

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うえで行った. 特に, 遺伝子異常を解析する研究では, 被験者に対し, 試料等の提供は任意であってもいつでも同意は撤回できることを伝えた. 被験者が試料提供に同意しない場合, あるいは同意を撤回した場合においても, 疾病等の診療において不利益な扱いを受けないことを説明した. 提供された試料は連結可能匿名化を行った後, 遺伝子解析研究に供した. 個人識別情報管理者は個人識別情報に関してコンピューターを用いずに厳重に保管した. したがって, 社会的な危険あるいは不利益は発生しない. なお, 末梢血 7 mL の採取による危険以外に, 本研究により生じる身体的危険はない. 解析結果は本人, 担当主治医, および個人識別情報管理者以外には漏洩されない. 試料提供者の家族等または代諾者から試料等提供者の遺伝子解析研究結果を開示する求めがあっても開示しないが, 試料等提供者が家族等に開示してもよいことを表明する場合には, それを尊重する. 本人が解析結果の告知を拒否する場合には本人には開示されない.

病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については, 患者本人の承諾を得るとともに, 解析にあたっては年齢と性別のみの情報とし, 個人が特定されることがないようにした.

現在, 研究代表者が所属する東北大学の倫理委員会で承認が得られている重症急性膵炎に関する調査・研究は次の通りである. ①急性膵炎全国実態調査(2008-180, 2008-327, 2010-528, 2011-232, 2012-1-313), ②急性膵炎重症度評価における perfusion CT の有用性に関する多施設研究(2008-246, 2008-375, 2011-293), ③急性膵炎の早期診断と重症化予知に関する尿中 trypsinogen-2 測定の有用性に関する多施設共同臨床研究(2008-311, 2008-385, 2009-137, 2010-407, 2011-404, 2011-483), ④ERCP 後膵炎の全国実態調査(2012-1-134), ⑤急性膵炎の重症度判定, 感染診断におけるプロカルシトニン, IL-6, HMGB1, sCD14-ST の有用性に関する多施設共同臨床研究(2012-1-289), ⑥胆膵疾患患者血清ならびに組織中マイクロ

RNA 発現プロファイルの網羅的解析(2012-1-290), ⑦新しい ERCP 後膵炎診断基準の検証(2009-247, 2009-405, 2010-157), ⑧遺伝子解析による急性膵炎発症・重症化に関する患者側背景因子の検討(2010-238), ⑨ERCP 後膵炎の重症度判定におけるプロカルシトニン, IL-6, HMGB1, sCD14-ST の有用性に関する多施設共同臨床研究(2013-1-299).

## E. 参考文献

1. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 川村孝編. 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第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患難病の疫学調査班 2006; 15-25.
2. 大槻 眞, 木原康之, 菊池 馨, 石川英樹, 江副康正, 小野里康博, 中江康之, 太田英敏, 明石隆吉, 飯田洋三, 木戸川秀生, 小山元一, 田中滋城, 重松 忠, 豊川達也, 糸井隆夫. 急性膵炎全国調査 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)難治性膵疾患に関する調査研究 平成16年度 総合研究報告書 2005; 56-63.
3. 佐藤賢一, 正宗 淳, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山進一, 濱田 晋. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査 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~22年度 総合研究報告書 2011; 49-62.
4. 武田和憲, 片岡慶正, 竹山宜典, 北川元二, 廣田昌彦, 真弓俊彦, 下瀬川徹. 重症急性膵炎治療開始の golden time の設定に関する検討. 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20年度~22年度 総合研究報告書. 2011; 72-75.
5. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62: 102-111.
6. Sun E, Tharakan M, Kapoor S, Chakravarty R,

Salhab A, Buscaglia JM, Nagula S. Poor compliance with ACG guidelines for nutrition and antibiotics in the management of acute pancreatitis: a North American survey of gastrointestinal specialists and primary care physicians. JOP. 2013; 10; 14(3): 221-227.

7. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. Surgery 2009; 146: 72-81.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 飯澤祐介, 伊佐地秀司:【知っていますか? 急性膵炎はこう治す!】急性膵炎の外科的アプローチの進歩, とくに step-up approach 法について. 胆と膵 2013; 34(10): 1085-1090.
- 2) Mukai S, Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Tsuji S, Ishii K, Ikeuchi N, Tanaka R, Umeda J, Tonozuka R, Honjo M, Moriyasu F. Novel single transluminal gateway transcystic multiple drainages following EUS-guided drainage for complicated multilocular walled-off necrosis (with videos). Gastrointest Endosc 2013 [Epub ahead of print].
- 3) Yasuda I, Nakashima M, Iwai T, Isayama H, Itoi T, Hisai H, Inoue H, Kato H, Kanno A, Kubota K, Irisawa A, Igarashi H, Okabe Y, Kitano M, Kawakami H, Hayashi T, Mukai T, Kida M, Shimosegawa T. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. Endoscopy 2013; 45: 627-34.
- 4) Itoi T, Reddy DN, Yasuda I. New fully-covered self-expandable metal stent for EUS-guided intervention in infectious walled-off pancreatic necrosis (with video). J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013; 20: 403-406.

- 5) 土屋貴愛, 糸井隆夫, 祖父尼 淳, 糸川文英, 栗原俊夫, 石井健太郎, 辻 修二郎, 池内信人, 梅田純子, 殿塚亮祐, 本定三季, 向井俊太郎, 安田一朗, 森安史典. 急性合併症の新しい概念 Pancreatic pseudocyst v.s. walled-off necrosis (WON). 胆と膵 2013; 34: 1043-1048.
- 6) 安田一朗, 糸井隆夫, 中島賢憲, 向井強, 岩下拓司, 土井晋平, 上村真也, 馬淵正敏, 森脇久隆. 感染性膵壊死に対する内視鏡的ネクロセクトミー. 胆と膵 2013; 34: 1079-1083.
- 7) 佐田尚宏, 遠藤和洋, 小泉 大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 安田是和. 2013年臨時増刊号『最新 肝胆膵脾手術アトラス』Ⅲ. 膵臓 19. 慢性膵炎に対する手術. 手術 2013; 67: 989-995.
- 8) 佐田尚宏. 膵疾患 急性膵炎・慢性膵炎. 消化器外科学レビュー2013-2014 P134-138 総合医学社 東京 2013
- 9) 竹山宜典. 急性膵炎, 専門医のための消化器病学 第2版(小俣政男 他(監修)), 2013; 585-590.
- 10) 竹山宜典. 膵臓感染症: 急性膵炎に伴う膵感染, 感染症症候群(第2版)—症候群から感染性単一疾患までを含めて—, 2013; 25: 302-310.
- 11) 竹山宜典. 急性膵炎における栄養療法. Intensivist 2011; 3: 629-635.
- 12) 真弓俊彦, 横江正道. 急性膵炎の重症度分類. 総合臨床 2011; 60: 713-717.
- 13) 武田和憲. 動注療法に関する pro/con pro: 膵局所動注療法は疼痛を改善し, 予後も改善し得る. Intensivist 2011; 3: 655-662.
- 14) 横江正道. 動注療法に関する pro/con con: 果たして動注療法の有用性は証明できるのか?. Intensivist 2011; 3: 663-668.
- 15) 伊佐地秀司. 感染性膵壊死に necrosectomy は必要か? Walled-off pancreatic necrosis (WOPN) の概念と対応. Intensivist 2011; 3: 693-702.
- 16) 武田和憲. 急性膵炎の治療. 総合臨床

- 2011; 60: 719-725.
- 17) 竹山宜典. 経腸栄養はなぜ普及しないか. 肝胆膵 2012; 64: 799-805.
  - 18) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 加藤久晶, 山中敏広, 永田二郎. 重症急性膵炎の診療 重症急性膵炎の治療方針と特殊治療. ICU と CCU 2012; 36: 17-23.
  - 19) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 加藤久晶, 金森信一, 永田二郎. 急性膵炎. Emergency Care 2012; 319: 261-266
  - 20) 真弓俊彦, 竹村春起, 永田二郎. 消化器疾患の Prediction rule JIM 2012; 22: 447-449.
  - 21) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 平林祥, 家出清継, 中村俊介, 永田二郎, 横江正道. 急性膵炎の診断・治療指標. 救急医学 2012; 36: 1252-1254.
  - 22) 真弓俊彦, 永田二郎. Letter to the Editor : 「重症急性膵炎における経腸栄養—多施設共同前向き症例集積研究—」を拝読して日救医学会誌 2012; 23: 427-428.
  - 23) 真弓俊彦, 竹村春起, 志水清和, 平林祥, 家出清継, 中村俊介, 永田二郎. 急性膵炎の診断・重症度判定. 消化器外科 2012; 35: 1731-1737.
  - 24) 真弓俊彦, 竹村春起, 永田二郎. 「重症感染症 Q&A」急性膵炎. 救急・集中治療 2012; 24: 1410-1415.
  - 25) 横江正道. 病棟での重症管理: 特集にあたって. レジデントノート 2012; 14: 2280-2282.
  - 26) Tsuji Y, Takahashi N, Chiba T. Pancretic perfusion CT in early stage of severe acute pancreatitis. Int J Inflam 2012; 2012: 497386.
  - 27) Tsuji Y, Hamaguchi K, Watanabe Y et al. Perfusion CT is superior to angiography in predicting pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis. J Gastroenterol 2010; 1155-1162.
  - 28) 真弓俊彦. 重症急性膵炎の治療. 竹末芳生. 編. セプシス救命治療の最前線—SSC ガイドラインとその後. 大阪. 医薬ジャーナル社. 2014; 358-366.
  - 29) 真弓俊彦, 中村俊介, 家出清継, 平林祥, 竹村春起, 志水清和, 加藤久晶, 永田二郎. 急性膵炎の新しい予後マーカーは一尿中 trypsinogen 2, TAP を含めて一. 肝胆膵 2012; 64: 841-846.
  - 30) 横江正道, 梅村修一郎, 林 克巳, 折戸悦朗, 真弓俊彦. 3次救命救急センターにおける急性膵炎の診療と DPC. 日腹救医学会誌 2013; 33: 39-44.
  - 31) 木村康利, 平田公一, 吉田雅博, 真弓俊彦, 高田忠敬. 急性膵炎の診断, 重症度, 搬送基準について. 日腹救医学会誌 2013; 33: 567-562.
  - 32) 真弓俊彦, 吉田雅博, 平田公一, 高田忠敬. Pancreatitis Bundle. 日腹救医学会誌 2013; 33: 569-572.
  - 33) 川口義明, 小川真実, 水上 創, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性膵炎に対する内視鏡的膵管ステント留置法の現状. 胆と膵 2012; 33: 357-365.
  - 34) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 当院における慢性再発性膵炎に対する内視鏡的治療の現状. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2012; 54: 1212.
  - 35) 峯 徹哉, 明石隆吉, 伊藤鉄英, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 川口義明, 木田光弘, 宮川宏之, 吉田仁, 西森 功, 花田敬士, 山口武人, 森實敏夫, 下瀬川徹. 新しい ERCP 後膵炎診断基準案について—Cotton らの診断基準を越えられるか—. 肝胆膵 2012; 64: 821-824.
  - 36) 小嶋清一郎, 丸野敦子, 清水眞二, 川口義明, 峯 徹哉, 渡辺勲史. 膵炎に続発した仮性膵嚢胞が上腸間膜静脈に交通して四肢の骨脂肪壊死を併発した1例. 膵臓 2012; 27: 529.
  - 37) 川口義明, 小川真実, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性慢性膵炎に対する内視鏡的治療の有用性の検討. 膵臓 2012; 27: 423.

- 38) 上田純二, 田中雅夫, 大塚隆生, 下瀬川徹, 徳永正二, 江川新一, 神澤輝実, 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, 佐田尚宏, 峯 徹哉, 羽鳥隆, 片岡慶正, 岡崎和一, 古屋智規. 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症率は減少する. 日本外科学会雑誌 2012; 113: 325.
- 39) 峯 徹哉. ERCP(内視鏡的逆行性膵胆管造影)後膵炎予防の最前線. 神奈川医学会雑誌 2012; 39: 76.
- 40) 伊藤裕幸, 川口義明, 鶴谷康太, 仁品玲子, 小川真実, 峯 徹哉. 診断に苦慮した慢性膵炎併発膵癌の2症例. 日本消化器病学会雑誌 2012; 109: A305.
- 41) 川口義明, 小川真実, 鶴谷康太, 仁品玲子, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 慢性膵炎におけるアミノ酸代謝異常の検討. 日本消化器病学会雑誌 2012; 109: A241.
- 42) 峯 徹哉, 川口義明, 小川真実, 下瀬川徹, 森實敏夫, 明石隆吉, 伊藤鉄英, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 片岡慶正, 木田光弘, 宮川宏之, 吉田 仁, 西森 功, 花田敬士, 山口武人. ERCP後膵炎の診断とリスクファクター. 胆と膵 2012; 33: 119-122.
- 43) 矢作榮一郎, 田宮紫穂, 赤坂江美子, 生駒憲弘, 馬淵智生, 松山 孝, 小澤明, 伊藤裕幸, 川口義明, 峯 徹哉. 急性膵炎に伴った皮下結節性脂肪壊死症の1例. 日本皮膚科学会雑誌 2012; 122: 140-141.
- 44) 峯 徹哉. What's New in protease inhibitor ERCP後膵炎とプロテアーゼインヒビター. Surgery Frontier 2012; 19: 93-99.
- 45) 峯 徹哉, 下瀬川徹, 治療/最新の治療戦略とその成果 病診連携のために ERCP・乳頭処置後急性膵炎の予防対策. Medical Practice 2012; 29: 123-126.
- 46) 川口義明, 小川真実, 内田哲史, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 膵疾患(慢性膵炎, 膵癌)患者におけるアミノ酸代謝異常. 日本消化器病学会雑誌 2012; 108: A902.
- 47) 小川真実, 川口義明, 鶴谷康太, 津田慎吾, 水上 創, 中原史雄, 川嶋洋平, 中村 淳, 仁品玲子, 中島貴之, 荒瀬吉孝, 内田哲史, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 高張性イオン性モノマー造影剤と等張性非イオン性ダイマー造影剤の違いによる ERCP 後偶発症の発症についての検討. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2012; 53: 2775.
- 48) 峯 徹哉. 慢性膵炎 腫瘍形成性膵炎. 日本臨牀 2012 ; 別冊 : 163-165.
- 49) 峯 徹哉. ERCP 後膵炎を予防する基本—造影剤の注入は慎重に. 消化器内視鏡 2012; 24: 1515.
- 50) 峯 徹哉. ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術の効果. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2012; 54: 3442-3445.
- 51) Kawaguchi Y, Ogawa M, Omata F, Itoh H, Shimosegawa T, Mine T. Randomized controlled trial of pancreatic stenting to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. WJG 2012; 18: 1635-1641.
- 52) Kawaguchi Y, Ogawa M, Itoh H, Mine T. Alterations in plasma amino acid levels in alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. Digestion 2012; 155-160.
- 53) 峯 徹哉, 川口義明, 下瀬川徹, 森實敏夫. ERCP 後膵炎のハイリスク患者に対する膵管ステント留置術 その効果と検証. Intensivist 2011; 3: 728-731.
- 54) 川口義明, 小川真実, 伊藤裕幸, 峯 徹哉. 再発性膵炎の治療 慢性再発性膵炎に対する ESWL 併用内視鏡的膵管ステント留置術の現状. 膵臓 2011; 26: 313.
- 55) Tajima K, Kawaguchi Y, Itoh H, Ogawa M, Toriumi K, Hirabayashi K, Takekoshi S, Mine T. A case of pancreateatic solid-pseudopapillary neoplasm with marked ossification. Clin J Gastroenterol 2011; 4: 112-117.

- 56) Ogawa M, Kawaguchi Y, Uchida T, Itoh H, Mine T. A Case of Small Pancreatic Cancer with Intra-pancreatic Metastasis Diagnosed by Endoscopic Ultrasound. Tokai J Exp Clin Med 2011; 20: 75-78.
- 57) Omata F, Deshpande G, Mine T. Meta-analysis: Somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. J Gastroenterol 2010; 45: 885-895.
- 58) 峯 徹哉, 川口義明, 小俣富美雄, 下瀬川徹. 【胆膵内視鏡ルネサンス】変わりつつある胆膵内視鏡検査 ERCP に対するルネサンス. 消化器内視鏡 2010; 22: 1889-1893.
- 59) 小川真実, 川口義明, 中島貴之, 荒瀬吉孝, 伊藤裕幸, 山本 剛, 峯 徹哉. ERCP カニューレーションの基本と工夫 当科における ERCP カニューレーションの基本と工夫 2010; 78: 74.
- 60) 小川真実, 川口義明, 峯 徹哉. 高齢者の胆道炎・膵炎の特異性と今後の展開 総胆管結石症に対して胆管ステントを長期留置した治療成績の検討. 日本高齢消化器病学会誌 2010; 13: 97.
- 61) 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 中村太一, 宮川宏之, 中村光男, 丹藤雄介, 廣田衛久, 佐藤晃彦, 神澤輝実, 清水京子, 佐田尚宏, 丸山勝也, 大原弘隆, 成瀬 達, 石黒 洋, 片岡慶正, 保田宏明, 大野隆真, 五十嵐久人, 木原康之, 山口貞子, 村上裕子, 畑迫実葉香, 山雄健次, 乾和郎, 峯 徹哉, 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班. 【慢性膵炎の断酒・生活指導指針】. 膵臓 2010; 25: 617-681.
- 62) 川口義明, 小川真実, 丸野敦子, 峯 徹哉. 内視鏡的膵管ステント留置術一再発性慢性閉塞性膵炎を中心に一. Gastroenterological Endoscopy. 2013; 55: 3144-3159.
- 63) Ogawa M, Kawaguchi Y, Kawashima Y, Mizukami H, Maruno A, Ito H, Mine T. A Comparison of Ionic, Monomer, High Osmolar Contrast Media with Non-ionic, Dimer, Iso-osolar Contrast Media In ERCP. Tokai J Exp Clin Med 2013; 38: 109-113.

## II. 慢性膵炎

### A. 研究目的

平成25年度の目的は、主として平成20年度より本研究班が行って来た慢性膵炎診断基準改定や各種診療ガイドライン作成などの検証を行うことである。①慢性膵炎全国調査2011は、新しい診断基準のもとではじめての調査であり、慢性膵炎患者の実態把握と同時に診断基準の妥当性の検証を行うこと。継続的に行っている慢性膵炎の病態解明研究を、②全国展開し、③国際共同研究を行うこと。④診断基準改定により新たに診断されるようになった早期慢性膵炎の前向き予後調査を行うこと。⑤本研究班が作成した「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」の改訂、⑥同様に本研究班が作成した「慢性膵炎診療の禁酒・生活指導指針」の検証を行うこと。さらに、⑦膵性糖尿病の診療指針作成、膵組織の⑧ shear wave 法及び⑨ EUS エラストグラフィによる線維化や弾性度の評価法の検討、本件研究班で明らかにした⑩膵手術による慢性膵炎の膵癌発癌率低減効果を再検証すること、⑪慢性膵炎と膵癌の診断困難例を検討し、アトラスを作成すること。そして、⑫新しい膵外分泌機能検査法の検討を行うこととする。

### 1. 慢性膵炎の実態に関する全国調査

#### B. 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。これまでに層化無作為抽出法により抽出した4,175科を対象とした1次調査をおこなっている。1次調査にて患者ありと回答のあった病院を2次調査の対象として、2次調査票を郵送した。

### C. 結果

2次調査の回答率は43.5%であり、2,032名分の調査票が集められた。慢性膵炎患者の診断は、確診例1,600人(81.9%)、準確診例128人(6.6%)、早期例6人(0.3%)、早期疑い2人(0.1%)、臨床疑診例107人(5.5%)、不明110人(5.6%)であった。確診例・準確診例・早期例を合わせた患者1,734人は男性1,385人、女性302人、性別不明47人、男女比は4.6:1、年齢の中央値は63歳。男性の年齢の中央値は63歳、女性の年齢の中央値は65歳であった。全体では最も多い成因はアルコール性であり67.5%を占めた。続いて特発性20.0%、急性膵炎2.1%、胆石性1.3%となった。男性では最も多い成因がアルコール性で75.7%、続いて特発性13.4%、急性膵炎1.9%、胆石性0.9%、自己免

表15 慢性膵炎確診・準確診例・早期例1,734症例の成因

成 因	患者数 (%)	男性患者数 (%)	女性患者数 (%)
アルコール性	1,171(67.5)	1,048(75.7)	89(29.5)
特発性	347(20.0)	185(13.4)	154(51.0)
胆石性	22( 1.3)	12( 0.9)	9( 3.0)
急性膵炎	37( 2.1)	27( 1.9)	10( 3.3)
高脂血症	15( 0.9)	10( 0.7)	5( 1.7)
自己免疫性膵炎	12( 0.7)	12( 0.9)	0( 0 )
慢性腎不全	6( 0.3)	6( 0.4)	0( 0 )
遺伝性	6( 0.3)	5( 0.4)	1( 0.3)
家族性	5( 0.3)	4( 0.3)	1( 0.3)
薬剤性	1( 0.1)	1( 0.1)	0( 0 )
その他	66( 3.8)	39( 2.8)	24( 7.9)
不明	46( 2.7)	36( 2.6)	9( 3.0)

疫性膵炎0.9%であった。女性では最も多い成因が特発性で51.0%、続いてアルコール性29.5%、急性膵炎3.3%、胆石性3.0%、高脂血症1.7%であった(表15)。

### D. 考察

慢性膵炎患者数は増加している。前回2007年1年間の慢性膵炎患者を対象として行った全国調査<sup>1)</sup>の結果に比べ急増した(図8)。その原因のひとつとして高齢患者の増加が考えられた(図9)。前回調査に比べ男女とも2-3歳年齢の中央値が上昇した。男女比及び、成因については前回調査と大きな変化がなかった。

慢性膵炎の臨床診断基準が改訂された<sup>2)</sup>ことにより、準確診症例は減少した。期待された早期慢性膵炎患者の報告は少なかった。これは、早期慢性膵炎の診断に必須の画像検査であるEUSの普及が十分でないためと考えられた。改訂診断基準の診断は妥当であると考えられた。

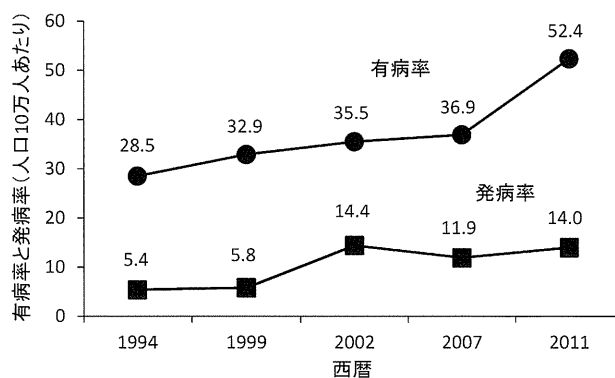


図8 慢性膵炎有病率と発病率の推移

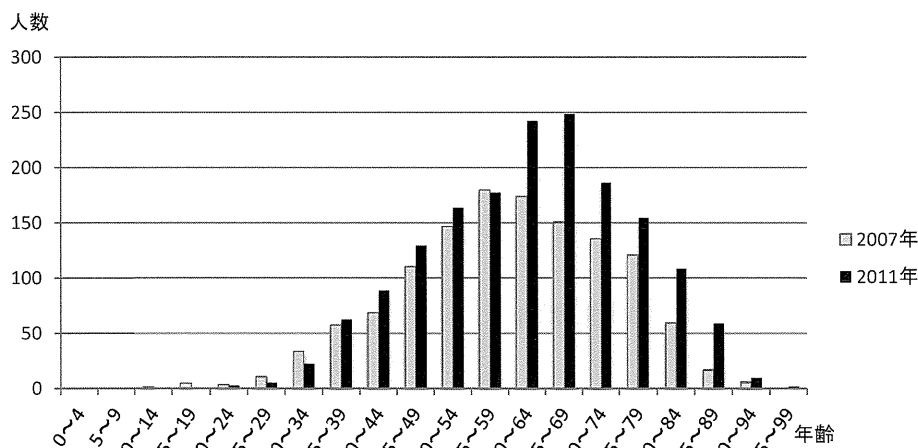


図9 慢性膵炎患者の年齢分布：2011年(黒)と2007年(灰)との比較

## 2. 慢性膵炎遺伝子解析の全国展開

### B. 方法

対象患者は膵炎患者52例，成因の内訳は遺伝性が3例，家族性が2例，特発性慢性膵炎29例，特発性急性膵炎16例，アルコール性慢性膵炎1例，アルコール性急性膵炎が1例であった．解析する遺伝子は，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抽出した8つの候補遺伝子も対象として追加した．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．その後DNAを200～300 bp程度に断片化し，illumina社のMiSeqにより遺伝子配列を決定した．

### C. 結果

主要な膵炎関連遺伝子については，*PRSS1*のp. G208A多型は52人中3人(5.8%)に同定された．また*CFTR*のp. R1453W多型は52人中4人(7.7%)，p. Q1352H多型は52人中5人(9.6%)であった．解析患者数が52人と少なく統計学的有意差はなかったが，いずれも健常者よりも高い傾向であることが確認できた．さらに，未知の遺伝子候補として遺伝子異常5つを抽出した．この5つの遺伝子につき，慢性膵炎多数例で検討した結果，候補Ⅲの遺伝子異常は遺伝性・家族性膵炎26例中4例(15.4%)に同定された．また候補Ⅴについては特発性慢性膵炎では69人中20人(29.0%)，慢性膵炎全体で188人中45人(23.9%)に同定された．

### D. 考察

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となるデータがつけられた．

## 3. 国際比較をめざした若年性膵炎の実態調査

### B. 方法

若年発症(30歳未満)の特発性慢性膵炎を対象とした．本研究班班員に対して症例調査票を送付し，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．本研究はインド，台湾，デンマークとの国際共同研究として行われた．

### C. 結果

平成26年1月までに男性52例，女性50例の計102例が登録された．膵炎の発症年齢は平均15.7歳であり，0歳から29歳まで比較的均等に分布していた．102例中76例に膵炎遺伝子解析が行われ，37例に遺伝子異常が同定された．最多は*SPINK1*遺伝子異常で25例(*PRSS1*遺伝子異常を併せ持つ症例を除くと23例)であった．膵炎関連遺伝子異常の有無により発症年齢を比較したところ，遺伝子異常有りの症例では平均11.4歳，なしの症例では平均17.5歳と，遺伝子異常有りの症例で有意に発症年齢が若かった( $P=0.001$ )．

平成26年4月にインドで開催されるアジアオセアニア膵臓学会(AOPA (The Asian-Oceanic Pancreatic Association)国際会議をめぐりに，国際比較を完了させる予定である．

### D. 考察

遺伝子異常ありの症例の発症年齢が，異常なしの症例に比べて若年であったことは，膵炎発症における遺伝的背景の重症性を再認識させるとともに，発症年齢の比較的遅い症例では，環境因子などの後天的要因が重要であることを示唆する．今後，各国からの報告を集計することで，臨床像や治療内容の国際的な差異が明らかになることが期待される．

## 4. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

### B. 方法

「慢性膵炎臨床診断基準2009」<sup>2)</sup>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．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．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。予定登録者数は100名とした。

### C. 結果

全登録症例は113例であった。1年後の集計では解析可能症例82例であり、26例が脱落、未提出5例であった。2年後の集計では、82例のうち2年間の調査が完遂した症例は51例であり、2例が脱落、未提出29例であった。平成26年2月15日までに未提出の症例を収集し、最終データ解析をおこなって行く予定である。

### D. 考察

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り、本研究の解析結果により早期慢性膵炎の実態が解明できると思われる。

## 5. 膵石症の内視鏡治療ガイドライン改訂

### B. 方法

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班(下瀬川班)の分担研究者を中心に、膵石症に対する診療ガイドライン改訂ワーキンググループを立ち上げ、「膵石の内視鏡治療ガイドライン2014」を作成した。

### C. 結果

昨年度行った旧ガイドラインに対する班員によるアンケートをもとに、クリニカルクエスション(CQ)を27個から20個にしぼり、「治療」については、体外式衝撃波結石破碎装置(ESWL)と内視鏡治療を中心として詳細に解説した。膵石治療のフローチャートを改訂した(図10)。より客観性を保つために専門家委員によるDelphi法を採用し、さらに作成委員以外の評価委員の評価を受けた。

### D. 考察

2012年10月からESWLによる膵石治療が保険適用となった。この時期に合わせて、本研究による「膵石症の内視鏡治療ガイドライン2010」<sup>3)</sup>の改訂を行えたことは、慢性膵炎を増

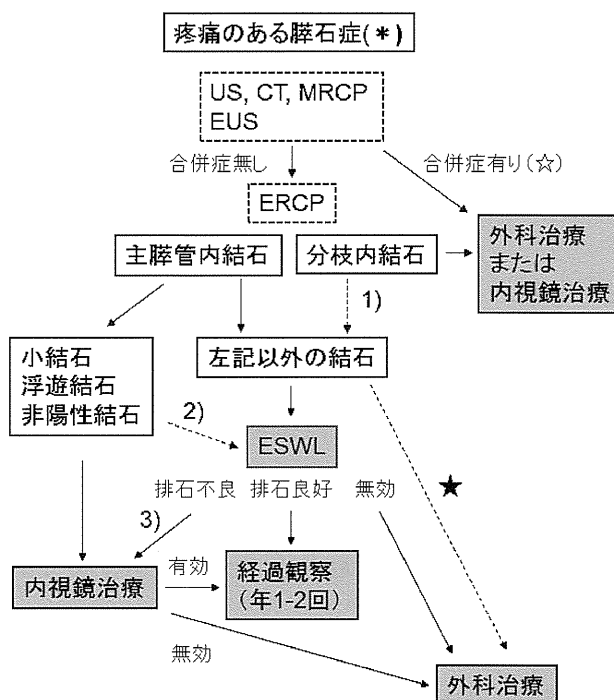


図10 膵石治療のフローチャート

\*: 疼痛のない症例は経過観察あるいは従来の内科的保存療法などによる治療を行うが、疼痛のない症例でも、膵実質の萎縮を認めず膵石が主膵管に嵌頓している場合は、膵機能改善のために治療を行うことがある。

☆: 十二指腸狭窄、高度胆管狭窄、膵痛など(CQ I-3)。

★: 充满結石や膵尾部のみに結石が存在し、内視鏡を用いても排石不良が推測できるものは外科治療の対象となる(CQ III-2)。

- 1) 分枝内結石でも主膵管内結石に伴うものはESWLの適応としてもよい。
- 2) 5~6 mm以下の小結石、浮遊結石、X線透過性膵石などでは内視鏡治療が有効であるが、内視鏡的経鼻膵管ドレナジカテーテルによる膵管造影でフォーカシングが可能であればESWLによる破碎を行う。
- 3) 十二指腸乳頭部狭窄や主膵管狭窄を有する場合には、拡張術などの内視鏡治療を併用して排石を促進する。

悪させる膵石の治療指針をより明確に提示することができ、治療成績の向上を改善するために有意義なものであると考えられる。

## 6. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関する報告

### B. 方法

本研究班で作成した「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」<sup>4)</sup>を基にして生活指導を行った慢性膵炎患者を対象に、アンケート法を用いて、指導内容理解度・実践度の調査を行った。

### C. 結果

前年度に九州大学病院において、単施設で行なったアンケートの集計結果より、①指導後も



飲酒・喫煙を継続する例が多く存在すること、②断酒の必要性の理解が不十分であること、③慢性膵炎に対する喫煙自体の悪影響についての理解が不十分であること、④過剰に脂質を制限している可能性があることが明らかになった。

#### D. 考察

慢性膵炎の治療において、生活指導が果たす役割は大きく、より簡便で効果的な指導を行うように努めていくことは重要である。現在、本研究班において断酒・生活指導指針の問題点を抽出し、現行の指導において改善すべき点を明らかにするため、多施設共同研究が進行中である。

### 7. 膵性糖尿病の治療指針

#### B. 方法

今年度は治療指針の Clinical Question に対する推奨文および解説を作成した。

#### C. 結果

クリニカルクエスチョンを設定し、推奨文と解説を作成した。

#### D. 考察

膵性糖尿病の診断は他の糖尿病と同様に、日本糖尿病学会 糖尿病の臨床診断のフローチャートに従い、診断する。膵性糖尿病の血糖コントロールも日本糖尿病学会の血糖コントロール目標に準じて治療を行うが<sup>5)</sup>、患者の病態を考慮し、膵性糖尿病を惹起した疾患により、病態も異なることから、治療法が異なる。一般に、十分な消化酵素補充を行い、低血糖をできるだけ起こさないように治療するよう努めることが肝要である。

### 8. Elasticity Imaging (shear wave 法) による膵線維化の定量的評価への試み

#### B. 方法

Philips 社製 iU22 (elastPQ) を使用した shear wave 法 (SW) により膵弾性率を術前に施行した膵切除17例、慢性膵炎38例を対象とした。膵切除例は、SW にて腫瘍背景膵の膵弾性率を

測定し、術後病理標本において測定部位と同部位の膵線維化を評価した。以下の2項目につき検討した。1)膵切除例における膵弾性率と膵線維化比率との相関、2)慢性膵炎各病期別の膵弾性率。

#### C. 結果

1)膵線維化スコアと膵弾性率は有意な正の相関を認めた ( $r_s = 0.767$  :  $p < 0.01$ )。ROC 解析にて SW は AUC 0.93 [cut-off value : 5.63 kPa] と膵線維化に対して高い診断能を示した。2)慢性膵炎の各病期別の膵弾性率は、早期慢性膵炎 :  $6.56 \pm 3.2$  kPa, 慢性膵炎確診例 :  $8.44 \pm 3.8$  kPa, 慢性膵炎準確診例 :  $12.8 \pm 5.9$  kPa であった。

#### D. 考察

膵線維化の進行度診断には、客観性が高く、高精度な新規診断技術の開発・導入が必要と考えられる。現在その診断法として Elasticity Imaging が期待されている。今回の検討で、SW によって測定した膵弾性率は膵線維化と高い相関性を示し、慢性膵炎の病期進行度分類が出来る可能性を示唆する結果を得られた。SW 法による膵弾性率測定は、再現性のある客観的な慢性膵炎の新たな診断法になり得ると考えられた。

### 9. 慢性膵炎診断に対する EUS エラストグラフィーの有用性

#### B. 方法

膵実質の EUS エラストグラフィー画像を統計的に解析し、慢性膵炎病期と比較検討した。EUS エラストグラフィー画像の解析は専用ソフトウェア Elasto\_ver 1.5.1 (日立アロカメディカル) を使用し、解析領域内の弾性の平均値を示す Mean 値を算出した。

#### C. 結果

確診+準確診例、早期慢性膵炎例、正常例の Mean 値はそれぞれ  $66.7 \pm 16.9$ ,  $70.4 \pm 22.4$ ,  $104.6 \pm 14.5$  であり、正常例 vs. 確診+準確診例、および早期慢性膵炎例との間に統計的有意

差を認められた( $p < 0.001$ )。ROC 解析では、Mean 値を用いて慢性膵炎(確診+準確診+早期慢性膵炎)の存在を高精度に診断可能であった(曲線下面積 : AUC=0.94)。

#### D. 考察

EUS エラストグラフィを用いて慢性膵炎の定量的診断は可能であり、特に早期例を含む慢性膵炎の拾い上げに対する有用性が期待される。

#### 10. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究 : 慢性膵炎手術症例の検討

##### B. 方法

慢性膵炎と診断され、班研究協力施設で慢性膵炎に対する手術がなされた症例を対象として、関連協力施設に調査票を郵送する形で調査研究を行った。

##### C. 結果

慢性膵炎として2年以上経過が追跡された症例は184例で、慢性膵炎としての経過観察期間は $95 \pm 58$  (24-325)ヶ月であった。184例中、膵癌が発生した症例は1例のみ(0.5%)であった。

手術の効果として、79%が炎症や疼痛が明らかに軽快し、炎症をほとんど起こさない状態となっていた。手術により軽快しなかった症例は1%のみであった。

##### D. 考察

手術後の膵癌発生頻度は、前回までの当研究班で得られた慢性膵炎手術例での膵癌発生率(膵炎手術を施行しなかった群よりも統計学的有意差をもって低かった)<sup>6)</sup>よりもさらに低く、結果が確認された。膵炎手術は高い炎症鎮静効果により発癌が抑制されている可能性が示唆された。

#### 11. 膵癌の疑いで切除された慢性膵炎(非膵癌)症例の Profile 調査

##### B. 方法

本研究班に参加する61施設を対象に、2001-

2011年の期間において、1. 膵癌疑いで切除された慢性膵炎(非膵癌)症例と、2. 非膵癌と考え経過観察した膵癌症例について症例数および Profile 調査を行った。

##### C. 結果

1. 膵癌疑いで切除された慢性膵炎(非膵癌)症例は79例報告された。術後診断の内訳は、自己免疫性膵炎27例、慢性膵炎45例、その他7例であった。そのうち9例は術前の生検や細胞診で class IV, V と診断されていた。2. 非膵癌と考え経過観察した膵癌症例は16例が報告された。観察開始時診断は、自己免疫性膵炎2例、慢性膵炎10例、その他3例であった。

##### D. 考察

今回 Profile 調査を実施して、膵癌の術前診断の困難性が再認識され、比較検討すべき興味深い点を見出した。このような診断困難症例の情報を共有することが今後の診療の一助となると考え、アトラス作成を目的としたワーキンググループを立ち上げ、「診断が困難な慢性膵炎・膵癌症例アトラス」を出版した。

#### 12. 新しい膵外分泌機能検査の開発

##### B. 方法

2型糖尿病の治療目的で Exendin-4 または sitagliptin が導入された症例の導入前と導入2週間後の BT-PABA 試験結果を比較検討した。

##### C. 結果

2型糖尿病で Exendin-4 を用いた症例では全例で尿中 PABA6 時間排泄率は増加傾向(平均 $9.6 \pm 7.4$ ;  $p = 0.14$ )であったが、有意差は認めなかった。膵尾部切除合併糖尿病症例(脂肪便あり)では Exendin-4 使用でも尿中 PABA6 時間排泄率は増加しなかった。Sitagliptin 使用下での尿中 PABA6 時間排泄率に増加を認めた症例はなかった。

##### D. 考察

Exendin-4 による膵外分泌機能検査結果の増幅傾向が観察され、新しい膵外分泌機能検査と

して使用できる可能性が示唆された。今後さらに試験条件，安全性などを検討しながら，その実用性について検討する必要がある。

#### (倫理面への配慮)

研究代表者が所属する東北大学の倫理委員会で承認が得られている慢性膵炎に関する調査・研究は次の通りである。①慢性膵炎の実態に関する全国調査(2008-178, 2009-210, 2011-203, 2012-1-429), ②慢性膵炎の素因に関する検討(2008-174, 2009-403), ③早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査(2008-176), ④若年性慢性膵炎の臨床像と遺伝子型に関する国際比較(2010-489), ⑤慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究(2008-247, 2008-376, 2009-68), ⑥次世代シーケンサーを用いた膵炎関連候補遺伝子の全国的調査(2011-260), ⑦消化器疾患における潜在型 TGF- $\beta$  プロペプチド(TGF- $\beta$  LAP 断片)値の検討(2011-524), ⑧慢性膵炎の早期診断に対するプロテアーゼ依存 TGF- $\beta$  活性化反応を標的とした新規線維化診断法の臨床的有用性に関する多施設共同研究(2011-580), ⑨慢性膵炎の進行に対するフォイパン錠の抑制効果の検討(2012-1-92), ⑩遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎に関する全国疫学調査(2010-393), ⑪慢性膵炎に対する手術が発癌抑制に及ぼす影響について(2012-1-558), ⑫主膵管狭窄を伴う慢性膵炎症例に対する膵管ステント留置術の臨床効果の検討—全国多施設協同調査—(2013-1-107, 2013-1-495)。

#### E. 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20年度～平成22年度 総合研究報告書. 2011; 185-189.
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. 乾 和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 田妻 進, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹. 慢性膵炎の合併症に対する内視鏡治療ガイドライン 膵石症の内視鏡治療ガイドライン. 膵臓 2010; 25: 553-577.
4. 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 中村太一, 宮川宏之, 中村光男, 丹藤雄介, 廣田衛久, 佐藤晃彦, 神澤輝実, 清水京子, 佐田尚宏, 丸山勝也, 大原弘隆, 成瀬 達, 石黒 洋, 片岡慶正, 保田宏明, 大野隆真, 五十嵐久人, 木原康之, 山口貞子, 村上裕子, 畑迫実葉香, 山雄健次, 乾 和郎, 峯 徹哉. 【慢性膵炎の断酒・生活指導指針】. 膵臓 2010; 25: 617-81.
5. 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド2012-2013. 文光堂(東京)2012.
6. 田中雅夫, 上田純二, 下瀬川徹. 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20年度～平成22年度 総合研究報告書. 2011; 225-230.

#### F. 研究発表

- 1) Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, Bence M, Szmola R, Oracz G, Macek M Jr, Bhatia E, Steigenberger S, Lasher D, Buhler F, Delaporte C, Tebbing J, Ludwig M, Pilsak C, Saum K, Bugert P, Masson E, Paliwal S, Bhaskar S, Sobczynska-Tomaszewska A, Bak D, Balascak I, Choudhuri G, Nageshwar Reddy D, Rao GV, Thomas V, Kume K, Nakano E, Kakuta Y, Shimosegawa T, Durko L, Szabo A, Schnur A, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Pfitzer R, Schneider A, Groneberg DA, Braun M, Schmidt H, Witt U, Friess H, Algul H, Landt O, Schuelke M, Kruger R, Wiedenmann B, Schmidit F, Zimmer KP, Kovacs P, Stumvoll M, Bluhner M, Muller Y, Janecke A, Teich N, Grutzmann R, Schulz HU, Mossner J, Keim V, Lohr M, Ferec C, Sahin-Toth M. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chron-

- ic pancreatitis. *Nat. Genet* 2013; 45: 1216–1220.
- 2) Suzuki Y, Sugiyama M, Inui K, Igarashi Y, Ohara H, Tazuma S, Tsuji T, Miyakawa H, Atomi Y. Management for pancreatolithiasis. A Japanese multicenter study. *Pancreas* 2013; 42(4): 584–588.
  - 3) Inui K, Yoshino J, Miyoshi H, Yamamoto H, Kobayashi T. New developments in diagnosis and of chronic pancreatitis non-surgical treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(suppl 4); 108–112.
  - 4) 乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚, 小林隆, 山本智支, 松浦弘尚, 森 智子. 慢性膵炎における膵石・膵管狭窄に対する内視鏡治療・ESWL. *肝胆膵* 2013; 66(1): 93–98.
  - 5) 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* 2013; 153: 357–364.
  - 6) 上田純二, 大塚隆生, 高畑俊一, 田中雅夫. 慢性膵炎と膵癌. 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹編集. *Annual Review 消化器* 2013. 東京 中外医学社 2013. 216–221.
  - 7) Endo K, Sasaki T, Sata N, Hishikawa S, Sugimoto H, Lefor A, Yasuda Y. Elevation of intra-abdominal pressure by pneumoperitoneum decreases pancreatic perfusion in an in vivo porcine model. *Surg Laparosc Percutan Tech* 2013 (in press)
  - 8) Yasuda I, Iwai T, Isayama H, Itoi T, Hisai H, Inoue H, Kanno A, Kubota K, Irisawa A, Igarashi H, Okabe Y, Kitano M, Kawakami H, Hayashi T, Mukai T, Sata N, Shimosegawa T. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. *Endoscopy* 2013; 45: 627–634.
  - 9) Matsumoto S, Sata N, Koizumi M, Lefor A, Yasuda Y. Imaging and pathological characteristics of small acinar cell carcinomas of the pancreas: A report of 3 cases. *Pancreatology* 2013; 13: 320–323.
  - 10) 遠藤和洋, 佐田尚宏, 田口昌延, 兼田裕司, 小泉 大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 清水 敦, 俵藤正信, 安田是和. Virtual 3D model, real 3D model による胆膵手術シミュレーション並びにナビゲーションの試み. *胆と膵* 2013; 34: 69–73.
  - 11) 佐田尚宏, 遠藤和洋, 小泉 大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 安田是和. 2013年臨時増刊号『最新 肝胆膵脾手術アトラス』Ⅲ. 膵臓 19. 慢性膵炎に対する手術. *手術* 2013; 67: 989–995.
  - 12) 佐田尚宏. 膵疾患 急性膵炎・慢性膵炎. *消化器外科学レビュー*. 2013–2014 東京 総合医学社 2013; 134–138.
  - 13) 丹藤雄介, 柳町 幸, 佐藤江里. 現状の外分泌機能検査は診断に必要なか. *肝胆膵* 2012; 64(6): 869–874.
  - 14) 丹藤雄介. 膵がんの予防について考える—糖尿病との関わり—. *The GI Forefront* 2013; 9(1): 16–17.
- ### Ⅲ. 膵嚢胞線維症
- #### A. 研究目的
- 膵嚢胞線維症(CF)は, 膵臓を含む全身の外分泌腺臓器が障害される難治性の遺伝性疾患である<sup>1)</sup>. わが国のCF患者の実態を調査し, 適切な診療指針を提言することによって患者予後を改善することを本研究班の目的としている. 平成25年度は, 以下の4点を主な研究課題とした. 1) CF登録制度を利用したCFの実態調査, 2) CFの新規および未承認薬の現況に関する調査, 3) CFの膵外分泌機能の評価, 4) CFの栄養状態の評価.
1. CF登録制度を利用したCFの実態調査
- #### B. 方法
1. CF登録制度に登録されている主治医宛に, 研究計画書, 患者への説明書及び同意書, 調査個人票を送付した.

2. 回収された23症例の調査個人票を解析した。

### C. 結果

- 2012年以降に死亡した患者2例を含めて、23例(男性11例, 女性12例)の調査個人票が得られた。年齢の中央値は9歳, 診断基準の項目である汗中Cl<sup>-</sup>濃度の高値, 膵外分泌機能不全, 呼吸器症状, 胎便性イレウス, 家族歴は, それぞれ, 21例(ほかの2例は境界域), 18例, 21例, 8例, 3例に見られた。CFTR 遺伝子解析が行われた42アレル中, 30アレルにCF原因遺伝子変異が検出された。
- 小児慢性特定疾患治療研究事業による医療費補助の対象は18歳未満(引き続き治療が必要であると認められる場合は, 20歳未満)であるが, 成人患者8例のうち心身障害者医療費助成などの補助を受けていたのは3例であった。
- 膵外分泌機能不全(主に便中エラスターゼによる判定, 文献7)による栄養不良が15例に見られ, 多くの患者がリパクレオン®を内服していた。
- 副鼻腔炎が16例, 気管支拡張症が17例に見られた。プルモザイム®は, 20歳以下の15例中11例, 成人8例中1例に使用されていた。トービイ®は, 4例に使用されていた。
- 低張性脱水あるいは発汗過多は, 13例に見られた。CFの後期合併症である糖尿病の発症は無かった。胆汁うっ滞型肝障害が6例に見られた。
- 血液検査では, アルブミン, 総コレステロール, 中性脂肪, ヘモグロビンが多くの症例で低値を示していた。
- 呼吸機能検査が行われた10症例のうち, %FEV<sub>1</sub>が40%以下(重症)が5例, 40~70%(中等症)が5例と, 重症例が多く軽症例は無かった。
- 新規承認薬による重篤な副作用は見られなかった。肺理学療法が7例に行われていた。

### D. 考察

CFの膵外分泌機能低下, 肝障害の合併, 呼

吸器病変の重症度を日本と欧米で比較すると, 膵外分泌機能不全を呈する患者の割合は, 今回の調査では86%であり, カナダのcystic fibrosis registryの2011 Annual Reportのデータでも86%と同じ割合である。肝障害の合併は, 米国Cystic Fibrosis Foundationのデータでは約10%であるのに対し, 今回の調査では23例中6例(26%)であり6例中2例では肝移植を受けていた。%FEV<sub>1</sub>で評価する呼吸器病変の重症度については, 今回の調査では肺機能検査が施行された10例全てが中等症以上であったのに対し, カナダのデータでは, 6~17歳で中等症以上が18%, 18歳以上で中等症以上が57%程度であった。日本のCF患者では, 呼吸器病変と肝障害の重症例が多く, 今後, 特に呼吸器病変については新規承認薬の効果を追跡していく必要がある。

### 2. CFの新規承認薬の現況

#### B. 方法

調査の対象期間は平成25年1月から11月までの11ヶ月間である。対象はパングレアチン製剤(リパクレオン®, アボット ジャパン), ドルナーゼアルファ(プルモザイム®, 中外製薬株式会社)およびトブラマイシン吸入用製剤(トービイ®, ノバルティスファーマ)の製造販売を行った3社と, 汗試験用イオン導入装置(Webster 汗誘発装置, Macroduct 汗収集システム, Sweat・Check™ 汗伝導度アナライザー)の医療機器製造販売届出を行った1社(フェニックスサイエンス株式会社)である。面談および電子メールにて平成25年5月末と11月末に進捗状況を確認した。

### C. 結果

#### 1. 新薬の発売状況

現在, 高力価のリパーゼを含有するパングレアチン製剤(リパクレオン®), 遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼであるドルナーゼアルファ(プルモザイム®)とトブラマイシン吸入用製剤(トービイ®)の製造販売が承認されている。

## 2. 新規承認薬の市販後の使用患者数

高力価のパンクレアチンは12名に使用され、患者の死亡により1名が中止となった。ドルナーゼアルファは17例に使用されたが、医療費負担が大きいため成人2例において使用中止となっていた。副作用報告が1例あるが、原疾患に起因するものと推定された。トブラマイシン吸入用薬は8名に使用された。3名が中止となった。中止理由は、症状の改善が1名、医療費負担の大きいことが1名、病状の悪化による入院が1名であり、副作用によるものはなかった。副作用は吸入後の喉の痛み1例、フェイスマスク使用時の口唇の周囲炎が1例あったが、吸入法により改善した。

## 3. 汗試験の施行状況

汗試験はピロカルピンイオン導入法が国際的標準法であるが、これまで検査装置はわが国では販売されていなかった。研究班からの要請によりフェニックスサイエンス株式会社から医療機器製造販売届出が提出され、国内での輸入販売が承認された(平成24年5月18日)。平成25年11月末までに2台が販売されたが、医療機関での購入は当院の1台であった。以下に2013年度みよし市民病院における汗試験の施行状況を示す。5名の紹介を受け、2名の汗中クロライド濃度が60 mmol/L以上でCF確定、3名が境界領域の値(40-60 mmol/L)を示した。出身地は愛知県が2名であったが、石川、愛媛、福岡からの依頼もあった。呼吸不全のため酸素吸入療法を受けている2名は、当院から検査技師を派遣して施行した。

## D. 考察

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の結果を受けて、今年度までに高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラマイシン吸入薬の製造販売が承認された。主治医が適応ありと判断した症例に関しては、新薬はほぼ行き渡っていると考えられる。平成25年11月末までに有害事象報告は3件であったが、重篤な副作用はなかった。今後、新たな治療により生存期間が延長することが期待されており、成人例が増加することが予想される。成

人の腓膵線維症を医療費助成特定疾患治療研究事業の対象疾患に含めるように研究班班長から要望書(平成24年7月24日)を提出されている。

CFを疑った主治医より研究班への最も多い相談は、CFTR遺伝子診断と汗中のクロライド濃度の測定である。平成24年5月に汗誘発装置、汗収集システムおよび汗伝導度アナライザーの輸入販売が認められて国内で測定可能となった。今後、全国の小児医療専門施設に汗試験装置が導入されることが期待される。そのためには汗のクロライド濃度の測定が保険診療の中で認められるようにする必要があり、現在、準備を進めている所である。

## 3. CFの腓外分泌機能

### B. 方法

対象はCF登録制度の登録患者20名とした。主治医に調査への同意と便の採取を依頼した。患者の匿名性を守るため検体容器には番号のみを記載し、入手情報は採取時の年齢、性、身長、体重とした。

16名のCF患者(男性8名、女性8名)の検体を受領した。比較対象は、みよし市の1歳から6歳までの健常園児110名(男64名、女46名)とした。便中エラスターゼの測定にはBIOSERV Diagnostics社のPancreatic Elastase ELISAキット(SK15)<sup>2)</sup>を用いた。測定は対で行い、結果はその平均値で示した。

### C. 結果

#### 1. CF患者の背景

16名のCF患者の平均年齢は14.4歳(中央値:9.1歳, 0.7~37.1歳), 男女比は1:1であった。この内、臨床所見から主治医が腓外分泌不全を疑った患者(PI)は11名(男性5名, 女性6名), 腓外分泌が正常と推定した患者(PS)は5名(男性3名, 女性2名)であった。PI患者の平均年齢9.8歳(中央値:7.2歳, 0.7~25.3歳)は、PS患者の平均年齢24.7歳(中央値:25.5歳, 8.9~37.1歳)より低かった。

#### 2. 健康幼児の便中エラスターゼの分布

110名の幼児の中央値は556  $\mu\text{g/g}$ (最大値784

～最小値174)であった。男児(n=64)の中央値556  $\mu\text{g/g}$ は、女児(n=46)の値567  $\mu\text{g/g}$ と差はなかった。幼児全体の平均値は532  $\mu\text{g/g}$ であり、平均値-2SDの値は207  $\mu\text{g/g}$ であった。

### 3. CF患者の便中エラスターゼ

16名のCF患者の中央値は21  $\mu\text{g/g}$ (最大値852～最小値16)であった。便中エラスターゼの基準値(200  $\mu\text{g/g}$ )により、PI患者とPS患者は明確に区別された。PI患者の便中エラスターゼ(中央値25  $\mu\text{g/g}$ ：範囲16～75)が全て基準値以下であったのに対し、PS患者は全て基準値以上(804  $\mu\text{g/g}$ ：239～852)であった。

### 4. CF患者の年齢と便中エラスターゼ

PI患者の便中エラスターゼは、1歳未満児1名が75  $\mu\text{g/g}$ であったが、他の患者は全て25  $\mu\text{g/g}$ 以下であった。PI患者の中で最年長の患者は肺移植を受けていた。一方、8歳から34歳までのPS患者は健常範囲の値を示した。肺移植を受けた最年長のPS患者は基準値をわずかに越えていた(239  $\mu\text{g/g}$ )が、消化酵素の補充療法が必要になっていた。

### 5. CF患者の膵外分泌機能とBMI

CF患者のBody Mass Index (BMI)は平均 $15.6 \pm 2.4$ (SD)と低値であった。PI患者(中央値：15.3, 12.8～18.8)とPS患者(中央値：16.6, 12.2～21.2)には有意差はなく、BMI > 18.5の患者は2例であった。

### D. 考察

現在、日本人の健常小児の便中エラスターゼの基準値はない。成人や欧米人の基準値(> 200  $\mu\text{g/g}$ )を正常の膵外分泌機能の下限とした場合、異常低値を示した幼児は1名であった。従って、日本人乳幼児においても、この基準値(> 200  $\mu\text{g/g}$ )は妥当と考えられる。

16名のCF患者は、便中エラスターゼの値によりPI患者とPS患者に明快に分類することができた。便中エラスターゼは少量の採便で簡単に膵外分泌不全が診断できるので、乳児期の古典的CFの診断に有用な検査法であるといえる。

今回の調査では、PS患者は5例(31%)であった。これらの症例では30歳台まで膵外分泌

機能は保たれていた。しかし、時間の経過と共に膵外分泌機能の低下が進行する例が存在する。便中エラスターゼは、PS患者における膵外分泌の経過観察にも有用であると思われる。今後、便中エラスターゼを測定することにより早期に膵外分泌不全の診断を行い、十分な消化酵素補充療法を行うことによりCF患者の日常生活の質(QOL)および栄養状態の改善が期待される。

### 4. CFの栄養状態の評価

#### B. 方法

CF登録制度に登録されている患者19名(3か月～37歳、男性10人、女性9人)を対象とした。主治医より集められた個人票の項目のうち、身長、体重、膵外分泌機能、血中アルブミン値、血中ヘモグロビン値について解析した。

#### C. 結果

体型については、成長期(18歳未満)の患者11名の身長および体重を、身体発育曲線を用いて評価した。その結果、身長は10パーセンタイルを下回り、体重は25パーセンタイルを下回っていた。18歳以上の患者7名については、BMIが $16.3 \pm 3.4$ で、適正值(18.5～25.0)の範囲内にある者は1名のみであった。

血中アルブミン値が低値(3.5 g/dl以下)の者は21.1%(4/19名)、血中ヘモグロビン値が低値(12 g/dl未満)の者は42.1%(8/19名)であった。

#### D. 考察

成長期のCF患者では同世代の者に比べ身長および体重が低値であり成長不良が見られた。このことは特に身長で顕著であった。発育期には種々の栄養素を必要とするが、中でもビタミンDは骨の発育に重要である。しかし、脂質の消化吸収能力が低下しているCF患者では、ビタミンDのような脂溶性ビタミンは不足しがちな栄養素となる。欧米では、CF患者の成長や健康維持のために、ビタミンDの積極的な摂取を推奨している<sup>3)</sup>。我が国でも今後CF患者の血中貯蔵型ビタミンD (25(OH)D)および

び活性型ビタミンD (1,25(OH)2D))を測定し、ビタミンDの不足の状況を調査し、摂取の推奨を行う必要がある。

BMIについては、ほとんどの患者において低値であった。アメリカ栄養士会は、CF患者のBMIと肺機能との相関を示し、適切な食事指導によるBMIの上昇の必要性を述べている<sup>4)</sup>。我が国におけるCF患者の栄養管理法はまだ確立されていない。今後、患者の食事調査を行い栄養摂取状況を把握するとともに、患者および家族への食事指導法を確立する必要がある。

(倫理面への配慮)

現在、研究代表者が所属する東北大学の倫理委員会で承認が得られているCFの調査・研究は次の通りである。①膵嚢胞線維症の全国疫学調査(2008-312)、②登録制度を利用した膵嚢胞線維症の調査研究(2012-1-408, 2012-1-482)。

## E. 参考文献

1. 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 真, 成瀬 達編). アークメディア 2008.
2. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, Futakuchi S, Goto H, Saito Y, Takahashi S. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol.* 2006; 41: 901-8.
3. Serniet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, Elkin SL, Compston JE, Conway SP, Castanet M, Wolfe S, Hawthorth CS. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros.* 2011 Jun; 10 Suppl 2: S16-23.
4. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related

management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008 May; 108(5): 832-9.

## IV. 自己免疫性膵炎

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎(Autoimmune pancreatitis: AIP)の実態を調査し、最適な診療のための指針の作成と治療法の確立を目指す。そのため平成25年度は、1) AIPの全国調査二次調査を行った、2) 国際コンセンサス診断基準(ICDC)<sup>1)</sup>の妥当性に関する評価の中でtype 2 AIPとAIP-not otherwise specified(NOS)の臨床背景を調査した、3) 炎症性腸疾患を合併するAIPの臨床背景を調査した、4) 自己免疫性膵炎診療ガイドラインの改訂を行った、5) AIPの再燃に対するステロイド維持療法の有用性について多施設ランダム化比較試験の実施状況を調査した、6) AIPの治療におけるステロイド以外の免疫抑制剤の有用性を検討した、7) AIPの最適治療に関する世界への提言を行った、8) type 1およびtype 2 AIPの組織学的診断基準を検討した、9) LPSPとIDCPの免疫学的相違を検討した。

### 1. 自己免疫性膵炎の全国調査

### B. 方法

一次調査でAIP症例ありと回答のあった356施設を対象に二次調査を行った。調査票は、臨床診断基準2011における診断項目を中心に作成した。

### C. 結果

356施設中187施設(52.5%)から回答を得た。男性703例、女性217例、不明16例の計936例が集計された。新規罹患患者は228例、継続療養患者は699例、不明9例であった。平均年齢は66.3±11.5歳で、年齢分布は60-69歳と70-75歳が中心であった(図11)。画像所見においてびまん性の膵腫大をきたす症例は症例全体の半数に留まること、血清学的項目では血清IgG4の陽性率が83.4%と高いこと、病理組織



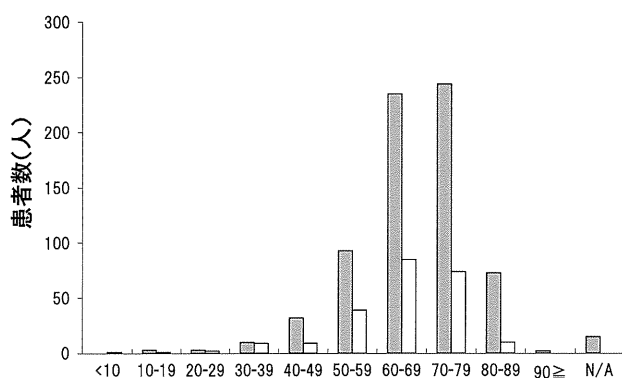


図 11

学的所見では EUS-FNA を用いた組織採取症例が増加したこと、治療に関して約80%の症例に対してステロイド治療が行われ、その効果が良好であること等が示され、臨床診断基準2011に基づいた AIP の新たな知見が集積された。また、再燃を来した症例は22.2% (193/869例)であり、死亡した症例は936例中17例であった。

#### D. 考察

今回の AIP 全国調査二次調査の回答率と集積症例数は、いずれも前回の全国調査二次調査 (279施設中125施設 (回答率44.8%)、男性418例、女性114例、不明14例、計546例)を上回り、質の高いデータが集積できた。臨床診断基準2011を用いて集積した症例から日本における詳細な AIP の実態を把握することが出来た。これらの結果に基づいて、AIP の診断や病態解明、治療指針へ応用されることが期待される。

#### 2. 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準の妥当性の検討

##### B. 方法

ICDC の妥当性を検討するために集積した501例の中から Definitive type2 2例 Probable type2 3例、AIP-not otherwise specified (NOS) 29例、および診断できなかった症例 (not diagnosed) 20例の全54症例を抽出し、その臨床背景を調査するために参加施設に追加調査票を送付し、その臨床像を調査した。

#### C. 結果

経過中膵病変の再燃を来した5例は全例 AIP-NOS であり、type 2 AIP の症例は認めなかった。最終的に診断を変更した症例は3例で、AIP-NOS 1例と not diagnosed 2例がいずれも Definitive type1 へ変更された。

#### D. 考察

本研究は、ICDC に基づいて診断した type 2 AIP と AIP-NOS を集積し、臨床経過をまとめた報告である。Type 2 AIP と AIP-NOS の臨床像の一部が明らかにされた。経過中、新たな症状が出現し診断が変更される可能性もあり、AIP 症例における経過観察を継続することの重要性が示唆された。

#### 3. 炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査—わが国における IgG4 陰性自己免疫性膵炎の実態に関する調査 (IDCP/GEL の実態に関する調査)—

##### B. 方法

IDCP/GEL は炎症性腸疾患を高率に合併することが指摘されているので、「炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査」を企画し、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」(研究代表者 東京医科歯科大学消化器内科 渡辺守)と共同調査を施行した。

1) 対象：共同研究施設において、潰瘍性大腸炎、クローン病確診例に合併する膵病変のうち、画像検査 US, CT, MRI で急性膵炎、慢性膵炎、AIP の所見を呈する症例。対象の期間は1995年から2011年とした。

##### 2) 実施方法

一次調査：封書により上記の条件に該当する症例数、手術症例と生検症例の内訳を調査した。

二次調査：炎症性腸疾患に合併する膵病変については、該当症例を有する共同研究施設に臨床調査票を送付した。上記の症例中、膵組織所見も検討可能な症例については、病理組織スライド切片送付用のフォルダーも送付した。

#### C. 結果

一次調査は132施設を対象に行い、85施設

(64%)から回答を得た。二次調査は、症例ありと回答した43施設を対象に行い、最終的に35施設(81%)から炎症性腸疾患に合併する膵疾患138例を集積し、急性膵炎45例、慢性膵炎27例、自己免疫性膵炎52例の3群に分けて解析した。

AIP群にはIDCP/GEL (type2 AIP)が包括されていると考えられ、AIP臨床診断群52例、各施設で組織診断されたIDCP診断群15例、組織検体解析施設で確認されたIDCP確認群11例に分けて、type 1 AIP 79例(信州大学症例)と臨床像を比較検討した。AIP臨床診断群、IDCP診断群・確認群は、従来報告されているIDCP/GEL (type2 AIP)の臨床的特徴を呈し、type 1 AIPと比較してより若年で、男女比はほぼ同等で、腹部圧痛、膵酵素上昇を呈する症例が多かった。さらに、AIP臨床診断群、IDCP診断群・確認群では黄疸例が有意に少なく、膵内胆管狭窄の関与が少ないことが推測された。

#### D. 考察

炎症性腸疾患に合併する膵疾患138例中、AIPが52例であった。炎症性腸疾患の膵疾患合併例から症例を集積することで、報告数の少ないIDCP診断群・確認群の臨床像が示された。

#### 4. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン改訂

##### B. 方法

###### 1) 研究組織とその役割

Delphi法による診療ガイドラインを作成するため、ガイドライン作成委員、Delphi法による専門家委員、評価委員よりなる研究組織を構築した。

###### 2) AIPのエビデンスレベルの検討

###### ① 論文検索

1963年-2011年12月の期間における“autoimmune pancreatitis”, “sclerosing pancreatitis”をキーワードとしたPub Medによる文献検索と「自己免疫性膵炎」をキーワードとした医学中央雑誌による関連文献の検索を行った。

###### ② エビデンスレベルの検索

財団法人日本医療機能評価機構による

Minds医療情報サービス(<http://minds.jcqh.or.jp/>)の推奨するAHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) 1993のエビデンスレベルに従って、エビデンスの評価を行った。

###### 3) Delphi法に基づくコンセンサスの形成と検証

検証の第一段階として、作成委員会により、I. 疾患概念と診断(13 CQs), II. 膵外病変(6 CQs), III. 鑑別診断(6 CQs), IV. 治療と予後(11 CQs)に関してClinical Questions(CQ)と各ステートメントの検証を行い、各CQとステートメントに対して、専門家委員会が1~9点までの9段階評価を行った。第二段階では、作成委員会は、専門家委員会の意見を反映した修正案を作成し、再度専門家委員会に意見を求めるという作業を二度繰り返す。最終的に平均7点以上のCQsとステートメントを専門家の検証を経たコンセンサスとした。

#### C. 結果

ガイドライン2009作成時におけるPub Medで検索した文献(1963年-2008年4月)と医学中央雑誌による関連文献数はそれぞれ871編、1,402編であったが、2011年12月末現在で、それぞれ1,650編、2,273編であった。

現行のCQに、新たに膵外病変としてCQ-II-7)合併する後腹膜線維症は?、CQ-II-8)合併する腎病変は? を追加した。以上をもとに、AIP診療ガイドラインの改訂を行った。

#### D. 考察

2011年に提唱されたICDCと「自己免疫性膵炎臨床診断基準2011」<sup>2)</sup>に基づいて、Delphi法による診療ガイドラインの改訂版が作成された。

#### 5. 自己免疫性膵炎の再発に対するステロイド維持療法の有用性に関する多施設ランダム化比較試験

##### B. 方法

本研究に係る試験の実施計画は平成20年度および平成22年度の本研究班の研究報告書で公表した<sup>3,4)</sup>。なお、エントリー症例が目標被

験者数に達しなかったため、エントリー期間を平成24年3月31日までに、1年間延長した。

### C. 結果

14施設より49例が登録された(維持療法継続群30例, 維持療法中止群19例)。試験は進行中である。追跡期間中, 平成25年4月1日時点で維持療法継続群から3例, 維持療法中止群から2例が脱落した。

### D. 考察

AIPの再燃に対しステロイドの維持療法の有効性を明らかにするためRCTである。平成27年3月末の観察期間終了に向け, 3年間の追跡後に行われる最終解析が待たれる。

6. 自己免疫性膵炎の治療におけるステロイド以外の免疫抑制剤の有用性に関する検討

### B. 方法

1. 免疫抑制剤または生物学的製剤などのステロイド以外の薬剤を用いて治療したAIP症例を対象に, 以下の項目について二次調査を行った。

- 1) AIP診断時の年齢と併存疾患
  - 2) 免疫抑制剤または生物学的製剤を使用した理由
  - 3) 投与した免疫抑制剤または生物学的製剤の種類と投与量
  - 4) 免疫用製剤または生物学的製剤による維持療法中のステロイド併用量
  - 5) 免疫抑制剤または生物学的製剤の治療効果
  - 6) 免疫抑制剤または生物学的製剤の副作用
2. ステロイド治療が無効または治療中に再燃したAIP症例における免疫抑制剤または生物学的製剤治療の有効性について, 副作用も含めた総合的な評価を行った。
3. ステロイドによる維持療法群とアザチオプリンを用いた維持療法群の前向きは無作為比較試験(RCT)を行う準備として, AIPに対するアザチオプリンの有効性について調査する前向き臨床研究(案)の作成を行った。

### C. 結果

免疫抑制剤または生物学的製剤の投与が行われた9症例の5施設に二次調査票を送付し, 全施設より回答を得ることができた。使用した免疫抑制剤は, アザチオプリンが8例, シクロスポリンが1例であった。免疫抑制剤使用後の観察期間は2~110か月間(平均 $35.3 \pm 33.5$ か月間)であった。有効であった症例は9例中8例で, 1例は無効と判定された。副作用は, アザチオプリン投与2か月後に全身性浮腫を発症した1例と20か月後に歩行障害が出現した1例の合計2例に認められた。

### D. 考察

免疫抑制剤治療は, ステロイド治療に無効またはステロイドの中止・減量によりAIPまたはその併存疾患が再燃する症例や糖尿病の悪化が危惧された症例などに有効であった。しかし副作用がみられた症例もあり, 今後, 本邦においてAIPに対する免疫抑制剤や生物学的製剤の有効性に関する臨床研究を行う場合, その対象とすべき症例はステロイド治療が無効および再燃例とするのが妥当であると考えられた。以上をふまえ, ステロイド治療無効例と再燃例を対象としたAIPに対するアザチオプリンの有効性について調査する前向き臨床研究の案を作成した。

7. 自己免疫性膵炎の最適治療に関する世界への提言

### B. 方法

研究協力の承諾の得られた10ヶ国23施設に, 調査票を送付し集積された症例の解析を行った。

### C. 結果

ICDC1によって診断された1,064例のAIPが集計された。このうち, type 1 AIPが978例, type 2 AIPが86例であった。type 2 AIPの比率は, アジアでは3.7%とヨーロッパの12.9%, 北アメリカの13.7%より低率であった。初回の治療法として, ステロイド治療がtype 1 AIPで74%, type 2 AIPで62%に行われ, ス

ステロイド治療による寛解率は type 1 AIP で 99.6%, type 2 AIP で 92.3% と共に高率であった。ステロイド治療後の再燃は type 1 AIP で 35.8%, type 2 AIP で 9% であった。

#### D. 考察

ICDC を用いた初めての国際調査である。疾患概念の国際的普及により、1,000例以上の集計が得られた。本調査では、type 2 AIP の比率は低く、特にアジアでは少なかった。従来の報告と同様に、type 1 AIP は高齢の男性に多かったが、type 2 AIP は若年で性差を認めなかった。AIP に対するステロイド治療の有用性は認識されたが、再燃、維持療法、長期予後等に関しては、さらなる検討が必要である。

#### 8. 1型および2型自己免疫性膵炎の組織学的診断基準の確立—炎症性腸疾患症例の組織像からみた2型自己免疫性膵炎の組織学的診断基準についての考察—

##### B. 方法

炎症性腸疾患に合併する AIP の実態調査で組織標本を集積しえた 27 症例(切除材料 2 例, 生検材料 25 例)の小葉内病変を明らかにし、他の膵疾患との比較検討を行った。

##### C. 結果

27 症例は、国際コンセンサス診断基準における type 2 AIP のレベル 1 (2 例), レベル 2 (9 例), 非特異的急性膵炎 (9 例), 非特異的膵炎 (3 例), その他 (4 例) と診断された。レベル 1 あるいはレベル 2 とされた 11 例では好中球浸潤を伴う膵管上皮化生が認められ、これが 2 型 AIP の小葉内病変を代表する所見と考えられた。好中球浸潤を伴う膵管上皮化生は、1 型 AIP : 11/31 例 (35%), AIP を除く腫瘍形成性膵炎 : 2/10 例 (20%; ごく focal), 膵管癌 : 27/47 例 (57%) においても認められ、小葉内病変だけからみると 1 型 AIP や膵管癌との鑑別が問題になることが明らかとなった。

#### D. 考察

Type 2 AIP を代表する小葉内病変は好中球

浸潤を伴う膵管上皮化生であるが、この所見の特異性は低いと考えられる。また、膵管上皮化生は癌との鑑別が難しいこともあり、癌の過剰診断にも留意する必要がある。

#### 9. LPSP と IDCP の免疫学的相違に関する研究

##### B. 方法

1997 年から 2007 年までに関西医科大学にて手術された腫瘍形成性膵炎 21 例についてその組織学的検討をするとともに、好中球遊走因子である IL-8, CXCL6 とその受容体 CXCR-1/CXCR-2 について免疫組織化学を用いて解析した。評価は染色されないものを 0 点, 弱陽性 1 点, 中等度 2 点, 強陽性 3 点とスコア化によって行った。IDCP の症例を増やすべく多施設共同研究として各施設の倫理委員会の承認を得た。

##### C. 結果

組織学的には、IDCP 4 例, LPSP 10 例, アルコール性膵炎 10 例であった。免疫組織化学的には、IDCP の膵管上皮における IL-8, CXCL6, CXCR-1, CXCR-2 の発現は、それぞれ  $0.50 \pm 0.58$ ,  $1.50 \pm 1.29$ ,  $1.50 \pm 1.29$ ,  $2.00 \pm 1.41$  (点) であった。LPSP における IL-8, CXCR-1, CXCR-2 の発現はそれぞれ  $1.10 \pm 1.20$ ,  $0.40 \pm 0.84$ ,  $2.50 \pm 0.84$ ,  $1.70 \pm 1.33$  (点) で、アルコール性膵炎における IL-8, CXCR-1, CXCR-2 の発現はそれぞれ  $0.30 \pm 0.67$ ,  $0.30 \pm 0.67$ ,  $0.60 \pm 0.51$ ,  $1.10 \pm 1.19$  (点) であった。IDCP は LPSP に比べ CXCL6 の発現が高い傾向が認められた。

#### D. 考察

少数例の検討ながら、いくつかの項目で LPSP と IDCP で免疫学的相違を示唆する病理学的検討の結果が得られた。CXCL6 が LPSP と IDCP の病態の違いに関与している可能性が示唆された。

(倫理面への配慮)

東北大学医学部倫理委員会で承認が得られて