

表1 CFTR 遺伝子解析症例

症例	年齢	性別	アレル1変異	アレル2変異	汗中 [Cl ⁻] (mmol/l)	呼吸器症状	消化器症状	胎便性イレウス	家族歴
1	38	M	T1086I	dele16-17b	87.5	○	PS	—	○
2	2	F	1609delCA	G542X	156	○	PI	—	無し
3	0	M	dele16-17b	deletion / skipping defect of exon1 in the CFTR	122	○	PI	○	無し
4	19	M	R75X	dele16-17b	96	○	PI	○	無し
5	20	M	E217G	ND	69.6	○	PS	—	無し
6	1	F	dele16-17b	dele16-17b	238	○	?	○	無し
7	7	F	L441P	ND	114	○	PS	○	無し
8	3	F	182delT	deltaF508	59	○	PI	—	無し
9	5	F	deltaF508	dele16-17b	60	○	PI	—	無し
10	0	M	R1066C	R1066C	235	—	PI	○	無し
11	0	M	deltaF508	Q1042FfsX5	152	○	PI	—	無し
12	10	F	1540del10	Y517H	117	○	PI	○	無し
13	38	F	ND	ND	53.6	○	PS	—	無し
14	0	M	Y563H	H1085R	110	—	PI	—	無し
15	36	F	R347H	dele16-17b	60	○	PS	—	無し
16	3	F	L441P	H1085R	110	○	PI	—	無し
17	19	M	dele2-3	dele16-17b	83	○	PI	○	○
18	58	F	deltaF508	S945L	?(>60)	○	?	?	不明
19	1	M	deltaF508	deltaF508	106	○	PI	—	無し

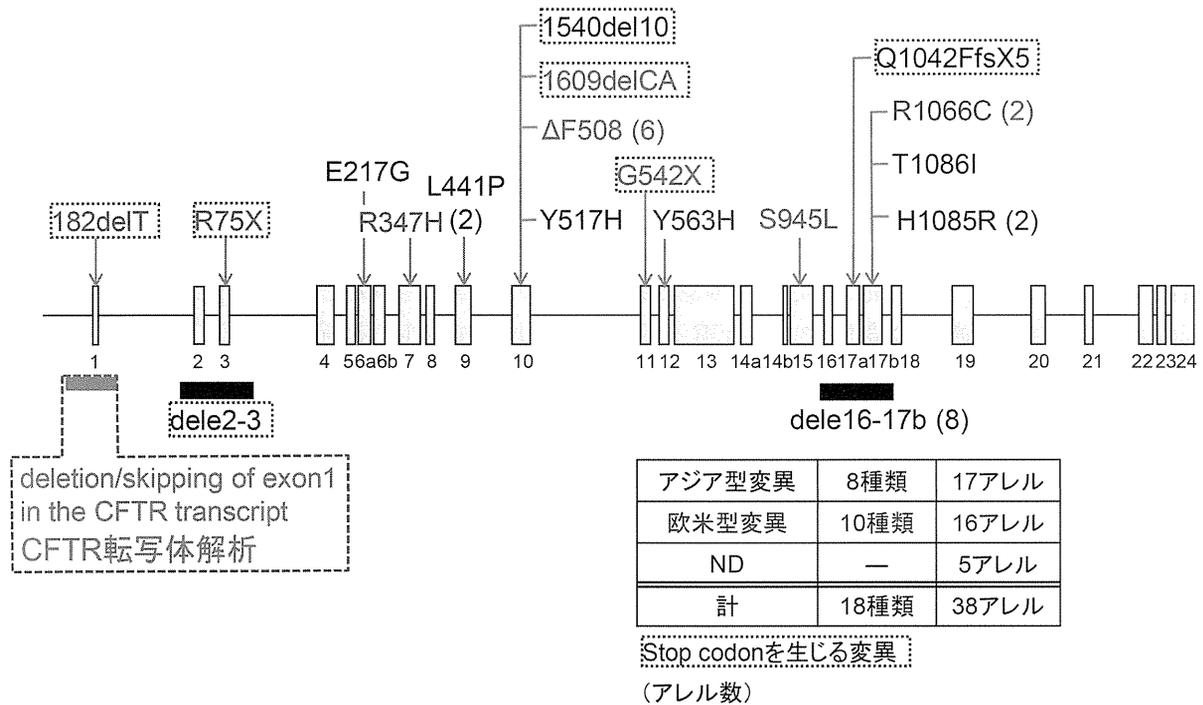


図1 わが国の 嚢胞性線維症患者19名に検出された CF 原因変異

CFTR 遺伝子解析」として、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会にて承認済(650-3, 平成25年8月21日承認)である。

C. 研究結果

1. CFTR 遺伝子の解析

アジア人/日本人由来の CF アレルでは dele 16-17b の頻度が高いため、シーケンス解析と MLPA の両方を行う必要がある。表 1 に解析結果を示す。アジア人/日本人に特有な dele 16-17b³⁾, dele 2-3, E217G⁵⁾, L441P⁶⁾, 1540del10⁷⁾, Y517H, Q1042TfsX5, T1086I の8種, 及び欧米で報告例のある 182delT⁸⁾, R75X⁹⁾, R347H¹⁰⁾, F508del¹¹⁾, 1609delCA¹²⁾, G542X¹³⁾, Y563H¹⁴⁾, S945L¹⁵⁾, R1066C¹⁶⁾, H1085R¹⁷⁾ の10種の CF 原因変異が検出された(図 1, 表 1)¹⁸⁾。そのうち 182delT, dele 2-3, R75X, 1540del10, 1609delCA, G542X, Q1042TfsX5 の7種はナンセンスコドンを生じる変異である。

dele 16-17b 変異が 8 アレルに検出され、6 症例はヘテロ接合体、1 症例はホモ接合体であった。7 症例の DNA サンプルを用いてフラグメントテスト(欠失領域を挟む PCR)²⁾を行い、得られた断片をシーケンスし、欠失領域が同一であることを確認した。

F508del(deltaF508)変異が 6 アレルに検出され、4 症例がヘテロ接合体、1 症例がホモ接合体であった。

症例17の MLPA 解析で、exon2, exon3, exon16, exon17a, exon17b のピークが半減し

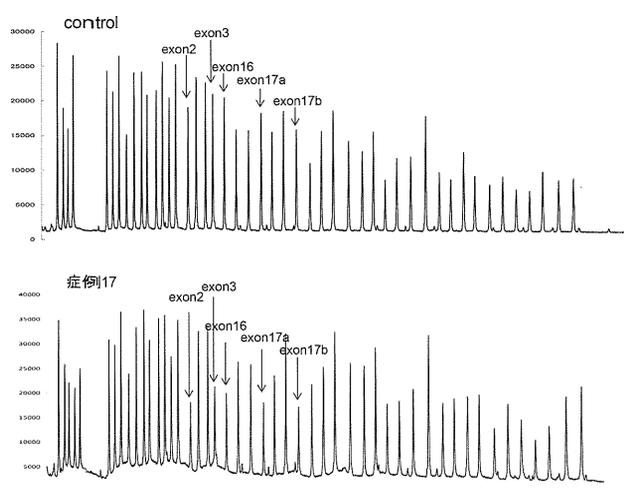


図2 症例17の MLPA 波形

ていた(図 2)。フラグメントテストにより dele 16-17b 変異(ヘテロ)の存在が確認されたため、もう一方のアレルに dele 2-3 変異があると推定された。

4 症例 5 アレルでは CF 原因変異が検出されなかった(表 1)。

2. 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

患者 DNA と健常人 DNA を用いて、exon1, exon2, exon3, exon4 上でプライマーを設計しリアルタイム PCR を行った。exon1 と exon4 の増幅曲線が重なる ($\Delta Ct = \text{患者 } Ct \text{ 値} - \text{健常人 } Ct \text{ 値} = -0.3 \sim +0.5$) ように DNA 濃度を設定したところ、exon2 と exon3 のリアルタイム PCR では、 $\Delta Ct = 1.7 \sim 2.8$ であった(図 3 (a))。

exon1 から exon2 までの間で、3kb ~ 5kb 程度の間隔で 8 か所のリアルタイム PCR を行ったところ、exon2(c.53 ; g.24159) とその上流 2,080bp の間に欠失領域の 5' 端があると推測された。さらに、この領域内を 200bp ~ 500bp の間隔で 8 か所のリアルタイム PCR を行ったところ、g.23106 から g.23449 の間に欠失領域の 5' 端があると推測された。同様にして exon3 から exon4 までの間の 9 か所でリアルタイム PCR を行い、g.41233 から g.46818 の間に 3' 端があること、さらにこの範囲内の 9 か所でリアルタイム PCR を行ったところ、g.41233 から g.42506 の間に欠失領域の 3' 端があると推測された。

g.22939 から g.42746 までの PCR を行い得られた約 3.7kb の PCR 断片を TA クローニングし

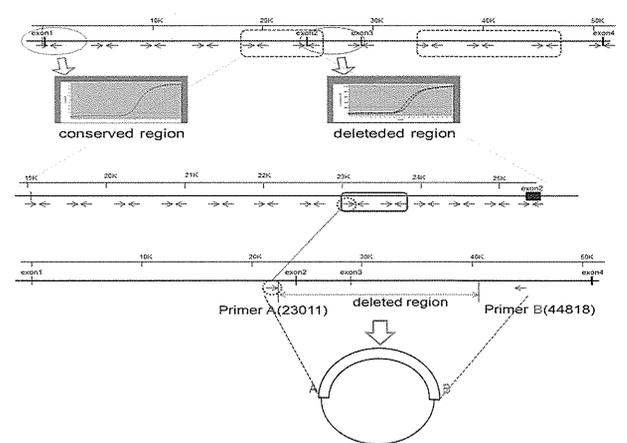


図3(a) リアルタイム PCR を利用したヘテロに存在する欠失領域の決定方法

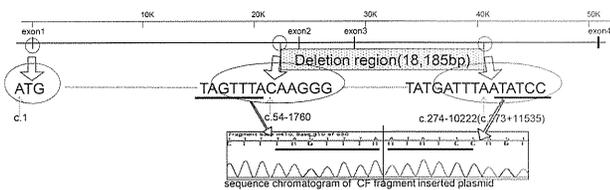


図3 (b) delc2-3の欠失領域の同定

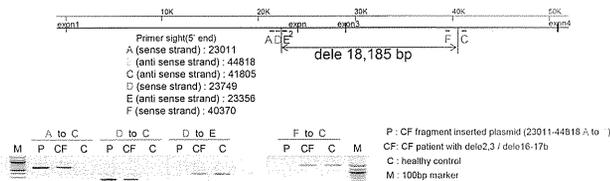


図3 (c) 欠失領域の確認 PCR

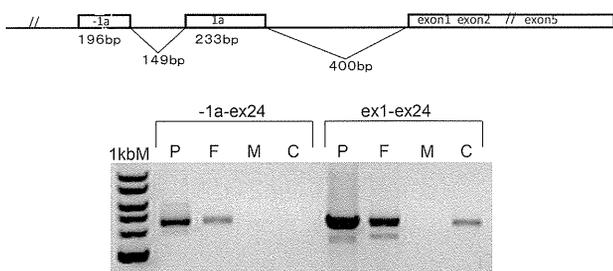


図4 症例7における上流非翻訳領域内からの転写開始

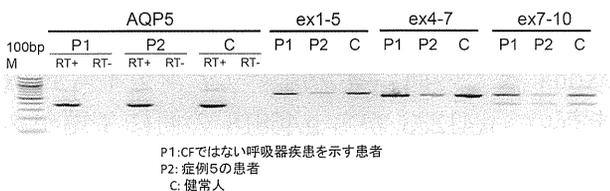


図5 症例5の RT-PCR

表2 exon1を発現する転写体の割合

	AQP5	ex1-5	ex4-7	ex7-10 with ex9	ex7-10 skipping ex9	exon9 skipping rate
P1	1.0	0.48	1.22	0.66	0.11	0.20
P2	1.0	0.07	0.32	0.05	0.03	0.44
C	1.0	0.45	1.04	0.44	0.09	0.23

た結果, exon2 の上流 1,760bp 上流から exon3 の下流 11,535bp までの 18,185bp の欠失と同定された. c.54-1760_274-10222del18185(c.54-1760_273+11535del18185)と記述される(図3 (b)). 欠失クローンを組み込んだプラスミドと症例17の DNA サンプルを用いて PCR を行い, 同一の PCR 断片が得られることを確認した.(図3 (c))

3. CFTR mRNA の解析

症例3, 5, 7, 13では, 片側アレルの変異あるいは両アレルの変異が不明である. 鼻粘膜スワブより抽出した CFTR 転写体の RT-PCR を行った. 症例3と症例7では, exon1 を欠損したトランスクリプトが検出された. 図4に示すように, 症例7 (P)とその父親(F)では, 5' 上流にある alternative exon(exon -1a)¹⁹⁾を含み exon1 を欠く転写体が検出された.

症例5と症例13では, exon1-4 の PCR で, CFTR 転写体量が健常人の約10%程度に減少していた(図5, 表2)⁴⁾.

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. 本症例(症例17)は臨床症状から 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. 今回 dele 2-3 の欠失領域を決定した方法は, 他の遺伝子にも応用できる. 今回の解析中, 健常人の Ct 値が患者を上回る部分があり, プライマーが認識する部位に CFTR 機能に影響しない多型が存在すると推定される. 欠失領域を挟む PCR 断片が, クローニングサンプルと元のゲノム DNA で同一のものであることを確認する必要がある. 欧米にも, dele 2-3 変異 (legacy name : CFTRdele2,3 ; cDNA name : c.54-5940_273+10250del121kb) が報告されているが, 欠失の領域とサイズが異なる別の変異である²⁰⁾. 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.

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. 膵外分泌不全

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.

E. 結論

当研究室では, 臨床症状と汗中 Cl⁻ 濃度高値から CF が疑われた患者の CFTR 遺伝子解析を行っている. 今年度は, 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.

F. 参考文献

1. 石黒 洋, 中莖みゆき, 山本明子, 近藤志保, 藤木理代, 北川元二, 洪 繁, 成瀬 達 わが国の Cystic fibrosis 患者における CFTR 遺伝子解析 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭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; 367-370.
2. 石黒 洋, 中莖みゆき, 山本明子, 洪 繁, 藤木理代, 丸山真介, 柳元孝介, 伊藤 治, 中島守夫, 成瀬 達 日本人嚢胞性線維症 1 症例の CFTR 遺伝子解析 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究 平成22年度総括・分担研究報告書2011; 319-324.
3. Nakakuki M, Fujiki K, Yamamoto A, Ko S, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, Kondo S, Maruyama S, Yanagimoto K, Naruse S, Ishiguro H. Detection of a large heterozygous deletion and a splicing defect in the CFTR transcripts from nasal swab of a Japanese case of cystic fibrosis. *J Hum Genet* 2012; 57: 427-433.
4. 石黒 洋, 中莖みゆき, 高戸葉月, 山本明子, 近藤志保, 藤木理代, 北川元二, 洪 繁, 成瀬 達 鼻粘膜 CFTR 転写体の発現低下を確認した気管支拡張症の 1 成人例 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性腭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; 267-269.
5. Lee JH, Choi JH, Kim KH, Lee MG, et.al. A haplotype-based molecular analysis of CFTR mutations associated with respiratory and pancreatic diseases. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2321-32.
6. Gee HY, Kim CK, Kim KH, Lee MG, et.al. The L441P mutation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and its molecular pathogenic mechanisms in a Korean patient with cystic fibrosis. *J Korean med sci* 2010; 25: 166-71
7. Morokawa N, Iizuka S, Tanano A, Katsube A, Muraji T, Eto Y, Yoshimura K. Severe cystic fibrosis in a Japanese girl caused by two novel CFTR (ABCC7) gene mutations: M152R and 1540del10. *Hum Mutat* 2000; 15: 485.
8. Shackleton S, Hull J, Dear S, Sellar A, Thomson A, Harris A. Identification of rare and novel mutations in the CFTR genes of CF patients in southern England. *Hum Mutat* 1994; 3: 141-51.
9. Will K, Dork T, Stuhmann M, Schmidtke J, et.al. Transcript analysis of CFTR nonsense mutations in lymphocytes and nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients. *Hum Mutat* 1995; 5: 210-20.
10. Izumikawa K, Tomiyama Y, Ishimoto H, Sakamoto N, Imamura Y, Seki M, Sawai T, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Mukae H, Yoshimura K, Kohno S. Unique mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene of three cases of cystic fibrosis in Nagasaki, Japan. *Intern Med* 2009; 48: 1327-31.
11. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4922) : 1066-73.
12. Chillon M, Palacio A, Estivill X, et.al. Identification of a frameshift mutation (1609delCA) in exon 10 of the CFTR gene

- in seven Spanish cystic fibrosis patients. Hum Mutat 1992; 1: 75-6.
13. Loirat F, Hazout S, Lucotte G. G542X as a probable Phoenician cystic fibrosis mutation. Hum Biol 1997; 69: 419-25.
 14. Křenková P, Piskáčková T, Macek M Jr, et.al. Distribution of CFTR mutations in the Czech population: positive impact of integrated clinical and laboratory expertise, detection of novel/de novo alleles and relevance for related/derived populations. J Cyst Fibros 2013; 12: 532-7.
 15. Feldmann D, Couderc R, Giroden E, et.al. CFTR genotypes in patient with normal or borderline sweat chloride levels. Hum Mutat 2003; Mutation in brief #654.
 16. Casals T, Pacheco P, Estivill X.et.al. Missense mutation R1066C in the second transmembrane domain of CFTR causes a severe cystic fibrosis phenotype: study of 19 heterozygous and 2 homozygous patients. Human Mutat 1997; 10: 387-92
 17. Yoshimura K, Kawazono Y, Iizuka S, Morokawa N, Tada H, Eto Y. A Japanese patient homozygous for the H1085R mutation in the CFTR gene presents with a severe form of cystic fibrosis. Clin Genet 1999; 56: 173.
 18. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Cystic Fibrosis Mutation Data Base. <http://www.genet.sickkids.on>.
 19. Lewandowska MA, Costa FF, Bischof JM, Williams SH, Soares MB, Harris A. Multiple mechanisms influence regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene promoter. Am J Respir Cell Mol Biol 2010; 43: 334-41.
 20. Dork T, Macek M, Zielenski J, et.al. Characterization of a novel 21-kb deletion, CFTRdele2,3(21kb) , in the CFTR gene: a cystic fibrosis mutation of Slavic origin common in Central and East Europe. Hum Genet 2000;106:259-268

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(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

II. 慢性膀胱炎

膵性糖尿病の全国疫学調査および治療指針の作成

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

池上博司, 川畑由美子(近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科)

李 倫學(九州大学大学院病態制御内科学), 丹藤雄介(弘前大学大学院保健学研究科医療生命科学領域)

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), 正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野)

竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある。さらに内分泌学的にみるとインスリンの合成分泌障害のみでなく、グルカゴン分泌も原疾患の影響を受けるので、通常の1型および2型糖尿病と異なった病態や臨床像を呈することが多く治療も異なってくる。2005年に難治性膵疾患調査班において膵性糖尿病の第1回全国疫学実態調査が施行された。今回、10年後である2015年の膵性糖尿病患者を対象に第2回全国疫学実態調査を施行し、疫学の推移を調査する。また、最近ではGLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬などの治療薬が登場してきたが、膵疾患に伴う2型糖尿病患者への効果や影響について詳細な検討はない。そこで、膵疾患に伴う2型糖尿病患者に対するGLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬投与の関与を調査することを計画している。さらに、これらの結果より膵性糖尿病患者に於ける治療指針の作成を行う予定である。

A. 研究目的

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある¹⁾。本調査班では本邦に於ける膵性糖尿病の発生頻度、病態、臨床像、治療の現況などを把握することを目的に2005年の1年間に受療した膵性糖尿病患者の第1回全国調査を層下無作為抽出法にて実施した。本研究では第1回から10年後の2015年の1年間に受療した膵性糖尿病患者を対象に第2回全国調査を施行し、10年後の疫学の推移を明らかにする。また、近年GLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬などの新規糖尿病治療薬が登場してきたが、膵疾患に伴う2型糖尿病患者への効果や影響について詳細な検討はない。そこで、膵疾患に伴う2型糖尿病患者に対するGLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬投与の関与を調査することを目的とし、後ろ向きおよび前向き調査を計画する。

B. 研究方法

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、膵摘出術、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。

また、膵疾患(特に慢性膵炎)に伴う2型糖尿病患者への効果や影響についての詳細な検討がないGLP-1関連治療薬、SGULT2阻害薬投与の膵疾患に伴う2型糖尿病患者に対する効果を調査することを目的とし、後ろ向きおよび前向き調査を計画する。

(倫理面への配慮)

調査は連結可能匿名化された調査票を用いて行い、事務局では個人情報扱わない。個々の症例の個人情報は、それぞれの施設の個人情報管理者が適切に管理する。近畿大学医学部倫理委員会ならびに九州大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認のもと、「臨床研究に関する倫

表1 膵性糖尿病の疫学

①本邦における2005の年間受療者数 約42,100人 2005年の糖尿病総患者数約2,46万9千人 全体の約1.7%を占める	真の膵性糖尿病 約19,500人 (約0.8%)
②有病患者数(人口10万人当たり) 約32.9人	約15.2人
③1年間の新規発症数(人口10万人当たり) 約2.4人	約1.1人

ITO T, et al. Pancreas. 2010;39(6):829-35.

理指針」(平成15年7月30日厚生労働省,平成20年7月31日全部改正)に従って行う予定である。

C. 研究結果

1) 第2回全国膵性糖尿病実態調査

2005年に難治性膵疾患調査班において膵性糖尿病の第1回全国疫学実態調査がなされた(表1)。今回,10年後である2015年の膵性糖尿病患者を対象に第2回全国疫学実態調査を施行し,疫学の推移を調査する。2016年に一次調査を施行することとした。

2) 膵疾患(特に慢性膵炎)に伴う2型糖尿病に対する新規糖尿病治療薬の影響

近年, GLP-1 関連治療薬, SGULT2 阻害薬などの治療薬が登場してきたが, 膵疾患に伴う2型糖尿病患者へ効果や影響について詳細な検討はない。そこで, 膵疾患に伴う2型糖尿病患者に対する GLP-1 関連治療薬, SGULT2 阻害薬投与の関与を調査することを目的とし, 後ろ向きおよび前向き調査を計画した。現在, 調査票を作成中である。

D. 考察

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので, 原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある¹⁾。さらに内分泌学的にみるとインスリンの合成分泌障害のみでなく, グルカゴン分泌も原疾患の影響を受けるので, 通常の1型および2型の通常糖尿病と異なった病態や臨床像を呈することが多く治療も異なってくる²⁾³⁾。本邦では膵性糖尿病に関する研究ならびに診断・治療につ

いて Okuno ら⁴⁾が1990年に, Koizumi ら⁵⁾が1998年に報告しているが, その後は包括して討議される機会がほとんど無く, 疫学調査も行われていない現況である。本調査班では本邦に於ける膵性糖尿病の発生頻度, 病態, 臨床像, 治療の現況などを把握することを目的に2005年の1年間に受療した膵性糖尿病患者の第1回全国調査を層下無作為抽出法にて実施し報告した⁶⁾。本研究では第1回から10年後の2015年の1年間に受療した膵性糖尿病患者を対象に第2回全国調査を施行する。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」⁷⁾⁸⁾を用いる。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。厳格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されている。一次調査による受療者患者数, 新規発症数の推定には, 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⁹⁾を用いる。本疫学調査は10年前に施行された2005年の結果と膵性糖尿病の発生頻度, 病態, 臨床像, 治療の現況など推移を検討でき, 臨床に還元出来るものと考えられる。

また, 最近では GLP-1 関連治療薬, SGULT2 阻害薬などの治療薬が登場してきたが, 膵疾患を伴わない2型糖尿病においては膵酵素の上昇, 膵炎および膵癌発症のリスクなどが報告されており賛否両論がある。さらには, 膵疾患に伴う2型糖尿病患者へ効果や影響については全く検討されていない。そこで, 膵疾患に伴う2型糖尿病患者に対する GLP-1 関連治療薬, SGULT2 阻害薬投与の関与を調査することを目的とし, 後ろ向きおよび前向き調査を画策した。この研究にて膵疾患に伴う2型糖尿病における安全性およびその効果が解明されると思われる。

E. 結論

本研究は、①疫学調査にて10年前に施行された2005年の結果と膵性糖尿病の発生頻度、病態、臨床像、治療の現況など推移を検討すること、②膵疾患(特に慢性膵炎)に伴う2型糖尿病に対する新規糖尿病治療薬の影響を検討することにより、膵疾患で糖尿病合併患者の治療指針の作成に有用であると考えられる。

F. 参考文献

1. Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol.* 2007
2. 伊藤鉄英, 大越恵一郎, 河辺 顕, 他. 膵性糖尿病 - 慢性石灰化膵炎における耐糖能異常 -. *肝胆膵* 2002; 44: 177-182.
3. 伊藤鉄英, 宜保淳也, 加来豊馬, 他: 慢性膵炎の合併症とその取り扱い 糖尿病 - 慢性膵炎における耐糖能異常 -. *消化器の臨床* 2004; 17: 528-533.
4. Okuno G, Oki A, Kawakami F, Doi K, Baba S. Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan: A study by questionnaire. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 65-71
5. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, et al. Pancreatic diabetes in Japan. *Pancreas* 1998; 16: 385-391.
6. Ito T, Otsuki M, Igarashi H, Kihara Y, Kawabe K, Nakamura T, Fujimori N, Oono T, Takayanagi R, Shimosegawa T Epidemiological study of pancreatic diabetes in Japan in 2005: a nationwide study. *Pancreas.* 2010 25 ;713-716.
7. 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.
8. 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.

9. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋:厚生省特定疾患難病の疫学調査班. 1994; 12-24.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Ito T, Nakamura T, Fujimori N, Niina Y, Igarashi H, Oono T, Uchida M, Kawabe K, Takayanagi R, Nishimori I, Otsuki M, Shimosegawa T. Characteristics of pancreatic diabetes in patients with autoimmune pancreatitis. *J Dig Dis.* 2011 Jun;12(3) :210-6
 - 2) Ito T, Otsuki M, Igarashi H, Kihara Y, Kawabe K, Nakamura T, Fujimori N, Oono T, Takayanagi R, Shimosegawa T Epidemiological study of pancreatic diabetes in Japan in 2005: a nationwide study. *Pancreas.* 2010 Aug;39(6) :829-35
 - 3) Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol.* 2007 Apr;42(4) :291-7.
2. 学会発表
 - 1) 伊藤鉄英, 大槻眞. 膵性糖尿病の全国疫学調査2005年. ワークショップ「膵性糖尿病」. 第39回日本膵臓学会, 横浜, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

膵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

研究報告者 池上博司 近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科 教授

共同研究者

伊藤鉄英(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学)

廣峰義久, 川畑由美子(近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科)

亀井敬子, 松本逸平, 竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

膵全摘の代謝・栄養面における病態解明ならびに治療指針の策定を目的として、膵全摘症例における膵内分泌機能ならびに代謝・栄養プロフィールを手術前後で詳細に解析し、膵部分切除ならびに1型糖尿病と比較した。膵全摘例は術後すべてインスリン依存状態となった。膵全摘例は1型糖尿病と比較して、治療に要するインスリン総量、基礎インスリン量、基礎インスリン比率が有意に低値であり、特に基礎インスリンは、1型糖尿病の約1/3と顕著な低値を示した。持続血糖モニターによる解析では血糖変動(SD値)が全摘例で部分摘除例に比し高値であり、血糖コントロールの動揺性が大きいことが示された。

A. 研究目的

近年、診断技術、手術手技などの進歩とともにない、膵臓癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: IPMN)や慢性膵炎に対する手術例数の増加ならびに予後の改善を認めるようになり、術後の代謝・栄養制御の重症性が増している。特に、膵全摘後には膵の内外分泌機能の完全欠如ともなって代謝、栄養の制御が極めて困難となることから、その病態解明と治療指針の策定は重要な課題である。

本研究では、膵全摘症例における膵内分泌機能ならびに代謝・栄養プロフィールの変化を手術前後で詳細に解析し、量的に欠如が異なる「膵部分切除」ならびに質的に欠如内容が異なる「1型糖尿病」(膵β細胞機能のみが完全欠如)を対照として比較することで、膵全摘の代謝・栄養面における病態解明ならびに治療指針の策定を目的としている。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

近畿大学医学部附属病院外科にて膵切除された患者(42例)と、近畿大学医学部附属病院内分泌・代謝・糖尿病内科で加療中の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。

- 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。
- 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。
なお、現時点においては観察研究であるため、倫理委員会の承認を要しない。

C. 研究結果

膵切除された42例中、全摘は10例、部分切除は32例(膵頭切除16例、尾側膵切除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態)、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。術前から糖尿病であった15例では内因性インスリンが有意に低下した(1.85 ± 1.19 vs 0.71 ± 0.62 ,

p=0.006).

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(単位/kg)は、インスリン総量(追加インスリン+基礎インスリン)、基礎インスリン、基礎インスリン比率(基礎インスリン/インスリン総量)が1型糖尿病より有意に低値であり(インスリン総量 0.70 ± 0.22 vs 0.47 ± 0.09 , $p=0.02$, 基礎インスリン 0.19 ± 0.08 vs 0.07 ± 0.0 , $p=0.0008$, 基礎インスリン比率 28.4 ± 11.4 vs 14.0 ± 8.5 , $p=0.004$), 特に、基礎インスリンは1型の約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、平均血糖には差を認めなかったが、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。部分切除例を糖尿病症例に限定して比較しても、全摘例が有意に高値であった(45.2 ± 14.4 vs 127.0 ± 12.5 , $p=0.02$)。全摘と1型糖尿病の比較では、平均血糖およびSDに差を認めなかった。

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。本研究で対照として解析した1型糖尿病の基礎インスリン比率(基礎インスリン量/総インスリン量)は28.4%であり、日本人1型糖尿病の標準的基礎インスリン比率とされている27.7%¹⁾と同等であったが、膵全摘例では14.0%と有意に低く、交絡因子である体重で補正した単位数でも約1/3と顕著に低値であった。膵全摘ではインスリン(膵 β 細胞)に加えてグルカゴン(膵 α 細胞)をはじめとする全ての膵内分泌機能が欠如することが原因の一つと考えられる。今後、他の因子も含めて原因解明を進める必要がある。限られた症例数ではあるが、持続血糖モニターを用いた解析で、血糖変動の指標であるSD値が全摘例では部分摘除に比し大きかった。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向けての指針作成も今後の課題である。

E. 結論

膵全摘例は1型糖尿病に比較し、治療の最適化に要するインスリン量が少なく、特に基礎インスリン必要量が顕著に少ないことが示された。また、血糖変動(SD値)が部分摘除例に比し高値であり、血糖コントロールの動揺性が大きいことが示された。

F. 参考文献

1. Kuroda A, Kaneto H, Yasuda T, Matsuhisa M, Miyashita K, Fujiki N, Fujisawa K, Yamamoto T, Takahara M, Sakamoto F, Matsuoka TA, Shimomura. Basal insulin requirement is 30% of the total daily insulin dose in type 1 diabetic patients who use the insulin pump. Diabetes Care 2011; 34: 1089-1090

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 池上博司. インスリン治療の最適化：1型糖尿病と膵全摘症例から学ぶ。平成26年度(第38回)大阪府医師会医学会総会。大阪。2014年11月
 - 2) 庭野史丸, 廣峰義久, 能宗伸輔, 馬場谷成, 原田剛史, 伊藤裕進, 村田佳織, 武友保憲, 貫戸幸星, 當間純子, 末吉功治, 吉田左和, 安武紗良, 川畑由美子, 亀井敬子, 中多靖幸, 竹山宜典, 池上博司. 糖尿病治療のテーラーメイド化に関する研究：膵全摘後糖尿病と1型糖尿病における病態ならびに治療の比較解析。第57回日本糖尿病学会年次学術集会。大阪。2014年5月

H. 知的所有権の出願・取得状況(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

慢性膵炎の生活習慣対策指針の作成と患者団体連携支援に関する報告

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

脇岡真之(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学)、北野雅之(近畿大学医学部消化器内科学)、正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野)、大西洋英(秋田大学大学院医学系研究科消化器内科学講座)、丹藤雄介(弘前大学大学院保健学研究科医療生命科学領域)、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)、竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

慢性膵炎は非可逆性の進行性膵疾患であり、飲酒・喫煙・食事など様々な生活習慣がその病態に影響を与える。そのため、慢性膵炎患者に対する生活指導は治療における重要な役割を担っている。前研究班(下瀬川班)の研究事業により、「慢性膵炎診療の断酒・生活指導指針」が作成された。指針作成により、医師のみならず薬剤師、看護師、栄養士という、慢性膵炎診療に携わるすべての職種が一定の断酒・生活指導という医療を提供することが可能になった。次に、的確な生活指導が行われたかどうかを知るため、指導を受けた患者側がどの程度、指導内容を理解・実践しているかについて、アンケート法を用いた調査を多施設共同研究として行った。その結果、①断酒の必要性の理解が不十分であること、②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、③過剰に脂質を制限している可能性があること、が明らかとなった。さらに、患者の生活指導に対する理解度を高めるため、患者向けのアプリケーションソフトを作成中である。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。

A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆性の進行性膵疾患であり、病態の進行に伴い消化吸収障害や膵性糖尿病を発症する。消化吸収障害により低栄養となり免疫不全を引き起こし、また膵性糖尿病の進行に伴う糖尿病合併症の発症やインスリン治療に伴う低血糖などが起こり、この時期の栄養状態と糖尿病管理の善し悪しが生命予後を左右する¹⁾。そのため、日常診療において栄養指導を含めた生活指導を行うことは重要であり、特にアルコール性慢性膵炎患者には生活指導で永続的な禁酒すなわち断酒指導を行うことにより生存率の改善が期待される¹⁾。

従来、アルコール性慢性膵炎に対する断酒対策は具体化・体系化されておらず、一般臨床の場においては、取り扱いに難渋しているのが現状であった。そこで、前研究班(下瀬川班)の研究事業として、「慢性膵炎診療の断酒・生活指導指針」を日本膵臓学会雑誌「膵臓」において公

表した²⁾。これにより、医師、薬剤師、看護師、栄養士などの指導を行う側にとって、指導の方向性が示された。さらに、「慢性膵炎診療における断酒・生活指導の問題点と今後の展望」を日本膵臓学会雑誌「膵臓」に掲載し、指針自体の問題点や指導方法についての問題点を提起し、その対策について検討してきた³⁾。

今後取り組むべき課題として、①生活指導を受けた患者が指導内容をどの程度理解し、実践しているかを明らかにすること、②指導内容を的確に伝えるためのツールを開発すること、が挙げられる。①については、多施設共同研究により、生活指導を受けた慢性膵炎患者を対象にして、指導内容の理解度・実践度調査を行ったので、その調査結果を報告する。②については、慢性膵炎の病態に対する患者の理解を助けるアプリケーションソフトの開発に取り組んでおり、その進捗状況について報告する。これらの取り組みを通じて、よりよい生活指導の実践

につなげていくことが本研究の目的である。

B. 研究方法

(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」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。共同研究参加施設を表1に示す。各施設で倫理委員会による研究施行の承認を受けた後、対象者から書面による同意を得て調査を行った。調査対象者は161名であった。

(2) アプリケーションソフトの開発(進行中)

「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。

表1 多施設共同研究参加施設(計12施設)

東北大学大学院消化器病態学分野
栗原市立栗原中央病院内科
福島県立医科大学会津医療センター 消化器内科学講座
東京都立駒込病院消化器内科
東海大学医学部消化器内科
藤田保健衛生大学 坂元種報徳會病院消化器内科学
関西医科大学内科学 第三講座・消化器内科学
奈良県立五條病院
広島大学病院 総合内科・総合診療科
西森医院
産業医科大学第3内科
九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学

C. 研究結果

(1) 指導内容の理解度・実践度調査

アンケート調査の集計結果を図1～3に示す(施設A～Eは調査対象数の上位5施設のいずれか)。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(図1)。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(図2)。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(図3)。

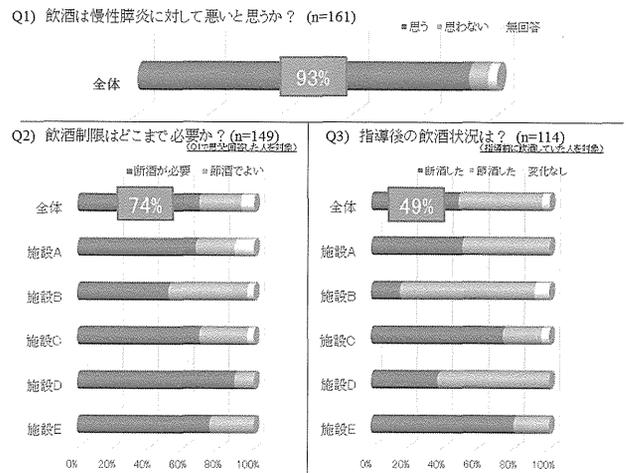


図1 飲酒に関する調査

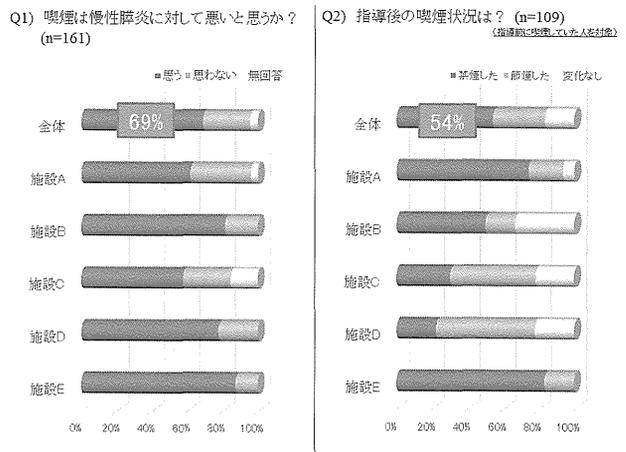


図2 喫煙に関する調査

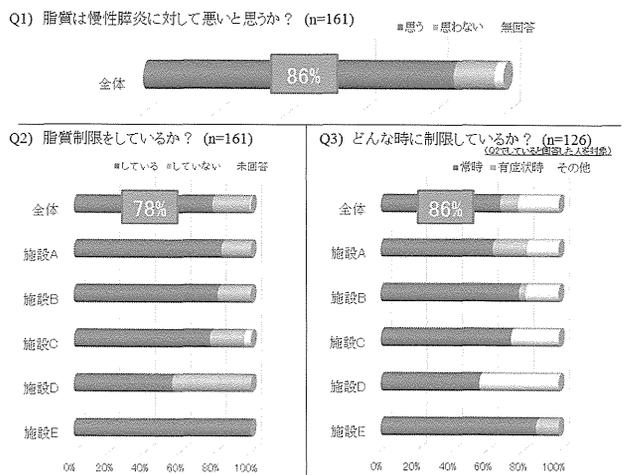


図3 脂質に関する調査

(2) アプリケーションソフトの開発(進行中)

アプリケーションソフトの表紙・コンテンツのデザインを示す(図4)。目次画面からタイトルをクリックすると中画面に移行する。機能としてブックマーク機能、メモ機能、検索機能が



表紙 (ipad版)



コンテンツ (スマートフォン版)

図4 アプリケーションソフト (デモ画面)

ある。現在ソフト作成の最終段階であり、本年度内の使用承認をめざして取り組んでいる。

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。断酒により疼痛の消失割合が高いこと⁴⁾や、非断酒例は断酒例に比べて予後が悪いこと⁵⁾が報告されており、断酒の必要性を強調することが重要である。喫煙に関しては、慢性膵炎に対して喫煙が悪影響であることが十分認知されていない現状が判明した。喫煙が慢性膵炎に対して悪影響であることをまず周知させる必要があると考える。脂質に関しては、普段から脂質を制限している患者が多く、過剰な脂質制限が行われている可能性が示唆される結果であった。過度な脂質制限は栄養状態の悪化や免疫機能低下をもたらすことになるため、患者の病態に応じて適切な生活指導を行うことが重要であると考え。施設ごとに指導方法が異なるため、患者の理解度・実践度にも差異があることが明らかになった。患者に均一な指導を提供することを可能にすべく、患者の理解を助けるツールの開発が必要と考える。現在作成中のアプリケーションがその一助となることを期待する。

E. 結論

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。

F. 参考文献

1. 三宅啓文. 慢性膵炎の経過と予後に関する研究. 岡山医学会雑誌 1991;103:483-94.
2. 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.
3. 中村太一, 伊藤鉄英, 下瀬川徹, 他. 【慢性膵炎診療における断酒・生活指導の問題点と今後の展望】. 膵臓 2012;27:113 ~ 120.
4. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T et al. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pahncreatitis. Dig Dis Sci 1989;34:33-8.
5. Miyake H, Harada H, Ochi K, et al. Prognosis and prognostic factors in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1989;34:449-55

G. 研究発表

- | | |
|---------|------|
| 1. 論文発表 | 該当なし |
| 2. 学会発表 | 該当なし |

H. 知的所有権の出願・取得状況 (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 |

第一回 患者情報交換会 報告

近畿大学医学部外科学 肝胆膵部門

亀井敬子, 松本逸平, 村瀬貴昭, 中多靖幸, 里井俊平, 竹山宜典

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班の研究課題である、「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」の一環として、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～」が2014年11月29日、大阪府 近畿大学会館にて開催された。(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、当院で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。

第一部として「どんな病気?」「日常生活は?」「どう治療するの?」「糖尿病になったら?」「食生活は?」といった患者が日頃より抱い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煩った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。あらかじめ参加者に配布した質問用紙からは率直な意見、質問が多くあり、ワークショップ内ですべて紹介した。それぞれに対し各エキスパートからの確かな回答を受け、活発な討議を行った。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、今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。

最後にアンケートを実施した。今回、年収や同居家族構成など、社会的背景や生活環境に関する質問も設けた。男性12名、女性6名、の計18名(平均年齢58.2歳)より回答を得た。半数以上が年収400万円以下の低所得者で、独居もしくは配偶者と2人暮らしであった。慢性膵炎治療では禁酒禁煙が不可欠であるが、守られていない現状などが把握できた。さらに食事療法に関しては「以前と変わらない食事」が11名、「変更したいがわからない」が6名と回答されていた。生活指導に加え食事指導も今後より積極的に行っていくことが必要と考えられた。次回参加希望は11名と多く、今回の試みが参加者にとって有意義なものであったと推察された。今後は治療のみならず、生活や精神面などの内容を充実させ、参加者同士のコミュニケーションを深めるようなプログラムを取り入れ、本会を継続していくことが重要である。

「ここが知りたい 慢性膵炎」
～慢性膵炎 何でも相談会～

13:00-	『開会挨拶』	竹山宜典 近畿大学医学部外科 肝胆膵部門
第 一 部		
13:05-	『どんな病気?』	竹山宜典 近畿大学医学部外科 肝胆膵部門
13:20-	『日常生活は?』	池浦 勇 関西医科大学 内科第三講座
13:35-	『どう治療するの?』	松本逸平 近畿大学医学部外科 肝胆膵部門
13:50-	『糖尿病になったら?』	川柳由美子 近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科
14:05-	『食生活は?』	堀原克典 近畿大学附属病院 栄養部
14:20-	休憩	
第 二 部		
14:35-	『何が不安?』	患者さま代表より
14:45-	『手術を受けて...』	患者さま代表より
14:55-	『パネルディスカッション』	(みなさまからの質問受け付けます)
15:55-	『閉会挨拶』	竹山宜典 近畿大学医学部外科 肝胆膵部門
16:00-	終了	

2014年11月29日(土) 13:00-16:00(開場12:30) 無料(定費1000)

近畿大学会館
大阪市中央区日本橋1-8-17 近畿大学会館5F
Tel: 06-6215-0501

最寄駅: 地下鉄千日前線・堺筋線・近鉄線
「日本橋駅」西出口より徒歩3分です。
駐車場はありません。
公共交通機関をご利用ください。

事務局: 厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患政策研究事業)
難治性疾患等克服に関する調査研究班
近畿大学医学部外科 肝胆膵部門
〒590-0301 大阪府大阪市中央区日本橋1-8-17
近畿大学医学部肝胆膵研究センター
Tel: 072-366-5212 (内線115)
Fax: 072-366-5252

図1

年収

200万以下	3
200~400万	9
400~600万	2
600~800万	1
800~1000万	0
1000万以上	2
記入なし	1

同居家族構成

独居	4
配偶者と2人	7
配偶者と子	5
他人と同居	2

膝疾患の家族歴

あり	3 (膝癌 1, 慢性膝炎 2)
なし	15

喫煙

現在吸っている	6
禁煙中, 喫煙歴なし	12

禁煙外来

興味あり	4
興味なし	8
未記入	6

飲酒

あり	7
なし	11

断酒会

興味あり	1
興味なし	11
未記入	6

食事

以前とかわらない食事	11
慢性膝炎用に変更	1
変更したいがわからない	6

罹患年数

5年未満	6
5~10年	4
10年以上	4
不明	4

治療

手術	7
経過観察	4
内服加療	4
不明	3

DM

あり	7 (インスリン治療 6, 内服治療 1)
なし	9
未記入	2

消化剤内服

あり	9
なし	7
未記入	2

現在の痛み

あり	4
なし	11
未記入	3

鎮痛薬

あり	6
なし	1
未記入	1

次回参加したいと思うか

思う	11
思わない	1
未記入	5

遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査

研究報告者 正宗 淳 東北大学大学院消化器病態学分野 准教授

共同研究者

伊藤鉄英(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学)

菊田和宏, 濱田 晋(東北大学大学院消化器病態学分野)

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), 北野雅之(近畿大学医学部消化器内科学)

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), 田妻 進(広島大学病院総合内科・総合診療科)

下瀬川徹(東北大学病院), 竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

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 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)と連携をして行う体制を構築した。すでに東北大学大学院医学系研究科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。

A. 研究目的

遺伝性膵炎とは、遺伝により慢性膵炎が多発する稀な家系を指す。遺伝性膵炎の定義として Gross は、①血縁者に3人以上の膵炎症例を認め、②若年発症、③大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められず、④2世代以上で患者が発生していることを挙げている¹⁾。European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC) においても、2世代以上にわたり1親等2人以上あるいは2親等3人以上の、明らかな成因をもたない慢性膵炎・反復性膵炎患者を遺伝性膵炎としている²⁾。しかし、わが国では少子化や核家族化の影響により、この Gross の診断基準¹⁾を満たすことは稀である。

1996年に Whitcomb ら³⁾により、カチオニックトリプシノーゲン(PRSSI)遺伝子変異が遺伝性膵炎の原因として同定された。わが国の遺伝性膵炎においても PRSSI 遺伝子の p.R122H 変異や p.N29I 変異が存在することが明らかとなった⁴⁾ことをふまえ、本研究班では当時の大槻眞班長のもと、平成11-13(1999-2001)年度に家族性膵炎・若年性膵炎の全国疫学調査を行うとともに、新しい遺伝性膵炎の診断基準(“大槻

班診断基準”と称す)を策定した^{5,6)}。この診断基準に基づき、2001年の時点で遺伝性膵炎は56家系143症例、家族性膵炎6家系12症例(いずれもアルコール性)と報告された⁵⁾。さらに本研究班では2011年にも全国調査を行い、大槻班診断基準で82家系、214症例、より厳密な EUROPAC 診断基準で、59家系171症例を報告した⁷⁾。一方、PRSSI 遺伝子に加えて、家族性膵炎や特発性膵炎で膵分泌性トリプシンインヒビター(SPINK1)遺伝子の p.N34S 多型や IVS3+2T>C 多型が高頻度であることや、キモトリプシンCやカルボキシペプチダーゼ A1 遺伝子異常が、特発性や遺伝性膵炎と関連することが日本人においても明らかとなった^{8,9)}。これらの動向をふまえ、わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎の実態解明のため、改めて全国実態調査を計画した。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

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。まず患者数把握のために、一次調査を行う。

〈一次調査〉一次調査では、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・若年性膵炎症例数を把握する。対象施設は以下の通りである。1)全国の病床数200以上の総合病院の小児科、消化器内科、消化器外科、2)小児専門病院、3)前回2011年の全国調査で症例の回答のあった医療施設、4)「難治性膵疾患に関する調査研究」班および「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」班の研究分担者、研究協力者所属医療施設、5)東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野ならびに順天堂大学病院小児科に遺伝子解析の依頼があった施設。

(倫理面への配慮)

調査は連結可能匿名化された調査票を用いて行い、事務局では個人情報扱わない。個々の症例の個人情報は、それぞれの施設の個人情報管理者が適切に管理する。本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認(2014-1-548)のもと、「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19年8月16日全部改正)に従って行う。

C. 研究結果

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。すでに東北大学大学院医学系研究科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

1996年に Whitcomb ら³⁾が、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)遺伝子を報告して以来、世界中から遺伝性膵炎家系が報告され、遺伝的素因を背景とした膵炎の存在が広く知られるようになってきた。遺伝性膵炎は稀な疾患であるが、急性膵炎症状を繰り返しながら慢性膵炎へと移行し、また膵癌の合併頻度が高いことが知られており、膵炎、膵癌の病態を解明するためのモデル疾患としても注目されている。わが国においては、信頼できる家族歴の聴取が難しいことに加え、近年の少子化の進行と核家族化から、Grossによる遺伝性膵炎の定義²⁾を満たすことが困難である場合も少なくない。そこで、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⁵⁾。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。

E. 結論

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。今後、速やかに一次調査を開始する予定である。

F. 参考文献

1. Gross, J. Hereditary pancreatitis. In: The exocrine pancreas biology, pathology and disease. (Go VLW, et al. eds). Pp829-839. Raven Press, New York, 1986.
2. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Ammann R, Cavallini G, Charnley RM,

- Uomo G, Delhaye M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Mountford R, Whitcomb DC, Neoptolemos JP; European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC) . Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:252-261.
3. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 1996;14:141-145.
 4. Nishimori I, Kamakura M, Fujikawa-Adachi K, Morita M, Onishi S, Yokoyama K, Makino I, Ishida H, Yamamoto M, Watanabe S, Ogawa M. Mutations in exons 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with hereditary pancreatitis. Gut 1999;44:259-263.
 5. 大概眞, 早川哲夫, 西森功, 下瀬川徹, 小川道雄. 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.
 6. Otsuki M, Nishimori I, Hayakawa T, Hirota M, Ogawa M, Shimosegawa T; Research Committee on Intractable Disease of the Pancreas. Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan. Pancreas 2004;28:200-206.
 7. 下瀬川徹, 正宗 淳, 西森 功, 糸 潔. 遺伝性膵炎・家族性膵炎全国調査. 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;145-152.
 8. Masamune A. Genetics of pancreatitis: the 2014 update. Tohoku J Exp Med 2014;232:69-77.
 9. 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, Bühler 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, Szabó A, Schnúr A, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Pfützer R, Schneider A, Groneberg DA, Braun M, Schmidt H, Witt U, Friess H, Algül H, Landt O, Schuelke M, Krüger R, Wiedenmann B, Schmidt F, Zimmer KP, Kovacs P, Stumvoll M, Blüher M, Müller T, Janecke A, Teich N, Grützmann R, Schulz HU, Mössner J, Keim V, Löhr M, Férec C, Sahin-Tóth M. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. Nat Genet 2013;45:1216-1220.
- G. 研究発表**
1. 論文発表 該当なし
 2. 学会発表 該当なし
- H. 知的所有権の出願・取得状況(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

資料 1

遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎の全国調査ご協力をお願い

拝啓

大寒の候、先生方におかれましては益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、このたび私ども厚生労働省「難治性膵疾患に関する調査研究」班ならびに「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」班では、調査研究の一環として遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎の全国調査を行うこととなりました。難治性膵疾患に関する調査研究」班が、2011年に行いました前回調査では、82家系214症例(男性118例、女性96例)の遺伝性膵炎症例が報告されています。我が国における実態を正確に把握することは、遺伝性膵炎の特定疾患指定という観点からも大変重要となります。

つきましては、本調査研究の意図をお汲み頂き、何卒ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。なお本調査に関しまして、ご不明の点などがございましたら、下記までお問い合わせ頂ければ幸いです。

先生ならびに貴施設の益々のご活躍・ご発展をお祈り申し上げます。

敬具

平成 27 年 1 月吉日

難治性膵疾患に関する調査研究班

研究代表者：竹山宜典（近畿大学医学部外科 肝胆膵部門）

分担研究者（本調査の担当）：正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学分野）

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

Tel: 022-717-7171 Fax: 022-717-7177

e-mail: amasamune@med.tohoku.ac.jp

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班

研究代表者：仁尾正記（東北大学小児外科）

分担研究者：清水俊明（順天堂大学医学部小児科・思春期科学教室）