

図1 各種<sup>13</sup>C試薬内服後の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度の推移

達し、その後緩やかに減衰していく。図1Bに<sup>13</sup>C-Alanine 200 mg内服後の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>曲線を示す。Alanineは空腸から速やかに吸収されるため、呼気中に現れるまでの時間が短く、濃度は<sup>13</sup>C-BTAの約10倍であった。図1Cは炭素数および不飽和結合数の異なる数種類の中性脂肪が混和した<sup>13</sup>C-中性脂肪ミックス200 mg内服後の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>曲線である。呼気中の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度上昇まで1.5時間以上かかった。少なくとも2峰性の曲線を描き、検査時間限界の4時間を超えてもなお上昇する傾向がみられた。図1Dは<sup>13</sup>C-脂肪酸ミックス200 mg内服後の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>曲線である。脂肪酸ミックスは1時間以内に立ち上がり90分ではほぼ一定値に達した。

## 2. <sup>13</sup>C-BTAの用量変化による呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>曲線

図2に<sup>13</sup>C-BTAの用量変化による呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>曲線を示す。200 mg内服後の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>は急峻に増加したが、10 mg(図2A)、20 mg(図2B)の内服ではピーク値は30分以内に現れるが、厳密に決定することは困難であった。また、減衰も鋸歯状に推移した。図の縦軸は、投与した量に対する相対的な割合を示す。

## D. 考察

難治性膵疾患および膵全摘を含む膵切除後の診療において、膵外分泌機能の測定はきわめて重要であるが、これまでの膵外分泌機能評価として用いられてきたPSテスト、糞便中の脂肪量測定、PFD試験は、実施の煩雑さ、患者への身体的精神的負担、検査に必要なセクレチンが製造中止となったことなどから十分に行われていないのが現状である。オリディオン社のプレスID呼気テストシステムは、非放射性の同位元素である<sup>13</sup>Cを用いて呼気中の<sup>13</sup>C/<sup>12</sup>Cの変化量をリアルタイムに測定記録することが可能で、患者の身体的・精神的な負担がすくない。膵疾患における効率的で信頼できる膵外分泌機能測定法を確立するために、<sup>13</sup>C-BTA、<sup>13</sup>C-中性脂肪、<sup>13</sup>C-脂肪酸を用いたリアルタイム呼気テストの基礎的検討を行った。

<sup>13</sup>C-BTAは、胃の中では分解されず膵液中に含まれるcarboxypeptidaseで分解され空腸より吸収・代謝され、最終的に呼気中に<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>として排出される<sup>1)</sup>。本検討では、呼気中の代謝産物濃度は30分以内にピークに達し、10 mg、20 mgの投与でもピーク値に達する様子が観察された。しかしながら、200 mgでの曲線に比べて測定値の揺らぎが大きく、信頼性に

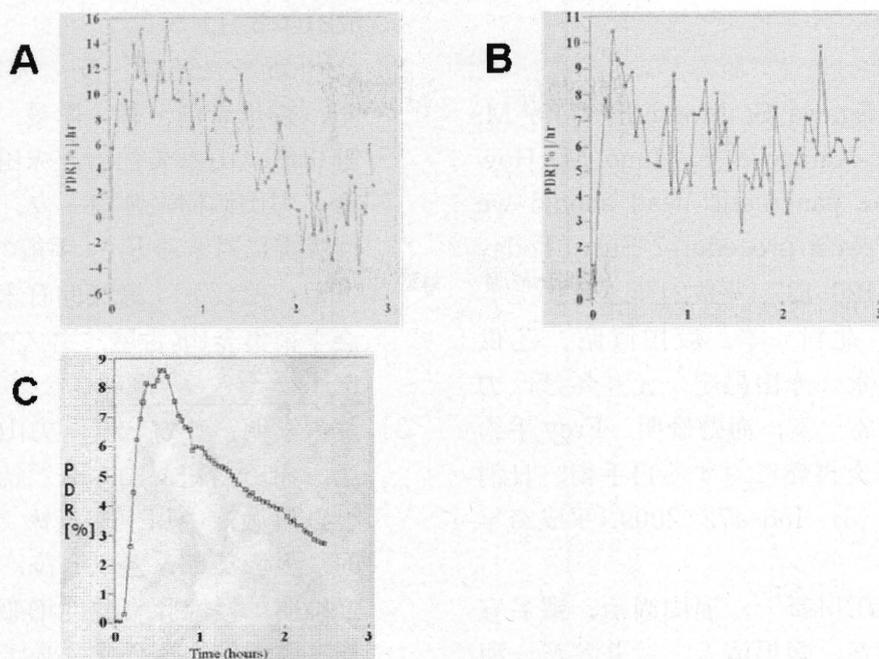


図2  $^{13}\text{C}$ -BTAの用量変化による呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 曲線

欠ける。

本研究の目的のひとつである $^{13}\text{C}$ 中性脂肪、 $^{13}\text{C}$ 脂肪酸を用いた膵酵素評価については、脂肪の代謝・吸収と密接な関連がある。脂肪の代謝は、ホルモン感受性リパーゼによりトリアシルグリセロールが加水分解され、脂肪酸が遊離し、血中に吸収される。血液に出た脂肪酸は血清アルブミンと結合し、可溶化されたのち、細胞内に取り込まれ、活性化、 $\beta$ 酸化を経てアセチルCoAが生成され、さらに肝臓で代謝されて $^{13}\text{CO}_2$ になると考えられている。研究では、中性脂肪の場合は、4時間をすぎてもなお呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ 濃度が上昇する傾向であった。脂肪酸では、1時間以内にピークには達し、そのあと一定濃度で推移した。これらのことから、患者に負担をかけず簡便に検査できるというメリットを生かすためには、1時間を測定限界とし、今後さまざまな病態に検査を行っていく必要性が示唆された。

膵切除術後、慢性膵炎などの膵外分泌機能不全の患者では、呼気中のピーク値に達するまでの時間が延長し、また、ピーク値も低かったとされている<sup>2)</sup>ことから、多数の膵疾患症例での検討を行うためにも、測定の簡便性、再現性を向上させることが必要である。

安全で簡便な膵外分泌機能測定法が確立でき

れば、膵切除術後の膵機能評価、消化酵素剤の投与の増減、吸収バランスにもとづいた食事計画などの介入により栄養状態の評価と膵機能評価の相関の評価に有用であるため、今後、さまざまな病態でのデータの蓄積が望まれる。

## E. 結論

$^{13}\text{C}$ を用いたリアルタイム膵外分泌機能測定方法は、非侵襲的な検査方法として有用であるが、用いる器質により測定に要する時間、再現性が異なるため、多数症例でのさらなる検討が必要である。

## F. 参考文献

1. Kohno T, et al: Synthetic  $^{13}\text{C}$ -dipeptide breath test for the rapid assessment of pancreatic exocrine insufficiency in rats. *Scand J Gastroenterol* 42: 992-999; 2007.
2. 松本敦史, 野木正之, 柿崎綾女, 佐藤江里, 松橋有紀, 田中 光, 柳町 幸, 丹藤雄介, 小川吉司, 増田光男, 中村光男. 呼気試験による膵外分泌昨日検査法の可能性. *胆膵の生理機能* 24: 33-36; 2008.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sakata N, Egawa S, Motoi F, Goto M, Matsuno S, Katayose Y, Unno M. How much of the pancreatic head should we resect in Frey's procedure? Surg Today (2009) 39: 120-127.(平成21年1月)
- 2) 江川新一, 北村 洋, 坂田直昭, 乙供 茂, 阿部 永, 赤田昌紀, 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明. Frey手術後の慢性膵炎再燃に対する再手術. 日消外会誌 42: (5): 466-472, 2009.(平成21年5月)
- 3) 佐藤 学, 江川新一, 福山尚治, 蝦名宣男, 原田昭彦, 對馬清人, 元井冬彦, 海野倫明, 佐々木巖. 術中超音波で確定診断された膵仮性嚢胞内仮性動脈瘤の一切除例. 膵臓 24(2): 176-183, 2009.
- 4) Egawa S, Motoi F, Sakata N, Kitamura Y, Nakagawa K, Ohtsuka H, Hayashi H, Morikawa T, Omura N, Ottomo S, Yoshida H, Onogawa T, Yamamoto K, Akada M, Rikiyama T, Katayose Y, Matsuno S, Unno M. Assessment of Frey procedures: Japanese experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009 (published online first 30 Sep, 2009 DOI 10.1007/s00534-009-0185-4).
- 5) 江川新一, 海野倫明. Frey手術(膵頭部芯抜きを伴う膵管空腸側々吻合術). 木村理編. 膵脾外科の要点と盲点. 文光堂. 東京 pp 316-319, 2009.(平成21年10月)
- 6) 江川新一. 慢性膵炎に対する手術の現況と今後の展望. 胆と膵 30(11): 1395-1399, 2009.(平成21年11月)
- 成21年5月)
- 2) 江川新一, 乙供 茂, 大塚英郎, 中川圭, 森川孝則, 林 洋毅, 吉田 寛, 小野川徹, 山本久仁治, 赤田昌紀, 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明: 慢性膵炎に対する Frey手術のインフォームドコンセント. 第21回日本肝胆膵外科学会学術集会(名古屋, ポスター, 平成21年6月)
- 3) 荒木孝明, 片寄 友, 力山敏樹, 元井冬彦, 赤田昌紀, 山本久二治, 吉田 寛, 小野川徹, 中川 圭, 林 洋毅, 森川孝則, 大塚英郎, 乙供 茂, 江川新一, 海野倫明: 慢性膵炎急性増悪をきたした複雑型膵胆管合流異常, 先天性胆道拡張症に対し膵頭十二指腸切除術を施行した2例. 第21回日本肝胆膵外科学会学術集会(名古屋, ポスター, 平成21年6月)
- 4) 江川新一, 坂田直昭, 乙供 茂, 大塚英郎, 山本久仁治, 赤田昌紀, 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明: 慢性膵炎に対する Frey手術後の長期成績. 第64回日本消化器外科学会総会(大阪, パネルディスカッション, 平成21年7月)
- 5) 乙供 茂, 江川新一, 片寄 友, 力山敏樹, 元井冬彦, 赤田昌紀, 山本久仁治, 小野川徹, 吉田 寛, 海野倫明: 脾温存膵体尾部切除の適応と工夫. 第64回日本消化器外科学会総会(大阪, ワークショップ, 平成21年7月)

### 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

### 2. 学会発表

- 1) Egawa S, Motoi F, Akada M, Ottomo S, Sakata N, Otsuka H, Morikawa T, Hayashi H, Yoshida H, Yamamoto K, Onogawa T, Rikiyama T, Katayose Y, Matsuno S, Unno M.: Rationale of modification of Frey procedure for chronic pancreatitis. Pancreas Club 2009 (Chicago, ポスター, 平

## CFTR 遺伝子のプロモーター領域の解析

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

### 共同研究者

藤木理代, 北川元二 (名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科)

石黒 洋, 中莖みゆき, 近藤志保, 山本明子, 近藤孝晴 (名古屋大学大学院健康栄養医学)

### 【研究要旨】

CFTR(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)は上皮細胞に発現するイオンチャンネルで、膵導管細胞では  $\text{Cl}^-$  および  $\text{HCO}_3^-$  輸送を担っている。CFTR の発現調節と慢性膵炎との関連を解明するために、慢性膵炎患者88人(アルコール性慢性膵炎患者65人, 特発性慢性膵炎患者23人), 健常人118人を対象に, CFTR 遺伝子のプロモーター領域(翻訳領域の上流約 2 kb)の遺伝子解析を行った。その結果, アルコール性慢性膵炎患者 3 名(4.6%)に  $-790 \Delta t$  変異をヘテロ接合体で認めた。ハプロタイプ解析により  $-790 \Delta t$  は, exon9 の欠損を誘導する(TG)<sub>12</sub> および CFTR の機能を減少させる多型 M470V とリンクしていることがわかった。また,  $-790$ 付近に結合が予測される転写因子 Foxd3 を siRNA によってノックダウンすることにより, CFTR 遺伝子の発現が抑制された。これらのことから, CFTR 遺伝子のプロモーター領域の変異  $-790 \Delta t$  を含むハプロタイプと疾患との関連が示唆された。

### A. 研究目的

CFTR は上皮細胞に発現する cAMP 依存性のイオンチャンネルで,  $\text{Cl}^-$  および  $\text{HCO}_3^-$  輸送を担っている。嚢胞性線維症(cystic fibrosis; CF)は CFTR 遺伝子の変異によって発症する常染色体劣性疾患で, 気道, 腸管, 膵管, 胆管, 汗管, 輸精管などのイオンおよび水輸送が障害される<sup>1)</sup>。そこで我々は, CFTR の発現調節と慢性膵炎との関連を解明するために, アルコール性慢性膵炎患者65名, 特発性慢性膵炎患者23名, 健常人118名を対象に, CFTR 遺伝子のプロモーター領域の遺伝子解析を行った。その結果, アルコール性慢性膵炎患者にのみ  $-790 \Delta t$  変異をヘテロ接合体で 3 例認めた。本研究では更に, ハプロタイプ解析を行い, この変異とリンクする多型を同定した。また, TFSEARCH による結合モチーフ解析から,  $-790$ 付近に結合する転写調節因子を Foxd3 と推定し, siRNA 法を用いてこれをノックダウンし, CFTR 遺伝子の発現調節への関与を検討した。

### B. 研究方法

インフォームドコンセント(名古屋大学医学研究科倫理委員会にて承認を得た「慢性膵炎における膵炎関連遺伝子の検討」, 承認番号114-2)を得た慢性膵炎患者86人(アルコール性慢性膵炎患者65人, 特発性慢性膵炎患者23人)および健常人118人を対象に行った CFTR 遺伝子解析結果をデータベースにし Haplotype 解析<sup>2)</sup>を行った。Haplotype 解析に用いた CFTR 遺伝子多型を表 1 に示す。

Foxd3 の mRNA に相補的な配列をもつ 2 本鎖 RNA (siFoxd3) を構築し, Lipofectamine RNAiMAX (インビトロジェン)を用いて膵導管培養細胞株(CAPAN-1)にトランスフェクションした。コントロールには, ランダムな配列を持つ 2 本鎖 RNA (siControl)を用いた。48時間後に細胞から RNA を抽出し, RT-PCR 法に

表 1 ハプロタイプ解析に用いた CFTR 遺伝子多型

部位	5'非翻訳領域	Intron 6b	Intron 8	Exon10	Exon14a
多型	$-895 \text{ t/g}$	GATT repeat	TG repeat	M470V	2694 t/g

より CFTR の発現量を解析した。  
(倫理面への配慮)

1. Haplotype 解析に用いた CFTR 遺伝子解析のデータベースは名古屋大学医学研究科倫理委員会にて承認を得たものであり(承認番号114-2), 患者の個人情報 は匿名化されている。
2. 本研究は培養細胞株を用いた実験研究である。

### C. 研究結果

CFTR 遺伝子のプロモーター領域における遺伝子変異および多型

アルコール性慢性膵炎患者群にのみ -1523G/A を 1 例, -790 Δt を 3 例, ヘテロ接合体で認めた (表 2)。

### Haplotype 解析

既に解析済みの翻訳領域の遺伝子多型の結果から, -790 Δt を持つ症例の Haplotype を解析した。-790 Δt は Intron8 の繰り返し配列(TG)<sub>12</sub>, Exon10 の多型 M470V と同一アレル上にあった(表 3)。

### 転写調節因子結合配列モチーフ検索

CFTR 遺伝子の -790 付近の配列に存在する転写調節因子結合モチーフを TFSEARCH により解析した結果, 転写調節因子 Foxd3 の結合モチーフがあることがわかった(図 1)。

### CFTR 遺伝子の発現調節

siFoxd3 をトランスフェクションした CAPAN-1 細胞株において, CFTR 遺伝子の発現量を RT-PCR 法で解析した結果, コントロールに比し CFTR 遺伝子の発現量が抑制されていた(図 2)。

表 2 CFTR 遺伝子プロモーター領域における変異および多型の頻度

変異・多型	-1523G/A G/A	-895T/G T/G	-790delT delT	125C G/C
アルコール性慢性膵炎 n=65	GG 64( 98.5%)	TT 18(27.7%)	9T/9T 62( 95.4%)	GG 54(83.1%)
	GA 1( 1.5%)	TG 28(43.1%)	9T/8T 3( 4.6%)	GC 10(15.4%)
	AA 0( 0.0%)	GG 19(29.2%)	8T/8T 0( 0.0%)	CC 1( 1.5%)
特発性慢性膵炎 n=23	GG 118(100.0%)	TT 8(34.8%)	9T/9T 23(100.0%)	GG 22(95.7%)
	GA 0( 0.0%)	TG 9(39.1%)	9T/8T 0( 0.0%)	GC 1( 4.3%)
	AA 0( 0.0%)	GG 6(26.1%)	8T/8T 0( 0.0%)	CC 0( 0.0%)
健常人 n=118	GG 118(100.0%)	TT 30(25.4%)	9T/9T 118(100.0%)	GG 105(89.0%)
	GA 0( 0.0%)	TG 67(56.8%)	9T/8T 0( 0.0%)	GC 13(11.0%)
	AA 0( 0.0%)	GG 21(17.8%)	8T/8T 0( 0.0%)	CC 0( 0.0%)

表 3 -790 Δt を持つ症例の Haplotype

症例	5'非翻訳領域 -895 t/g	Intron6b GATT repeat	Intron8 TG repeat	Exon10 M470V	Exon14a 2694 t/g		
1 女性	allaele 1	-790 Δt	t	7	12	V	t
52歳	allaele 2		t	7	11	V	t
2 男性	allaele 1	-790 Δt	t	7	12	V	t
64歳	allaele 2		t	7	11	V	t
3 男性	allaele 1	-790 Δt	t	7	12	V	t
67歳	allaele 2		g	6	12	M	g



図 1 CFTR 遺伝子 -790 付近の Foxd3 結合モチーフ

background for chronic pancreatitis. *J Med Genet* 2004; 41: e55.

7. Cystic Fibrosis Mutation Database (<http://www3.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>)
8. Chu CS, Trapnell BC, Curristin S, Cutting GR, Crystal RG. Genetic basis of variable exon 9 skipping in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA. *Nat Genet* 1993; 3: 151-6.
9. Chu CS, Trapnell BC, Curristin S, Cutting GR, Crystal RG. Genetic basis of variable exon 9 skipping in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA. *Nat Genet* 1993; 3: 151-6.
10. Cuppens H, Lin W, Jaspers M, Costes B, Teng H, Vankeerberghen A, Jorissen M, Droogmans G, Reynaert I, Goossens M, Nilius B, Cassiman JJ. Polyvariant mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes. The polymorphic (TG)<sub>m</sub> locus explains the partial penetrance of the T5 polymorphism as a disease mutation. *J Clin Invest* 1998; 101: 487-96.
11. Perera HK, Caldwell ME, Hayes-Patterson D, Teng L, Peshavaria M, Jetton TL, Labosky PA. Expression and shifting subcellular localization of the transcription factor, Foxd3, in embryonic and adult pancreas. *Gene Expr Patterns*. 2006; 6: 971-7.

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
  - 1) Naruse S, Fujiki K, Nakakuki M, Ishiguro H. Mutation analysis of CFTR gene in Japanese cystic fibrosis and related diseases. First International Conference of Interdisciplinary Research in Traditional Medicine and Modern Medical Bioscience (Nanjing), November 26-30, 2010.
  - 2) Fujiki K, Ishiguro H, Yamamoto A, Kitagawa M, Kondo T, Naruse S. Haplotype analysis of CFTR gene in Japanese patients with chronic pancreatitis.

Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society (Fukuoka), July 11-12 2010.

- 3) Fujiki K, Ishiguro H, Yamamoto A, Kitagawa M, Kondo T, Naruse S. Mutational analysis of promoter region of CFTR in Japanese patients with chronic pancreatitis. Joint Meeting of the American Psychological Association and the Japan Pancreas Society (Honolulu), November 4-9, 2009.
- 4) Fujiki K, Ishiguro H, Yamamoto A, Kitagawa M, Kondo T, Naruse S. The genetic background of CFTR and ALDH2 is related to alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. 16th United European Gastroenterology Week, Vienna, October 18-22, 2008.
- 5) 藤木理代, 石黒 洋, 中莖みゆき, 山本明子, 北川元二, 近藤孝晴, 成瀬 達 アルコール性慢性膵炎患者のCFTRおよびALDH2遺伝子多型の解析(要望演題) 第39回日本膵臓学会大会(横浜) 2008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

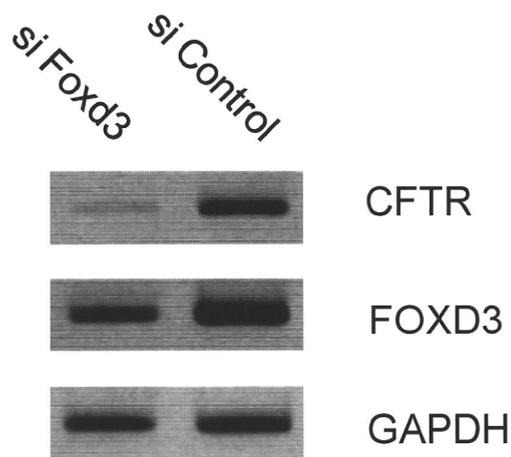


図2 siFoxd3によるCFTR遺伝子発現の抑制

#### D. 考察

日本におけるCFの発症率は極めて低く<sup>3)</sup>、これまで報告のあるCFTR遺伝子の変異も世界的に極めて稀なタイプのものである<sup>4)</sup>。しかし、我々はこれまでに日本人の慢性膵炎患者のCFTR機能(汗中Cl<sup>-</sup>濃度測定)<sup>5)</sup>やCFTR遺伝子多型を解析し<sup>6)</sup>、日本における慢性膵炎とCFTR遺伝子との関連を示唆してきた。しかし、表現型と遺伝子型は必ずしも一致しないことから、遺伝子発現量の減少や、発現量の上昇による機能低下の補填などの可能性を考え、遺伝子発現の調節領域の変異および多型を解析した。その結果、-790 Δt変異がアルコール性慢性膵炎患者にのみ3例見つかり、疾患との関連が示唆された。世界的にはトルコ人のCF家系でこの変異の報告はあるが<sup>7)</sup>、その他の人種での報告はなく、わが国においても初めての報告である。

-790 Δt変異は、(TG)<sub>12</sub>と同一アレル上にあった。また、この変異はM470Vともリンクしていた。(TG)<sub>n</sub>はExon9の直前に位置するIntron8のスプライシング調節領域にあるリピート配列で、リピート数の多い(TG)<sub>12</sub>ではExon9の欠損が誘発される<sup>8)</sup>。M470VはCFTRの第一ATP結合部位の多型で<sup>16)</sup>、M470Vはチャンネルとしての機能が約60%に低下する<sup>9)</sup>。また、-790付近にはFoxd3の結合配列モチーフGATTTTTTTTTTCがある。Foxd3は膵臓での発現が認められている転写調節因子である<sup>10)</sup>。本研究ではsiRNA法によ

りFoxd3をノックダウンし、CFTR遺伝子の発現量を検討した。その結果、Foxd3がCFTR遺伝子の発現調節に関与している可能性が示唆された。これらのことより、-790 Δt変異を含むHaplotypeは、CFTR遺伝子発現量の低下、(TG)<sub>12</sub>によるExon9の欠損、V470によるチャンネル機能の低下が予測される。今後更に、-790 Δt変異によるFoxd3のCFTR遺伝子発現調節への影響を検討する必要がある。

#### E. 結論

CFTR遺伝子の-790 ΔT-(TG)<sub>12</sub>-M470Vは日本人のアルコール性慢性膵炎患者に特異的なハプロタイプで、疾患との関連が示唆される。

#### F. 参考文献

- 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班. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達編). アークメディア 2008.
- 吉田尚史, 清木 康, 藤島清太郎, 相磯貞和, SNP および臨床データベースを対象としたハプロタイプ解析による知識発見方式(2005)日本データベース学会 Letters 3: 25-28.
- 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査の集計結果について. 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「難治性膵疾患に関する調査研究」平成17年度総括, 分担研究報告書, p123-130, 2006.
- 吉村邦彦, 安斎千恵子. 日本人CF症例のCFTR遺伝子変異に関する検討. 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, p257-262, 2009.
- Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, et al. A finger sweat chloride test for the detection of the high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2004; 28: e80-5.
- Fujiki K, Ishiguro H, Ko SBH, et al. Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese:

Ⅲ. 自己免疫性膵炎  
1) 共同研究プロジェクト

## 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)

研究報告者 西森 功 西森医院 院長

共同研究者

下瀬川徹, 菅野 敦, 正宗 淳, 菊田和宏 (東北大学大学院消化器病態学)

### 【研究要旨】

自己免疫性膵炎の罹患者数および有病者数の推移を把握するため、第2回の全国調査を行った。全国の内科(消化器内科)、外科(消化器外科)を標榜する診療科および救急救命センターを有する病院から層化無作為抽出法により3,015施設を抽出した。調査は郵送法により行い、2007年の1年間に受診した自己免疫性膵炎の新規症例および継続療養症例数について調査した。一次調査の回答率は36.9%であり、男性814例、女性255例(男女比:3.19:1)が集計された。このうち新規罹患症例は391例(男性300例、女性91例)、継続療養症例は678例(男性514例、女性164例)であり、推計年間受療者数は2,790人(95%信頼区間:2,540-3,040人)、年間罹患者数は1,120人(95%信頼区間:1,000-1,240人)であった。また、自己免疫性膵炎の有病率は人口10万人あたり2.2人(成人人口10万人あたり2.7人)、罹患率は人口10万人あたり0.9人/年(成人人口10万人あたり1.1人/年)と推計された。自己免疫性膵炎の推計年間受療者は第1回調査より5年間で1.64倍に増加しており、同時に調査を行った慢性膵炎とAIPを合計した推計年間受療者に占めるAIPの割合は約5%であった。さらに、一次調査で症例ありと回答のあった279施設に対し二次調査を行った。その結果、125施設から546例(男性418例、女性114例、不明14例)の臨床像について回答があった。平均発症年齢は63.0±11.4歳で、60歳代に発症のピークが見られた。画像所見では約3割の症例が限局性の膵腫大あるいは膵管狭細像を示した。血清学的検査では高IgG4血症が87.6%の症例に認められ、診断における有用性が示された。一方、抗核抗体、高IgG血症、リウマチ因子などの陽性率は低かった(27-57%)。IgG4関連膵外病変の合併は硬化性胆管炎が圧倒的に多く(52.9%)、次いで唾液腺炎(13.9%)、縦隔・腹部リンパ節腫脹(12.6%)であった。ステロイド治療は83%の症例で行われていたが、6.6%(36例)の症例では診断的治療目的でステロイドが投与されていた。本調査結果を基に国際的な診断基準の策定が望まれる。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)は新しい診断概念であり、疫学をはじめ病態や治療法などについて不明な点が多い。これまでAIPの罹患者数についての報告は2002年厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(平成14-16年度、班長:大槻眞)による(第1回)全国調査のみである<sup>1,2)</sup>。第1回AIP全国調査は2003年春に行われ、2002年に初めて提唱されたAIP臨床診断基準2002<sup>3)</sup>に準じて調査を行った。その後2006年にAIPの臨床診断基準は改訂され(AIP臨床診断基準2006)<sup>4)</sup>、AIPの疾患概念も広く知られるようになった。今回、AIPの受療者数および罹患者数の推移を把握する目的で、前回の調査から5年経過した

2007年の1年間におけるAIP症例数について第2回の全国調査を行った。さらに、最近のAIPの実態を解明するため、一次調査で集計された症例の臨床像について二次調査を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 一次調査

全国の内科(消化器内科)、外科(消化器外科)を標榜する診療科および救急救命センターを有する病院から、まず研究等の目的でAIP症例が特に多く集まると考えられる病院(研究班の参加施設を含む)を除外し、次いで大学病院を除外した残りの病院を病床数により階層化した(表1)。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<sup>5)</sup>に従い、階層ごと

表1 一次調査(層化無作為抽出法)の対象と回答率

階層	*対象診療科	抽出率(%)	調査診療科	回答あり	回答率(%)
特別階層病院	80	100	80	58	72.5
大学病院	294	100	294	184	62.6
500床以上	679	100	679	241	35.5
400-499床	633	80	506	166	32.8
300-399床	1,156	40	462	142	30.7
200-299床	1,689	20	338	100	29.6
100-199床	3,903	10	390	128	32.8
99床以下	5,324	5	266	95	35.7
合計	13,758	—	3,015	1,114	36.9

\* 全国の「内科(消化器科)」、「外科(消化器外科)」を標榜する診療科および救急救命センターを有する病院

に規定された抽出率により対象病院を無作為に抽出した(層化無作為抽出法)。

調査は郵送法により、AIPを除く慢性膵炎の調査も同時に行った(慢性膵炎の実態に関する全国調査の報告<sup>6)</sup>を参照)。一次調査票には平成19年(2007年)1月1日から12月31日の1年間に受診した慢性膵炎およびAIPの症例数について、新規症例と継続療養症例数(各々男女の別)の質問項目を設けた。なお、慢性膵炎臨床診断基準およびAIP臨床診断基準2006<sup>4)</sup>を同封した(添付資料1-3)。

2008年11月17日に調査票を発送し、同年12月7日を回答期限としたが、期限までの回収率が20%に満たなかったため、2009年初旬に未回答の施設に対し、調査への協力依頼の手紙と調査票を再度送付した。最終的に2009年6月末日を回答期限とした。

## 2. 二次調査

一次調査でAIP症例ありと回答のあった279施設を対象に二次調査を行った。2009年12月に調査票(添付資料4)を発送し、2010年1月20日を回収期限とした。同日までに未回答の施設については、再度協力依頼の手紙を送付し、最終的に2010年3月末日を回答期限とした。

(倫理面への配慮)

本研究は主任研究者(下瀬川徹)の所属する東北大学倫理委員会の承認(承認番号:2008-177)を受け、「疫学研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)」

に従い施行した。個人情報の保護のため、調査票には患者数のみの記載にとどめ、患者氏名、イニシャル、患者ID番号など、個人の特定が可能な情報の記載は避けた。

## C. 研究結果

### 1. 一次調査結果

2009年6月30日までに回答のあった施設は全体(3,015施設)の36.9%であり(表1)、男性814例、女性255例(男女比:3.19:1)が集計された(表2)。このうち新規罹患症例は391例(男性300例、女性91例)、継続療養症例は678例(男性514例、女性164例)であり、各階層の回答率、抽出率から推計した年間患者数は2,790人(95%信頼区間:2,540-3,040人)、年間新規罹患患者数は1,120人(95%信頼区間:1,000-1,240人)であった(表3)。第1回AIP全国調査における推計受療者数はAIP臨床診断基準2002による確診例900人(95%信頼区間:670-1,110人)、疑い例を含め1700人であり、5年間に確診例の3.1倍、疑い例を含めても1.64倍の増加であった(図1)。2007年10月1日時点の人口統計による総人口数(127,771,000人)および成人人口数(104,197,000人)を基に推計した結果、AIPの有病率は人口10万人あたり2.2人(成人人口10万人あたり2.7人)、罹患率は人口10万人あたり0.9人/年(成人人口10万人あたり1.1人/年)となった。同時に調査を行った慢性膵炎(推計年間受療者数50,010人、慢性膵炎の実態に関する全国調査の報告を参照)とAIPを

表2 一次調査結果：実数

階層	回答診療科	新規症例(男/女)	継続症例(男/女)	合計(男/女)
特別階層病院	58	121(89/32)	225(201/54)	376(290/86)
大学病院	184	107(84/23)	229(186/43)	336(270/66)
500床以上	241	94(72/22)	97(68/29)	191(140/51)
400-499床	166	35(29/6)	65(36/29)	100(65/35)
300-399床	142	21(15/6)	22(16/6)	43(31/12)
200-299床	100	6(4/2)	8(6/2)	14(10/4)
100-199床	128	5(5/0)	0(0/0)	5(5/0)
99床以下	95	2(2/0)	2(1/1)	4(3/1)
合計	1,114	391(300/91)	678(514/164)	1,069(814/255)

表3 一次調査結果；患者数

項目	推計受療者数(95%信頼区間)
推計年間受療者数	2,790人(2,540-3,040)
有病患者数*	2.2人/人口10万 (2.7人/成人人口10万)
(年間新規)罹患患者数	1,120人(1,000-1,240)
罹患率*	0.9人/人口10万/年 (1.1人/成人人口10万/年)
男女比**	3.19 : 1

\* 平成19年10月1日の総人口より算出(厚生労働省平成19年人口動態統計より)

\*\* 一次調査結果の男女の患者実数より算出

表4 二次調査：画像所見のまとめ

項目	症例数(%)
脾腫大の有無	あり478例(87.5%)：なし52例(9.5%)
脾腫大の範囲	び慢性322例(67.4%)：限局性141例(29.5%)
脾管狭細の有無	あり468例(85.7%)：なし40例(7.3%)
脾管狭細の範囲	1/3以上307例(65.6%)：1/3以下151例(32.3%)

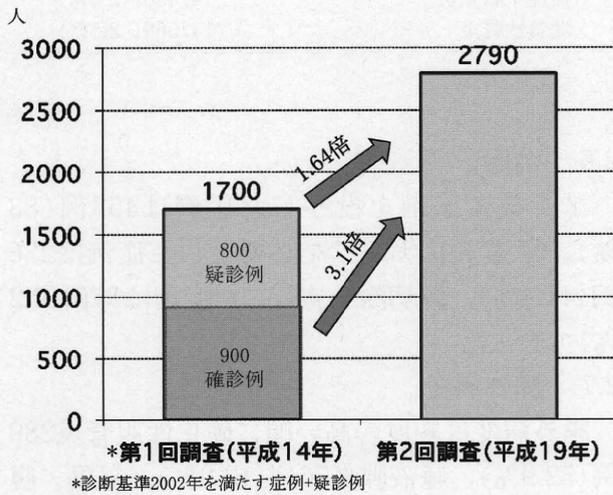


図1 自己免疫性膵炎の推計年間受療患者数の推移

合計した推計年間受療者に占める AIP の割合は約5%であった(図2)。

## 2. 二次調査結果

### 2.1. 患者内訳

最終的に回答のあった施設は125施設で、男性418例、女性114例、不明14例の計546例が集計された。このうち新規罹患症例は172例、継続療養症例は374例であった。平均発症年齢は63.0±11.4歳であり、60-69歳の範囲に最も多

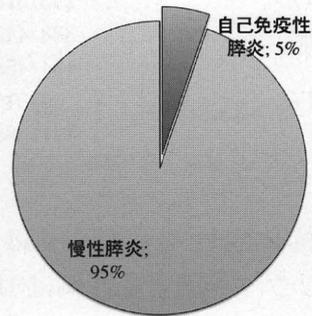


図2 一次調査結果：自己免疫性膵炎の慢性膵炎に占める割合

くの患者が分布していた(図3)。

### 2.2. 画像所見(表4)

画像診断にて脾腫大を認めた症例は478例(87.5%)であり、認めなかった症例は52例(9.5%)であった。脾腫大を呈した症例のうち、び慢性の脾腫大は322例(67.4%)、限局性の脾腫大は141例(29.5%)であった。脾管狭細を認めた症例は468例(85.7%)であり、認めなかった症例は40例(7.3%)であった。脾管狭細を呈した症例のうち、狭細長が脾全体の1/3以上の症例は307例(65.6%)、1/3未満の症例は151例(32.3%)であった。

### 2.3. 血清学的項目(表5)

高γグロブリン血症を認めた症例は381例中153例(40.2%)、高IgG血症は513例中293例(57.1%)、高IgG4血症は443例中388例(87.6

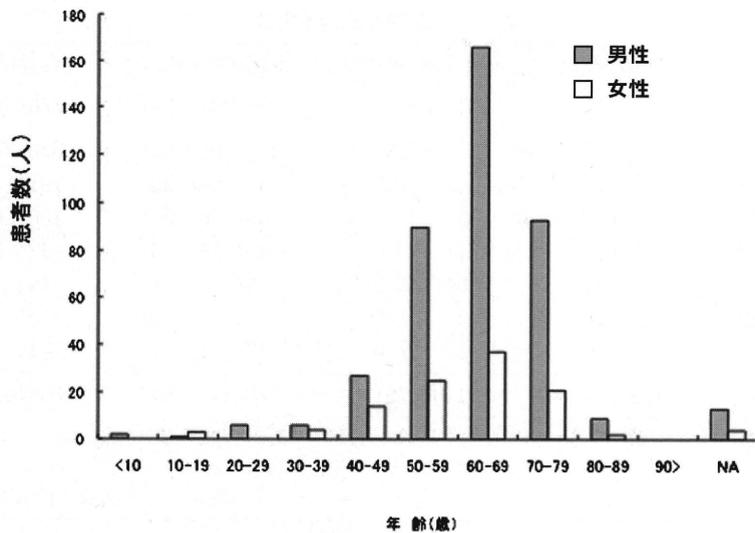


図3 二次調査結果：男女別発症年齢分布

表5 二次調査：血清学的検査結果のまとめ

項目	症例数(%)
高γグロブリン血症	153/381(40.2%)
高IgG血症	293/513(57.1%)
高IgG4血症	388/443(87.6%)
抗核抗体	154/458(33.6%)
リウマチ因子	86/315(27.3%)
好酸球増多	71/388(18.3%)

表6 二次調査：膵外病変

項目	症例数(%)
硬化性胆管炎	289/546(52.9%)
唾液腺炎	76/547(13.9%)
縦隔・腹部リンパ節腫脹	69/548(12.6%)
後腹膜線維症	44/543(8.1%)
涙腺炎	36/545(6.6%)
間質性肺炎	20/541(3.7%)
慢性甲状腺炎	14/538(2.6%)
間質性腎炎	14/560(2.5%)

%)，抗核抗体陽性の症例は458例中154例(33.6%)，リウマチ因子陽性例は315例中86例(27.3%)，好酸球増多を認めた症例は388例中71例(18.3%)であった。

#### 2.4. 病理組織学的所見

調査対象症例の中で，膵を含め全身のいずれかの臓器から組織を採取した症例は233例(42.7%)，病理組織学的検討が未施行の症例は242例(44.3%)，詳細不明が71例(13%)であった。組織検体の採取方法は膵切除術51例(9.3%)，EUS-FNA92例(16.2%)，EUS trucut 4例(0.7%)，経皮的膵生検43例(7.9%)，唾液腺生検18例(3.3%)，胆管生検35例(6.6%)，十二指腸乳頭生検6例(1.1%)であった。

#### 2.5. 診断的ステロイド治療

診断目的にてステロイド剤を投与した症例は36例(6.6%)であった。診断的ステロイド投与を施行した理由は画像所見陰性が17例(32.7%)，血清学的項目陰性が19例(36.5%)，組織学的所見陰性が11例(21.2%)，その他であった。

#### 2.6. 治療

ステロイド剤を投与した症例は453例(83%)，胆道ドレナージを必要とした症例は226例(41.4%)，膵切除を施行した症例は51例(9.2%)であった。

#### 2.7. 膵外病変

膵外病変は頻度の高い順に硬化性胆管炎289例(52.9%)，唾液腺炎76例(13.9%)，縦隔・腹部リンパ節腫脹69例(12.6%)，後腹膜線維症44例(8.1%)，涙腺炎36例(6.6%)，間質性肺炎20例(3.7%)，慢性甲状腺炎14例(2.6%)，間質性腎炎14例(2.5%)であった。

#### 2.8. 再燃

再燃を来した症例は141例(25.8%)であった。再燃の形態は膵病変の再燃が50例(35.5%)，膵外病変の再燃が62例(44%)，膵と膵外の両病変の再燃が24例(17%)であった。

#### D. 考察

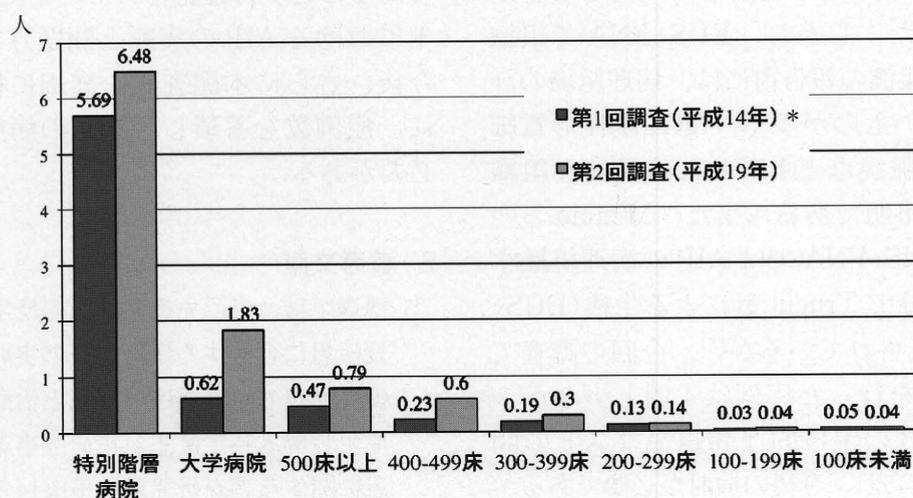
第2回全国調査により、5年間におけるAIPの受療者数の増加が明らかとなった。両調査とも層化無作為抽出法を用いて行われ、対象および回答率も同等(第1回調査の回答率は33.4%)であることより、調査方法の違いが患者数増加の原因となった可能性は低い。ただし、第1回調査で採用したAIP臨床診断基準2002<sup>3)</sup>は、第2回調査で採用したAIP臨床診断基準2006<sup>4)</sup>に比べ、より厳密な基準であった。第1回調査における疑い例の多くは限局性の膵病変を示した症例であり、AIP臨床診断基準2006ではAIPと確診される<sup>2)</sup>。従って、第1回調査では診断されなかった症例が第2回調査で登録されたことが受療者数の増加の一因と考えられる。

AIP症例増加の最大の要因として、疾患概念が一般臨床医にも広まったことが挙げられる。図4に各階層における1病院あたりの推計年間受療者数の推移を示した。第1回調査では研究等の目的のためAIP症例が特に多く集まると考えられる病院特別階層にのみ症例が集中していたが、第2回調査では大学病院や病床数の多い大病院でも症例が見られるようになっている。しかし、依然として特別階層病院と大学病院における症例数には大きな較差があり、今後も引き続き疾患概念の啓蒙に対する取り組みが必要と考えられる。

AIPの病態を慢性膵炎として捉えることについては議論があるが、今回の調査で同時に行った慢性膵炎(AIPを除く)とAIPを併せた年間受療者に占めるAIPの割合は約5%であり、第1回調査で疑い例を含めたAIP症例の同割合(約4%)とほぼ同等であった。男女比は第1回調査では2.77:1であったが、今回の調査では3.19:1であり、AIPが男性に多い疾患であることがより鮮明となった。また、今回の調査では年間受療者数の推計に加え、罹患患者数も明らかとなった。1年間に新たにAIPを発症する症例は人口10万人あたり約1人であり、AIPが希少疾患であることが改めて示された。

二次調査では546例の症例が集積され、現在の日本におけるAIPの全体像が示された。AIPの疾患概念は世界的にも注目されるようになっており、各国より様々な診断基準が提唱されている。すなわち、我が国では2002年に世界で初めて診断基準が作成され、2006年に改訂された。その後、Mayo clinicのHISORTs criteria<sup>7,8)</sup>や韓国<sup>9)</sup>、イタリア<sup>10)</sup>から診断基準が提唱され、また日本と韓国の専門家が集まりAsian criteria<sup>11)</sup>も提唱されている。このような世界的趨勢の中で我が国のAIP症例を集計・解析する意義は極めて大きい。

今回の二次調査により、画像診断に関して、多くの症例はびまん性膵腫大、膵管狭細を呈す



\*診断基準2002年を満たす症例+疑診例

図4 各階層における1病院あたりの推計年間受療患者数の推移

る典型的な症例を AIP と診断していることが明らかとなった。一方、膵癌との鑑別が必要ないいわゆる限局型 AIP, すなわち限局的な膵腫大や膵管狭細を呈す症例が約30%存在することが示された。血清学的項目では、抗核抗体や IgG, リウマチ因子などの項目の陽性率は低いことが明らかとなり、今後の AIP 診断基準改訂において、これらの項目を診断基準に加える妥当性は十分議論される必要がある。一方 IgG4 の陽性率は87%と極めて高く、診断的有用性が明らかとなった。しかし、調査された症例にばらつきがあり、結論づけることは難しい。また、IgG4 陰性症例が、今回集積された症例の約1割を占め、これらの中に AIP の典型的な組織像とされる lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)<sup>12,13</sup>とは違った Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)<sup>14</sup>などが混在している可能性がある。IDCP の臨床像はいまだ明らかではなく、本研究班では別途、研究班の参加施設を対象に IDCP について「いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査」を行った。しかし、集計された症例数が7例と少なく、さらなる症例の蓄積と解析が必要である。

LPSP と IDCP を鑑別のためには病理組織学的検討が重要であるが、今回の二次調査では約4割の症例において全身のいずれかの臓器で組織サンプルが採取されていた。中でも EUS-FNA により組織が採取された症例が92例(16.2%)あり、EUS-FNA が普及しつつあることが明らかとなった。しかし、EUS-FNA で組織が採取された症例の報告書には、病理組織の詳細な記載がないものが多く、IgG4 陽性形質細胞や閉塞性静脈炎など LPSP に特異的な組織所見の存在は不明である。また、Mizuno ら<sup>15</sup>の報告では EUS-FNA では AIP の病理組織学的検討は不十分で Trucut 針による生検(EUS-TCB)が必要とされているが<sup>14</sup>、今回の調査では EUS-TCB を行った症例は4例と少なかった。EUS-TCB の手技的な問題やコストの問題が要因と考えられ、今後の検討が必要である。

診断的ステロイド投与を行った症例は、36例(6.6%)と少なかった。これは、2002年の診

断基準作成当初から懸念されていた安易なステロイド投与を行わない方針が浸透している結果と思われる。一方、膵切除を行った症例は51例(9.3%)であり、過大な侵襲を与えた症例が、いまだに AIP 症例の約1割に存在することも明らかとなった。新規症例に限ってみても、172例中膵切除を施行した症例は16例(9.3%)とその割合は同じである。このことは安易にステロイドを投与しない反面、膵切除という侵襲を患者に与えている可能性を示している。診断的ステロイド投与や EUS-FNA などを診断の中に組み込み、過剰な膵切除や膵癌の誤診をしない診断体系を作る必要がある。

今回の調査により、AIP における膵外病変は全身に及び非常に多彩であることが示された。現在、厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療法の開発に関する研究班(研究代表者：岡崎和一)で IgG4 関連全身性疾患の診断基準を作成している。AIP の膵外病変といった概念から、AIP が IgG4 関連全身性疾患の膵病変という考えに変わる可能性もあり、今後の動向が注目される。

## E. 結論

最近の5年間に AIP 症例が大きく増加したことが示され、その要因として本研究班が行ってきた AIP 診断基準の改訂と疾患概念の啓蒙が挙げられた。AIP は男性に多く、希少疾患であることが再確認された。また、現時点の日本における AIP の実態と問題点が示された。今後、さらに本調査票を詳細に検討すると共に、症例数を蓄積し、AIP の病態を解明する必要がある。

## F. 参考文献

1. 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査, 自己免疫性膵炎の発症機序の解明と治療指針の作成. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14年度 総括・分担研究報告書 2003: 169-172.
2. 西森 功, 大槻眞. 自己免疫性膵炎の疫学調

- 査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成15年度 総括・分担研究報告書 2003: 183-194.
3. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年. 膵臓 2002; 17: 585-587.
  4. 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 成瀬 達, 田中滋城, 西森 功, 大原弘隆, 伊藤鉄英, 桐山勢生, 乾 和郎, 下瀬川徹, 小泉 勝, 須田耕一, 白鳥敬子, 山口武人, 山口幸二, 杉山政則, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎診断基準の改訂案. 膵臓 2005; 20: 560-563.
  5. 厚生省特定疾患難病の疫学調査班(班長: 大野良之). 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. 名古屋大学医学部予防医学研究室 1994: 1-32.
  6. 下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗 淳, 濱田 普, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村健治, 辻 一郎, 栗山進一. 慢性膵炎の実態に関する全国調査 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成21年度 総括・分担研究報告書 仙台. 東北大学生生活協同組合 2010: 135-138.
  7. Chari ST, Snyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 4: 1010-1016; 2006.
  8. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 7: 1097-1103; 2009.
  9. Kim KP, Kim MH, Kim JC et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. World J Gastroenterol 12: 2487-2496, 2006.
  10. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? Pancreas 27: 1-13, 2003.
  11. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 43: 403-408. 2008.
  12. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimin of pancreatic carcinoma. J Gasrointest Surg 2003; 7: 129-137.
  13. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. Gut 2003; 52: 683-687.
  14. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic feature of 35 cases. Am J Surg Pathol 2003; 27: 1119-1127.
  15. Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, et al. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. J Gastroenterol 2009; 44: 742-50.
- ## G. 研究発表
1. 論文発表
    - 1) Nishimori I, Otsuki M: Autoimmune pancreatitis and IgG4-associated sclerosing cholangitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 23: 11-23, 2009.
    - 2) 西森 功: 自己免疫性膵炎(岡崎和一, 川茂幸, 神澤輝実, 編), 第2章疫学, 日本と海外における疫学. pp5-8, 診断と治療社, 東京, 2009.
    - 3) 西森 功, 大西三朗, 大槻 眞: 新しい診断と治療のABC 54/消化器8, 膵炎・膵癌(下瀬川徹, 編), 第3章 自己免疫性膵炎, 管理・治療・予後. pp151-158, 最新医学社, 大阪, 2008.
    - 4) 西森 功, 大槻 眞: 膵疾患へのアプローチ(下瀬川徹, 編), 3章 自己免疫性膵炎, D.治療と予後, pp185-192, 中外医学社, 東京, 2008.
    - 5) 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* 38: 849–866, 2009.

- 6) 西森 功：自己免疫性膵炎．治療．日本内科学会雑誌 99: 91–96, 2010.
- 7) 西森 功，耕崎拓大，吉本香理，大槻眞：自己免疫性膵炎の治療中治療後の再燃率と再燃様式．*肝胆膵* 60: 29–35, 2010.
- 8) 西森 功，大西三朗：自己免疫性膵炎のマネジメントのポイントは？ ステロイド治療．*Medicina* 46: 461–461, 2009.
- 9) 西森 功，耕崎拓大：自己免疫性膵炎．治療．*臨床消化器内科* 25: 1277–1284, 2010.
- 10) 西森 功，耕崎拓大：自己免疫性膵炎—病態と治療．*臨床と研究* 87: 1394–1397, 2010.

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

添付資料 1

厚生労働省特定疾患対策研究事業  
難治性膵疾患に関する調査研究班

慢性膵炎・自己免疫性膵炎の全国調査ご協力のお願い

拝啓

晩秋の候、先生方におかれましては益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、私ども厚生労働省特定疾患対策研究事業の難治性膵疾患に関する調査研究班では、調査研究の一環として、従来より膵炎の全国調査を行っております。ご承知のように、我が国ではアルコール消費量の増大に伴い、慢性膵炎症例が増加しております。女性では依然として原因不明のいわゆる特発性慢性膵炎が多くみられます。一方、膵腫大と膵管狭細像を呈し、ステロイド剤が奏効する膵炎症例が自己免疫性膵炎として報告されるようになりました。

このような実状をふまえ、私ども研究班では全国調査を行い、慢性膵炎・自己免疫性膵炎の受療患者数の推計と実態の把握を計画しております。本調査研究の意図をお汲み頂き、ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

なお本調査に関しまして、ご不明の点などがございましたら、下記までお問い合わせ頂ければ幸いです。

先生ならびに貴施設の益々のご活躍・ご発展をお祈り申し上げます。

敬具

平成20年11月吉日

厚生労働省特定疾患対策研究事業  
難治性膵疾患に関する調査研究班  
班長：下瀬川 徹(東北大学消化器病態学分野)  
〒980-8574 宮城県仙台市星陵町1-1  
Tel : 022-717-7171  
Fax : 022-717-7177  
e-mail : suizo@m.tains.tohoku.ac.jp  
分担研究者：西森 功(高知大学消化器内科)  
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮  
Tel & Fax : 088-880-2338  
e-mail : nisao@kouchi-u.ac.jp

添付資料 2

厚生労働省特定疾患対策研究事業  
難治性膵疾患に関する調査研究班  
慢性膵炎・自己免疫性膵炎の全国調査：一次調査票

御所属：\_\_\_\_\_病院 \_\_\_\_\_科

御氏名：\_\_\_\_\_先生

記載年月日：平成20年\_\_\_\_月 \_\_\_\_日

平成19年1月1日～平成19年12月31日に貴科を受診された慢性膵炎・自己免疫性膵炎の症例数（新規症例、継続療養症例）についてお答えください。

① 慢性膵炎\*（確診、準確診例で自己免疫性膵炎を含まない）

新規症例      なし    あり（男性\_\_\_\_\_人、女性\_\_\_\_\_人）

継続療養症例    なし    あり（男性\_\_\_\_\_人、女性\_\_\_\_\_人）

② 自己免疫性膵炎\*\*

新規症例      なし    あり（男性\_\_\_\_\_人、女性\_\_\_\_\_人）

継続療養症例    なし    あり（男性\_\_\_\_\_人、女性\_\_\_\_\_人）

ご記入上の注意事項

1. 慢性膵炎臨床診断基準\*、自己免疫性膵炎臨床診断基準2006\*\*を満たす例が対象となります。両基準については、同封の診断基準をご参照ください。
2. 該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、調査票の「なし」に印をつけ、ご返送くださいますようお願いいたします。
3. 後日、各症例について二次調査を行いますので御協力をお願いいたします。
4. 平成20年12月7日までにご返送くださいますようお願いいたします。

御協力有難うございました。

■慢性膵炎の臨床診断基準 (膵臓16: 560-561,2001)

慢性膵炎は、(1)確診例 (definite chronic pancreatitis)(図3)と、(2)準確診例 (probable chronic pancreatitis)(図4)に分類される。さらに、上腹部痛・圧痛が持続または再発継続しており、血清膵酵素の異常を伴うなど膵に関する各種検査 に異常をみることもあるが、慢性膵炎確診・準確診に該当しないものを、(3)慢性膵炎疑診例(possible chronic pancreatitis)とする。慢性膵炎の診断基準にはセクレチン試験と便中キモトリプシン、BT-PABA(PFD試験)の機能検査が採用されているが、日本ではセクレチン試験と便中キモトリプシン測定は施行出来ないため、現在は画像所見のみで慢性膵炎が診断されている。

図3. 慢性膵炎確診例診断手順

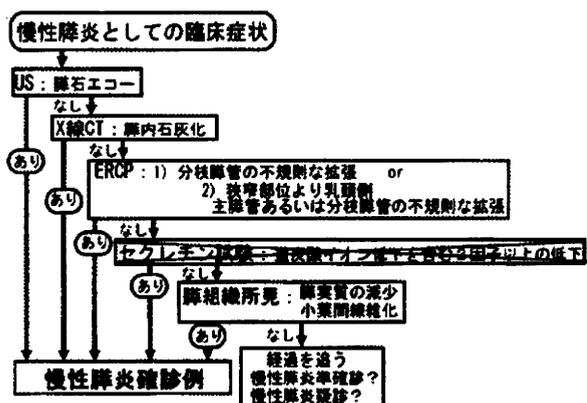
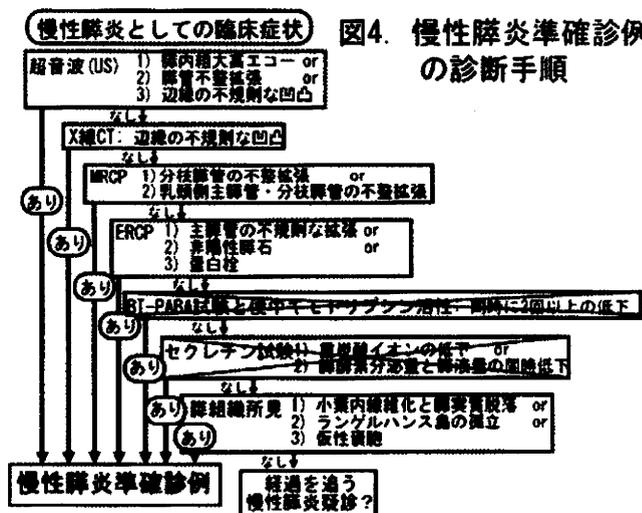


図4. 慢性膵炎準確診例の診断手順



本臨床診断基準で確診・準確診に合致しないことのある膵臓の慢性炎症には、(a)慢性閉塞性膵炎(明らかな膵管閉塞・狭窄部の上流の膵管系に拡張した分枝膵管が限局して存在)と、(b)膵管狭細型慢性膵炎(膵管系全体が狭窄を示し、自己免疫異常の関与が疑われる)がある。膵管狭細型慢性膵炎には自己免疫異常の関与が考えられ、最近では自己免疫性膵炎と呼ばれている。

■自己免疫性膵炎臨床診断基準2006

(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)

1. 膵画像検査で特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める。
2. 血液検査で高 $\gamma$ グロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、自己抗体のいずれかを認める。
3. 病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記の1を含め2項目以上を満たす症例を自己免疫性膵炎と診断する。但し、膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

難病情報センター ホームページ([http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/111\\_i.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/111_i.htm))より

#### 添付資料 4

### 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究班 自己免疫性腭炎調査ご協力をお願い

拝啓

師走の候、先生方におかれましては益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、私ども厚生労働省難治性疾患克服研究事業の難治性腭疾患に関する調査研究班では、従来より腭炎の全国調査を行っております。過日は急性腭炎ならびに慢性腭炎に関する全国調査にご協力くださり厚く御礼申し上げます。

このたび、自己免疫性腭炎につきましても二次調査を実施させていただき運びとなりました。つきましては、同封の調査票にご記入の上、同封の返信用封筒にて平成 22 年 1 月 20 日までにご返送いただきますようお願い申し上げます（ご返送方法は下記をご覧ください）。なお、ご回答用紙が足りない場合、大変恐れ入りますが、コピーのうえ、ご回答いただければ幸いです。本調査研究の意図をお汲み頂き、ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

本調査に関しまして、ご不明の点などがございましたら、下記までお問い合わせ頂ければ幸いです。

年末年始でご多用中の折、誠に恐縮でございますが、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。末筆ながら、先生ならびに貴施設の益々のご活躍・ご発展をお祈り申し上げます。

敬具

平成 21 年 12 月 吉日

厚生労働省難治性疾患克服研究事業  
難治性腭疾患に関する調査研究班  
研究代表者：下瀬川 徹  
研究分担者：西森 功

<事務局>

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1  
東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野  
Tel : 022-717-7171 Fax : 022-717-7177  
e-mail : suizo@m.tains.tohoku.ac.jp

☞ご返送方法：返信用封筒は着払いとなっております。同封の返信用封筒に調査票を封入のうえ、  
0120-11-8010（ヤマト運輸 9：00～17：00）まで集荷をご依頼ください。