

E. 結論

1) オートファジーの機構により腺房細胞内でトリプシンが産生されるが、生じたトリプシン活性が PSTI の制御活性を超えると膵炎を生じる。2) トリプシノーゲンと PSTI の誘導能に個体差があり、それが膵炎の起こしやすさ、起こしにくさに関与すると考えられる。

F. 参考文献

1. Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, Yamamoto A, Suyama K, Ida S, Okumura Y, Takahashi E, Kido H, Araki K, Baba H, Mizushima N, Yamamura K: Involvement of Autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J Cell Biol* 181: 1065–1072, 2008.
2. Wang J, Ohmuraya M, Suyama K, Hirota M, Ozaki N, Baba H, Nakagata N, Araki K, Yamamura K: Relationship of strain-dependent susceptibility to experimentally induced acute pancreatitis with regulation of Prss1 and Spink3 expression. *Laboratory Investigation* 90: 654–664, 2010.
3. Ohmuraya M, Hirota M, Araki M, Mizushima N, Matsui M, Mizumoto T, Haruna K, Kume S, Takeya M, Ogawa M, Araki K, Yamamura K: Autophagic cell death of pancreatic acinar cells in pancreatic secretory trypsin inhibitor deficient mice. *Gastroenterology* 129: 696–705, 2005.
4. 廣田昌彦：急性膵炎 成因と病態。日本内科学会雑誌 99: 9–14, 2010.
5. 廣田昌彦, 橋本大輔, 大村谷昌樹, 馬場秀夫：急性膵炎の発症とオートファジー。In: *Annual Review 消化器*, 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹, 編, 中外医学社(東京), pp. 212–217. 2010.
6. 廣田昌彦, 橋本大輔, 大村谷昌樹, 山村研一：急性膵炎の発症とオートファジー機構。消化器内科(in press).
- 1) Imamura Y, Hirota M, Ida S, Hayashi N, Watanabe M, Takamori H, Awai K, Baba H: Significance of renal rim grade on computed tomography in severity evaluation of acute pancreatitis. *Pancreas* 39: 41–46, 2010.
- 2) Wang J, Ohmuraya M, Suyama K, Hirota M, Ozaki N, Baba H, Nakagata N, Araki K, Yamamura K: Relationship of strain-dependent susceptibility to experimentally induced acute pancreatitis with regulation of Prss1 and Spink3 expression. *Laboratory Investigation* 90: 654–664, 2010.
- 3) Ida S, Ohmuraya M, Hirota M, Ozaki N, Hiramatsu S, Uehara H, Takamori H, Araki K, Baba H, Yamamura K: Chronic pancreatitis in mice by treatment with choline-deficient ethionine-supplemented diet. *Exp Animal* 59: 421–429, 2010.
- 4) 廣田昌彦：急性膵炎 成因と病態。日本内科学会雑誌 99: 9–14, 2010.
- 5) 廣田昌彦, 橋本大輔, 大村谷昌樹, 馬場秀夫：急性膵炎の発症とオートファジー。In: *Annual Review 消化器*, 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹, 編, 中外医学社(東京), pp. 212–217. 2010.
- 6) 廣田昌彦, 平田敬子, 田上 正：ALI/ARDS 発症は好中球が原因か？。救急・集中治療 22: 1015–1021, 2010.
- 7) 廣田昌彦：膵性胸水。In: *今日の消化器疾患治療指針*, 幕内雅敏, 菅野健太郎, 工藤正俊, 編, 医学書院(東京), pp. 741–742, 2010.
- 8) 廣田昌彦, 杉田裕樹, 木村 有, 小川道雄：重症急性膵炎における ALI/ARDS。In: *最新 ARDS のすべて*, 石井芳樹編, 医歯薬出版(東京), pp. 157–163, 2010.
- 9) 廣田昌彦, 田中 洋, 堀野 敬, 高森啓史, 馬場秀夫：急性膵炎の診断と治療指針。In: *救急・集中治療ガイドライン—最新の治療指針—2010—'11*, 岡元和文編, 総合医学社(東京), pp. 265–267, 2010.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 10) 廣田昌彦, 橋本大輔, 大村谷昌樹, 馬場秀夫: 急性膵炎の発症とオートファジー.
In: Annual Review 消化器, 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹, 編, 中外医学社(東京), pp. 212-217. 2010.

2. 学会発表

- 1) Ohmuraya M, Hirota M, Yamamura K. A mouse line expressing Spink3-driven Cre recombinase. The 42nd Meeting of the European Pancreatic Club. 2010年6月18日, スウェーデンストックホルム市.
- 2) Ohmuraya M, Ida S, Hirota M, Yamamura K. Pancreatic acinar cell death pathways in acute pancreatitis. Joint meeting of the international association of pancreatology and the Japan pancreas society 2010, Symposium "Acute pancreatitis: pathogenesis to treatment". 2010年7月12日, 福岡市.
- 3) 廣田昌彦, 橋本大輔. 膵局所動注療法の意義とその理論的背景. 第8回日本消化器外科学会大会パネルディスカッション「膵炎の基礎と臨床」, 2010年10月15日, 横浜市.

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

実地医科からみた急性膵炎重症度判定における造影 CT～自験例による考察～

研究報告者 桐山勢生 大垣市民病院消化器科兼中央内視鏡室 部長

共同研究者

熊田 卓, 谷川 誠, 金森 明（大垣市民病院消化器科兼中央内視鏡室）

【研究要旨】

現行の急性膵炎重症度判定基準では、造影 CT を行わなくても予後因子のみで重症度を判定することが可能となった。反面、予後因子では重症とされなくても CT 所見が高度な重症例が検出できないということも想定される。そこで今回、急性膵炎自験例を対象に CT 所見により判定される重症急性膵炎を調査し報告する。【対象, 方法】対象は、1990年以降に当院で経験された急性膵炎521例で、重症度判定基準(2008)での CT 所見により判定される重症急性膵炎の臨床像について retrospective に調査、検討した。【結果】CT 所見で重症と判定された症例は531例中44例(8.3%)で、予後因子により判定された92例(17.3%)に比べて少なく、CT 所見のみによる重症例はわずかに6例であった。この6例には、動注療法の適応となる膵の造影不良を認めた症例はなく、また死亡例もなかった。【結論】造影 CT を行わなくても予後因子のみで重症度判定が可能となった現行の重症度判定基準は非常に reasonable と考えられた。造影 CT 所見は特に造影不良域の所見が重要であり、(予後因子による)重症例を対象に造影 CT を施行して治療方針の決定、すなわち動注療法適応に関する判断を行うという意義が大きいと考えられた。

A. 研究目的

急性膵炎重症度判定基準が改訂され、造影 CT を行わなくても予後因子のみで重症度を判定することが可能となった¹⁾。反面、予後因子では重症とされなくても CT 所見が高度で重症の症例が診断できないということも想定される。そこで今回、急性膵炎自験例を対象に CT 所見により判定される重症急性膵炎を調査して実地医科からみた造影 CT の意義について考察し報告する。

B. 研究方法

1990年以降に当院で経験された急性膵炎531例(アルコール性：182例, 胆石性：197例, 特発性：117例, その他：35例)を対象に、retrospective に急性膵炎重症度判定基準(2008)における CT 所見によって判定される重症急性膵炎について調査した。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、プライバシー保護のため患者氏名を用いず、ID 番号, 年齢, 性別で患者の同定を行なった。

C. 研究結果

1. 予後因子ならびに CT 所見により判定される重症急性膵炎とその予後

重症度判定基準・予後因子により重症と判定されたのは531例中92例(17.3%)で、死亡率は22.8%(92例中21例)であった。なお、この92例中38例(41.3%)は CT 所見によっても重症と判定される症例であった。一方、重症度判定基準・CT 所見により重症と判定されたのは531例中44例(8.3%)であり、死亡率は34.1%(44例中15例)であった。うち CT 所見のみで重症と判定された症例は6例(13.6%)であったが、死亡例は認めなかった。なお、予後因子と CT 所見の両方で重症と判定された38例の死亡率は39.5%と高率であった。

2. 重症度判定基準・CT 所見と予後

CT grade と死亡率をみると、Grade 1は1.7%(420例中7例)であったのに対して、Grade 2で18.2%(33例中6例)、Grade 3では46.2%(13例中6例)と Grade に従って死亡率は高率になっていた。

3. 炎症の腓外進展と造影不良

炎症の腓外進展度が1点以上は73例みられたが、その内造影不良1点以上であったのは25例(34.2%)であったが、逆に造影不良1点以上であった25例すべてが炎症の腓外進展は1点以上であった。

4. 炎症の腓外進展と予後因子

予後因子3点以上であった症例は、炎症の腓外進展0点で389例中35例(9.0%)、1点で42例中25例(59.5%)そして2点で33例中27例(81.8%)であった。すなわち、炎症の腓外進展1点以上の症例で、予後因子により重症と判定される症例は75例中52例(69.3%)であった。

5. 造影不良と予後因子

一方、造影不良と予後因子との関連をみると、0点で436例中57例(13.2%)、1点ならびに2点は各々15例、10例であったが、その全例が予後因子3点以上であった。なお、予後因子には患者背景である年齢70歳以上の項目が含まれているが、これを除いても全例が予後因子は3点以上であった。すなわち、腓の造影不良1点以上の症例は、すべて予後因子による重症例でもあった。

D. 考察

現行の急性膵炎診療ガイドライン²⁾での重症度判定における造影CTについての記載をみると、「急性膵炎の治療方針決定に造影CTは有用か? —(急性膵炎の治療を行う施設では)急性膵炎の不染域の判定や、合併症の診断には造影CTは有用である」とされている。一方で「ただし、造影に伴う膵炎や腎機能の増悪やアレルギー反応等の可能性に留意する必要がある」とも記載されている。急性膵炎急性期に造影CTは有用であることは明らかにもかかわらず、どの程度推奨されるかは今まで常に議論的となっており、診療ガイドラインにおいては造影CTに関する推奨度は呈示されていない。一方、2008年に改訂された急性膵炎重症度判定基準では、予後因子と造影CT所見が分けられて独立して判定することになり、予後因子のみでも重症度判定が可能となっている。このため、臨床現場では急性膵炎の特に急性期に造影

CTを行う意義について今一度確認する必要があるといえる。

今回、自験例の検討では、もし造影CTを行わずに予後因子のみで重症度判定を行った場合、CT所見が高度で重症と判定される症例が6例見逃されるという結果であった。しかし、この6例には死亡例はなかった。また、重症度判定基準ではCT所見に関しては炎症の腓外進展と腓の造影不良の2つを評価することになっているが、炎症の腓外進展が1点以上であった症例では75例中52例(69.3%)が予後因子による重症でもあったが、造影不良に関しては1点以上の症例はすべて予後因子によっても重症と判定されていた。血流豊富な腹部臓器の一つである膵臓の1/3以上が虚血になって壊死に陥るような状態にあれば、予後因子においてもそのことが十分反映されるといえ、膵虚血に陥る膵炎症例は予後因子で重症と判定される症例の一部であることが示唆された。

膵実質の造影不良の有無、程度を評価するには当然ながら造影が必要であるが、炎症の腓外進展を評価するには、造影は必要としない。一方、炎症の腓外進展に関しては、たとえ炎症が広範に拡がりこれが高度であっても、少なくとも急性期の治療方針としては輸液を主体にした全身管理であることに変わりない。一方、膵実質の造影不良に関しては、もしこれを認めれば、少なくとも本邦では現在、蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬動注療法を行うことが推奨されている。一般的にCTで診断される膵局所の合併症は後期合併症とされ、発症からある程度経過してから問題となることが多い。すなわち、前述のようなガイドラインにも記載されているような造影のデメリットにもかかわらず急性期にあえて造影CTを行う意義は膵の造影不良域を検出して動注療法の適応を判断することにあるといえる。したがって、急性膵炎の急性期に造影CTを行う意義は、単に重症度判定のためというよりは、膵虚血から膵壊死への合併症の早期診断、動注療法の適応判断という面が大きいと思われる。今後、重症度判定基準に造影CTの所見を採用している本邦の重症度判定基準が国際的にも認められるにも、動注療法のエビデ

ンスの確立が望まれるだろう。

2010. Fukuoka, July 12, 2010.

予後因子では重症と判定されない CT 所見でのみの重症例はわずか6例と少なく、しかも動注療法の適応となる膵の造影不良を認めた症例はなく死亡例もなかった。すなわち、急性期に造影 CT を行う意義は動注療法の適応の判断にあるといえ、少なくとも自験例からは、まず予後因子による重症度判定を行って重症と判定される症例を対象に造影CTを行えばいいという結果であった。造影 CT を行わなくても予後因子のみで重症度判定が可能となった現行の重症度判定基準は非常に reasonable と思われる。

E. 結論

造影 CT を行わなくても予後因子のみで重症度判定が可能となった現行の重症度判定基準は非常に reasonable と考えられた。造影 CT 所見は特に造影不良域の所見が重要であり、(予後因子による)重症例を対象に造影 CT を施行して治療方針の決定、すなわち動注療法適応に関する判断を行うという意義が大きいと考えられた。

F. 参考文献

1. 武田和憲. 急性膵炎重症度判定基準(2008)の検証. 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20年度総括・分担研究報告書. 2009. p49-51.
2. 急性膵炎診療ガイドライン2010(第3版). 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. 東京. 金原出版. 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表

- 1) Masashi Fujimori, Seiki Kiriya, Takasi Kumada et al. Clinical characteristics of patients with severe acute pancreatitis classified by the new Japanese diagnostic criteria revised in 2008. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society

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

ガイドワイヤーによる胆管深部挿管法と ERCP 後膵炎 —多施設共同無作為化比較試験—

研究報告者 藤田直孝 仙台市医療センター仙台オープン病院 副院長，
消化器内科主任部長

共同研究者

小林 剛（仙台市医療センター仙台オープン病院消化器内科）

今泉和臣（日本海総合病院酒田医療センター），入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室）

鈴木雅貴（宮城県立がんセンター），村上晶彦（岩手県立中央病院）

小穴修平（岩手医科大学附属病院），牧野直彦（山形大学医学部附属病院）

小松田智也（秋田組合総合病院），米山和夫（秋田赤十字病院）

【研究要旨】

目的：従来の造影剤先行の胆管カニューレーション(CC: conventional cannulation)とガイドワイヤーカニューレーション(GC: guidewire cannulation)に関して，内視鏡的逆行性胆膵管造影法(ERCP)後膵炎(post-ERCP pancreatitis: PEP)の発症率を比較し Risk factor を検討する。

方法：9施設による前向き無作為化比較試験として，2008年4月から2009年3月までに ERCP および胆管深部挿管が必要であった322名を対象とした。

結果：GC群に163名，CC群に159名が割り付けられ，PEPの発症率はGC群6.1%，CC群6.3%と2群間に有意差はみられなかった。PEPの重症度は統計学的有意差はみられないものの，GC群では重症度が高い傾向がみられた。胆管挿管成功率を比較すると，GC群83%，CC群87%と2群間に有意差はみられなかった。GC群における胆管挿管率は sphincterotome 使用群で91%と有意に高かった。PEPの危険因子としてガイドワイヤーもしくは造影剤の意図しない膵管内挿入が抽出され，GCは影響因子とならなかった。

A. 研究目的

難治性膵疾患の一つとして急性膵炎が挙げられ，特に PEP の発症は，医原性疾患として問題である。GC が膵炎の発症を減少させられるか否か，また，ERCP 関連手技の施行に伴う PEP の Risk Factor を明らかにする。

B. 研究方法

対象：ERCP 手技を施行する未処置乳頭症例のうち，胆管深部挿管を必要とする症例を対象とした。除外症例は18歳未満，85歳以上，妊婦，授乳中の婦人，乳頭既処置例，ICの得られない例，ランデブー法を行った場合，内視鏡的乳頭切開術の既往がある場合，その他，担当医が不相当と判断した場合とした。

研究の end point：PEP の発生率を2群間で比

較する。PEP の risk factor を明らかにする。

研究期間と予定症例数：9施設による前向き無作為化比較試験として実施した。Sample size は，PEP の発症率が CC で15%としたとき，GC による発症率が5%まで低下すると仮定して，80%の power でこの仮説を棄却するのに必要な症例数は各群142例となり，さらに不測のデータ収集不能を考慮し，10%の安全域を確保し各群156例の登録を目指した。2008年4月から2009年3月までに胆管深部挿管が必要であった322名を対象とした。

実施方法：Prospective Multi-center Randomized Controlled Study.

参加施設条件：ERCP 検査症例数が年間200例以上の施設で，ERCP に関する IC のシステムが整備されていること。ERCP に習熟した

(500例以上の経験を有する)専門医がいること。実施は専門医および専門医の監督の下であれば経験数のより少ないものが担当してもよいとした。

倫理委員会の承認及び患者へのIC:

各参加施設での倫理委員会にて承認を得た。患者又は家族に対してERCP検査に関するICを行い且つ、当スタディに対する参加の了解を得た。

C. 研究結果

GC群に163名、CC群に159名が割り付けられた。両群間で患者背景、ERCPの適応、ERCP関連手技の施行に統計学的差異はみられなかった(表1)。PEPの発症率はGC群6.1%、CC群6.3%と2群間に有意差はみられなかった。PEPの重症度はCottons' criteria¹⁾に準ずると統計学的有意差はみられないものの、CC群では10名中8名がmildであったのに対し、GC群では10名中6名がmoderate、1名が

表1 Baseline patient characteristics and treatments
n=322

	GC group	CC group	P value
No. of patients	163	159	
Age, year (range, 19-103)	69.6±13.0	69.6±11.7	0.99*
Gender (male/female)	1.3	1.7	0.20
Diagnosis			
Cholelithiasis	81	93	0.11
Malignancy	57	46	0.25
Pancreatic carcinoma	23	18	0.45
Bile duct carcinoma	21	15	0.33
Gallbladder carcinoma	8	11	0.44
Vater carcinoma	5	2	0.27
Others	26	23	0.20
SOD	0	0	
Icterus	80	66	0.17
Bile duct stenosis	58	44	0.13
Juxtapapillary diverticulum	47	46	0.99
Orifice of the ampulla in diverticulum	10	7	0.49
EST	99	99	0.78
EBD	49	46	0.82
EPBD	1	3	0.30
ENBD	33	28	0.55

GC: Guidewire cannulation, CC: Conventional cannulation, SOD: Sphincter of Oddi dysfunction, EST: Endoscopic sphincterotomy, EBD: Endoscopic biliary drainage, EPBD: Endoscopic papillary balloon dilatation, ENBD: Endoscopic nasobiliary drainage.

severeと重症度が高い傾向がみられた(表2)。胆管挿管成功率を比較すると、GC群83%、CC群87%と2群間に有意差はみられなかった。GC群において胆管挿管率をsphincterotome使用群とstandard catheter使用群で比較すると91%、61%と2群間で差がみられた($p=0.004$)。PEPの危険因子を単変量解析した後(表3)、有意因子を含めて多変量解析で検討す

表2 Incidence and severity of post-ERCP pancreatitis
n=322

	GC group n=163	CC group n=159	RR	95%CI	P value
Pancreatitis (%)	10(6.1)	10(6.3)	1.00	0.94-1.06	0.95
Severity					
Mild	3	8	0.97	0.93-1.01	0.12
Moderate	6	2	1.03	0.99-1.06	0.15
Severe	1	0	1.01	0.99-1.02	0.51

GC: Guidewire cannulation, CC: Conventional cannulation, RR: Relative risk, CI: Confidence interval.

表3 Risk factor of post-ERCP pancreatitis —univariate analysis—
n=322

Variable	PEP(+) n=20	PEP(-) n=302	P value
Age (mean±SD)	63.0±17.0	70.0±11.8	0.09
Gender (male/female)	1.56	1.5	0.95
Cholelithiasis	10	164	0.71
Malignancy	4	99	0.24
Other	5	44	0.17
Icterus	8	138	0.62
Bile duct stenosis	5	97	0.51
GC technique	10	153	0.95
EST	12	186	0.89
EBD	5	90	0.65
EPBD	5	56	0.32
Number of cannulation attempts	7.0±7.1	5.7±7.0	0.40
Time for cannulation (minutes)	11.6±1.0	8.2±11.2	0.21
Success with primary method	18	256	0.40
Accidental PD inj./cannul.	17	125	0.0001
Precuts	0	11	0.49
Pancreatic stenting	2	19	0.38
Operator change	7	61	0.10
Pancreatic GW placement	5	26	0.03
Juxtapapillary duodenal diverticulum	3	90	0.16
Orifice of the ampulla in diverticulum	1	16	0.72

PEP: post-ERCP pancreatitis, GC: Guidewire cannulation, PD inj./cannul.: Pancreatic duct injection or cannulation, GW: Guidewire

表4 Risk factor of post-ERCP pancreatitis —multivariate analysis—

n = 322

Variable	PEP(+) n=20	PEP(-) n=302	RR	95%CI	P value
Age (mean ± SD)	63.0 ± 17.0	70.0 ± 11.8	—	—	0.06
Gender (male/female)	1.56	1.5	—	—	0.82
Accidental PD inj./cannul.	17	125	8.02	2.30-27.97	0.001
Pancreatic GW placement	5	26	—	—	0.38

PEP: post-ERCP pancreatitis, RR: Relative risk, CI: Confidence interval, PD: Pancreatic duct, inj.: injection, cannul: cannulation, GW: Guidewire

ると、ガイドワイヤーもしくは造影剤の意図しない膵管内挿入が唯一有意な因子として抽出され($p=0.001$)、GCは影響因子とならなかった(表4)。

D. 考察

胆膵疾患の診療において、ERCPは、最も精度の高い検査法の1つとして不可欠であり、その関連手技による治療的役割はますます重要となってきている。しかしながら、本法は侵襲的であり、偶発症の頻度も各種内視鏡検査の中では少ないとはいえない。手技に習熟するまでには十分なトレーニングが必要であり、特に乳頭へのアクセス、選択的挿管技術向上のための研鑽により、安全性の向上を図ることが強く求められている。

諸外国での研究発表では、従来の造影チューブと造影剤注入による方法に代わり、造影剤を用いずガイドワイヤーを先進させる手技が注目され、挿管率、安全性、とくにPEP発生の抑制に寄与したとの報告が見られる²⁻⁹⁾。これらの報告はRCTとはいえ単一の術者の成績であり、この方法の有効性の正確な評価のためにはProspective Multi-center Randomized Controlled Trialが必要であり、その結果を臨床に反映されるべきと考え今回の検討を行った。その結果、GCを用いたERCPはPEPの発症抑制に寄与しないことが明らかになった。また、傾向としてGCによるPEPは重症化することが示唆された。GCを用いるERCPでは、胆管挿管率の向上のためにはsphincterotomeの使用が望ましいと考えられた。Sub-analysisとしてPEPの重要な危険因子として主膵管への誤挿入が挙げられた。

E. 結論

GCを用いたERCPはPEPの発症抑制に寄与しなかった。主膵管への誤挿入はPEPの重要な危険因子であった。

F. 参考文献

1. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991; 37: 383-93.
2. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 652-6.
3. Lella F, Bagnolo F, Colombo E, Bonassi U. A simple way of avoiding post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 830-4.
4. Bailey AA, Bourke MJ, Williams SJ, Walsh PR, Murray MA, Lee EY, Kwan V, Lynch PM. A prospective randomized trial of cannulation technique in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2008; 40: 296-301.
5. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Halwan B, Ishioka S, Kumar A. Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2147-53.
6. Lee TH, Park do H, Park JY, Kim EO, Lee YS, Park JH, Lee SH, Chung IK, Kim HS, Park SH, Kim SJ. Can wire-guided cannulation prevent

post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 444-9.

7. Katsinelos P, Paroutoglou G, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Zavos C, Pilpilidis, Tzelas G, Tzovaras G. A comparative study of standard ERCP catheter and hydrophilic guide wire in the selective cannulation of the common bile duct. *Endoscopy* 2008; 40: 302-7.
8. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Ceroni L, Laterza L, Fabbri C, Bazzoli F. Can a wire-guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis?: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 2343-50.
9. Shao LM, Chen QY, Chen MY, Cai JT. Can wire-guided cannulation reduce the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24: 1710-5.

G. 研究発表

1. 論文発表 現在投稿中
2. 学会発表
 - 1) Go Kobayashi, Naotaka Fujita, Kazuomi Imaizumi, Atsushi Irisawa, Masaki Suzuki, Akihiko Murakami, Shuhei Oana, Naohiko Makino, Tomoya Komatsuda, Kazuo Yoneyama. Can a Wire-Guided Cannulation Technique Reduce Risk of Post-ERCP Pancreatitis and Facilitate Bile Duct Deep Cannulation? DDW 2010. New Orleans, LA, USA. May 1-5, 2010.
 - 2) Go Kobayashi, Naotaka Fujita, Kazuomi Imaizumi, Atsushi Irisawa, Masaki Suzuki, Akihiko Murakami, Shuhei Oana, Naohiko Makino, Tomoya Komatsuda, Kazuo Yoneyama. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: evaluation in a prospective randomized trial comparing the guidewire cannulation technique with the convention-

al cannulation technique. IAP and JPS 2010, Fukuoka, JAPAN. July 11-13, 2010.

- 3) Go Kobayashi, Naotaka Fujita, Kazuomi Imaizumi, Atsushi Irisawa, Masaki Suzuki, Akihiko Murakami, Shuhei Oana, Naohiko Makino, Tomoya Komatsuda, Kazuo Yoneyama. CAN A GUIDEWIRE CANNULATION TECHNIQUE REDUCE THE RISK OF POST-ERCP PANCREATITIS? A MULTICENTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. UEGW 2010, Barcelona, Spain. October 23-27, 2010.

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

Ⅱ. 慢性膵炎

1) 共同研究プロジェクト

慢性膵炎の実態に関する全国調査

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，濱田 晋（東北大学大学院消化器病態学）

木原康之（産業医科大学医学部第三内科学），佐藤晃彦（栗原市立栗原中央病院内科）

木村憲治（独立行政法人国立病院機構仙台医療センター消化器科）

辻 一郎，栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学）

【研究要旨】

慢性膵炎は非可逆性・進行性の疾患であり，悪性新生物の合併率が高く，患者の平均寿命は国民一般より短く予後の悪い難病である．慢性膵炎患者の実態把握と疫学的解析を目的とし，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て全国調査を行った．この全国調査の1次調査で患者ありと返答のあった診療科を対象に2次調査を実施した．2次調査では，1,504人分（男性1,193名，女性311名）の調査票が回収され，集計された（回収率23.7%）．1,504人の診断は，確診78.6%，準確診9.2%，疑診7.1%，その他1.9%，不明3.3%であった．確診例と準確診例を合わせた成因はアルコール性64.8%，特発性18.2%，胆石性2.8%であった．その他の成因では，自己免疫性膵炎が7.6%と最も多かった．男女別の成因では，男性ではアルコール性73.0%，特発性13.3%，胆石性2.5%であったのに対し，女性ではアルコール性27.4%，特発性40.5%，胆石性4.2%であった．

A. 研究目的

前回の慢性膵炎全国疫学調査は，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（大槻眞班長）により2002年一年間の受療患者を対象として2003年に行われた¹⁾．今回の調査では，前回調査から5年後の2007年1年間に受療した慢性膵炎患者を対象とした全国調査研究を行った．この調査は，慢性膵炎の受療患者数や新規発症患者数の推移など実態把握を行うとともに，患者ありと報告のあった医療機関を対象とした2次調査を行い，慢性膵炎患者の年齢，性別等の臨床像や成因等の実態把握も合わせて行う事を目的とする．本研究班では慢性膵炎の早期発見，進展阻止を中心とした新しい診療システムを構築し，多くの慢性膵炎患者の予後とQOLの改善を目指しているが，その基盤となる調査として本疫学研究を位置づけている．

平成21年度報告書では，1次調査結果を報告した．本報告書では，2次調査の結果を報告する．

B. 研究方法

調査対象は2007年1月1日から2007年12月31日までに慢性膵炎で調査対象診療科を受療した患者である．調査対象となる診療科は全国の内科（消化器内科を含む），外科（消化器外科を含む）を標榜する13,774診療科より層化無作為抽出法により抽出した3,027科を対象とした．調査は1次調査と2次調査からなり，両調査とも郵送法で行った．1次調査にて患者ありと返答のあった病院を2次調査の対象として，2次調査票を郵送した．1次調査による受療患者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²⁾を用いた．

（倫理面への配慮）

本研究は東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認（承認番号2008-178）された後に1次調査が行われた．2次調査にあたっては，患者の個人情報に留意し，患者個人名，生年月日，施設IDなど患者個人を特定できる可能性のある情報は調査票に記載しない．対象施設にて任意に調査票ごとに重複しないように

(施設 ID とは異なる)番号をつけてもらい、その対応表は対象施設で保管してもらうようにした。実施は「疫学調査に関する倫理指針」(平成14年6月17日文部科学省・厚生労働省、平成16年12月28日全部改正)にしたがって行った。

C. 研究結果

1. 診断

1次調査にて慢性膵炎患者ありと返答のあった診療科は1,110科であった。この診療科を対象として2次調査票を郵送した。1次調査で6,339人の患者が報告されたが、この23.7%にあたる1,504人分の調査票が2009年12月までに回収された。報告された1,504人の慢性膵炎患者の診断内訳は、確診例1,182人(78.6%)、準確診例138人(9.2%)、疑診例107人(7.1%)、その他28人(1.9%)、成因不明49人(3.3%)であった。

確診例と準確診例を合わせた患者1,320人の内訳は男性1,070人、女性250人、男女比は4.3 : 1。平均年齢は、確診例と準確診例を合わせた全体で59.6歳。男女別では、男性の平均年齢59.4歳、女性の平均年齢60.5歳であった。そ

れぞれの年齢構成を図1Aに示す。

確診例は男性965人、女性217人、男女比4.4 : 1。平均年齢は確診群全体で59.5歳、男性の平均年齢59.5歳、女性の平均年齢59.3歳であった。準確診例は男性105人、女性33人、男女比3.2 : 1。準確診例全体の平均年齢は61.0歳、男性の平均年齢は58.6歳、女性の平均年齢は68.3歳であった。臨床疑診例は、男性61人、女性46人、男女比は1.3 : 1。平均年齢は疑診群全体で58.2歳、男性は55.9歳、女性は61.2歳であった。

慢性膵炎発症年齢は確診例と準確診例を合わせた全体で平均51.9歳、男性は平均51.6歳、女性は平均52.9歳であった。これらの群の発症年齢の年齢構成を図1Bに示す。確診例全体の発症年齢は51.7歳、男性は51.8歳、女性は51.5歳であった。準確診例全体の発症年齢は53.1歳、男性は50.1歳、女性は62.9歳であった。疑診例全体の発症年齢は51.4歳、男性は51.2歳、女性は51.7歳であった。

2. 成因

確診例と準確診例における主治医が推定した慢性膵炎の成因を集計した(表1)。調査票に成

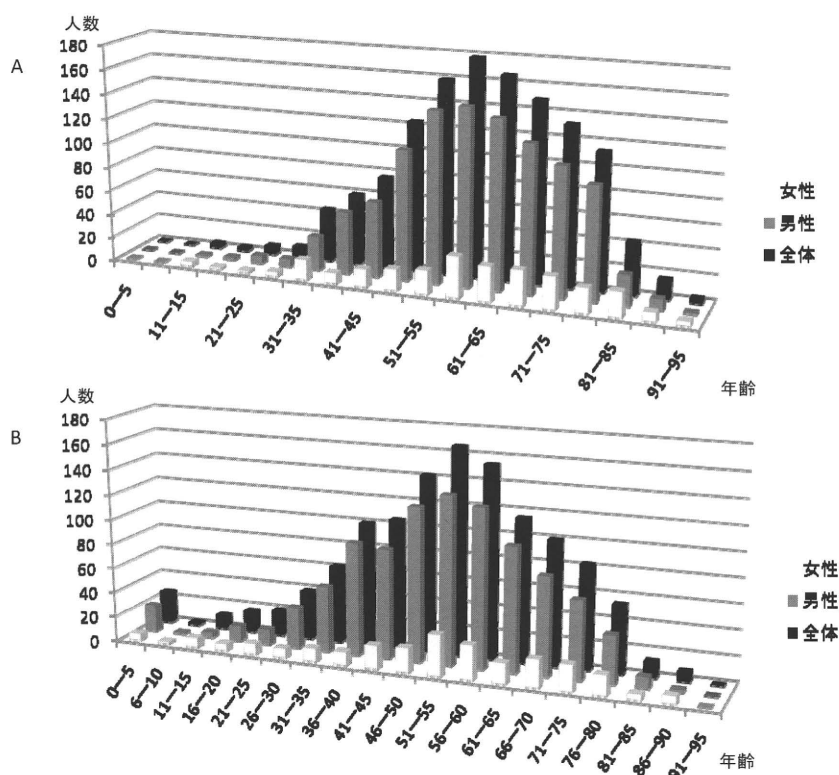


図1 慢性膵炎確診例と準確診例を合わせた慢性膵炎患者の年齢(A)と発症年齢(B)の分布

因が記載された，1,189症例(男性974例，女性215例)を対象として行った．このうち65症例で主治医が複数の成因(61症例が2つ，4症例が3つの成因)を推定し報告したため，成因の患者数には重複が存在する．

表 1 慢性膵炎確定及び準確定例1,189症例の成因

成 因	患者数 (%)	男性患者数 (%)	女性患者数 (%)
アルコール性	771 (64.8)	712 (73.1)	59 (27.4)
特発性	217 (18.2)	130 (13.3)	87 (40.5)
胆石性	33 (2.8)	24 (2.5)	9 (4.2)
自己免疫性	90 (7.6)	66 (6.8)	24 (11.2)
急性膵炎	34 (2.9)	26 (2.7)	8 (3.7)
膵管非融合	18 (1.5)	13 (1.3)	5 (2.3)
膵管閉塞	12 (1.0)	5 (0.5)	7 (3.3)
高脂血症	10 (0.8)	5 (0.5)	5 (2.3)
遺伝性	10 (0.8)	7 (0.7)	3 (1.4)
副甲状腺機能亢進症	7 (0.6)	5 (0.5)	2 (0.9)
外傷性	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.5)
薬剤性	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0)
慢性腎不全	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0)
その他	50 (4.2)	29 (3.0)	21 (9.8)

※複数の成因を有する症例が存在するため，一部重複あり．

主治医がアルコール性と推定した患者は全体の64.8%．男性では73.1%であったのに対し女性では27.4%．特発性と推定された患者は全体で18.2%．男性では13.3%であったのに対し，女性では40.5%であった(表1)．確定と準確定のアルコール性慢性膵炎患者は771人，男性712人，女性59人．男女比は12.1 : 1．平均年齢は58.2歳，男性の平均年齢は58.5歳，女性の平均年齢は54.5歳であった．アルコール性慢性膵炎患者の年齢分布を図2Aに示す．また，確定と準確定の特発性慢性膵炎患者は217人，男性130人，女性87人．男女比1.5 : 1．平均年齢は61.3歳，男性の平均年齢は61.6歳，女性の平均年齢は60.9歳であった．特発性患者の年齢分布を図3Aに示す．

確定例と準確定例におけるアルコール性慢性膵炎患者の発症年齢は全体で49.8歳，男性50.2歳，女性45.8歳(図2B)．それに対し，特発性慢性膵炎患者の発症年齢は，全体で51.7歳，男性51.7歳，女性51.7歳であった(図3B)．

成因が記載されていた確定例1,056人の成因内訳は，アルコール性694人(65.7%)，特発性190人(18.0%)，胆石性22人(2.1%)であった．また，成因が記載されていた準確定例133人の

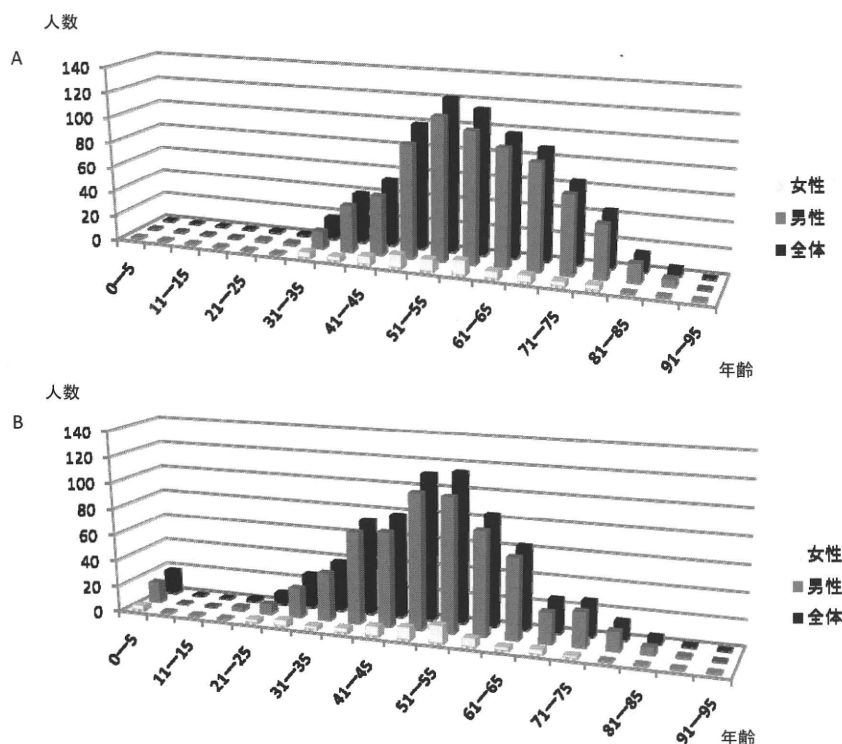


図 2 慢性膵炎確定例と準確定例を合わせたアルコール性慢性膵炎患者の年齢(A)と発症年齢(B)の分布

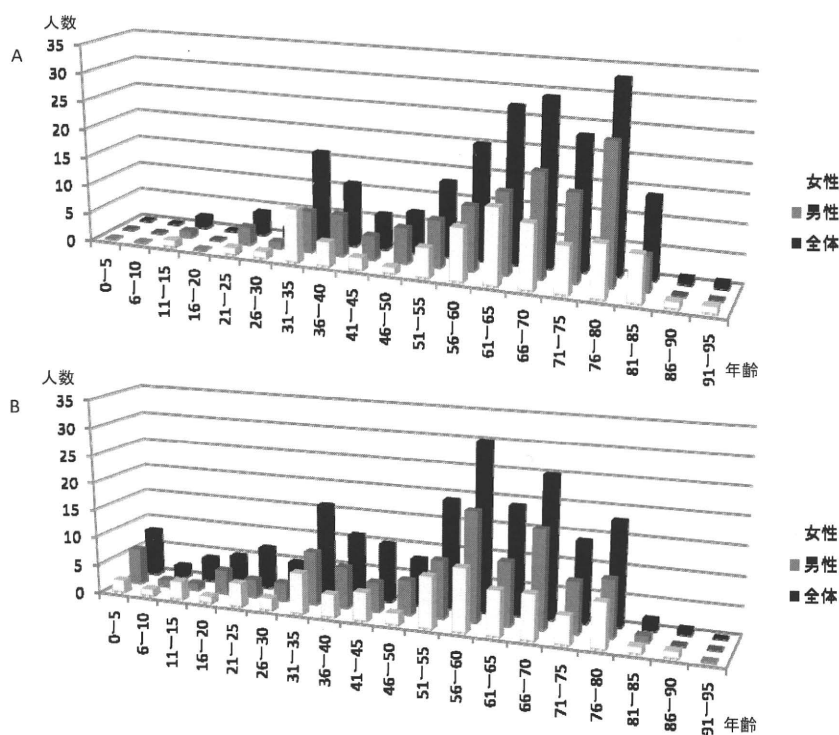


図3 慢性膵炎確定例と準確定例を合わせた特発性慢性膵炎患者の年齢(A)と発症年齢(B)の分布

成因内訳は、アルコール性77人(57.9%)，特発性27人(20.3%)，胆石性11人(8.3%)であった(表2)。

D. 考察

慢性膵炎の全国調査は、旧厚生省及び厚生労働省特定疾患対策研究事業の研究班によりこれまで5回行われている。第1回は1970年から1977年まで、第2回は1978年から1984年まで、第3回は1994年、第4回は1999年、第5回調査(前回)は2002年1年間に全国の医療機関を受療した慢性膵炎患者を対象に行われた。2003年大槻班により調査された前回調査¹⁾は、今回の調査と同様の層化無作為抽出法により行われ、用いた診断基準が日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001³⁾であることなど共通しており、比較対照として適当である。前回調査では、2次調査において確定例781例、準確定例176例を解析対象としており、確定例と準確定例の比率は4.4:1であった。それに対し、今回の調査では確定例1,182例と準確定例138例であり、確定例と準確定例の比率は8.6:1であった。つまり、今回の調査では前回と比べ確定例が多い母集団が解析対象となっている。

表2 慢性膵炎確定1,056症例と準確定133症例における成因

成 因	確定(%)	準確定(%)
アルコール性	694(65.7)	77(57.9)
特発性	190(18.0)	27(20.3)
胆石性	22(2.1)	11(8.3)
自己免疫性	78(7.4)	12(9.0)
急性膵炎	30(2.8)	4(3.0)
膵管非融合	17(1.6)	1(0.8)
膵管閉塞	10(0.9)	2(1.5)
高脂血症	9(0.9)	1(0.8)
遺伝性	10(0.9)	0(0)
副甲状腺機能亢進症	7(0.7)	0(0)
外傷性	3(0.3)	0(0)
薬剤性	2(0.2)	0(0)
慢性腎不全	1(0.1)	0(0)
その他	41(3.9)	9(6.8)

※複数の成因を有する症例が存在するため、一部重複あり。

慢性膵炎の成因についての比較であるが、前回調査はアルコール性67.7%、特発性20.5%、胆石性3.0%であった²⁾のに対し、今回の調査はアルコール性64.8%、特発性18.2%、胆石性2.8%であり(表1)、アルコール性と特発性の比率が減少した(図4)。確定例では、前回調査

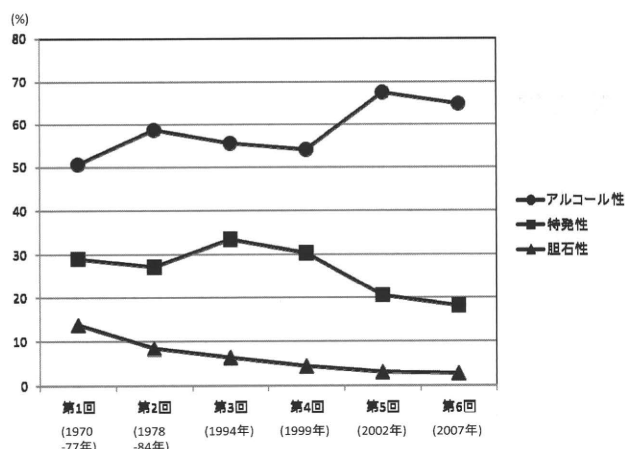


図4 慢性膵炎の成因別頻度の推移

でアルコール性69.4%，特発性20.0%，胆石性2.8%であった²⁾のに対し，今回の調査ではアルコール性65.7%，特発性18.0%，胆石性2.1%。準確診例では，前回調査でアルコール性60.2%，特発性22.7%，胆石性4.0%であった²⁾のに対し，今回の調査ではアルコール性57.9%，特発性20.3%，胆石性8.3%であった(表2)。いずれの結果でも，アルコール性慢性膵炎と，特発性慢性膵炎の比率がこの5年間で減少したことを示した。アルコール性慢性膵炎は，前回調査ではそれまでの調査と比較し，比率が増加していたが，最近アルコール消費量が減少傾向に転じている現状を反映してか，今回はわずかであるが減少傾向となった。特発性慢性膵炎の比率はこれまでの調査でも減少傾向であり，今回の調査でも同様に減少となった(図4)。性別による成因であるが，前回の報告²⁾と同様，男性はアルコール性が多く73.1%，特発性は13.3%。女性は特発性が多く，40.5%，アルコール性が27.4%であった(表1)。

今回の調査で，慢性膵炎の成因は，アルコール性，特発性に次いで自己免疫性，急性膵炎，胆石性，膵管非融合，膵管閉塞の順に多かった。特に，疾患の認知度が高まったことを反映してか，自己免疫性が成因として7.6%を占め，アルコール性，特発性に次ぐ成因の第3位であった。また，膵管閉塞は成因の1.0%を占め，その他を除く成因の第7位であった(表3)。本研究班，日本膵臓学会，日本消化器病学会は慢性膵炎臨床診断基準2001を改訂し，

「慢性膵炎臨床診断基準2009」⁴⁾を作成した。その中で，自己免疫性膵炎と閉塞性膵炎は治療により可逆的に病態が改善することから，慢性膵炎の疾患概念に合わず，膵の慢性炎症として慢性膵炎とは別個に取り扱われることとなった。今回の調査で，自己免疫性と閉塞性を慢性膵炎の成因から除外した場合の，慢性膵炎確診と準確診を合わせた患者の成因は，アルコール性66.7%，特発性18.8%，胆石性2.9%，急性膵炎2.9%，膵管非融合1.6%，高脂血症0.9%，遺伝性0.9%，副甲状腺機能亢進症0.6%，外傷性0.3%，薬剤性0.2%，慢性腎不全0.1%，その他4.3%となる。

確診例と準確診例を合わせた慢性膵炎患者の平均年齢は59.6歳，発症年齢は51.9歳であった。それぞれの年齢分布を図1Aと1Bに示す。慢性膵炎患者は年齢51歳から70歳までの年齢層が多いが，発症年齢は46歳から60歳までの年齢層が最も多い。これに加え，36歳から45歳までの年齢層も発症年齢として多かった(図1B)。この傾向はアルコール性慢性膵炎の発症年齢が主に反映された結果である(図2B)。つまり，慢性膵炎は主に40-50歳代の働き盛りに多く発症する難病であることが明らかとなったが，その多くは成因がアルコールである。それに対して，特発性慢性膵炎患者の発症年齢は，その多くが51歳以降の高齢であり，56歳から70歳までの年齢層が最も多かった(図3B)。以上の結果より，壮年期から中年期に発症する慢性膵炎の多くはアルコール性であり，これらの患者群を早期に診断し，断酒などの生活習慣を改善することで慢性膵炎発症を予防する診療体系を構築できれば，多くの患者の生命予後が改善され，医療費削減などの社会的効果も大きいと考えられる。

E. 結論

2007年1年間の慢性膵炎患者の実態把握を目的に，全国調査を行った。2次調査では慢性膵炎患者1,504症例のデータが集計された。その中で，確診例と準確診例を合わせた慢性膵炎患者は1,320人。男性1,070人，女性250人，男女比は4.3:1。平均年齢は59.6歳，慢性膵炎発

症年齢は51.9歳であった。成因はアルコール性64.8%，特発性18.2%，胆石性2.8%。男女別の成因では，男性ではアルコール性が73.1%，特発性13.3%，胆石性2.5%。女性はアルコール性27.4%，特発性40.5%，胆石性4.2%であった。前回調査と比較し，アルコール性と特発性の比率が減少した。

F. 参考文献

1. 大槻 眞，田代充生，西森 功，伊藤鉄英，須賀俊博，宮川宏行，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
4. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班，日本膵臓学会，日本消化器病学会．慢性膵炎臨床診断基準2009．膵臓 2009; 24: 645-646

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（東北大学大学院消化器病態学）

片岡慶正（大津市民病院，京都府立医科大学大学院消化器内科学）

伊藤鉄英（九州大学病院肝臓・膵臓・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 *CTRC* 遺伝子を解析した．また主要な膵炎関連遺伝子である *SPINK1* 遺伝子と血清 PSTI 値との関連性について検討した．慢性膵炎患者259例と健常者95例を対象とし，*CTRC* の全エクソン領域を解析した．患者群と対象群にそれぞれ新規のミスセンス置換 p.R29Q と p.I209M を各1例に認めたが，既知の主要な *CTRC* 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．*SPINK1* 遺伝子については，慢性膵炎および再発性膵炎患者93例の遺伝子解析と血清 PSTI 値の測定を行った．その結果，IVS3+2T>C と新規の p.P45S を保有する患者で有意に PSTI 値が低く，6.0 ng/ml を下限とするとこれらの *SPINK1* 遺伝子異常の拾い上げが可能であった．

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と遺伝子異常の効率的なスクリーニング系の確立がある．2007年に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¹⁾．また主要な膵炎関連遺伝子である膵分泌性トリプシンインヒビター(*SPINK1*)の遺伝子異常は特発性慢性膵炎や家族性膵炎と強く関連し²⁾，本邦および台湾，韓国の特徴として，*SPINK1* 遺伝子の IVS3+2T>C が高頻度に認められている^{3,4)}．今回，本邦慢性膵炎患者における *CTRC* 遺伝子異常の頻度を明らかにし，また *SPINK1* 遺伝子異常と血清 PSTI 値の関連を明らかにする

ことを目的とする．

B. 研究方法

1. *CTRC* の遺伝子解析

当院とその関連施設で1996年4月から2010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259例，健常対照群95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．成因別患者数はアルコール性が114例，特発性が104例，自己免疫性が28例，遺伝性が11例，膵管癒合異常が2例であった．末梢血白血球より genomic DNA を抽出し，*CTRC* 遺伝子の8つの全 exon 領域を PCR で増幅し，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．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. *SPINK1* の遺伝子解析と血清 PSTI 値の

測定

慢性膵炎および再発性急性膵炎の患者93例を対象とした。成因別患者数は遺伝性が4例，家族性が9例，特発性が30例，アルコール性が32例，自己免疫性が17例，膵管癒合異常が1例であった。SPINK1 遺伝子の promoter 領域と，4つの全 exon 領域を nested PCR で増幅した。増幅された断片の塩基配列についてABI3100を使用し direct DNA sequence によって確認した。PSTI 値は2抗体法のRIAキット (Abビーズ PSTI, 栄研化学, 東京) により測定した。

(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. CTRC 遺伝子解析

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。新規に同定されたミスセンス置換 p.R29Q を慢性膵炎患者

表 1 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%)	0/89(0%)	>0.99
6	p.I209M	0/216(0%)	1/89(1.1%)	0.293
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 2 本邦の慢性膵炎患者における CTRC のイントロン領域の遺伝子異常

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%)	0/89(0%)	>0.99
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%)	0.714
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	

表 3 膵炎の成因別にみた *SPINK1* 遺伝子異常

		成 因					合 計
		遺伝性	家族性	特発性	アルコール性	その他	
<i>SPINK1</i> 遺伝子異常あり (ホモ接合型)	IVS3+2T>C	1(0)	2(0)	2(1)	1(0)	0	6
	IVS3+2T>C/p.N34S**	0	0	2(0)	0	0	2
	p.N34S	1(0)	4(0)	2(1)	0	0	7
	p.P45S	0	0	1(0)	0	0	1
<i>SPINK1</i> 遺伝子異常なし		2	3	23	31	18	77
合 計		4	9	30	32	18	93

表 4 *SPINK1* 遺伝子異常と血清 PSTI 値

		n	年齢(歳)	serum PSTI (ng/ml)*	[範囲]
Total		93	47.7±19.9	12.3±8.8	1.2-64.0
診 断	慢性膵炎	70	49.6±18.7	12.6±9.4	1.2-64.0
	再発性膵炎	23	41.8±22.6	11.4±7.0	3.5-33.0
<i>SPINK1</i> 遺伝子異常	IVS3±2T>C	8	31.3±21.0	5.1±3.6	1.2-11.0
	p.N34S	7	23.6±13.5	8.8±4.2	6.0-18.0
	p.P45S	1	31.0	4.9	4.9
	non-variant	77	51.7±18.0	13.5±9.1	4.7-64.0

* Mean±standard deviation

の1例(0.4%)に認めた [表 1]. 本例は28歳男性で, エタノール換算で100 g/日の飲酒歴があるアルコール性慢性膵炎症例であった. 膵炎の家族歴はないが, 22歳時に急性膵炎の既往があり, 以降膵炎発作を繰り返していた. 一方, 健常対照群の1例に新規のミスセンス置換 p.I209M を認めた. 主要な変異と考えられている p.R254W と p.K247 _ R254del 変異や p.A73T 変異は同定されなかった. また intron 領域には9つのタイプの多型を同定したが, 健常対照群との間に有意差を認めなかった [表 2].

2. *SPINK1* 遺伝子解析と血清 PSTI 値

3つのタイプの遺伝子異常, p.N34S, IVS3+2T>C と p.P45S を認めた. p.P45S はこれまで報告されておらず, 新規の遺伝子異常と考えられた. 本変異は特発性慢性膵炎の31歳女性において同定され, 本例は15歳時より膵炎発作を繰り返していた. 各遺伝子異常の症例数は以下のとおりで, p.N34S を7例, IVS3+2T>C を6例, p.N34S と IVS3+2T>C の両方を有する症例を2例, p.P45S を1例に同定した [表 3]. 血清 PSTI 値は再発性膵炎患者

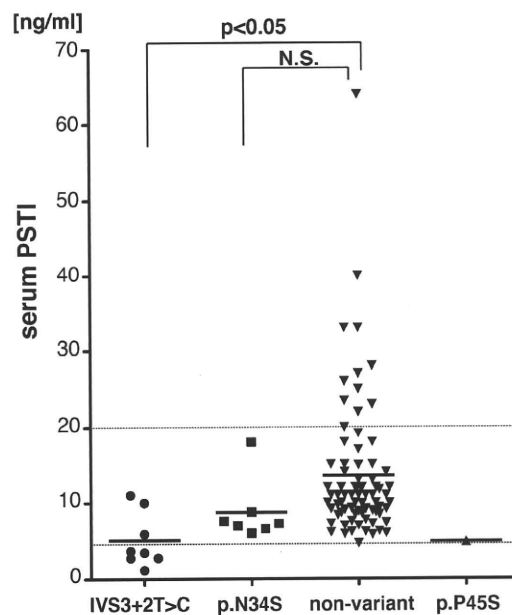


図 1

群で11.4±7.0 ng/ml (Mean±S.D.)であり, 慢性膵炎群の12.6±9.4と有意差を認めなかった [表 4]. IVS3+2T>C を保有していた計8例の血清 PSTI 値は5.1±3.6 ng/ml (1.2~11.0)であり, 遺伝子異常陰性群の13.5±9.1 ng/ml (4.7~64.0)に比べ有意に低値であった [図 1]. p.N34S のみを保有していた7例では8.8±4.2

ng/ml(6.0~18.0)であり、遺伝子異常陰性群と比べ有意差を認めなかった。p.P45Sを保有する症例では血清 PSTI 値は4.9と低値であった。IVS3+2T>Cとp.P45Sを有する症例で血清 PSTI 値が低値であり、これらの異常を検出する cut-off 値を設定するため ROC 解析を行った結果、血清 PSTI 値の下限を6.0 ng/ml とすると感度78%、特異度96%、正診率95%で検出可能であった。

D. 考察

慢性膵炎は多遺伝子疾患であり、いくつかの疾患関連遺伝子が報告されている。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と遺伝子異常の効率的なスクリーニング系の確立がある。今回、慢性膵炎の患者背景因子として *CTRC* の遺伝子異常を検討し、また主要な膵炎関連遺伝子である *SPINK1* 遺伝子について血清 PSTI 値との関連性を検討した。

CTRC 遺伝子異常は2007年 Rosendahl らにより報告された¹⁾。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例のみに認めた。また健常対照群の1例に新規のミスセンス置換 p.I209M を認めた。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や、p.R37Q や p.V235I など機能がほぼ正常なものもあり、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またなければならない。一方、欧米などで報告された主要な変異は同定されなかった。また Intron6 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。

SPINK1 遺伝子は家族性膵炎や特発性慢性膵炎の主要な遺伝的背景因子であると考えられている。本邦では IVS3+2T>C が欧米に比べ高頻度に認められた。近年、台湾や韓国においても IVS3+2T>C の頻度が高いことが報告された^{3,4)}。血清 PSTI 値は急性膵炎で上昇し重症度と相関することや、種々の悪性疾患、特に膵癌で上昇することが知られている。一方、一部の慢性膵炎患者や膵癌患者で PSTI 低値例の存在が知られていたが、低値例についてこれまで十分な検討はなされていなかった。我々は IVS3+2T>C を有する患者で *SPINK1* 遺伝子のエクソン3のスキッピングを生じることが報告した⁵⁾。また血清 PSTI 値を解析し得た2例において PSTI 値が低値であることを明らかにした⁶⁾。今回、慢性膵炎および再発性急性膵炎を対象に *SPINK1* 遺伝子異常と血清 PSTI 値を検討した。その結果、IVS3+2T>C と新規に同定した p.P45S を保有する患者において血清 PSTI 値が低値であった。また ROC 解析を行った結果、血清 PSTI 値の下限を6.0 ng/ml とすると感度78%、特異度96%、正診率95%でこれらの遺伝子異常を検出可能であった。本邦をはじめ、台湾、韓国でも主要な遺伝子異常である IVS3+2T>C を検出するためには、血清 PSTI 値の測定が有効であると考えられた。

E. 結論

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。*SPINK1* 遺伝子の IVS3+2T>C は本邦の特発性膵炎や家族性膵炎の遺伝的背景を形成しており、IVS3+2T>C の検出には、血清 PSTI 値の測定が有効であると考えられた。

F. 参考文献

1. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Oszvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (*CTRC*) variants that diminish activity or secre-