

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

遺伝性膵炎の全国疫学調査と小児期患者の膵炎関連遺伝子変異の解析

研究分担者 清水俊明 順天堂大学小児科 教授  
研究分担者 竹山宜典 近畿大学肝胆膵外科 教授  
研究分担者 正宗 淳 東北大学消化器内科 准教授  
研究協力者 鈴木光幸 順天堂大学小児科 助教  
研究協力者 箕輪 圭 順天堂大学小児科 助教

研究要旨

遺伝性膵炎は平成27年1月から小児慢性特定疾病（慢性消化器疾患、大分類：遺伝性膵炎）に、同年7月からは成人の指定難病に認定された。認定に当たり、小児慢性特定疾病では「対象基準」が、指定難病では「重症度分類」が設定され医療費助成対象者を決定している。しかし、近年における遺伝性膵炎患者の疫学、特に小児期発症の特発性膵炎患者と膵炎関連遺伝子の関係については不明な点が多い。現行の診断基準および認定基準の定期的な見直し、改定を円滑に行っていくためにも、わが国における遺伝性膵炎患者の実態を解明する必要がある。本研究では、「遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査」および「小児期患者の膵炎関連遺伝子変異の解析」を行った。小児例においては急性膵炎発作を中心とした腹痛コントロールが治療の主眼となる一方、年齢を重ねるにつれ膵外内分泌障害に対する治療および発癌に対する注意深い経過観察が重要であると考えられた。また、*PRSSI* 遺伝子以外の膵炎関連遺伝子と若年発症膵炎には一定の関連があり、診断基準におけるこれら遺伝子異常の位置づけは今後の検討課題と考えられた。

A. 研究目的

カチオニックトリプシノーゲン (*PRSSI*)、膵分泌性トリプシンインヒビター (*SPINK1*) 遺伝子異常は家族性・若年性膵炎の原因として知られており、小児期発症の再発性急性膵炎および慢性膵炎症例にはこれらの遺伝子変異例が含まれると推測される。

厚生労働省難治性膵疾患研究班の診断体系（2002年）では、*PRSSI* 遺伝子変異（p.R122H ないし p.N29I 変異）を認める再発性膵炎や慢性膵炎、あるいは1例以上で既知の既往がなく40歳以下で発症した家

族性膵炎（家系内に2人以上の患者がみられる膵炎）を遺伝性膵炎と定義している。*SPINK1* 遺伝子変異を有する症例は、家族歴がある場合にのみ定義上、遺伝性膵炎と診断できる。

遺伝性膵炎は平成27年1月から小児慢性特定疾病（慢性消化器疾患、大分類：遺伝性膵炎）に、同年7月からは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重要な課題となっている。近年、キモトリプシンC (*CTRC*) やカルボキシペプチダーゼA1 (*CPA1*) 遺伝子異常が疾患関連遺伝子として注目されている。しかし、小児期遺伝性膵炎患者における遺伝子変異と膵炎

の関連、疫学調査は十分に行われておらず、現行の診断基準も定期的に改訂していく必要がある。そこでわが国における遺伝性膵炎患者の実態を把握するために成人診療関連学会と協同し全国規模の疫学調査を行い、また小児期に発症した特発膵炎患者の膵炎関連遺伝子変異を解析し、遺伝性膵炎患者の実態を明らかにするために本研究を施行した。

## B. 研究方法

### 1. 遺伝性膵炎の疫学調査

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 [ 遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査分担研究者：正宗 淳 (東北大学大学院消化器病態学分野、准教授) ] が主体となり、調査には小児症例が多く取り込まれるように当研究班のネットワークを活用した (倫理審査：東北大 2014-1-548、順大 14-173)。

### 2. 小児特発性膵炎患者における膵炎関連遺伝子変異の検討

全国小児医療機関 62 施設から集積した特発性および家族内集積性を示す小児膵炎患者 128 例 (中央値 7.6 歳、男:女=50:78) について、*PRSSI*、*SPINK1*、*CTRC* および *CPAI* 遺伝子解析を行った (順大医倫第 2014167 号)。

## (倫理的配慮)

### 1. 研究等の対象となる個人及びその家族等の関係者に対する人権の擁護

本研究は「ヘルシンキ宣言(2012年改定)に基づく倫理的原則」の精神に基づき、被験者の人権および福祉を守り、試験の科学的な質と信頼性および安全性を確保するために GCP の理念に準拠し実施した。

### 2. 研究等の対象となる個人及びその族等

### の関係者に対し理解を求め、同意を得る方法

被験者または代諾者 (親または後見人) から申込書による同意を得て、また同意を得た場合でも、その後自由意志によって申し込みを撤回することが可能であり、これによって不利益な扱いをすることはない。

### 3. 研究等によって生ずる個人及びその家族等の関係者に対する不利益並びに医学上の貢献の度合いの予測

家族性・遺伝性膵炎の患者は膵癌のリスクが高いことが知られており、早期診断のために注意を喚起したり、将来的には膵癌の危険性を抑制する治療に結びつく可能性がある。本研究によって明らかになった遺伝情報が不適切に扱われた場合には、被験者および被験者の家族に社会的不利益がもたらされる可能性があるため「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および「医療における遺伝子学的検査・診断に関するガイドライン」を遵守し研究を遂行した。

### 4. 個人情報保護の方法 (匿名化の方法、発表の際の配慮等、特に検体等を学外に移動する場合の配慮)

個人情報の取り扱いに関しては、連結可能匿名化を行い、データの解析を行う前に、被験者の検体や診療情報から住所、氏名などを削除し、代わりに新しい符号を付与する。被験者との符号を連結する対応表は、本病院にて個人情報管理担当医師が厳重に保管した。ただし、結果を被験者本人もしくは代諾者 (親または後見人) に説明する場合には、この符号を対応表を用いて復元することにした。試験結果の公表に際し、被験者のプライバシーを保護し、個人が特定できない形で行った。

## C. 研究結果

### 1. 遺伝性膵炎の疫学調査

2005年から2014年受療患者を対象とした遺伝性膵炎全国調査を行った(正宗淳ら、未発表データ)。その結果の一部を紹介する。100家系270例(男性152例、女性118例)の遺伝性膵炎患者が報告された。平均発症年齢は18.1歳であり、5歳までに23%の患者が、20歳までに68%が発症していた。32%の患者は20歳以降に発症しており、60歳以降に発症している症例もみられた。発症からの進行は欧米の報告と同様に比較的遅く、膵外分泌機能不全や糖尿病を20歳までに認める症例はそれぞれ10%ならびに5%以下に過ぎなかった。したがって、小児例においては急性膵炎発作を中心とした腹痛コントロールが治療の主眼となる一方、年齢を重ねるにつれ膵外内分泌障害に対する治療が重要となってくると想定された。膵癌の家族歴は100家系中25家系に認められ、欧米と同様に膵癌の高リスクであることが示された。

### 2. 小児期発症の膵炎関連遺伝子異常による膵炎患者の臨床像の検討

遺伝子異常はそれぞれ PRSSI 遺伝子:26/128 (20.3%)、SPINK1 遺伝子:23/128 (18.0%)、CTRC 遺伝子:3/128 (2.3%)、CPAI 遺伝子:5/128 (3.9%) で認めた。PRSSI 遺伝子変異のうち p.R122H 変異は単独で膵炎を発症していた。一方、SPINK1、CTRC、CPAI 遺伝子では、遺伝子異常の重複例16/31 (51.6%) を複数認めた。膵炎発作を予防するために6例が内視鏡または外科的治療を受けていた。これらの症例では処置後2年の追跡で膵炎発作を認めず、積極的な治療介入は遺伝子異常による膵炎発作の抑制に有効と考えられた。膵癌の小児例は

認めなかった。

## 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。また、膵炎関連新規遺伝子変異が次々に同定され、疾患概念の変遷も予想される中、重症度分類・診断基準の改定、最新のエビデンスへ適合したCPGへの改定が必要である。今回の全国調査では、5歳までに23%の患者が膵炎を発症し、その後に反復性膵炎や慢性膵炎に移行しており、成人診療関連学会との連携強化により移行期医療を円滑に推進していく重要性が再認識された。

また小児例の検討から膵炎発作を反復することが将来的な糖尿病や膵癌のリスクファクターとすれば、小児期から膵炎発作予防のための栄養管理や内服治療を行う意義は大きく、的確な診断が必須と考えられた。現行の診断基準では PRSSI 変異を有している場合は、遺伝子膵炎と診断されるため、遺伝子検査が必要である。指定難病の診断に必須な遺伝子検査(PRSSI)が保険未収載であることも今後の検討課題と考えられた。

## E. 結論

近年のわが国における遺伝性膵炎患者の疫学、小児から成人期にかけての自然経過、長期予後などの一端が明らかとなった。一方、保険未収載である遺伝子検査が診断基準の1つとなっていることは、医療現場の実際との乖離がある。また、新規遺伝子変異と若年発症膵炎には一定の関連があり、診断基準におけるこれら遺伝子異常の位置づけは今後の検討課題と考えられた。

## F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Saito N, Suzuki M, Sakurai Y, Nakano S, Naritaka N, Minowa K, Sai JK, Shimizu T. Genetic analysis of Japanese children with acute recurrent and chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63: 431-6.
2. Zou W-B, Boulling A, Masamune A (co-first authors), Issarapu P, Emmanuelle M, et al. No association between CEL-HYB Hybrid allele and chronic pancreatitis in Asian populations. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1558-60.e5.
3. Masamune A, Nakno E, Niihori T, Hamada S, Nagasaki M, Aoki Y, Shimosegawa T. Variants in the UBR1 gene are not associated with chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatology* 2016; 16: 814-8.
4. Takasawa K, Miyakawa Y, Masamune A, Kashimada K, Shimohira M. Fibrocalculous pancreatic diabetes in a Japanese girl with severe motor and intellectual disabilities. *Acta Diabetol* 2016; 53: 507-10.
5. 桑 潔, 正宗 淳, 下瀬川 徹. 遺伝性膵炎から学ぶ慢性膵炎早期像. *医学のあゆみ* 2016;256:129-34.
6. 中野 絵里子, 正宗 淳, 新堀 哲也, 桑 潔, 青木 洋子, 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. *膵臓* 2016;31:54-62.

7. 正宗 淳. 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病. 遺伝性膵炎. *肝・胆・膵* 2016;72:727-32.

### 2. 学会発表

1. 時田万英, 箕輪圭, 鈴木光幸, 遠藤周, 安部信平, 藤井徹, 春名英典, 工藤孝広, 崔仁煥, 古賀寛之, 石崎陽一, 山高篤行, 清水俊明. 外科的治療が奏功した SPINK1 遺伝子異常による慢性膵炎の 1 例. 第 626 回日本小児科学会東京都地方会懇話会 2016 年 3 月 12 日 東京
2. 齋藤暢知, 鈴木光幸, 櫻井由美子, 箕輪圭, 中野聡, 成高中之, 藤井徹, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 小児特発性膵炎患者における膵炎発症関連遺伝子の関与. 第 115 回日本小児科学会学術集会 .2016 年 5 月 13-15 日 札幌
3. 時田万英, 箕輪圭, 鈴木光幸, 青柳陽, 藤井徹, 工藤孝広, 石毛崇, 蛇川大樹, 古賀寛之, 崔仁煥, 石崎陽一, 山高篤行, 清水俊明. 遺伝子異常による小児期反復性膵炎の治療方針と臨床経過の検討. 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会.2016 年 9 月 17-18 日 筑波
4. 磯まなみ, 柳久美子, 鈴木光幸, 櫻井由美子, 箕輪圭, 清水俊明, 要匡. 小児特発性膵炎患者における膵炎関連遺伝子の解析. 第 39 回日本分子生物学会年会 .2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日 横浜
5. Masamune A. 【招請講演】Genetics of pancreatitis in Japan.

- PancreasFest 2016, 2016年7月27日-29日. -Pittsburgh, USA-
6. Kume K, Masamune A, Nakano E, Niihori T, Aoki Y, Funayama R, Nakayama K, Shimosegawa T. Next generation sequencing might become the new strategy to identify the candidate genes for pancreatitis. Joint conference of the 20th meeting of the International Association of Pancreatology, 47th annual meeting of the Japan Pancreas Society, and the 6th meeting of the Asian Oceanic Pancreatic Association. 2016年8月3-5日 Sendai, Japan
  7. Nakano E, Kanno A, Masamune A, Yoshida N, Hongo S, Miura S, Hamada S, Kume K, Kikuta K, Hirota M, Morikawa T, Fukase K, Unno M, Fujishima F, Shimosegawa T. A case of autoimmune pancreatitis concomitant with a main duct intraductal papillary mucinous neoplasm. Joint conference of the 20th meeting of the International Association of Pancreatology, 47th annual meeting of the Japan Pancreas Society, and the 6th meeting of the Asian Oceanic Pancreatic Association. 2016年8月3-5日 Sendai, Japan

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

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

なし