

- immune pancreatitis. *Eur J Radiol.* 2009 Jul.
- 6) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2009; 38: 849-66.
- 7) Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, Ito T, Kodama R, Chou Y, Takayama M, Arakura N. Long-Term Follow-Up of Autoimmune Pancreatitis: Characteristics of Chronic Disease and Recurrence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7: S18-S22.
- 8) Ito T, Kitahara K, Umemura T, Ota M, Shimozuru Y, Kawa S, Bahram S. A Novel heterophilic antibody interaction involves IgG4, *Scand J Immunol* (in press).
2. 学会発表
- 1) 浜野英明, 梅村武司, 川茂 幸, 「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景とIgG4のリウマトイド因子活性の検討」, 第51回日本消化器病学会大会, (京都)2009 ワークショップ.
- 2) Kawa S, Hamano H, “Inflammation and carcinogenesis of the pancreas; AIP and Pancreatic cancer, Long term prognosis of AIP”. 5th Joint Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association”. May 7-8, Sapporo, 2009.
- 3) Ito T, Kitahara K, Kawa S, “Human IgG4 binds to each IgG subclass with Fc-Fc interaction” 40th Anniversary Meeting of American Pancreatic Society and Japan Pancreas Society, November 4-7, 2009, Hawaii.
- 4) Kawa S: “Role of Serologic testing to diagnose AIP” AIP International Cooperative Study Group (APICS) Consensus Meeting, 2009, Nov 4, Hawaii.
- 5) Kawa S, Hamano H, Fujinaga Y, Ozaki Y, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M, mini symposium 3: autoimmune pancreatitis “Differentiating AIP from Pancreatic Cancer” 40th Anniversary Meeting of American Pancreatic Society and Japan Pancreas Society, November 4-7, 2009, Hawaii.
- 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

自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の診断における 管腔内超音波検査の検討

研究報告者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院地域医療教育学 教授

共同研究者

中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 内藤 格, 城 卓志

(名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)

兼松孝好 (名古屋市立大学大学院地域医療教育学)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎は高率に硬化性胆管炎を合併するが、肝門部に狭窄をきたす症例では肝門部胆管癌との鑑別が重要である。自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎20例とコントロールとして胆管癌11例を対象として経乳頭的管腔内超音波検査の有用性について検討した。狭窄部の性状と非狭窄部の胆管壁の厚さにより両者の鑑別は可能であった。自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の診断において経乳頭的管腔内超音波検査は有用と考えられた。

A. 研究目的

我々は自己免疫性膵炎には高率に硬化性胆管炎(sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis, 以下 SC with AIP)が合併することを報告してきた¹⁾。さらに SC with AIP は胆管像により4つのタイプに分類されることを報告してきた²⁾。び慢性に多発狭窄をきたす症例では原発性硬化性胆管炎との鑑別が重要である。しかし胆管像を詳細に検討するといくつかの相違点が明らかになり、原発性硬化性胆管炎と SC with AIP の鑑別はある程度可能である³⁾。しかし、肝門部に狭窄をきたす症例では胆管像のみから肝門部胆管癌との鑑別は難しく、外科的手術が施行される症例が報告されている。以上を背景に、SC with AIP の診断における経乳頭的管腔内超音波検査の有用性について検討した。

B. 研究方法

2004年から2007年までに名古屋市立大学病院にて経乳頭的管腔内超音波検査を施行した SC with AIP 20例を対象とした(男性18例, 女性2例)。なお自己免疫性膵炎の診断は日本の診断基準2006年に基づき診断した⁴⁾。

内視鏡的逆行性胆管造影に引き続いて外径

2.4 mm, モノレールタイプ, 20 MHz の UM-G20-29R (Olympus Optical Co, Tokyo, Japan). を挿入して胆管像の狭窄部(肝門部と膵内胆管)と非狭窄部の胆管壁について検討した。

狭窄部の性状については玉田らの分類を用いて⁵⁾ (1) origin (wall thickness, extrinsic compression), (2) symmetry (circular-symmetric, circular-asymmetric, semicircular), (3) outer margin (smooth, notched) (4) inner margin (smooth, prickled, rigid, or papillary), (5) internal echo (homogeneous, linear-high, or heterogeneous), について検討した。さらに狭窄部, 非狭窄部の胆管壁の厚みを測定して比較検討した。

(倫理面への配慮)本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認のもとに施行された。研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面の問題は無いと考える。

C. 研究結果

1. 性状について(表1)

SC with AIP の狭窄部の性状は胆管癌と比較すると circular-symmetric の壁肥厚を呈した症例が80%をしめ、さらに inner margin, out-

er marginはsmoothで、内側低エコー層はhomogeneousなエコーを呈していた。内側低エコー層のエコー輝度は低エコーのものが大部分であったが、一部高エコーな症例も認めた。膵内胆管の狭窄部位の成り立ちを検討すると、ほとんどの症例は壁自体の肥厚によるものであったが、1例のみ外部からの圧排と思われる所見を認めた。

一方胆管癌では、circular-asymmetricな症例が82%を占め、outer marginはnotchedが82%、inner marginは、rigidが82%、papilla-

ryが18%に認められた。内側低エコー層は91%でheterogeneousなエコーを呈していた。

2. 壁肥厚について(表2)

胆管像にて狭窄を認める部位と、狭窄を認めず一見正常に見える部位にわけて壁の厚みを測定して比較検討した。

a. 胆管像の狭窄部位

SC with AIPの膵内胆管は 2.3 ± 0.4 mm (range 1.6-3.0 mm)で、肝門部胆管は 2.6 ± 0.3 mm (range 2.0-2.9 mm)であった。最も壁が肥厚している部位で比較するとSC with AIPが 2.5 ± 0.4 mm (range 1.6-3.0 mm)に対して胆管癌は 3.3 ± 1.2 mm (range 1.6-5.6 mm)と有意に高度の壁の肥厚を認めた($p=0.017$)。

b. 胆管像の非狭窄部位

上部から中部の非狭窄部の胆管で壁の厚さを測定した。胆管癌 0.5 ± 0.1 mm (range 0.4-0.7 mm)に対してSC with AIPは 1.2 ± 0.3 mm (range 0.6-1.4 mm)と有意に、高度の壁の肥厚を認めた($p<0.0001$)。両者を鑑別するためにROC曲線より最適なカットオフ値を求めると0.8 mmに設定された(sensitivity 95%, specificity 90.9% accuracy 93.5%, area under the curve 0.984)。

D. 考察

本研究においては、SC with AIPの狭窄部の性状はcircular-symmetricで、inner margin, outer marginはsmoothで、内側低エコー層はhomogeneousなエコーを呈していた。また非

表1 管腔内超音波検査所見

所見	自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎		胆管癌
	膵内胆管狭窄部 (n=14)	肝門部狭窄部 (n=7)	狭窄部 (n=11)
Origin			
Wall	15	9	11
Extrinsic	1	0	0
Symmetry			
Circular	15	9	10
Symmetric	11*	6†	1
Asymmetric	4	3	9
Semicircular	0	0	1
Inner margin			
Smooth	15*	9†	0
Rigid	0	0	9
Papillary	0	0	2
Outer margin			
Smooth	15*	9†	2
Notched	0	0	9
Internal echo			
Homogeneous	15*	9†	1
Heterogeneous	0	0	10

* $p<0.01$ vs 胆管癌 † $p<0.01$ vs 胆管癌

表2 胆管壁厚

壁厚	自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎			胆管癌	
	膵内胆管狭窄部 (n=13)	肝門部狭窄部 (n=7)	非狭窄部 (n=16)	狭窄部 (n=11)	非狭窄部 (n=11)
Mean ± SD	2.3 ± 0.4 mm	2.6 ± 0.3 mm	1.2 ± 0.3 mm*	3.3 ± 1.2 mm	0.5 ± 0.1 mm*
< 0.5mm	0	0	0	0	3
$0.5 \leq < 1$ mm	0	0	3	0	8
$1 \leq < 1.5$ mm	0	0	11	0	0
$1.5 \leq < 2$ mm	2	0	2	2	0
$2 \leq < 2.5$ mm	6	2	0	1	0
$2.5 \leq < 3$ mm	4	4	0	1	0
$3 \leq < 4$ mm	1	1	0	4	0
$4 \leq < 5$ mm	0	0	0	1	0
$5 \text{ mm} \leq$	0	0	0	2	0

$P<0.0001$, 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎 VS 胆管癌

狭窄部の胆管壁の厚みが0.8 mm 以上あると、SC with AIP の可能性が示唆された。

玉田らが胆管癌と炎症性変化の管腔内超音波検査像について報告しているが⁵⁾、SC with AIP の性状の特徴は炎症性変化を反映しているものであった。

胆管壁の厚みに関しては狭窄部の厚みが SC with AIP が 2.5 ± 0.4 mm に対して胆管癌は 3.3 ± 1.2 mm (range 1.6–5.6 mm) と有意に高度の壁の肥厚を認めた ($p=0.017$)。しかし、両者を鑑別する上で重要な所見は非狭窄部の厚みの違いであった。非狭窄部の厚みは SC with AIP は 1.2 ± 0.3 mm に対して胆管癌では 0.5 ± 0.1 mm であり、ROC 曲線を用いるとカットオフ値が0.8 mm に設定された。またカットオフ値を1.0 mm に設定すると sensitivity は低下するが全ての胆管癌を除外することが可能であった (sensitivity 85%, specificity 100% accuracy 87%)。正常な胆管壁は0.6 mm 程度であり、非狭窄部の胆管壁が0.8 mm 以上に肥厚して、この肥厚が膵内から上部胆管にかけて広範囲に及ぶ場合は SC with AIP の可能性が高いと考えられた。但し、胆管ドレナージを施行して EBD チューブを留置すると胆管壁は高度に肥厚するため、ドレナージ前に IDUS を施行することが重要である。

E. 結論

経乳頭的管腔内超音波検査を用いて狭窄部の性状と非狭窄部の胆管壁の厚さを検討することによりの SC with AIP と胆管癌の鑑別は可能であった。自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の診断において経乳頭的管腔内超音波検査は有用と考えられた。

F. 参考文献

1. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, Nomura T, Joh T, Itoh M. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 20–5.
2. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T.

Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006; 32: 229.

3. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, Imai H, Nomura T, Joh T, Itoh M. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 937–44.
4. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriya S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626–31.
5. Tamada K, Kanai N, Wada S, Tomiyama T, Ohashi A, Satoh Y, et al. Utility and limitations of intraductal ultrasonography in distinguishing longitudinal cancer extension along the bile duct from inflammatory wall thickening. *Abdom Imaging*. 2001; 26: 623–31.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahiro Nakazawa, Hirotaka Ohara, Tomoaki Ando, Kazuki Hayashi, Itaru Naito, Fumihiko Okumura, Hajime Tanaka, Hitoshi Sano H, Takashi Joh. Clinical course and indications for steroid therapy of sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepato-gastroenterol* 2009; 56: 584–588.
- 2) Hiroki Takada, Takahiro Nakazawa, Hirotaka Ohara, Tomoaki Ando, Kazuki Hayashi, Itaru Naito, Fumihiko Okumura, Hajime Tanaka, Tamaki Yamada, Satoru Takahashi, Takashi Joh. Role of Osteopontin in Calcification in Autoimmune Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2009; 54: 793–801.
- 3) Itaru Naito, Takahiro Nakazawa, Hirotaka

- Ohara, Tomoaki Ando, Hajime Tanaka, Fumihiro Okumura, Kazuki Hayashi, Hitoshi Sano, Takashi Joh. IgG4-related hepatic inflammatory pseudotumor. *Cases J.* 2009; 2: 7029.
- 4) Itaru Naito, Takahiro Nakazawa, Hirotaka Ohara, Tomoaki Ando, Kazuki Hayashi, Hajime Tanaka, Fumihiro Okumura, Satoru Takahashi, Takashi Joh. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis *J Gastroenterology* 2009; 44(11): 1147-1155.
 - 5) Itaru Naito, Takahiro Nakazawa, Hirotaka Ohara, Tomoaki Ando, Kazuki Hayashi, Hajime Tanaka, Fumihiro Okumura, Ktuji Miyabe, MichihiroYoshida, Satoru Takahashi S, Takashi Joh. Autoimmune pancreatitis associated with various extrapancreatic lesions in the long term clinical course successfully treated with azathioprine and corticosteroid maintenance therapy *Intern Med.* 2009; 48: 2003-2007.
 - 6) Hajime Tanaka, Takahiro Nakazawa, MichihiroYoshida, Ktsuyuki Miyabe, Fumihiro Okumura, Itaru Naito, Kazuki Hayashi, Tomoaki Ando, Hirotaka Ohara, Takashi Joh. Metastasis-induced Acute Pancreatitis in a Patient with Small Cell Carcinoma of the Lungs. *Journal of the Pancreas.* 2009; 10(5): 557-561.
 - 7) Itaru Naito, Takahiro Nakazawa, Hirotaka Ohara, Tomoaki Ando, Kazuki Hayashi, Hajime Tanaka, Fumihiro Okumura, Ktuji Miyabe, MichihiroYoshida, Hitoshi Sano, Hiroki Takada H, Takashi Joh. Clinical significance of extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis *Pancreas* 2010; 39: e1-e5.
 - 8) Takahiro Nakazawa, Itaru Naito, Tomoaki Ando, Kazuki Hayashi, Hajime Tanaka, Fumihiro Okumura, Ktuji Miyabe, MichihiroYoshida, Hiroki Takada, Hirotaka Ohara, Takashi Joh. A case of advanced-stage sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis showing no response to steroid therapy *Journal of the Pancreas.* 2010; 11(1): 58-60.
 - 9) 中沢貴宏, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎: 鑑別診断と治療 *Annual Review 2009 消化器* 中外医学社 251-257, 2009.
 - 10) 大原弘隆, 中沢貴宏. 硬化性胆管炎: 診断と鑑別診断 新版 自己免疫性膵炎診断と治療社 111-116, 2009.
 - 11) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 林香月, 田中創始, 内藤格, 奥村文浩, 宮部勝之, 吉田道弘, 高田博樹, 佐野仁, 城卓志. IgG4関連の硬化性胆管炎の診断 *胆と膵*, 30: 1295-1300, 2009.
 - 12) 林香月, 大原弘隆, 中沢貴宏, 安藤朝章, 田中創始, 内藤格, 奥村文浩, 宮部勝之, 佐野仁, 吉村至広, 城卓志. 胆管狭窄ならびに消化管狭窄を有する治癒切除不能膵胆道癌における interventional oncology *消化器科*, 48: 682-686, 2009.
 - 13) 奥村文浩, 大原弘隆, 中沢貴宏, 安藤朝章, 林香月, 田中創始, 内藤格, 小川観人, 高田博樹, 伊藤和幸, 佐野仁, 城卓志. 膵石症に対する ESWL と内視鏡的治療の適応と限界. *膵臓*, 24: 56-61, 2009.
 - 14) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 今井英人, 林香月, 田中創始, 内藤格, 奥村文浩, 宮部勝之, 吉田道弘, 高田博樹, 佐野仁, 城卓志. 自己免疫性膵炎再治療のポイント *肝胆膵*, 60: 37-42, 2010.
- ## 2. 学会発表
- 1) 高田博樹, 中沢貴宏, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎の石灰化形成における Osteopontin の重要性 *JDDW 2009*. 京都. 2009年10月16日
 - 2) 林香月, 大原弘隆, 中沢貴宏. RRCP

関連手技による偶発症—その実態・予防策・対処法 JDDW 2009. 京都. 2009年10月16日

- 3) 林 香月, 大原弘隆, 中沢貴宏. 切除不能膵・胆道癌における幽門部・十二指腸狭窄に対するステント留置術 JDDW 2009. 京都. 2009年10月16日
- 4) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章. 硬化性胆管炎における悪性腫瘍の合併について. 第45回日本胆道学会. 2009. 千葉. 2009年9月19日
- 5) 内藤 格, 中沢貴宏, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎診断基準2006の現状と問題点 第39回日本膵臓学会大会. 2009. 東京. 2009年7月30日
- 6) 奥村文浩, 大原弘隆, 中沢貴宏. ESWLを第一選択とした膵石治療の検討 第77回 日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2009年5月21日
- 7) 林 香月, 大原弘隆, 中沢貴宏. 高齢者における ERCP 関連偶発症とその対処法 第77回 日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2009年5月21日
- 8) 内藤 格, 中沢貴宏, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎における膵外病変の位置づけ 第95回日本消化器病学会総会. 2009. ワークショップ. 札幌. 2009年5月8日

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

自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病の病態 —2005年膵性糖尿病全国疫学調査による検討—

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（九州大学病院肝膵胆道内科），中村太一（九州大学病院肝膵胆道内科）
藤森 尚（九州大学病院肝膵胆道内科），大野隆真（九州大学病院肝膵胆道内科）
西森 功（西 森 医 院），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(AIP)は多彩な膵外病変を合併するが、AIPに合併する糖尿病(糖尿病)に関する検討は少ない。今回、日本で2005年の膵性糖尿病全国疫学調査にて集計されたAIP症例における膵性糖尿病の疫学および病態を検討した。1次調査より膵性糖尿病を合併したAIP症例の2005年の疫学を、2次調査より抽出された105例のAIP症例のうち糖尿病の発症時期が明らかであった102例(男84,女18)について検討した。特に、AIP発症前より糖尿病が存在した35例(A群)およびAIP発症と同時に糖尿病が発現した58例(B群)、AIP発症後のステロイド治療により糖尿病が発症した9例(C群)の3群を比較検討した。AIPで膵性糖尿病を合併した患者の2005年受療者数は約2,585人、有病率は人口10万人あたり約2.02人と推定された。AIPと同時に発症した真の膵性糖尿病(B群)の2005年受療者数は約661人、有病率は約0.52人と推定された。AIP発症年齢はA群に比べB群で有意に低かった。糖尿病発症年齢に3群で有意差はなかったが、糖尿病罹病期間はA群が約8.7年でB群の3.5年およびC群の3.1年に比し有意に長かった。A群では糖尿病発症からAIP発症まで6.8年、C群ではステロイド投与から糖尿病発症まで1.8年であった。糖尿病家族歴を全体で20.6%に認め、A群が25.7%でB群(19.0%)・C群(11.1%)に比し高率であった。栄養状態の検討ではA群で有意にALB, TCおよびTGが低値であった。HbA1cによる糖尿病コントロール($P=0.4864$)、およびBT-PABA試験による膵外分泌機能($P=0.6365$)の相関はなかった。AIP全例でインスリンが49%に投与されていた。平均インスリン量はA群が27単位とB群に比し有意に多かった。インスリン投与50例で低血糖を認める症例は10例(20%)で、その内9例は飲酒者で、平均インスリン量が26.2Uと多く、一方8例で消化薬が投与されてなかった。糖尿病合併症は全体で網膜症6.9%、神経症11.8%、腎症7.7%、脳血管障害3.9%、心疾患8.8%に認めた。A群では合併症頻度がB群に比し高率であった。本研究にて、AIPに伴う膵性糖尿病の疫学および病態を明らかにした。AIPに伴う糖尿病の管理は十分な膵内外分泌能の評価が必要である。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)は日本より発信された新しい疾患概念であり¹⁶⁾、その発症には自己免疫機序の関与が想定される膵炎である。さらに、多彩な膵外病変(硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症、肺門リンパ節腫大、慢性甲状腺炎、間質性腎炎など)を合併することが知られており、全身性疾患である可能性も指摘されている^{7~10)}。一方、AIPはしばしば膵外分泌機能異常および膵内分泌機能異常(耐糖能異常：糖尿病)を合併することが知られてお

り、それぞれ83%~88%、42%~78%合併すると報告されている^{10~14)}。しかしながら、AIPに伴う膵性糖尿病に関する詳細な報告は少なく、特に病態、治療、合併症などに関する検討は現在まで全く行われていない。最近、2005年の本邦に於ける膵性糖尿病の発生頻度、病態、臨床像、治療の現況などを把握するために、膵性糖尿病の全国調査を層下無作為抽出法にて実施され¹⁵⁾、膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は42,100人であり、2005年全糖尿病患者2,469,000人の1.7%を占めていた¹⁵⁾。

有病患者数は人口10万人当たり32.9人、新規発症数は約2.4人と推定された¹⁵⁾。一方、膵疾患発症に伴い初めて糖尿病が発症した真の膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は19,500人で、全糖尿病患者の0.8%を占めていた。有病患者数は人口10万人当たり15.2人、新規発症数は約1.1人と推定された¹⁵⁾。しかしながら、この報告ではAIPに伴う膵性糖尿病についての解析はなされていない。そこで、今回、集計された膵性糖尿病患者の中からAIP症例を抽出し、AIP症例における膵性糖尿病の疫学、病態および治療について検討した。

B. 研究方法

2005年1月1日から2005年12月31日までの過去1年間に受療した膵性糖尿病患者を対象として1次調査を層化無作為抽出法で施行した¹⁵⁾。回答を得られた施設に対して二次調査票(症例調査票)を送付した。まず、1次調査よりAIPに伴う膵性糖尿病の2005年1年間の受療者数、人口10万人あたりの有病者数を推定した。1次調査による受療者患者数、新規発症数の推定には、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¹⁶⁾を用いた。2次調査で105例のAIP症例が集計された。全例、2002年の自己免疫性膵炎臨床診断基準¹⁷⁾を満たしていた。105例のうち糖尿病の発症時期が明らかであった102例(男84, 女18:平均年齢68.9+10.7)を対象として、AIP発症年齢、糖尿病発症年齢、糖尿病罹患期間、糖尿病の家族歴、栄養状態、糖尿病のコントロール状態、膵外分泌機能、糖尿病の治療、糖尿病性合併症などを検討した。栄養状態の評価はbody mass index (BMI)、および血清total protein (TP)、albumin (ALB)、total cholesterol (TC)、

triglyceride (TG)を用いて検討した。糖尿病のコントロールに関してはHbA1c 6.5%以下、6.6~7.5%、7.6%以上の3群に分け評価した。7.6%以上を糖尿病コントロール不良とした。膵外分泌能に関しては*N*-benzoyl-L-tylosyl-*p*-aminobenzoic acid (BT-PABA) testで50%以下、50~70%、70%以上の3群に分け評価した。70%以下を膵外分泌機能低下とした。さらに、AIP発症前より糖尿病が存在した35例(男30, 女5:平均年齢71.7+9.5)(A群)およびAIP発症と同時に糖尿病が発現した58例(男46, 女12:平均年齢62.2+10.2)(B群)、AIP発症後のステロイド治療により糖尿病が発症した9例(男8, 女1:平均年齢65.9+8.7)(C群)の3群に分け比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は前主任研究者の所属する産業医科大学倫理委員会ですでに承認を受けている(承認番号:第05-59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。特に臨床調査票の患者氏名はイニシャルで記載し、個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

1. AIPに伴う膵性糖尿病の疫学

AIPで膵性糖尿病を合併した患者の2005年の一年間の受療者数は約2,585人(95% C.I.: 2,231-3,187)であり、有病率は人口10万人あたり約2.02人(95% C.I.: 1.75-2.50)と推定された(表1)。AIPと同時に発症したB群(真の膵性糖尿病)の2005年受療者数は約661人(95% C.I.: 572-815)、有病率は約0.52人(95% C.I.: 0.44-0.63)と推定された(表1)。

平均年齢はB群がA群に比し有意に低かっ

表1 日本における自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病の疫学(2005年)

	Total pancreatic diabetes	True pancreatic diabetes
Total number of patients treated during the year	2,585 (95% CI; 2,231-3,187)	661 (95% CI; 572-815)
Percentage of total patients with pancreatic diabetes	6.1%	3.4%
Overall prevalence (per 100,000 population)	2.02 (95% CI; 1.75-2.50)	0.52 (95% CI; 0.44-0.63)

CI; confidence interval

た($p < 0.001$). AIP 発症年齢は A 群($68.5 + 9.8$)に比べ B 群($58.3 + 11.1$)が有意に低かった($P < 0.001$). 糖尿病発症年齢に 3 群で有意差は認めなかったが, 糖尿病罹患期間は A 群が約 $8.7 + 4.2$ 年で B 群の $3.5 + 2.8$ 年および C 群 $3.1 + 1.8$ 年に比し有意に長かった(それぞれ, $p < 0.001$ および $p = 0.004$)(表 2). また, A 群では糖尿病発症から AIP 発症まで $6.8 + 5.1$ 年, C 群では AIP 発症ステロイド投与から糖尿病発症まで $1.8 + 1.6$ 年であった(表 2). また, 糖尿病の家族歴は全体で 21.6%に認め, A 群が 25.7%で B 群の 19.0%, C 群の 11.1%に比し高率であった.

2. AIP に伴う膵性糖尿病患者における栄養状態の評価(表 3)

AIP に伴う膵性糖尿病患者における栄養状態を評価するために BMI, および血清 TP, ALB, TC, TG を検討した. A 群では ALB($3.8 + 0.55$ g/dl), TC($179.4 + 40.7$ mg/dl)および TG($119.9 + 70.6$ mg/dl)は B 群に比較し有意

表 2 自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病患者の各群の profile

year	Group A (n=35)	Group B (n=58)	Group C (n=9)
Age	71.7±9.5	62.1±10.2 ^a	65.9±8.3
Age at onset of AIP	68.5±9.8	58.3±11.1 ^a	61.0±9.4
Age at onset of diabetes	62.7±11.0	58.6±10.6	62.8±8.7
Morbidity period of diabetes (years)	8.7±6.2	3.5±2.8 ^a	3.1±1.8 ^b
Family history of diabetes (%)	25.7	19.0	11.1

The data were presented as mean±SD. ^a; $p < 0.001$ with respect to group A. ^b; $p = 0.004$ with respect to group A.

表 3 自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病患者の各群の栄養状態

	Group A (n=35)	Group B (n=58)	Group C (n=9)
BMI (kg/m ²)	22.1±2.9	22.1±3.1	21.2±1.1
Total protein (g/dl)	7.1±0.73	7.0±0.63	6.9±0.60
Albumin (g/dl)	3.8±0.55 ^a	4.0±0.38	4.0±0.50
Total cholesterol (mg/dl)	179.4±40.7 ^b	202.1±46.8	213.1±70.5
Triglyceride (mg/dl)	119.9±70.6 ^c	138.0±73.8	136.4±34.9

The data were presented as mean±SD. ^a; $p = 0.028$ with respect to group B. ^b; $p = 0.035$ with respect to group B. ^c; $p = 0.026$ with respect to group B.

に低値を示した(それぞれ, $p = 0.028$, $p = 0.035$, $p = 0.026$).

3. 糖尿病のコントロールと膵外分泌機能の関連

HbA1c が 7.6%以上の血糖コントロール不良症例の割合は A 群で 34.6%, B 群 25.5%, C 群 44.4%であった(表 4). 一方, BT-PABA が 70%以下の膵外分泌障害を示す症例の割合は全体で 74.0%であり, A 群では 83.4%, B 群 63.0%, C 群 80.0%であった(表 4). A 群および B 群において糖尿病のコントロール(HbA1c)および膵外分泌障害(BT-PABA)の程度で膵内外分泌機能の関連を検討したが, 有意な差は認めなかった(それぞれ, $P = 0.486$ および $P = 0.636$).

4. AIP に伴う膵性糖尿病の治療

AIP に伴う膵性糖尿病に対する治療は, AIP 全例では食事療法 28.4%, 経口糖尿病薬 21.6%, インスリン療法 49.0%, 不明 1.0%とインスリン治療の頻度が最も多かった(図 1). 各群での検討では, A 群の 57.1%にインスリン治療が施行されており, B 群および C 群に比し若

表 4 自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病患者の膵内外分泌能

	Group A	Group B	Group C
HbA1c (%)			
<6.5	37.1%	43.6%	33.3%
6.6-7.5	28.6%	30.9%	22.2%
7.6<	34.3%	25.5%	44.4%
BT-PABA (%)			
<50	27.8%	18.5%	20.0%
50-70	55.5%	44.5%	60.0%
70<	16.7%	37.0%	20.0%

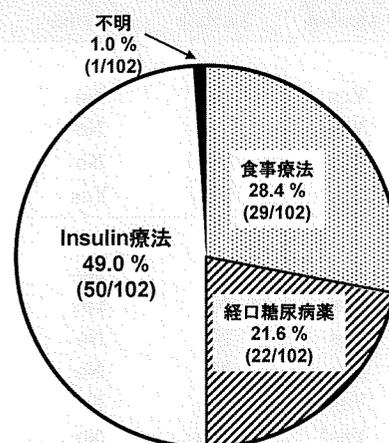


Figure 1 自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病に対する治療

干高率であった(表5)。一方、平均インスリン使用量はA群が27.0+9.6 unitと最も多く、特にB群の18.1+8.6 unitと比較し優位に多かった(p=0.009)が、C群(23.7+19.5 unit)と有意な差はなかった。インスリン治療施行している50例で月に1回以上の低血糖を認める症例は10例(A群4例、B群6例)で全体の20%を占めていた。10例のprofileを表6に示す。10例中9例はアルコール飲酒者で、現在も4例は飲酒を継続していた。また、全例外分泌障害を認めているにもかかわらず、8例で消化酵素薬が投与されていなかった。平均インスリン量は26.2単位(A群30.8単位、B群23.2単位)と多かった。

5. AIPに伴う膵性糖尿病の合併症

糖尿病合併症はAIP全体で網膜症6.9%、神経症11.8%、腎症7.7%、脳血管障害3.9%、心疾患8.8%であった(図2)。A群ではB群に比し、細小血管障害の中でも網膜症、腎症の頻度が、また大血管障害である脳血管障害、心疾患

の合併の頻度は高率であった(表7)。

D. 考察

今回の検討で、1次調査にてAIPに伴う膵性糖尿病の2005年の年間受療者数は2585人であり、2005年全糖尿病患者2,469,000人¹⁵⁾の0.1%を占めていた。また、2005年全膵性糖尿病患者242,100人¹⁵⁾の6.1%を占めていた。有病患者数は人口10万人当たり2.02人と推定された。一方、AIP発症に伴い初めて糖尿病が発症した真のAIPの膵性糖尿病(B群)の2005年の年間受療者数は661人で、2005年全真の膵性糖尿病患者19500人¹⁵⁾の3.4%を占めていた。有病患者数は人口10万人当たり0.52人と推定された。これらのAIPに伴う膵性糖尿病に関する疫学データは初めて示された。過去に、Nishimoriらが2002年のAIPの全国調査を行っており¹¹⁾、日本におけるAIPの2002年の年間受療者数は約1,700人(確診900人、疑診800人)(95%CI:1,080-2,290)と推定されている。さらに、最近施行されたAIP全国調査で

表5 自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病患者の各群における治療

	Group A (n=35)	Group B (n=58)	Group C (n=9)
Diet only	22.9%	32.8%	22.2%
Oral hypoglycemic agent	20.0%	20.7%	33.3%
Insulin	57.0%	44.8%	44.4%
Unknown	0%	1.7%	0%

表6 自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病で低血糖発作が顕著な症例のprofile

Case	History of drinking alcohol	Continue drinking alcohol	Treatment of enzyme	Total dose of insulin (Unit)
Group A				
1	Yes	No	No	25
2	Yes	Yes	No	30
3	Yes	Yes	No	28
4	Yes*	Yes	Yes	40
Group B				
1	Yes	No	No	28
2	No	No	Yes	20
3	Yes	No	No	22
4	Yes	No	No	12
5	Yes	Yes	No	26
6	Yes*	Yes	No	31

* ; heavy drinker

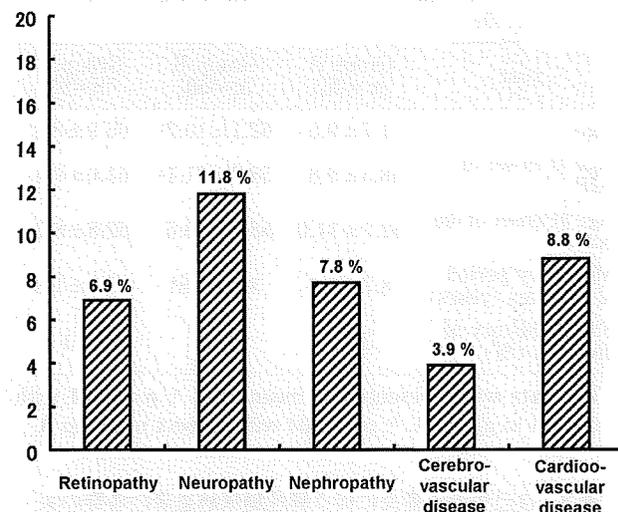


Figure 2 自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病の合併症

表7 自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病患者の各群における合併症

	Group A (n=35)	Group B (n=58)	Group C (n=9)
Retinopathy	8.6%	6.9%	0%
Neuropathy	11.4%	12.1%	11.1%
Nephropathy	11.4%	5.2%	11.1%
Cerebro-vascular disease	8.6%	1.7%	0%
Cardio-vascular disease	20.0%	3.4%	0%

は、日本における AIP の 2006 年の年間受療者数は約 2790 人 (95% CI : 2,540-3,040) と推定されており¹⁸⁾、年々 AIP の受療者数は増加してきている。しかし、今回の 2005 年の AIP に伴う糖尿病患者は約 2,585 人であり、2006 年の AIP 受療者数を 3,000 人としても、その 86.1% が糖尿病を有することになり予想より多いと考えられる。この理由としては、① 2005 年の膵性糖尿病全国調査で用いられた AIP 診断基準が 2002 年のものであるのに対し、2006 年の AIP 国調査では 2006 年の AIP 診断基準¹⁹⁾ が用いられていること、② 膵性糖尿病全国調査では特定階層病院を糖尿病専門施設と設定しているのに対し、2006 年の AIP 国調査では膵臓疾患を専門に扱う病院を特定階層病院と設定していること、などが挙げられる。

2002 年の AIP の全国調査では AIP 症例の 66.5% に糖尿病が合併しており、その内 33.3% が AIP 発症前から糖尿病を、51.6% が AIP 発症と同時に糖尿病を、14% がステロイド投与にて糖尿病が発症していたと報告している¹¹⁾。今回の 2005 年の検討でも AIP 発症前より糖尿病が存在した A 群が 34.3% (35/102)、AIP 発症と同時に糖尿病が発現した B 群が 56.9% (58/102)、また AIP 発症後のステロイド治療により糖尿病が発症した C 群が 8.8% (9/102) であり、Nishimori らの報告¹¹⁾ とほぼ同率であった。また、A 群では AIP 発症前より 2 型糖尿病が先行していたと考えられ、そのために糖尿病の家族歴の頻度も B および C 群に比し高率であったと考えられる。さらに、A 群では B および C 群に比し長期糖尿病に罹患しているため、栄養状態も悪い症例が多いし、インスリン治療例も多く、また A 群で糖尿病合併症の頻度が高いのも罹病期間が長いと考えられる。糖尿病症例においては、糖尿病の罹患期間および血糖コントロール状態が合併症発症率に関与することが報告されており^{15,20,21)}、糖尿病患者においては経時的に合併症を評価することが重要と考えられる^{22~24)}。一方、AIP 発症と同時に糖尿病が発現した B 群の糖尿病発症機序は膵外分泌腺の線維化に伴う膵内分泌腺 (ランゲルハンス島) の血流障

害^{10,25)}、および炎症波及によるランゲルハンス島の障害^{10,26)}の両者の影響が考えられるが、今後の検討が必要である²⁷⁾。

AIP の初期治療、特に経口プレドニゾロン内服による緩解導入療法については一定のコンセンサスが得られ、汎用されている^{10,27,28)}。一方、緩解導入治療後の維持療法については、適応症例、ステロイドの維持量、維持療法期間を含め、この可否についてのコンセンサスは得られていない⁶⁾。AIP は 60 才台を中心に比較的高齢者に多い疾患であり、高齢者では糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病や骨粗鬆症など、ステロイド剤の副作用で誘発される疾患の併存が多く、長期のステロイド治療の適応には、リスクベネフィットの考慮が要求される^{10,11,27)}。今回の検討でも、集計された AIP の発症年齢は平均 68.9 才と高齢であった。さらに、ステロイド治療により糖尿病が発症した C 群が 102 例 9 例 8.8% 存在していること、またステロイド投与から平均 1.8 年で糖尿病が発症していた。そのため、AIP の発症時に糖尿病が存在しなくても、長期ステロイド継続投与の患者においては糖尿病の発症を念頭においた診療が必要と考えられた。さらに、今後、緩解導入治療後の維持療法、特に投与期間および中止基準については、早急にコンセンサスを得る必要があると考えられる。

AIP の長期予後については未だ不明な点が多いが、AIP 患者にステロイド治療を行うと、膵内外分泌能の改善を認める場合もある^{2,10,14)}。ステロイド治療により膵内外分泌機能が改善するのは、炎症細胞浸潤および線維芽細胞の消退による酵素分泌の改善、膵管狭細化に基づく膵液流出障害の改善²⁵⁾、さらには膵局所のサイトカイン産生抑制によりランゲルハンス島の再生が生じる可能性²⁶⁾が考えられているが、今後の検討が必要である。ただし、2 型糖尿病の既往がある症例の 75% ではステロイド治療にて血糖コントロールの悪化を認めており¹⁰⁾、全ての AIP 患者の膵内外分泌機能が改善するわけではないと考えられる。

今回の検討で、AIP に伴う膵性糖尿病に対する治療において、インスリン療法が 49.0% と

頻度が多かった。インスリン治療施行症例の20%(10/50)が月に1回以上の低血糖を認めていた。興味深いことに、10例中9例はアルコール飲酒者で、4例は飲酒を継続していた。さらに、外分泌障害を認めているにもかかわらず、8例で消化酵素薬が投与されていなかった。膵性糖尿病の治療の原則として、膵外分泌障害に見合った十分な消化剤投与の必要があり、一旦血糖のコントロールは悪くなるが、その状態でインスリン量を設定することが重要と報告されている²³⁾。このことにより、栄養状態を保つことが可能となり、また低血糖を予防できると報告されている²³⁾。さらに、日本で施行された慢性膵炎患者の長期追跡調査では、8年間の経過で糖尿病の発症を28.9%認め、飲酒継続が糖尿病発症の一番の危険因子であると報告されている²⁹⁾。さらに、真の膵性糖尿病を合併する慢性膵炎の成因がアルコール性で飲酒を継続しており、さらにインスリン治療を受けている症例では、低血糖を発症する頻度が高率のため、低血糖にて死亡する例が多いとも報告されている¹⁵⁾。それ故、AIPで糖尿病を合併している症例には禁酒を第一とした生活指導も必要であると考えられる。

本研究は日本におけるAIPに合併した膵性糖尿病に関する新たな知見を示した。AIPに伴う糖尿病の管理は十分な膵内外分泌能の評価が必要である。また、AIPの患者では禁酒を含めた生活指導も重要であることが示唆された。

F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995; 40: 1561-1568.
2. Ito T, Nakano I, Koyanagi S, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci*. 1997; 42: 1458-68.
3. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune-related pancreatitis. *Gut*. 2002; 51: 1-4.
4. Pickartz T, Mayerle J, Lerch MM. Autoimmune pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007; 4: 314-323.
5. Gardner TB, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008; 37: 439-460.
6. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009; 38: 849-66.
7. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003; 38: 982-984.
8. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol*. 2006; 16: 335-340.
9. Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1310-1315.
10. Ito T, Nishimori I, Inoue N, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42: 50-58.
11. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas*. 2006; 32: 244-248.
12. Kawa S. Immunological aspects of autoimmune pancreatitis (*in Japanese*). *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2008; 105: 494-501.
13. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas*. 2003; 27: 235-238.
14. Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med*. 2006; 45: 497-501.
15. Ito T, Otsuki M, Igarashi H, et al. Epidemiologi-

- cal Study of Pancreatic Diabetes in Japan in 2005: A Nationwide Study. *Pancreas*, *in press*.
16. Ohno Y. The nationwide epidemiological survey manual for investigating the number of patients and clinico-epidemiological features of intractable diseases (*in Japanese*). Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare; 1998.
 17. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreatic Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *J Jpn Pancreas Soc.* 2002; 17: 585-587.
 18. 西森 功, 岡崎和, 神澤輝実, 他. 自己免疫性膵炎の実態調(第2回全国調査). 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成20年度総括・分担研究報告書. 2009; pp201-pp203.
 19. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol.* 2006; 41: 626-31.
 20. Wellmann KF, Volk BW. Nodular intercapillary glomerulosclerosis in diabetes secondary to chronic calcific pancreatitis. *Diabetes* 1976; 25 ; 713-716.
 21. King SE. The syndrome of chronic relapsing pancreatitis, The frequency of insular deficiency (pancreatic diabetes) in the fibrocalcific stage. *Med Clin N Amer* 1949; 33 ; 883-897.
 22. Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A, et al. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2005; 5: 122-131.
 23. Kawabe K, Ito T, Igarashi H, et al. The current managements of pancreatic diabetes in Japan. *Clin J Gastroenterol* 2009; 2: 1-8.
 24. László Czákó, Péter Hegyi, Zoltán Rakonczay, et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatol.* 2009; 9: 351-359.
 25. Ito T, Kawabe K, Arita Y, et al. Evaluation of pancreatic endocrine and exocrine function in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2007; 34: 254-259.
 26. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, et al. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet.* 2000; 356: 910-911.
 27. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009; 58: 1504-7.
 28. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol.* 2007; 42 Suppl 18: 6-8.
 29. Ito T, Otsuki M, Itoi T, et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42: 291-297.
- G. 研究発表**
1. 論文発表 該当なし
 2. 学会発表
 - 1) 伊藤鉄英, 大槻 眞. 膵性糖尿病の全国疫学調査2005年. ワークショップ「膵性糖尿病」. 第39回日本膵臓学会, 横浜, 2008.
- 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

Ⅳ. 膵嚢胞線維症

1) 共同研究プロジェクト

第4回腭嚢胞線維症全国疫学調査

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

石黒 洋（名古屋大学大学院健康栄養医学）、山本明子（名古屋大学大学院健康栄養医学）
吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）、辻 一郎（東北大学大学院公衆衛生学）
栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学）、菊田和宏（東北大学消化器内科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

本邦における腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症）の発症頻度，病態，長期経過を明らかにし，治療指針を作成するために，第4回全国疫学調査を開始する．一次調査として，2010年1月に，全国の病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院（計687施設）に，2009年1年間および過去10年間の患者の有無と症例数（死亡例も含む）を問い合わせた．二次調査としては，症例有りとは回答された施設へ，症例調査票，患者への説明書と同意書，主治医への説明文書を送付する．併せて，過去3回の調査で集められた症例の追跡調査，過去5年間に文献上で報告されている症例の調査を実施する．

A. 研究目的

腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症）は，cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の遺伝子異常を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である．白人では最も多い遺伝性疾患であるが，日本人を含むアジア人種では稀であり，わが国の発症率は出生150～200万人に1人である^{1,2,3}．CFTRは，全身の上皮膜組織に発現するCl⁻チャンネルである．従って，腭嚢胞線維症は汗のCl⁻濃度の上昇を特徴とし，CFTRの機能不全の程度により，腭，消化管，気道，輸精管などに様々な障害が生じ多彩な病態を示す．重症例では，出生直後から胎便性イレウス，重篤な気道感染症，消化吸収不良を起こし予後不良である．

厚生労働省の難治性腭疾患に関する調査研究班は，1994年⁴，1999年⁵，2004年²と，5年毎に過去3回の腭嚢胞線維症全国疫学調査を行ってきた．2004年の全国調査における臨床経過調査では，繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行し15～20歳で死亡する長期生存例が増えており，その対策が必要であることが明らかとなった．日本人の腭嚢胞線維症の患者数を正確に把握し，病態，長期経過を明らかにし

て治療指針を作成することを目的として，腭嚢胞線維症の第4回全国疫学調査を立案した．

B. 研究方法

1. 調査期間を2009年1年間および過去10年間とする．

2. 一次調査として，2010年1月に，全国の病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院に，過去1年間および10年間の腭嚢胞線維症患者の有無と症例数（死亡例も含む）を問い合わせる（図1）．

3. 二次調査としては，①一次調査で「症例有り」と回答された施設，②過去5年間に症例報告（論文発表および学会発表）がされている施設，③前回（2004年）の全国調査で症例の回答のあった施設へ，調査個人票（資料1）と患者への説明書および同意書（資料2）を配布する．（倫理面への配慮）

1. 本研究は，東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会（2008-312，2008年11月17日承認），および名古屋大学医学部生命倫理委員会（728，2009年2月27日承認）で承認された．

2. 腭嚢胞線維症は稀少であり，調査に当たっ

嚢胞性線維症 有病者全国一次調査用紙

貴施設名: _____

診療科: _____

記載医師御氏名: _____

記載年月日: 2010 年 ____ 月 ____ 日

嚢胞性線維症	1. なし	2. 過去 1 年間	2. 過去 10 年間
		男 ____ 例	男 ____ 例
		女 ____ 例	女 ____ 例

記入上の注意事項

- 貴診療科における上記疾患の患者について、過去 1 年間(2009 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日)ならびに、過去 10 年間(2000 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日、過去 1 年間と重複する場合も再掲)の数をご記入下さい。
- 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。
- 後日、各症例について第二次調査を行いますのでご協力下さい。
- 貴施設名、診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いいたします。
- 記入していただいたところに、同封のシールをお貼りください。

2010 年 2 月末日までにご返送いただければ幸いです

図 1

ては重複と調査漏れをできるかぎり避ける必要がある。調査個人票には、患者名のイニシャル、生年月日、カルテ番号を用いる。事務局に届いた調査個人票は、個人情報管理者が、症例の重複をチェックした上で、症例の匿名化(連結可能)を行い、症例の対応表を保管する。

- 前回(2004年)の第3回全国疫学調査の症例の対応表は、名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学の個人情報管理者が保管してきた。人事の移動に伴い、今回の調査では新たに名古屋大学大学院健康・スポーツ医学の教員を個人情報管理者に指定した。その上で、名古屋大学医学部生命倫理委員会の承認を経て、前回調査時の症例対応表を追跡調査のために新個人情報管理者に移管した。
- 調査個人票内の遺伝子診断の項目については、患者(あるいは代諾者)がこの情報を調査票に記入して良いと判断した場合に、主治医が結果を調査票に記入する。
- 今までに遺伝子診断が施行されておらず、患者が遺伝子診断を希望する場合には、本研究とは別に対応する。「腭嚢胞線維症お

表 1 一次調査対象施設数

400床～499床	212
500床～	267
小児専門病院	85
大学病院	123
計	687

表 2 二次調査対象症例数(重複、疑い例を含む)

一次調査による	回収中
過去の全国調査から追跡可能	9 症例
研究分担者に主治医から連絡	2 症例
文献検索 (2005年 1 月以降, PubMed, 医学中央雑誌)	18 症例

よび関連疾患における CFTR 遺伝子解析」
として、名古屋大学医学部生命倫理委員会にて承認済(650, 平成20年 9 月11日承認)である。

C. 研究結果

- 2010年 1 月 4 日に、一次調査票を687施設(表 1)に郵送した。
- 二次調査の対象となる症例数(但し、重複、疑い例を含む)を表 2 に示した。2004年の調査時点で生存しており、追跡可能な症例は 9 症例である。研究分担者に主治医から 2 症例の連絡があった。PubMed と医学中央雑誌を用いて、過去 5 年間の症例報告を調査したところ、18 症例の報告があった。

D. 考察

腭嚢胞線維症の第 4 回全国疫学調査を立案した。全国の病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院を対象施設とした。本症は非常に稀な疾患であるため、数例の調査もれによっても推計値に大きな誤差を生む可能性がある。そのため、前回(2004年)の調査で集められた症例の追跡調査、文献報告(原著論文、会議録)症例の調査を併せて実施する。

腭嚢胞線維症の重症例では、生直後から胎便性イレウスや重篤な気道感染症を起こし、多くは乳幼児期に死亡する。当研究班では、1994年(松野班)⁴⁾、1999年(小川班)⁵⁾、2004年大槻

資料 1

事務局使用欄

腓腸筋線維症全国疫学調査個人票

記載日 2010年__月__日

(通し番号)

記載者氏名：_____

貴施設名：_____診療科：1. 小児科 2. その他 ()

所在地：_____

調査票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、またはご記入ください。

患者イニシャル (姓、名)	(姓)	(名)	性別	1. 男 2. 女	貴施設 カルテ番号	
生年月日	年	月	日	患者現住所	都道府県・不明	

(切り取り線：事務局にて切り取ります。)

事務局使用欄 (通し番号)	生年月	年	月	性別	1. 男	2. 女	
	患者現住所	都道府県・不明					
前回までの調査の登録	1. なし 2. 2004年調査 3. 1999年調査 4. 1994年調査 5. 不明						
家族内発症	1. なし 2. あり (続柄 a.父 b.母 c.兄 d.弟 e.姉 f.妹 g.その他)						
医療費の公費負担	1. なし 2. あり [a. 特定疾患治療研究費 ()、 b. その他 ()] 3. 不明						
受療状況 (最近1年間)	1. 主に入院 (ヶ月/年) 2. 主に通院 (回/月) 3. 入院と通院 4. 転院 (転院先) 5. 死亡 (年 月) 6. 不明						
過去の受療状況	年齢	入院期間		主な入院理由、症状			
	0~5歳	(ヶ月/年)					
	6~10歳	(ヶ月/年)					
	11~15歳	(ヶ月/年)					
	16~20歳	(ヶ月/年)					
初診医療機関	1. 貴施設	3. 不明		推定発症年月	年 月・不明		
	2. 他施設()			貴施設初診年月	年 月・不明		
診断した医療機関	1. 貴施設	3. 不明		診断年月	年 月・不明		
	2. 他施設()						
出生時の身長と体重 () cm () kg	母子手帳の成長曲線など、発育の経過がわかる資料がありましたら、匿名の上、コピーを添付していただければ有難く存じます。						
現在の身長と体重 () cm () kg							
診断基準を満たす項目	a. 発汗試験の異常 b. 腓外分泌不全 c. 呼吸器症状 d. その他 (胎便性イレウス、家族歴)						
症状	有無	初発年齢		現在の状況 (発症時と比較)			
消化器 症状	胎便性イレウス	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月		a 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明		
	脂肪便	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月		a 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明		
	栄養不良	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月		a 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明		
	腓炎発作	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月		a 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明		
	便秘	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月		a 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明		
呼吸器 症状	呼吸困難	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月		a 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明		
	繰り返す感染	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月		a 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明		
	副鼻腔炎	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月		a 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明		
	気管支拡張症	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月		a 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明		
樽状胸郭	a. あり b. なし c. 不明	歳 ヶ月		a 治癒 b. 改善 c. 不変 d. 悪化 e. 不明			

その他	低張性脱水	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	発汗過多	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	糖尿病	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	発育不全	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
	()	a.あり b.なし c.不明	歳 ヶ月	a 治癒 b.改善 c.不変 d.悪化 e.不明
検査所見	汗中電解質検査	1. 異常あり 2. 異常なし 3. 検査せず 4. 不明		
		方法：a. ピロカルピンイオン導入法 b. その他 ()		
		結果 ①：Cl ⁻ ()mEq/L, Na ⁺ ()mEq/L 施行時年齢： 歳 ヶ月 ②：Cl ⁻ ()mEq/L, Na ⁺ ()mEq/L 施行時年齢： 歳 ヶ月		
	腓外分泌機能検査	1. 異常あり 2. 異常なし 3. 検査せず 4. 不明 施行時年齢： 歳 ヶ月		
		方法：施行項目に○		結果：
		a. 便中脂肪測定		
		b. PFD 試験 (BT-PABA 試験)		
		c. 便中キモトリプシン		
	d. セクレチン試験			
	e. 血中膵酵素測定 (トリプシン活性など)			
喀痰培養検査	1. 施行あり 2. 施行なし 3. 不明			
	(結果) a. Staphylococcus aureus (MSSA) b. MRSA c. Pseudomonas aeruginosa d. Haemophilus influenzae e. Proteus vulgaris f. Candida albicans g. その他 ()			
遺伝子診断	1. 施行あり 2. 施行なし 3. 不明 (施行時年齢： 歳 ヶ月)		未施行の場合：遺伝子診断を 1. 希望する 2. 希望しない	
	結果：			
治療	1. 薬物療法 (薬剤名と量をお書きください。)	a. 抗菌薬 (薬剤名：) (量：)		
		b. 去痰薬 (薬剤名：) (量：)		
		c. 気管支拡張薬 (薬剤名：) (量：)		
		d. 消化酵素剤 (薬剤名：) (量：)		
		e. その他 (薬剤名：) (量：)		
	2. 在宅酸素療法			
	3. 栄養療法 (種類とカロリー)	a. 中心静脈 (種類：) (kcal) b. 経腸栄養 (種類：) (kcal)		
4. 理学療法				
5. 手術 (方法と年齢)	() 歳			
6. その他				
現在の状況 (診断時と比較)	1. 治癒 2. 改善 3. 不変 4. 悪化 5. 死亡	最終受診日	年 月 日	
	死亡の場合 死亡年月日： 年 月 日 死因：()			
	剖検：1. あり 2. なし 3. 不明 剖検所見：			
症例報告の有無	学会発表 a. あり b. なし c. 不明			
	学会名： 第 () 回 () 年			
	紙上発表 a. あり b. なし c. 不明 雑誌名： () 年 () 巻 (~) 頁 (もしありましたら、抄録もしくは論文のコピー等を添付いただければ幸いです。)			

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

患者の皆様への説明書

— 腓膵線維症の全国疫学調査 —

1. 研究機関名、研究者の氏名等

研究題目	腓膵線維症の全国疫学調査
研究機関名	名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学 (総合保健体育科学センター)
研究責任者氏名・職名	石黒 洋・准教授
個人情報管理者	名古屋大学大学院医学系研究科健康・スポーツ医学 (総合保健体育科学センター) 小池晃彦・准教授
個人情報の項目とその利用目的	姓名のイニシャル、性別、生年月日、受療した施設の名称とその施設でのカルテ番号、住所の都道府県名 腓膵線維症は非常に稀な病気ですので、重複がないかどうかを確認する必要があります。また、前回(2004年)の調査に協力していただき資料の保存に同意された患者さんについては、前回の調査結果と比較することが重要です。
共同研究機関名	三好町民病院 東北大学消化器病態学 東北大学公衆衛生学 国家共済虎の門病院呼吸器センター内科 患者の皆さんが受療している病院
共同して利用する者の範囲	名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学・助教・山本明子 三好町民病院・院長・成瀬 達 東北大学消化器病態学・教授・下瀬川 徹、医員・菊田和宏 東北大学公衆衛生学・教授・辻 一郎、准教授・栗山進一 国家共済虎の門病院呼吸器センター内科・部長・吉村邦彦 患者の皆さんの主治医
共同して使用される個人情報の項目	個人情報は、データの解析に関わらない個人情報管理者が管理します。研究責任者と共同研究者は、個人情報を利用しません。

共同して利用する者の利用目的	個人情報を利用しません。
第三者への提供の有無 (ある場合はその内容)	ありません。
対象とする疾患名	腭嚢胞線維症
調べる遺伝子名	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)

2. 当該研究の目的、意義、研究協力の理由および方法、期間、開示

遺伝子について

遺伝子は、からだの中でいろいろな働きをするタンパク質の構造と機能を決める情報です。遺伝子情報には、ほとんどの人で同じ部分と、人によって異なる部分があります。遺伝子情報は、父親に由来するものと母親に由来するものが一対となっています。ある遺伝子について、父方・母方の両方に変異があると、対応するタンパク質が作られないか働きがかなり弱くなり、特定の病気に罹る場合があります。

この研究における遺伝子 (CFTR) と病気の関係

CFTR 遺伝子は、気管支や腸など体中のいろいろな管腔臓器で塩素イオンを輸送するタンパク質を作ります。CFTR 遺伝子には、さまざまな程度にこの塩素イオン輸送システムが不調となるタイプ (遺伝子変異) があります。父方・母方の両方の遺伝子に変異があり塩素イオンの輸送機能が 5%以下になると、管腔の中の液体がネバネバになって詰まりやすくなります。これが、腭嚢胞線維症という病気です。病状はさまざまで、生まれてすぐに腸が詰まって腸閉塞になる、細い気管支が詰まって肺炎を繰り返す、膵液 (消化液) が流れにくくなって栄養不良を起こす、などの状態が色々な組み合わせで起こってきます。

研究の目的と意義

腭嚢胞線維症は日本人には非常に稀な病気です。この研究は、腭嚢胞線維症に罹った日本人の数を正確につきとめ、一人一人の病気の経過をたどって、より簡単に早く診断する方法とよりよい治療法を見つけることを目的としています。

腭嚢胞線維症は、白人では最も多い遺伝性の病気ですので海外ではよく研究されています。ところが、日本人には非常に稀なために、最近まで、患者さんの正確な数、病状の経過、日本人の腭嚢胞線維症の特徴などが、まとめられたことはありませんでした。厚生労働省の調査研究班は、1994年、1999年、2004年と5年毎に、腭嚢胞線維症の全国調査を行い、出生150~200万人に1人の割合で病気が起こること、次のページの図にありますように、10年以上の長い期間にわたって治療を受けている患者さんが多いことがわかってきました。