

慢性膵炎発症の遺伝的背景に関する解析

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

伊佐山浩通(東京大学大学院医学系研究科消化器内科学), 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)
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), 桑 潔(東北大学病院消化器内科)
清水京子(東京女子医科大学消化器内科)
中野絵里子, 濱田 晋(東北大学大学院消化器病態学分野)
能登原憲司(倉敷中央病院病理診断科), 下瀬川徹(東北大学病院)

【研究要旨】

全国より遺伝子解析用検体を収集し、約80遺伝子を網羅した HaloPlex プラットホームを用いた解析とあわせて、特発性膵炎1家系ならびに家族性膵炎1家系につき全エクソーム解析を行った。HaloPlex を用いた *CFTR* 遺伝子の網羅的解析では、193例の慢性膵炎症例を解析し、c.A1231G (p.K411E), c.1753G>T (p.E585X), c.2869delC (p.L957fs) の3個の新規変異を同定した。また、c.4056G>C (p.Q1352H) および c.3468G>T (p.L1156F) 変異の頻度は健常者に比べて、慢性膵炎患者において有意に高頻度であることを見出した。2家系の全エクソーム解析を終了し、現在データ解析中である。

A. 研究目的

急性膵炎は重症化すると致命率が10%となる難治性の疾患である。一方、慢性膵炎は腹痛発作を繰り返したのち、進行すると膵外内分泌障害により消化吸収障害や糖尿病を発症する。急性膵炎、慢性膵炎のいずれもアルコール性が最多の成因であるが、原因不明の特発性膵炎の症例も少なくない。若年発症の特発性症例や家族集積性のある症例など、膵炎発症に至る遺伝的背景の存在が示唆される症例もみられる。

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¹⁾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^{2,3)}。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²⁾。一方、2013年に我々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⁴⁾。*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はない家系も少なからずみられる³⁾。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た。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

研究1: 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。

研究2：次世代シーケンサーを用いた腭炎家系の全エクソーム解析

既知の腭炎関連遺伝子異常を認めない、特発性腭炎1家系(患者ならびに両親の3検体)および家族性腭炎1家系(若年で腭炎を発症した兄弟3人と、腭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。

なお本研究は東北大学遺伝病学分野青木洋子准教授、新堀哲也助教、細胞増殖制御分野中山啓子教授、舟山亮助教、西田有一郎助教、長嶋剛史助教との共同研究として遂行された。

(倫理面への配慮)

検体採取、遺伝子解析にあたっては、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, 2011-260, 2014-1-221)に基づいて行われた。

C. 研究結果

研究1：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。以下にCFTR(Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)遺伝子解析の結果について報告する⁵⁾。CFTR遺伝子は嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)の原因遺伝子である。しかしながら27エクソンと多数のエクソンを有するため、Sanger法を用いた従来の方法では解析が困難であった。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1)。CFTR遺伝子に非同義多

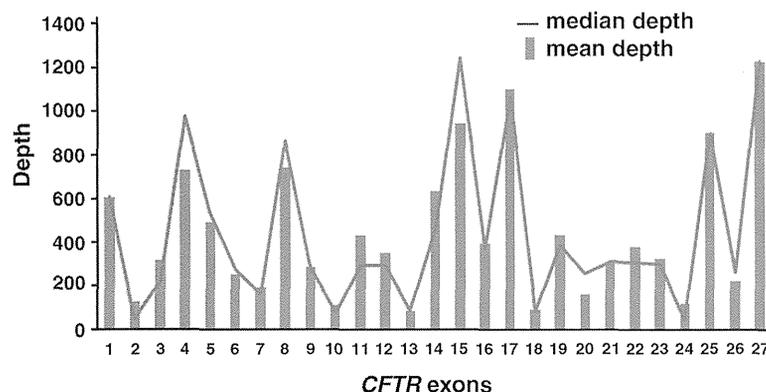


図1 CFTR 遺伝子エクソンごとのリード数

表1 慢性腭炎患者におけるCFTR 遺伝子多型

| エクソン | 塩基置換 | アミノ酸置換 | 慢性腭炎 (%) | 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) | 0.7 |
| 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 |

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($P=0.04$). 他の非同義多型に関しては, HGVBと比較して頻度に有意差を認めなかった.

研究2: 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.

D. 考察

本研究は次世代シーケンサーを用いた網羅的解析により, 新たな膵炎関連遺伝子異常を同定しようとするものである. 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. さらに本解析系は, 一度に多数の遺伝子解析が可能であるため, *SPINK1* 遺伝子と *CFTR* 遺伝子のように, 複数の膵炎関連遺伝子異常を trans-heterozygous に有する症例においても威力を発揮すると考えられる.

現在, 研究2で抽出された遺伝子異常について, 膵炎患者における頻度や機能解析の結果をもとに, 膵炎との関連を検討中である.

E. 結論

HaloPlex ターゲットエンリッチメントシステムにより, *CFTR* 遺伝子の新規膵炎遺伝子異

常を同定した. 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.

F. 参考文献

1. 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.
2. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2000;25:213-216.
3. Masamune A. Genetics of pancreatitis: the 2014 update. *Tohoku J Exp Med* 2014;232:69-77.
4. 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.

5. 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]

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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]
- 2) Nakano E, Masamune A, Kume K, Kakuta Y, Shimosegawa T. Variants in the interferon regulatory factor-2 gene are not associated with pancreatitis in Japan. Pancreas. 2014;43:1125-1126.
- 3) 正宗 淳, 中野絵里子, 糸 潔, 新堀哲也, 青木洋子, 下瀬川徹. 膵炎の原因遺伝子探索. 膵臓 2014;29:51-58.
- 4) 正宗 淳, 中野絵里子, 糸 潔, 新堀哲也, 青木洋子, 下瀬川徹. 膵炎の原因遺伝子はどこまで解ったか. 肝胆膵 2014;69:1115-1121.
- 5) 正宗 淳, 下瀬川徹. 遺伝性膵炎・家族性膵炎. 胆と膵 2014;25:1137-1141.

2. 学会発表

- 1) 中野絵里子, 正宗 淳, 糸 潔, 下瀬川徹. 次世代シーケンサーを用いた膵炎関連遺伝子の解析. 第100回日本消化器病学会総会. 東京. 2014年4月26日.
- 2) 中野絵里子, 正宗 淳, 糸 潔, 下瀬川徹. 次世代シーケンサーを用いた膵炎患者に

おけるカルシウム感知受容体遺伝子変異の解析. 第45回日本膵臓学会大会. 小倉. 2014年7月12日.

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

慢性膵炎に関する全国疫学調査(2011)の結果解析

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), 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)
岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座), 菊田和宏(東北大学大学院消化器病態学分野)
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), 廣田衛久(東北大学病院消化器内科)
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】

2011年の1年間に受療した患者を対象に行われた慢性膵炎の実態に関する全国調査2次調査で集積された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。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普及しつつある。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。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。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。

A. 研究目的

近年、慢性膵炎診療を取り巻く環境は大きく変化している。2011年には高力価パンクレアチン製剤(リパクレオン[®])が本邦でも保険収載され、膵外分泌機能不全の治療に使用され始めた。更に2012年には内視鏡的膵管ステント留置術が、2013年には体外衝撃波膵石破碎療法(ESWL)が保険適応となり、慢性膵炎治療の選択肢は拡がりを見せている。糖尿病は慢性膵炎の代表的な合併症のひとつである。新薬の登場などにより糖尿病治療は変化しており慢性膵炎においても治療成績の向上が望まれる。

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¹⁾。本研究では、全国疫学調査にもとづき、消化酵素薬の使用状況、膵石治療(内視鏡的膵管切石

術、ESWL)の現況、慢性膵炎における糖尿病の現況を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

調査対象は2011年1月1日から2011年12月31日までに慢性膵炎で調査対象診療科を受診した患者である。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

送り、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¹⁾。

(倫理面への配慮)

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(承認番号2012-1-429, 2014-1-218)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)に従って行った。

2次調査にあたっては、患者の個人情報に留意し、対象施設にて連結可能匿名化され、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されない。

C. 研究結果

1. 消化酵素薬の使用状況

使用目的別に消化酵素薬の使用状況を検討した。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いた。これらのいずれかの理由で消化酵素薬を使用していたのは慢性膵炎患者の21.4%であった(図1)。

使用薬剤について検討した。表1に示す通り、疼痛、消化不良、体重減少に対して消化

酵素薬を使用している患者のそれぞれ28.9%、29.8%、31.3%にベリチーム[®]が使用されていた。ついでリパクレオン[®]がそれぞれ21.7%、28.1%、28.4%に、エクセラゼ[®]が8.6%、17.5%、16.4%に使用されていた。前回の全国調査²⁾の時点では、ベリチーム[®]、エクセラゼ[®]の他、セブナイー・P[®]などの消化酵素薬が主に使用されていた。

2. 膵石治療の現況

慢性膵炎確診例における膵管内結石について検討した。慢性膵炎確診例の18.6%には膵管内膵石が認められず、7.7%、12.2%、32.9%がそれぞれ1個、2-3個、4個以上の膵管内膵石を有していた。28.6%については膵石の数が不明であった。膵石の存在部位は、びまん性35.0%、頭部43.8%、体部12.0%、尾部6.1%、不明3.1%であった。

ESWLは膵石症例の31.5%に施行されていた(図2A)。膵管内膵石の数別に検討すると、1個、2-3個、4個以上の症例のそれぞれ36.8%、33.3%、29.6%にESWLが施行されていた。膵石の存在部位別に検討すると、びまん性、頭部、体部、尾部の症例のそれぞれ27.1%、37.1%、33.0%、20.8%にESWLが施行されていた。ESWL施行例の22.8%で膵石の完全消失が得られ、不完全消失、無効、不明はそれぞれ57.3%、

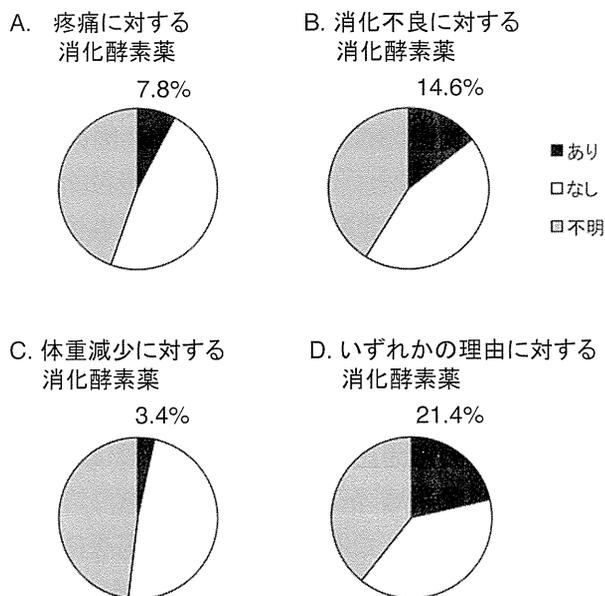


図1 消化酵素薬の使用状況

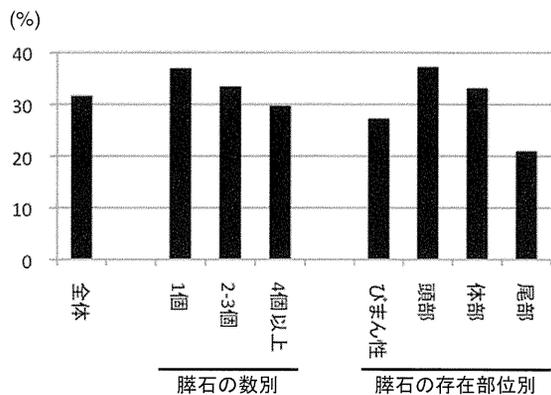
表1 使用された消化酵素薬の内訳(上位3位)

| A. 疼痛に対する消化酵素薬 | | | |
|----------------------|------------|---------------------|------------|
| 2007年調査 | 144例中 | 2011年調査 | 152例中 |
| ベリチーム [®] | 69例(47.9%) | ベリチーム [®] | 44例(28.9%) |
| セブナイー・P [®] | 14例(9.7%) | リパクレオン [®] | 33例(21.7%) |
| エクセラゼ [®] | 6例(4.2%) | エクセラゼ [®] | 13例(8.6%) |
| パンクレアチン [®] | 6例(4.2%) | | |

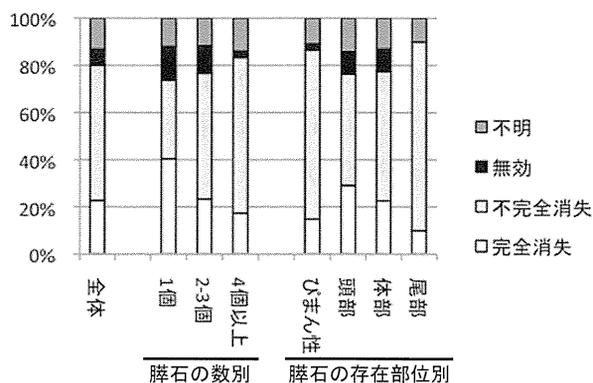
| B. 消化不良に対する消化酵素薬 | | | |
|----------------------|------------|---------------------|------------|
| 2007年調査 | 244例中 | 2011年調査 | 285例中 |
| ベリチーム [®] | 86例(35.2%) | ベリチーム [®] | 85例(29.8%) |
| セブナイー・P [®] | 36例(14.8%) | リパクレオン [®] | 80例(28.1%) |
| エクセラゼ [®] | 22例(9.0%) | エクセラゼ [®] | 50例(17.5%) |

| C. 体重減少に対する消化酵素薬 | | | |
|----------------------|----------|---------------------|------------|
| 2007年調査 | 52例中 | 2011年調査 | 67例中 |
| ベリチーム [®] | 4例(7.7%) | ベリチーム [®] | 21例(31.3%) |
| セブナイー・P [®] | 4例(7.7%) | リパクレオン [®] | 19例(28.4%) |
| SA001(治験薬) | 2例(3.8%) | エクセラゼ [®] | 11例(16.4%) |

A. ESWLの施行頻度



B. ESWLの膝石消失効果



C. ESWLの疼痛改善効果

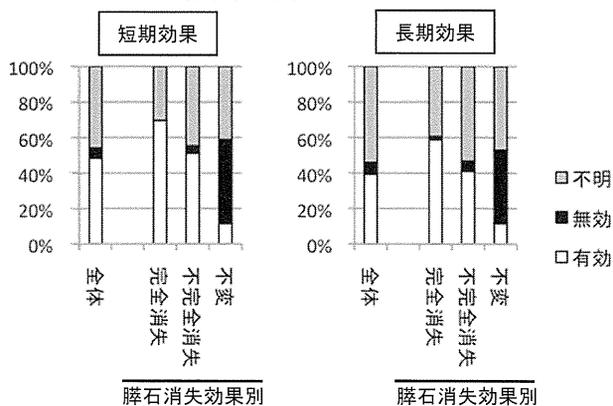
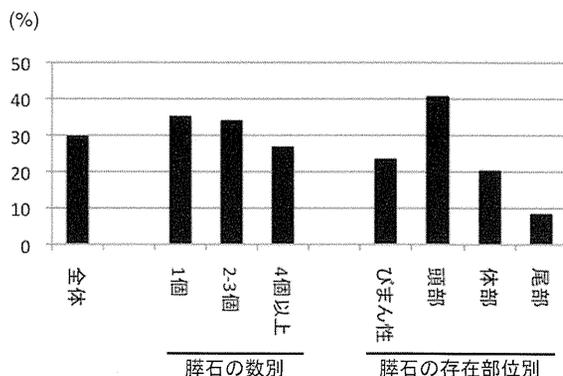


図2 ESWLの施行状況

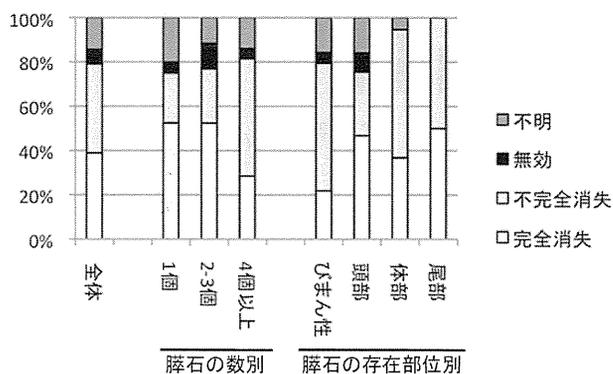
6.9%, 13.0%であった(図2 B)。ESWLによる疼痛改善効果は不明例が多く評価は十分でないが、1年以内の短期効果は最低でもESWL施行例の48.4%に認められ、1年以降の長期効果も最低でも39.4%に認められた(図2 C)。膝石が不完全消失にとどまった症例においても短期的および長期的な疼痛改善効果がそれぞれ少なくとも51.1%, 41.1%に認められた。

内視鏡的膝管切石術は膝石症例の29.6%に施行されていた(図3 A)。膝管内膝石の数別に検

A. 内視鏡的膝管切石術の施行頻度



B. 内視鏡的膝管切石術の膝石消失効果



C. 内視鏡的膝管切石術の疼痛改善効果

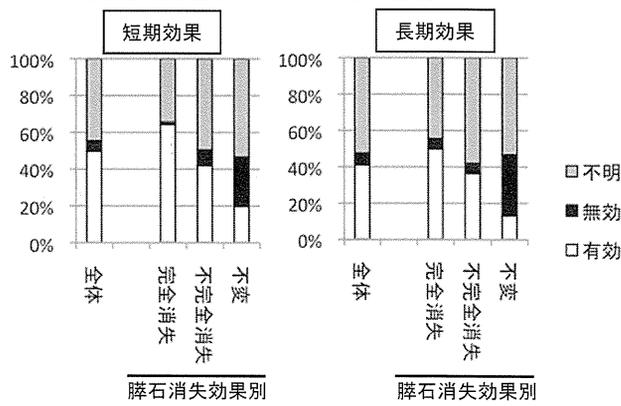


図3 内視鏡的膝管切石術の施行状況

討すると、1個、2-3個、4個以上の症例のそれぞれ35.1%, 33.9%, 26.7%に施行されていた。膝石の存在部位別に検討すると、びまん性、頭部、体部、尾部の症例のそれぞれ23.4%, 40.6%, 20.2%, 8.3%に施行されていた。内視鏡的膝管切石術施行例の39.0%で膝石の完全消失が得られ、不完全消失、無効、不明はそれぞれ40.3%, 6.5%, 14.3%であった(図3 B)。内視鏡的膝管切石術による疼痛改善効果についても不明例が多く評価は十分でないが、1年以内の短期効果は

最低でも施行例の49.8%に認められ、1年以降の長期効果も最低でも41.1%に認められた(図3 C)。膵石が不完全消失にとどまった症例においても短期的および長期的な疼痛改善効果がそれぞれ少なくとも41.9%、36.6%に認められた。

3. 慢性膵炎における糖尿病の現況

厚生労働省の平成23年国民健康・栄養調査に

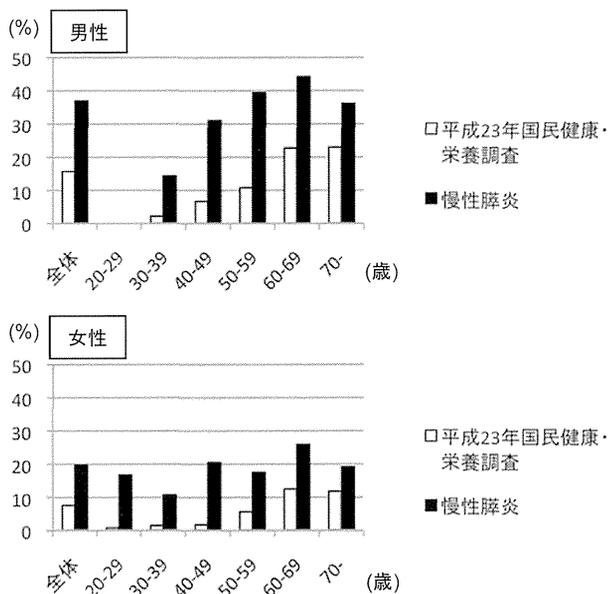


図4 慢性膵炎における糖尿病合併頻度

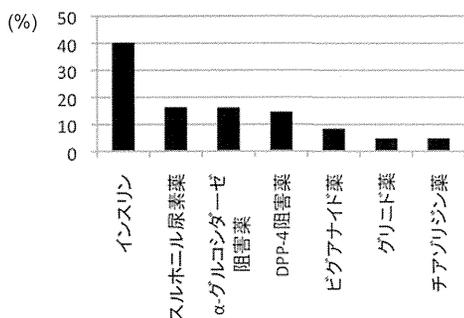
よれば成人男性の15.7%、成人女性の7.6%が糖尿病と報告されているが、慢性膵炎においては男性の37.0%、女性の19.8%が糖尿病を合併していた(図4)。糖尿病の病型は1型0.8%、2型51.8%、膵性35.1%、その他1.2%、不明11.1%であった。

インスリンは糖尿病合併例の40.0%(インスリンのみ30.7%+経口糖尿病薬との併用9.3%)に使用されていた(図5 A, B)。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(図5 C)。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(図5 D)。併用薬剤の使用頻度は表2に示す通りである。

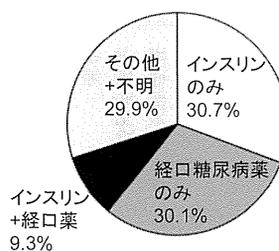
D. 考察

従来、膵外分泌機能不全による消化器症状の改善を期待するには常用量の2~3倍量(ときには12倍量)の消化酵素剤が必要とされたが^{3,4)}、2011年7月に高力価パンクレアチン製剤であるパンクレリパーゼ(リパクレオン[®])が薬

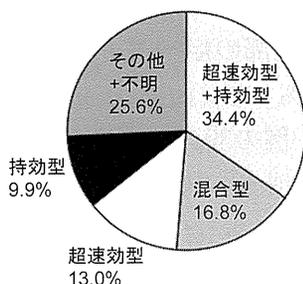
A. 糖尿病治療薬の使用頻度



B. 治療内容



C. 使用インスリンの内訳



D. インスリン非使用患者における経口薬の併用状況

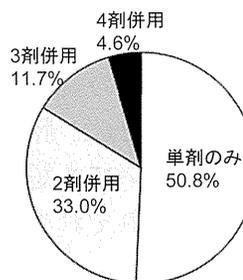


図5 慢性膵炎における糖尿病治療薬の使用状況

表2 インスリン非使用糖尿病患者における経口糖尿病治療薬の使用頻度

| | 単剤 n=100 | 2剤併用 n=65 | 3剤併用 n=23 | 4剤併用 n=9 |
|----------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| スルホニル尿素薬 | 28 (28.0%) | 38 (58.5%) | 17 (73.9%) | 8 (88.9%) |
| DPP-4阻害薬 | 28 (28.0%) | 23 (35.4%) | 14 (60.9%) | 7 (77.8%) |
| α -グルコシダーゼ阻害薬 | 20 (20.0%) | 37 (56.9%) | 14 (60.9%) | 7 (77.8%) |
| グリニド薬 | 15 (15.0%) | 9 (13.8%) | 1 (4.3%) | 0 (0%) |
| ビグアナイド薬 | 6 (6.0%) | 14 (21.5%) | 13 (56.5%) | 9 (100%) |
| チアゾリジン薬 | 3 (3.0%) | 9 (13.8%) | 10 (43.5%) | 5 (55.6%) |

価収載され、膵外分泌機能不全により脂肪便等の症状を呈する非代償期の慢性膵炎患者に使用されるようになった。今回の検討では消化不良および体重減少に対して消化酵素薬を使用している患者のそれぞれ28.1%、28.4%が既にリパクレオン®を使用していることが明らかになった。今後は、本邦の膵外分泌機能不全に対するこの高力価消化酵素薬の有用性について更なる評価を行い、適正な使用法を明らかにしていく必要がある。

今回の検討では、慢性膵炎の7.8%が疼痛に対し消化酵素薬を使用していた。慢性膵炎代償期における消化酵素薬の疼痛緩和効果には議論がある³⁾。アメリカ消化器病学会は、慢性膵炎の疼痛に対し内視鏡治療を考慮する前に大量の消化酵素薬を胃酸分泌抑制薬と併用して試みることを推奨している⁵⁾。一方、本邦では、従来使用されてきた製剤の多くは酵素活性が高くないなどの理由で慢性膵炎の腹痛に対する効果は十分に検討されていなかった。慢性膵炎診療ガイドラインでも腹痛に対する消化酵素剤の投与は推奨グレードC1にとどまっている³⁾。高力価パンクレアチン製剤の登場は、腹痛緩和における消化酵素剤の有用性を明らかにする可能性があり、更なる検討が望まれる。

膵石に対する治療は、原則として疼痛が持続する場合や急性発作を繰り返す場合に行われる⁶⁾。今回の検討では治療適応の有無は評価できなかったが、膵管内結石を有する慢性膵炎確診例の31.5%にESWLが、29.6%に内視鏡的膵管切石術が施行されていた。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。

今回の膵石治療に関する調査結果から浮かび上がった問題点として、ESWLおよび内視鏡的膵管切石術による疼痛改善効果が不明である症例が多かったことが挙げられる。短期および長期効果は、ESWL施行例のそれぞれ45.9%、54.1%、内視鏡的膵管切石術施行例のそれぞれ52.4%、44.6%で不明であった。一方で、膵石消失効果の不明例は、ESWL施行例の13.0%、内視鏡的膵管切石術施行例の14.3%にとどまっておき、膵石消失効果に比べ疼痛改善効果の評価が十分に行われていない現状を反映している可能性がある。膵石治療は原則として疼痛に対して行われるものであり、また今回の調査では膵石の完全消失が得られない場合でも疼痛改善を認めていることから、膵石治療後には膵石消失効果のみならず疼痛改善効果の評価することが重要と考えられる。

慢性膵炎では膵内分泌障害によりインスリン分泌が低下するため、糖尿病の合併が多い。今回の調査では男性の37.0%、女性の19.8%が糖尿病を合併していた。慢性膵炎に伴う糖尿病ではランゲルハンス島の荒廃によりインスリンの基礎分泌および追加分泌が障害されていることが多く、また一方でグルカゴン分泌低下により治療を行う際に低血糖をおこしやすい。基礎分泌を模倣するために持効型インスリンを使用し、食後過血糖を抑制するために超速効型インスリンを併用することで、良好な血糖コントロールが得られ低血糖の頻度も減少する⁷⁾。今回の検討では、糖尿病合併例の40.0%がインスリンを使用しており、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。

一方で慢性膵炎に合併する糖尿病でも経口糖尿病治療薬が効果を示すことがある³⁾。今回の検討では、慢性膵炎に合併した糖尿病の30.1%がインスリンを使用せず経口糖尿病薬で治療されていた。近年、様々な経口薬が糖尿病の治療に使用可能となり、良好な血糖コントロールを目指しそれらが併用されるようになっていく⁸⁾。今回、慢性膵炎に合併した糖尿病における経口糖尿病薬の併用状況を調べたところ、インスリンを使用せず経口薬で治療されている患者の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。

本邦でも2009年にDPP-4阻害薬が新たに使用可能となり、今回の検討では慢性膵炎に合併した糖尿病の14.4%が使用していた。DPP-4阻害薬を始めとするインクレチン関連薬は急性膵炎発症との因果関係について議論がある一方で⁹⁾、膵β細胞の保護作用も期待されており¹⁰⁾、今後、慢性膵炎に合併した糖尿病における適切な使用法について更なる検討が必要と考えられる。

なお、今回の調査では検討できなかったが、GLP-1作動薬やSGLT2阻害薬のような新たな糖尿病治療薬が慢性膵炎に合併した糖尿病の治療に果たす役割についても今後検討していく必要がある。予後や生活の質の更なる改善のため適切な糖尿病治療を確立していく必要があると考えられた。

E. 結論

慢性膵炎全国疫学調査のデータをもとに、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。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。

F. 参考文献

1. 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.
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. 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20年度～22年度総合研究報告書. 2011; 185-189.
3. 日本消化器病学会編集: 慢性膵炎診療ガイドライン. 南江堂, 2009.
4. 片岡慶正, 安田宏明. 慢性膵炎の断酒・生活指導指針. 19. 慢性膵炎における薬物療法(ア)消化酵素薬. 膵臓 2010; 25: 667.
5. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 763-764.
6. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 膵石症の内視鏡治療ガイドライン2014. 膵臓 2014; 29: 121-148.
7. 中村光男, 丹藤雄介, 柳町幸, 田中光, 志津野江里, 野木正之. 膵内外分泌不全に対する膵消化酵素及びインスリン補充療法. 膵臓 2007; 22: 454-461.
8. Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, Sugimoto H, Kanatsuka A, Kashiwagi A. Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). *J Diabet Invest* 2014; 5: 581-587.
9. Giorda CB, Nada E, Tartaglino B, Marafetti L, Gnavi R. A systemic review of acute pancreatitis as an adverse event of type 2 diabetes drugs: from hard facts to a balanced position. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 1041-1047.
10. Farilla L, Bullotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, Bertolotto C, Di Mario U, Harlan DM, Perfetti R. GLP-1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144:

5149-5158.

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

膵石症に対する ESWL の適応と治療法に関する実態調査

研究報告者 乾 和郎 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 教授

共同研究者

杉山政則, 鈴木 裕(杏林大学医学部外科),

田妻 進(広島大学病院総合内科・総合診療科), 五十嵐良典(東邦大学医療センター大森病院消化器内科)

大原弘隆(名古屋市立大学大学院地域医療教育学), 正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野)

三好広尚, 山本智支(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科学)

竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

平成26年4月, 膵石症に対する体外式衝撃波結石破碎装置(ESWL)が保険収載され, 内視鏡治療の加算も認められた。そこで, 本邦における膵石症治療の実態を把握するため, 全国の主な病院にアンケート調査を行った。対象は平成21年から平成25年の間に膵石症と診断された患者で, 対象期間5年間に治療した患者の平均年齢, 性別, 膵石の数と大きさ, ESWL や手術などの治療内容と成績に関する調査票を送付して1次調査を行った。今後, 協力の得られた医療機関に2次調査を送付してアンケート調査を行う予定である。

A. 研究目的

慢性膵炎は進行性で非可逆性であり, 急性炎症を繰り返すうちに内・外分泌機能が低下してしまう。経過中に膵石が形成されると膵液うっ滞から膵管内圧が上昇し, 疼痛や仮性嚢胞の原因になる。膵石に対する治療は従来, 手術療法が主であり, 内視鏡治療の適応となるのは5-6 mm 大の小結石で, 全体のわずか1割以下しかない。一方, 膵石に対する体外式結石破碎療法(ESWL)はその有用性が報告されてきたが, 胆石や腎結石と違い, 保険による診療が認められていなかった。平成26年4月, 膵石症に対する ESWL が保険収載された。今後, 膵石症に対する ESWL 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。本研究は, 本邦における膵石症に対する治療の実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

「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。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

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.

病院の階層別にみた回答率は、大学病院からの129施設中23施設(17.8%), 500床以上の病院276施設から51施設(18.5%), 400床以上499床の病院248施設から41施設(16.5%), 300床以上399床の病院467施設から79施設(16.9%), 200床以上299床の病院546施設から109施設(20.0%)であった(表1).

病院の階層別にみた膵石症の症例数は、大学病院では男性128例、女性28例、500床以上の病院では男性683例、女性234例、400床以上499床の病院では男性92例、女性35例、300床以上399床の病院では男性78例、女性24例、200床以上299床の病院では男性345例、女性67例であった(表2).

D. 考察

2009年の「慢性膵炎診療ガイドライン」¹⁾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²⁾を作成した. さらに、2014年

表1 1次調査票の階層別にみた回答数と回収率

| 対象病院 | 抽出件数 | 回答数 | 回収率(%) |
|----------|------|-----|--------|
| 大学病院 | 129 | 23 | 17.8 |
| 500床以上 | 276 | 51 | 18.5 |
| 400～499床 | 248 | 41 | 16.5 |
| 300～399床 | 467 | 79 | 16.9 |
| 200～299床 | 546 | 109 | 20.0 |
| 合計 | 1666 | 303 | 18.2 |

表2 病院の階層別にみた膵石症の症例数

| 対象病院 | 男性 | 女性 | 合計 |
|----------|------|-----|------|
| 大学病院 | 128 | 28 | 156 |
| 500床以上 | 683 | 234 | 917 |
| 400～499床 | 92 | 35 | 127 |
| 300～399床 | 189 | 46 | 235 |
| 200～299床 | 380 | 90 | 470 |
| 合計 | 1472 | 433 | 1905 |

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³⁾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(図1)を示す.

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.

治療を行う対象となるのは、腹痛が持続する場合や頻回に膵炎発作による自覚症状を有する

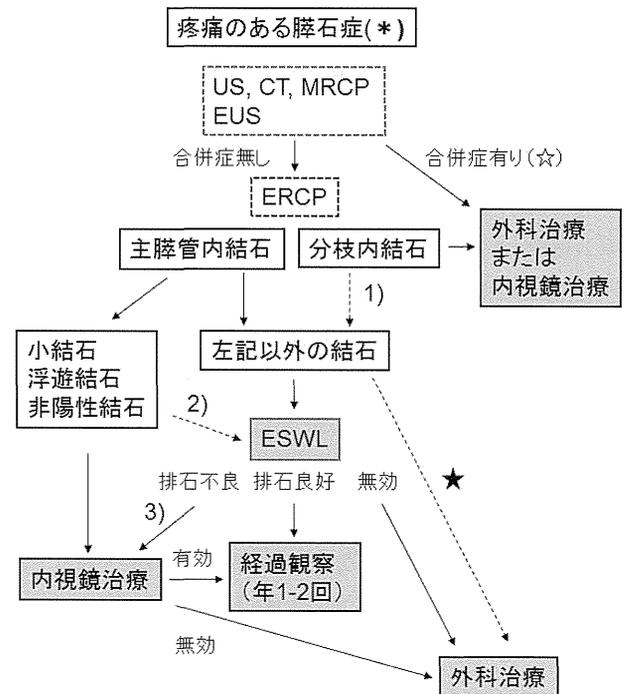


図1 膵石治療のフローチャート.

*: 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ージャ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による破砕を行う.

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.

主膵管または副膵管に存在する膵石症例である⁴⁾⁻⁷⁾。わが国の多施設症例調査によると、各種の膵石症治療(外科治療, 内鏡治療, ESWLと内視鏡治療の併用)による症状消失効果は90.9%~98.5%と極めて高かったと報告されている⁸⁾。この中で最も症状消失効果が高かったのは、外科治療の98.5%であったが、早期合併症に関しては、外科治療のほうが13.5%と内視鏡治療の6.1%, ESWLと内視鏡治療の併用9.6%よりも高率であった。ESWL単独でも約半数は膵石消失効果があるが、碎石できて排石が困難な症例においては、内視鏡的乳頭括約筋切開術およびバスケットカテーテルによる結石除去術、膵管ステントイング、内視鏡的膵管バルーン拡張術などの内視鏡的治療が追加治療として行われている^{9),10)}。

一方、鈴木ら⁸⁾による2001年から2005年までに本邦における膵石治療の多施設検討をみると、899例で実際に行われている治療は、ESWL単独 202例(22.5%), ESWL + 内視鏡治療 250例(27.8%), 内視鏡治療単独 73例(8.1%), 外科治療133例(14.8%), その他 105例(11.7%)であり、無治療が146例(16.2%)含まれていた。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。

E. 結論

平成26年4月から ESWL による膵石治療が保険適用となった。また、同時期に「膵石症の内視鏡治療ガイドライン」の改訂を行った。今回、膵石症に対する治療の実態調査を行うことで、さらに踏み込んだ治療指針を作成することができると考えられ、膵石症の治療成績の向上を改善することが期待できると考えられる。

F. 参考文献

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. Sauerbruch T, Holl J, Sackmann M, et al. Extracorporeal lithotripsy of pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis and pain: a prospective follow up study. Gut 1992; 33: 969-72.
5. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. Gastroenterology 1992; 102: 610-20.
6. Ohara H, Hoshino M, Hayakawa T, et al. Single application extracorporeal shock wave lithotripsy is the first choice for patients with pancreatic duct stones. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1388-94.
7. Tadenuma H, Ishihara T, Yamaguchi T, et al. Long-term result of extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic therapy for pancreatic stone. Clinical Gastroenterol Hepatology 2005; 3: 1128-1135
8. 鈴木裕, 杉山政則, 乾和郎, 他. 膵石症治療に関する多施設症例調査. 膵臓2009; 24:25-33.
9. 中村雄太, 乾和郎, 中澤三郎, 他. 体外衝撃波結石破碎療法(ESWL)を中心とした膵石治療とその有効性 膵石の体外衝撃波結石破碎療法 特に、膵管狭窄例の処置と有効性. 胆と膵 1997; 18: 1175-9.
10. 辻忠男, 元鐘聲, 小木曾智美, 他. 内視鏡的膵管バルーン拡張術(EPDBD)による慢性膵炎・膵石症の治療. 胆と膵 2001; 22: 127-137.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kazuichi Okazaki, Shigeyuki Kawa, Terumi Kamisawa, Tetsuhide Ito, Kazuo Inui, Hiroyuki Irie, Takayoshi Nishio, Kenji Notohara, Isao Nishimori, Shigeki Tanaka, Toshimasa Nishiyama, Koichi Suda, Keiko Shiratori, Masao Tanaka, Tooru Shimosegawa, The working committee for the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2014;49: 567-588.
 - 2) Shigeyuki Kawa, Kazuichi Okazaki, Terumi Kamisawa, Tetsuhide Ito, Kazuo Inui, Hiroyuki Irie, Takayoshi Nishio, Kenji Notohara, Isao Nishimori, Shigeki Tanaka, Toshimasa Nishiyama, Koichi Suda, Keiko Shiratori, Masao Tanaka, Tooru Shimosegawa, The working committee for the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. J Gastroenterol 2014; 49: 765-784.
 - 3) Terumi Kamisawa, Kazuichi Okazaki, Shigeyuki Kawa, Tetsuhide Ito, Kazuo Inui, Hiroyuki Irie, Takayoshi Nishio, Kenji Notohara, Isao Nishimori, Shigeki Tanaka, Toshimasa Nishiyama, Koichi Suda, Keiko Shiratori, Masao Tanaka, Tooru Shimosegawa, The working committee for the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2014; 49: 961-970.
 - 4) 乾和郎, 五十嵐良典, 入澤篤志, 大原弘隆, 田妻進, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹, 田中雅夫, 白鳥敬子, 杉山政則. 膵石症の内視鏡治療ガイドライン2014. 膵臓 2014 ; 29: 123-148.
 - 5) 下瀬川徹, 糸井隆夫, 佐田尚宏, 乾和郎, 白鳥敬子, 廣岡芳樹, 入澤篤志, 五十嵐良典, 北野雅之, 伊佐地秀司, 武田和憲, 竹山宜典, 真弓俊彦, 木原康之, 桐山勢生, 安田一朗. 膵炎局所合併症(膵仮性嚢胞, 感染性被包化壊死等)に対する診断・治療コンセンサス. 膵臓 2014; 29: 775-818.
 - 6) 山本智支, 乾和郎, 芳野純治, 三好広尚. 内視鏡的膵石除去術. Gastroenterol Endosc 2014; 56: 2416-2423.
 - 7) 乾和郎, 芳野純治, 三好広尚, 山本智支, 森智子, 黒川雄太, 細川千佳生, 大屋尊裕. 特集 肝胆膵診療のNew Horizon 保険収載された膵石に対するESWL治療の適応と問題点. 肝胆膵 2014; 69: 1137-1141
 - 8) 乾和郎, 山本智支, 三好広尚. 体外式衝撃波結石破碎術(ESWL). 日本消化器病学会監修, 「消化器病診療(第2版)」編集委員会編集. 消化器病診療第2版. 東京. 医学書院. 2014 ; 361-363.
- ### 2. 学会発表
- 1) Satoshi Yamamoto, Kazuo Inui, Junji Yoshino, Hironao Miyoshi. Problems related to steroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. The 2nd International Symposium of IgG4-Related Diseases & Associated Conditions. Honolulu. 2014.2.16.
 - 2) 山本智支, 乾和郎, 三好広尚. 膵石症に対する内視鏡治療の有用性と限界. 第87回日

本消化器内視鏡学会総会. 福岡. 2014.5.15.

- 3) 山本智支, 乾和郎, 芳野純治, 三好広尚, 小林隆, 松浦弘尚, 森智子. 第45回日本膵臓学会. 小倉. 2014.7.11.
- 4) 山本智支, 乾和郎, 三好広尚. 非手術的膵石除去による慢性膵炎の進展予防. 第56回日本消化器病学会大会. 神戸. 2014.10.25.
- 5) K Inui, J Yoshino, S Yamamoto, H Miyoshi, T Kobayashi, Y Katano. Factors associated with failure in endoscopic treatment of pancreatolithiasis. Big Island. 2014.11.6.
- 6) Yutaka Suzuki, Masanori Sugiyama, Kazuo Inui, Yoshinori Igarashi, Hirotaka Ohara, Susumu Tazuma, Tadao Tsuji, Hiroyuki Miyakawa, Yutaka Atomi. Management for pancreatolithiasis: A Japanese multicenter study. Big Island. 2014.11.7.

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

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

難治性膵疾患に関する全国疫学調査(2011)の結果解析

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

共同研究者

内田一茂, 柳川雅人, 池宗真美(関西医科大学内科学第三講座)

神澤輝実(東京都立駒込病院 消化器内科), 窪田賢輔(横浜市立大学附属病院内視鏡センター)

正宗 淳(東北大学大学院 消化器病態学分野), 久津見弘(神戸大学大学院 消化器内科)

能登原憲司(倉敷中央病院 病理診断科), 吉田 仁(昭和大学医学部内科学講座 消化器内科学部門)

川 茂幸(信州大学総合健康安全センター)

【研究要旨】

2011年の自己免疫性膵炎(AIP)受療患者を対象とした第3回 AIP 全国疫学調査の解析結果について検討した。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)は我が国より発信された疾患概念であるが、その病態、治療、予後についてはいまだ不明な点が多い。AIP 受療患者を対象とし過去に3回全国疫学調査が行われ、2011年に行われたものは現在 Pancreas に in press の状態である。そこで第3回全国疫学調査について再度検討することとした。

B. 研究方法

2011年の AIP 受療患者を対象とした第3回 AIP 全国疫学調査の解析結果について報告されていない情報について検討した。

(倫理面への配慮)

情報には個人情報が含まれておらず、個人が特定されることはないと考えられた。

C. 研究結果

AIP について今後問題となると思われる項目は、①超音波内視鏡下における生検・細胞診の実態、②慢性膵炎への移行がどの程度あるのか、③悪性腫瘍の合併について、④治療の現状(特に免疫調整薬の使用頻度)と考えられた。そこでこれらの項目について、第3回全国疫学調査で解析されていないものについて検討した。

解析結果の中で解析されていないものとして石灰化があげられた。膵石灰化を認めたものは7%で経過観察中が45% 診断時に既に石灰化を認めたものは55%であった(図1)。他の項目については、既に解析されていた。

D. 考察

慢性膵炎移行例については、AIP の予後を解明するために更に詳細な検討が必要と考えられた。

第3回全国調査では、超音波内視鏡下での膵生検・細胞診の頻度、悪性腫瘍の合併例、ステロイド以外の治療薬の使用例については調査項目に含まれていたが、1型 AIP の慢性膵炎移行例の頻度とその内外分泌能について、悪性腫瘍の

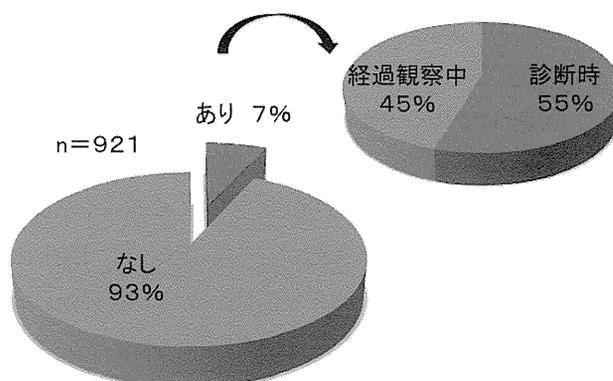


図1 膵石灰化の有無

合併頻度が本当に高いのかどうかについては調査項目としては検討されていなかったのが次回全国調査においてはこれらの点について解析できるような調査が必要ではないかと考えられた。

E. 結論

第3回 AIP 全国疫学調査の解析結果について検討した。

F. 参考文献

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 DOI 10.1007/s00535-014-1012-5 Nov 16.
- 2) Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Nov 19. doi:10.1002/jhbp.194.
- 3) Ikeura T, Miyoshi H, Uchida K, Fukui T, Shimatani M, Fukui Y, Sumimoto K, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: A single-center experience. *Pancreatology*. 2014 Sep-Oct;14(5):373-9. doi: 10.1016/j.pan.2014.04.029.
- 4) Okazaki K, Yanagawa M, Mitsuyama T, Uchida K. Recent Advances in the Concept and Pathogenesis of IgG4-Related Disease in the Hepato-Bilio-Pancreatic System. *Gut Liver*. 2014 Sep;8(5):462-470.
- 5) Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy - current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):690-5. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.016
- 6) Fukui Y, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Sato S, Okazaki K. Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Jul 9. [Epub ahead of print]
- 7) Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, Negrelli R, Capelli P, Amodio A, Calì A, Colletta G, Gabbrielli A, Benini L, Okazaki K, Vantini I, Frulloni L. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2013 Aug;1(4):276-84. doi: 10.1177/2050640613495196.
- 8) Ikeura T, Detlefsen S, Zamboni G, Manfredi R, Negrelli R, Amodio A, Vitali F, Gabbrielli A, Benini L, Klöppel G, Okazaki K, Vantini I, Frulloni L. Retrospective Comparison Between Preoperative Diagnosis by International Consensus Diagnostic Criteria And Histological Diagnosis in Patients With Focal Autoimmune Pancreatitis Who Underwent Surgery With Suspicion of Cancer. *Pancreas*. 2014 Jul;43(5):698-703. doi: 10.1097/MPA.0000000000000114.
- 9) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T,

- Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Jun;49(6):961-70. doi: 10.1007/s00535-014-0945-z.
- 10) Sumimoto K, Uchida K, Kusuda T, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, **Okazaki K**. The role of CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ regulatory B cells in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2014 May-Jun;14(3):193-200. doi: 10.1016/j.pan.2014.02.004
- 11) **Okazaki K**, Uchida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Ikeura T, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014 May;5(3):104-11. doi: 10.1177/2040622314527120.
- 12) Kawa S, **Okazaki K**, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 2014 May;49(5):765-84. doi: 10.1007/s00535-014-0944-0
- 13) **Okazaki K**, Tomiyama T, Mitsuyama T, Sumimoto K, Uchida K. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. *Autoimmun Rev.* 2014 April - May;13(4-5):451-458. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.010.
- 14) Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, **Okazaki K**, Fujita N. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc.* 2014 Apr 8. doi: 10.1111/den.12289.
- 15) **Okazaki K**. Current concept, diagnosis and pathogenesis of autoimmune pancreatitis as IgG4-related disease. *Minerva Med.* 2014 Apr;105(2):109-19.
- 16) **Okazaki K**, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 49(4):567-88. doi: 10.1007/s00535-014-0942-2.

2. 学会発表

海外学会

- 1) Kimi Sumimoto, Kazushige Uchida, Toshiyuki Mitsuyama, Yuri Fukui, Takeo Kusuda, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Masanori Koyabu, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi