

- ⑧ 重症度別の急性膵炎の抗菌薬の投与の実態調査を行い、重症では全例で予防的抗菌薬投与が行われ、膵局所感染の発生は30.8%であった。多施設で症例の集積を行い、予防的抗菌薬投与の有無や開始の時期で、膵局所感染・膵外感染症の発生がどのように変化するかを検討を行う必要があると考えられた。
- ⑨ 全国アンケートによる急性膵炎診療、経腸栄養実施の実態を明らかにするとともに、早期の経腸栄養の普及のために「急性膵炎診療ガイドライン2015」では、早期経腸栄養実施に関する記述や推奨を増やした。
- ⑩ 平成22年4月～平成25年3月にDPC登録された50,737名の急性膵炎患者について診療実態を明らかにし、予後との関係などから臨床指標を検討した。これらのデータを用いて臨床指標を設定し評価することが可能と思われた。
- ⑪ 改定Atlanta分類の膵炎や膵局所合併症に対する治療法の変化を反映した急性膵炎診療ガイドラインの改定を行った。作成ワーキンググループ独自による新たなメタ解析も実施し、信頼性のある知見に基づいて改訂作業を行い、2015年3月に出版予定である。
- ⑫ 3年間に急性膵炎として登録されたDPC参加病院に入院した20歳以上の患者のDPCデータを解析した。予後因子スコア別死亡率は、スコアの上昇に伴い上昇した。一方、造影CT Gradeの上昇に伴い、死亡率は上昇したが、その上昇の程度は軽度であった。
- ⑬ 重症急性膵炎の局所合併症に対する治療の実態調査を行い、治療の現況とコンセンサスとの整合性について検討する。
- ⑭ ERCP後膵炎ガイドラインは、現在日本だけではなく、海外でも作成されていない。厚生労働科学研究費補助金 難治性膵疾患に関する調査研究班と日本膵臓学会を母体としERCP後膵炎ガイドラインを作成した。

本研究の目標

本研究の目標は、嚢胞性線維症、慢性膵炎、自己免疫性膵炎、急性膵炎の4疾患についての、我が国における実態把握、疫学調査を行うとともに、診断、治療法の標準化とその普及、さらに疾患の情報と生活指針などの予防と予後改善に向けた、患者、患者家族および一般社会への啓発活動を目的としている。そして、理想的な診療体系の確立と普及によって、治療成績の向上と経済効率の改善を図るとともに、施設間や地域間の診療の質の格差をなくし、均質で良質な医療を難治性膵疾患患者に平等に提供して、難治性膵疾患の予防と治療成績の向上を目指す。

I. 嚢胞性線維症(Cystic fibrosis : CF)

A. 研究目的

膵嚢胞性線維症(嚢胞性線維症:CF)はわが国では極めて稀な疾患である。本研究班による第4回全国調査では、CFの発症頻度は150～200万人に1人、年間生存罹患者数は15名程度であると推計されている¹⁾。本症はcystic fibrosis transmembrane conductance regulator

(CFTR)と命名されたクロライドイオンチャネルの遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である²⁾。本研究班のこれまでの研究から、本邦のCF遺伝子変異は欧米では認められないものが多いことが判明してきた。そこで、本年度の本研究班の第一の研究目的は、これらの遺伝子の機能解析を行い、本邦CF例の家系内における遺伝子変異とその機能解析を行うことであった。これは本邦独自の診療体系構築につながる重要な研究である。第二には、簡便なCF診断法の開発を目的とした。これはCFの早期発見と治療の早期開始につながる、CF患者の診療上極めて重要な課題である。さらに、これまで継続して行ってきた研究課題として、本邦におけるCFの遺伝的背景の解明、CF関連遺伝子の発現調節と機能解析を進めた。さらに、調査研究として、第5回CF全国疫学調査を行い、データ解析を行った。

1. CFの新規承認薬と診断法の現況

B. 方法

平成26年1月から12月末までの1年間であ

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/エーザイ株式会社)、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(トービー[®]、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)であり、その現況を確認した。

C. 結果

高力価のパングレアチンは14名に使用され、患者の死亡により1例、転院により1例が中止となった。ドルナーゼアルファは17例に使用されたが、患者の死亡による中止が2例、経済的理由による中止が1例(成人)であった。トブラマイシン吸入用薬は10名に使用された。2名が中止となった。中止理由は、症状の改善が1例、肺移植が1名であった。いずれの薬も副作用報告はなかった。ピロカルピンイオン導入法による汗採取装置とクロライドイオン濃度測定装置は、これまでに2台が販売されたが、医療機関はみよし市民病院のみであった。同病院では2012年に装置を導入以降、全国の医療機関より9名の検査依頼を受け、そのうち2名は汗のクロライド濃度が60mmol/L以上でCF 確定であり、3名は境界領域(40-60 mmol/L)であったが、1名はその後、肺移植を受けた。患者および健常人(計38名)の皮膚において、発汗刺激に用いるピロカルピンイオン導入法の副作用は認めなかった。

D. 考察

今回の調査では、主治医が適応ありと判断した症例に関しては、新薬が投与されていると考えられる。現在市販されている三薬は、いずれも海外では安全性が確立した薬である。今回の調査では薬剤に起因する副作用報告ならびに副作用による中止はなかった。一方、今回の調査では成人例において、プルモザイム[®]とトービー[®]各1例において経済的理由による中止が報

告された。新規承認薬を含む標準的な治療が必要な重症成人例では、薬剤費だけで年間約700万円(3割の自己負担額は年間約210万円)に達する。成人例に対する経済的補助の必要性が痛感された。CFのスクリーニングに必須な汗試験は、1)発汗刺激、2)汗の収集、3)汗の分析(クロライドイオン濃度の測定)の3段階より成る。今回の調査で、この試験はほとんど副作用なく施行でき、診断能も高い。この試験の導入が我が国におけるCFの実態解明には不可欠である。

2. CF 治療指針の作成

B. 方法

「膵嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)を基本に、パングレアチン製剤(リパクレオン[®])、ドルナーゼアルファ (プルモザイム[®])およびトブラマイシン吸入用製剤(トービー[®])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)に関連した改訂項目を選んだ。CF患者が多い欧米の治療指針を参考に、登録制度を利用して日本人のCF患者の病態にあった新規承認薬に対応した治療指針の作成を目指した。

C. 結果

今回は新規承認薬の日本への導入に伴い、肺感染症と栄養管理が大きな変更点になった。そこで、今回はそれらを治療指針に盛り込んだ形で診断と新規治療薬の関係を示した(図1)。

さらに、CFの重症度評価判定基準を作成した(表1)。

表1 日本人CFの重症度 stage 分類案

S-0: 呼吸器異常および栄養障害がない。
S-1: 呼吸器異常がなく栄養障害が軽度。
S-2: 呼吸器異常が軽度または栄養障害が中等度。
S-3: 呼吸器異常が中等度または栄養障害が重度。
S-4: 呼吸器異常が重度。

D. 考察

新規承認薬の適応と使用基準を含めた膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症)の治療指針を作成し、

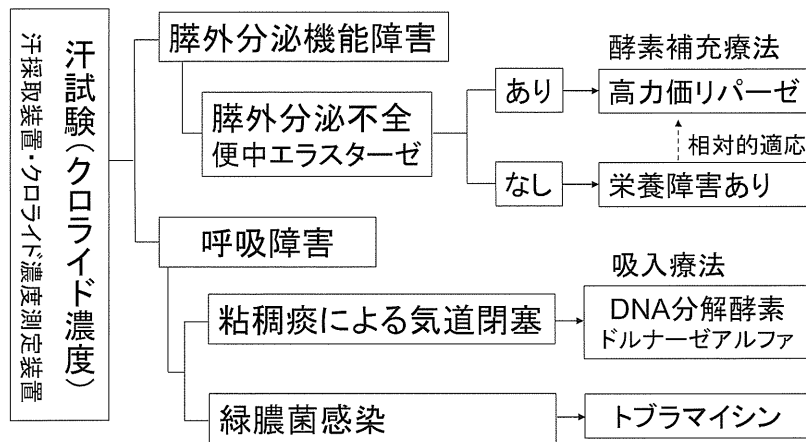


図1 CFの診断と新規治療薬

「膵嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年)の改訂を進めている。CFの診断と治療のためには汗のクロライド濃度の測定装置の普及を進める必要がある。一般の診療施設で可能な簡便性と客観性を備えた重症度の判定基準を作成し、CF登録制度の患者で検証を進める予定である。

3. CF患者の栄養評価

B. 方法

CF登録制度に登録されている患者22名(8ヵ月～39歳, 男性10人, 女性12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, ヘモグロビン値, 総コレステロール値, 中性脂肪について解析した。

C. 結果

18歳以上の患者において, アルブミン値はBMIと有意な正の相関($p < 0.05$)を持ち, BMIが

16を下回る者において顕著に低値であった(図2)。膵外分泌不全を有する者でも, 膵酵素剤を使用している者のアルブミン値は正常であった。18歳未満の患者においては, %BMIが10パーセンタイルを下回る者において, アルブミン値およびヘモグロビン値が顕著に低値であった。

D. 考察

膵外分泌不全を有する者は低栄養状態を呈しやすいが, 膵酵素剤を服用することで改善が期待できる。膵酵素剤の適切な使用を含めた食事指導を実施することが必要である。我が国における小児の体格判定には, カウプ指数(乳幼児期), ローレル指数(学童期), 肥満度, 発育パーセンタイル曲線が用いられている。しかし, これらは年齢や性別により基準値が異なるため, 欧米では%BMIや%IBW(percentage of ideal body weight)が広く用いられている。そこで本研究では小児の体格を%BMIで評価したが今後さらに検討が必要である。

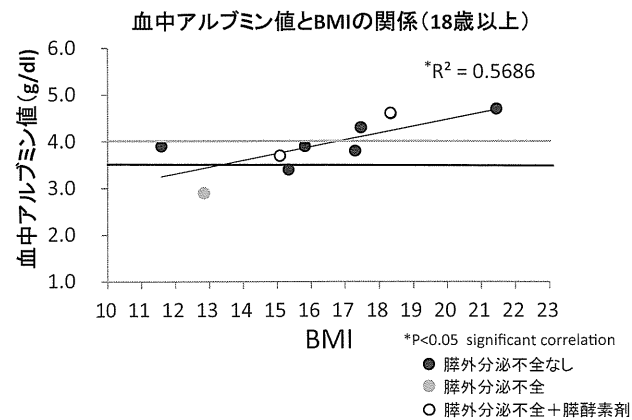


図2 血中アルブミン値とBMI(18歳以上)

4. CFの肺病変における重症度の評価基準と治療方針の確立

B. 方法

CFの重症度を規定するさまざまな臨床的指標について, 欧米での実情を主に文献から検索し検討した。特に肺病変に関しては, 臨床的指標として, 肺機能, 画像所見, 慢性気道感染症の起炎菌, 肺性心, 呼吸不全, 肺移植の適応など, さまざまな観点が挙げられるが, これらをもとにわが国のCFの実情に合わせた肺病変の

重症度判定を設定した。

C. 結果

欧米での CF 症例の肺機能の重症度判定には、6歳以上の小児や成人では「対標準 1 秒量 (%FEV₁ 1 秒量実測値 / 1 秒量予測値 x 100)」が通常用いられており、%FEV₁による重症度分類では、正常:> 90%、軽症:70-89%、中等症:40-69%、重症:< 40%と定義されている。しかし、とくに6歳未満の乳幼児では肺機能検査そのものの施行が難しく、また治療法の進歩により近年の6歳CF患児では%FEV₁は正常範囲に留まる。そのため、この年齢未満の乳幼児では代替の重症度評価システムが必要であり、その策定がCFの早期診断、早期治療に不可欠と考えられた。

D. 考察

6歳未満の乳幼児においては肺機能検査が現実的に困難であるため、それに代わるシステムが必要であり、画像検査がその最右翼である。CF患者にみられる胸部画像所見として、気管支拡張、粘液栓、気管支壁肥厚、過膨張、浸潤影、無気肺、嚢胞などがあげられるが、胸部X線検査、CTスキャンのいずれも上記諸所見をスコア化して、その総スコアで重症度を評価している。しかし、乳幼児における放射線被曝の危険性、医療費も無視できない。さらに、画像読影と評価が複雑であり、主治医レベルでの判定には限界があるため、客観的スコア化には放射線科医の参画が必要と考えられる。この意味では胸部X線の方が被曝量も少なく簡便であり、胸部X線検査での評価が優先されるべきであると考えられる。

何れにせよ、画像所見の評価にはその標準化と、判定に放射線科医の参画を含めた集学的な取組みが求められる。

5. 第5回嚢胞性線維症全国疫学調査

B. 方法

調査期間を2014年1年間および過去10年間とする。一次調査として、2015年1月に、全国の大学病院と病床数400以上の総合病院の小児科

および小児専門病院に、過去1年間および10年間のCF患者の有無と症例数(死亡例も含む)を問い合わせる。二次調査としては、①一次調査で「症例有り」と回答した施設、②CF登録制度で事務局が把握している施設、③小児慢性特定疾患に症例を登録している施設、④過去5年間に症例報告(論文発表および学会発表)をしている施設に調査個人票と患者への説明書および同意書を配布する。

C. 結果

2015年1月に、一次調査票を662施設に郵送した。これに基づいて、二次調査票を奏する予定である。

D. 考察

当研究班が2012年度に立ち上げたCF登録制度(<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftr.html>)には、現在、27名の患者を受け持つ24名の主治医が参加している。27症例中、定型的CFあるいは確診例は21例、非定型的あるいは疑診例は6例であるが、疫学調査の結果よりもやや多い。今回の第5回の全国疫学調査では、あらためて受療患者数を推計するとともに、新規に確認された患者と主治医にCF登録制度への参加を促す。また、過去5年間に症例報告(論文発表および学会発表)をしている施設を二次調査の対象に含めるが、PubMedと医学中央雑誌を検索したところ現時点では新規症例の報告はない。CF登録制度が機能しているためと思われる。

6. 登録制度を利用した嚢胞性線維症の実態調査

B. 方法

本登録制度の形態を図3に示す。本年度は、CF登録制度に登録されている主治医(27名の患者を受け持つ24名)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。回収された26症例の調査個人票を解析した。

C. 結果

26例(男性12例、女性14例、年齢の中央値は

嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)登録制度(2012年～)

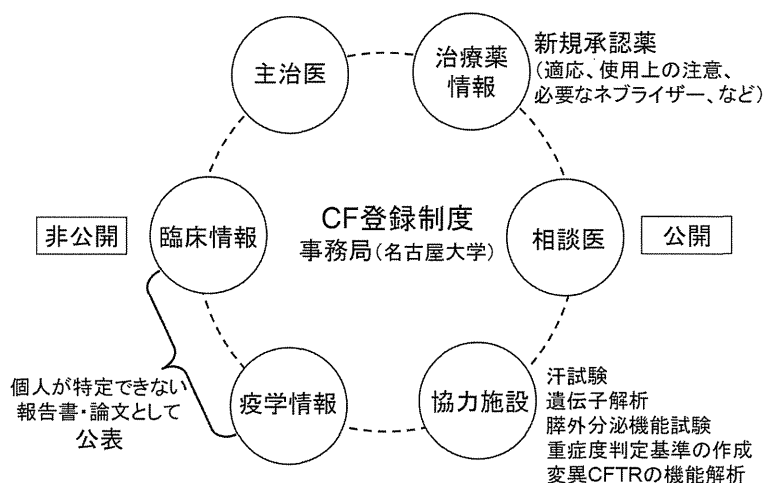


図3 嚢胞性線維症全国登録の仕組み

11歳)の調査個人票が得られ、うち、1症例が34歳で死亡、1症例が両親の母国に帰国した。それぞれの症例で、診断基準の項目である汗中Cl⁻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、CF原因CFTR遺伝子変異、胆汁うっ滞型肝硬変、代謝性アルカローシスの有無や数をまとめた。さらに、呼吸機能に関しては、肺機能検査が施行可能とされている6歳以上の22症例のうち、13症例に検査が施行されており、%FEV₁が40%以下(重症)が5例、40～70%(中等症)が4例、70%以上(軽症)が4例であった(表2)。

D. 考察

CF登録制度が立ち上げられて2年が経過した。登録制度に参加している主治医の協力を得て、毎年5月頃に、各症例の前年度の臨床経過、検査所見、治療薬の変更点などを調査している。今後も、全国疫学調査からの拾い上げ、小児慢性特定疾患事務局との連携により、できるだけ多くの症例を登録しCFの診療に関わる医療関係者の連携に役立ていく必要がある。

7. アジア型変異CFTRの発現と機能の解析

B. 方法

これまで、臨床症状と汗中Cl⁻濃度高値か

表2 症例の概要

ID	年齢	性別	汗中Cl ⁻ 高値	膵外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴	CF原因遺伝子変異	胆汁うっ滞型肝硬変	代謝性アルカローシス
102	1歳7ヶ月	男	○	○	○	—	—	2	—	○
92	2歳1ヶ月	男	○	○	—	—	—	2	—	○
85	3歳4ヶ月	男	○	○	—	○	—	2	—	—
97	4歳8ヶ月	女	○	○	○	—	—	2	—	—
67	6歳	男	○	○	○	○	—	2	○	—
83	6歳	女	○	○	○	—	—	2	—	—
86	6歳	女	○	○	○	○	○	1	—	—
60	7歳	女	○	○	○	○	—	1	—	○
84	7歳	女	○	○	○	—	—	2	—	—
90	8歳	男	○	○	○	—	—	未	—	○
61	9歳	女	○	○	○	—	—	2	○	—
52	9歳	女	○	○	○	○	—	1	—	○
87	10歳	女	○	○	○	○	○	2	—	—
88	12歳	女	○	○	○	—	—	2	○	○
100	20歳	男	○	○	○	○	○	2	—	—
98	22歳	女	△	△	○	—	—	2	—	—
18	24歳	男	△	—	○	—	—	1	—	—
17	24歳	男	○	○	○	○	—	未	○	—
14	26歳	男	○	○	○	○	—	2	○	○
89	26歳	男	○	—	○	—	—	—	—	—
101	30歳	女	—	—	○	—	—	1	—	—
95	31歳	男	△	—	○	—	○	1	—	—
99	35歳	男	○	—	○	—	—	—	—	—
91	37歳	女	○	—	○	—	—	2	—	○
3	38歳	女	○	△	○	—	—	2	—	—
96	40歳	女	△	—	○	—	—	—	—	—

△は境界域

ら cystic fibrosis (CF) が疑われた19名の *CFTR* 遺伝子解析を行った。27エクソン部とその上下流のシーケンス、フラグメント解析 (MLPA)、鼻粘膜 *CFTR* 転写体の解析を行った。

1. *CFTR* 遺伝子のシーケンス解析

末梢血より DNA を抽出し、*CFTR* 全27エクソンとその上下流数百 bp 及びプロモーター部 (5' 上流約1,000bp まで) をシーケンス解析した。

2. フラグメント解析 (Multiplex ligation-dependent probe amplification : MLPA)

MLPA は、数エクソンにわたる欠損や重複などの genomic rearrangement を定量的に検出する解析方法である。SALSA P091-C1 *CFTR* MLPA キット (MRC Holland) を用いた (詳細は2012年度の報告書参照)¹⁾。

3. 片側アレルに存在する dele 2-3変異 (症例17) のゲノム上の欠失領域の決定

得られる PCR 断片のサイズが100 ~ 280bp になるようにプライマーを設計し、リアルタイム PCR を行った。試薬は SYBR Premix Ex Taq™ (Perfect Real Time, TaKaRa 社製)、PCR 装置は Mx3005P (Agilent 社) を用いた。

4. *CFTR* mRNA の解析

鼻粘膜拭い液より mRNA を抽出し、*CFTR* の複数の exon をまたぐように RT-PCR を行った。電気泳動後のゲルをデンシトメー

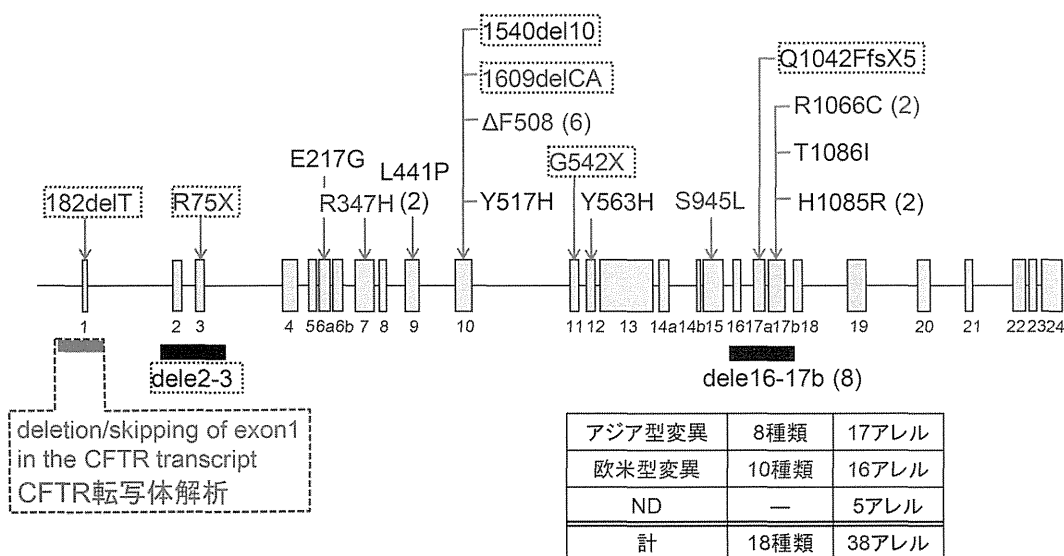
ター (LAS4010, GE Health care 社製) で読み取り、発現量を比較した。

C. 結果

シーケンス解析と MLPA により、33アレルに *CF* 原因変異が検出された (図4)。アジア人に特有な dele16-17b (8)、L441P (2)、dele 2-3 (1)、E217G (1)、1540del10 (1)、Y517H (1)、Q1042TfsX5 (1)、T1086I (1) の8種の変異と、欧米で報告例のある F508del (6)、R1066C (2)、H1085R (2)、182delT (1)、R75X (1)、R347H (1)、1609delCA (1)、G542X (1)、Y563H (1)、S945L (1) の10種の *CF* 原因変異が検出された (括弧内はアレル数)。うち7種はナンセンスコドンを生じる変異である。さらに、新たに、exon2から exon3にかけての18kb にわたる欠失変異 (dele 2-3) を同定した。ゲノム解析で変異が検出されなかったアレルを持つ患者4名の鼻粘膜 swab から抽出した *CFTR* 転写体を解析し、2例で exon1 のスキップが見られた。他の2例では発現量が健常人の10%程度に低下しており、腺外分泌不全が無く汗中 Cl⁻ 濃度が境界領域の症例であった。

D. 考察

今年度は、わが国で2種類目の *CFTR* 遺伝子の欠失変異 dele 2-3が同定された。臨床症



Stop codonを生じる変異 (アレル数)

図4 わが国の *CF* 患者19名に検出された *CF* 原因変異

状から CF と診断され、診断当時のシーケンス解析では原因変異が検出されなかったが、今回 MLPA により両アレルに CF 原因遺伝子変異 (dele 2-3, dele 16-17b) が検出された。当研究班にデータが蓄積されている症例の中には、シーケンス解析により CF 原因変異が検出されていない症例があるが、dele 16-17b あるいは dele 2-3 が存在する可能性が高い。dele2-3 変異があるとフレームシフトが起こり未成熟終止コドンが現れるため正常なタンパク合成が行われない。さらに、片側アレルあるいは両アレルの変異が不明で呼吸器症状を主訴とする 3 症例に、CFTR 転写体レベルの異常が見つかった。そのうち 2 症例では、exon1 から始まる CFTR 転写体の量が健常人の 10% 程度に減少していた。腺外分泌不全が無く汗中 Cl⁻ 濃度が境界領域であり、CFTR 関連疾患に相当すると考えられる。今後もこの様なアジア特有の遺伝子変異を解析することが病態の理解につながると考えられる。

8. 国際シンポジウム「アジアにおける嚢胞性線維症 - 基礎から臨床へ -」開催

B. 方法

現在、わが国では、CF の診療体制がようやく整いつつあり、CF と CFTR に関する長い研究の歴史がある欧米から専門家を招いて、アジアにおける CF の診療と研究の方向性に関する意見交換を行うのに良いタイミングと考え、本国際シンポジウムを難病医学研究財団から助成を受け、平成 26 年 9 月 29 日 (月)、9 月 30 日 (火) に開催した。

C. 結果

参加者 104 名 (国外 7 ヶ国から 23 名、国内 81 名) により、口演 29 題、ポスター発表 20 題と活発な討論がなされた。中でも、日本人特有の変異 CFTR の生物学的特徴についての進捗状況が報告され、将来の個別化医療の見通しについて話し合った。CF の診療では、最新の肺理学療法についての口演が行われ、専門家チームの構築と技量向上についての具体的な方策について貴重な情報を得ることができた。CF の確定診断

には、原則として、汗中の Cl⁻ 濃度の高値により CFTR 機能障害を確かめる必要があるが、CF では鼻粘膜スワブの CFTR mRNA 発現量が低下しており CF の補助診断になりうると報告された。

D. 考察

CF の診療では、栄養管理、肺理学療法、遺伝カウンセリングを含むチーム医療が必要であり、わが国でも早急に専門チームを作る必要があるが、少ない患者数を考えると、まず国内に 1 ヶ所 CF センターを設けるのが現実的である。難治性腺疾患に関する調査研究班には、現在までに約 100 症例のデータが蓄積されており、平均生存期間は約 20 年と欧米 (30 ~ 40 年) に比べて予後不良である。軽症例が見逃されている可能性があるため、きわめて稀な疾患である CF を効率よく早期に診断するスクリーニングの手法として、欧米で行われているように、乳幼児期に血中トリプシン免疫活性を測定し、高値例に対して CFTR 遺伝子解析や汗中 Cl⁻ 濃度を測定するシステムを我が国においても採用すべきと考えられた。

(倫理面への配慮)

嚢胞性線維症 (嚢胞性線維症) の治療指針の作成、嚢胞性線維症患者の栄養評価、嚢胞性線維症の肺病変における重症度の評価基準と治療指針の確立の各研究はすでに施行施設で倫理委員会の承認を得ている。第 5 回嚢胞線維症 (嚢胞性線維症) 全国疫学調査は現在施設の倫理委員会に申請中である。

E. 参考文献

- 1) 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 辻 一郎, 栗山進一, 正宗 淳, 菊田和宏, 下瀬川 徹 第 4 回腺嚢胞線維症全国調査二次調査の解析 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性腺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: 341-354.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性腺疾患に関する調査研究

班. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達 編). アークメディア2008.

F. 研究発表

1. Hiroshi Ishiguro. HCO₃⁻ secretion by SLC26A3 and mucosal defence in the colon. Acta Physiol (Oxf) 2014; 211: 17-19.
2. 成瀬達, 山本明子, 石黒洋. 膵炎における膵内分泌機能検査. 胆と膵. 2014;35:1063-1067.
3. 成瀬達, 石黒洋, 村上至孝 他. 嚢胞性線維症(CF)の早期診断・早期治療と患者の良好な予後を実現するために. 小児科診療. 2014;77:S1-S11.
4. 成瀬達, 石黒洋. 慢性膵炎の診断基準と診療ガイドライン. 臨床消化器内科. 2014;29:529-537.
5. 吉村邦彦. 慢性気道感染症. Medicina 2014;51(10):1884-1887. 柳元孝介, 西順一郎, 田中主美, 山元公恵, 丸山慎介, 石黒洋, 河野嘉文. 嚢胞線維症の2幼児例. 日本小児呼吸器学会雑誌 2014; 77: S1-S11.
6. 石黒洋, 山本明子, 中莖みゆき, 藤木理代, 近藤志保, 洪繁, 柳元孝介, 眞田幸弘, 成瀬達. 膵炎大全～もう膵炎なんて怖くない～嚢胞性線維症に伴う膵障害. 胆と膵 2014; 35: 1235-1238.
7. 成瀬達, 石黒洋, 村上至孝, 遠藤彰, 東馬智子. 嚢胞性線維症(CF)の早期診断・早期治療と患者の良好な予後を実現するために. 小児科診療 2014; 77: S1-S11.
8. 成瀬達, 山本明子, 石黒洋. 膵炎大全～もう膵炎なんて怖くない～膵炎における膵内分泌機能検査. 胆と膵 2014; 35 :1063-1067.
9. 成瀬達, 柴田時宗, 鈴木厚, 傍島裕司, 山本明子, 石黒洋. 【新しい視点に立った膵内外分泌相関】膵の内外分泌相関 研究の源流から. 胆と膵 2014; 35: 311-316.
10. 成瀬達, 石黒洋. 【慢性膵炎-新しい概念と診断・治療の展開】慢性膵炎の診断基準と診療ガイドライン. 臨床消化器内科 2014; 29: 529-538.

II. 慢性膵炎

A. 研究目的

我が国における慢性膵炎の実態を把握し, 早期診断と進展予防, 患者のQOL改善と生命予後の改善を目的として, 以下の検討を行った. ①第2回膵性糖尿病全国疫学実態調査と膵性糖尿病患者における治療指針の作成, ②究極の膵性糖尿病をきたす膵全摘症例の1型糖尿病との比較解析, ③遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例の全国調査を行うための体制の構築, ④慢性膵炎患者のおよびその家族に対する支援の一環としての患者情報交換会の開催, ⑤慢性膵炎の疼痛に対する内視鏡治療と外科治療を比較する調査研究, ⑥「成分栄養剤による慢性膵炎患者の疼痛への影響」の特定使用成績調査によって得られた, 慢性膵炎疼痛に対する成分栄養剤の有効性の検証と標準化, ⑦慢性膵炎の栄養療法についてアンケート調査と栄養指針の作成, ⑧早期慢性膵炎の全国疫学調査, ⑨早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診症例の前向き予後調査, ⑩早期慢性膵炎(早期慢性膵炎疑診例, 慢性膵炎疑診例も含む)と診断された症例に対する5年間の前向き予後調査計画と症例登録, ⑪遺伝性膵炎の全遺伝子解析, ⑫慢性膵炎における消化酵素薬の使用状況, 膵石治療の現況, 慢性膵炎に合併した糖尿病の現況の解析, ⑬膵石症治療の実態に関する全国アンケート調査, ⑭第3回AIP全国疫学調査の結果解析, ⑮自己免疫性膵炎全国調査の計画, ⑯2011年自己免疫性膵炎の全国調査における膵外病変の実態解析, ⑰自己免疫性膵炎の標準的ステロイド治療法の確立のためのアンケート調査.

1. 膵性糖尿病の全国疫学調査および治療指針の作成

B. 方法

2015年1月1日から2015年12月31日までの1年間に受療した膵性糖尿病患者(膵炎, 膵外傷, 膵手術後, 膵腫瘍, 膵へモクロマトーシス, 自己免疫性膵炎, 膵形成不全などに伴う糖尿病)を対象とする. 一次調査の調査対象は層化無作為抽出法で施行する. 回答を得られた施設に対して二次調査票(症例調査票)を送付する. 膵性

糖尿病の診断基準は現在まで明確なものはないが、日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」^{1),2)}を用いた。膵性糖尿病は『分類 B. 他の疾患、病態に伴う種々の糖尿病の中の(1)膵外分泌疾患(膵炎、膵外傷、膵摘出術、膵腫瘍、膵ヘモクロマトーシス、その他)』と位置づけられており、その他とは先天性膵形成不全、自己免疫性膵炎などが含まれる。厳密には膵疾患に伴って出現した糖尿病のことであり、通常の1型および2型糖尿病が先行していても、明らかに膵疾患に伴って悪化したものは膵性糖尿病とした。最終報告では膵疾患発症に伴い初めて糖尿病が発症した症例(真の膵性糖尿病患者)を対象に解析し、さらに、慢性膵炎に伴う真の膵性糖尿病の病態についても検討する。

2. 膵性糖尿病の実態調査と治療指針の作成： 膵切除後糖尿病の病態と治療

B. 方法

1型糖尿病28例を対象に、膵内分泌および糖代謝指標の測定を行った。

- ①膵切除前後での、糖尿病の発症状況、糖尿病治療薬の使用状況、インスリン内分泌機能(Cペプチド)、持続血糖モニター(CGM)による平均血糖と血糖変動(SD)、等の膵内分泌および糖代謝指標の測定を行った。
- ②膵全摘症例におけるインスリン必要量を正確に測定するため、持続皮下インスリン注入療法(CSII)を導入し、代謝制御を最適化した際の基礎インスリン必要量、24時間の注入プロフィール、追加インスリン必要量を算出、対照としての1型糖尿病と比較検討した。

C. 結果

膵切除された42例中、全摘は10例、部分切除は32例(頭部切除16例、体尾部切除16例)であった。全摘10例中、術前に糖尿病であったのは5例(インスリン非依存状)、術後は10例すべてインスリン依存状態の糖尿病となった。部分切除35例中、術前に糖尿病であったのは15例であり、術後は2例が糖尿病を新規に発症した。全摘例においてCSIIを導入して評価したインス

リン必要量の検討では、基礎インスリン比率と基礎インスリン量が1型糖尿病に比べての約1/3と顕著に低値であった。持続血糖モニターを用いて全摘例と部分切除例を比較したところ、平均血糖には差をみとめなかったが、血糖変動の指標であるSDは全摘例において有意に高値であった。

D. 考察

膵全摘後では、同じくインスリン分泌が完全欠如する1型糖尿病に比し、コントロールの最適化を達成するために必要なインスリン量が極めて少なく、特に基礎インスリン必要量が顕著に少量であることが明らかとなった。膵性糖尿病における、血糖の動揺性と低血糖のリスク、ならびにそれを考慮した治療の最適化へむけての指針作成も今後の課題である。

3. 慢性膵炎の生活習慣対策指針の作成と患者団体連携支援

B. 方法

- (1) 指導内容の理解度・実践度調査

前研究班(下瀬川班)で作成した「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」³⁾を基にして生活指導を行った慢性膵炎患者を対象に、全国の12施設における患者161名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。

- (2) アプリケーションソフトの開発

「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」の作成に携わった執筆者を中心に原稿を作成した。原稿を校正した後、ソフト開発会社に依頼して、デモソフトを作成した。本ソフトは今年度末には使用可能となる。

- (3) 患者情報交換会の実施

第一回患者情報交換会「ここが知りたい慢性膵炎～慢性膵炎何でも相談会～」を2014年11月29日、大阪府 近畿大学会館にて企画開催した。(図1) 慢性膵炎の患者団体はなく、今回はじめての試みということもあり、近畿大学附属病院に通院加療中の慢性膵炎患者を中心に案内を送付した。参加人数は患者家族も含め29名で、医療従事者その他13名であった。さらに、今年度中に第2回と第3回を、それぞれ仙台と

福岡で開催した。

C. 結果

(1) 指導内容の理解度・実践度調査アンケート調査の結果、飲酒に関しては、アルコールが慢性膵炎に悪影響を及ぼすことは周知徹底されていたが、断酒の必要性の周知徹底が不十分であり、その結果、断酒の実践に繋がっていない可能性が示唆された。喫煙に関しては、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った。脂質に関しては、多くの対象者が脂質は慢性膵炎に悪いという認識を持っており、逆に過剰な脂質制限に繋がっている可能性が示唆された。

(3) 患者情報交換会の実施

第1回患者情報交換会では、第一部として「どんな病気?」「日常生活は?」「どう治療するのか?」「糖尿病になったら?」「食生活は?」といった患者が日頃より抱えている疑問に答えるようなテーマを選び、外科医、消化器内科医、代謝内科医、栄養士の各分野のエキスパートよりわかりやすく講演を行った。第二部は事前に承諾を得ていた患者代表1名と、第一部で講演した医師に、栄養士、ソーシャルワーカーを加えワークショップを行った。患者代表は手術治療も受けられており、手術までの経緯や治療内容、術後の経過や症状、糖尿病の治療などについて自身の体験を話された。医療従事者でなく同じ病を持つ患者自身の体験談に参加した患者家族は興味深く耳を傾け、多くの本音を交えた質問やコメントがあった。参加者からは禁煙や食生活についての質問が多くあり、日常生活において何を注意すれば良いのか、どうしていけばよいのかという点での関心の高さが感じられた。一方で生活指導や食事指導が未だ不十分であることを認識させられた。さらに精神面での苦痛や経済面での問題等、いままであまり議論されてこなかった課題も浮き彫りとなった。

D. 考察

「慢性膵炎の断酒・生活指導指針」が作成され、指導する側の方向性が示されたが、指導における問題点はまだまだ多く存在するのが現状

である。理解度・実践度調査の結果から、飲酒に関しては、断酒の必要性が十分に理解されていない現状が明らかになった。

また、患者情報交換会では、患者と患者家族の本音がわかり、患者の置かれている社会的、経済的背景も把握可能であった。慢性膵炎の予防や進展阻止を目的とした、患者支援は、「指導」という姿勢ではなく、「支援」という方向で、患者と同じ目線に立って進めていくことが肝要と思われた。

4. 遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査

B. 方法

本研究は、当研究班と「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」(研究代表者：東北大学小児外科 仁尾正記教授、研究分担者：順天堂大学小児科 清水俊明教授)が連携をして行う全国調査である。まず平成17年1月1日から平成26年11月30日までの10年間に受療した遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例を対象とした一次調査を行う。

C. 結果

わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例の臨床像を明らかにするために全国調査を計画した。「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」(研究代表者：東北大学小児外科教授 仁尾正記先生、研究分担者：順天堂大学小児科教授 清水俊明先生)と連携をして行う体制を構築した。一次調査のための調査票ならびに送付文書(資料1)を作成した。すでに東北大学医学部倫理委員会の承認を得ており、速やかに一次調査を開始する予定である。

D. 考察

本研究班では日本の実態に即した遺伝性膵炎の診断基準を作成している⁴⁾。一方、明らかな家族歴がないにもかかわらず、若年期より膵炎を繰り返す、若年性膵炎の症例も少なからず存在する。これら膵炎の病態、臨床像を明らかに

することは、遺伝性膵炎のみならず、その他の原因による膵炎の早期診断・治療体系を確立する上で、極めて大きな役割を担うと考えられる。本研究班では、2000年ならびに2011年に今回同様の全国調査を行っている。前回調査時より4年が経過し、一般医家への疾患概念の広まりもあり新規の症例が蓄積している可能性がある。また、前回、前々回調査時の症例を追跡調査することにより、長期経過観察症例の臨床像が、より明らかになると考えられる。

5. 慢性膵炎疼痛対策としての内視鏡治療と外科治療の比較解析(多施設共同研究)

B. 方法

慢性膵炎に対する疼痛対策として、鎮痛薬、蛋白分解酵素阻害薬、消化酵素薬等の保存的治療が行われるが、保存的治療に抵抗性の疼痛に対しては、内視鏡および外科治療が行われている。本邦では、内視鏡治療が第一選択とされており、多施設共同で行われた後ろ向き研究では、外科治療移行率は、4.1%であった。本調査研究では、外科治療を必要とする症例の背景・因子を同定することを目的とし、前向きおよび後ろ向きの2つの調査研究を行う。平成26年は前向き調査および後ろ向き調査のプロトコールを作成した。両調査は、平成27年より開始する。後ろ向き調査は近畿大学医学部倫理委員会承認後に実施する。前向き調査は各参加施設の倫理委員会承認・UMIN登録後に実施する。

C. 結果

前向き調査は、慢性膵炎による疼痛症例で、膵管拡張や膵石などの膵管内圧の減圧が必要な症例を対象とし、100-200例の症例数を目標とする。平成27年7月頃より、12ヶ月間を登録期間として、最終症例登録より24ヶ月を観察期間とする。参加施設は慢性膵炎に対する内視鏡治療を行っている20～30施設に参加を依頼する。評価項目は、疼痛スコア(Izbickiスコア)、QOL(EQ-5D)、膵内分泌機能、膵外分泌機能を6ヶ月間隔で評価する。また、観察期間における慢性膵炎の疼痛に対する治療費、外科治療への移行の有無を検討する。

後ろ向き調査は、過去10年間で、膵管内圧上昇・膵局所合併症に対して外科治療を行った症例を対象とし、200例以上の症例数を目標とする。参加施設は、肝胆膵外科高度技能医専門施設へ参加を依頼し、30-40施設を目標とする。平成27年4月に第1次調査、平成27年8-10月に第2次調査を行う。評価項目は、疼痛の有無、初期治療、二次治療、手術までの内視鏡処置回数、手術までの期間、手術理由、内視鏡および外科治療の治療費、予後とする。

D. 考察

慢性膵炎に対する治療として、内視鏡治療と外科治療を比較した報告は少なく、前向き無作為比較試験は、ヨーロッパからの3報のみであり、1-5年間の経過観察で、外科治療の方が有意に疼痛緩和率が高く、再治療率が低いという結果が得られている。本邦での実態を把握し、外科治療の必要性と有用性が明らかになれば、外科治療推進の根拠となることが期待される。

6. 慢性膵炎疼痛対策としての経腸栄養療法の検証と標準化

B. 方法

2009～2012年に全国266施設で実施した「成分栄養剤による慢性膵炎患者の疼痛への影響」の特定使用成績調査にご協力頂いた医師のうち、二次調査をご承諾頂いた医師・該当機関所属医と本研究班メンバーの医師、計250人に二次調査を実施した。

C. 結果

215人の医師から有効回答があり集計した結果、慢性膵炎の腹痛に成分栄養剤を毎回使用する(4%)、時々使用する(39%)で、大変有用である(7%)、まあまあ有用である(52%)、有用と思わない(5%)との回答であった。腹痛時の投与量・投与期間は1包80g～2包160g(77%)・1ヶ月未満(71%)となっていた。腹痛軽減後の投与量は1包80g～2包160g(61%)であったが、その投与期間にはばらつきがみられた。

D. 考察

慢性膵炎における腹痛に対して脂肪制限が有効であるかどうかについて、エビデンスレベルの高い報告はない。しかし、脂肪は膵外分泌刺激作用が最も強い栄養素であり、実地診療の場での高脂肪食後の膵炎発作誘発の事象から、慢性膵炎急性再燃対策や代償期にある慢性膵炎患者の腹痛軽減対策として、食事の脂肪制限が患者指導の上で基本とされている。近年、脂肪をほとんど含まない成分栄養剤の投与により腹痛の改善がみられたとの報告もあり⁵⁾、慢性膵炎患者の腹痛に対する治療手段の一つとなりうると考えられた。

7. 慢性膵炎各病期における栄養指針の作成

B. 方法

慢性膵炎は病期によって病態や徴候が異なり、各病期に適した栄養管理が必要となる。本研究では、本研究班の研究分担者、研究協力者の各施設でどのように栄養指針が入院中の食事箋にどのように反映されているかを把握するためにアンケート調査を行った。14施設から回答が得られた。アンケートは病院食の公開されている食事箋についての調査である。

C. 結果

慢性膵炎の特別食ありは12施設、そのうち代償期と非代償期別の特別食があるのは6施設、なしが6施設であった。成分表示で指示する施設が1施設あった。栄養指導は栄養師が行うが12施設、断酒指導は13施設で行われていた。糖尿病合併している場合に食事内容が同じという施設が4施設、異なるのが10施設であった。慢性膵炎の入院特別食があると回答のあった12施設の入院特別食の内容として、エネルギー量は代償期25-35 kcal/kg・BW/day、非代償期は30-35 kcal/kg・BW/day、炭水化物は代償期4.7-5.8g/kg・BW/day、非代償期5.2-5.5 g/kg・BW/day、脂肪量は代償期0.2-0.5 g/kg・BW/day、非代償期0.6-1.0 g/kg・BW/day、蛋白質は代償期、非代償期ともに1.2-1.3 g/kg・BW/dayの回答であった。

D. 考察

慢性膵炎の栄養療法には施設間でバラツキがあり、各病期別の特別食は半数の施設でのみ設定されていた。栄養指針が実際の食事箋や栄養指導に充分浸透していない可能性がある。次年度は具体的な栄養指針、食事箋を作成し、適切な食事療法の周知を目指す。

8. 早期慢性膵炎の全国調査

B. 方法

慢性膵炎臨床診断基準2009⁶⁾において早期慢性膵炎の診断基準が作成された。慢性膵炎確診・準確診と診断し得ない症例で、臨床所見4項目(「反復する上腹部痛発作」「血中または尿中膵酵素値の異常」「膵外分泌障害」「1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴)」のうち2項目以上陽性の症例を慢性膵炎疑診とし、EUS、ERCPによる精査で早期慢性膵炎の画像所見が認められる症例を早期慢性膵炎と診断するものである。しかし、その診断基準の妥当性や我が国における実態については不明な点が多い。そこで、今回は早期慢性膵炎に特化した全国調査を企画した。調査対象となる診療科は、慢性膵炎全国調査と同様に、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。また、特に膵疾患患者の集中する施設(本研究班の班員所属の施設ならびに救命救命センター)は特別階層とし全施設を調査対象(抽出率100%)とした。救命救命センターを受療した早期慢性膵炎患者は少ないことが想定されたため、本研究班の班員所属施設を特別階層1、救命救命センターを特別階層2と、区別して解析した。抽出された4,175診療科に平成23(2011)年1月1日から12月31日まで受療した早期慢性膵炎患者数を新規、継続、男女別に記載する一次調査票(図1)を郵送で送付し、調査を行った。

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業（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
 膵炎全国調査：調査票

御所属： _____ 病院 _____ 科
 御氏名： _____ 先生
 記載年月日：平成 26 年 _____ 月 _____ 日

■平成 23 年 1 月 1 日～平成 23 年 12 月 31 日に貴科を受診された早期慢性膵炎の症例数（新規症例、継続療養症例）についてお答えください。

①早期慢性膵炎

新規症例	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	（男性 _____ 人、女性 _____ 人）
継続療養症例	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	（男性 _____ 人、女性 _____ 人）

早期慢性膵炎の診断基準（以下の③～⑥のいずれか 2 項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる）を満たす例が対象となります。

※慢性膵炎臨床診断基準 2009 に基づき、

- ③反復する上腹部痛発作
- ④血中または尿中膵酵素値の異常
- ⑤膵外分泌障害
- ⑥1 日 80g 以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴

ご記入上の注意事項

1. 該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、調査票の「なし」に印をつけ、ご返送くださいますようお願いいたします。
2. 平成 26 年 9 月 20 日までに同封の着払い封筒をお使いになり、ご返信くださいますようお願いいたします。

御協力有難うございました

図 1 早期慢性膵炎の全国調査一次調査票

C. 結果

平成26年12月末日までに1,439診療科より回答が得られた(回答率: 34.5%) (表 1). 新規症例195例, 継続受療症例359例が報告された. 各階層ごとの抽出率と報告患者数をもとに, 早期慢性膵炎の年間受療患者数は5,410人(95% 信頼区間: 3,675人-6,945人), うち新規患者数は1,330人(95% 信頼区間: 1,058人-1,602人), 継続患者数は4,080人(95% 信頼区間: 2,681人-5,479人)と推計された. また男女比は1.88:1であった.

D. 考察

本調査により, 平成23(2011)年における早期慢性膵炎の年間受療患者数が初めて推計された. 同年の慢性膵炎受療患者数の8.1%に相当していたが, 男女比は1.88:1と, 慢性膵炎の4.6:1に比べて女性の比率が高いなどの特徴がみられた. 今後予定されている二次調査により, 早期慢性膵炎症例ならびに診療の実態が明らかにな

ることが期待される.

9. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査(最終報告)

B. 方法

「慢性膵炎臨床診断基準2009」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背景, 生活歴, 症状, 血液・尿検査データ, 画像所見, 治療内容および診断の推移・転帰である. 調査対象者の年齢, 性別, 身長体重の推移, 成因, 糖尿病の有無, 飲酒歴, 喫煙歴, 上腹部痛・背部痛の有無, 便秘, 血中・尿中の膵酵素, 膵外分泌機能試験である(BT-PABA 試験), HbA1c, これらの推移を記載する. ただし, BT-PABA 試験

は本調査では1年毎の施行とする。予定登録者数は100名とした。

C. 結果

本調査には13施設が参加し、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。1年後の集計では解析可能症例84例であり、26例が脱落、未提出3例であった。2年後の集計では、84例のうち2年間の調査が完遂した症例は67例であり、11例が脱落、未提出6例であった。67例中52例早期慢性膵炎、早期慢性膵炎疑診7例、慢性膵炎疑診8例であった。最終報告はこの52例の早期慢性膵炎について解析した。

早期慢性膵炎全体では臨床徴候4項目で登録時 2.50 ± 0.58 が2年後には有意差をもって 1.44 ± 1.06 と改善したが($p < 0.01$)、EUS所見7項目では登録時 2.67 ± 1.02 が2年後には有意差をもって 2.97 ± 1.27 と増悪していた($p < 0.01$)。成因別に見ると非アルコール性では臨床徴候は優位に改善したが、EUS項目では変化を認めなかった。しかし、アルコール性では断酒群ではEUS所見に変化は無かったが、飲酒継続群ではEUS所見は登録時 2.90 ± 0.87 が2年後には有意差をもって 3.40 ± 1.55 と増悪していた。つまり、アルコール性で飲酒継続群のみがEUS所見の増悪を示していた。

2年後の診断では、早期慢性膵炎は慢性膵炎へ約10%移行した。しかし、アルコールの関与が示唆され、アルコール性慢性膵炎では断酒の必要性が再確認された。また、早期慢性膵炎の半数以上が改善を認めた。以上より、早期の慢性膵炎の拾い上げと、早期からの治療・生活指導は慢性膵炎の患者のQOLを改善し、膵炎進行を阻止できる可能性がある。今後は、長期にわたる観察研究が必要である。

D. 考察

2年の観察で、早期慢性膵炎から慢性膵炎に約1割が移行することが判明したが、一方で、早期慢性膵炎から改善する症例も多く存在し、慢性膵炎を早期に診断し、早期に生活指導および治療介入することは、非可逆性と定義されて

いる慢性膵炎を可逆性に治療出来る可能性を示唆させた結果だった。また、慢性膵炎に移行し増悪した症例の5例中4例がアルコール性で飲酒継続していたことより、アルコールの関与が大きく示唆され、アルコール性慢性膵炎では断酒の必要性が再確認された。

さらに、診断基準で改善を示した症例でもEUS所見は2年後には改善を認めておらず、今回の研究での2年の評価期間が短かったと考えられ、5年程度後に評価すれば、画像所見も改善を認める可能性が考えられる。

本研究で、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た。

10. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査(新規計画)

B. 方法

早期慢性膵炎(早期慢性膵炎疑診例、慢性膵炎疑診例も含む)と診断された症例に対し、1年毎に5年間前向きに予後調査を計画した。エントリー時ならびに1年毎に、臨床症状、臨床検査データ、腹部超音波検査、治療経過、診断の推移・転帰、CTまたはMRI検査、超音波内視鏡検査、BT-PABA試験(膵外分泌機能検査)を行う。ERP(内視鏡的膵管造影)は可能な場合のみ追跡調査をおこなうものとする。症例登録施設で記載された調査票を統計学的に解析し、臨床像を明らかにする。

C. 結果

本年度は、研究計画書を作成するとともに、研究統括施設である近畿大学医学部倫理委員会ならびに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得た。25施設が参加予定である。すでに東北大学病院を皮切りに各施設での倫理委員会申請作業ならびに症例登録を開始している(UMIN000015992)。

D. 考察

従来の診断基準が完成された非可逆性の慢性

膵炎しか診断できないという問題点を克服するために、2009年に改訂された慢性膵炎臨床診断基準2009において、早期慢性膵炎の診断基準が作成された。しかし、早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の予後および治療の有用性については不明な点が多い。本研究により、これらの点が明らかとなることにより、早期慢性膵炎診断基準の妥当性や有用性が明らかになることが期待される。

11. 慢性膵炎発症の遺伝的背景に関する解析

B. 方法

膵炎発症に関連する遺伝子異常としては、1996年に遺伝性膵炎の原因遺伝子としてカチオニックトリプシノーゲン(*PRSSI*)遺伝子異常が報告⁷⁾されて以来、トリプシンの活性化と不活性化に関わる遺伝子異常が報告されてきた⁸⁾。例えば、膵腺房細胞で生成され、トリプシン活性を阻害する膵分泌性トリプシンインヒビター(*SPINK1*)遺伝子の p.N34S 変異や c.194+2T>C 変異は、遺伝性膵炎、家族性膵炎や特発性膵炎、特に若年発症の症例に少なからず認められる⁹⁾。一方、2013年に我が国を含む国際共同研究によりカルボキシペプチダーゼ A1(*CPAI*)遺伝子が膵炎と関連することが明らかとなった¹⁰⁾。*CPAI*遺伝子異常はトリプシンの活性化や不活性化には影響を与えず、変性タンパク質が膵腺房細胞内に蓄積した結果、小胞体ストレスを引き起こし膵炎発症に至ると考えられている。しかし濃厚な家族歴を有するにもかかわらず、原因遺伝子の明らかでない家系も少なからずみられる¹¹⁾。そこで、本研究では、次世代シーケンサーを用いて新たな膵炎関連遺伝子異常を同定することを目的として以下の研究を計画した。

HaloPlex ターゲットエンリッチメントシステムを用いた網羅的解析

膵消化酵素や膵発現蛋白、細胞内 Ca 関連、小胞体ストレス関連など、膵炎との関連が想定される約70遺伝子をカバーする HaloPlexTM ターゲットエンリッチメントシステム(Agilent Technologies 社)を作成した。汎用型のデスクトップシーケンサー(MiSeq)を用いて、日常的

に網羅的解析を行う実験系を立ち上げた。慢性膵炎193例(特発性121例、アルコール性46例、遺伝性17例、家族性9例)を解析した。日本人健常者のデータとして、Human Genetic Variation Browser (www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/)のデータを用いた。

次世代シーケンサーを用いた膵炎家系の全エクソーム解析

既知の膵炎関連遺伝子異常を認めない、特発性膵炎1家系(患者ならびに両親の3検体)および家族性膵炎1家系(若年で膵炎を発症した兄弟3人と、膵炎の既往を有さない両親の計5検体)につき、Illumina 社製 HiSeq2000を用いて全エクソーム解析を行った。

C. 結果

HaloPlex ターゲットエンリッチメントシステムを用いた網羅的解析

約70遺伝子に非同義変異・同義変異含め713個の遺伝子異常・多型を同定した。*CFTR*(Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)遺伝子解析の結果について報告する⁵⁾。今回の次世代シーケンサーを用いた解析では、*CFTR* 遺伝子の coding region の91.6%を20リード以上でシーケンス可能であった(図2)。*CFTR* 遺伝子に非同義多型を12個、同義多型を7個同定した(表1)。非同義多型に c.1231A>G (p.K411E)、c.1753G>T (p.E585X) と c.2869delC (p.957fs) の新規3多型を認め、また、同義多型にも c.372C>T (p.G124=)、c.3975A>G (p.R132=)、c.4254G>A (p.E1418=) の新規3多型を認めた。非同義多型において、c.4056G>C (p.Q1352H) 多型の頻度は慢性膵炎患者193人中20人(10.4%)に認められ、HGVB のデータ(4.9%)と比較し有意に高頻度であった($P=0.009$)。c.3468G>T (p.L1156F) 多型は慢性膵炎患者193人中15人(7.8%)に認められ、HGVB(4.0%)と比較し有意に高頻度であった($P=0.04$)。

次世代シーケンサーを用いた膵炎家系の全エクソーム解析

遺伝形式に基づきエクソン、スプライスサイトに含まれる多型を抽出し、現在解析中である。

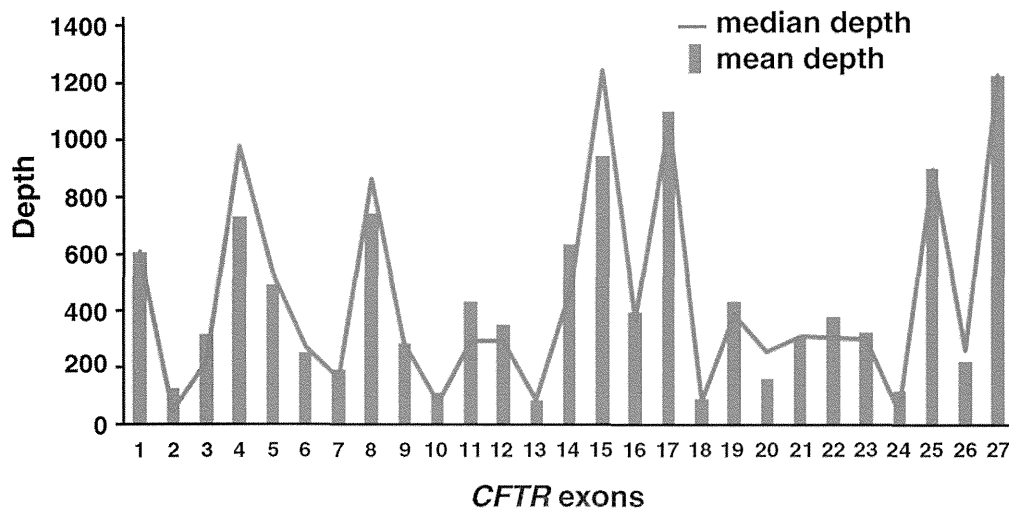


図2 CFTR 遺伝子エクソンごとのリード数

表1 慢性膵炎患者における CFTR 遺伝子多型

エクソン	塩基置換	アミノ酸置換	慢性膵炎 (%)	Control (HGVB) (%)	P 値
2	c.91C>T	p.R31C	3/193 (1.6)	12/1102 (1.1)	0.48
2	c.92G>A	p.R31H	1/193 (0.5)	0	-
4	c.374T>C	p.I125T	3/193 (1.6)	5/1102 (0.5)	0.11
10	c.1231A>G	p.K411E	1/193 (0.5)	0	-
11	c.1408G>A	p.V470M	122/193 (63.3)	758/1199 (63.2)	>0.99
12	c.1666A>G	p.I556V	10/193 (5.2)	81/1150 (7.1)	0.70
13	c.1753G>T	p.E585X	1/193 (0.5)	0	-
17	c.2869delC	p.L957fs	1/193 (0.5)	0	-
21	c.3468G>T	p.L1156F	15/193 (7.8)	46/1136 (4.1)	0.04
25	c.4045G>A	p.G1349S	1/193 (0.5)	0	-
25	c.4056G>C	p.Q1352H	20/193 (10.4)	57/1153 (4.9)	<0.01
27	c.4357C>T	p.R1453W	10/193 (5.2)	42/1144 (3.7)	0.32

D. 考察

HaloPlex は新規遺伝子異常の同定のみならず, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) 遺伝子のような20以上のエクソンを有する遺伝子の解析にも大きな威力を発揮すると考えられる. 実際に, 新規3多型を含む非同義多型を12個同定可能であり, *CFTR* 遺伝子の網羅的解析が効率的に可能であることが示された. 次世代シーケンサーを用いたアプローチは膵炎関連遺伝子異常の同定に有用な可能性が示された.

12. 慢性膵炎に関する全国疫学調査(2011)の結果解析

B. 方法

本研究班では, 2011年に受療した慢性膵炎患

者を対象とした全国疫学調査を行い, 慢性膵炎の年間推計受療患者数は66,980人, 新規推計発症患者数は17,830人であることを報告した¹²⁾. 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診した患者である. 調査対象の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科である. 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%, 80%, 40%, 20%, 10%, 5%である. 特に膵疾患患者の集中する施設は特別階層とし全病院を調査対象とした. 調査は1次調査と2次調査からなり, 両調査とも郵送法である. 1次調査にて患者ありと返答のあった

708診療科に対し2013年2月28日に2次調査票を発送し、9月30日を最終締め切りとした。計308診療科より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、79名分を除外し、最終的に1,953名分のデータを解析した。その1,953例を対象として、慢性膵炎における消化酵素薬の使用状況、膵石治療の現況、慢性膵炎に合併した糖尿病の現況について検討した。

C. 結果

消化酵素の使用状況、膵石治療の現状、糖尿病の状況につき解析した。

その結果、疼痛、消化不良、体重減少に対して慢性膵炎患者のそれぞれ7.8%、14.6%、3.4%が消化酵素薬を使用しており、本邦でも高力価パンクレアチン製剤が使用され始めた現状が明らかとなった。膵石治療に関してはESWLは膵石症例の31.5%に、内視鏡的膵管切石術は29.6%に施行されていた。ESWLは2013年に保険収載されたが、今回の調査で集積された全ての症例は保険収載以前にESWLを施行されていた。今後、ESWLにより膵石治療が行われる症例が今回の調査よりも増加する可能性がある。糖尿病については、慢性膵炎男性例の37.0%、女性例の19.8%が糖尿病を合併していた。インスリンは糖尿病合併例の40.0%に使用されており、インスリン使用患者の34.4%が超速効型インスリンと持効型インスリンを併用していた。糖尿病合併例の30.1%はインスリンを使用せず、経口糖尿病治療薬で治療されており、その50.8%が単剤のみ、33.0%が2剤、11.7%が3剤、4.6%が4剤を使用していた。本邦で新たに使用可能となったDPP-4阻害薬は慢性膵炎に合併した糖尿病の14.4%に使用されていた。

D. 考察

新薬の登場や新たな治療の保険収載は、慢性膵炎の治療に様々な選択肢を与えつつある。今後、慢性膵炎患者の予後や生活の質の更なる改善のため、適切な治療法を確立していく必要がある。

13. 膵石症に対するESWLの適応と治療法に関する実態調査

B. 方法

「膵石症に対するESWLの適応と治療法に関する全国実態調査」は郵送法で第1次調査、第2次調査からなる。第1次調査は下記の階層で分類された施設に郵送で1次調査票を送付して、膵石を伴う慢性膵炎患者の全体像を調査した。

1. 特別階層：結石治療研究会員の所属施設
2. 大学病院の消化器内科、消化器外科
3. 病床数200床以上の内科、消化器内科

これらの病院数は、現時点での約1,600施設となる。第1次調査は患者数のみを問う調査であり、個人情報を取り扱わなかった。第1次調査で患者ありと報告した施設に対して、臨床調査票(第2次調査票)を送付し、ESWL、内視鏡治療、外科治療などの治療を受けた慢性膵炎患者を対象に第2次調査を行う予定である。

C. 結果

病院リスト2012年版から、200床以上の病院で、内科、消化器内科(胃腸科)、外科の標榜科があるという条件で絞り込んだ1,666病院に送付した。第1次調査票の回答は303施設(回答率18.2%)から得られた(平成27年1月22日現在)。このうち、膵石症例有と回答した施設は115施設で、症例数は計1,905例、男性1,472例、女性433例であった。

D. 考察

2009年の「慢性膵炎診療ガイドライン」¹³⁾が出されたが、膵石に対する内視鏡治療やESWLなど専門的な治療法に関しては、一般臨床医向けの診療ガイドラインでは書ききれない部分が多くみられた。そこで、内視鏡治療に関する専門的な意見を集約することを目的として2010年にガイドライン¹⁴⁾を作成した。さらに、2014年には、専門家の意見をより客観的に反映できるとされているFormal Consensus Development(Delphi法)を採用して改訂版¹⁵⁾を作成した。新しいガイドラインに掲載した膵石に対する治療のフローチャートを示す(図3)。

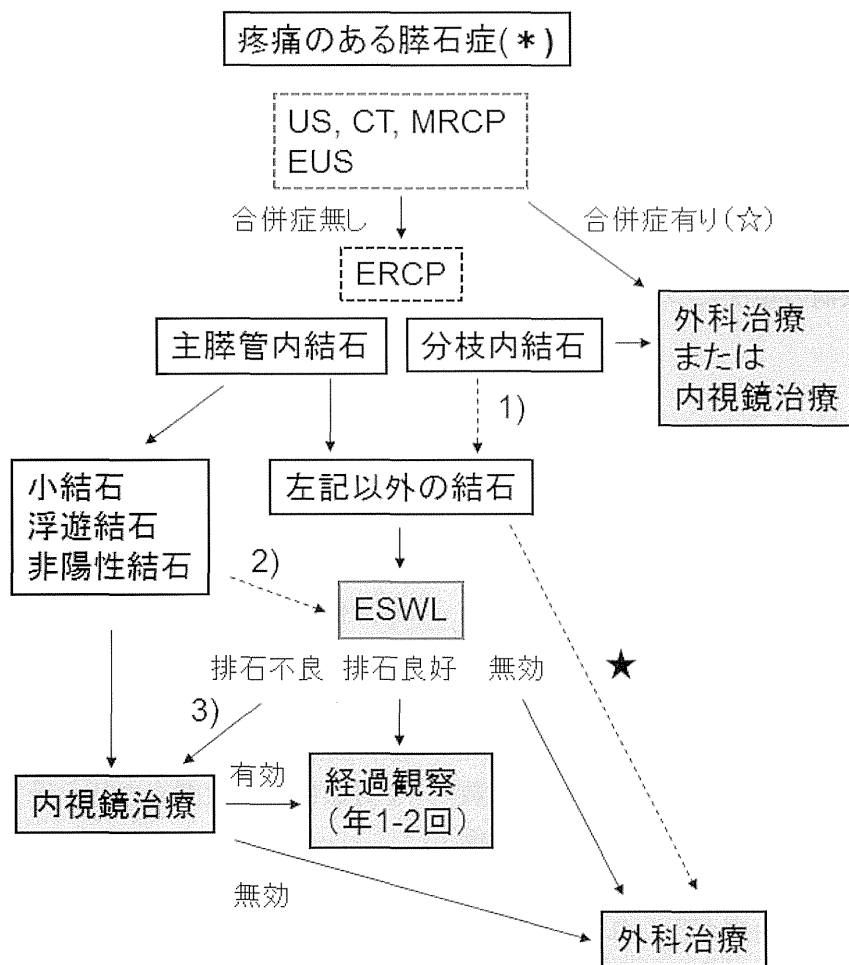


図3 膵石治療のフローチャート。

*：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、膵癌など(CQ I-3)。

★：充満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) 5～6mm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。

慢性膵炎の経過中、特に代償期から移行期にかけて膵石が発生するが、膵石は膵液のうっ滞や膵管内圧上昇を来して腹痛や膵炎進展の原因となる。したがって、疼痛が持続する場合や膵炎症状(背部痛や腹痛、下痢や軟便など)を繰り返す場合、膵石除去により膵液の流出障害を取り除いて症状を緩和する治療を行うことになる。今後、膵石症に対するESWLなどの治療が適切に、かつ安全に行われるためには適切な診療指針を作成する必要がある。本研究により、全国的に多数例の実態を把握することができ、

膵石症の病態、予後が明らかにされることが期待され、指針作成の基礎になることが期待される。ひいては本症の予後改善に寄与するものと考えられる。

(倫理面への配慮)

慢性膵炎の生活習慣対策指針の作成と患者団体連携支援、遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査の各研究の各研究の関してはすでに施行施設の倫理委員会の承認を得ている。慢性膵炎に関する全国疫学調査(2011)の結果解析、膵石症に

対する ESWL の適応と治療法に関する指針の作成：実態調査の結果解析の各研究は、研究代表者の施設において倫理委員会の承認を得ている。

E. 参考文献

1. 日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病1999; 42: 385-404.
2. 日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病2010; 53: 450-467.
3. 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 中村太一, 他. 【慢性膵炎の断酒・生活指導指針】. 膵臓 2010; 25: 617-81.
4. 大槻眞, 早川哲夫, 西森功, 他. 家族性膵炎, 若年性膵炎の疫学調査および原因遺伝子の解析. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班平成13年度研究報告書2002, 87-99.
5. Ito T, Igarashi H, Niina Y, et al. Management of pain in chronic pancreatitis with home elemental diet ingestion. JOP. 11: 648-649, 2010.
6. 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 24: 645-646, 2009.
7. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 1996;14:141-145.
8. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, 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.
9. Masamune A. Genetics of pancreatitis: the 2014 update. Tohoku J Exp Med 2014;232:69-77.
10. Witt H, Beer S, Rosendahl J, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. Nat Genet 2013;45:1216-1220.
11. Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T. Targeted next-Generation sequencing effectively analyzed the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in pancreatitis. Dig Dis Sci. 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
12. 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. 厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患に関する調査研究 平成23年度～25年度総合研究報告書. 2014; 219-225.
13. 日本消化器病学会編. 慢性膵炎診療ガイドライン. 南江堂, 2009, 東京.
14. 乾和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志, 他. 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.
15. 乾和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志, 他. 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 2014. 膵臓 2014; 29: 123-148.

F. 論文発表

1. Kawasaki E, Maruyama T, Imagawa A, et al. Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012): Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus. J Diabetes Invest 2014; 5: 115-118.
2. Nakamura T, Ito T, Uchida M, et al. PSCs and GLP-1R: occurrence in normal pancreas, acute/chronic pancreatitis and effect of their activation by a GLP-1R agonist. Lab Invest. Lab Invest. 2014; 94 (1) :63-78.
3. Uchida M, Ito T, Nakamura T, et al. Pancreatic stellate cells and CX3CR1: occurrence in normal pancreas, acute and chronic pancreatitis and effect of their

- activation by a CX3CR1 agonist. *Pancreas*. 2014; 43(5) :708-719.
4. Niina Y, Ito T, Oono T, et al. A sustained prostacyclin analog, ONO-1301, attenuates pancreatic fibrosis in experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride in rats. *Pancreatology*. 2014;14(3) 201-210.
 5. Kataoka K, Sakagami J, Hirota M, et al. Effects of Oral Ingestion of the Elemental Diet in Patients With Painful Chronic Pancreatitis in the Real-Life Setting in Japan. *Pancreas* 2014;43(3) :451-457.
 6. Masamune A, Nakano E, Kume K, et al. PRSS1 c.623G>C (p.G208A) variant is associated with pancreatitis in Japan. *Gut*.2014;63:366.
 7. Masamune A. Recent advances in pancreatology. *Front Physiol*.2014;5:300.
 8. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, et al. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: Clinical significance of smoking habit in Japanese patients. *Pancreatology*.2014;16(6)490-496.
 9. Kume K, Masamune A, Ariga H, Shimosegawa T. Alcohol Consumption and the Risk for Developing Pancreatitis: A Case-Control Study in Japan. *Pancreas*.2014;44(1) :53-58.
 10. Nakano E, Masamune A, Niihori T, et al. Targeted Next-Generation Sequencing Effectively Analyzed the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene in Pancreatitis. *Dig Dis Sci*.2014: Epub ahead of print.
 11. Nakano E, Masamune A, Niihori T, et al. Variants in the interferon regulatory factor-2 gene are not associated with pancreatitis in Japan. *Pancreas*.2014;43(7) :1125-1126.
 12. Hamada S, Masamune A, Kikuta K, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas*.2014;43(8) :1244-1248.
 13. Kawaguchi Y, Lin JC, Kawashima Y, et al. Accessory Pancreatic Duct-Portal Vein Fistula: A Rare Complication of Chronic Pancreatitis during Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Case Rep Gastroenterol* 2014;8(3):291-296.
 14. 正宗 淳, 中野絵里子, 糸 潔 他. 膵炎の原因遺伝子化探索. *膵臓* 2014;29:51-58.
 15. 正宗 淳, 中野絵里子, 糸 潔 他. 膵炎の原因遺伝子はどこまで解ったか. *肝胆膵* .2014;69:1115-1121.
 16. 正宗 淳, 濱田 晋, 菊田和宏 他. 膵炎の疫学 - 全国調査より -. *胆と膵* 2014;35:1011-1014.
 17. 正宗 淳, 下瀬川徹. 遺伝性膵炎・家族性膵炎. *胆と膵* 2014;35:1137-1141.
 18. 三浦 晋, 正宗 淳, 下瀬川徹. 慢性石灰化膵炎の ESWL. *胆と膵* 2014;35:447-453.
 19. 本智支, 乾和郎, 芳野純治 他. 内視鏡的膵石除去術. *Gastroenterol Endosc* 2014; 56:2416-2423.
 20. 菊田和宏, 正宗淳, 下瀬川徹. 慢性膵炎の膵内外分泌機能と臨床像 - 全国調査から. *胆と膵* 2014;35:343-347. 糸 潔, 正宗淳, 下瀬川 徹. 次世代シーケンサーによる膵炎関連遺伝子の網羅的解析. *Annual Review 消化器* 2014:222-226.
 21. 糸 潔, 正宗 淳, 下瀬川 徹. 小児の胆膵疾患 若年性膵炎と遺伝性膵炎. *肝・胆・膵* 2014;69(4) :541-546.
 22. 種村 彰洋, 信岡 祐, 伊佐地 秀司. 【慢性膵炎 - 新しい概念と診断・治療の展開】慢性膵炎の外科治療. *臨床消化器内科*2014; 29: 591-598.
 23. 松田 明敏, 種村 彰洋, 伊佐地 秀司. 【肝胆膵・術後病態を学ぶ】膵炎術後・治療後慢性膵炎の外科治療と術後に必要な診療・治療. *肝・胆・膵* 2014; 69: 12-13.
 24. 中村太一, 伊藤鉄英, 五十嵐久人 他. 膵疾患におけるインクレチン関連薬の意義と膵癌・膵炎リスクへの影響. *胆と膵* 2014; 35