

イエンス安全委員会の承認を受け、秋田大学動物実験規程に基づき施行した。

C. 研究結果

1. t-SNARE の発現の比較

Irf2^{-/-} マウスの膵臓において、ウエスタンブロットや免疫染色では頂端側細胞膜上の存在する t-SNARE 蛋白は減少または消失していたが、real-time PCR で mRNA レベルをみると *Irf2*^{-/-} マウスの膵腺房細胞では逆に増加していた(図 1)⁵⁾。これは、代償的に mRNA の発現が亢進しているものと考えられた。つまり、IRF2 は t-SNARE 蛋白質の転写を直接制御しているのではなく、その直接的な標的はほかに存在するものと考えられた。

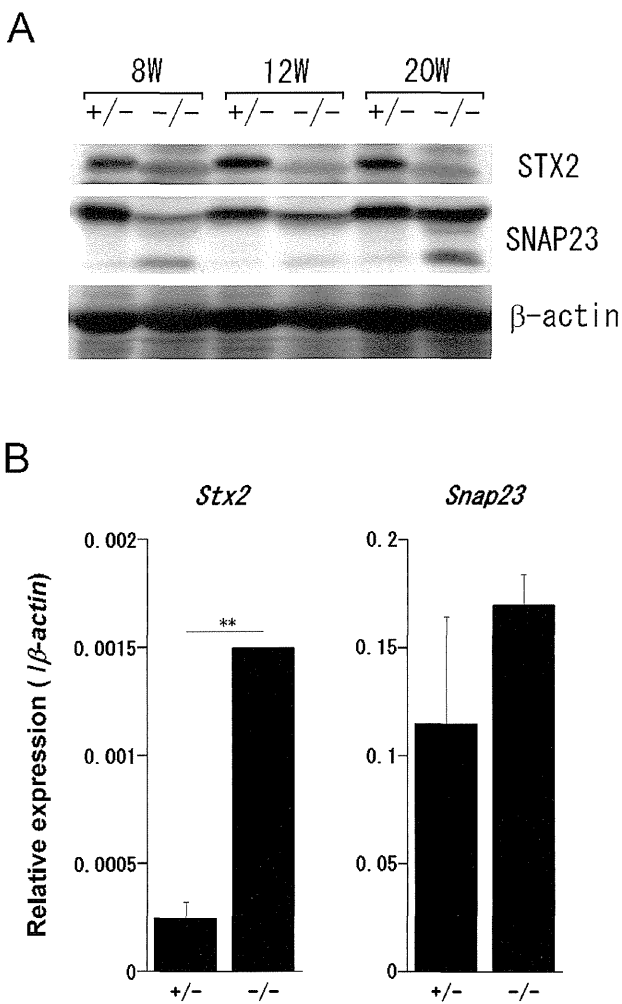


図 1 t-SNARE 蛋白(STX2, SNAP23)の発現の比較。8週齢, 12週齢, 20週齢の *Irf2*^{+/-}, *Irf2*^{-/-} マウスの膵ホモジェネートを用いて, ウエスタンブロットを行った(A)。また, 単離膵腺房細胞からの RNA を用いて, real-time PCR による mRNA の発現の比較を行った(B)。** : $P < .01$ (参考文献 4 より改変引用)

2. *Irf2*^{-/-} マウスで発現レベルが高度に変化する遺伝子群を同定した。

Irf2^{+/-}, *Irf2*^{-/-} 膵の遺伝子発現レベルの変化を cDNA マイクロアレイを用いて検討した。全膵および単離腺房における比較より, *Irf2*^{-/-} 膵で発現が高度に変化する遺伝子群(亢進39個, 低下7個)を同定した(表 1)。この中に IRF2 の直接的な標的遺伝子が存在し, 膵炎発症に関与しているものと考えられる。

3. 遺伝子の絞り込み

野生型マウスにセルレイン膵炎を惹起すると IRF2 の発現は低下する⁴⁾。これより, 膵炎発症に関与し IRF で直接制御されている遺伝子であれば, 2. で同定された遺伝子の中で, *Irf2*^{-/-} 膵で発現が亢進している遺伝子はセルレイン膵炎で発現が亢進し, *Irf2*^{-/-} 膵で発現が減弱している遺伝子はセルレイン膵炎で発現が低下することが予想される。IRF2 が膵外分泌に及ぼす影響を検討する in vitro モデルとして, ラット膵腺房細胞株 AR42J 細胞にレトロウイルスを用いて, IRF2 を過剰発現させた細胞(GFPirf2), DNA 結合部位のみを過剰発現させたドミナントネガティブ細胞(GFPirf2dn), コントロール細胞(GFPcont)を樹立した。この細胞株においても, *Irf2*^{-/-} 膵で発現が亢進する候補遺伝子は GFPirf2dn 細胞で発現が亢進し, GFPirf2 細胞で発現が低下すると予想される。この条件を全て満たしたものは, RIKEN cDNA 1810009J06 gene (trypsinogen 4) と S100ファミリー, アネキシンファミリーに属する2種類のカルシウム結合蛋白の計3個であった。この中で trypsinogen 4 は膵炎発症への関与が当然な遺伝子である。カルシウムシグナルは膵臓に限らず, 全ての外分泌機構において重要な役割を果たしている。このシグナル伝達に異常を起こせば, 外分泌異常, 膵炎発症に大きく関与することが容易に想像される。そこで, 現在この二つの因子に着目し膵炎発症との関連から解析を進めている。

D. 考察

野生型マウスに実験的急性膵炎を惹起すると, 膵炎発症早期に IRF2 の発現低下がみら

表 1 *Irf2*^{+/-}, *Irf2*^{-/-} マウスの全膵および単離腺房の遺伝子発現比較.

Affimetrix 社, Mouse Genome 430 2.0 Array を用いて, 発現比較を行った. 表中の数字は *Irf2*^{+/-} マウスと比較して発現が大きく変化した遺伝子の数を表す(左図: 亢進, 右図: 低下). その中でも特に発現変化が大きい遺伝子群を太枠で囲った.

| Total records | | Dispersed acini | | |
|---------------|------------------|------------------|------------------|------|
| : 45037 | | 2 ⁴ ≤ | 2 ¹ ≤ | |
| Total | 2 ⁴ ≤ | 14 | 21 | 2011 |
| pancreas | 2 ¹ ≤ | 25 | 438 | |
| | | 1063 | | |

| Total records | | Dispersed acini | | |
|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|------|
| : 45037 | | ≤ 2 ⁻⁴ | ≤ 2 ⁻¹ | |
| Total | ≤ 2 ⁻⁴ | 4 | 7 | 1416 |
| pancreas | ≤ 2 ⁻¹ | 3 | 274 | |
| | | 974 | | |

れ⁴⁾, IRF2 は膵炎発症にも重要な役割を果たしていることが予想される. IRF2 は転写因子であり, SNARE 蛋白質を直接制御している可能性が考えられたが, mRNA とタンパクの発現には逆の相関がみられた(図 1). これは, SNARE 蛋白が IRF2 の直接的なターゲットではないことを示す. そこで, IRF2 のより直接的な標的を同定するために, cDNA マイクロアレイを用いて発現が大きく変化する遺伝子群を検出した. さらに膵炎モデルや AR42J in vitro モデルでの mRNA の発現変化を基に候補遺伝子の絞り込みを行った. その結果, 細胞内カルシウムシグナリングに参与する非常に興味深い二つの因子が候補遺伝子として残った. カルシウムシグナルは分泌において重要な役割を果たしており, 膵炎発症にどのように関与しているのか, 鋭意検討を進めている.

E. 結論

急性膵炎モデル *Irf2*^{-/-} マウスを利用して, 急性膵炎発症に参与する候補遺伝子の絞り込みを行った. 二種類のカルシウム結合タンパクが候補遺伝子として上がった.

F. 参考文献

1. Matsuyama T, Kimura T, Kitagawa M, et al. Targeted Disruption of IRF-1 or IRF-2 Results in Abnormal Type I IFN Gene Induction and Aberrant Lymphocyte Development. *Cell* 75: 83-97, 1993.
2. Sato T, Onai N, Yoshihara H, et al. Interferon Regulatory Factor - 2 Protects Quiescent Hematopoietic Stem Cells from Type I Interferon-dependent Exhaustion. *Nature Medicine*

15: 696-701, 2009.

3. Hida S, Ogasawara K, Sato K, et al. CD8+ T cell-mediated skin disease in mice lacking IRF-2, the transcriptional attenuator of interferon- α/β signaling. *Immunity* 13: 643-655, 2000.
4. Mashima H, Sato T, Horie Y, et al. Interferon Regulatory Factor-2 Regulates Exocytosis Mechanisms Mediated by SNAREs in Pancreatic Acinar Cells. *Gastroenterology* 141: 1102-1113, 2011.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 真嶋浩聡, 大西洋英: 遺伝子改変マウスを用いた急性膵炎研究の現状と今後の展望. *膵臓* 第27巻, 584-592, 2012.
- 2) 真嶋浩聡, 大西洋英: 膵線維化の病態. *肝胆膵*第65巻, 329-336, 2012.
- 3) 真嶋浩聡, 大西洋英: インターフェロン制御因子 IRF-2 は膵調節性外分泌に重要な役割を果たし, 急性膵炎モデル IRF2KO マウスを用いて膵炎発症の分子メカニズムの解明を目指す. 分子生物学が可能とした個別化医療 第19回浜名湖シンポジウム記録集, 106-114, 2012.
- 4) 真嶋浩聡, 大西洋英: 慢性膵炎モデルにおいて, 膵線維化には腺房細胞ではなく骨髄系細胞の RelA/p65が必要である. *Review of Gastroenterology & Clinical Gastroenterology and Hepatology* 第7巻, 48-55, 2012.

2. 学会発表

- 1) Mashima H, Ohnishi H: Searching for the primary target of IRF2 in regulated exocy-

tosis in the pancreas. Annual meeting of American Gastroenterological Association, Digestive Disease Week 2012, San Diego (USA), 2012.

- 2) 真嶋浩聡, 大西洋英: 急性膵炎モデル IRF2KO マウスを用いた急性膵炎原因遺伝子へのアプローチ. 第98回日本消化器病学会総会, 東京, 2012.
- 3) 真嶋浩聡, 大西洋英: IRF2KO マウスを用いた急性膵炎原因遺伝子へのアプローチ. 第43回日本膵臓学会大会, 山形, 2012.

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

膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)に関する膵炎について

研究報告者 木村 理 山形大学医学部外科学第一講座 主任教授

共同研究者

手塚康二, 渡邊利広, 菅原秀一郎, 尾形貴史, 平井一郎 (山形大学医学部外科学第一講座)

【研究要旨】

膵管内乳頭粘液性腫瘍(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: IPMN)には、腫瘍により産生される粘液、膵管内で増殖した腫瘍による膵管閉塞により急性膵炎を合併することがある。急性膵炎の有無とIPMN良悪性により4群に分けた検討を行ったところ、急性膵炎を合併したIPMNの良性群、悪性群の比較で、拡張分枝径 ≥ 30 mm, 壁在結節の有無では両群間に明らかな差を認めなかったが、主膵管径 ≥ 6 mmの症例の割合は、悪性群で有意に多かった(100% vs. 25%; $P=0.007$)。

A. 研究目的

膵管内乳頭粘液性腫瘍(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: IPMN)には、腫瘍により産生される粘液、膵管内で増殖した膵管の閉塞により種々の程度の(急性、慢性)膵炎を合併することが知られている¹⁻⁵⁾。平成23年度の報告書で、以下の(1)~(5)の報告を行った。(1)IPMN外科切除例における急性膵炎は、18%(15/84)に認められ、重症度判定では、85%(17/20)が軽症の急性膵炎であった。(2)喫煙歴は急性膵炎合併例で53%(8/15)、急性膵炎非合併例が33%(23/69)と急性膵炎合併例で高率である傾向を認めた($P=0.146$)。(3)急性膵炎の合併の有無で、IPMN悪性例の頻度に差は、認められなかった(47% vs 38%, $p=0.518$)。(4)急性膵炎(-)IPMN良性群, 急性膵炎(-)IPMN悪性群, 急性膵炎(+)IPMN良性群, 急性膵炎(+)IPMN悪性群の4群に分けた検討より、①急性膵炎の有無に関わらず、悪性群は主膵管径が良性群と比べ大きい傾向を認めた。②急性膵炎(+)悪性群と急性膵炎(-)悪性群を比べて、急性膵炎(+)悪性群の方が、若年である傾向を認めた(58.9 ± 14.5 vs. 68.6 ± 12.3 ; $P=0.134$)。(5)急性膵炎(+)悪性群($n=7$)は、急性膵炎(-)悪性群($n=26$)より若年である傾向を認めた [58.9 ± 14.5 vs. 68.6 ± 12.3 ; $P=0.134$]。今回は、嚢胞径、主膵管径、壁在結節径に関してさらに詳細に検討する

ことを目的とした。

B. 研究方法

1998年10月から2010年5月までに山形大学医学部附属病院で外科切除が施行された90症例のIPMNのうち、術前のCT, MRIどちらの画像も得られなかった6症例を除いた84症例を今回の検討対象とした。

急性膵炎の診断は、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班の作成した急性膵炎の診断基準に従い1.上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。2.血中、尿中、腹水中などに膵酵素の上昇がある。3.超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。診療録上で、以上の3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断した⁶⁾。重症度判定も同様に厚生労働省重症度判定基準に従って行った⁶⁾。膵癌取り扱い規約(第6版)に従い、非浸潤癌とIPMN由来浸潤癌を悪性と定義した⁷⁾。

(主な検討項目)

CT, MRIを用いて以下の1)~3)を検討した。

1) 拡張分枝径を30 mm以上と30 mm未満に分けて検討する。

2) 主膵管径を6 mm以上と6 mm未満に分けて検討する。

3) 壁在結節の有無を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は、山形大学倫理委員会で承認されている。(承認番号：平成22年度127号)。

C. 研究結果

1. 急性膵炎の合併の有無で、拡張分枝径 \geq 30 mm, 主膵管径 \geq 6 mm, 壁在結節の有無で有意な差は認められなかった(表 1).
2. 急性膵炎(-) IPMN 良性群, 急性膵炎(-) IPMN 悪性群, 急性膵炎(+) IPMN 良性群, 急性膵炎(+) IPMN 悪性群の4群に分けた検討より(表 2)
 - 1) 嚢胞径 \geq 30 mm 以上の症例は、急性膵

炎(-)悪性群と急性膵炎(-)良性群では有意に悪性群が多かったが(89% vs. 61%; $P=0.017$), 急性膵炎(+)悪性群と急性膵炎(+)良性群の間で差は認められなかった。

- 2) 壁在結節は、急性膵炎(-)悪性群と急性膵炎(-)良性群の比較では有意に悪性群が多かった(62% vs. 14%; $P<0.001$)が、急性膵炎(+)悪性群と急性膵炎(+)良性群の間に有意差を認めなかった。
- 3) 膵管径 \geq 6 mm の症例は、急性膵炎の

表 1 IPMN に合併する急性膵炎の臨床病理学的特徴

| | 急性膵炎有り (n=15) | 急性膵炎無し (n=69) | P value |
|---------------------------|---------------------------------------|---|---------|
| 年齢 | 63.5 \pm 11.9 | 67.7 \pm 9.1 | 0.266 |
| 性別: 男性/女性 | 12(83%)/3(17%) | 51(74%)/18(26%) | 0.622 |
| 部位: 頭部/体部/尾部/頭体部/体尾/全体 | 7(46%)/5(33%)/1(7%)/ 0/1(7%)/1(7%) | 41(59%)/12(17%)/6(9%)/ 1(2%)/6(9%)/3(4%) | 0.796 |
| 肉眼型: 主膵管型/分枝型 | 5(33%)/10(67%) | 14(20%)/55(80%) | 0.274 |
| 拡張分枝径 \geq 30(mm) | 10(67%) | 47(68%) | 0.913 |
| 主膵管径 \geq 6(mm) | 9(60%) | 36(52%) | 0.582 |
| 壁在結節 | 5(33%) | 22(32%) | 0.913 |

表 2 急性膵炎の有無, 良悪性で4群に分けられた IPMN 症例の臨床病理学的特徴

| | 急性膵炎(+)IPMN | | 急性膵炎(-)IPMN | | P value |
|---|--|--|--|--|---------|
| | 悪性 (n=7) | 良性 (n=8) | 悪性 (n=26) | 良性 (n=43) | |
| 年齢 | 58.9 \pm 14.5 | 67.6 \pm 7.9 | 68.6 \pm 12.3 | 67.1 \pm 6.4 | 0.191 |
| 性別 男性 女性 | 5(71%) 2(29%) | 7(88%) 1(12%) | 21(81%) 5(19%) | 30(70%) 13(30%) | 0.614 |
| 部位 頭部 体部 尾部 頭体部 体尾部 膵全体 | 4(57%) 2(29%) 0 0 1(14%) 0 | 3(38%) 3(38%) 1(12%) 0 0 1(12%) | 14(54%) 4(15%) 2(7%) 0 3(12%) 3(12%) | 27(63%) 8(19%) 4(9%) 1(2%) 3(7%) 0 | 0.706 |
| 肉眼型 分枝型 主膵管型 | 4(57%) 3(43%) | 6(75%) 2(25%) | 19(73%) 7(27%) | 36(84%) 7(16%) | 0.403 |
| 拡張分枝径 \geq 30 mm | 5(71%) | 5(63%) | 23(89%) | 25(61%) | 0.067 |
| 主膵管径 \geq 6 mm | 7(100%) | 2(25%) | 21(73%) | 17(40%) | <0.001 |
| 壁在結節 | 2(29%) | 3(38%) | 16(62%) | 6(14%) | <0.001 |

有無に関わらず、悪性群で有意に多かった。

D. 考察

今回の検討で、急性膵炎の合併の有無で、拡張分枝径 ≥ 30 mm, 主膵管径 ≥ 6 mm, 壁在結節を有する症例の割合に差は認められなかった。この結果は、急性膵炎を合併するIPMNは、形態的に手術適応となる可能性がある所見を有する症例が多いことを示唆していると考えられる。急性膵炎を合併したIPMNの良性群、悪性群の比較では、拡張分枝径 ≥ 30 mm, 壁在結節の有無では両群間に明らかな差を認めなかったが、主膵管径 ≥ 6 mmの症例の割合は、悪性群で有意に多く(100% vs. 25%; $P=0.007$)、急性膵炎を合併したIPMNの良悪性の鑑別には、主膵管径 ≥ 6 mmが有用である可能性が示唆された。

E. 結論

急性膵炎を合併したIPMNの良性群、悪性群の比較では、拡張分枝径 ≥ 30 mm, 壁在結節の有無では両群間に明らかな差を認めなかったが、主膵管径 ≥ 6 mmの症例の割合は、悪性群で有意に多かった。(100% vs. 25%; $P=0.007$)

(今後の検討項目)

1. IPMN悪性群を上皮内癌と浸潤癌に分けて検討する。
2. さらなる急性膵炎を合併したIPMNの臨床的特徴はないか
3. IPMNと膵線維化の関係を明らかにするなど

F. 参考文献

1. Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, Muto T, Makuuchi M. Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas—New concept of pancreatic neoplasia—. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 692–709.
2. Pelletier AL, Hammel P, Rebours V, Couvelard A, Vullierme MP, Maire F, Hentic O, Aubert A, Sauvanet A, Lévy P, Ruszniewski P. Acute pan-

creatitis in patients operated on for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: frequency, severity, and clinicopathologic correlations. *Pancreas* 2010; 39 (5): 658–666.

3. Ringold DA, Shroff P, Sikka SK, Ylagan L, Jonnalagadda S, Early DS, Edmundowicz SA, Azar R. Pancreatitis is frequent among patients with side-branch intraductal papillary mucinous neoplasia diagnosed by EUS. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 488–494.
4. Salvia R, Crippa S, Partelli S, Armatura G, Malleo G, Paini M, Pea A, Bassi C. Differences between main-duct and branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg* 2010; 27: 342–346.
5. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Oda Y, Sadakari Y, Mori Y, Aishima S, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. A history of acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a potential predictive factor for malignant papillary subtype. *Pancreatology* 2010; 10: 707–712.
6. 武田和憲, 大槻 眞, 北川元二, 他. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準 最終改訂案. 厚生労働科学研究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年度総括・分担研究報告書 2006; 27–34.
7. 日本膵臓学会(編): 膵癌取り扱い規約, 第6版, 金原出版, 東京, 2009.

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

謝辞

膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)に関する膵炎についての調査研究に御協力を頂きました患者様ならびに先生方に深謝申し上げます。

Ⅱ. 慢性膝炎

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 東北大学病院 病院長・教授

共同研究者

廣田衛久, 正宗 淳, 濱田 晋 (東北大学病院消化器内科)

木原康之 (北九州総合病院内科), 佐藤晃彦 (栗原市立栗原中央病院内科)

木村憲治 (国立病院機構仙台医療センター消化器内科), 辻 一郎 (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、2011年1月1日から12月31日まで受療した慢性膵炎患者を対象に全国調査を実施中であり、これまでに一次調査の結果を得た。調査対象とした診療科は全国の内科(消化器科を含む)、外科(消化器外科を含む)16,814診療科であり、これらより層化無作為抽出法にて4,175科を選定し、一次調査票を郵送した。1,884科より有効回答を得、回収率は45.1%であった。2011年1年間の慢性膵炎の推定受療患者は66,980人(95%信頼区間59,743~74,222人)、人口10万人あたりの推定患者数は52.4人であった。2011年1年間の新規発症慢性膵炎患者数は17,830人(95%信頼区間14,567~21,088人)、人口10万人あたりの推定新規発症患者数は14.0人であった。推定慢性膵炎患者数および推定新規発症患者数はこれまでの調査結果に比べ増加した。

A. 研究目的

前回の慢性膵炎全国疫学調査は、本研究班により2007年1年間の受療患者を対象として2008年に行われた¹⁾。その後2009年に慢性膵炎臨床診断基準2009が本研究班、日本膵臓学会、日本消化器病学会の連名で公表された²⁾。この新しい診断基準では、従来の確診、準確診、疑診に加え、早期慢性膵炎という新しい分類が加わったことをはじめ大きく改定された。今回は診断基準が改訂されてから2年後の2011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施行する。この調査により、改訂基準により診断された慢性膵炎患者数や新規発症患者数の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二次調査を行い、慢性膵炎患者の成因、臨床像、治療、予後等、特に今回の改訂で新たに加わった早期慢性膵炎患者の臨床背景の実態把握を行う事を目的とする。

B. 研究方法

調査対象は2011年1月1日から2011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16,814診療科より層化無作為抽出法により抽出した4,175科を対象とした。抽出層は大学病院、一般病院500床以上、400-499床、300-399床、200-299床、100-199床、99床以下で、抽出率はそれぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%である(表1)。特に膵疾患患者の集中する施設を特別階層とし全病院を調査対象とした。調査は一次調査と二次調査からなり、両調査とも郵送法である。一次調査にて患者ありと返答のあった病院を二次調査の対象として、二次調査票を郵送した。一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³⁾を用いた。2011年の日本の総人口は127,799,000人(10月1日の推定数)として計算した。

表1 層化抽出法による対象科の選定と回答率

| 対象病院 | 登録件数 | 抽出率 (%) | 対象件数 | 有効回答数 | 回収率 (%) |
|----------|--------|---------|-------|-------|---------|
| 特別階層病院 | 487 | 100 | 487 | 209 | 42.9 |
| 大学病院 | 391 | 100 | 391 | 264 | 67.5 |
| 500床以上 | 865 | 100 | 865 | 424 | 49.0 |
| 400-499床 | 799 | 80 | 640 | 286 | 44.7 |
| 300-399床 | 1,506 | 40 | 603 | 210 | 34.8 |
| 200-299床 | 1,903 | 20 | 381 | 158 | 41.5 |
| 100-199床 | 5,291 | 10 | 529 | 220 | 41.6 |
| 99床以下 | 5,572 | 5 | 279 | 113 | 40.5 |
| 計 | 16,814 | | 4,175 | 1,884 | 45.1 |

(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2012-1-429)された後に一次調査が行われた。二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. 一次調査

2012年6月12日に調査対象4,175科へ一次調査票を郵送した。慢性膵炎の診断は、慢性膵炎臨床診断基準2009²⁾により行い、確診例、準確診例および早期例を調査の対象とした。一次調査においては慢性膵炎の2011年1年間の受療患者数、新規発症数、有病率、新規発症率を推定した。一次調査は2012年8月24日に再依頼、2012年10月5日に再々依頼を行い、2012年10月31日に返信があった分までで締め切りとした。一次調査票を送付した4,175科のうち1,884科より有効な回答が得られた。回答率は45.1%であった(表1)。2007年1年間に全国の医療機関を受療した慢性膵炎患者は推定66,980人(95%信頼区間59,743~74,222人)、人口10万人当たりの慢性膵炎有病患者率は52.4人と推定された。2011年1年間の新規発症慢性膵炎患者数

表2 2011年慢性膵炎全国疫学第一次調査結果

| |
|--|
| 慢性膵炎推定受療患者数： 66,980人(95%信頼区間59,743~74,222人) |
| 慢性膵炎有病患者率(2007年)： 52.4人/人口10万人 |
| 新規発症慢性膵炎推定受療患者数： 17,830人(95%信頼区間14,567~21,088人) |
| 新規発症慢性膵炎有病患者率(2011年)： 14.0人/人口10万人 |
| (参照)総務省統計局、推計人口データ(2011年) 全人口数127,799千人 |

は推定17,830人(95%信頼区間14,567~21,088人)、人口10万人当たりの慢性膵炎新規発症者は14.0人と推定された(表2)。

2. 二次調査

2013年2月に発送の予定である。

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6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回調査は2002年、そして第6回は本研究班によって2007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。前回調査の結果¹⁾によると2007年1年間の推定受療患者数は47,100人(95%信頼区間40,200~54,000人)、人口10万人当たりの慢性膵炎有病患者率は36.9人と推定された。慢性膵炎患者数は第1回の調査から常に増加傾向にあるが、前回調査ではその増加速度が緩やかになっていた(図)。しかし、今回の調査では前回調査と比較し有病率が約1.4倍に増加し、これまでと比較して突出して高い有病率となった。さらに発病率もこれまでの調査と比較して高い水準であった(図)。

2009年に慢性膵炎臨床診断基準が改訂され、慢性膵炎の診断基準に確診、準確診、疑診に加え、早期が加わった²⁾。早期慢性膵炎患者は、繰り返す腹痛、血中膵酵素異常、膵外分泌障害、アルコール歴(エタノール80g/日以上)のうち2つを満たし、EUSあるいはERPによる特徴的な画像所見を満たした場合に診断される²⁾。急性膵炎のリスクがあるため診断的な

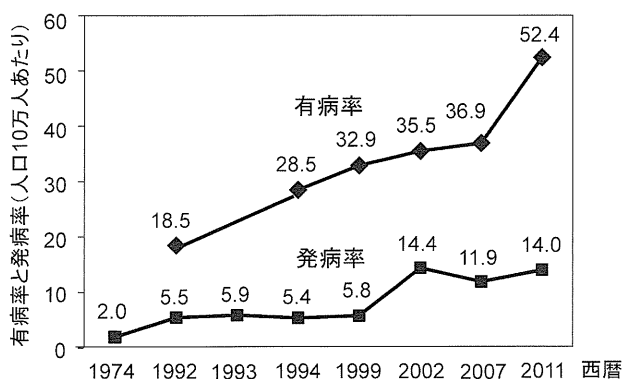


図 慢性膵炎の有病率と発病率の推移

ERP があまり行われなくなっている現状で、EUS による診断が中心となっており、現在のところ限られた施設でのみ早期慢性膵炎の診断がなされていると考えられる。実際、一次調査で早期と報告された症例は全体の1%未満であり非常に少ない。したがって、早期慢性膵炎が診断基準に加わったために慢性膵炎患者数が急増した訳ではなく、慢性膵炎患者数急増の原因については現時点で不明である。今後二次調査票を精査して考察する予定である。

E. 結論

2011年1年間の慢性膵炎患者の実態把握を目的に、2012年6月に慢性膵炎全国一次調査票を発送、2012年に回収、集計を行った。回収率は45.1%であった。この一次調査結果から本邦における2011年1年間の慢性膵炎受療患者数は推定66,980人(95%信頼区間59,743~74,222人)、人口10万人当たりの有病患者率は推定52.4人であった。2011年1年間の慢性膵炎新規発症患者数は推定17,830人(95%信頼区間14,567~21,088人)、人口10万人あたり推定14.0人であった。

F. 参考文献

1. 下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗 淳, 濱田 晋, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 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21年度総括・分担研究報告書. 2010; 135-138.
2. 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.

3. 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.

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

国際比較をめざした若年性膵炎の実態調査

研究報告者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長・教授

共同研究者

正宗 淳，菊田和宏，中野絵里子，桑 潔（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

慢性膵炎の成因や有病率には地域差・人種差がみられる。異なる自然環境，食習慣，民族的遺伝的背景により，慢性膵炎，特に若年発症の慢性膵炎の病態や臨床像が異なる可能性があるが，これまで系統的な国際比較は行われていない。患者の臨床像と遺伝子変異プロファイルを国際比較し，慢性膵炎の病態・臨床像の地域差を明らかにすることを目的とし検討を開始した。本研究はインド，台湾およびデンマークの施設との国際共同研究として行われた。本研究班班員に対して若年(30歳未満)発症の特発性慢性膵炎の症例登録を依頼した。あわせて遺伝子解析の結果報告あるいは遺伝子解析用検体の送付を依頼した。平成24年12月末までに54例が登録された。44例について遺伝的背景が解析され，15例に *SPINK* 遺伝子異常を認めた。今後さらに症例を蓄積し，平成26年2月を目処に国際比較を完了させる予定である。

A. 研究目的

慢性膵炎の成因は，欧米や日本ではアルコールが最多であるが，インドや中国では特発性の症例が多い。その有病率も欧米では人口10万人あたり10-15人程度と推測されるが，日本では52人，インドでは126人と報告されており，地域差・人種差がみられる。

異なる自然環境，食習慣，民族的遺伝的背景により，慢性膵炎，特に若年発症の慢性膵炎の病態や臨床像が異なる可能性があるが，これまで系統的な国際比較は行われていない。

若年発症の特発性慢性膵炎に注目して，患者の臨床像と遺伝子変異プロファイルを国際比較し，慢性膵炎の病態・臨床像の地域差を明らかにすることを目的とし検討を行った。

B. 研究方法

本研究はインド (Dr. Pramod Garg)，台湾 (Dr. Ming Ming-Chu Chang)，デンマーク (Dr. Maiken T Joergensen) との国際共同研究として行われた。

若年発症(30歳未満)の特発性慢性膵炎を対象とし，除外基準を①アルコール性など成因が明らかなもの，②急性膵炎，③エタノール換算

で1日あたり40g以上の飲酒歴のあるもの，とした。

本研究班班員に対して症例調査票(添付資料1)を送付し，症例登録を依頼した。遺伝子解析が未施行の場合，血液検体を採取し東北大学への送付を依頼した。

(倫理面への配慮)

症例登録は，回答施設において連結可能匿名化を行ったうえで行った。遺伝子解析については，書面を用いた十分な説明のもと書面による同意を得て行った。本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認(承認番号2009-403, 2010-489, 2011-260)に基づいて行った。

C. 研究結果

平成24年12月末までに男性26人，女性28人の計54例が登録された。膵炎の発症年齢は0歳から29歳まで比較的均等に分布していた(図1)。

54例中44例に膵炎遺伝子解析が行われ，20例に遺伝子異常が同定された(表1)。最多は *SPINK1* 遺伝子異常で15例に，以下 *PRSSI* 遺伝子異常を2例に，*CTRC* 遺伝子異常を1例に認めた。*CFTR* 遺伝子異常については，

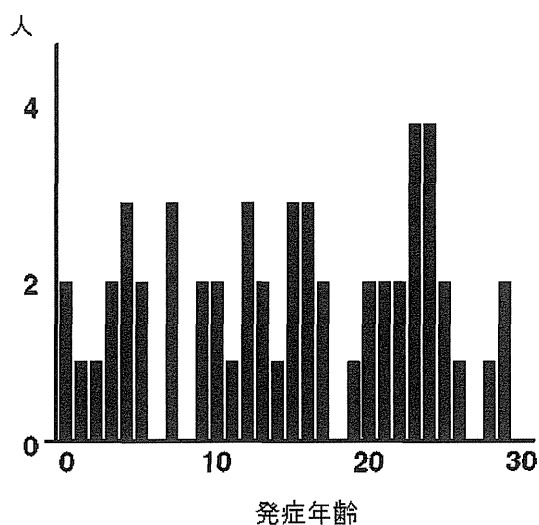


図1 登録症例の発症年齢分布

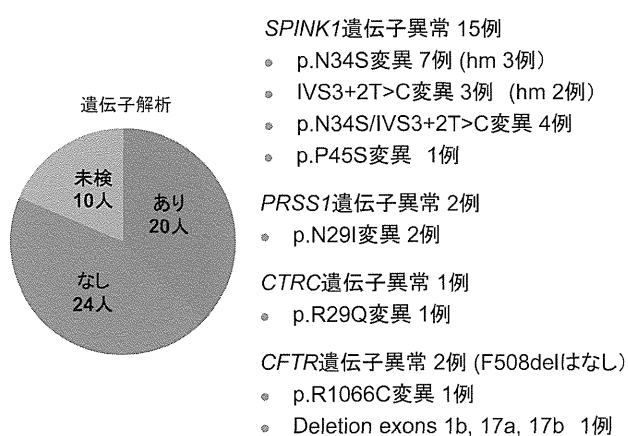


図2 遺伝的背景

- SPINK1* 遺伝子異常 15例
- p.N34S変異 7例 (hm 3例)
 - IVS3+2T>C変異 3例 (hm 2例)
 - p.N34S/IVS3+2T>C変異 4例
 - p.P45S変異 1例
- PRSS1* 遺伝子異常 2例
- p.N29I変異 2例
- CTRC* 遺伝子異常 1例
- p.R29Q変異 1例
- CFTR* 遺伝子異常 2例 (F508delはなし)
- p.R1066C変異 1例
 - Deletion exons 1b, 17a, 17b 1例

F508del 変異を認めなかったが、その他の変異を2例に認めた。

国際共同研究者との打ち合わせ会を、平成24年11月にアメリカ合衆国マイアミにて開催した。平成26年2月を目標に国際比較を完了させる予定とした。

D. 考察

本研究は若年発症の特発性慢性膵炎に注目して患者の臨床像および遺伝子変異プロファイルを日本、台湾、インド、デンマークで国際比較することで、慢性膵炎の病態や臨床像、遺伝学的背景の地域差・人種差を明らかにしようとするものである。特発性慢性膵炎においては、*SPINK1* 遺伝子の c.194+2T>C 変異が日本、台湾、韓国などの東アジアに12~29%と高頻度に認められるが、欧米では1~3%と地域差を認めることが報告されている^{1~4)}。本検討は

途中経過であるが、すでに *SPINK1* 遺伝子異常が遺伝子解析すみの44例中15例中に同定されるなど、わが国における遺伝的背景の特徴がみられている。今後、更に症例を蓄積し検討を行う予定である。

E. 結論

国際比較を目的に若年発症の特発性慢性膵炎症例を収集した。

F. 参考文献

1. Masamune A, Nishimori I, Kume K, Shimosegawa T. Geographical differences in genetics of pancreatitis: the nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. *Pancreatol* 2013, in press.
2. 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.
3. Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J, et al. *SPINK1*/*PSTI* polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 615–623.
4. Bhatia E, Choudhuri G, Sikora SS, Landt O, Kage A, Becker M, et al. Tropical calcific pancreatitis: strong association with *SPINK1* trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterology* 2002; 123: 1020–1025.
5. 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.
6. Oh HC, Kim MH, Choi KS, Moon SH, Park do H, Lee SS, et al. Analysis of *PRSS1* and *SPINK1* mutations in Korean patients with idiopathic and familial pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 180–183.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Masamune A, Nishimori I, Kume K, Shimosegawa T. Geographical differences in genetics of pancreatitis: the nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. Pancreatology 2013, in press.

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

謝辞

ご多忙にもかかわらず本調査にご協力いただいている先生方に御礼申し上げます。

慢性膵炎遺伝子解析の全国展開

研究報告者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長・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）

丸山勝也（国立病院機構久里浜医療センター内科），宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）

平野賢二（東京大学消化器内科），能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）

木村 理（山形大学医学部外科学第一講座），田妻 進（広島大学病院総合内科・総合診療科）

【研究要旨】

本研究は全国規模で検体を収集し，かつ膵炎関連遺伝子異常を網羅的に解析し，わが国における膵炎関連遺伝子異常の意義を明らかにすることが目的である．解析対象遺伝子として，既知の主要な膵炎関連遺伝子6個に加え，全エクソーム解析により膵炎関連候補遺伝子9個を抽出した．また膵炎を引き起こす遺伝子の圧倒的多数が，トリプシンの活性化やトリプシン活性の阻害不全に関連しているという遺伝学的知見より，他の膵消化酵素32個や酵素阻害蛋白11個などを候補遺伝子として選出した．次世代シーケンサーを用いることで，多数の候補遺伝子の網羅的解析が可能であった．今後，新型機種 MiSeq による多検体での解析を予定している．

A. 研究目的

膵炎に関連する遺伝子変異としては，これまでトリプシンとその阻害蛋白に焦点が当てられ，いくつかの関連遺伝子が報告されている．1996年に遺伝性膵炎の疾患遺伝子としてカチオニックトリプシノーゲンが初めて報告された¹⁾．膵分泌性トリプシンインヒビターは，膵腺房細胞で生成される内因性のトリプシンインヒビターであり，その遺伝子異常を伴う若年性膵炎が報告されている²⁾．また慢性膵炎に保護的に働くアニオニックトリプシノーゲンの p.G191R 遺伝子多型が報告され³⁾，新たな膵炎関連遺伝子としてキモトリプシンCの遺伝子異常も同定されている⁴⁾．

これまで本研究班でも，遺伝性膵炎の疾患遺伝子である *PRSS1* 遺伝子変異や，膵炎に対し保護的に働く *PRSS2* 遺伝子多型を報告している⁵⁾．また *SPINK1* の2種類の主要な遺伝子異常，すなわち p.N34S と IVS3+2T>C が家族性膵炎や特発性膵炎と強く関連することや，稀な *CTRC* の遺伝子異常についても報告している⁶⁾．しかし，解析対象となった症例は東北地方の膵炎症例が大多数を占めており，本邦の

膵炎関連遺伝子異常の全体像を反映しているとは言い難い．

一方，DNA 配列決定技術の進歩は著しい．2005年より市販が開始された，いわゆる“次世代シーケンサー”は，ナノレベルでの超並列化により，従来のキャピラリーシーケンサー数百台分のデータ生産量を1台で賄える．また，蛋白質を符号化している mRNA の翻訳領域，すなわちエクソーム領域の総和はゲノムの1.5%を占めるのみであるが，このエクソーム領域の異常により遺伝病の85%以上を説明できるとされている．近年，次世代シーケンサーによる全エクソーム解析により，いくつかの疾患遺伝子が解明されており，非常に有用なツールと考えられる．

本研究の目的は特定の地域に限定されないよう，全国規模で検体を収集し，かつ膵炎関連遺伝子異常を網羅的に解析し，わが国における膵炎関連遺伝子異常の意義をあきらかにすることである．

B. 研究方法

次世代シーケンサーによる大量配列解析

既知の遺伝子異常を認めない、遺伝性もしくは家族性膵炎の3家系7症例を対象として全エクソーム領域の網羅的解析を行った。解析にはillumina社のHiSeq2000を使用した。これにより膵消化酵素を含む9個の膵炎関連候補遺伝子を抽出した。また既知の膵炎関連遺伝子に加え、その他の膵消化酵素や酵素阻害蛋白を含めた遺伝子群を解析候補として選出した。

解析する対象遺伝子は以下のとおりである(表1)。

主要な膵炎関連遺伝子

- カチオニックトリプシノーゲン(*PRSS1*)
- アニオニックトリプシノーゲン(*PRSS2*)
- 膵分泌性トリプシンインヒビター(*SPINK1*)
- Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*)

キモトリプシンC(*CTRC*)

カルシウム感受受容体(*CASR*)

全エクソーム解析による候補遺伝子

| | |
|-----------------------|-----|
| 膵消化酵素 | 1個 |
| 膵特異的発現蛋白 | 2個 |
| 細胞内Ca濃度関連蛋白 | 2個 |
| ユビキチン-プロテアソームシステム関連蛋白 | 2個 |
| ER関連蛋白 | 2個 |
| 膵消化酵素 | 32個 |
| 酵素阻害蛋白 | 11個 |
| その他 | 11個 |

各候補遺伝子について、HaloPlexを用いてDNAの目的領域を抽出・濃縮した。すなわちゲノム上の特定領域を120-merのロングオリゴRNAを用いてハイブリダイゼーションし、目的領域を精製し、PCRにより増幅した。その

表1 カスタムデザインした候補遺伝子一覧

| 膵炎関連遺伝子 | 全エクソーム解析による候補 | | 膵酵素関連など | |
|---------|---------------|----|---------|-----|
| | | | | |
| PRSS1 | 膵消化酵素 | 1個 | 膵消化酵素 | 32個 |
| PRSS2 | 膵に高発現する蛋白 | 2個 | 酵素阻害蛋白 | 11個 |
| SPINK1 | 細胞内Ca関連蛋白 | 2個 | その他 | 11個 |
| CTRC | ユビキチン-プロテアソーム | 2個 | | |
| CFTR | ER関連蛋白 | 2個 | | |
| CASR | | | | |

後DNAを200~300bp程度に断片化し、illumina社のMiSeqにより遺伝子配列を決定した。具体的には両端に2種類のアダプターを結合。アダプター配列を利用してフローセル上に結合させ、ブリッジ増幅を繰り返して、クラスターを形成させた。1塩基伸長と蛍光の読み取りステップを繰り返し行うことで、フローセル上で並列的な大量のシーケンスを行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析においては、東北大学医学部医学系研究科倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号2011-260)。研究参加施設においても各施設の倫理委員会の承認を得た。また患者および家族に対して検査の内容を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

本研究は東北大学医学系研究科倫理委員会に申請し、承認を得た上で解析を行った。本研究班参加施設にも各施設での倫理委員会への申請を依頼し、現在、21施設で倫理委員会の審査予定もしくはすでに承認済みである。解析対象遺伝子としては、既知の膵炎関連遺伝子を含め、多数の膵消化酵素や酵素阻害蛋白を網羅した。また、全エクソーム解析によっても9つの候補遺伝子を抽出し、これを候補として追加した。これまでの候補遺伝子解析では6900個の遺伝子異常や多型を同定し、そのうちエクソン領域にある143個の遺伝子異常や多型を確認した。主要な膵炎関連遺伝子である*PRSS1*や*CFTR*、*CASR*の遺伝子上にも同義置換や非同義置換を確認し(表2)、標的とした多数の遺伝

表2 MiSeqにより同定された膵炎関連遺伝子の異常と多型

| 膵炎関連遺伝子 | | 同定された遺伝子異常/多型 |
|---------|----------|---------------|
| PRSS1 | c.T486C | p.D162D |
| PRSS1 | c.T738C | p.N246N |
| CFTR | c.G1408A | p.V470M |
| CFTR | c.T2562G | p.T854T |
| CFTR | c.G3468T | p.L1156F |
| CASR | c.G2244C | p.P748P |
| CASR | c.G2956T | p.A986S |
| CASR | c.A2968G | p.R990G |
| CASR | c.G3031C | p.E1011Q |

子の網羅的な解析が可能と考えられた。

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。本研究では、全国から症例を収集し、膵炎関連遺伝子異常を網羅的に解析する予定である。

次世代シークエンサーは従来型のキャピラリーシークエンサーに比べ格段の性能を持ち、1ランで十分な情報量が得られるが、1ランの解析にかかる費用が高額となる問題がある。本学に設置されている旧型機種 of 次世代シークエンサーを用いる場合、1ランあたりの消耗品だけで約150万円相当かかる計算となり、検体をまとめて解析する必要があると考えられる。一方、近年デスクトップ型の新型機種 MiSeq が発売され、シークエンス時間の短縮と1ランあたりの試薬コストの大幅な削減が可能となった。本研究の共同実験者である本学遺伝病学分野にも2012年3月から導入され、今回、同機種にて解析を行った。この新型機種の導入により、ランニングコストが抑えられ、多検体の解析が可能となった。これまでの数検体の試験的な解析でも、多数の候補遺伝子を同時に解析可能であり、今後は多数例について検討し、膵炎関連遺伝子の新規遺伝子異常や、未知の膵炎関連遺伝子の同定ができるかどうかさらに検討する予定である。

E. 結論

膵炎の遺伝学的な診断体系を構築することはわが国の慢性膵炎の病因や病態を理解する上で大変重要である。本研究により膵炎関連遺伝子異常の効率的なスクリーニング系を確立する基礎がつけられると期待される。

F. 参考文献

1. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the

cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996; 14: 141-145.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Masamune A, Nakano E, Kume K, Kakuta Y, Ariga H, Shimosegawa T. Identification of novel missense CTRC variants in Japanese patients with chronic pancreatitis. *Gut;* 2012; [Epub ahead of print].

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

慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究

研究報告者 田中雅夫 九州大学大学院臨床・腫瘍外科 教授

共同研究者

上田純二（九州大学大学院臨床・腫瘍外科），大塚隆生（九州大学大学院臨床・腫瘍外科）
下瀬川徹（東北大学病院）

【研究要旨】

膵癌は予後不良の癌であり，早期に発見・治療を行う必要がある．そのためには，膵癌の危険因子を同定することが極めて重要である．慢性膵炎と膵癌の関連性について，慢性膵炎患者における膵癌発症の危険因子を同定するため，関連協力施設において長期経過観察されている慢性膵炎患者を対象に全国調査を行った．慢性膵炎からの膵癌発生頻度は3.7%と，これまでの報告とほぼ同等であり，標準化膵癌罹患比(SIR: standardized incidence ratio)は11.8(7.1~18.4)と高率であった．また，膵炎に対する手術が施行された症例や禁酒が継続できた症例では膵癌の発生率が有意に低かった．慢性膵炎患者においては積極的な外科的治療などによって炎症を抑えることで膵癌発生を抑制できる可能性が示唆された．

今後，膵炎に対する手術症例を多数蓄積して，膵炎手術が炎症の沈静に及ぼす効果，炎症の沈静が発癌に与える効果などについて，さらなる調査を行っていく予定である．

A. 研究目的

日本では膵癌による死亡者数は毎年2万人を超え，ライフスタイルの欧米化に伴い，膵癌の罹患率，死亡率ともに近年増加し続けている¹⁾．膵癌のリスクファクターとしては，喫煙や糖尿病歴があげられるが²⁾，欧米では大規模疫学研究において，慢性膵炎が膵癌のリスクファクターである可能性が指摘されている³⁻⁵⁾．しかしながら，本邦においては，慢性膵炎と膵癌の関連性について欧米のような大規模な調査研究はほとんどない．

慢性膵炎と膵癌の関連性の調査を目的に，関連協力施設において長期経過観察されている慢性膵炎患者を対象にして，後ろ向き全国調査を行った．

B. 研究方法

慢性膵炎と診断され，その後1回以上診察した症例を対象として，慢性膵炎と膵癌の関連性の調査を行った．関連協力施設に調査票を郵送し，慢性膵炎と膵癌の関連性について全国調査を行った．その中間結果については，平成

23年度研究報告書においても報告したが，今回，手術術式の詳細などについてBrush upを行い，その結果について報告する⁶⁾．

C. 研究結果

1010症例の回答のうち，疑診例(117例)を除き，慢性膵炎と診断後に2年以上追跡された506例を対象症例として統計解析を行った．追跡期間が2年に満たなかった症例は，膵癌による膵炎の可能性が否定できないために，対象症例から除外した．さらに，慢性膵炎診断後5年以上の追跡例(289例)についても同様の解析を行った．

慢性膵炎と診断後に2年以上追跡された506例の性別は，男性423例(83.6%)，女性83例(16.4%)であった．慢性膵炎の診断カテゴリーは確診464例，準確診42例であった．初診時の年齢(最小-最大値)は 52.5 ± 14.6 (8-86)歳であり，経過観察期間は 8.0 ± 6.3 (2.0-43.8)年であった．膵炎の原因としては，アルコール性が346例(68%)，特発性が109例(22%)であった(表1)．19例(3.7%)に膵癌が発生し，膵癌が

表 1 調査対象症例の背景

| | |
|-------------|---|
| 慢性膵炎診断時の年齢 | 52.5±14.6 (median: 55, range: 8-86) |
| 追跡期間 | 8.0±6.3 (median: 5.6, range: 2.0-43.8) |
| 性別(男性/女性) | 423/83 |
| アルコール性膵炎 | 346(68%) |
| 特発性膵炎 | 109(22%) |
| 石炭化膵炎 | 322(64%) |
| 糖尿病 | 287(57%) |
| 膵炎に対する手術施行例 | 147(29%) |

慢性膵炎患者の膵癌罹患の時間分布
(2年以上の経過観察期間のある506例)

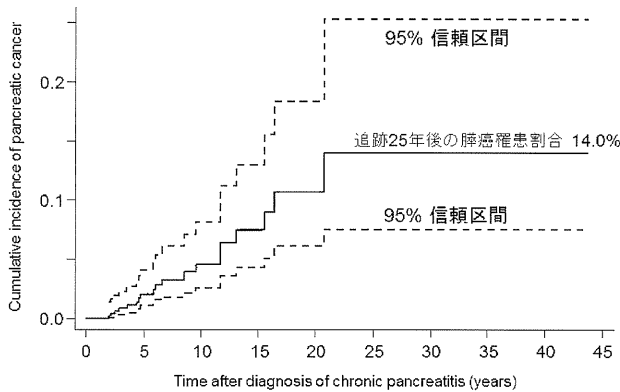


図 1

発生した19例は全て確診例からであった。

Kaplan-Meier 法により求めた累積罹患割合は追跡終了時には14.0% (95%信頼区間: 7.5~25.3%)であった。追跡開始より5年, 10年, 15年, 20年, 25年の時点における罹患割合(95%信頼区間)は, それぞれ, 2.0%(1.0~4.1%), 4.6%(2.6~8.2%), 7.5%(4.3~12.9%), 10.7%(6.1~18.4%), 14.0%(7.5~25.3%)であった(図1)。

2001年から2005年までの「地域がん登録全国推計がん罹患データ」で登録されている集団を基準集団として, 間接法により年齢調整を行い, 標準化膵癌罹患比(SIR: standardized incidence ratio)として示した。推定された罹患比(95%信頼区間)は, 11.8(7.1~18.4)と非常に高い値であり, 慢性膵炎患者の膵癌発症リスクは, 地域がん登録で得られた一般の人の膵癌発症リスクの10倍を超えていた。

診断後5年以上追跡された症例は289例であった。性別は, 男性245例(84.8%), 女性44例(15.2%), 慢性膵炎の診断カテゴリーは確診

慢性膵炎患者の膵癌罹患の時間分布
(5年以上の経過観察期間のある289例)

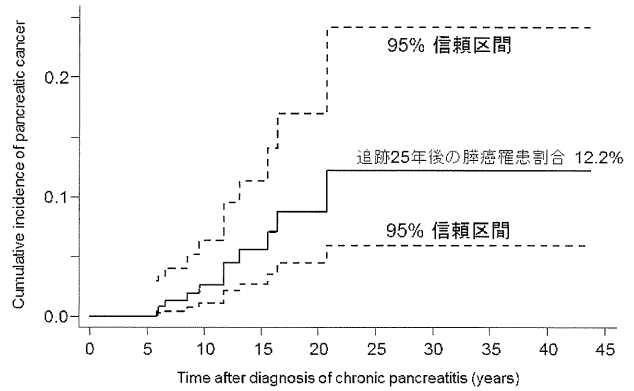


図 2

慢性膵炎に対する手術の有無による膵癌罹患の時間分布

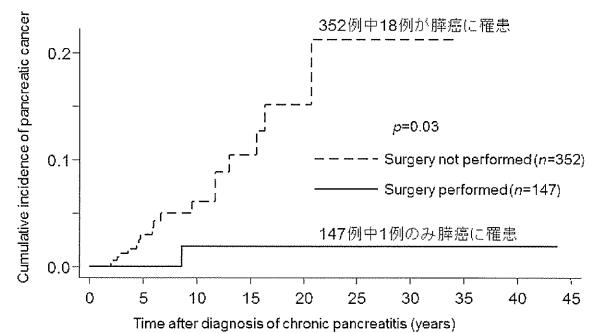


図 3

266例, 準確診23例であった。13例(4.5%)に膵癌が発生した。Kaplan-Meier 法により検討した膵癌の累積罹患割合は, 追跡開始より10年, 15年, 20年, 25年の時点における罹患割合(95%信頼区間)は, それぞれ, 2.6%(1.1~6.3%), 5.6%(2.7~11.3%), 8.8%(4.5~16.9%), 12.2%(5.9~24.2%)であり, ほぼ2年以上追跡された症例の検討と同様の結果であった(図2)。

慢性膵炎から膵癌発生に関わる因子について統計学的検討を行った。慢性膵炎に対する外科手術がなされた症例(n=147)は, そうでない症例(n=352)に比べて膵癌発生率が有意に低値であった($P=0.03$, 図3)。なお, 慢性膵炎に対する外科手術としては, 125例(85%)に何らかの膵切除を伴う手術, 87例(59%)にドレナージ手術がなされていた(表2)。また, 慢性膵炎診断後に禁酒を継続できた患者では, 飲酒を継続していた患者に比べ, 有意に膵癌発生が少なかった($P=0.03$, 図4)。年齢, 性別, 膵

表2 慢性膵炎に対する外科手術

| | Cases | (%) |
|---------------|-------|-----|
| 外科手術症例 | 147 | 100 |
| ドレナージ手術 | 87 | 59 |
| Frey 手術 | 53 | 36 |
| Partington 手術 | 18 | 12 |
| 嚢胞空腸吻合術 | 9 | 6 |
| Beger 手術 | 4 | 3 |
| 外瘻術 | 2 | 1 |
| その他 | 5 | 3 |
| 膵切除術 | 125 | 85 |
| Frey 手術 | 53 | 36 |
| 膵頭十二指腸切除術 | 38 | 26 |
| 膵体尾部切除術 | 28 | 19 |
| Beger 手術 | 4 | 3 |
| 膵分節切除術 | 4 | 3 |
| その他 | 2 | 1 |

慢性膵炎診断後の飲酒状況による膵炎患者の膵癌罹患の時間分布

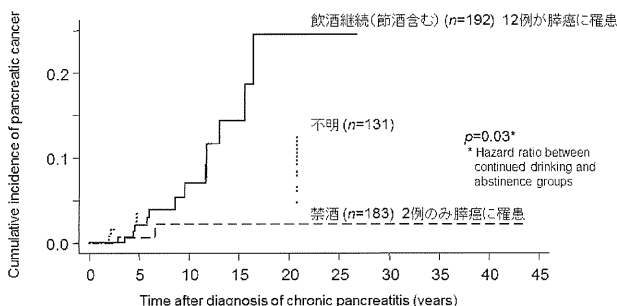


図4

炎診断カテゴリー，膵炎の原因，石灰化の有無，糖尿病の有無，胆石症の有無，飲酒の有無，喫煙の有無，膵癌家族歴などについては，膵癌罹患との関連は認めなかった。

D. 考察

慢性膵炎からの膵癌の発生頻度は，前班の報告において3.1%となっており⁵⁾，文献的な報告でも0-4%と報告されている^{3,4,7,8)}。今回の我々の調査においても，慢性膵炎からの膵悪性腫瘍発生率は3.7%と同様の結果であり，標準化膵癌罹患比(SIR)は，11.8(7.1~18.4)と高率で，慢性膵炎はやはり膵癌罹患の危険因子であると考えられた。慢性膵炎に対する手術がなされていた症例においては膵癌発生率が有意に低かった。また，禁酒を継続できた症例も膵癌発生率が有意に低かった。慢性膵炎に対する手術や禁酒の継続により，膵の炎症を抑えることで

膵癌の発生を低下させることができる可能性が示唆された。

今後は，慢性膵炎に対する手術症例を多数集積して，慢性膵炎に対する手術による膵癌発生抑制効果や慢性膵炎に対する手術における問題点などを検討することとして，現在調査準備中である。

E. 結論

慢性膵炎からの膵悪性腫瘍発生頻度は全体として3.7%であり，これまでの報告^{3,4,7,8)}とほぼ同等の結果であった。標準化膵癌罹患比(SIR)においても11.8(7.1~18.4)と高値を示し，やはり慢性膵炎は膵癌の危険因子であると考えられ，慢性膵炎患者に対しては注意深い経過観察が必要であると考えられた。そして，慢性膵炎に対する手術がなされていた症例において膵癌発生率は有意に低く，禁酒の継続や積極的な外科的治療により炎症を抑えることで膵癌発生を抑制できる可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Isaji S, Imaizumi T, Okada S, Kato H, Suda K, Nakao A, Hiraoka T, Hosotani R, Takeda K: Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas* 28: 219-230, 2004
2. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, Kurosawa M, Ohno Y: An Epidemiological Overview of Environmental and Genetic Risk Factors of Pancreatic Cancer. *Asian Panc J Cancer Prev* 2: 271-280, 2001
3. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L.: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*. 328: 1433-7, 1993
4. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Lévy P, Ruszniewski P.: Risk of Pancreatic Adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 51: 849-852, 2002

5. 大槻 眞, 白鳥敬子, 峯 徹哉, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 村上隼夫, 下瀬川徹, 森安史典, 糸井隆夫, 黒田嘉和, 上田 隆, 成瀬 達, 北川元二, 木下壽文, 児玉孝仁. 慢性膵炎の長期予後調査. 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16年度総括・分担研究報告書 2005; 151-156.
6. Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, Tokunaga S, Shimosegawa T.: Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: A multicenter retrospective analysis. *Surgery*, in press
7. Ammann RW, Hammer B, Fumagalli I.: Chronic pancreatitis in Zurich, 1963-1972. Clinical findings and follow-up studies of 102 cases. *Digestion* 9: 404-15, 1973
8. Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr, Nyrén O.: The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology* 113: 587-92, 1997

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, Tokunaga S, Shimosegawa T.: Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: A multicenter retrospective analysis. *Surgery*, in press

2. 学会発表

- 1) 第112回日本外科学会定期学術集会
上田純二, 田中雅夫, 大塚隆生, 下瀬川徹, 徳永章二, 江川新一, 神澤輝美, 木原康之, 伊藤鉄英, 入澤篤志, 久津見弘, 川 茂幸, 中村光男, 植村正人, 安藤 朗, 佐田尚弘, 峯 徹哉, 羽鳥隆, 片岡慶正, 岡崎和一, 古谷智規
慢性膵炎は膵癌発症の危険因子であり, 慢性膵炎手術によって膵癌発生率は減少する
- 2) 第43回日本膵臓学会大会
上田純二, 田中雅夫, 大塚隆生, 下瀬川徹, 徳永章二, 江川新一, 神澤輝美, 木

原康之, 伊藤鉄英, 入澤篤志, 久津見弘, 川 茂幸, 中村光男, 植村正人, 安藤 朗, 佐田尚弘, 峯 徹哉, 羽鳥隆, 片岡慶正, 岡崎和一, 古谷智規, 伊佐地秀治, 山口武人
慢性膵炎は膵癌発症の危険因子であり, 慢性膵炎手術によって膵癌発生率は減少する

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