

院を2次調査の対象として、2次調査票を郵送した。1次調査による受療患者数の推定には厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル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。

(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1次調査が行われた。2次調査にあたっては、患者の個人情報に留意し、患者個人名、生年月日、施設IDなど患者個人を特定できる可能性のある情報は調査票に記載しない。対象施設にて任意に調査票ごとに重複しないように(施設IDとは異なる)番号をつけてもらい、その対応表は対象施設で保管してもらうようにした。実施は「疫学調査に関する倫理指針」(平成14年6月17日文科科学省・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. 1次調査

2012年6月12日に調査対象4,175科へ1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2009¹⁾により行い、確定例、準確定例および早期例を調査の対象とした。1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。1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。2011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。

2. 2次調査

1次調査で患者ありと返信のあった708診療科に対し2013年2月28日に2次調査票を発送した。2013年6月28日を1次締め切り、その

後2回再依頼を行い、9月30日を最終締め切りとした。計308診療科より返信を得ることができ、回答率は43.5%であった。2次調査により2,032名分の調査票が集められたが、データの不備や重複等により、そのうち79名(3.9%)分を除外した。最終的に1,953名分のデータを解析した。

報告された慢性膵炎患者の診断は、確定例1,600人(81.9%)、準確定例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。確定例・準確定例・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。早期慢性膵炎6人の男女比は2:1、年齢の中央値は56.5歳であった。

確定例・準確定例・早期例における主治医が推定した慢性膵炎の成因を集計した。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%

表1 慢性膵炎確定・準確定例・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)

表2 慢性膵炎確診・準確診・早期例の喫煙率(%)

喫煙の状態	全体 (n=1,325)	男性 (n=1,042)	女性 (n=250)	アルコール性 (n=902)	特発性 (n=274)
非喫煙	28.2	19.5	65.2	15.0	60.2
喫煙の既往	29.3	33.5	12.4	33.0	18.6
現在喫煙	42.6	47.0	22.4	52.0	21.2

であった(表1)。早期慢性膵炎症例の成因はアルコール性3例(50%)、特発性1例(16.7%)、急性膵炎1例(16.7%)、その他1例(16.7%)であった。慢性膵炎の発症年齢であるが、慢性膵炎全体では発症年齢の中央値は53歳。男性は53歳、女性は56.5歳であった。アルコール性と特発性に分けて男女比、年齢、発症年齢を比較した。アルコール性では、男女比は11.8:1、年齢の中央値は61歳(男性62歳、女性51歳)。アルコール性慢性膵炎患者の発症年齢の中央値は51歳(男性52歳、女性43歳)であった。一方、特発性では、男女比は1.2:1、年齢の中央値は69歳(男性68歳、女性71歳)。特発性慢性膵炎患者の発症年齢の中央値は61歳(男性57歳、女性64歳)であった。

喫煙率は、慢性膵炎全体では現在喫煙している患者が42.6%、男性では47.0%、女性では22.4%。喫煙をしていたが現在は止めた患者が全体では29.3%、男性では33.5%、女性では12.4%。全く喫煙したことがない患者が全体では28.2%、男性では19.5%、女性では65.2%であった。成因別ではアルコール性で現在喫煙している患者が52.0%と過半数を占めたのに対し、特発性では非喫煙者が60.2%と逆に過半数となった。喫煙率はアルコール性慢性膵炎患者で顕著に高いことが明らかであった(表2)。

D. 考察

慢性膵炎の全国調査は、旧厚生省及び厚生労働省特定疾患対策研究事業の研究班によりこれまで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

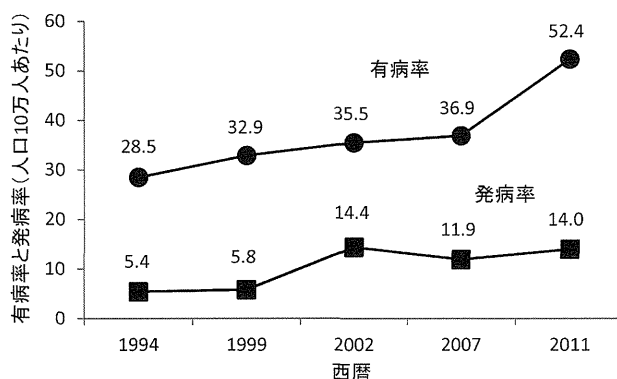


図1 慢性膵炎有病率と発病率の推移

の結果²⁾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、今回は2011年1年間の推定受療患者数は66,980人(95%信頼区間59,743~74,222人)であり、前回より42%増となり大きく増加した。発病率は人口10万人について14.0人と高い水準であったがほぼ横ばいである(図1)。したがって、これまで慢性膵炎患者は緩やかに増加傾向であったのが、最近5年間で急速に増加に転じてきているということが明らかとなった。この5年間に2009年に慢性膵炎臨床診断基準は早期慢性膵炎の診断基準が加わるなど大改訂された。したがって診断基準の改定に伴って慢性膵炎と診断される患者数が増加した可能性を考慮する必要がある。しかし、この基準の改訂により新たに慢性膵炎と診断された症例数は実際には極めて少ない。新たに診断された早期慢性膵炎患者は全体のわずか0.3%を占めるだけであった。その他の臨床疑診から確診、準確診に診断が変化した症例は、画像所見等から明らかに病状が進行して慢性膵炎と診断された症例であった。診断基準が改訂されたことで、自己免疫性膵炎患者や閉塞性膵炎患者が除外されるなど、より

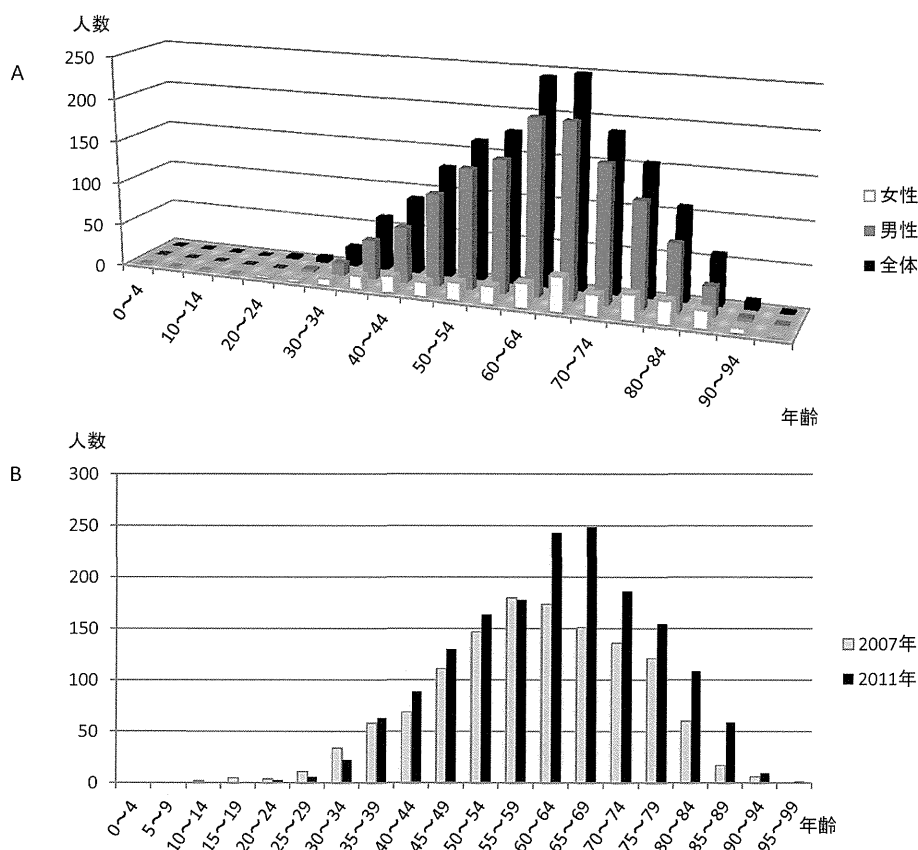


図2 慢性膵炎確診例・準確診例・早期例を合わせた慢性膵炎患者の年齢(A)の分布と、前回調査の年齢分布の比較(B)

厳密な診断基準となっており、診断基準の改訂による患者数の変化が慢性膵炎患者の急増と関係したとは考えづらい。

今回(2011年)の2次調査で集められた慢性膵炎患者(確診・準確診・早期)と前回(2007年)の2次調査で集められた慢性膵炎患者(確診・準確診)の臨床背景を比較した。まず、男女比であるが、今回が4.6:1であったのに対し、前回は4.3:1でありほぼ同じであった。しかし、年齢(中央値)については今回の慢性膵炎患者全体では63歳(男性63歳、女性65歳)であったのに対し、前回の慢性膵炎患者全体の年齢の中央値は60歳(男性60歳、女性63歳)であり、前回と比較して男女とも高齢化した。図2Aに今回の調査による慢性膵炎患者の年齢分布を示す。男女とも60歳代をピークとしているが、特に女性は70歳代から80歳代の患者の比率も高い。図2Bに2007年の確診・準確診例の年齢分布(灰色)と2011年の確診・準確診・早期例の年齢分布(黒)を示す。明らかに、2011年の年齢分布のピークが2007年のピークに比べ約5年分後ろにずれると共に、高齢患

者数が増加している。この結果より、高齢患者の増加が慢性膵炎患者数増加の大きな要因になっていると考えられる。発症年齢(中央値)は今回の調査では慢性膵炎全体で53歳(男性53歳、女性56.5歳)である。一方、前回調査では全体で54歳(男性54歳、女性55歳)であり、発症年齢は前回と今回の調査でほとんど変わらなかった。したがって高齢者が増加した背景には、発症年齢が高齢になった訳でなく、発症後の罹患年数が長期間に及ぶ患者が増加したと考えられる。つまり前回の患者がおおむねそのまま生存しており、それに加えて新規発症患者が加算されたと推定される年齢分布である(図2B)。

前回調査によると、慢性膵炎の成因はアルコール性64.8%、特発性18.2%であった。今回の調査では、アルコール性が全体で67.5%と増加、特発性も20.0%であり、前回に比べそれぞれ2-3%程度増加した。前回調査の結果では自己免疫性膵炎が成因の第3位であり、7.6%を占めていたが慢性膵炎臨床診断基準の改訂により、自己免疫性膵炎は可逆的な病態であり慢性膵炎とは異なる疾患として慢性膵炎から除外さ

れた。このため今回の調査では成因として自己免疫性膵炎は0.7%にまで低下した。自己免疫性膵炎の減少分がアルコール性と特発性の比率を相対的に上昇させた可能性がある。図3にアルコール性、特発性、胆石性の比率の変遷を示すが、2002年以降アルコール性と特発性の比率はほぼ一定していることが分かる。その一方で、以前は慢性膵炎の3大成因の1つと考えられてきた胆石性は、現在では慢性膵炎の成因としてほとんどないことが明確となった(図3)。

最後にアルコール性慢性膵炎患者の年齢分布

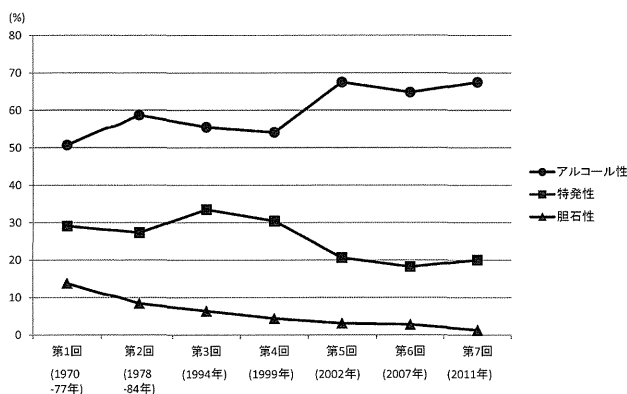


図3 慢性膵炎の成因別頻度の推移

(図3AB)と特発性慢性膵炎患者の年齢分布(図4AB)を示す。図3、図4ともBは前回調査による年齢分布との比較を示しているが、アルコール性慢性膵炎、特発性慢性膵炎ともに高齢患者が明らかに多くなっている。アルコール性においては発症年齢の中央値は前回調査では51歳、今回調査も51歳であり変化していない。しかし、報告された患者の年齢の中央値は前回は58歳であったのに対し、今回は61歳と高齢化した。アルコール性においては、長期罹患患者が増加したことで高齢患者が増加したと考えられる。特発性であるが、発症年齢の中央値は前回は58歳であるのに対し、今回は61歳と高齢となっている。報告された特発性慢性膵炎患者の年齢の中央値は、前回は65歳であったのに対し69歳と高齢になった。したがって、特発性慢性膵炎患者についてはアルコール性慢性膵炎患者と異なり、高齢発症の患者が増加したことが高齢患者増加の1つの要因と考えられた。

E. 結論

2011年1年間の慢性膵炎受療患者数は推定

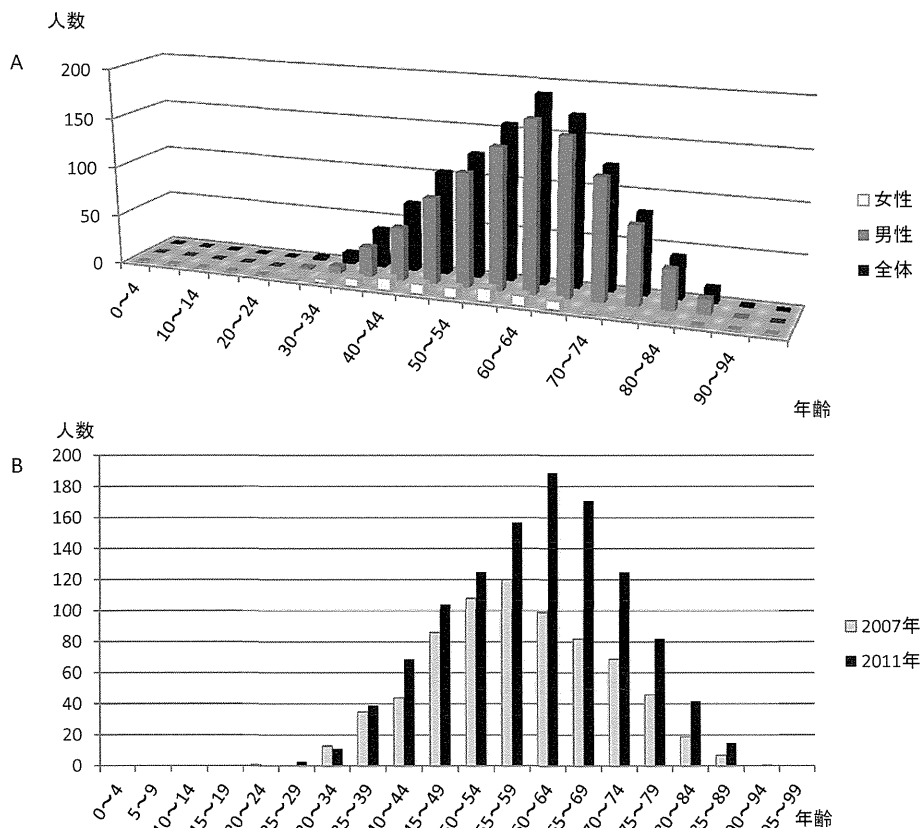


図4 慢性膵炎確診例・準確診例・早期例を合わせたアルコール性慢性膵炎患者の年齢分布(A)と、前回調査の年齢分布の比較(B)

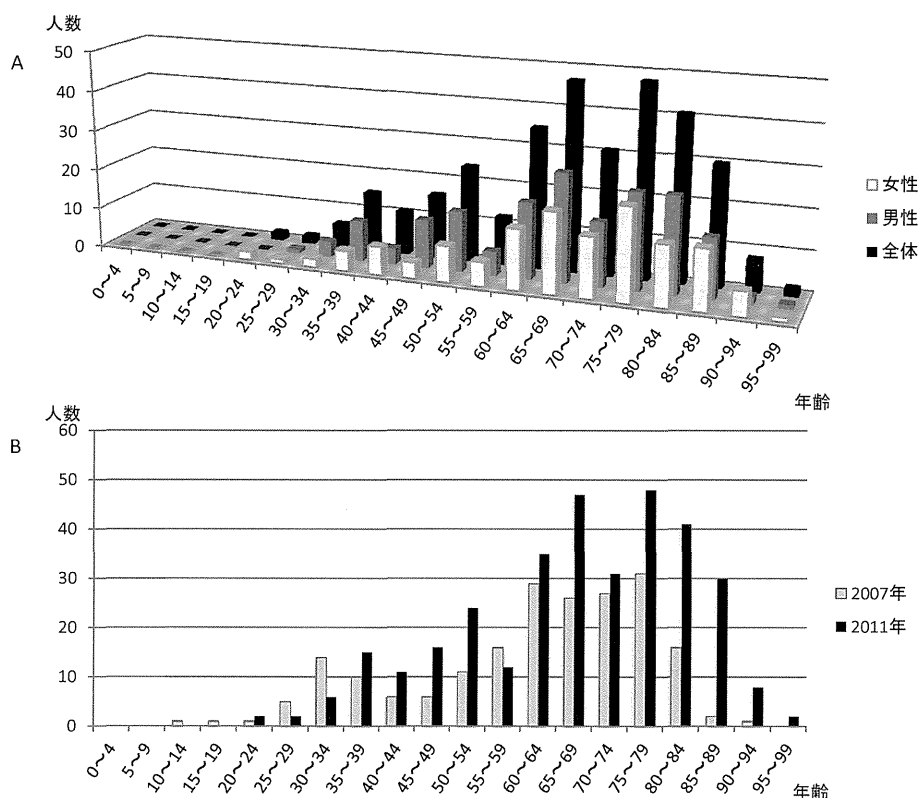


図5 慢性膵炎確診例・準確診例・早期例を合わせた特発性慢性膵炎患者の年齢分布(A)と、前回調査の年齢分布の比較(B)

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。成因はアルコール性が67.5%, 特発性が20.0%, その他12.5%であり, 前回調査と大きな変化はなかった。慢性膵炎の有病率は上昇し, 慢性膵炎患者は増加していると推定されるが, この主因として罹病期間の長い高齢の慢性膵炎患者が成因を問わずこの4年間で増加していることが明らかとなった。

F. 参考文献

1. 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.
2. 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.

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.
4. 下瀬川徹, 廣田衛久, 正宗 淳, 菊田和宏, 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25年度総括・分担研究報告書 2014; 167-172.

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， 中野絵里子（東北大学病院消化器内科）

五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科(大森)）， 乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科学）

川 茂幸（信州大学総合健康安全センター）， 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）， 能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）

平野賢二（東京大学消化器内科）， 増田充弘（神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野）

宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）

【研究要旨】

本研究は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7個に加え，全エクソーム解析により膵炎関連候補遺伝子8個，他の膵消化酵素32個や酵素阻害蛋白11個，その他の候補11個とした．次世代シーケンサーを用いて，52例の膵炎患者を対象に網羅的解析を行い，既知の膵炎関連遺伝子について評価することができた．また未知の膵炎関連遺伝子としての候補を絞り込むことが可能であった．

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(*PRSS1*)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(*SPINK1*)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(*PRSS2*)の p.G191R 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(*CTRC*)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 変異と IVS3+2T>C 変異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，既知の遺伝子異常を認めない慢性膵炎症例も多く，膵炎関連遺伝子の全体像は未だ解明されていない．

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，ナノレベルでの超状並列化により，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．近年，次世代シーケンサーによる遺伝子解析により，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．

本研究の目的は膵炎関連候補遺伝子を網羅的に解析し，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対象患者は膵炎患者52例で，男性32例と女性14例であった．受診時の平均年齢は38.0±22.3歳．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。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*)
- カルシウム感知受容体(*CASR*)
- カルボキシペプチダーゼ A1(*CPA1*)

全エクソーム解析による候補遺伝子

- 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

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	
	膵に高発現する蛋白	2個	膵消化酵素	32個
PRSS1	膵に高発現する蛋白	2個	膵消化酵素	32個
PRSS2	細胞内 Ca 関連蛋白	2個	酵素阻害蛋白	11個
SPINK1	ユビキチン-プロテアソーム	2個	その他	11個
CTRC	ER 関連蛋白	2個		
CFTR				
CASR				
CPA1				

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。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)。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

Miseq を用いた遺伝子解析の結果、対象遺伝子のエクソン領域には725個の遺伝子異常や多型を同定した。そのうち同義変異を除いた393個の遺伝子異常や多型を抽出した。疾患の発症に影響度の高い異常は低頻度アレルのものが多くことから、1000 Genomes Project でアレル頻度が0.25未満のもの203個を選択的に抽出した。さらに read 数不足や読み間違いを除外した結果、候補として133個の遺伝子を抽出した。

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(表2)。健常な日本人の遺伝子情報として、参考データであるが、Human Genetic Variation Browser (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) (以下 HGVB) のデータでは、同遺伝子異常は840人中14人(1.7%)で

表2 既知の膵炎関連遺伝子の解析結果

遺伝子名	Exonic Function	AChange	dbSNP135	遺伝子異常保有者
PRSS1	nonsynonymous SNV	NM_002769: c. G623C: p. G208A	rs 189270875	52人中3人(5.8%)
CFTR	nonsynonymous SNV	NM_000492: c. G3468T: p. L1156F	rs 139729994	52人中7人(13.5%)
CFTR	nonsynonymous SNV	NM_000492: c. C4357T: p. R1453W	rs 4148725	52人中4人(7.7%)
CFTR	nonsynonymous SNV	NM_000492: c. G4056C: p. Q1352H	rs 113857788	52人中5人(9.6%)

表3 候補ⅢのSNV

病 因	患者数	遺伝子異常保有者 (hm)	頻度	P 値 (参考値)
全慢性膵炎	n=191	9(1)	4.7%	0.046
アルコール性	n=91	2(0)	2.8%	>0.99
遺伝・家族性	n=26	4(1)	15.4%	0.003
特発性	n=74	3(0)	4.1%	0.23
健常対照者*	n=1113	24(0)	2.2%	—

hm: homozygous

* Human Genetic Variation Browser の本邦健常者のデータ

表4 候補ⅤのSNV

病 因	患者数	遺伝子異常保有者 (hm)	頻度	P 値 (参考値)
全慢性膵炎	n=188	45(2)	23.9%	0.043
アルコール性	n=94	19(0)	20.2%	0.57
遺伝・家族性	n=25	6(0)	24.0%	0.43
特発性	n=69	20(2)	29.0%	0.02
健常対照者*	n=1169	206(7)	17.6%	—

hm: homozygous

* Human Genetic Variation Browser の本邦健常者のデータ

あった。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%)であり、参考データであるが HGVB ではそれぞれ1144人中42人(3.7%)と1153人中58人(5.0%)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。そこで、HGVB のデータと比較し、P 値が1.0程度以下である遺伝子異常5つを候補として抽出した。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(表3)。一方、参考データであるが、HGVB によると本邦の健常者では1113人中24人(2.2%)の頻度であった。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。一方、HGVB では、健常者1169人中206人(17.6%)の頻度であった(表4)。

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、本邦の慢性膵炎患者において膵炎関連遺伝子異常を網羅的に解析した。

次世代シーケンサーは従来型のキャピラリーシーケ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に次世代シーケ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、シーケンス時間の短縮と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。本学の遺伝病学分野にも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。実際に MiSeq により52例の膵炎症例を解析した結果、多数の候補遺伝子を同時に解析可能であった。また、HGVB のデータと比較し遺伝子異常5つを未知の膵炎関連遺伝子の候補として絞り込むことが可能であった。

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となるデータがつけられた。

F. 参考文献

- 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.
- 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.
- 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*; 2013; 62: 653-654.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2013; 45: 1216-1220.

2. 学会発表

1. 桑 潔, 正宗 淳, 下瀬川徹. 次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析による膵炎関連遺伝子の検討. 第99回日本消化器病学会総会. 鹿児島. 2013年3月21-23日
2. Kume K, Masamune A, Shimosegawa T. Whole exome sequencing might become the new strategy to identify unknown mutations for pancreatitis. Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. 2013.5.18-22.

○ポスター

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

本研究は東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野ならびに細胞増殖制御分野との共同研究として行った。本研究を遂行するにあたり遺伝病学分野の松原洋一教授, 青木洋子准教授, 新堀哲也助教, ならびに細胞増殖制御分野の中山啓子教授, 舟山亮助教, 西田有一郎助教, 長嶋剛史助教にご協力頂きましたことをこの場を借りて深謝致します。

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（東北大学病院消化器内科）

【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ならびに遺伝子解析用検体の送付を依頼した。あわせて東北大学にて遺伝子解析の依頼を受けた該当症例について，依頼元に症例調査票の記入をお願いした。平成26年1月までに102例が登録された。76例について遺伝的解析が行われ，25例にSPINK 遺伝子異常を認めた。これらの結果をもとに，平成26年4月をめどに国際比較を完了する予定である。

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慢性膵炎が多い。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52.4人，インドでは125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 Jøergensen)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でないもの，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。

あわせて登録症例数を増加させるために，東北大学あてに遺伝子解析を依頼された該当症例について，依頼元に症例調査票の記入をお願いした。

(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ののちに行った。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(図1)。

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(図2)。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)に、以下PRSS1遺伝子異常を10例に、CTRC遺伝子異常を1例に認めた。このうちPRSS1遺伝子 p.G208A変異は、新規膵炎関連遺伝子異常として私どもが報告したものである。また平成25年に新規膵炎関連遺伝子異常として報告¹⁾したCPA1遺伝子異常を1例に認めた。なおCFTR遺伝子異常については、F508del変異を認めなかったが、その他の変異を2例に認めた。

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($P=0.001$)。一方、PRSS1遺伝子異常ありの症例とSPINK1遺伝子異常陽性症例の平均発症年齢は、それぞれ10.6歳、12.5歳であり統計

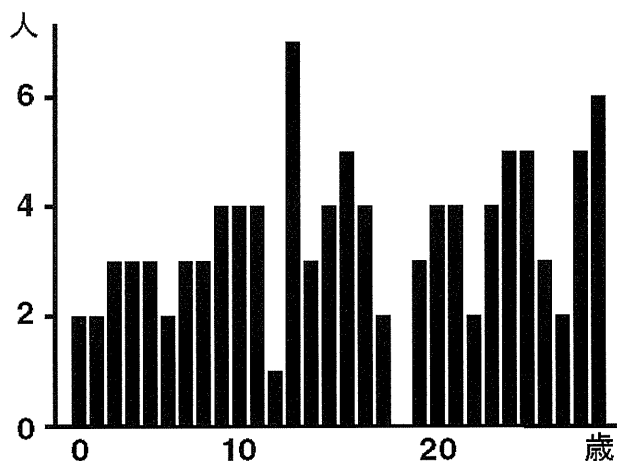
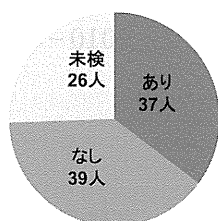


図1 登録症例の発症年齢分布

膵炎関連遺伝子異常



- SPINK1遺伝子異常 23例
 - N34S 13例 (hm 3例)
 - IVS3+2T>C 4例 (hm 3例)
 - N34S/IVS3+2T>C 5例
 - P45S 1例
- PRSS1遺伝子異常 10例
 - R122H 1例
 - R122H/SPINK1 IVS 2例
 - R122H/SPINK1 N34S 1例
 - N29I 3例
 - G208A 3例
- CTRC遺伝子異常 1例
 - R29Q/PRSS1 G208A 1例
- CFTR遺伝子異常 2例 (F508delはなし)
 - R1066C 1例
 - Deletion exons 1b, 17a, 17b 1例
- CPA1遺伝子異常 1例
 - p.T368_Y369ins20 1例

図2 遺伝的背景

学的有意差は認めなかった。

登録された102例中、内視鏡治療が45例に、ESWLが22例、外科手術が23例に行われていた。一方、処方内容が詳細に記載されていた82例中、経口蛋白分解酵素阻害薬は52例に、消化酵素薬が32例に投与されていた。

これらの結果をもとに、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、国際比較を完了させる予定である。

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IVS3+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^{2~6)}。本検討においてもSPINK1遺伝子のc.194+2T>C変異が、遺伝子解析の行われた76例中9例(11.8%) (p.N34S変異との compound heterozygotes 症例を含む)に認められており、わが国の特徴と考えられた。一方、p.N34S変異が76例中18例(23.7%) (IVS3+2T>C変異との compound heterozygotes 症例を含む)と、これまでの報告より若干高率に認められた。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。

登録された症例では、44%の症例に内視鏡治療が、ESWLや外科治療も約2割の症例においてと、比較的積極的な治療が行われていた。一方、経口蛋白分解酵素阻害薬の投与が約2/3の症例に投与されており、わが国における慢性膵炎治療の特徴と思われた。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。

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・解析した。

F. 参考文献

1. Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1216-20.
2. Masamune A. Genetics of pancreatitis —The 2014 update—. *Tohoku J. Exp. Med.* 2014, 2014; 232: 69-77.
3. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2000; 25: 213-6.
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: 1020-5.
5. Sun C, Liao Z, Jiang L, Yang F, Xue G, Zhou Q, et al. The contribution of the SPINK1 c.194+2T>C mutation to the clinical course of idiopathic chronic pancreatitis in Chinese patients. *Dig. Liver Dis.* 2013; 45: 38-42.
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: 180-3.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1216-1220.

- 2) Masamune A. Genetics of pancreatitis —The 2014 update—. *Tohoku J. Exp. Med.* 2014, 2014; 232: 69-77.

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。

添付資料 1

若年性慢性膵炎の臨床像と遺伝子型に関する国際比較 症例調査票

施設名 _____ 記載者氏名 _____ 記載年月日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
症例仮番号 _____ (※他者が症例を特定できないように連結可能匿名化の上、作成して下さい)

A. 症例の選択基準

- 1.慢性膵炎である(急性膵炎でない) ○はい ○いいえ
- 2.成因は特発性である(他に成因は明らかでない) ○はい ○いいえ
- 3.発症が30才未満である ○はい ○いいえ
- 4.アルコールの摂取は1日40g未満である ○はい ○いいえ

1~4が全て「はい」の場合、以下にご記入下さい。

B. 患者背景

性別 ○男性 ○女性 | 膵炎家族歴 ○なし ○あり
誕生年月 西暦 _____ 年 _____ 月 | (ありの場合、続柄などを以下に記載)
発症年齢 _____ 才 (西暦 _____ 年 _____ 月) |
診断時年齢 _____ 才 (西暦 _____ 年 _____ 月) |
最終経過観察時 _____ 才 (西暦 _____ 年 _____ 月) |

喫煙習慣 ○なし ○あり (開始 _____ 才、最終喫煙 _____ 才、一日 _____ 本)

飲酒習慣 ○なし ○あり (開始 _____ 才、最終飲酒 _____ 才、一日エタノール換算 _____ g)

菜食主義者である ○はい ○いいえ 発症前摂取カロリー _____ kcal/日

発症前 身長 _____ cm 体重 _____ kg (西暦 _____ 年 _____ 月)

経過観察開始時 身長 _____ cm 体重 _____ kg (西暦 _____ 年 _____ 月)

最終経過観察時 身長 _____ cm 体重 _____ kg (西暦 _____ 年 _____ 月)

PRSS1 遺伝子変異 ○未検 ○なし ○あり (詳細 _____)

CFTR 遺伝子変異 ○未検 ○なし ○あり (詳細 _____)

SPINK1 遺伝子変異 ○未検 ○なし ○あり (詳細 _____)

C. 臨床経過

診断時の腹痛について

<腹痛の頻度> (以下より一つ選ぶ)

- 過去 1 年間、腹痛無し
- 過去 3-12 ヶ月に一度、腹痛あり
- 3 ヶ月に一度、腹痛あり
- 1 ヶ月に一度、腹痛あり
- 週に一度、腹痛あり
- 持続性腹痛、または週に二度腹痛あり

<腹痛の程度> (以下より一つ選ぶ)

- 処置不要
- 鎮痛剤内服
- 鎮痛剤注射
- 入院が必要

最終経過観察時点の腹痛について

<腹痛の頻度> (以下より一つ選ぶ)

- 過去 1 年間、腹痛無し
- 過去 3-12 ヶ月に一度、腹痛あり
- 3 ヶ月に一度、腹痛あり
- 1 ヶ月に一度、腹痛あり
- 週に一度、腹痛あり
- 持続性腹痛、または週に二度腹痛あり

<腹痛の程度> (以下より一つ選ぶ)

- 処置不要
- 鎮痛剤内服
- 鎮痛剤注射
- 入院が必要

<合併症>

- | | | |
|----------|---|----------------------|
| 糖尿病 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (診断年月 西暦_____年____月) |
| 膵外分泌機能不全 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (診断年月 西暦_____年____月) |
| 仮性のう胞 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (診断年月 西暦_____年____月) |
| 胆管狭窄 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (診断年月 西暦_____年____月) |
| 門脈、脾静脈血栓 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (診断年月 西暦_____年____月) |
| 膵癌 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (診断年月 西暦_____年____月) |
| 死亡 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり | (死亡年月 西暦_____年____月) |

D. 検査所見

<腹部超音波> 未施行 施行済

初回 西暦____年__月

所見 複数選択可 膵石エコー 膵管の不整拡張 辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形

最終 西暦____年__月

所見 複数選択可 膵石エコー 膵管の不整拡張 辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形

<超音波内視鏡> 未施行 施行済

初回 西暦____年__月

所見 複数選択可 膵石エコー 膵管の不整拡張 辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形

蜂巣状分葉エコー 不連続な分葉エコー 点状高エコー 索状高エコー

最終 西暦____年__月

所見 複数選択可 膵石エコー 膵管の不整拡張 辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形

蜂巣状分葉エコー 不連続な分葉エコー 点状高エコー 索状高エコー

<CT> 未施行 施行済

初回 西暦____年__月

所見 複数選択可 膵管内の結石 膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化

主膵管の不規則なび漫性の拡張 膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形

最終 西暦____年__月

所見 複数選択可 膵管内の結石 膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化

主膵管の不規則なび漫性の拡張 膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形

<MRCP> 未施行 施行済

初回 西暦____年__月

所見 複数選択可 主膵管の不整な拡張 膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不規則な拡張

最終 西暦____年__月

所見 複数選択可 主膵管の不整な拡張 膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不規則な拡張

<ERCP> 未施行 施行済

初回 西暦_____年____月

所見 複数選択可

膵全体に見られる主膵管の不整な拡張

不均等に分布する不均一かつ不規則な分枝膵管の拡張

主膵管が閉塞または狭窄している時には、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張

膵全体に分布するび漫性の分枝膵管の不規則な拡張

蛋白栓

3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる

最終 西暦_____年____月

所見 複数選択可

膵全体に見られる主膵管の不整な拡張

不均等に分布する不均一かつ不規則な分枝膵管の拡張

主膵管が閉塞または狭窄している時には、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張

膵全体に分布するび漫性の分枝膵管の不規則な拡張

蛋白栓

3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる

<PFD 試験> 未施行 施行済

初回 西暦_____年____月 _____%

最終 西暦_____年____月 _____%

<血液生化学検査>

診断時 西暦_____年____月

WBC (μl)		Amylase(U/l)		GOT(U/l)	
RBC(10 ⁶ /μl)		Lipase(U/l)		GPT(U/l)	
Hb(g/dl)		Elastase-1(ng/dl)		LDH(U/l)	
Hct(%)		TP(g/dl)		γ-GTP(U/l)	
Plt(10 ³ /μl)		Albumin(g/dl)		ALP(U/l)	
FBS(mg/dl)		T-Chol(mg/dl)		T-Bil(mg/dl)	
HbA1c(JDS)%		TG(mg/dl)		CRP(mg/dl)	
Ca(mg/dl)				Urine-amylase(U/l)	

最終 西暦____年____月

WBC (μl)		Amylase(U/l)		GOT(U/l)	
RBC(10 ⁶ /μl)		Lipase(U/l)		GPT(U/l)	
Hb(g/dl)		Elastase-1(ng/dl)		LDH(U/l)	
Hct(%)		TP(g/dl)		γ-GTP(U/l)	
Plt(10 ³ /μl)		Albumin(g/dl)		ALP(U/l)	
FBS(mg/dl)		T-Cho(mg/dl)		T-Bil(mg/dl)	
HbA1c(JDS)%		TG(mg/dl)		CRP(mg/dl)	
Ca(mg/dl)				Urine-amylase(U/l)	

E. 治療

<経過観察開始時の治療>

鎮痛剤 ○使用 ○不使用 カロリー制限 ○施行 ○未施行
 消化酵素剤 ○使用 ○不使用 経口糖尿病薬 ○使用 ○不使用
 メシル酸カモスタット ○使用 ○不使用 インスリン ○使用 ○不使用

<最終経過観察時点での治療>

鎮痛剤 ○使用 ○不使用 カロリー制限 ○施行 ○未施行
 消化酵素剤 ○使用 ○不使用 経口糖尿病薬 ○使用 ○不使用
 メシル酸カモスタット ○使用 ○不使用 インスリン ○使用 ○不使用

内視鏡的治療 ○未施行 ○施行 (西暦____年____月 術式____)

外科的治療 ○未施行 ○施行 (西暦____年____月 術式____)

ご協力ありがとうございました。

早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

研究報告者 伊藤鉄英 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 准教授

共同研究者

片岡慶正（大津市民病院，京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学），入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学講座）
宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科），岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科））
吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門），乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科学）
木原康之（特定医療法人北九州病院北九州総合病院内科・消化器内科），増田充弘（神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野）
稲富 理（滋賀医科大学大学院感染応答・免疫調節部門（消化器免疫）），森岡千恵（奈良県立五條病院）
神澤輝実（東京都立駒込病院消化器内科），阪上順一（京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学）
五十嵐久人（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学）
下瀬川徹，廣田衛久（東北大学病院消化器内科）

【研究要旨】

早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診症例の病態および治療の有無による転帰を検討する目的にて，前向き予後調査を実施した．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．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策定される．

A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆的に進行すると考えられているが，動物モデルでは早期治療で可逆性に改善することが報告されている¹⁾．慢性膵炎臨床診断基準2009²⁾では，新たな試みとして早期慢性膵炎の疾患概念が取り入れられた．しかし，現時点では早期慢性膵炎の実態を把握するのは困難と考えられる³⁾．従って，早期慢性膵炎患者を前向きに追跡することによって早期慢性膵炎の病態を明らかにすることを本研究の目的とした．

B. 研究方法

「慢性膵炎臨床診断基準2009」²⁾にて，早期慢性膵炎（慢性膵炎疑診例，早期慢性膵炎疑診例も含む）と診断された症例において，臨床徴候および画像所見について半年おきに2年間前向き予後調査を行い，調査票に記入する．調査施設は，本研究班の班員および研究協力者の施

設とした．調査表の内容は主に患者さんの背景，生活歴，症状，血液・尿検査データ，画像所見，治療内容および診断の推移・転帰である．調査対象者の年齢，性別，身長体重の推移，成因，糖尿病の有無，飲酒歴，喫煙歴，上腹部痛・背部痛の有無，便秘，血中・尿中の膵酵素，膵外分泌機能試験であるBT-PABA試験（PFD），HbA1c，これらの推移を記載する．ただし，BT-PABA試験は本調査では1年毎の施行とする．通常画像検査では，腹部超音波検査（US），CT検査またはMRI検査，超音波内視鏡（EUS）または膵管造影（ERP）の推移を記載する．US検査は侵襲がなく通常の慢性膵炎の診療では半年おきに行われている．また，CTおよびMR検査は通常の慢性膵炎の診療では1年おきに行われているので，本調査でも1年毎の施行とした．EUS検査は1年毎の施行，ERP検査は侵襲のある検査であるため，可能であれば施行すれば良いとした．さら

に、治療内容の経過の調査および診断の推移・転帰を記載する。症例の登録可能期間は各施設における倫理委員会での承認日より平成22年12月末とした。また、予定登録者数は100名とした。

早期慢性膵炎の疫学調査の解析は、厚生省特定疾患の疫学調査班による全国疫学調査マニュアル⁴⁾を用いて行う。

(倫理面への配慮)

本研究は主任研究者の所属する東北大学大学倫理委員会ですでに承認を受けている(承認番号：第2008-176号)。実施は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文科科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行)に従い施行した。

C. 研究結果

1. 早期慢性膵炎症例

早期慢性膵炎とは慢性膵炎臨床診断基準2009²⁾の確診および準確診にはあてはまらないが、③反復する上腹部痛発作、④血中/尿中膵酵素値の異常、⑤膵外分泌機能障害、⑥1日80g以上の持続する飲酒歴、のいずれか2項目以上を有し、かつ早期慢性膵炎の画像所見を有する症例である。また、③または④の1項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり、注意深い経過観察が必要である。

2. 慢性膵炎疑診症例

慢性膵炎疑診例とは慢性膵炎臨床診断2009²⁾の確診および準確診にはあてはまらないが、③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましいとされている。

3. 登録状況

平成22年12月31日で登録を終了した。予定登録数を100例としたが、全国で合計113症例が登録された(表1)。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

表1 登録症例数

施設名	登録数
福島県立医科大2内科	34
九州大学病態制御内科	37
東北大学消化器内科	7
関西医科大消化器内科	5
昭和大学医学部消化器内科	5
札幌厚生病院第2消化器内科	7
藤田保健衛生大学病院消化器内科	2
産業医科大第3内科	1
神戸大学消化器内科	3
滋賀医科大消化器内科	2
京都府立医科大消化器内科	2
奈良県立医科大第3内科	6
都立駒込病院	2
計	113

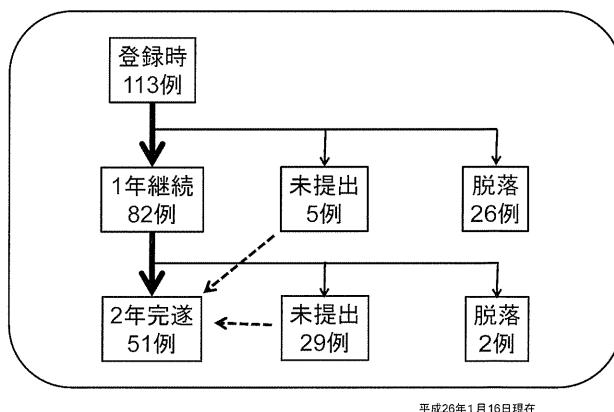


図1 進捗状況

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(図1)。平成26年2月15日を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

慢性膵炎は進行性の難治性慢性疾患であり、持続・反復する膵炎により膵組織が破壊され、徐々に機能障害(膵内外分泌障害)をきたす疾患と考えられている⁴⁾。根本的治療はなく非可逆性であるため、出来るだけ早期に発見し進行を防ぐことが重要となる。さらに、慢性膵炎は膵癌の第一番目のリスクファクターであり、慢性膵炎を母体として膵癌が発症すると考えられている⁵⁾。一方、慢性膵炎動物モデルにおいては、膵炎発症初期に治療を施行すれば、可逆性に正常に戻る事が報告されている^{1,6)}。また、慢性膵炎長期予後調査では蛋白分解酵素阻

害薬投与にて慢性膵炎の進展を押させ膵性糖尿病の発症を抑制した報告もある⁷⁾。しかしながら、臨床において早期慢性膵炎がどのような転帰をとるかは明らかでない。さらには、早期の慢性膵炎症例に治療を行うことで膵炎進展を抑えられるのか、また可逆性に正常に戻るのかも明らかではない。当科で早期慢性膵炎の診断を得て1年経過後に評価を施行できた12例では上腹部痛・背部痛は全例改善し、血清膵酵素のリパーゼは有意に改善した⁸⁾。さらに、PFD試験は平均66.5%から72.9%と有意に改善し、異常を示していた11例中4例(36.4%)が正常化していた⁸⁾。一方、EUSによる画像所見は8.3%(1/12)のみしか改善を認めず、今後の経過でどういう変化を呈するのか興味深い⁸⁾。この結果から、早期の慢性膵炎の拾い上げと、早期からの治療・生活指導は慢性膵炎の患者のQOLを改善し、膵炎進行を阻止できる可能性が示されたが、本研究の今後の長期の検討が必要と思われる。

早期慢性膵炎の疾患概念を確立することは、慢性膵炎患者の生活指導⁹⁾、治療、予後改善を考える場合、極めて重要な作業であると考えられる。したがって本臨床研究では、早期慢性膵炎の病態および治療の有無による転帰を検討する目的にて、前向き予後調査を実施する計画をしたが、本研究により早期慢性膵炎の予後および治療の有用性が解明されると考えられる。

E. 結論

慢性膵炎の臨床診断基準2009の早期慢性膵炎と診断された症例において、早期慢性膵炎の病態を明らかにすることを目的として、前向きに予後調査を行うことを計画し、現在進行中である。本研究により、①早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の予後および治療の有用性が解明、②早期慢性膵炎および慢性膵炎の疑診例の管理、治療方針が決定できると考えられ、今後、明確な治療指針の作成をおこない、一般臨床家に還元できるものとなることを策定する。

F. 参考文献

1. Gibo J, Ito T, Kawabe K, et al. Camostat mesi-

late attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. *Lab Invest* 2005; 85: 75-89.

2. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会. *膵臓* 2009; 24: 645-646.
3. 佐田尚宏. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 診断基準の解説—6. 早期慢性膵炎の概念—*膵臓* 2009; 24: 676-679.
4. 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.
5. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. *Pancreatology*. 2004; 4: 28-41.
6. Zhao HF, Ito T, Gibo J, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein 1 gene therapy attenuates experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride in rats. *Gut*. 2005; 54: 1759-67.
7. Ito T, Otsuki M, Itoi T, et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2007; 42: 291-7.
8. 伊藤鉄英, 片岡慶正, 入澤篤志, 他. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成23年度 総括・分担研究報告書 2012; 166-171.
9. 伊藤鉄英, 中村太一, 大野隆真, 他. 慢性膵炎の禁酒・生活指導指針作成に関する報告. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成20年度 総括・分担研究報告書 2009; 147-150.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 安田幹彦, 大野隆真, 藤森 尚, 中村太一, 板場壮一, 高柳涼一. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 現行基準と改訂基準の比較-2. 現行基準との比較—その2—*膵臓* 2009; 24: 698-