

- ⑨ 平成27年1月から小児の慢性特定疾病に指定され、同年7月から成人例も指定難病となっている遺伝性膵炎の症例症例登録システムの構築を行った。
- ⑩ わが国における遺伝性膵炎の実態を明らかにするために、「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」(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)と連携をして全国調査を行った。
- ⑪ わが国における早期慢性膵炎の実態把握のために、2011年1年間に受療した患者を対象に全国疫学調査の二次調査を行った。
- ⑫ 慢性膵炎の各病期に対して、膵外分泌能を考慮した適切な栄養療法を行うことが重要である。本年度は各施設の慢性膵炎の食事箋をもとに、具体的な食材毎の脂肪含量，食事のメニューを作成し，慢性膵炎患者の日々の献立に役立つ情報の提供を目指した。
- ⑬ 慢性膵炎疼痛対策としての成分栄養剤の使用を慢性膵炎診療のエキスパート(2014年度)と一般臨床医(2015年度)を対象にその使用実態を調査した。

IV. 急性膵炎

- ① 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した。
- ② 急性膵炎治療の診療科間・施設間差異に関してアンケート調査を行い，患者情報，急性膵炎の重症度判定(予後因子，CT grade)，特殊治療(手術，人工呼吸，血液浄化療法，動注療法)の有無およびDPC情報からのDEFファイルの供出を依頼して，施設間・診療科間での実態を分析した。
- ③ 急性膵炎初期治療コンセンサスの改訂のためのワーキンググループを設置し準備を進めた。
- ④ 我が国の急性膵炎重症度判定基準は，前回の改訂後の平成20年より現在まで使用されている。今年度は「急性膵炎重症度判定基準の見直し」ワーキンググループを組織し判定基準改定に向けての方策を策定する。
- ⑤ 重症急性膵炎診療の国際比較を行う目的で，本邦の急性膵炎診療ガイドラインと米国，英国，イタリア，IAP/APA，中国のガイドラインを，診断基準，重症度診断，治療について比較検討した。
- ⑥ ERCP後膵炎ガイドラインは，文献をきちんとまとめたものは作成されていない。我々は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，文献をまとめたERCP後膵炎ガイドラインを作成した。
- ⑦ 各地域における急性膵炎に対するチーム医療モデルを構築することを目的とし，チーム医療モデル形成の準備として，秋田赤十字病院および近畿大学医学部附属病院において，チーム医療モデルを構築した。
- ⑧ 急性膵炎に対する地域モデル構築し，急性膵炎の治療成績の向上と予後の改善，医療費の削減を目指すことを目的とし，平成27年度は，南大阪における急性膵炎地域医療モデルの構築から開始した。
- ⑨ DPC(Diagnostic Procedure Combination)を採用している病院が全国的に増加している。DPCデータを用いて急性膵炎診療の実態調査を行った。

本研究の目標

本研究の目標は，難治性膵疾患である嚢胞性線維症，自己免疫性膵炎，慢性膵炎，重症急性膵炎についての，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である。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，均質で良質な医療は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

嚢胞性線維症(CF)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¹⁾。欧米では比較的頻度の高い遺伝性疾患であるが、わが国では極めて稀な疾患であり、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、年間生存罹患患者数は15名程度であると推計されている²⁾。本研究班では本年度の目標を、実態調査と希少疾患である本疾患の情報を医療従事者と家族間で交換することにおいて下記の研究を行った。

1. 嚢胞性線維症の新規承認薬と未承認検査の使用状況の調査

B. 方法

調査の対象期間は2014年12月から2015年11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[®], 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(トビービ[®], ノバルティスファーマ)の製造販売を行った3社である。電子メールにて2014年12月, 2015年5月および11月末時点の登録患者数を確認した。汗中のクロライドイオン(Cl⁻)濃度は, 汗試験用イオン導入装置(Webster 汗誘発装置3700), Macroduct 汗収集システム, Sweat・CheckTM 汗伝導度アナライザーを用いて, ピロカルピンイオン導入法にて測定した。便中エラスターゼはELISA法(Pancreatic Elastase 1 Stool Test, ScheBo社)により測定した。

C. 結果

高力価のリパーゼを含有するパングレアチン製剤(リパクレオン[®])は2015年11月末時点で15例に使用されていた。2015年の新規登録患者は3例, 患者の死亡は1例, 転院により1例が中止となった。重篤な副作用の報告はなかった。

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。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。腺外分泌不全を伴うCFは重症患者が多く, 乳幼児期からの治療が必要である。乳幼児期の腺外分泌不全の診断に有用である便中エラスターゼは「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に応募中である。CF患者の生命予後の改善は, 診断に必要な汗のクロライドイオン濃度と便中エラスターゼ測定が保険適用となり, 全国の医療機関で可能になることが必要である。

2. 登録制度を利用したCFの実態調査

B. 方法

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, 回収された調査個人票を解析した。

C. 結果

現在CF登録制度に登録されている27名の患者を含めて, 1994年から現在までに, 102例(男性51例, 女性51例)のCF患者のデータが蓄積されており, 平均生存期間は21.8年である。男性患者では22.7年, 女性患者では20.7年であった(図1)。

2013年, 2014年, 2015年(今年度)の調査個人票

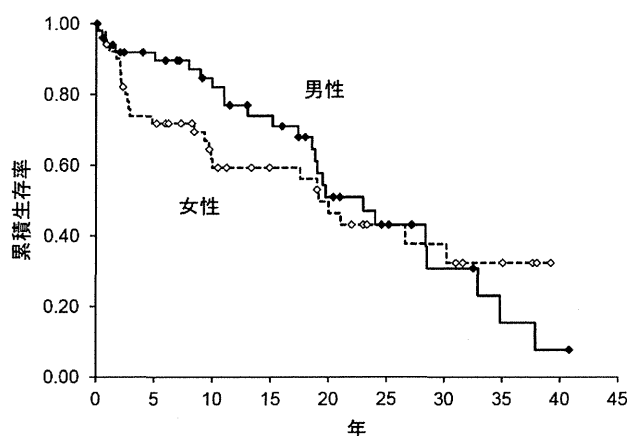


図1 わが国の嚢胞性線維症の子後

から、年間のおおよその入院期間(0~12ヵ月/年)のデータが記入されていた25例では、生後~5歳までの年間入院期間は症例により様々であったが、ほとんどの症例が主に気道感染症のために入院を繰り返していた。

D. 考察

PubMedと医学中央雑誌を検索したところ現時点では事務局が把握していない新規症例の報告はない。CF登録制度が周知され機能しているためと思われるが、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を行っていく必要がある。

3. 第1回嚢胞性線維症情報交換会開催

B. 方法

CFの診療を担当する医療従事者、CF患者の家族、研究班、CFTRの基礎研究者、CF登録制度事務局の意見交換を目的として、第1回嚢胞性線維症情報交換会を、2014年7月11日(土)13:00~16:00、名古屋大学野依記念学術交流館に於いて開催した。主治医12名、看護師7名、栄養士7名、検査技師2名、患者家族11名、研究班班員3名、登録制度事務局5名の合計47名が参加した。

C. 結果

第一部では、CF登録制度事務局(名古屋大学健康栄養医学研究室)からの登録と診療の現

状報告に引き続いて、幼児と成人の症例の紹介、懸案となっている「呼吸器病変の重症度判定基準」の作成、「腓嚢胞線維症の診療の手引き」(2008年刊行)改訂の準備状況について報告された。

第二部では、足立智昭氏(宮城学院女子大学)より「CF児の療育を振り返る-その出生から肺移植まで-」の講演、藤木理代氏(名古屋学芸大学管理栄養学部)より「嚢胞性線維症の栄養評価と食事療法の実際」の講演が行われた。

第三部では、小グループに分かれての意見交換、各グループからの報告、全体討論が行われた。栄養を十分摂るにはどうしたらよいか、薬の服用の仕方についての注意点、学校との連携、子どもに病気を告げるタイミングなどについて意見が交わされた。また、患者家族に向けた分かりやすい情報を発信してほしいという要望が、事務局に寄せられた。

D. 考察

本年度、小児慢性特定疾患に加え、CFが指定難病となり(平成27年7月1日施行)、成人患者が医療費助成の対象となった。しかし、わが国では患者数がとても少ないので、患者と家族、医療従事者は、現在行っている治療(食事指導、肺理学療法を含む)が適切かどうか不安を抱えている。今回のような情報交換会を定期的に行うことが重要であると考えられた。

4. 嚢胞性線維症の栄養調査と指針の作成

B. 方法

CF登録制度により主治医から集められた患者22名(8ヵ月~39歳、男性10人、女性12人)の個人票から、身長、体重、腓外分泌機能、血中アルブミン値、ヘモグロビン値、総コレステロール値、中性脂肪値について解析し、栄養状態および栄養管理法を検討した。

C. 結果

18歳以上の患者の89%は、BMIが18.5未満であった。BMIとアルブミン値およびヘモグロビン値は有意な正の相関($p < 0.05$)を示し、特にBMI16未満の者で顕著に低値であった。成長期

(18歳未満)の患者ではBMIが10パーセントイル未満の者で、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

本研究では我が国のCF患者の栄養評価を行った。その結果、ほとんどの患者においてBMIが低値であった。アルブミン値とヘモグロビン値はBMIと有意な正の相関を示し、BMI16未満の者において顕著に低値であった。

小児については、通常体格判定に用いられるカウプ指数、ローレル指数の基準値が年齢により異なるため、BMIパーセントイルを用いて評価した。その結果、10パーセントイル未満の者において顕著に低栄養状態であった。したがって、CF患者における栄養障害の重症度を表1のように示す。但し、腹水がある場合は、BMI

表1. CF患者における栄養障害の重症度

	18歳未満 BMIパーセントイル	18歳以上 BMI
正常	50以上	22以上
軽度	25以上50未満	18.5以上22未満
中等度	10以上25未満	16以上18.5未満
重度	10未満	16未満

が過大評価されるため留意する必要がある。

5. 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方針の確立

1. 方法

CFの肺障害の重症度を規定する肺機能、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臨床的指標について、欧米での肺病変の重症度判定の情報を主に文献から検索し検討した。そして、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症例の重症度判定において、6歳以上の小児や成人では、肺機能のなかで「対標準1秒量(%FEV1: 1秒量実測値/1秒量予測値 x 100)」が通常用いられている。%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%と定義されおおむねこれで妥当と考えられる。しかし、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患児では大半が%FEV1は正常範囲に留まるため、この年齢未満の乳幼児ではとりわけ

表2. 6歳未満の乳幼児の肺障害重症度判定基準

大気下酸素分圧 (PaO ₂ ; torr)	胸部画像スコア*		
	0~1	2~3	4~5
80以上	I ²	II	II
70以上80未満	II	II	III
60以上70未満	III	III	IV
60未満	IV	IV	IV

- 註:
- *胸部画像スコア
可能であれば胸部CTないしMRI。止むを得ない場合は胸部単純X線にて判定肺内のいずれかの部位における以下の5項目の所見の有無でポイントを合計(なし:ポイント0, あり:ポイント1)
 - 気管支拡張
 - 気管支壁肥厚
 - 粘液栓
 - 肺過膨張
 - 肺実質陰影(嚢胞, 無気肺, 肺炎)
 - 重症度
I: 正常
II: 軽症
III: 中等症
IV: 重症
 - 緑膿菌下気道感染症がある場合は重症度を一段上げる。

代替の重症度評価システムが必要である。そこで種々の検討から、今年度は以下の重症度判定の基準を提唱することとした(表2)。

D. 考察

CF 患児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 による判定では、診断能と被爆の問題から限界がある。そこで、MRI の導入と行った。また、実際の呼吸器病態に基づく低酸素状態を直接測定するための PaO₂ の重要性を考慮する必要がある。さらに、CF の進行に従って緑膿菌が下気道に定着し慢性感染症の起炎菌となると、重症度は一段と増すため緑膿菌の検出の有無が重症度を判定する際にも必須である。今年度は、これらを総合的に加味して、低酸素の程度、画像所見、緑膿菌の有無を元に、重症度を I から IV まで (I : 正常, II : 軽症, III : 中等症, IV : 重症) 判定する基準を策定した。今後、実際の CF 患児での評価を行い、その妥当性と有用性を検証する必要がある。

6. 便中エラスターゼによる嚢胞性線維症の診療指針

B. 方法

第5回嚢胞性線維症の二次調査に、調査の目的を記載した調査依頼書(資料1)と便中エラスターゼの採取容器および返送用のレターパックを同封し、嚢胞性線維症(CF)登録制度事務局より CF 患者の主治医に郵送した。採便容器には整理番号を付し、採取日、年齢、性、身長と体重以外には、個人が同定できないようにした。主治医が患者もしくは家族の同意を得て依頼し、採取したサンプルはみよし市民病院検査室に返送された。便中エラスターゼは ELISA 法 (Pancreatic Elastase 1 Stool Test, ScheBo 社) により測定した。

C. 結果

年齢1歳～39歳まで18名の CF 患者(男性7名、女性10名)から検体の送付があり、便中エラスターゼを測定した。便中エラスターゼが

200 $\mu\text{g/g}$ 以下の膵外分泌不全(PI)の患者は男性5名、女性7名、計12名(67%)であった。膵外分泌の保たれる患者 (pancreatic sufficiency: PS)は、男性3名、女性3名、計6名であった。便中エラスターゼは、PI 患者で 2 ± 4 (mean \pm SD; range: 0~13) $\mu\text{g/g}$ 、PS 患者は 566 ± 140 (range: 319~686) $\mu\text{g/g}$ と、両者が重なることはなかった。

D. 考察

便中エラスターゼによる PI の診断は、簡便性と再現性に優れていた。汗試験と便中エラスターゼによる CF の診断と PI の診断を早期につけ、新規に承認された酵素補充療法と吸入療法につなげ、重症化の進展を抑えることが予後の改善に重要であると考えられる。

7. 「嚢胞性線維症の診療の手引き」の改訂

B. 方法

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成27年度 研究打ち合わせ会(2015年6月22日)にて、「膵嚢胞性線維症の診療の手引き」(初版)の主な改訂点を示して、研究班の意見を求めた。平成27年度 嚢胞性線維症情報交換会(2015年7月11日、名古屋大学野依記念学術交流館)にて分担研究者、CF 患者の主治医ならびに患者家族に診療の手引きの改訂案を示して、意見を求め、分担執筆を依頼した。9月に改訂版の執筆者と項目の素案を研究代表者、研究分担者ならびに研究協力者に送付し、意見を求めた。10月に最終案をまとめ、分担者に執筆を依頼した。

C. 結果

改訂項目は以下のとおりである。

1. 現行の診療の手引きの名称は、病理所見からこの病気を最初に命名した Dorothy Hansine Anderson (1901-1963) に従い、Cystic Fibrosis of the Pancreas³⁾「膵嚢胞性線維症」となっている。今回、難病指定を機会に、膵を省いた国際的な名称 Cystic Fibrosis (CF) 嚢胞性線維症に変更する。

2. 診断基準が改訂された。古典的な definite CF だけでなく、肺障害が現れる前の状態や非典型例も重症例は probable として診断することになった。
3. 診断に必須の汗試験において、小児の汗中 CF 濃度の基準値が加えられた。
4. 診断基準に遺伝子診断が加えられた。日本人の CFTR 遺伝子変異の詳細が解明されてきた。遺伝子診断が基準に取り入れられたため、遺伝子検査のガイドラインやカウンセリングの項目を充実させる。
5. 腭外分泌不全の診断法として、便中エラストラーゼが加えられた。
6. 新たな個人調査票が示され、公費負担の手続きや基準などが改訂された。
7. 重症度は呼吸器異常と栄養障害の程度で判定される。重症度分類 stage-3以上が公的助成を受ける基準となった。
8. 鑑別診断として、びまん性汎細気管支炎、原発性線毛機能不全、シュバツハマン・ダイアモンド症候群を個人調査票に記載する必要がある。これらの疾患について概要と鑑別点を記載する。
9. 3つの新薬が承認されたので、気道の感染症と腭外分泌不全の治療法を改訂する。
10. 日本人の CF 患者に多い胆汁性肝硬変の項目を設ける。
11. 肺移植を受ける患者が増える傾向にあり、移植医療の項目を追加する。
12. 米国では分子治療薬の開発が進んでいる。遺伝子治療を含め記載する。
13. CF 登録制度が発足したので、項目を設ける。
14. CF 家族会の会員情報を更新する。
15. 海外の情報を更新する。
16. CF の子どもへの接し方について項目を設ける。
17. 新たな CF 登録主治医に「主治医からのアドバイス」の執筆を依頼する。

D. 考察

CF は日本人では極めて稀なため、邦文での情報は乏しい。初版では、一読しただけで主治医が CF の全てを理解できることを意図した。

今回の改訂 2 版でもこの方針を継承する。

また、今年度から CF が難病に指定されたことにより、小児慢性特定疾患治療研究事業による医療費の公的助成が、成人でも継続されることになった。前回の「腭嚢胞線維症の診療の手引き」⁴⁾を出版した時(2008年)には、欧米では10年以上前から使用されていた治療薬が、わが国では治験ができないために未承認であった。しかし、今回、3つの治療薬が承認され、CF の治療は大きく改善される。また CF 登録制度の発足により、汗試験、遺伝子診断、腭外分泌不全の診断に関する問い合わせや、検査依頼は増えている。研究班と主治医との情報の共有や連携は、これまで以上に改善されてきた。また本年度より嚢胞性線維症情報交換会が開催されることになり、患者の家族も出席して、専門家に直接質問する機会ができた。わが国の CF 患者の生命予後も欧米の値に近づくことが期待されている。CF を早期に診断して、早期に治療を開始することが、これまで以上に重要である。改訂版ではこれらの点に留意して、より実用的な手引きになることが期待される。

8. 第 5 回嚢胞性線維症全国疫学調査(一次調査の集計)

B. 方法

調査期間を2014年1年間および過去10年間とし、一次調査として、2015年1月に、全国の大病院と病床数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)を問い合わせた。調査は郵送法で行い、依頼状、診断基準、調査依頼票を対象科に発送した。2月末までに回答のない施設に対しては、3月中旬に再依頼した。二次調査としては、2015年6月に、①一次調査で「症例有り」と回答された施設、②CF 登録制度で事務局(名古屋大学健康栄養医学研究室)が症例を把握している施設に(追跡調査)、調査個人票と患者への説明書および同意書を郵送した。

C. 結果

1. 一次調査では、565科(回収率85.3%)から過

去1年間で18名(男8, 女10), 過去10年間で24名(男11, 女13)の患者報告を受けた(表). 調査を依頼した施設を受診した2014年1年間の受療患者数は21名(95%信頼区間: 17~25), 2005~2014年10年間の受療患者数は28名(95%信頼区間: 22~34)と推計された.

2. 一次調査からの推計値に, 追跡調査から確認された症例を加えると, 2014年中の患者は37名(95%信頼区間: 33~41), 過去10年間の患者数は47名(95%信頼区間: 41~53)と推計された.

D. 考察

一次調査の対象施設は, 過去3回の調査と同じく, 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とした. また, 過去5年間の症例報告(論文発表および学会発表)をPubMedと医学中央雑誌を用いて検索したところ, 新規症例の報告は無かった. CF登録制度が機能しているためと思われる.

9. 嚢胞性線維症患者家族の膵疾患の罹患状況調査

B. 方法

第5回嚢胞性線維症の二次調査に, 調査の目的を記載した調査依頼書と調査用紙を同封し, 嚢胞性線維症登録制度事務局よりCF患者の主治医に郵送した. 調査用紙には事務局により整理番号を記載し, 個人が同定できないようにした. 内容は主治医が患者もしくは家族の同意を得て聴取して記載し, 二次調査と共に事務局に返送された. 調査内容は膵疾患(嚢胞性線維症, 急性膵炎, 慢性膵炎, 糖尿病, 膵がん, その他の膵疾患)の有無である. CF登録制度事務局のから, データベース上の膵外分泌機能(PIかPS)を, 整理番号との対応表として提供された.

C. 結果

26名の主治医に調査票が送られ, 2015年末時点で19名の回答があった(回収率73%). その結果, 家族にはCF患者はいなかった. また, 急性膵炎, 慢性膵炎, 膵癌と診断された患者もいなかった. 2例で糖尿病の家族歴があった. 1

例は膵機能正常患者で, 父親, 父方祖父と母方祖父に糖尿病を認めた. もう1例は膵機能不全患者で, 母方祖父が糖尿病であった.

D. 考察

本研究はわが国のCF患者の膵炎に関する最初の調査である. 今回, 調査した患者の家族にはCFも急性膵炎や慢性膵炎の患者はいなかった. 患者の両親はCF発症変異の保因者であり, 父方および母方の祖父母の1人は保因者である. 19名のCF患者の両親と祖父母, 計76名が膵炎リスクの候補者である. しかし, 膵炎の発症に関連するCFTR変異のアレル頻度は, 4.7%程度必要である. これまでに同定された膵炎関連のCFTR変異のアレル頻度の和は, 健常人で4.4%(L1156Fが0.6%, Q1352Hが1.9%, R1453Wが1.9%)である. 日本人では主としてこれらの変異がCFTR関連膵炎に関係していると推定されるが, 今回の調査では, CFの原因となるCFTR遺伝子変異の膵炎リスクを検出するためには, 標本数が不足していたと思われる.

10. 嚢胞性線維症患者の就学状況調査

B. 方法

第5回嚢胞性線維症の二次調査に, 調査の目的を記載した調査依頼書と調査用紙を同封し, 嚢胞性線維症登録制度事務局よりCF患者の主治医に郵送した. 調査用紙には事務局により整理番号を記載し, 個人が同定できないようにした. 内容は主治医が患者もしくは家族の同意を得て聴取して記載し, 二次調査と共に事務局に返送された. 通学状況は, 夏休みや冬休みなどを除いて, 年間10ヶ月通学するとして, およそ何ヶ月通学できたか, 学年ごとに記録するようにした. 入院があれば, 学年毎に回数を記入した. 高等教育では出席日数不足で留年した場合, 総在学年数で示すこととした. また, 膵外分泌不全の有無を登録制度事務局より整理番号毎に通知を受けた.

C. 結果

26名の主治医に調査票が送られ, 2015年末時点で19名の回答があった(回収率73%). 男性8

名, 女性11名であった。年齢は2歳から39歳(中央値10歳)であった(図2)。

就学状況は, 未就園児は2名, 保育園・幼稚園児は2名, 小学生7名, 中学生1名, 高校生0名, 大学生0名であった。高校以上の学歴の記載があったのは7名中4名で, 高校卒業は4名, 大学卒1名, 短大卒1名, 放送大学1名, 専門学校1名であった。幼稚園・保育園以上の出席状況を確認できたのは, 12名(男性:女性=4:8,

年齢3~39歳, 中央値:9歳)で, 内訳は, 保育園2名, 小学生6名, 中学生1名, 成人3名であった。年長児11名中, ほぼ出席は7名(64%), 出席率80%が1名, 70%が1名, 20%が1名, 10%が1名であった(図3)。

今回の調査回答者19名で出席状況が確認できた14名の内, 膵外分泌不全のある患者(PI: pancreatic insufficiency)は10名, 膵外分泌不全のない患者(PS: pancreatic sufficiency)は4名

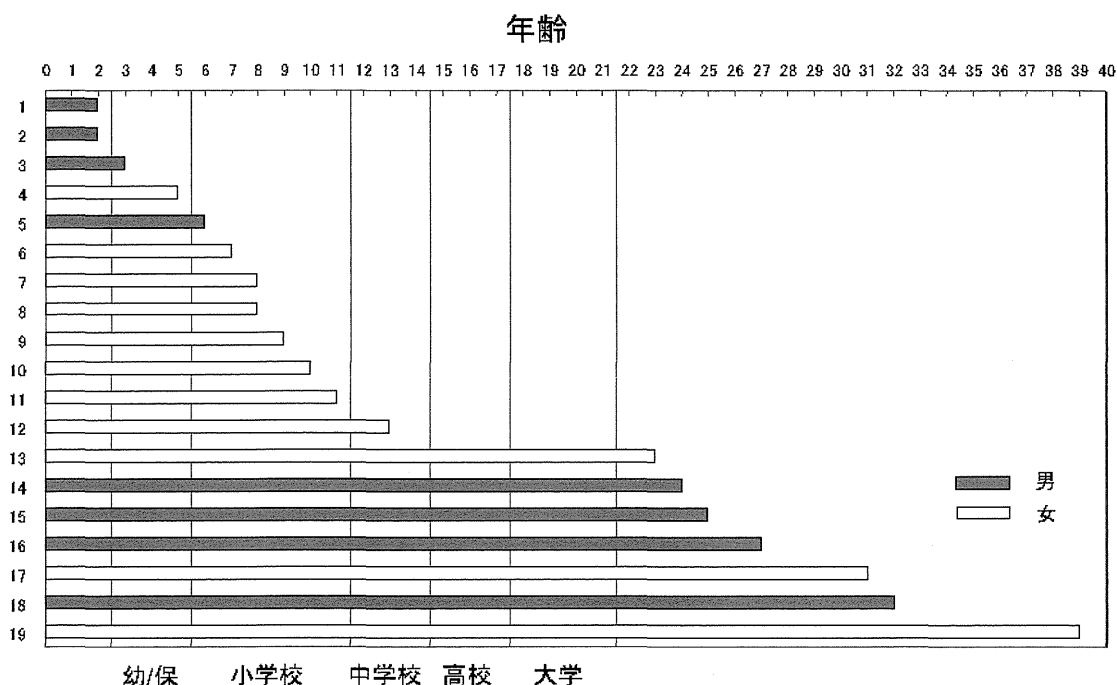


図2. CF患者の年齢分布(2015)

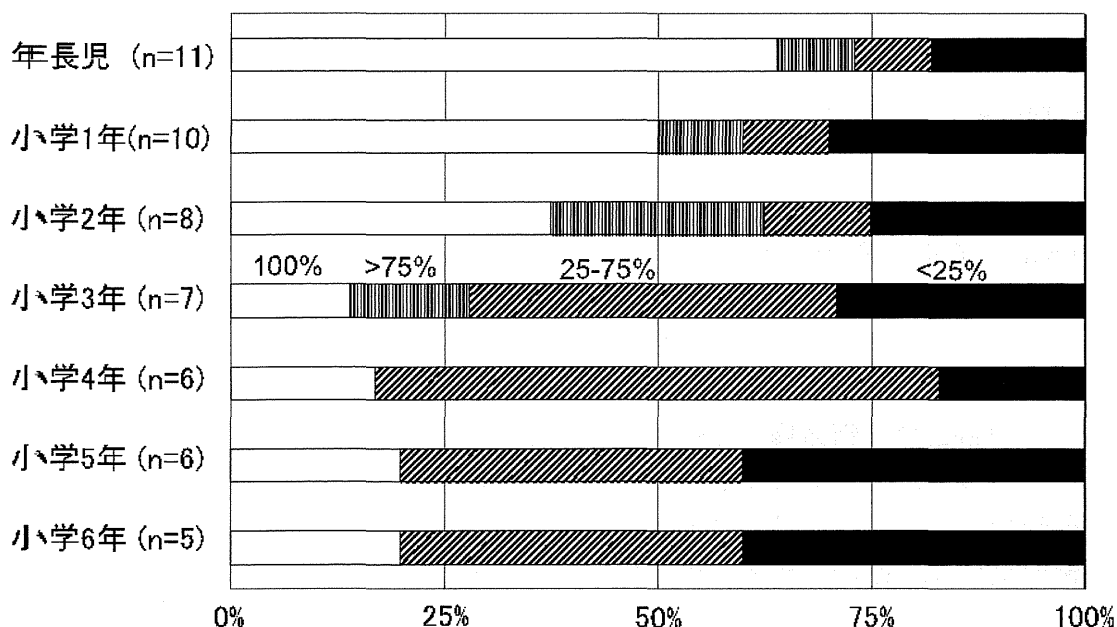


図3. CF患者の保育園・小学校の出席状況(2015)

であった。PI患者は年長児では7名中4名がほぼ出席であったが、出席率80%が1名、20%が1名、10%が1名であった。一方、PS患者4名では、小学校を通して60～100%であり、高校への進学を果たしていた。

成人例7例中、6例(男性:女性=4:2、年齢24～39歳、中央値:29歳)で就職状況が把握できた。調査時点で就労していた患者は2名、過去に就労歴があった患者は2名、就労歴がなかった患者は2名であった。

腭外分泌不全がなかった患者(4名)は就労歴があったが、腭外分泌不全のある患者は就労歴がなかった。

D. 考察

本調査はCF患者の就学状況に関するわが国で最初の調査である。調査票を送付した26名の内、19名の回答があり、回収率は73%であった。男女比は8:11と女性が若干多いが、これまでの調査と同様の傾向であった。PI患者がPS患者より出席率が悪い理由として、PI患者では日常(非入院期)の状態がPS患者より悪いことが考えられる。今回の調査時対象のCF患者は、個人輸入をしてきた患者を除けば、治療歴は高力価のリパーゼ製剤で4年、ドルナーゼアルファは3年、トブラマイシンの吸入療法は2年しかない。今後、これらの治療が乳幼児期から開始されれば、小学校の出席率が改善することが期待される。

11. アジア型変異CFTRの発現と機能の解析

B. 方法

日本人CFTR変異体cDNAを、Chinese Hamster Ovary (CHO)細胞に導入し、変異CFTR蛋白発現を試みた。CFTR蛋白の発現レベルはウエスタンブロッティングを用いて評価した。さらに、生成されたCFTR蛋白は、分子量の違いから、Golgiでの糖鎖修飾を受ける前の未成熟型と、糖鎖修飾を受けて形質膜上に発現している成熟型に判別した。CFTRのチャネル機能評価のために、各CFTR変異体cDNAを導入したCHO細胞にホールセルクランプ法を適用して、形質膜上に発現しているCFTR

チャネルを通して流れた電流の測定をおこなった。未成熟型変異体の場合には、トランスフェクション後に低温(27℃)条件で培養することにより、形質膜での発現を促した。チャネル機能は、同量のcDNAをトランスフェクションした場合に得られた野生型CFTRチャネルの電流レベルと比較することによって相対的に評価した。さらに、低活性CFTR変異体の活性増強薬potentiatorとして知られているgenisteinの効果も調べた。

C. 結果

日本人で発見された病因性CFTR変異のうち11変異を、それによる発現障害および機能障害の程度にしたがって分類した結果を表3に示す。

表3 日本人病因性CFTR変異体の発現および機能障害

	ホールセル電流レベル		
	比較的大 (野生型レベル)	小	極小
成熟型	T633P, R347H	E267V, T1220I	
未成熟型	Y517H	L441P, G85R*, G98R*, R1066C, T1086I*	M152R

日本で発見された病因性CFTR変異体11種類のうち、7種類は、生理的温度条件(37℃)下では、糖鎖修飾を受けていない未成熟型で、形質膜まで到達せず分解されてしまうII型障害(G85R, G98R, L441P, Y517H, R1066C, T1086I)もしくは発現自体が認められないI型障害(M152R)であると考えられた。また、形質膜に発現している成熟型変異体においては、電流量が小さくチャネル機能が障害されているIIIまたはIV型障害(E257V, T1220I)の他、野生型に匹敵するチャネル機能を保っている変異体(T633P, R347H)も認められた。

D. 考察

形質膜上での機能発現がある程度は保たれていると考えられるT633PおよびR347H変異による病態成立のメカニズムの解明は、重要かつ興味深い。CFTRが持つチャネル機能以外の、他のトランスポータの調節機能等の関与も考え

られ、CHO 細胞以外の呼吸・膵管・消化管上皮系培養細胞でも実験をする必要があると思われた。

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回膵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: 341-354.
2. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 伊藤 治, 下瀬川 徹, 大槻 眞. わが国の膵嚢胞線維症(CF)の発症頻度: 全国疫学調査からの推定値. 日本消化器病学会雑誌 122; 2015:A406.
3. Andersen, D.H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease". Am J Dis Child 1938;56: 344-399.
4. 厚生 労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻 眞, 成瀬達 編). アークメディア2008.
4. 伊藤貴文, 青野ひろみ, 武村民子, 吉村邦彦. 羽毛入りソファで発症した鳥関連過敏性肺炎の1例. 第92回間質性肺疾患研究会, 2015年10月30日, 東京.
5. 市川雅大, 伊藤貴文, 青野ひろみ, 福田穂積, 衣袋健司, 南村圭亮, 小林 隆. 多発性肺動脈奇形を伴った SMAD4 遺伝子変異陽性の若年性ポリポーシス / 遺伝性出血性末梢血管拡張症の1例. 第217回日本呼吸器学会関東地方会, 2015年11月21日, 東京.
6. 相馬義郎, 余盈君, 中莖みゆき, 石黒 洋 日本人由来の変異 CFTR チャネルの発現・機能とそれらの臨床像との関係 Expression, function and phenotype of CFTR mutants found in Japanese CF patient 第92回日本生理学会大会 神戸コンベンションセンター (神戸国際会議場・神戸国際展示場) 2015年3月21日(土) ~ 3月23日(月)

F. 研究発表

論文発表

1. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 藤木理代, 近藤 志保, 洪繁, 成瀬達, 嚢胞性線維症: 名前は聞いたことがあるけれど, 小児科診療, 2015年, 78(7)913-919.

学会発表

1. 藤木 理代, 「栄養評価と食事療法の実際 - 小児 CF 患者の栄養ケア -」, 嚢胞性線維症情報交換会(名古屋)2015年7月11日
2. 吉村 邦彦. 呼吸器病変の重症度判定基準. 嚢胞性線維症情報交換会, 2015年7月11日, 名古屋.
3. Yoshimura K, Ito T, Ejima M, Kozawa S, Aono H. Unexpected hair growth induced by gefitinib treatment in two patients with EGFR gene mutation-positive

II. 自己免疫性膵炎

A. 研究目的

我が国における自己免疫性膵炎の実態を把握し、早期診断と癌との鑑別、治療法の評価値すると共に、長期ヨガを明らかにする目的で以下の検討を行った。

- ① 2011年に国際コンセンサス診断基準を基に我が国でも自己免疫性膵炎臨床診断基準が改定されたことをうけて、我が国における自己免疫性膵炎の診断と治療についての現状を把握するべく全国調査を行った。
- ② 自己免疫性膵炎の標準的ステロイド治療法の確立を策定する目的で、本邦において国際コンセンサス基準で診断された自己免疫性膵炎1型の治療に関するアンケート調査を行った。
- ③ 自己免疫性膵炎症例を、1年毎に画像所見や臨床症候などについて5年間前向き予後調査を行うことを計画し、調査を開始した。

1. 自己免疫性膵炎の診断と治療の実態調査

B. 方法

日本膵臓学会自己免疫性膵炎委員会と合同で委員施設に対し、①診断におけるERP/MRCPの役割、②診断におけるEUS-FNA/Bの役割、③乳頭腫大と乳頭生検の有用性、④膵外病変(硬化性胆管炎、涙腺炎・唾液腺炎あるいは後腹膜線維症)の妥当性について別紙アンケートを作成した。

C. 結果

18施設から回答が得られ、自己免疫性膵炎と診断された症例は1,006例で内訳は1型が973例、2型は33例であった。ICDCでdefinite type1と診断された症例は813例、probable type1は86例、definite type2は21例、probable type2は8例、AIP NOSが58例であった。JPS2011では確診例は804例、準確診47例、疑診例73例であった。

MRCPによる診断については施行例が少なく、施設によって意見が分かれ、施設によって診断におけるMRCPの重要性が異なっていることが予想された。

EUS-FNAを施行した症例は394例で、組織

診断ができた症例は203例であった。組織診断ができた症例は施設によって差があり、細胞診による癌の否定については有用であるが組織診を診断項目に入れるかは現時点では否定的な意見が多かった。

乳頭生検については診断に有用であった症例は114例と回答があったが、診断項目に入れるかどうかについての意見は一致しなかった。

膵外病変については、IgG4関連硬化性胆管炎が372例、IgG4関連涙腺・唾液腺炎が201例、IgG4関連後腹膜線維症113例、IgG4関連腎臓病57例、炎症性腸疾患は1型に伴ったものが14例、2型に伴ったものは37例であった。今後膵外病変についても施設間で意見が一致しなかった。

ステロイドトライアルについては、66例で行われており、61例が1型で5例が2型であった。

D. 考察

アンケート結果の詳細は現在も解析中であり、その結果を基に今後この調査をどのように進めるか検討が必要である。

2. 自己免疫性膵炎の最適治療法の確立

B. 方法

平成26年10月27日～平成27年3月末にかけて、日本膵臓学会自己免疫性膵炎委員会の26施設に、経過観察例とステロイド治療例に対する調査表を配布し、アンケート調査を行った。

C. 結果

調査票は22施設から集まり、自己免疫性膵炎711例が集計された。ステロイド投与が548例、経過観察が100例、外科手術が77例である。ステロイド投与例と経過観察例の計648例において、診断時の平均年齢は 65.8 ± 10.5 (17-93)歳、男女比1:0.3、平均観察期間 60.5 ± 40.5 月、発症時黄疸あり338例(51.7%)、糖尿病の新規発生168例(30.9%)、び慢性膵腫大396例(61.1%)、膵外病変あり271例(41.8%)、血中IgG4値 594.9 ± 655.9 mg/dlであった。

D. 考察

自己免疫性膵炎の治療に関する主な報告としては、国内の自己免疫性膵炎563例を対象とした報告¹⁾と、10カ国の23施設から集計された自己免疫性膵炎1064例の分析²⁾がある。そして、これらの結果を踏まえて、自己免疫性膵炎の治療に関する診療ガイドラインが、2009年に報告され³⁾、2013年に改訂された⁴⁾。しかし、現時点でも、ステロイド治療例の再燃の予知因子や、維持療法が再燃の予防に役立つか、再燃例の治療法と予後などは未解決である。今後、再燃予知因子、維持療法と再燃との関係や再燃例の治療法と経過などを検討する予定である。

3. 自己免疫性膵炎の前向き予後調査

B. 方法

自己免疫性膵炎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、画像所見、治療経過、再燃の有無などを追跡する。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東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認が得られ、28施設が参加している。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(UMIN000016292 多施設共同観察研究「自己免疫性膵炎の前向き追跡調査」)。平成27年末現在、新規例26例を含む45例と未だ少数の登録であるが、今後症例を蓄積していく予定である。

D. 考察

自己免疫性膵炎に対する治療として、ステロイドの長期投与が標準治療となっている⁴⁾。しかし、自己免疫性膵炎は高齢者に多いため、長期投与に伴う副作用が懸念されるが十分な検討は行われていない。本研究により、副作用の頻度のみならず膵機能の変化、発癌といった本疾

患の長期予後が明らかになる。さらに個々の症例を長期に観察することにより、データベース化につながることも期待される。

E. 参考文献

1. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504-7.
2. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czako L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62: 1771-6.
3. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010; 45: 471-7.
4. 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; 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; 49: 961-70.

F. 研究発表

論文発表

1. Okazaki K, Uchida K. Autoimmune Pancreatitis: The Past, Present, and Future. *Pancreas*. 2015;44: 1006-16.
2. Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas*. 2015;44: 1072-7
3. Fukuhara T, Tomiyama T, Yasuda K, Ueda Y, Ozaki Y, Son Y, Nomura S, Uchida K, Okazaki K, Kinashi T. Hypermethylation of MST1 in IgG4-related autoimmune pancreatitis and rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;463: 968-74
4. Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H. Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease. *PLoS One*. 2015;10: e0126582.
5. Mitsuyama T, Uchida K, Sumimoto K, Fukui Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Uemura Y, Satoi S, Mizuno N, Notohara K, Shimosegawa T, Zamboni G, Frulloni L, Okazaki K. Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2015;15: 271-80.
6. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas*. 2015;44: 535-9.
7. 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. 2015;50: 805-15.

学会発表

1. T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Okazaki K. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatobiliary lesions. DDW 2015. Washington, DC, USA. 2015/5
2. K Uchida, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, N Mizuno, K Notohara, G Zamboni, L Frulloni, T Shimosegawa, K Okazaki. The Difference in Mechanisms of Neutrophil Infiltration between Type 1 and Type2 Autoimmune Pancreatitis. Annual Meeting of American

Pancreatic Association.San Diego, USA. 2015/1

3. K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. The Pathophysiological Role of Toll-like Receptor Signaling in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. Asian Pasific Digestive Week 2015. Taipei, Taiwan. 2015/12
4. K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. Analysis of Innate Immune Response in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. PCCA & IAP 2015. Shanghai, China. 2015/08.
5. 内田一茂, 岡崎和一 IgG4関連疾患(特に1型自己免疫性膵炎)におけるB細胞の役割 第43回日本臨床免疫学会総会 神戸, 2015/10
6. 内田一茂, 福井由理, 光山俊行, 柳川雅人, 住本喜美, 楠田武生, 三好秀明, 小藪雅樹, 池浦司, 島谷昌明, 高岡亮, 岡崎和一 1型自己免疫性膵炎における自然免疫の関与 第32回日本胆膵病態生理研究会 東京, 2015/06
7. 内田一茂, 高岡亮, 岡崎和一 自己免疫性膵炎治療の現状と課題 当院における自己免疫性膵炎の治療 第46回日本膵臓学会大会 名古屋 2015/06
8. 内田一茂, 高岡亮, 岡崎和一 当院におけるIgG4関連硬化性胆管炎の治療 第101回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04
9. 内田一茂, 福井由理, 岡崎和一 1型自己免疫性膵炎におけるM2マクロファージとTLRについて 第101回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04

Ⅲ. 慢性膵炎

我が国における慢性膵炎の実態を把握し, 早期診断と癌との鑑別, 治療法の評価値すると共に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 慢性膵炎に対する外科治療の実態調査と普及への課題解析
- ② 慢性膵炎の疼痛に対する内科的インターベンション治療と外科治療を比較する前向きおよび後ろ向き調査研究の計画
- ③ 第2回全国疫学実態調査の施行を計画
- ④ 膵切除術前後および遠隔期の膵内外分泌, および糖代謝指標の前向き検討
- ⑤ 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
- ⑥ 本邦における膵石症治療の実態調査
- ⑦ 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)5年間前向き予後調査
- ⑧ 慢性膵炎の遺伝的背景を解析する目的で, 全国の施設より検体を収集し, 膵消化酵素など約80遺伝子について, 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を行った.
- ⑨ 遺伝性膵炎の症例症例登録システムの構築
- ⑩ わが国における遺伝性膵炎の実態を明らかにするための「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)と連携をした全国調査
- ⑪ わが国における早期慢性膵炎の実態把握のために, 2011年1年間に受療した患者を対象にした全国疫学調査の二次調査
- ⑫ 膵外分泌能を考慮した適切な栄養療法のための具体的な食材毎の脂肪含量, 食事のメニューの作成
- ⑬ 慢性膵炎疼痛対策としての成分栄養剤の使用実態を調査

1. 慢性膵炎に対する外科治療の実態調査と普及への課題解析

B. 方法

2005年1月から2014年12月に、研究協力施設で慢性膵炎に対して外科治療を行った症例を対象とした。この研究では、慢性膵炎の疼痛の程度、初期治療、二次治療、手術前の内視鏡処置回数、手術までの期間、手術に至った理由、術後の予後・転帰について後ろ向きに調査する。

C. 結果

一次調査票を送付した196施設のうち、研究協力の承諾が得られた施設は71例であったが、そのうち12施設は該当症例が0例であった。研究協力が得られ、かつ該当症例がある施設は59施設で、一次調査票を送付した196施設の30.1%であった。これら59施設の該当症例の総数は665例で、1施設あたりの症例数の中央値は5例/10年(1-121)であった。

この59施設において、該当症例数で施設を分類してみると、該当症例10例未満の施設は37施設(62.7%)、20例未満の施設は53施設(89.8%)であった。一方、該当症例95例、121例の施設が1施設ずつで、この2施設の症例の合計は216例で、総数665例のうち32.5%を占めていた。

D. 考察

本邦ではこれまで術式に関する大規模な調査は行われていない。そのため、慢性膵炎の疼痛に対する外科治療の適応、位置づけを明らかにすることに加え、選択された術式の実態調査を行う意義は大きいと考えられる。

今後は、研究協力の承諾が得られた施設に二次調査票(CRF)を送付する予定であり、各施設からCRFが回収され次第、評価項目について解析を行う。

2. 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

B. 方法

本調査研究では、前向きおよび後ろ向き調査を行い、慢性膵炎の疼痛に対する内科的インターベンション治療と外科治療の適応・位置づ

けを明らかにすることを目的とする。

[前向き調査]

本調査は慢性膵炎臨床診断基準2009で慢性膵炎確診例と診断された患者のうち、この調査への参加に同意した者を対象とし、全体で400例程度の症例登録を見込んでいる。参加施設は本研究班分担研究者の所属施設、日本肝胆膵外科学会高度技能専門医制度認定修練施設(A)(B)、および膵石症に対する後ろ向き調査参加施設とする。症例の登録期間は倫理委員会承認日から2年間とする。経過観察は1年間、および5年間まで行われ、その後1年間でデータを解析する予定である。評価項目としては、内科的インターベンション治療群と外科治療群との間で、治療前および治療1年後の疼痛スコアを比較する。さらに、栄養指標や治療内容などの副次評価項目を設定し治療前、6ヶ月後、12ヶ月後、24ヶ月後、36ヶ月後、48ヶ月後、60ヶ月後に評価する。

[後ろ向き調査]

過去10年間に慢性膵炎に対して外科治療を行った症例を対象とし、設定症例数は200例を目標とする。参加施設は日本肝胆膵外科学会高度技能専門医制度認定修練施設(A)(B)で、診療録の検索期間は2005年1月1日から2014年12月31日までの10年間とする。

評価項目は、1)主要評価項目：慢性膵炎の疼痛に対する外科治療の短期及び長期の手術成績
2)副次評価項目：慢性膵炎の疼痛に対し外科手術に至る要因、経緯とした。

C. 結果

本研究の開始にあたり、平成27年9月17日に第二回打ち合わせ会を開催し、プロトコル最終確認を行った。前向き調査は、上記内容でプロトコルが確定し、現在藤田保健衛生大学および近畿大学の倫理委員会へ申請中であり、その承認後、各施設の倫理委員会へ申請予定である。

D. 考察

これまでの報告で、内科的インターベンション治療と外科治療を比較した報告は少なく、欧

米における報告では疼痛緩和効果，再治療率において外科治療が優れるという報告が散見されるのみである¹⁾⁻³⁾。本研究により得られた成果により，これまでエビデンスに乏しかった本邦における慢性膵炎の疼痛対策としての内科的インターベンション治療と外科治療の慢性膵炎に対する適応・位置づけを明らかにすることが期待される。

3. 膵性糖尿病の実態調査と治療指針の作成

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を対象とする。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」⁴⁾⁵⁾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する。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⁶⁾を用いる。

また，2015年1月1日から2015年12月31日までの1年間に受療した慢性膵炎に2型糖尿病を合併しており，その中でGLP-1関連治療薬，SGLT2阻害薬投与をされた患者を抽出し，その効果および安全性を調査する。さらには膵炎に対する影響についても検討する予定であった。

C. 結果

本年度は疫学調査をする十分な予算を確保できず，施行できなかった。

D. 考察

現在のところ，膵性糖尿病を対象とした経口血糖降下薬の効果に関するエビデンスはなく，膵性糖尿病に対する効果は不明確である。しか

し，慢性膵炎に合併する糖尿病の全例が，膵疾患に伴って出現した糖尿病(真の膵性糖尿病)とは限らない。本研究でGLP-1関連治療薬，さらにはSGLT2阻害薬投与をされた患者を抽出し，その効果および安全性を調査することは重要であると考えられる。

4. 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

近畿大学医学部附属病院外科にて膵手術を行う患者を対象として，200例を目標に，膵手術前後および術後3年間にわたり解析を行う。造影CT検査により膵切除割合を計算し²⁾，内分泌機能では，インスリン・グルカゴン・Cペプチド等を測定，外分泌機能では，膵外分泌機能検査(PFD試験)等を行い，糖代謝指標では，一般的な指標であるHbA1c・グリコアルブミン・15-AGをはじめとして，経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)や持続血糖モニターをふくめた，詳細な糖代謝データの集積を行う。本研究は，ヘルシンキ宣言，及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施する。なお，本研究は，研究計画を近畿大学医学部倫理委員会に申請し，承認(受付番号26-259)を受けており，大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)への登録をも完了している(UMIN試験ID: UMIN000018113)。

C. 結果

臨床試験UMIN000018113については，2015年6月より登録が開始され，現在66名の登録を完了し，現時点で術直後31例のデータが得られた。

膵手術患者31例中，術式は全摘2例，頭部切除16例，体尾部切除10例，その他3例であった。耐糖能について，術前は糖尿病型10例，境界型8例，正常型13例であったが術後は糖尿病型10例，境界型16例，正常型5例であり，改善6例，不変13例，悪化12例であった。

膵内分泌機能について，頭部切除ではCペプチドが基礎値，グルカゴン負荷後ともに術後有意に低下(基礎値 $p < 0.005$ ，グルカゴン負荷後 $p < 0.005$)。ΔCペプチドも有意に低下した

($p < 0.005$). 体尾部切除では、CPR の基礎値には変化を認めなかったが、負荷後 CPR が術後有意に低下 ($p < 0.05$)、 Δ CPR も有意に低下した ($p < 0.05$).

D. 考察

膵手術で内因性インスリン分泌は低下するが血糖は必ずしも悪化するばかりではないことから、その原因の検索が必要と考えられた。血糖の違いが切除部位により異なる症例を認めたため、切除部位別での検討を行った。頭部切除では、負荷前 C ペプチドおよび Δ C ペプチドともに低下するにもかかわらず、血糖には変化がみられない一方で、体尾部切除では、負荷前 C ペプチドは変化せず、 Δ C ペプチドは低下傾向にすぎなかったが、血糖に上昇がみられるなど、切除部位による差を認めた。

5. 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

B. C. 方法と結果

[アプリケーションソフト・パンフレットの開発]

慢性膵炎患者とその家族が正確に指導指針の内容を理解し、その実践を容易とするために昨年よりスマートフォンやタブレットで利用可能なアプリケーションソフトを開発しており、2015年3月5日に『「慢性膵炎」の話をしよう。生活習慣の改善と断酒の手引き』が iOS 版・Android 版で無料ダウンロード開始となった。

D. 考察

慢性膵炎は生活習慣や断酒、適切な治療継続により症状や予後が改善する疾患であることを患者・家族に強調することが重要である。指導指針を患者向けに改編したアプリケーションは患者が慢性膵炎の病態と指導指針の理解・実践する上で、有用であると考えられる。現在、医療スタッフや患者・家族に対してアプリケーションの周知活動をおこなっているが、十分とは言えず、さらにアプリケーションの利用を促進していく必要がある。

6. 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」は第1次調査と第2次調査からなる。第1次調査は平成26年度、大学病院の消化器内科、消化器外科、病床数200床以上の内科、外科、消化器内科、消化器外科を対象に、1次調査票を郵送で送り FAX またはメールによる回答を依頼した。今年度は第2次調査として、第1次調査で患者ありと回答のあった施設を対象に、郵送またはメールで2次調査票を送付し、ESWL、内視鏡治療、外科治療などの治療内容とその成績に関する第2次調査を行った。

C. 結果

1次調査票で回答のあった566施設のうち、症例ありと回答した282施設に対して、郵送またはメールで2次調査票を送付したところ、141施設(50%)から回答が得られた。再検討の結果、症例が確認できなかったと回答した16施設を除き、125施設から有効な症例1835例を集計することができた。

D. 考察

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たが、今後、膵石症に対する各治療法の成績、予後を明らかにし、新しい指針作成の基礎になる検討が必要である。

7. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査

B. 方法

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行う。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。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

28施設が、すでに参加あるいは参加予定である。平成27年末までに、早期慢性膵炎104例、早期慢性膵炎疑診34例、慢性膵炎疑診14例、合計152例が登録された。各施設の登録症例数を表2に示す。152例の平均年齢は59.1歳、男性81人、女性71人であった。成因別ではアルコール性54例、特発性98例であった。

D. 考察

5年にわたる本研究により、進行例や改善例の患者背景、特に断酒や薬物療法をはじめとする治療介入の意義が、より明確になると期待される。

8. 慢性膵炎発症の遺伝的背景に関する解析

B. 方法

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

膵炎との関連が想定される約80遺伝子をカバーする HaloPlex ターゲットエンリッチメントシステム(Agilent Technologies 社)を作成し、慢性膵炎患者331例(うちアルコール性132例、特発性174例、遺伝性/家族性25例)について解析した。

研究2：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

若年発症の特発性膵炎1例ならびに健常両親について、Illumina 社 HiSeq2000を用いて全エクソーム解析を行った。

C. 結果

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

カルボキシペプチダーゼ A2(CPA2) 遺伝子ならびに CPBI 遺伝子解析の結果では、331例の CPA2 遺伝子シーケンズ平均 depth は753倍で、標的領域の99.9%が20倍以上の depth でシーケンズされていた。CPA2 遺伝子に非同義多型を3個、同義多型を3個同定した。非

同義多型の c.1162G>A (p.G388S) 多型は新規多型であった。この多型は2歳発症の特発性慢性膵炎患者に認められ、他に PRSSI 遺伝子や SPINK1, CTRC, CPA1 遺伝子など既知の膵炎関連遺伝子異常は認めなかった。これらの多型について患者全体ならびに成因別にコントロール群(HGVD)と比較を行ったが、統計学的に有意差は認めなかった。

331例の CPBI 遺伝子シーケンズ平均 depth は561倍で、標的領域の96.4%が20倍以上の depth でシーケンズされていた。CPBI 遺伝子に非同義多型を3個、同義多型を2個認め、新規のスプライス部位の多型 c.687+1G>T を同定した。このスプライス部位の多型は、若年発症の特発性慢性膵炎患者で同定された。

研究2：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

若年発症の特発性膵炎1例について全エクソーム解析を行ったところ、エクソン領域に21,686個の多型を認めた。このうち、非同義多型ならびに挿入・欠失、スプライス部位の多型は10,278個であり、新規または minor allele frequency <0.01の稀な多型は1,172個であった。両親の全エクソーム解析の結果と比較し、患者のみにみられた de novo 多型を6個抽出した。このうち、イオンチャンネルに関する遺伝子の多型について、慢性膵炎多数例での解析を行ったところ、複数の若年発症の特発性慢性膵炎例に同多型を認めた。

D. 考察

本年度は特に膵炎関連遺伝子異常である CPA1 のアイソフォームである CPA2 遺伝子ならびに CPBI 遺伝子に注目した。両遺伝子に新規の多型を認めたが、その頻度はコントロールと比べて有意差を認めなかった。CPA1 遺伝子の機能喪失型多型は変異タンパク質の misfolding から膵腺房細胞内に小胞体ストレスを惹起し、膵炎発症に至る機序が想定される。また、若年発症の特発性慢性膵炎患者について、両親を含めたトリオの全エクソーム解析を行い、イオンチャンネルに関わる遺伝子の新規非同義多型を de novo で認めた。独立した特発

性慢性膵炎患者においても複数例で同多形を認めており、新規膵炎関連遺伝子異常の可能性がある。

9. 遺伝性膵炎症例登録システムの構築

B. 方法

本研究班の策定した臨床診断基準に基づき診断された、医療費の公費負担を受ける遺伝性膵炎症例を対象とする。WISHに入力された臨床調査個人票を集計・解析し、あわせて全国47都道府県に対して、医療受給者証の新規および更新受給者数についてアンケートを行う。

C. 結果

遺伝性膵炎に対する難病医療費助成制度は平成27年7月から開始されたため、平成27年末の時点では、遺伝性膵炎に関するWISHデータの入手は不可能であった。次年度、各都道府県に受給者証交付申請状況についてアンケートを行うとともに、臨床調査個人票のWISHへの登録状況を調査し、登録されたデータについて解析を進めていく予定である。

D. 考察

遺伝性膵炎は急性膵炎発作、膵内外分泌機能不全、発癌といった多彩な臨床像を経時的に呈するため、個々の症例について経時的かつ多角的にデータを蓄積する必要がある。WISHに登録されたデータをもとに経時変化を捉えるためには患者IDを付与するなどして継続的にデータを蓄積する必要がある。また、現行の臨床調査個人票に記載される内容は難病医療費助成の認定に関する情報が主体であり、*PRSSI*以外の膵炎関連遺伝子異常、既往歴、生活習慣、膵炎発作の詳細、膵内外分泌機能、検査所見、栄養状態、治療内容、発癌などに関するデータに乏しい。今後はこのようなデータを抽出することが可能な臨床調査個人票への改訂が必要となると考えられた。

10. 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。本調査は一次調査、二次調査からなる。いずれも調査票を用いて行った。

C. 結果

一次調査に対して、1,358診療科より回答が得られた(回答率57.2%)。一次調査で、遺伝性膵炎または家族性膵炎の患者ありと回答のあった86診療科に二次調査票を送付した。平成27年末までに66診療科から、我が国の診断基準に基づく遺伝性膵炎98家系268人(男性145人, 女性123人)に関する回答が得られた。

D. 考察

平成27年より遺伝性膵炎が指定難病となり、その実態把握ならびに的確な診断は臨床上のみならず厚生労働行政上も重要な課題となっている。現行の診断基準策定以降、*PRSSI*遺伝子異常のみならず、*SPINK1*遺伝子やキモトリプシンC(*CTRC*)遺伝子、カルボキシペプチダーゼA1(*CPA1*)遺伝子などが膵炎関連遺伝子異常として報告されている。実際、前回の全国調査では、遺伝子解析を行った家系のうち約3割が*SPINK1*遺伝子異常陽性であった。したがって、診断基準における*SPINK1*遺伝子陽性の位置づけは検討の余地がある。今後、二次調査の結果を詳細に解析し、現行の診断基準の妥当性を含めた検討を予定している。

11. 早期慢性膵炎の全国調査

B. 方法

一次調査に対して早期慢性膵炎患者ありと報告のあった88診療科に、ファイルメーカー形式で作成した二次調査票を郵送し回答を依頼した。

C. 結果

平成27年12月末日までに35診療科から、160症例に関する回答が得られた。

1) 男女比

160例のうち、男性92例、女性68例であり男女

比は1.4:1であった。

2) 成因

早期慢性膵炎全体の成因はアルコール性44%，特発性44%，その他11%であった(表1)。男女別では男性の67%がアルコール性であり次いで特発性23%に対して，女性では特発性が74%を占めアルコール性は13%に過ぎなかった。確診・準確診例では男性の78%がアルコール性，女性では特発性54%，アルコール性30%であることに比べて，女性の早期慢性膵炎症例における特発性の多さが際立っていた。

3) 症状

主な症状は疼痛であり，全体の78.8%の症例に認められた。糖尿病(10.7%)，消化不良(13.8%)，脂肪便(6.3%)の頻度は，疼痛に比べ少なかった。

4) 急性膵炎の既往

全体の21.9%に急性膵炎の既往を認めた。頻度には性差が認められ，男性例では31.5%であったのに対し，女性例では8.8%にとどまった。成因別では，特発性でアルコール性に比べ少なかった(特発性2.8%，アルコール性35.2%)。

5) 臨床徴候の陽性項目数

早期慢性膵炎診断項目のうち，上腹部痛発作は80.6%に，膵酵素値の異常は67.5%に，純エタノール換算80g以上の持続する飲酒歴は31.3%に認められたが，膵外分泌障害を診断された症例は10.0%に過ぎなかった。また飲酒歴には性差が認められ，男性例では48.9%であったが，女性例は7.4%であった。

6) 画像所見

ERCPで早期慢性膵炎の画像所見を診断された症例は11.3%であった。EUSによる主な画像所見は，点状高エコー(70.6%)，索状高エコー(53.8%)であった。

7) 平均発症年齢

平均発症年齢は56.7歳と，確診・準確診例の平均発症年齢53.1歳に比べてむしろ高齢であるという結果であった。

8) 診断の変化

経過中に慢性膵炎の診断に変化があった症例は160例中10例(6.3%)あり，5例が疑診から早

期に，3例が早期から準確診に，2例が早期から確診に進行した。

D. 考察

二次調査で報告された160例の解析では，女性の比率が高い，特発性が多いなど慢性膵炎確診・準確診例と患者像が異なることが明らかとなった。さらに平均発症年齢が，確診・準確診例よりも高齢であった。これらの結果は，確診・準確診に進行するという意味での，“真の”早期慢性膵炎を十分な感度と特異度を持って拾い上げられていない可能性を示唆するものである。一方，機能的胃腸症(functional dyspepsia; FD)などの非膵疾患や確診・準確診に進行しない症例，早期というよりは軽症と呼ぶべき症例が混入している可能性もある。膵傷害の特異性という点では，急性膵炎の既往がヒントになるのかもしれない。今後の解析により，これらの点が明らかとなることが期待される。

12. 慢性膵炎各病期における栄養指針の作成

B. 方法

慢性膵炎を代償期，非代償期に分けて，それぞれの病期における総熱量，炭水化物，脂肪，蛋白質の量を算定し，具体的なメニュー作成を試みた。

C. 結果

総カロリーは代償期30-35 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を目安として，メニューを作成中である。食材に含まれる脂肪量については食品常用量(g)に含まれるカロリー(kcal)，脂肪量(g)を写真で具体的に提示する。

D. 考察

慢性膵炎患者の栄養療法について，医師，看護師，栄養士のみならず，患者とその家族が実地で行える栄養療法を啓蒙することで，非代償