

図4 早期慢性膵炎患者の腹部症状

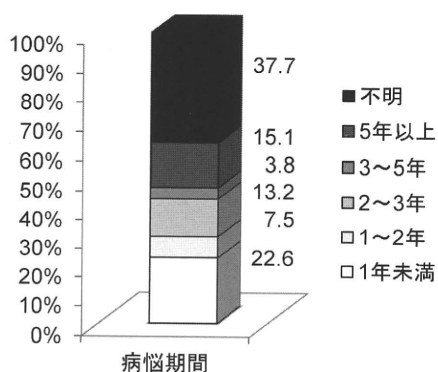


図5 早期慢性膵炎患者の病悩期間

は少数であった。早期慢性膵炎患者の腹部症状であるが、腹痛を有する患者は64.1%と慢性膵炎確認・正確診例より多く、腹痛の無い患者は慢性膵炎確認・正確診例では37.7%に対し早期慢性膵炎患者では15.1%と少なかった(図4A)。腹痛の性状であるが、早期慢性膵炎、慢性膵炎確認・正確診とも間欠痛が多かった(図4B)。病悩期間は1年未満が最も多く22.6%であった(図5)。早期慢性膵炎の診断を確定させたモダリティは、EUS単独が75.5%、ERCP単独が11.3%、両方が13.2%であった。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%)が確認、正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。これまで、単施設での症例検討にて一定の頻度で早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<sup>7)</sup>が、その臨床像は明らかになっ

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<sup>8)</sup>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814症例の約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認例、正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。また、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で、アルコール性慢性膵炎患者の比率が全体の64.8%であったことと類似していた。以上より、旧基準による慢性膵炎臨床疑診例の中で成因がアルコールと思われる症例に早期慢性膵炎が多く存在している可能性が示唆される。慢性膵炎臨床疑診例で成因がアルコールと思われる症例の年齢分布は早期慢性膵炎患者と類似し、平均年齢は確認・正確診例より5歳程度若かった(図2)。

早期慢性膵炎患者の臨床症状であるが、腹痛のある症例は64.1%で、その大多数が間欠性の腹痛であった。これは、本研究班による全国調

査で慢性膵炎確診・準確診症例の54.2%に腹痛を認め、その67.8%が間欠性であった結果と類似していた(図4AB)。さらに、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、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<sup>9)</sup>、早期慢性膵炎患者の臨床症状と類似していた。一方、腹痛の既往が無い症例を早期慢性膵炎患者の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<sup>3)</sup>。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22.6%と最も多く、5年未満は47.1%と大多数を占めた(不明が37.7%)。本研究班による慢性膵炎全国調査の結果によると、慢性膵炎確診・準確診症例の平均年齢は59.6歳であるのに対し、発症年齢の平均は51.9歳であった。つまり、慢性膵炎は発症7-8年後には確診や準確診へ進展していることが示唆された。さらに、旧基準の臨床疑診例のうちアルコールが成因と思われる患者は、その多くが新基準により早期慢性膵炎と診断されることが予想される群であるが、その平均年齢は54.5歳であった。この結果は、腹痛発症(約52歳)→早期慢性膵炎(約55歳)→慢性膵炎確診・準確診(約60歳)というシークエンスを示唆する結果である。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であった。

早期慢性膵炎は慢性膵炎確診・準確診と臨床背景や症状が類似しており、年齢や病悩期間からは、慢性膵炎確診・準確診に進展する5年程度前である可能性がある。成因としてアルコールの関与が強く示唆されることから、今後早期慢性膵炎症例に対し、生活指導(断酒指導)を行うことによってその進展を阻止できるかもしれない。早期慢性膵炎患者の予後は未だ不明であり、追跡調査が必要である<sup>8)</sup>。

## 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。早期慢性膵炎は旧基準で診断した慢性膵炎症例の中に約5%存在し、特に旧診断基準では疑診例とされていた症例に多く認めた。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5年未満が多い。EUSが診断に有用であった。

## 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

- 1) Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, Miyakawa H, Ohara H, Ito T, Naruse S, Sata N, Suda K, Hirota M, Takeyama Y, Shiratori K, Hatori T, Otsuki M, Atomi Y,

Sugano K, Tanaka M. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. J Gastroenterol. 2010 Jun; 45(6): 584-91.

### 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
- 2) 廣田衛久, 下瀬川徹. 慢性膵炎臨床診断基準改定案 現行基準との比較 東北大学症例. 第40回日本膵臓学会. 東京. 2009年7月30-31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

謝辞 早期慢性膵炎アンケート調査に協力して頂いた施設に感謝致します.

九州大学大学院 病態制御内科学 肝臓・膵臓・胆道内科・藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 消化器内科・関西医科大学 内科学第三講座 消化器内科・九州大学大学院 臨床・腫瘍外科・東海大学医学部 消化器内科・福島県立医科大学内科学第二講座・東京都立駒込病院内科・栗原中央病院内科・京都大学医学部附属病院・市立秋田総合病院外科・札幌厚生病院第二消化器科・神戸大学大学院医学系研究科 消化器内科学分野・東北大学消化器内科.

## 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, 糸 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 *PRSS2* と *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。*PRSS2* 遺伝子の p.G191R 多型は健常者の 6.6% に同定されたのに対し、慢性膵炎患者では 1.2% のみであり、慢性膵炎に対し保護的に働いていた。*CTRC* 遺伝子に関しては慢性膵炎患者 259 例と健常者 95 例を対象とし、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 例に認めたとしたが、既知の遺伝子変異は同定されなかった。*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。近年、アミノノックトリプシノーゲン (*PRSS2*) の G191R 多型は、多型により易分解性となることで慢性膵炎に対して保護的に作用することが報告された<sup>1)</sup>。また 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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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<sup>4,5)</sup>。今回、本邦慢性膵炎患者における *PRSS2* の G191R 多型と *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. *PRSS2* 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・準確定あるいは急性膵炎と診断された患者で、本研究への参加の同意が得られた慢性膵炎患者 241 例、急性膵炎患者 174 例、健常対照群 378 例を対象とした。慢性膵炎の診断は、平成 13 年に日本膵臓学会により作成された慢性膵炎臨床診断基準を用いて行った。急性膵炎の診断は厚生労働省臨床診断基準により行った。末梢血白血球より genomic DNA を抽出し、*PRSS2* 遺伝子の exon4 領域を nested PCR で増幅した。制限酵素 *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。臨床項目では発症年齢，性，血清 CRP 値，呼吸不全，感染合併，仮性嚢胞 (>5 cm) の有無，生命予後について検討した。統計解析は Fisher's probability test 及び Student's *t* test により 5%水準で有意差検定を行った。臨床項目の検定には多重性を考慮して Bonferro ni 補正を用いた<sup>6)</sup>。

### 2. CTRC の遺伝子解析

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。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。

### 3. 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. PRSS2 遺伝子

健常対照群378例中25例(6.6%)に p.G191R 多型を認め，本邦の健常者における本多型の頻度はヨーロッパ人の頻度(3.4%)に比べ有意に高頻度であった ( $P=0.003$ ; OR, 2.008; 95%CI 1.314-3.070)<sup>1,6)</sup>。慢性膵炎患者241例中3例(1.2%)に p.G191R 多型を認め，慢性膵炎における本多型の頻度は健常者に比べ有意に低頻度であった ( $P=0.001$ ; OR, 0.178; 95%CI 0.057-0.561)[表1]。成因別の分類では，アルコール性慢性膵炎で0.9%，特発性慢性膵炎で1.0%であり，どちらも健常者に比べ有意に低頻度であった。一方，自己免疫性膵炎では4.8%と健常者と有意差を認めなかった。

急性膵炎患者174例中7例(4.0%)に p.G191R 多型を認め，健常対照群に比べやや低頻度であったが統計学的有意差を認めなかった [表2]。アルコール性急性膵炎群では本多型は同定されず，59例中0例(0%)と健常者に比べ統計学的に有意に低頻度であった ( $p=$

表1 慢性膵炎患者における PRSS2 遺伝子 G191R の頻度

病 因	変異陽性者(hm)	頻 度	<i>p</i> 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

表2 急性膵炎患者における PRSS2 遺伝子 G191R の頻度

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

hm: homozygous

0.035). 重症度別の比較では重症群と軽症群における本多型の頻度はそれぞれ3.2%と5.0%であり相違を認めなかった. なお発症年齢はG191R 多型保持者が平均61.4歳と非保持者の平均43.9歳に比べ有意に高齢であった. しかし多重比較を考慮し Bonferroni 補正を行った結果, 発症年齢, 性, 血清 CRP 値, 呼吸不全, 感染合併, 仮性嚢胞(>5 cm)の有無, 生命予後との間に有意な関連を認めなかった.

## 2. 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 をアルコール性慢性膵炎患者の 1 例(0.4%)に認めた [表 3]. 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.

## 3. 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. 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 4]. 血清 PSTI 値は再発性膵炎患者群で  $11.4 \pm 7.0$  ng/ml (Mean  $\pm$  S.D.) であり, 慢性膵炎群の  $12.6 \pm 9.4$  と有意差を認めなかった. IVS3 + 2T > C を保有していた計 8 例の血清 PSTI 値は  $5.1 \pm 3.6$  ng/ml (Mean  $\pm$  S.D.) であり, 遺伝子異常陰性群の  $13.5 \pm 9.1$  ng/ml 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  $8.8 \pm 4.2$  ng/ml 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

表 3 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 4 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	
SPINK1 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
SPINK1 遺伝子異常なし		2	3	23	31	18	77
合 計		4	9	30	32	18	93

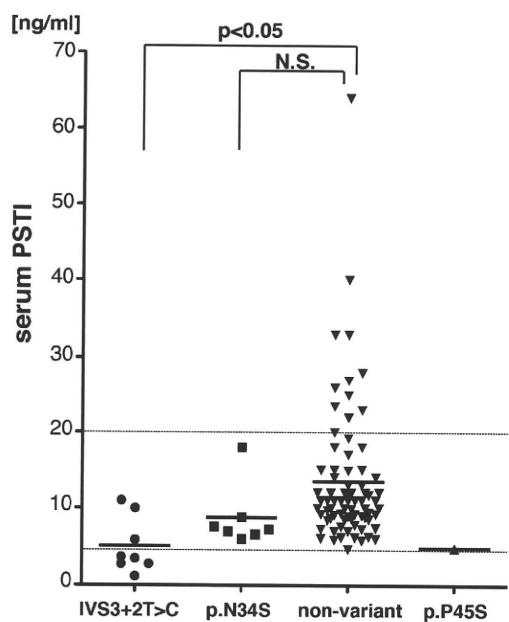


図 1

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 *PRSS2* と *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。

*PRSS2* 遺伝子の p.G191R 多型では新たにトリプシンによる切断部位を生じ、自触媒作用により分解されやすくなることが実験的に証明されている<sup>1)</sup>。すなわち本多型は膵内のトリプシン活性を軽減することにより慢性膵炎に対し保護的に働いていると考えられる。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<sup>6)</sup>。また本邦健常者における p.G191R 多型の頻度は Witt らにより報告された白色人種における頻度に比べ有意に高頻度であり、本邦においてより重要な役割を果たしている可能性が考えられた。一方、急性膵炎患者における p.G191R 多型頻度は 4.0% であり、健常者と比べ有意差を認めなかった。しかしアルコール性急性膵炎患者 59 例中には p.G191R 多型は同定されず、健常者に比べ有意に低頻度であった。本多型はアルコール性急性膵炎に対しても保護的に働くと考えられた。今後症例を蓄積し G191R 多型保持者の臨床像を明らかにする必要があると考えられた。

*CTRC* 遺伝子異常は 2007 年 Rosendahl らにより報告された<sup>2)</sup>。彼らによると p.R254W と p.K247\_R254del の 2 つの変異がドイツの遺伝性あるいは特発性膵炎患者の 3.3% に認められたのに対し、健常者では 0.7% であった。これらの変異では *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。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。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<sup>3)</sup>。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<sup>4,5)</sup>。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 値は低値であった。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

PRSS2 遺伝子の p.G191R 多型は、本邦において慢性膵炎およびアルコール性急性膵炎に対し保護的に働くことを明らかにした。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. Witt H, Sahin-Tóth M, Landt O, Chen JM, Kähne T, Drenth JP, et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet*; 2006; 38: 668–673.
2. 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.
3. 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.
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.
6. 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.

## 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 (PRSS 2) gene in Japanese patients with pancreatic disorders. *Gut*; 2009; 58: 820–824.

### 2. 学会発表

- 1) 桑 潔, 正宗 淳, 下瀬川徹. 第94回日本消化器病学会総会, 平成20年5月8日—福岡—. パネルディスカッション 消化器領域におけるゲノム解析の現状と展望. 遺伝子変異による機能異常と膵炎.
- 2) 桑 潔, 正宗 淳, 下瀬川徹. 第40回日本膵臓学会大会, 平成21年7月30–31日—東京—. シンポジウム 慢性膵炎の基礎研究における最近の進歩—新しい診断と治療法の開発にむけての展望—. 慢性膵炎における遺伝子変異.
- 3) Kume K, Masamune A, and Shimosegawa T. 第14回国際膵臓学会・第41回日本膵臓学会大会, 平成22年7月11–13日—福岡—. シンポジウム Genetic background of chronic pancreatitis in Japan. ポスター Chymotrypsin C gene variations in Japanese patients with Chronic Pancreati-

tis.

- 4) Kume K, Masamune A, and Shimosegawa T. 18th UEGW 2010, 平成22年10月23-27日. Measurement of serum PSTI level might be useful to detect IVS3+2T>C (c.194+2T>C) mutation in the SPINK1 gene.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

## 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 診療准教授

共同研究者

五十嵐久人（九州大学病院肝臓・膵臓・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と考えられており，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，可逆性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．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．すでに，平成22年12月20日まで計106症例が登録された．中間解析を当科で早期慢性膵炎の診断を得て1年経過後に評価を施行できた12例についておこなった．症状は全例改善，膵酵素は有意に改善した．PFDは平均66.5%から72.9%と改善し，低値を示した11例中4例が正常化，1例が増悪した．EUSによる画像所見は8.3%のみ改善を認めた．早期の慢性膵炎の拾い上げと，早期からの治療・生活指導は慢性膵炎の患者のQOLを改善し，膵炎進行を阻止できる可能性がある．今後，本研究により早期慢性膵炎の実態が解明できると策定される．本試験にて，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」<sup>1)</sup>に，MRCP所見を取り入れた2001年改訂の「日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001」<sup>2)</sup>が慢性膵炎の診断基準として用いられていた．現在，慢性膵炎の臨床診断基準改訂が行われて，「慢性膵炎臨床診断基準2009」<sup>3)</sup>作成された．新基準では早期慢性膵炎を定義し，早期慢性膵炎の疾患概念が取り入れられた．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<sup>4)</sup>．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，早期慢性膵炎

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．調査表の内容は主に患者さんの背景，生活歴，症状，血液・尿検査データ，画像所見，治療内容および診断の推移・転帰である．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，通常画像検査では，腹部超音波検査（US），CT検査またはMRI検査，超音波内視鏡（EUS）または膵管造影（ERP）の推移を記載する．US検査は侵襲がなく通常の

慢性膵炎の診療では半年おきに行われている。また、CT および MR 検査は通常の慢性膵炎の診療では1年おきに行われているので、本調査でも1年毎の施行とする。EUS 検査は1年毎の施行、ERP 検査は侵襲のある検査であるため、可能であれば施行すれば良いとした。さらに、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<sup>5)</sup>を用いて行う。

(倫理面への配慮)

本研究は研究代表者の所属する東北大学大学倫理委員会ですでに承認を受けている(承認番号:第2008-176号)。実施は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文科科学省・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2009(表1)の確診および準確診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巢状分

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
②特徴的な組織所見
③反復する上腹部痛発作
④血中または尿中膵酵素値の異常
⑤膵外分泌障害
⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴
• 慢性膵炎確診: a, bのいずれかが認められる。
a. ①または②の確診所見。
b. ①または②の準確診所見と、③④⑤のうち2項目以上。
• 慢性膵炎準確診:
①または②の準確診所見が認められる。
• 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。

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) 蜂巢状分葉エコー(Lobularity, honeycombing type)
(2) 不連続な分葉エコー(Nonhoneycombing lobularity)
(3) 点状高エコー(Hyperechoic foci; non-shadowing)
(4) 索状高エコー(Stranding)
(5) 嚢胞(Cysts)
(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。

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2009(表1)の確診および準確診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。

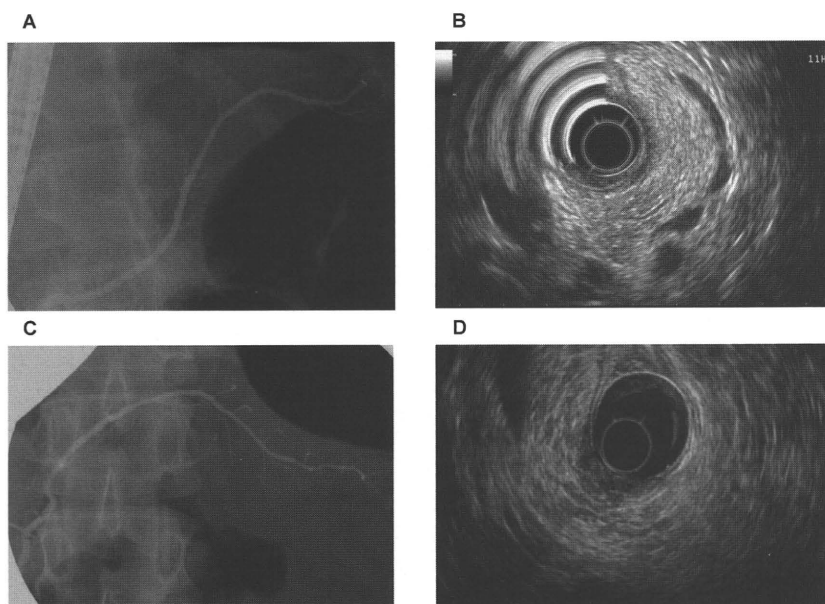


図1 早期慢性膵炎と診断された症例の画像所見

### 3. 登録状況

平成22年12月20日までの調査で合計106症例が登録されている(表3).

### 4. 早期慢性膵炎症例1年後の病態変化

九州大学病院で早期慢性膵炎の診断を得て1年経過後に評価を施行できた12例(男性5例, 女性7例)について, 診断時と1年後の症状・血中膵酵素(リパーゼ, 膵型アミラーゼ)・膵外分泌(PFD試験)・画像所見(超音波内視鏡)について評価を行った. なお, 診断後にフオイパンと消化酵素薬が全例, 制酸薬11例, ビソルボン3例に投与されている.

早期慢性膵炎の臨床項目は①反復する上腹部痛発作を12例(100%), ②血中膵酵素異常10例(83%), ③膵外分泌機能障害11例(91.7%), ④1日80g以上の持続飲酒歴2例(16.7%)に認め, 2項目満たす症例が2例(16.7%), 3項目8例(66.6%), 4項目2例(16.7%)であった(表4). 早期慢性膵炎の画像所見を超音波内視鏡(EUS)では全例(100%)に異常を認めたが, 膵管造影(ERP)では82%(9/11)であり, EUSが優れていた(表4). EUSでの早期慢性膵炎所見の各項目酔う成立を表5に示す. 高率に陽性である項目は膵実質の異常所見である点状高エコー, 索状高エコーであり, ついで膵管の異常所見である分枝膵管の拡張および膵管辺縁高エコーであった(表5). 1年後の評価では, 上

表3 登録状況 平成22年12月20日現在

施設名	総数	早期	疑診	早期疑
福島県立医科大 2内科 (入澤先生)	34	26	8	0
九州大学 肝膵胆道内科(伊藤)	36	28	1	7
東北大学 消化器内科 (下瀬川先生, 廣田先生)	7	4	2	1
関西医科大 消化器内科 (岡崎先生)	5	2	3	0
昭和大学医学部 消化器内科 (吉田先生)	5	1	2	2
札幌厚生病院 第2消化器内科 (宮川先生)	7	6	1	0
藤田保健衛生大学病院 消化器内科(乾先生)	2	2	0	0
産業医科大 第3内科 (木原先生)	1	1	0	0
神戸大学 消化器内科 (増田先生)	3	3	0	0
滋賀医科大 消化器内科 (稲富先生)	1	1	0	0
京都府立医科大 消化器内科 (保田先生)	1	1	0	0
奈良県立医科大 第3内科 (植村先生)	5	0	0	5
計	107	75	17	15

腹部痛は全例改善, 膵酵素は有意に改善した(図2). PFD試験は平均66.5%から72.9%と有意に改善し, 異常を示していた11例中4例(36.4%)が正常化, 1例(9.1%)が増悪した(図3). EUSによる画像所見は8.3%(1/12)のみ改善を認めたが, その他では変化はなかった(図3). なお, 理学的所見である上腹部圧痛, 背部叩打痛も全例改善していた. 最終的に1年

表 4 早期慢性膵炎の診断

早期慢性膵炎の臨床項目	
①反復する上腹部痛発作を	12/12(100%)
②血中膵酵素異常	10/12(83.3%)
③膵外分泌機能障害	11/12(91.7%)
④1日80g以上の持続飲酒歴	2/12(16.7%)
2項目満たす症例	2/12(16.7%)
3項目満たす症例	8/12(66.6%)
4項目満たす症例	2/12(16.7%)
早期慢性膵炎の画像所見	
超音波内視鏡(EUS)	12/12(100%)
膵管造影(ERP)	9/11(81.8%)

表 5 EUS 早期慢性膵炎所見の各項目の陽性率

(1) 蜂巣状分葉エコー (Lobularity, honeycombing type)	1/12	8.3%
(2) 不連続な分葉エコー (Nonhoneycombing lobularity)	0/12	0%
(3) 点状高エコー (Hyperechoic foci; non-shadowing)	11/12	91.7%
(4) 索状高エコー(Stranding)	6/12	50%
(5) 嚢胞(Cysts)	0/12	0%
(6) 分枝膵管拡張(Dilated side branches)	5/12	41.7%
(7) 膵管辺縁高エコー (Hyperechoic MPD margin)	5/12	41.7%

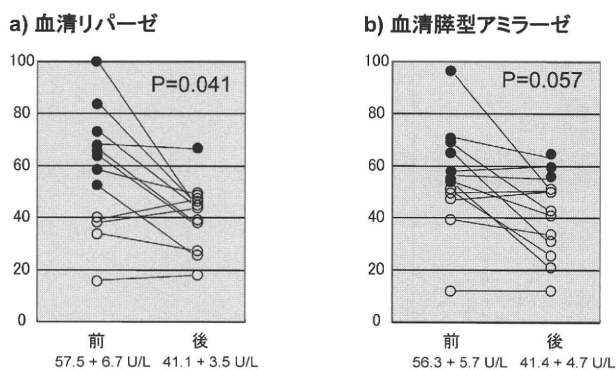


図 2 膵特異的酵素の推移

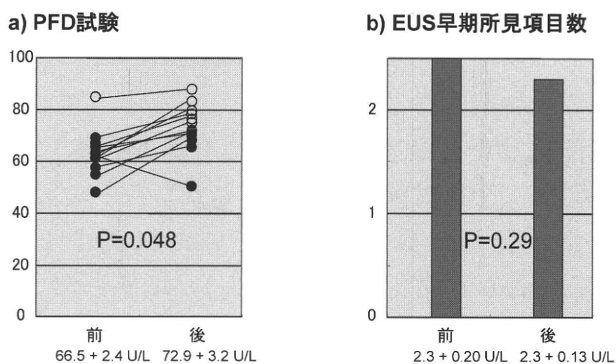


図 3 PFD 試験および EUS 所見の推移

後の評価では全例早期慢性膵炎のままであった。

#### D. 考察

慢性膵炎は進行性の難治性慢性疾患であり、持続・反復する膵炎により膵組織が破壊され、徐々に機能障害(膵内外分泌障害)をきたす疾患と考えられている<sup>6)</sup>。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。さらに、慢性膵炎は膵癌の第一番目のリスクファクターであり、慢性膵炎を母体として膵癌が発症すると考えられている<sup>7)</sup>。一方、慢性膵炎動物モデルにおいては、膵炎発症初期に治療を施行すれば、可逆性に正常に戻ることを報告されている<sup>8)9)</sup>。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押さえ膵性糖尿病の発症を抑制した報告もある<sup>10)</sup>。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。当科で早期慢性膵炎の診断を得て1年経過後に評価を施行できた12例では上腹部痛・背部痛は全例改善し、血清膵酵素のリパーゼは有意に改善した。さらに、PFD試験は平均66.5%から72.9%と有意に改善し、異常を示していた11例中4例(36.4%)が正常化していた。一方、EUSによる画像所見は8.3%(1/12)のみしか改善を認めず、今後の経過でどのような変化を呈するのか興味深い。この結果から、早期の慢性膵炎の拾い上げと、早期からの治療・生活指導は慢性膵炎の患者のQOLを改善し、膵炎進行を阻止できる可能性が示されたが、本研究の今後の長期の検討が必要と思われる。

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<sup>11)</sup>、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が、本研究により早期慢性膵炎の予後および治療の有用性が解明されると考えられる。

## 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。

## F. 参考文献

1. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会. 慢性膵炎臨床診断基準(日本膵臓学会, 1995年). 膵臓 1995; 10: xxiii-xxvi.
2. 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準2001. 膵臓 2001; 16: 560-561.
3. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 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. 膵臓 2009; 24: 645-646.
4. 佐田尚宏. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 診断基準の解説—6. 早期慢性膵炎の概念— 膵臓 2009; 24: 676-679.
5. 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.
6. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. Pancreatology. 2004; 4: 28-41.
7. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. J Gastroenterol. 2003; 38: 315-26.
8. Gibo J, Ito T, Kawabe K, et al. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. Lab Invest 2005; 5: 75-89.
9. Zhao HF, Ito T, Gibo J, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein 1 gene therapy attenuates experimental chronic pancreatitis induced

by dibutyltin dichloride in rats. Gut. 2005; 54: 1759-67.

10. Ito T, Otsuki M, Itoi T, et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol. 2007; 42: 291-7.
11. 伊藤鉄英, 中村太一, 大野隆真, 他. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関する報告. 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 平成20年度 総括・分担研究報告書 2009; 147-150.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 安田幹彦, 大野隆真, 藤森 尚, 中村太一, 板場壮一, 高柳涼一. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 現行基準と改訂基準の比較—2. 現行基準との比較—その2—膵臓, 2009; 24: 698-703.
- 2) 伊藤鉄英. 慢性膵炎の最近の知見. 臨牀と研究 2010; 87: 1137-1142.

### 2. 学会発表

- 1) 大野隆真, 中村太一, 藤森 尚, 五十嵐久人, 板場壮一, 麻生 暁, 中村和彦, 伊藤鉄英, 松尾 享, 立花雄一, 久保宏明. 早期慢性膵炎と考えられる3症例. 第39回九州膵研究会 主題 I (膵炎の診断と治療: 最近の話題), 2009年10月, 福岡.

## 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

## 慢性膵炎の断酒・生活指導指針作成に関する報告

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 診療准教授

共同研究者

中村太一，藤森 尚，大野隆真，五十嵐久人（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科）

丸山勝也（独立法人国立病院機構久里浜アルコール症センター）

下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

慢性膵炎は非可逆性進行性膵疾患であり，飲酒，胆石が主な成因である．症状は繰り返す上腹部の疼痛，外分泌障害による消化吸収障害，内分泌障害による膵性糖尿病を呈する．治療には食事療法として脂質制限，消化酵素薬内服下の糖質，タンパク質，ビタミン補充や，薬物療法として消化酵素薬，制酸薬の内服がある．またアルコール依存症などの精神疾患が基礎にある場合は専門施設と協力の上，断酒指導が必要となる．これまでに現在の慢性膵炎患者に対する断酒・生活指導の現状についてアンケートによる質問紙法を用いることにより，その問題点，改善すべき点を抽出した．アンケートの結果より，膵疾患専門医においても断酒指導，および専門施設との連携が少なく，アルコール依存症のスクリーニングもほとんど行われていないことが判明した．また，食事栄養指導に関しては主に栄養士が指導しているという現状が判明し，栄養士にとって指導しやすい指針が必要であると考えられた．これらの結果を基にし，慢性膵炎患者の食事・栄養指導，膵性糖尿病合併症例に対する食事指導および低血糖時の対処，アルコール依存症合併症例に対する断酒指導の指針作成をワーキンググループ委員に依頼した．慢性膵炎患者に対する断酒指導および食事指導の方法論についてのエビデンスは少なく，指針作成にあたっては Delphi 法を用いたワーキンググループ委員による相互評価を行った．1回目および2回目の相互評価によって内容の整合性および引用文献などの修正を行い，評価点は2回ともに平均7点以上であり各委員間での同意を得た．2回目の相互評価に対する修正を加えたのち，3名の評価委員による最終評価を行い，評価委員の指摘に対して修正を加え，最終指針を作成し日本膵臓学会雑誌「膵臓」にて報告した．本指針の公開により，慢性膵炎患者の実診療にあたる一般臨床医およびコメディカルスタッフの一助になると思われ，一方で，慢性膵炎患者およびその家族においてははまだ活用できる手引は少なく，今後，患者家族にとって有用な断酒，生活指導に関する手引およびパンフレット作成を目指していくこととする．

### A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆性進行性膵疾患であり，病態の進行に伴い消化吸収障害，膵性糖尿病を発症する．消化吸収障害により低栄養となり免疫不全を引き起こし，また膵性糖尿病の進行に伴う糖尿病合併症の発症，インスリン治療に伴う低血糖などが起こり，この時期の栄養状態と糖尿病管理の善し悪しが生命予後を左右することが知られている<sup>1)</sup>．そのため日常診療において栄養指導を含めた生活指導を行うことは重要であり，特にアルコール性慢性膵炎患者には生活指導で永続的な禁酒すなわち断酒指導を行うことにより生存率の改善が期待される<sup>1)</sup>．一方，

アルコール性慢性膵炎に対する断酒対策は現実的にはあまり具体化，体系化されておらず，一般臨床の場においては取り扱いに難渋しているのが現状である．そのため本研究では現在の栄養指導および断酒指導の現況を調査し，実際の臨床現場において有用な具体的な指導指針案を作成することを目的とした．

### B. 研究方法

まず，慢性膵炎の断酒・生活指導の現況を把握し，その問題点を抽出するため班員および研究協力員の施設に「慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関するアンケート」を送付する．ア

ンケートの内容は実際の臨床において必要な指導について、その頻度および内容に関するものとする。

次にアンケート回答の解析の後、指針案に記載すべき項目を検討、厚労省班会議にて公開し、意見収集を行う。項目作成後、項目毎に担当ワーキンググループ(WG)委員を選任し、各項目の指針案作成を依頼する。本指針は断酒指導、栄養指導という Evidence の少ない領域であるため、各指針案の評価は Delphi 法を用いた相互評価の形式をとることとする。相互評価を2回行い、平均7点以上を以って同意とみなす。各相互評価に対して各担当委員が修正を行い、2回目の相互評価終了後、最終案を作成し、3名の評価委員で最終評価を行う。評価委員の了承の後、日本膵臓学会雑誌「膵臓」にて一般公開する。

### C. 研究結果

慢性膵炎の断酒・生活指導の実態と現況を把握し、その問題点を抽出するため厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班(下瀬川班長)班員および研究協力員の施設に対して「慢性膵炎の断酒・生活指導指針作成に関するアンケート」調査を施行した。42施設に送付し、15施設より回答を得た(回答率35.7%)。アンケート内容は断酒、アルコール依存症、食事、消化吸収障害・栄養状態評価、喫煙、膵性糖尿病とした。

断酒指導に関するアンケート結果<sup>2)</sup>は、実際の臨床現場で慢性膵炎の患者に対し断酒指導がほぼ全例に行われているが、その指導方法に関しては口頭指示による指導が全体の70%近くを占めており、家族同伴での指導やアルコール症専門施設との連携による治療は少数であった。アルコール依存症を早期に診断し、治療を行うことにより慢性膵炎の発症、進展予防を行うことが必要である<sup>3)</sup>が、実際にスクリーニングを施行している施設は皆無に等しい状況であった。代償期、非代償期での食事指導、脂質摂取量、カロリー摂取量についての指導内容に関してはばらつきがあり、実際に指導する職種としては栄養士が7割以上を占めていた。エビ

デンスに乏しい領域ではあるが、実際の指針を参考にしながら栄養士を中心とした指導を行うべきであると考えられた。次に消化吸収障害および栄養状態評価であるが、消化吸収障害にはBT-PABA試験(PFD試験)、体重変化、脂肪便の有無が用いられ、栄養状態評価にはBMI、ヘモグロビン(以下Hb)、アルブミン、総コレステロールが殆どの施設において用いられており、評価法に関しては施設間の差は少ない傾向にあった。慢性膵炎の発症および進行に喫煙が促進的に働くことが知られているが、その指導に関してはまだ十分とはいえず、指針案に記載することにより啓発する必要があると考えられた。膵性糖尿病患者の食事指導に関しては栄養士が指導することが主であり、栄養士にとってわかりやすい摂取カロリー量、脂質摂取量を提示する必要があった。

以上のアンケート結果を踏まえ、本指針の構成について検討し、断酒および生活指導とくに栄養指導に重点を置いた構成とすることとした。また、本指針には診療医師および看護師、薬剤師、栄養士が実際の現場で使用できるよう、具体性をもった内容にする必要があると考えた。指針の概略を作成し、まず大綱を総論、各論に分け、特にアルコールに関する項目、栄養指導に関する項目に重点をしばった構成とした(表1)。また、コメディカルスタッフとして薬剤師、栄養士、看護師にも作成に携わっていただくようにした。

以上の項目の執筆をWG委員に依頼し、草案原稿を作成した。受理した草案原稿を九州大学の医師8名で内容の整合性、および草案の方向性について吟味し、検討を要する項目をリストアップした。まず、禁酒という用語に関してはアルコール依存症患者の専門医の間では断酒という用語が常となっており<sup>3)</sup>(禁酒はある期間お酒を飲まないことと解釈されるが、断酒は継続的に禁酒を続けると解釈されるため)、断酒で統一すべきと考えた。また本指針作成の目的はあくまで、断酒、栄養指導であるため構成の流れとして最初にその項目を配置すべきではないかと考えた。内容に関しては各数値、指導目標があり、それらがエビデンスに基づいて

表 1 慢性膵炎の断酒・生活指導指針の構成

序
下瀬川 徹(東北大学大学院 消化器病態学分野) (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 班班長)
総論:
慢性膵炎の断酒・生活指導の現況
中村 太一(九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科)
伊藤 鉄英(九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科)
慢性膵炎の診断
宮川 宏之(札幌厚生病院第二消化器科)
慢性膵炎の症状
神澤 輝実(東京都立駒込病院内科)
慢性膵炎の予後
成瀬 達(みよし市民病院)
各論:
慢性膵炎における栄養療法 (ア)消化吸収障害・栄養障害 の評価
大野 隆真(九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科)
慢性膵炎における栄養療法 (イ)代償期と非代償期
中村 太一(九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科)
伊藤 鉄英(九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科)
慢性膵炎における栄養療法 (ウ)栄養指導の実際
山口 貞子(九州大学病院栄養管理室)
アルコールが慢性膵炎に及ぼす影響
石黒 洋(名古屋大学大学院健康栄養医学)
アルコール性膵症について
佐田 尚宏(自治医科大学 消化器・一般外科)
慢性膵炎における断酒療法 (ア)アルコール依存症のスク リーニング法
慢性膵炎における断酒療法 (イ)断酒指導方法
慢性膵炎における断酒療法 (ウ)アルコール依存症専門施 設
丸山 勝也(国立病院機構久里浜アルコール症センター)
喫煙が慢性膵炎に及ぼす影響
廣田 衛久(東北大学病院 消化器内科)
慢性膵炎における禁煙療法(禁煙補助療法)
佐藤 晃彦(栗原市立栗原中央病院内科)
膵性糖尿病患者への対応 (ア)診断
膵性糖尿病患者への対応 (イ)食事指導
中村 光男(弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学)
丹藤 雄介(弘前大学内分分泌代謝内科)
膵性糖尿病患者への対応 (ウ)インスリン療法の留意点
膵性糖尿病患者への対応 (エ)低血糖時の対応
五十嵐 久人(九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科)
慢性膵炎における薬物療法 (ア)消化酵素
片岡 慶正(大津市民病院)
保田 宏明(京都府立医科大学大学院消化器内科学)
慢性膵炎における薬物療法 (イ)蛋白分解酵素阻害薬
木原 康之(産業医科大学 消化器・代謝内科)
慢性膵炎における薬物療法 (ウ)胃酸抑制薬
清水 京子(東京女子医科大学消化器内科)
慢性膵炎における薬物療法 (エ)脂溶性ビタミン薬
片岡 慶正(大津市民病院)
慢性膵炎における薬物療法 (オ)蛋白栓溶解療法
大原 弘隆(名古屋市立大学大学院消化器代謝内科学)
慢性膵炎患者に対する服薬指導
村上 裕子(九州大学病院 薬剤部)
慢性膵炎患者に対する生活指導(看護師の立場から)
畑迫 実葉香(九州大学病院 看護部)

いるかどうかを、慢性膵炎診療ガイドライン<sup>4)</sup>に基づき明記するべきと考えた。次に、実地診療に使用するためにはその具体性、実行性が必要であり、そのためには診断、治療フローチャート、患者への説明の図表、アルコール依存症患者専門施設のリストなどが必要と考え、再度、WG委員によって追加作成することとした。委員に再度修正、追加が施され、本草案原稿に対して1回目のDelphi法を用いた相互評価を行った(表2)。Delphi法における目標平均点は7点以上であり、それをもって合意とみなされる。1回目の相互評価の時点ですでに全項目7点以上であったが、さらなる改善のため再度修正すべき点を委員に依頼し、2回目の相互評価を行った(表2)。2回目の相互評価では全項目8点以上と大きな改善を認め、本原稿を以って最終案とし3名の評価委員に最終評価をお願いした。評価委員の指摘に対して最終修正を加え、本研究の成果を日本膵臓学会雑誌「膵臓」(vol. 25 (2010), No. 6)にて公表することとした。

#### D. 考察

これまで慢性膵炎の最大の原因である多量飲酒や、病態進展作用がある喫煙について、その病因としての重要性は感じながらも、具体的にどのように治療すればよいのかははっきりとしない部分が多かったと思われる。また食事指導に関しても慢性膵炎の食事内容はその病態および病期によって異なり、また実際の指導は栄養士が主に行うため、病期に対する説明を栄養士にも十分する必要性がありながら、なかなか実行できていない状況がある。実際に、これらの問題点は今回の実態調査で慢性膵炎患者を実際に診療している医師、医療スタッフにおいても、具体的な治療法についてはあまり周知されていないことが判明し、有効かつ具体的に指導できている医療者は少なかったのではないかと推察された。今回、そのようなあいまいな指導方針が本指針により具体的かつ詳細に示すことができたのではないかと考える。

今回我々は、慢性膵炎治療において一番重要であるアルコール摂取中止、禁煙治療および腹

表2 相互評価結果

目次	1回目	2回目
1. 慢性膵炎の断酒・生活指導の現況	8.4	9.0
2. 慢性膵炎の診断	7.1	8.4
3. 慢性膵炎の症状	8.7	8.7
4. 慢性膵炎の予後	8.9	8.9
5. 慢性膵炎における栄養療法 (ア)消化吸収障害・栄養障害の評価	7.8	8.2
6. 慢性膵炎における栄養療法 (イ)代償期と非代償期	7.8	8.4
7. 慢性膵炎における栄養療法 (ウ)栄養指導の実際	7.6	8.5
8. アルコールが慢性膵炎に及ぼす影響	8.5	8.7
9. アルコール性膵症について	8.5	8.7
10. 慢性膵炎における断酒療法 ①アルコール依存症のスクリーニング法	8.9	9.0
11. 慢性膵炎における断酒療法 ②断酒指導方法	8.7	8.9
12. 慢性膵炎における断酒療法 ③アルコール依存症専門施設	8.8	8.9
13. 喫煙が慢性膵炎に及ぼす影響	8.7	8.9
14. 慢性膵炎における禁煙療法 (ア)禁煙補助療法	8.5	8.8
15. 膵性糖尿病患者への対応 (ア)診断	8.7	8.8
16. 膵性糖尿病患者への対応 (イ)食事指導	8.5	8.8
17. 膵性糖尿病患者への対応 (ウ)インスリン療法の留意点	8.6	8.8
18. 膵性糖尿病患者への対応 (エ)低血糖時の対応	8.6	8.9
19. 慢性膵炎における薬物療法 (ア)消化酵素	8.5	8.9
20. 慢性膵炎における薬物療法 (イ)蛋白分解酵素阻害薬	8.4	8.7
21. 慢性膵炎における薬物療法 (ウ)胃酸抑制薬	8.5	8.8
22. 慢性膵炎における薬物療法 (エ)脂溶性ビタミン薬	8.6	8.8
23. 慢性膵炎における薬物療法 (オ)蛋白栓溶解療法	8.5	8.7
24. 慢性膵炎患者に対する服薬指導	8.0	8.7
25. 慢性膵炎患者に対する生活指導(看護師の立場から)	7.6	8.6
全項目の平均	8.4	8.7

痛や体重減少に対する食事療法について、その問題点を明らかにし、臨床に携わる医療者にとって有用な指導指針を作成した。また、慢性膵炎治療に用いられるインスリン製剤を含めた薬物療法についても、その作用、副作用を詳細に示した。薬剤師や看護師においても実際の服薬指導や患者生活指導に関して難渋する点がこれ

までであったと思われるが、具体的な指導指針を提示できたと思われる。以上より本指針は患者のアルコール依存症に対する治療や持続的に悩まされる腹痛を改善することができ、患者のQOLと生命予後を改善するためには大変有意義なものであると考える。

以上をまとめると、慢性膵炎の断酒および生活指導指針を確立することは、慢性膵炎患者の治療、予後改善に非常に有意義であり、また本研究は主に医療者対象であったが、慢性膵炎患者や、その家族に対するアルコール依存症の治療方法の提示や実際の食事マニュアルなどを作成することが、さらに慢性膵炎治療において有意義な効果をもたらすと考えられる。

## E. 結論

患者および患者家族QOL、生命予後改善を目的として、慢性膵炎における断酒・生活指導指針を作成した。本研究により①慢性膵炎患者における断酒指導、②食事指導、③服薬指導、④生活指導が明示され、実際の臨床現場において医療スタッフの拠所となると考えられる。今後、患者およびその家族を対象としたマニュアルの作成を行い、日常生活における問題点を明らかにし、具体的な食事内容および生活スタイルなどを提案する。

## F. 参考文献

1. 三宅啓文：慢性膵炎の経過と予後に関する研究(第3編)合併症、予後および予後決定因子について。岡山医学会雑誌 103(5~6): 483-494, 1991.
2. 伊藤鉄英, 中村太一, 大野隆真, 他. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関する報告. 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 平成20年度 総括・分担研究報告書 2009; 147-150.
3. 丸山勝也. アルコール依存症の早期治療. 新名医の最新治療2009. 医療新聞社.
4. 菅野健太郎. 慢性膵炎診療ガイドライン. 日本消化器病学会編. 東京: 南江堂, 2009.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 慢性膵炎の断酒・生活指導指針. 膵臓  
2010; 25(6).

### 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

## 慢性膵炎診療における経口蛋白分解酵素阻害薬治療の実態調査

研究報告者 片岡慶正 大津市民病院 院長，  
京都府立医科大学大学院消化器内科学 特任教授

### 共同研究者

伊藤鉄英（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科），木原康之（産業医科大学医学部第三内科学）  
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）  
阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学），廣田衛久（東北大学消化器内科）  
正宗 淳（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】

経口蛋白分解酵素阻害薬(protease inhibitor; PI)は“腹痛を有する慢性膵炎治療薬”として保険適応のもとに長年実地診療の場で用いられてきた。しかし、海外での臨床使用がなくわが国特有の治療薬として明確なEBMは乏しく、再燃および進展阻止効果あるいは長期治療効果についての実態も明らかではない。保険診療下で経口PIがどのような使用状況にあるのか？その臨床的效果はどうであるのか？その実態を調査する目的で平成20年と21年度は京滋地区における開業医を含めた3,200医療機関に対する「経口PIの使用実態アンケート調査」を行い、平成22年度は本研究班で実施した慢性膵炎全国調査の2009年2次調査1,504例の集計データから慢性膵炎治療における経口PIの使用実態を解析した。京滋地区での調査では疑診例を含めた慢性膵炎に対して経口PI治療実施の絶対数は圧倒的に開業医に多い結果であった。正確な投与期間の把握は困難であったが、回答の多くは“適正使用量で投与継続”もしくは“症状消失で減量”であった。一方、全国調査結果では、経口PI治療は過去の使用を含めて1,504例中702例(45.7%)に行われていた。その80%は確診例であり、約10%は疑診例であった。PI治療開始時に腹痛を有し、腹痛に対する有効性が明らかな例は60%であった。有効と評価された例の3/4以上はPI治療が継続され、PI治療継続中484例の43%は腹痛が無くても内服継続されていた。今後、早期慢性膵炎の実態調査とともに経口PIの再燃・進展阻止効果さらには長期予後に及ぼす影響に関するEBMを検証する必要性と方向性が認識された。

### A. 研究目的

最近のEBMの集積から慢性膵炎は膵癌のハイリスク群<sup>1,2)</sup>であることが判明してきた。本研究班の慢性膵炎長期予後調査結果では慢性膵炎患者の死亡時の平均年齢が66歳で、わが国の平均寿命よりも10歳以上若く、膵癌をはじめとする種々の悪性腫瘍の合併頻度が高く、生命予後が悪い疾患であることが報告<sup>3)</sup>されている。従来臨床診断基準では慢性膵炎初期像の診断は困難で、慢性膵炎と診断された時点ではすでに進行した状態での診断であるが故に、非可逆性疾患として認識されてきた可能性がある。しかし2009年、早期慢性膵炎を含めた新たな慢性膵炎臨床診断基準<sup>4)</sup>が作成されるに至り、今後の慢性膵炎診療の主眼が進展阻止対策

に向けられているようになってきた。わが国で開発された経口蛋白分解酵素阻害薬(camostat mesilate, protease inhibitor; PI)は“腹痛を有する慢性膵炎治療薬”として保険診療枠内で長年汎用され<sup>2)</sup>、短期的な治療効果については一定の評価<sup>2,5,6)</sup>を得てきたが、海外での臨床経験がなくEBMが乏しい上に、進展阻止効果や長期予後への効果については全く不明であった。

本研究班では、慢性膵炎臨床診断基準改訂を契機に将来的展望として早期慢性膵炎に対する進展阻止効果を含めてわが国における経口PIの使用状況と臨床的效果を整理する目的で3年間共同研究プロジェクトとして調査研究を行った。京滋地区におけるアンケート調査(平成20-21年)および急性膵炎全国調査2次調査