> 軟便	<input type="checkbox"/> 下痢便
<input type="checkbox"/> 不明		<input type="checkbox"/> 不明		<input type="checkbox"/> 不明		<input type="checkbox"/> 不明	

血清アミラーゼ

<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)
<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)
<input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 低値 (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"/> 高値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)
<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)
<input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 低値 (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"/> 高値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)
<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)
<input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 低値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 低値 (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"/> 高値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 高値 (IU/L)
<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)	<input type="checkbox"/> 正常 (IU/L)

PFD試験

<input type="checkbox"/> 正常 (%)	<input type="checkbox"/> 正常 (%)	<input type="checkbox"/> 正常 (%)	<input type="checkbox"/> 正常 (%)
<input type="checkbox"/> 低値 (%)	<input type="checkbox"/> 低値 (%)	<input type="checkbox"/> 低値 (%)	<input type="checkbox"/> 低値 (%)

HbA1c

<input type="checkbox"/> 高値 (%)	<input type="checkbox"/> 高値 (%)	<input type="checkbox"/> 高値 (%)	<input type="checkbox"/> 高値 (%)
<input type="checkbox"/> 正常 (%)	<input type="checkbox"/> 正常 (%)	<input type="checkbox"/> 正常 (%)	<input type="checkbox"/> 正常 (%)

資料 1

【画像所見】

	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)
US所見	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 膝石・蛋白栓高エコー <input type="checkbox"/> 膝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"/> 主膝管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 膝石・蛋白栓高エコー <input type="checkbox"/> 膝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"/> 主膝管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 膝石・蛋白栓高エコー <input type="checkbox"/> 膝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"/> 主膝管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 膝石・蛋白栓高エコー <input type="checkbox"/> 膝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"/> 主膝管異常 <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"/> 主膝管内 <input type="checkbox"/> 実質び漫性 <input type="checkbox"/> 主膝管異常 <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"/> 主膝管内 <input type="checkbox"/> 実質び漫性 <input type="checkbox"/> 主膝管異常 <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"/> 主膝管内 <input type="checkbox"/> 実質び漫性 <input type="checkbox"/> 主膝管異常 <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"/> 主膝管内 <input type="checkbox"/> 実質び漫性 <input type="checkbox"/> 主膝管異常 <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"/> 主膝管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張 <input type="checkbox"/> 分枝膝管不整拡張 <input type="checkbox"/> 膝全体不均一 <input type="checkbox"/> 膝実質のT1WI低信号	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 主膝管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張 <input type="checkbox"/> 分枝膝管不整拡張 <input type="checkbox"/> 膝全体不均一 <input type="checkbox"/> 膝実質のT1WI低信号	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 主膝管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張 <input type="checkbox"/> 分枝膝管不整拡張 <input type="checkbox"/> 膝全体不均一 <input type="checkbox"/> 膝実質のT1WI低信号	<input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 主膝管異常 <input type="checkbox"/> 単純拡張 <input type="checkbox"/> 不整拡張 <input type="checkbox"/> 分枝膝管不整拡張 <input type="checkbox"/> 膝全体不均一 <input type="checkbox"/> 膝実質のT1WI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"/> 膝全体 <input type="checkbox"/> 不均等・不均一 <input type="checkbox"/> 主膝管所見 <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"/> 膝全体 <input type="checkbox"/> 不均等・不均一 <input type="checkbox"/> 主膝管所見 <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"/> 膝全体 <input type="checkbox"/> 不均等・不均一 <input type="checkbox"/> 主膝管所見 <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"/> 膝全体 <input type="checkbox"/> 不均等・不均一 <input type="checkbox"/> 主膝管所見 <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	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)
蛋白分解酵素 阻害薬	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし
	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり
	<input type="checkbox"/> 3錠/日 <input type="checkbox"/> 6錠/日	<input type="checkbox"/> 3錠/日 <input type="checkbox"/> 6錠/日	<input type="checkbox"/> 3錠/日 <input type="checkbox"/> 6錠/日	<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"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし
	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり
	<input type="checkbox"/> 通常量 <input type="checkbox"/> 大量	<input type="checkbox"/> 通常量 <input type="checkbox"/> 大量	<input type="checkbox"/> 通常量 <input type="checkbox"/> 大量	<input type="checkbox"/> 通常量 <input type="checkbox"/> 大量

制酸薬	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし	<input type="checkbox"/> 投与なし
	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり	<input type="checkbox"/> 投与あり	<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"/> なし	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> なし
	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり

飲酒状況	<input type="checkbox"/> 禁酒できた	<input type="checkbox"/> 禁酒できた	<input type="checkbox"/> 禁酒できた	<input type="checkbox"/> 禁酒できた
	<input type="checkbox"/> 節酒している	<input type="checkbox"/> 節酒している	<input type="checkbox"/> 節酒している	<input type="checkbox"/> 節酒している
	<input type="checkbox"/> 飲酒継続	<input type="checkbox"/> 飲酒継続	<input type="checkbox"/> 飲酒継続	<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"/> 異常なし	<input type="checkbox"/> 異常なし	<input type="checkbox"/> 異常なし
<input type="checkbox"/> 疑診例	<input type="checkbox"/> 疑診例	<input type="checkbox"/> 疑診例	<input type="checkbox"/> 疑診例
<input type="checkbox"/> 早期慢性膵炎	<input type="checkbox"/> 早期慢性膵炎	<input type="checkbox"/> 早期慢性膵炎	<input type="checkbox"/> 早期慢性膵炎
<input type="checkbox"/> 準確診例	<input type="checkbox"/> 準確診例	<input type="checkbox"/> 準確診例	<input type="checkbox"/> 準確診例
<input type="checkbox"/> 確診例	<input type="checkbox"/> 確診例	<input type="checkbox"/> 確診例	<input type="checkbox"/> 確診例

【転帰】

<input type="checkbox"/> 通院中	<input type="checkbox"/> 通院中	<input type="checkbox"/> 通院中	<input type="checkbox"/> 通院中
<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明
<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 死亡
死因	死因	死因	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

表 2 早期慢性膵炎の画像所見

a, b のいずれかが認められる。

a. 以下に示す EUS 所見 7 項目のうち, (1)~(4)のいずれかを含む 2 項目以上が認められる。

- | | |
|--|---------------------------------------|
| (1) 蜂巣状分葉エコー (Lobularity, honeycombing type) | (4) 索状高エコー (Stranding) |
| (2) 不連続な分葉エコー (Nonhoneycombing lobularity) | (5) 嚢胞 (Cysts) |
| (3) 点状高エコー (Hyperechoic foci; non-shadowing) | (6) 分枝膵管拡張 (Dilated side branches) |
| | (7) 膵管辺縁高エコー (Hyperechoic MPD margin) |

b. ERCP 像で 3 本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる

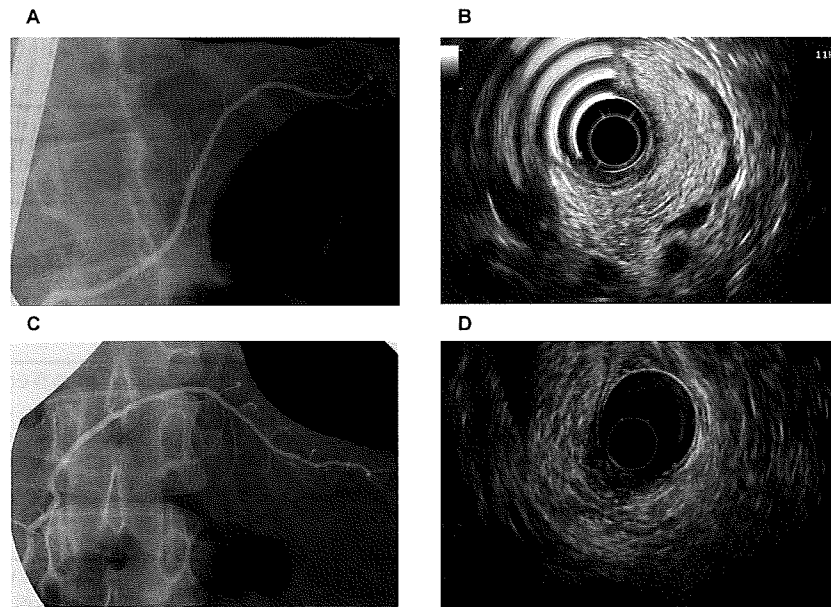


図 1 早期慢性膵炎と診断された症例の画像所見

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⁵⁾. 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ということが報告されている^{6,7)}. また, 慢性膵炎長期予後調査では蛋白分解酵素投与にて慢性膵炎の進展を遅らせ膵性糖尿病の発症を抑制した報告もある⁸⁾. しかしながら, 臨床において早期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. 早期慢性膵炎の疾患概念を確立することは, 慢性膵炎患者の生活指導⁹⁾, 治療, 予後改善を考える場合, 極めて重要な作業であると考えられる. 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ることが考えられる.

E. 結論

慢性膵炎の臨床診断基準2009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, 現在進行中である. 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.