

慢性膵炎と診断された症例のうち、2年間の経過観察中に上腹部痛、背部痛や血清リパーゼ値、PFD 試験値が有意に改善するものが少なからず認められることなどが明らかになりつつある。しかし、慢性膵炎への進行などの長期予後を検討するには、2年間の経過観察期間は十分とは言えない。本研究では、5年間の経過観察期間を設定し、早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診症例の、病態および治療の有無による転帰を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

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(図1)。ERP(内視鏡的膵管造影)は可能な場合のみ追跡調査をおこなうものとする。症例登録施設で記載された調査票を統計学的に解析し、臨床像を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本調査の開始にあたっては、対象となる患者に対し文書を用いて、本試験への参加について、自由意思による同意を文書で得る。対象者の署名入りの同意書は症例登録施設で適切に管理する。

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(26-134)ならびに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会(2014-1-265)の承認を得たうえで、「臨床研究に関する倫理指針」((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))に従って行っている。

## C. 研究結果

表1に示す28施設が、すでに参加あるいは参加予定である<sup>3)</sup>。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。

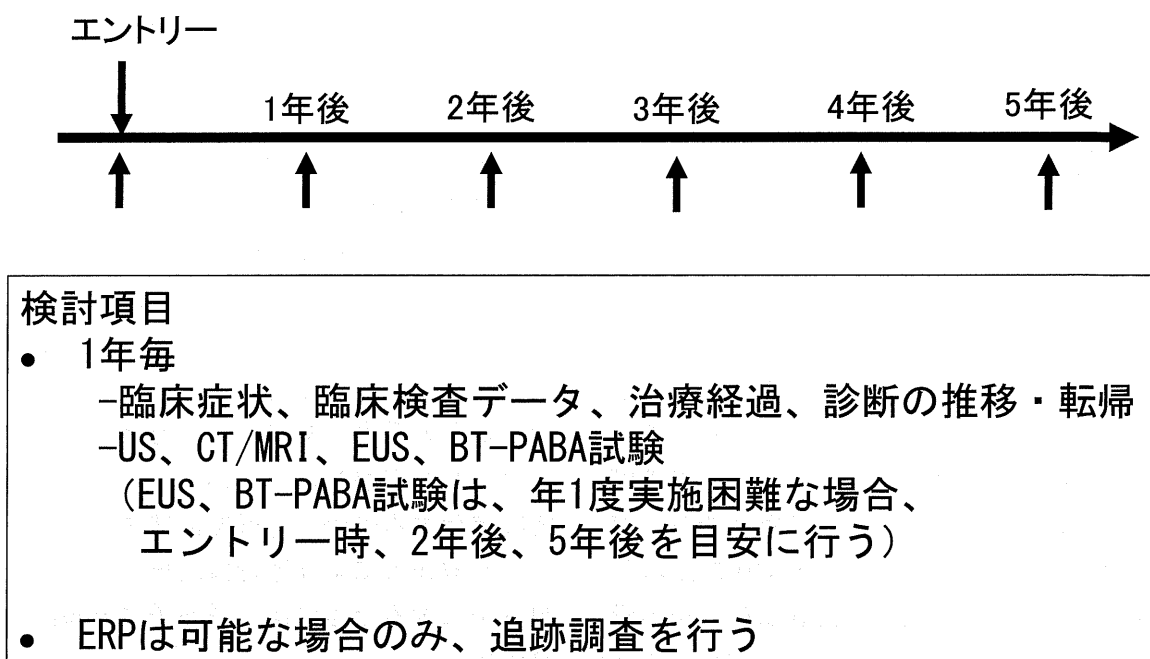


図1 研究の概要

表1 研究参加施設

近畿大学医学部消化器内科	信州大学医学部附属病院内視鏡センター
東北大学大学院消化器病態学分野	北九州総合病院内科
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学	神戸大学大学院消化器内科
藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科	京都大学病院消化器内科
関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科	京都府立医科大学消化器内科学
東京都立駒込病院内科	産業医科大学第三内科
東京女子医科大学消化器内科	広島大学病院総合内科・総合診療科
東海大学医学部内科学系消化器内科学	倉敷中央病院病理診断科
滋賀医科大学消化器内科	JA尾道総合病院
東京大学大学院医学系研究科消化器内科学	豊橋市民病院消化器内科
東京医科大学消化器内科	JA北海道厚生連札幌厚生病院第2消化器内科
福島県立医科大学会津医療センター消化器内科学	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門
名古屋市立大学大学院地域医療教育学	北里大学病院消化器内科
山形大学消化器内科	藤枝市民病院消化器内科

表2 平成27年末までの登録症例数

施設名	登録者名	登録症例数
東北大学病院	正宗 淳、濱田 晋、中野絵里子	31
九州大学病院	立花雄二、伊藤鉄英	30
近畿大学	北野雅之、門阪薫平	24
福島県立医科大学会津医療センター	入澤篤志	21
藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院	山本智支、乾 和郎	11
滋賀医科大学病院	稲富 理、安藤 朗	10
東京女子医科大学消化器内科	清水京子	8
JA尾道総合病院	花田敬士	7
藤枝市立総合病院	景岡正信	5
産業医科大学第三内科	田口雅史	4
東京大学病院	伊佐山浩通	1

#### D. 考察

2009年に改訂された慢性膵炎臨床診断基準2009<sup>1)</sup>において、早期慢性膵炎の診断基準が作成された。従来の診断基準が完成された非可逆性の慢性膵炎しか診断できないという問題点を克服し、早期診断・早期治療介入へ道を開くものである。本研究班では早期慢性膵炎の全国調査を行い、2011年1年間の受療患者数が5,410人と慢性膵炎確診・準確診例の8.1%に相当することを初めて明らかとした<sup>4)</sup>。しかし、どのような症例が慢性膵炎に進行するのか、進行を促進

する因子はなにか、治療介入により進行は阻止しうるかなどを明らかにするためには、長期予後を追跡する必要がある。

本研究は、本研究班で既に行われた2年間の前向き研究を発展させたものである。早期慢性膵炎52例を対象とした2年間の研究ではいくつかの興味深い知見が報告されている<sup>2)</sup>。例えば、早期慢性膵炎全体としては2年後に臨床徴候陽性項目数が有意に減少したが、EUS検査での陽性項目数は有意に増加しており、臨床徴候とEUS所見の乖離がみられた。特に飲酒を継続し

たアルコール性の例でのみ EUS 所見が増悪していた。慢性膵炎には5例(9.6%)が移行したが全てアルコール性であり、うち4例が飲酒を継続していた。このように2年間であっても、特に飲酒継続例は確診・準確診に進行する例がみられる。一方、主に臨床徴候陽性項目数が減少し、早期慢性膵炎の診断基準を満たさなくなる症例も多くみられる。平成27年4月に改訂された慢性膵炎診療ガイドライン<sup>5)</sup>では、「早期慢性膵炎が疑われる患者の腹痛に対しては蛋白分解酵素阻害薬を使用することを提案する」と言及されるなど、早期慢性膵炎に対する治療介入の標準化も視野に入ってきている。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。

## E. 結論

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、平成27年末までに152例が登録された。今後さらに症例を蓄積していく予定である。

## F. 参考文献

1. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会. 慢性膵炎臨床診断基準2009. 膵臓 24: 645-646, 2009.
2. 伊藤鉄英, 片岡慶正, 入澤篤志, 宮川宏之, 岡崎和一, 吉田仁, 乾和郎, 木原康之, 増田充弘, 稲富理, 森岡千恵, 神澤輝実, 阪上順一, 五十嵐久人, 下瀬川徹. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患に関する調査研究 平成25年度総括・分担研究報告書. 185-188, 2014.
3. 正宗 淳, 菊田和宏, 濱田 晋, 伊藤鉄英, 安藤朗, 五十嵐久人, 池上博司, 伊佐山浩通, 糸井隆夫, 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 岡崎和一, 神澤輝実, 川 茂幸, 北野雅之, 木原康之, 久津見弘, 児玉裕三, 坂上順一, 清水京子, 田口雅史, 田妻 進, 能登原憲司, 花田敬士, 藤田基和, 峯 徹

哉, 宮川宏之, 吉田 仁, 下瀬川徹, 竹山宜典. 早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査.

厚生労働科学研究費補助金難治性膵疾患に関する調査研究 平成26年度 総括・分担研究報告書 150-152, 2015.

4. 正宗 淳, 菊田和宏, 安藤 朗, 伊佐山浩通, 糸井隆夫, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 岡崎和一, 神澤輝実, 北野雅之, 坂上順一, 清水京子, 花田敬士, 廣田衛久, 宮川宏之, 下瀬川徹, 竹山宜典. 早期慢性膵炎の全国調査. 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26年度 総括・分担研究報告書 127-144, 2015.
5. 日本消化器病学会編: 慢性膵炎診療ガイドライン2015改訂第2版, 南江堂, 東京 (2015)

## G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 正宗 淳, 下瀬川徹. 5年間にわたる早期慢性膵炎の前向き調査. 医学のあゆみ 2016;256:165-166.
2. 学会発表 該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

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

## 慢性膵炎発症の遺伝的背景に関する解析

研究報告者 正宗 淳 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 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）、伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学（第三内科））、乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）、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）、岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）、清水京子（東京女子医科大学消化器内科）、田妻 進（広島大学病院総合内科・総合診療科）、能登原憲司（倉敷中央病院病理診断科）、宮川宏之（札幌厚生病院第2消化器科）、阪上順一（京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学）、中野絵里子、濱田 晋、下瀬川徹、桑 潔（東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野）

### 【研究要旨】

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。膵炎関連遺伝子異常であるカルボキシペプチダーゼ A1 (CPA1) 遺伝子のアイソフォームである、CPA2 遺伝子に新規1個を含む非同義多型を3個、CPB1 遺伝子に非同義多型を3個、新規のスプライス部位の多型を1個同定した。あわせて、若年発症の特発性膵炎1例について、健常両親とあわせて全エクソーム解析を行った。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 で患者のみに認めた。同多型は、若年発症の特発性膵炎患者にも認める一方、健常者群では認めておらず、新規膵炎関連遺伝子異常の可能性がある。

### A. 研究目的

急性膵炎、慢性膵炎ともにアルコール性が最多の成因であるが、遺伝性膵炎や若年発症の特発性膵炎など、その発症に遺伝的背景の存在が想定される症例も少なくない。1996年にカチオニックトリプシノーゲン (PRSSI) が遺伝性膵炎の原因遺伝子として報告<sup>1)</sup>されて以来、主にトリプシンの活性化と不活性化に関わる遺伝子異常と膵炎の関連が報告されてきた。例えば、膵臓房細胞で生成され、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高頻度に認められる<sup>2,3)</sup>。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みられる。本研究班により行われた遺伝性膵炎全国調査では、3割の家系において原因遺伝子異常を認めなかった<sup>3)</sup>。本研究では、次世代シーケンサーを用いて膵炎関連遺伝子異常を網羅的に解析するとともに、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

#### 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) を作成した。汎用型の卓上型シーケンサー (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。日本人コントロールの変異頻度は、1208例のエクソーム解析データと、コホート研究で得られた3248名の遺伝子変異のデータが掲載されている Human Genetic Variation Database (HGVD: <http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) を用いた。

## 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。

なお本研究は東北大学遺伝病学分野 青木洋子教授，新堀哲也准教授，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行われた。

(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 2015-1-213)に基づいて行われた。

## C. 研究結果

### 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

慢性膵炎患者331例について約80遺伝子の網羅的解析を行った。本稿では特にカルボキシペプチダーゼA2(*CPA2*)遺伝子ならびに*CPB1*遺伝子解析の結果について報告する。

331例の*CPA2*遺伝子シーケンス平均depthは753倍で，標的領域の99.9%が20倍以上のdepthでシーケンスされていた。*CPA2*遺伝子に非同義多型を3個，同義多型を3個同定した(表1)。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

表1 同定された*CPA2*遺伝子多型

エクソン	塩基置換	アミノ酸置換	遺伝子型	全症例(%)	アルコール性(%)	特発性(%)	遺伝性/家族性(%)
非同義多型							
6	c.504C>G	p.D168E	CG	1/331 (0.3)	0/132 (0)	1/174 (0.6)	0/25 (0)
8	c.709C>T	p.R237W	CT	12/331 (3.6)	3/132 (2.3)	7/174 (4.0)	2/25 (8.0)
11	c.1162G>A	p.G388S	GA	1/331 (0.3)	0/132 (0)	1/174 (0.6)	0/25 (0)
同義多型							
7	c.633T>C	p.D211=	TC	102/331 (30.8)	42/132 (31.8)	52/174 (29.9)	8/25 (32.0)
			CC	214/331 (64.7)	84/132 (63.6)	115/174 (66.1)	15/25 (60.0)
9	c.828C>T	p.H276=	CT	3/331 (0.9)	2/132 (1.5)	1/174 (0.6)	0/25 (0)
11	c.1161C>T	p.Y387=	CT	3/331 (0.9)	2/132 (1.5)	1/174 (0.6)	0/25 (0)

表2 同定された*CPB1*遺伝子多型

エクソン	塩基置換	アミノ酸置換	遺伝子型	全症例(%)	アルコール性(%)	特発性(%)	遺伝性/家族性(%)
非同義多型							
7	c.622G>A	p.D208N	GA	108/331 (32.6)	44/132 (33.3)	56/174 (32.2)	8/25 (32.0)
			AA	15/331 (4.5)	3/132 (2.3)	12/174 (6.9)	0/25 (0)
8	c.694T>C	p.F232L	TC	23/331 (6.9)	10/132 (7.6)	13/174 (6.5)	0/25 (0)
			CC	1/331 (0.3)	0/132 (0)	1/174 (0.6)	0/25 (0)
11	c.950C>T	p.A317V	CT	1/331 (0.3)	1/132 (0.8)	0/174 (0)	0/25 (0)
スプライシング多型							
イントロン7	c.687+1G>T			1/331 (0.3)	0/132 (0)	1/174 (0.6)	0/25 (0)
同義多型							
9	c.828C>T	p.A276=	CT	1/331 (0.3)	0/132 (0)	0/174 (0)	1/25 (4.0)
11	c.1182C>T	p.I394=	CT	1/331 (0.3)	0/132 (0)	1/174 (0.6)	0/25 (0)

行ったが<sup>3</sup>, 統計学的に有意差は認めなかった (データ提示せず).

一方, 331例の *CPBI* 遺伝子シーケンス平均 depth は561倍で, 標的領域の96.4%が20倍以上の depth でシーケンスされていた. *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 (表2). 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. 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<sup>3</sup>, 統計学的に有意差は認めなかった (データ提示せず).

## 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 *CPAI*<sup>4)</sup> 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. 今回同定した遺伝子多型について, ボストン大学と国際共同研究として機能解析を行った<sup>5)</sup>. その結果, *CPA2* 遺伝子 c.709C>T (p.R237W) 多型は, 正常の60%まで分泌は低下し活性は完全に消失していた. また, *CPA2* 遺伝子 c.1162G>A (p.G388S) 多型は正常の約30%まで分泌は低下し活性は正常活性の5%まで減弱していた. 他の *CPA2*, *CPBI* 遺伝子多型に関しては, 分泌や活性の低

下は認めなかった. *CPAI* 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ている<sup>4)</sup>. *CPAI* の膵液中含有率は16.8%と, トリプシノーゲンの23.1%に次いで多い蛋白質であるのに対し<sup>39)</sup>, *CPA2* と *CPBI* はそれぞれ8.1%, 4.4%と合成量が少ない. このため, 分泌不全をおこしても, 惹起される小胞体ストレスの程度は低く膵炎発症と関連しないのかもしれない.

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はある. 現在, 同遺伝子について全エクソームの解析を多数例で進めている.

## E. 結論

慢性膵炎患者331例において, HaloPlex ターゲットエンリッチメントシステムを用いて, *CPA2* ならびに *CPBI* 遺伝子のプロファイリングを行った. 全エクソーム解析により, 新規膵炎関連遺伝子候補を抽出した.

## 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.* 14:141-145, 1996.
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.* 25:213-216, 2000.
3. Masamune A. Genetics of pancreatitis - the 2014 update-. *Tohoku J Exp Med*

232:69-77, 2014.

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, Pfützner 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.* 45:1216-1220, 2013.
5. Nakano E, Geisz A, Masamune A, Niihori T, Hamada S, Kume K, Kakuta Y, Aoki Y, Matsubara Y, Ebert K, Ludwig M, Braun M, Groneberg DA, Shimosegawa T, Sahin-Toth M, Witt H. Variants in pancreatic carboxypeptidase genes CPA2 and CPB1 are not associated with chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 309:G688-694, 2015.
- 3) 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* 60:1297-1307, 2015.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Masamune A, Nakano E, Hamada S, Kakuta Y, Kume K, Shimosegawa T. Common variants at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with chronic pancreatitis in Japan. *Gut* 64:1345-1346, 2015.
- 2) Nakano E, Geisz A, Masamune A, Niihori

### 2. 学会発表

- 1) Masamune A. Application of next generation sequencing to the comprehensive analysis of pancreatitis susceptibility genes. The 10th JSGE-AGA Joint Meeting 2015年4月25日 - 仙台 -
- 2) Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Shimosegawa T. Application of the targeted next generation sequencing to the comprehensive analysis of pancreatitis susceptibility genes. Digestive Disease Week 2015年5月16-20日 - Washington D.C.-
- 3) 中野絵里子, 正宗 淳, 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網羅的解析. 第46回日本膵臓学会大会 2015年6月19-20日 - 名古屋

## 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

## 遺伝性膵炎症例登録システムの構築

研究報告者 正宗 淳 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 准教授

共同研究者

菊田和宏, 濱田 晋, 下瀬川徹(東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野)

竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門)

### 【研究要旨】

遺伝性膵炎は平成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。遺伝性膵炎を適切に診断、治療するのみならず、国民への啓発や医療・福祉サービスなどの総合的・包括的な施策を行政上講じるためには、データの精度が高く継続可能な症例登録システムを構築する必要がある。個人情報の取り扱いや各施設における倫理委員会承認作業などの煩雑さを考え、厚生労働省厚生労働行政総合情報システム(WISH)に入力された臨床調査個人票の情報を利用し、症例登録システムを構築することを計画した。難病指定医による患者データの登録管理システムの開発状況を注視しながら、次年度以降、実際の解析を進めていく予定である。

### 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疾病である。我が国では、本研究班の策定した臨床診断基準<sup>1)</sup>に基づき診断される。すなわち再発性急性膵炎ないし慢性膵炎患者のうち、①カチオニックトリプシノーゲン(PRSSI)遺伝子の p.R122H ないし p.N29I 変異が認められる、②膵炎患者2人以上の家族歴がある③少なくとも1人の膵炎患者は、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ない、④単一世代の場合、少なくとも1人の患者は40歳以下で発症している、の4項目のうち①を満たす、あるいは②、③、④のいずれをも満たす場合、遺伝性膵炎と診断される。この診断基準に基づく日本では、2012年の時点で82家系、214症例が遺伝性膵炎と診断されている<sup>2)</sup>。

遺伝性膵炎は平成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り、医療費補助の対象となっている。遺伝性膵炎を適切に診断、治療するのみならず、国民への啓発や医療・福祉サービスなどの総合的・包括的な施策を行政上講じるためには、データの精度が高く継続可能な症例登録システムを構築する必要がある。医療費の公費負

担を受ける遺伝性膵炎患者は1年に1度、難病指定医により作成された臨床調査個人票を都道府県に提出する。各都道府県は、提出された臨床調査個人票を、厚生労働行政総合情報システム(以下 WISH)を通して登録する。本研究は、遺伝性膵炎患者の医療費受給者証交付申請状況を調査し本制度の運用実態を明らかにするとともに、WISHに入力された臨床調査個人票を集計、解析し、症例登録システムを構築することを目的とする。

### B. 研究方法

本研究班の策定した臨床診断基準<sup>1)</sup>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。

(倫理面への配慮)

受給者証申請患者数の調査は患者数のみの報告であり、個々の患者の個人情報は含まれない。臨床調査個人票は全て患者あるいは家族が申請時に個人情報の開示に同意したものであるが、個人情報の保護に努めるため、患者氏名、



生年月日、住所に関する情報を伏せた状態で都道府県から提供を受ける。

### C. 研究結果

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、都道府県に提出された臨床調査個人票は WISH を通して登録される。しかしながら、WISH に登録された臨床調査個人票のデータを有効に活用するにはいくつかの課題が挙げられる。

一般的に臨床調査個人票は、公費負担申請としての行政目的と疾患の病態把握という研究目的の2面を有しているが、特に前者に重点が置かれているため、研究への応用において信頼性に欠けるとの指摘がある<sup>3)</sup>。主治医により作成された臨床調査個人票の一部に医学的に不正確な内容が含まれることや、内容に医学的に高度なものが含まれるため都道府県などにより入力率が低いこと、さらに登録内容にも不正確な面があることが指摘されている<sup>4)</sup>。現在厚生労働省により開発中とされる、難病指定医による患者データの登録管理システムが運用されるようになれば、これらの課題は解決されることが期待される。

一方、現行の制度では、難病医療費助成制度の対象になるのは、急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合に限定されている。このため、重篤な膵内外分泌機能不全がある患者や腹痛発作の無い症例は、原則として医療費補助の対象とならないため、この登録システムでは拾い上げが出来ないという大きな問題点がある。この点については認定基準の改訂も検討課題となる。

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。もしくは臨床調査個人票と WISH からのデータ抽出のみに依存するのではなく、将来的には臨床調査個人票に記載した主治医と本研究班が直接的に連携し、実態調査を柔軟に実施可能な体制を整えるべきかもしれない。このような連携は本研究班の研究成果を医療現場に直接的に還元することにも寄与すると考えられる。

### E. 結論

本邦における遺伝性膵炎の実態を解明するため、臨床調査個人票を利用した症例登録システム構築を計画した。

### F. 参考文献

- 1) 大槻眞, 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.
- 2) Masamune A. Genetics of pancreatitis - the 2014 update-. *Tohoku J Exp Med* 2014;232:69-77.
- 3) 金谷泰宏, 木村映善, 小林慎治, 玉置洋, 荻野大助, 吉原博幸, 千葉勉. 臨床調査個人票の有効活用及び臨床データベースの構築. *保健医療科学* 2011;60:100-104.
- 4) 厚生科学審議会疾病対策部会 第26回難病対策委員会 <http://www.mhlw.go.jp/stf/>

## G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

## 遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査

研究報告者 正宗 淳 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 准教授

共同研究者

菊田和宏, 中野絵里子, 濱田 晋, 下瀬川徹(東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野)

伊藤鉄英(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学(第三内科)), 乾 和郎(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科)

阪上順一(京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学), 田妻 進(広島大学病院総合内科・総合診療科)

竹山宜典(近畿大学医学部外科肝胆膵部門), 北野雅之(近畿大学医学部内科学消化器内科部門)

### 【研究要旨】

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。全国の2,375診療科に対して、平成17年から平成26年までの10年間に対象診療科を受療した患者数に関する一次調査と、個々の家系・症例に対する二次調査を行った。一次調査に対しては1,358診療科より回答が得られた(回答率57.2%)。一次調査で症例ありと回答のあった診療科に対して行った二次調査では、平成27年末までに遺伝性膵炎98家系268人(男性145人, 女性123人)に関する回答が得られた。次年度、二次調査の回答に関する詳細な解析を予定している。

### A. 研究目的

遺伝性膵炎は、1952年に Comfort と Steinberg<sup>1)</sup>が、同じ家系内に3世代にわたって慢性膵炎患者4例と、病歴から慢性膵炎が疑われた2例が存在する1家系を報告したのが最初である。彼らは、家系調査により、この慢性膵炎が常染色体優性遺伝であることを明らかにし、“Hereditary chronic relapsing pancreatitis”として報告した。その後、1962年に Gross ら<sup>2)</sup>は、新たに4家系を加えて、計5家系38症例(慢性膵炎22例, 慢性膵炎疑い16例)を報告し、遺伝性膵炎の診断基準として(1)同一家系内に3人以上の膵炎患者がみられ、(2)発症年齢が若く、(3)アルコール過飲, 胆石, 外傷など明らかな膵炎の成因がなく、(4)連続した世代で発症していること、の4項目を満たすものとした。現在、欧米では、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する European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC)の診断基準<sup>3)</sup>も使用されている。

1996(平成8)年に Whitcomb ら<sup>4)</sup>は、カチオニックトリプシノーゲン(*PRSSI*)を遺伝性膵炎の原因遺伝子であることを同定した。この知見を踏まえて本研究班では、平成11-13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(図1)を策定した<sup>5,6)</sup>。この診断基準に基づき、2001年の時点で56家系143症例の遺伝子膵炎が報告された<sup>5)</sup>。さらに本研究班が2011年に行った全国調査では、遺伝性膵炎82家系214人が報告されている<sup>7)</sup>。

遺伝性膵炎は平成27年1月から小児の、同年7月から成人の指定難病となり、その実態把握は厚生労働行政上も急務となっている。これらの動向をふまえ、わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎の実態把握のため、改めて全国調査を計画した。

### B. 研究方法

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

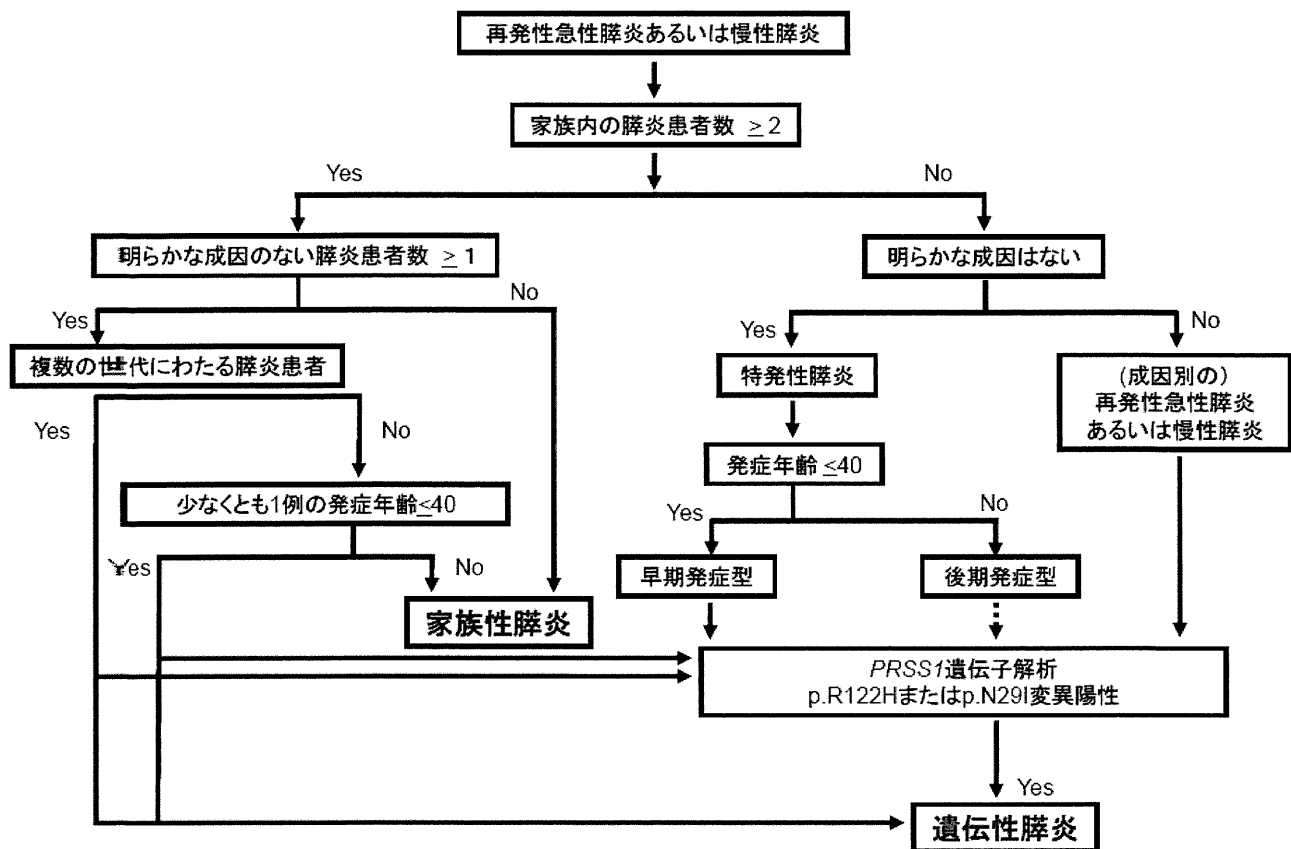


図1 遺伝性膵炎の診断手順

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。

#### < 一次調査 >

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ために行った。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。合計2,375診療科あてに郵送にて一次調査票を送付した。

#### < 二次調査 >

一次調査で遺伝性膵炎または家族性膵炎の症例ありと回答のあった診療科に対して, 二次調査票(資料1)を郵送にて送付した。

#### (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している。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)を得て行っている。

### C. 研究結果

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

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が2011年に行った全国調査では、遺伝性膵炎82家系214人が報告されている。前回調査時より4年が経過し、また平成27年より遺伝性膵炎が指定難病となり、一般医家への疾患概念の広まりも予想されたことから、改めて全国調査を行った。平成27年末までに、遺伝性膵炎98家系268人に関する回答が寄せられた。前回調査に比べて家系数ならびに症例数ともに増加しており、今回の調査により新規の家系、症例が蓄積された。

我が国においては欧米に比べて家族歴を満たすことが困難であるため、独自の診断基準<sup>56)</sup>が用いられている。我が国の診断基準で遺伝性膵炎と診断された家系のうち、EUROPACの診断基準<sup>3)</sup>を満たさなかった家系の多くは、単一世代のみのものである同胞例や *PRSSI* 遺伝子 p.R122H 変異または p.N29I 変異陽性の孤発例であった。その一方、膵分泌性トリプシンインヒビター (*SPINK1*) 遺伝子異常を有するとして、遺伝性膵炎と報告された孤発例も少なからずみられた。本研究班では、難病情報センターのホームページ上で遺伝性膵炎に関する疾患情報を作成、提供している (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4323>) が、さらに実地医家への啓蒙の必要性が感じられた。

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临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。

## E. 結論

遺伝性膵炎の全国調査を行い、平成27年末までに遺伝性膵炎98家系268人(男性145人、女性123人)に関する回答が得られた。次年度、二次調査の詳細解析を行い、我が国における遺伝性膵炎の実態をさらに明らかにする予定である。

## F. 参考文献

1. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952;21:54-63.
2. Gross JB, Gambill EE, Ulrich JA. Hereditary pancreatitis. Description of a fifth kindred and summary of clinical features. *Am J Med* 1962;33:358-364.
3. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al: Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-261.
4. 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.
5. 大槻 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. Masamune A. Genetics of pancreatitis - the 2014 update-. *Tohoku J Exp Med*

2014;232:69-77.

8. 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.
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, Lühr 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

- 1) Masamune A, Nakano E, Hamada S, Kakuta Y, Kume K, Shimosegawa T. Common variants at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with chronic pancreatitis in Japan. *Gut* 64:1345-1346, 2015.
- 2) Nakano E, Geisz A, Masamune A, Niihori T, Hamada S, Kume K, Kakuta Y, Aoki Y, Matsubara Y, Ebert K, Ludwig M, Braun M, Groneberg DA, Shimosegawa

T, Sahin-Toth M, Witt H. Variants in pancreatic carboxypeptidase genes CPA2 and CPB1 are not associated with chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 309:G688-694, 2015.

- 3) 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* 60:1297-1307, 2015.

### 2. 学会発表

- 1) Masamune A. Application of next generation sequencing to the comprehensive analysis of pancreatitis susceptibility genes. The 10th JSGE-AGA Joint Meeting 2015年4月25日 - 仙台 -
- 2) Nakano E, Masamune A, Niihori T, Kume K, Hamada S, Aoki Y, Shimosegawa T. Application of the targeted next generation sequencing to the comprehensive analysis of pancreatitis susceptibility genes. Digestive Disease Week 2015年5月16-20日 - Washington D.C. -
- 3) 中野絵里子, 正宗 淳, 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網羅的解析. 第46回日本膵臓学会大会 2015年6月19-20日 - 名古屋

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

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

## 謝辞

ご多忙にもかかわらず本調査にご協力いただいた先生方に御礼申し上げます。1次調査票のご回答をいただいた診療科は以下のとおりです。近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科、

三重大学大学院肝胆膵・移植外科学, 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学(第三内科), 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科, 大津市民病院, 東京都立駒込病院内科, 自治医科大学消化器一般外科学, 東京女子医科大学消化器内科, 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科, みよし市民病院, 東北大学病院消化器内科, 産業医科大学救急医学講座, 滋賀医科大学消化器内科, 東邦大学医療センター大森病院消化器内科, 東京大学大学院医学系研究科消化器内科学, 東京医科大学消化器内科, 関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科, 秋田大学大学院医学系研究科消化器内科学講座, JA 北海道厚生連札幌厚生病院第二消化器内科, 信州大学総合健康安全センター, 東海大学医学部消化器内科, 名古屋第二赤十字病院小児科, 国立病院機構仙台医療センター消化器内科, 古河赤十字病院外科, 杏林大学医学部外科, 産業医科大学第三内科, 滋賀医科大学外科学講座消化器外科 乳腺・一般外科, 倉敷中央病院消化器内科, 名古屋大学大学院健康栄養医学, 東海大学医学部消化器外科肝胆膵部門, 近畿大学医学部外科肝胆膵部門, 西森病院, JA 尾道総合病院, 豊橋市民病院消化器内科, 秋田赤十字病院総合診療科, 奈良県立五條病院内科, 帝京大学医学部附属溝口病院消化器内科, 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学, 千葉県がんセンター, 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野, 名古屋西病院, 聖マリアンナ医科大学外科学・小児外科, 宮城県立こども病院総合診療科・小児科学・小児肝臓消化器病学, 山梨大学医学部外科学講座第一教室, 横浜市立大学消化器・腫瘍外科学, 関西医科大学小児外科, 新潟大学医歯学総合研究科・小児外科学分野, 藤田保健衛生大学小児外科, 静岡県立こども病院小児外科, 筑波大学医学医療系小児科, 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野, 神戸大学大学院医学研究科小児外科学, 堺市立病院機構市立堺病院診療局小児科, 九州大学病院総合周産期母子医療センター, 順天堂大学医学部小児科, 聖路加国際大学聖路加国際病院小児外科, 大阪医科大学小児科, 久留米大学医学部外科学講座小児外科部門, 慶應義塾大学医学部

外科学(小児), 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野, 杏林大学医学部小児外科学, 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野, 近畿大学医学部奈良病院小児外科, 久留米大学病院病理部, 金沢大学医薬保健研究域医学系, 熊本大学大学院小児外科学・移植外科学分野, 大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科, 独立行政法人国立病院機構福山医療センター小児科, 熊本赤十字病院小児科, 伊奈中央病院小児科, 自治医科大学附属病院小児科, 日本医科大学多摩永山病院小児科, 鹿児島大学小児外科, 四国こどもとおとなの医療センター小児科, 奈良県立医科大学附属病院小児科, 船橋二和病院附属ふたわ診療所, 大阪府立急性期・総合医療センター小児科, 豊橋市民病院小児科, 泉大津市立病院小児科, 岩手医科大学小児科, 鳥取大学医学部小児科, 埼玉県立小児医療センター外科, 済生会横浜市東部病院こどもセンター小児肝臓消化器科, 群馬大学大学院医学系研究科小児科, 久留米大学小児科, 東京慈恵医科大学小児科, 砂川市立病院小児科, 横浜市立大学小児総合医療センター, 大津赤十字病院小児科, 新潟県立新発田病院小児科, 京都第一赤十字病院小児科, 沖縄県立中部病院小児科, 日本医科大学小児科, 奈良県立総合医療センター小児科, 東京慈恵医科大学附属柏病院小児科, 弘前市立病院小児科, 鹿児島大学消化器内科, 市立ひらかた病院小児科, 近畿大学医学部奈良病院小児科, 藤枝市立病院小児科, 旭川医科大学病院消化器外科, 旭川医科大学病院小児科, 北海道大学病院消化器外科, 北海道大学病院小児科, 北海道医療大学病院消化器外科, 北海道医療大学病院小児科, 国立大学法人弘前大学医学部附属病院消化器内科, 国立大学法人弘前大学医学部附属病院小児科, 岩手医科大学附属病院消化器外科, 岩手医科大学附属病院消化器内科, 岩手医科大学附属花巻温泉病院消化器外科, 岩手医科大学附属花巻温泉病院消化器内科, 東北大学病院消化器外科, 秋田大学医学部附属病院消化器外科, 秋田大学医学部附属病院小児科, 山形大学医学部附属病院消化器外科, 山形大学医学部附属病院消化器内科, 筑波大学

附属病院消化器外科，筑波大学附属病院消化器内科，東京医科大学茨城医療センター消化器外科，東京医科大学茨城医療センター消化器内科，東京医科大学茨城医療センター小児科，自治医科大学附属病院消化器内科，獨協医科大学病院消化器外科，獨協医科大学病院小児科，国際医療福祉大学病院消化器外科，国際医療福祉大学病院消化器内科，国際医療福祉大学病院小児科，獨協医科大学日光医療センター消化器内科，群馬大学医学部附属病院消化器外科，北里大学北里研究所メディカルセンター病院消化器外科，埼玉医科大学総合医療センター消化器外科，埼玉医科大学総合医療センター小児科，埼玉医科大学病院消化器内科，埼玉医科大学病院小児科，自治医科大学附属さいたま医療センター消化器外科，自治医科大学附属さいたま医療センター消化器内科，自治医科大学附属さいたま医療センター小児科，獨協医科大学越谷病院消化器内科，獨協医科大学越谷病院小児科，埼玉医科大学国際医療センター消化器外科，埼玉医科大学国際医療センター消化器内科，埼玉医科大学国際医療センター小児科，千葉大学医学部附属病院消化器外科，千葉大学医学部附属病院小児科，順天堂大学医学部附属浦安病院消化器外科，順天堂大学医学部附属浦安病院消化器内科，帝京大学ちば総合医療センター消化器外科，帝京大学ちば総合医療センター小児科，東京歯科大学市川総合病院消化器外科，東京歯科大学市川総合病院消化器内科，東京歯科大学市川総合病院小児科，東京慈恵会医科大学附属柏病院消化器外科，東京慈恵会医科大学附属柏病院消化器内科，東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科，東邦大学医療センター佐倉病院消化器外科，東邦大学医療センター佐倉病院小児科，日本医科大学千葉北総病院消化器外科，日本医科大学千葉北総病院小児科，東京女子医科大学八千代医療センター消化器外科，東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科，東京女子医科大学八千代医療センター小児科，東京医科歯科大学医学部附属病院消化器外科，東京医科歯科大学医学部附属病院消化器内科，東京医科歯科大学医学部附属病院小児科，東京大学医学部附属病院小児科，東京大学医学部

附属病院消化器外科，北里大学北里研究所病院消化器外科，北里大学北里研究所病院小児科，杏林大学医学部附属病院消化器内科，杏林大学医学部附属病院小児科，慶應義塾大学病院消化器外科，慶應義塾大学病院消化器内科，順天堂大学医学部附属順天堂医院消化器内科，昭和大学病院消化器外科，昭和大学附属豊洲病院小児科，駿河台日本大学病院消化器外科，駿河台日本大学病院小児科，帝京大学医学部附属病院消化器内科，帝京大学医学部附属病院小児科，東海大学医学部附属東京病院消化器外科，東海大学医学部附属東京病院消化器内科，東京医科大学八王子医療センター消化器外科，東京医科大学八王子医療センター消化器内科，東京医科大学八王子医療センター小児科，東京医科大学病院小児科，東京慈恵会医科大学附属第三病院消化器外科，東京慈恵会医科大学附属病院消化器外科，東京慈恵会医科大学附属病院消化器内科，東京慈恵会医科大学葛飾医療センター消化器外科，東京慈恵会医科大学葛飾医療センター小児科，東京女子医科大学病院消化器外科，東京女子医科大学東医療センター消化器内科，東邦大学医療センター大橋病院消化器外科，東邦大学医療センター大橋病院消化器内科，東邦大学医療センター大橋病院小児科，東邦大学医療センター大森病院消化器外科，東邦大学医療センター大森病院小児科，日本医科大学附属病院消化器外科，日本医科大学附属病院消化器内科，日本医科大学附属病院小児科，日本大学医学部附属板橋病院消化器内科，日本大学医学部附属板橋病院小児科，順天堂東京江東高齢者医療センター消化器外科，東海大学八王子病院消化器内科，順天堂大学医学部附属練馬病院消化器外科，北里大学東病院消化器外科，北里大学東病院消化器内科，北里大学病院消化器外科，北里大学病院消化器内科，昭和大学藤が丘病院消化器外科，昭和大学藤が丘病院消化器内科，昭和大学藤が丘病院小児科，聖マリアンナ医科大学病院小児科，聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院消化器内科，帝京大学医学部附属溝口病院小児科，東海大学医学部附属病院消化器外科，東海大学医学部附属病院小児科，東海大学医学部附属大磯病院小児科，日本医科大学武蔵



小杉病院消化器外科，日本医科大学武蔵小杉病院小児科，昭和大学横浜市北部病院消化器外科，昭和大学横浜市北部病院小児科，新潟大学医歯学総合病院消化器外科，新潟大学医歯学総合病院消化器内科，新潟大学医歯学総合病院小児科，日本歯科大学医科病院消化器外科，日本歯科大学医科病院消化器内科，富山大学附属病院消化器外科，富山大学附属病院小児科，金沢医科大学氷見市民病院小児科，金沢大学附属病院消化器外科，金沢大学附属病院消化器内科，金沢大学附属病院小児科，金沢医科大学病院消化器外科，金沢医科大学病院小児科，福井大学医学部附属病院消化器外科，福井大学医学部附属病院小児科，山梨大学医学部附属病院消化器内科，信州大学医学部附属病院小児科，岐阜大学医学部附属病院消化器外科，岐阜大学医学部附属病院消化器内科，岐阜大学医学部附属病院小児科，浜松医科大学医学部附属病院消化器外科，浜松医科大学医学部附属病院消化器内科，浜松医科大学医学部附属病院小児科，順天堂大学医学部附属静岡病院消化器外科，順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科，順天堂大学医学部附属静岡病院小児科，名古屋大学医学部附属病院消化器外科，名古屋大学医学部附属病院消化器内科，名古屋大学医学部附属病院小児科外科，愛知医科大学病院消化器外科，愛知医科大学病院消化器内科，愛知医科大学病院小児科，藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科，藤田保健衛生大学病院消化器外科，藤田保健衛生大学病院小児科，三重大学医学部附属病院消化器内科，三重大学医学部附属病院小児科，藤田保健衛生大学七栗サナトリウム消化器内科，滋賀医科大学医学部附属病院消化器外科，京都大学医学部附属病院消化器内科，京都大学医学部附属病院小児科，大阪大学医学部附属病院消化器外科，大阪大学医学部附属病院消化器内科，大阪大学医学部附属病院小児科，大阪医科大学附属病院消化器外科，関西医科大学附属滝井病院消化器外科，関西医科大学附属滝井病院消化器内科，関西医科大学附属滝井病院小児科，関西医科大学香里病院消化器内科，関西医科大学香里病院小児科，近畿大学医学部附属病院小児科，近畿大学医学部堺病院消化器外

科，近畿大学医学部堺病院小児科，関西医科大学附属枚方病院消化器外科，関西医科大学附属枚方病院小児科，神戸大学医学部附属病院消化器外科，神戸大学医学部附属病院消化器内科（外科），神戸大学医学部附属病院小児科，兵庫医科大学病院消化器外科，兵庫医科大学病院消化器内科，兵庫医科大学病院小児科，近畿大学医学部奈良病院消化器内科，岡山大学病院三朝医療センター消化器内科，鳥取大学医学部附属病院消化器外科，鳥取大学医学部附属病院消化器内科，鳥取大学医学部附属病院小児科，島根大学医学部附属病院消化器外科，島根大学医学部附属病院小児科，岡山大学病院消化器内科，岡山大学病院小児科，学校法人川崎学園川崎医科大学附属川崎病院消化器内科，学校法人川崎学園川崎医科大学附属病院消化器外科，学校法人川崎学園川崎医科大学附属病院消化器内科，学校法人川崎学園川崎医科大学附属病院小児科，広島大学病院消化器外科，広島大学病院消化器内科，山口大学医学部附属病院消化器内科，山口大学医学部附属病院小児科，徳島大学病院小児科，香川大学医学部附属病院消化器外科，香川大学医学部附属病院消化器内科，香川大学医学部附属病院小児科，愛媛大学医学部附属病院消化器外科，愛媛大学医学部附属病院消化器内科，高知大学医学部附属病院消化器外科，高知大学医学部附属病院消化器内科，高知大学医学部附属病院小児科，九州大学病院消化器外科，九州大学病院小児科，久留米大学病院消化器内科，久留米大学病院小児科，久留米大学医療センター消化器内科，久留米大学医療センター小児科，産業医科大学病院消化器外科，福岡大学病院消化器内科，福岡大学病院小児科，福岡大学筑紫病院消化器外科，福岡大学筑紫病院消化器内科，福岡大学筑紫病院小児科，学校法人産業医科大学若松病院消化器外科，学校法人産業医科大学若松病院消化器内科，学校法人産業医科大学若松病院小児科，佐賀大学医学部附属病院消化器外科，佐賀大学医学部附属病院消化器内科，佐賀大学医学部附属病院小児科，長崎大学病院消化器外科，長崎大学病院消化器内科，長崎大学病院小児科，熊本大学医学部附属病院消化器外科，熊本大学医学部附属病

院消化器内科，熊本大学医学部附属病院小児科，大分大学医学部附属病院消化器外科，大分大学医学部附属病院消化器内科，大分大学医学部附属病院小児科，九州大学病院別府病院消化器外科，九州大学病院別府病院消化器内科，宮崎大学医学部附属病院消化器外科，宮崎大学医学部附属病院小児科，鹿児島大学病院消化器外科，鹿児島大学病院消化器内科，琉球大学医学部附属病院消化器内科，琉球大学医学部附属病院小児科，独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター消化器外科，独立行政法人国立病院機構旭川医療センター消化器外科，独立行政法人国立病院機構函館病院消化器外科，市立旭川病院消化器外科，市立札幌病院消化器外科，市立函館病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会KKR札幌医療センター消化器外科，財団法人北海道医療団帯広第一病院消化器外科，社団法人北海道勤労者医療協会勤医協中央病院消化器外科，社会医療法人恵佑会札幌病院消化器外科，医療法人彰和会北海道消化器科病院消化器外科，財団法人双仁会青森厚生病院消化器外科，岩手県立中央病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会東北公済病院消化器外科，財団法人厚生会仙台厚生病院消化器外科，社会医療法人明和会中通総合病院消化器外科，米沢市立病院消化器外科，福島県立医科大学附属病院消化器外科，財団法人脳神経疾患研究所附属総合南東北病院消化器外科，社会医療法人福島厚生会福島第一病院消化器外科，茨城県立中央病院消化器外科，古河赤十字病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会水戸済生会総合病院消化器外科，財団法人筑波麓仁会筑波学園病院消化器外科，医療法人社団筑波記念会筑波記念病院消化器外科，社会医療法人博愛会菅間記念病院消化器外科，群馬県立がんセンター消化器外科，前橋赤十字病院消化器外科，社団法人社会保険協会連合会群馬中央総合病院消化器外科，医療法人社団日高会日高病院消化器外科，利根保健生活協同組合利根中央病院消化器外科，防衛医科大学校病院消化器外科，医療法人秀和会秀和総合病院消化器外科，医療法人財団健和会みさと健和病院消化器外科，埼玉医療生活協同組合羽生総

合病院消化器外科，千葉県がんセンター消化器外科，医療法人沖繩徳洲会千葉徳洲会病院消化器外科，国立国際医療研究センター病院消化器外科，社団法人東京都教職員互助会三楽病院消化器外科，社会医療法人河北医療財団河北総合病院消化器外科，社会医療法人社団健生会立川相互病院消化器外科，宗教法人立正佼成会附属佼成病院消化器外科，独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院消化器外科，神奈川県立汐見台病院消化器外科，神奈川県立がんセンター消化器外科，茅ヶ崎市立病院消化器外科，横須賀市立市民病院消化器外科，神奈川県厚生農業協同組阿連合会相模原協同病院消化器外科，財団法人船員保険会横浜船員保険病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院消化器外科，医療法人同愛会小澤病院消化器外科，社会医療法人財団石心会川崎幸病院消化器外科，社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷横浜病院消化器外科，新潟市民病院消化器外科，社会医療法人桑名恵風会桑名病院消化器外科，新潟医療生活協同組合木戸病院消化器外科，医療法人社団勝木会やわたメディカルセンター消化器外科，財団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院消化器外科，社団法人山梨勤労者医療協会甲府共立病院消化器外科，飯田市立病院消化器外科，長野市民病院消化器外科，松本市立波田総合病院消化器外科，長野赤十字病院消化器外科，社会医療法人財団慈泉会相澤病院消化器外科，岐阜県立多治見病院消化器外科，羽島市民病院消化器外科，社会医療法人蘇西厚生会松波総合病院消化器外科，社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院消化器外科，愛知県がんセンター愛知病院消化器外科，名古屋市立西部医療センター消化器外科，豊川市民病院消化器外科，名古屋市立大学病院消化器外科，名古屋第一赤十字病院消化器内科，社会医療法人宏潤会大同病院消化器外科，トヨタ記念病院消化器外科，愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院消化器外科，公立甲賀病院消化器外科，社会医療法人誠光会草津総合病院消化器外科，財団法人綾部市立病院消化器外科，医療法人同仁会京都九条病院消化器外科，社会福祉法人京都社会事業財団西陣病院消

化器外科，独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器外科，泉大津市立病院消化器外科，市立柏原病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会中津病院消化器外科，財団法人厚生年金事業振興団大阪厚生年金病院消化器外科，公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会千里病院消化器外科，財団法人日本生命済生会附属日生病院消化器外科，社会医療法人きつこう会多根総合病院消化器外科，社会医療法人景岳会南大阪病院消化器外科，N T T西日本大阪病院消化器外科，独立行政法人国立病院機構兵庫中央病院消化器外科，独立行政法人労働者健康福祉機構 関西労災病院消化器外科，兵庫県立西宮病院消化器外科，西宮市立中央病院消化器外科，医療法人光寿会城陽江尻病院消化器外科，医療法人明仁会明舞中央病院消化器外科，医療法人明和病院消化器外科，社会医療法人製鉄記念広畑病院消化器外科，奈良県立医科大学附属病院消化器外科，奈良県立奈良病院消化器外科，鳥取県立厚生病院消化器外科，医療法人同愛会博愛病院消化器外科，財団法人津山慈風会津山中央病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会広島病院消化器外科，広島県厚生農業協同組合連合会廣島総合病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会呉共済病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会吉島病院消化器外科，社団法人全国社会保険協会連合会下関厚生病院消化器外科，医療法人医誠会都志見病院消化器外科，徳島市民病院消化器外科，社団法人阿南医師会中央病院消化器外科，高松赤十字病院消化器外科，宇和島市立宇和島病院消化器外科，社会医療法人近森会近森病院消化器外科，医療法人防治会いずみの病院消化器外科，高知県・高知市病院企業団立高知医療センター消化器外科，地方独立行政法人大牟田市立病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会福岡総合病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会八幡総合病院消化器外科，財団法人厚生年金事業振興団九州厚生年金病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会新小倉病院消化器外科，国家公務員共済組合連合会浜の町病院消化器外科，特定医療法人北九州病院北九州総合病

院消化器外科，社会医療法人大成会福岡記念病院消化器外科，社会医療法人青洲会福岡青洲会病院消化器外科，医療法人徳洲会福岡徳洲会病院消化器外科，社会医療法人財団池友会新行橋病院消化器外科，伊万里有田共立病院消化器外科，唐津赤十字病院消化器外科，独立行政法人国立病院機構長崎医療センター消化器外科，長崎市立市民病院消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院消化器外科，医療法人朝日野会朝日野総合病院消化器外科，医療法人創起会N T T西日本九州病院消化器外科，独立行政法人国立病院機構別府医療センター消化器外科，社会福祉法人恩賜財団済生会日田病院消化器外科，社団法人鹿児島市医師会病院消化器外科，社団法人肝属郡医師会立病院消化器外科，公益社団法人鹿児島共済会南風病院消化器外科，沖縄県立 中部病院消化器外科，社会医療法人敬愛会中頭病院消化器外科，医療法人徳洲会札幌東徳洲会病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター消化器内科，独立行政法人国立病院機構旭川医療センター消化器内科，名寄市立総合病院消化器内科，旭川赤十字病院消化器内科，国家公務員共済組合K K R札幌医療センター斗南病院消化器内科，財団法人北海道医療団帯広第一病院消化器内科，J R札幌病院消化器内科，医療法人溪仁会手稲溪仁会病院消化器内科，社会医療法人北斗 北斗病院消化器内科，独立行政法人労働者健康福祉機構青森労災病院消化器内科，岩手県立中部病院消化器内科，仙台市立病院消化器内科，仙台赤十字病院消化器内科，医療法人徳洲会仙台徳洲会病院消化器内科，大館市立総合病院消化器内科，市立角館総合病院消化器内科，市立横手病院消化器内科，秋田県厚生農業協同組合連合会由利組合総合病院消化器内科，社団法人能代市山本郡医師会能代山本医師会病院消化器内科，社会医療法人明和会中通総合病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構福島病院消化器内科，福島県立医科大学附属病院消化器内科，茨城県立中央病院消化器内科，水戸赤十字病院消化器内科，(株)日立製作所ひたちなか総合病院消化器内科，医療法人社団善仁会小山記念病院消化器内科，大田原赤十字病院消化器内科，栃

木県厚生農業協同組合連合会下都賀総合病院消化器内科，前橋赤十字病院消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会前橋病院消化器内科，防衛医科大学校病院消化器内科，埼玉県立がんセンター消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会川口総合病院消化器内科，医療法人財団明理会イムス富士見総合病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構千葉医療センター消化器内科，千葉県がんセンター消化器内科，国保直営総合病院君津中央病院消化器内科，財団法人化学療法研究会化学療法研究所附属病院消化器内科，医療法人社団翠明会山王病院消化器内科，医療法人社団誠馨会セコメディック病院消化器内科，国立国際医療研究センター病院消化器内科，東京通信病院消化器内科，地方独立法人東京都健康長寿医療センター消化器内科，大森赤十字病院消化器内科，財団法人厚生年金事業振興団東京厚生年金病院消化器内科，国家公務員共済組合連合会 虎の門病院消化器内科，全国土木建築国民健康保険総合病院厚生中央病院消化器内科，ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院消化器内科，財団法人聖路加国際病院消化器内科，医療法人財団荻窪病院消化器内科，社会医療法人河北医療財団河北総合病院消化器内科，医療法人社団苑田会苑田第一病院消化器内科，医療法人社団恵仁会府中恵仁会病院消化器内科，宗教法人立正佼成会附属佼成病院消化器内科，N T T東日本関東病院消化器内科，J R東京総合病院消化器内科，東芝病院消化器内科，医療法人財団明理会明理会中央総合病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構横浜医療センター消化器内科，独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院消化器内科，神奈川県立がんセンター消化器内科，茅ヶ崎市立病院消化器内科，平塚市民病院消化器内科，国家公務員共済組合連合会 虎の門病院分院消化器内科，国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院消化器内科，国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院消化器内科，社会医療法人財団石心会川崎幸病院消化器内科，新潟市民病院消化器内科，社会福祉法人恩賜財団済生会済生会新潟第二病院消化器内科，新潟県厚生農業協同組合連合会佐渡総合病院消化器内科，医療法人社

団新潟勤労者医療協会下越病院消化器内科，社会医療法人桑名恵風会桑名病院消化器内科，医療法人立川メディカルセンター立川総合病院消化器内科，富山赤十字病院消化器内科，医療法人社団勝木会やわたメディカルセンター消化器内科，財団法人新田塚医療福祉センター 福井総合病院消化器内科，社団法人山梨勤労者医療協会甲府共立病院消化器内科，飯田市立病院消化器内科，伊那中央行政組合伊那中央病院消化器内科，社会医療法人財団慈泉会 相澤病院消化器内科，岐阜市民病院消化器内科，岐阜県厚生農業協同組合連合会岐北厚生病院消化器内科，地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院消化器内科，磐田市立総合病院消化器内科，市立湖西病院消化器内科，浜松赤十字病院消化器内科，社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院消化器内科，社会福祉法人聖隷福祉事業団 総合病院聖隷三方原病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構東名古屋病院消化器内科，独立行政法人労働者健康福祉機構中部労災病院消化器内科，一宮市立市民病院消化器内科，岡崎市民病院消化器内科，名古屋市立西部医療センター消化器内科，西知多医療厚生組合 知多市民病院消化器内科，半田市立半田病院消化器内科，名古屋市立東部医療センター消化器内科，名古屋市立緑市民病院消化器内科，愛知県厚生農業協同組合連合会知多厚生病院消化器内科，医療法人大雄会総合大雄会病院消化器内科，社会医療法人名古屋記念財団名古屋記念病院消化器内科，独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター消化器内科，市立四日市病院消化器内科，伊勢赤十字病院消化器内科，三重県厚生農業協同組合連合会 鈴鹿中央総合病院消化器内科，公立甲賀病院消化器内科，長浜赤十字病院消化器内科，財団法人豊郷病院消化器内科，社団法人全国社会保険協会連合会京都病院消化器内科，公益社団法人京都保健会京都民医連中央病院消化器内科，医療法人同仁会京都九条病院消化器内科，社会医療法人岡本病院財団第二岡本総合病院消化器内科，社会医療法人西陣健康会 堀川病院消化器内科，社会福祉法人京都社会事業財団西陣病院消化器内科，医療法人財団康生会武田病院消化器