

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し  
診療の質の向上に関する研究  
分担研究報告書

遺伝性膵炎の臨床像・疫学調査と重症度分類の改定

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 教授  
研究協力者 箕輪 圭 順天堂大学小児科 助教  
研究協力者 鈴木光幸 順天堂大学小児科 非常勤助教

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、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未だ不明な点が多い。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、「小児期患者の膵炎関連遺伝子変異の解析」を行った。PRSS1 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（PRSS1）、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、PRSS1 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、膵嚢胞繊維症の原因遺伝子である cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（*CFTR*）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についての調査はいまだ十分ではない。小児期に発症した特発性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

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、*PRSS1*、*SPINK1*、*CTRC*、*CPA1* 遺伝子に既報の病的バリエーションを認めなかった 28 例について次世代シーケンサーでプロモーター領域を含む *CFTR* 遺伝子全長の解析を行い、検出したバリエーションのアレル頻度を算出した。また、先行研究で *PRSS1*、*SPINK1*、*CTRC*、*CPA1* 遺伝子に病的バリエーションを認めた症例において、検出されたバリエーションのエクソンに対し、サンガーシーケンシングを行った（順大医倫第 2018030 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. 個人情報を保護する方法（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ても、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

*CFTR* 遺伝子解析を行った 28 例中 19 例（39.4%）においてアミノ酸置換を伴うバリエーションを確認した。検出されたバリエーションは全て既報告のものであったが、R352Q および R1453W のアレル頻度が健常人と比較して有意に高頻度であった（ $p=0.0078$ ， $0.044$ ）。*PRSS1*、*SPINK1*、*CTRC*、*CPA1* 遺伝子に病的バリエーションを認めた症例における解析では、21 例において *SPINK1* 遺伝子との複合バリエーションを認めた。本研究の主旨は文献 2 に掲載された。

#### D. 考察

2015 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ならず医療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。

今回の研究から、小児期発症の特発性膵炎患者においては、PRSS1 遺伝子変異のみならず、さまざまな遺伝子変異が複合的・間接的に関与している可能性が示唆された。SPINK1 遺伝子変異は遺伝性膵炎患者の約 3 割に認められており、本研究でも特発性膵炎との関連がうかがわれたが、2002 年に公表された現行の診断基準にはその概念が反映されてはいない。今後、有症状患者における SPINK1 遺伝子検査の是非、現行の遺伝性膵炎診断基準の改訂作業は検討課題と考えられた。

## E . 結論

小児期の反復性・慢性膵炎患者における膵炎関連遺伝子解析の結果、PRSS1 遺伝子変異のみならず、さまざまな遺伝子変異が複合的・間接的に関与している可能性が示唆された。診断基準制定後に同定された新規遺伝子変異による膵炎患者も存在することから、これらの患者も含めた経時的な疫学調査は医療行政上も必要である。また、小児遺伝性膵炎診療のガイドライン算定は、関連学会との調整も含め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. Hama T, Nakanishi N, Suzuki M, Shima Y, Suzuki H. Serine protease inhibitor Kazal type I (*SPINK1*) mutation: a risk factor for early

onset chronic pancreatitis? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67: e40

2. Iso M, Suzuki M, Yanagi K, Minowa K, Sakurai Y, Nakano S, Shimizu T, Kaname T. *CFTR* variants in Japanese children with idiopathic pancreatitis. *Human Genome Variation.* (2019 Apr 11;6:17. doi: 10.1038/ s41439-019-0049- 7. eCollection 2019.)

### 2 . 学会発表

1. 長谷川茉莉, 岡田和子, 高橋健一郎, 馬淵沙希子, 加藤文代, 箕輪 圭, 清水俊明, 杉原茂孝. 急性膵炎を 3 回反復し、SPINK1 遺伝子変異を認めた若年性膵炎の一例. 平成 30 年 4 月 14-16 日: 第 121 回日本小児科学会学術集会 (福岡)
2. 磯まなみ, 要 匡, 鈴木光幸, 柳久美子, 櫻井由美子, 箕輪 圭, 清水俊明. *CFTR* 遺伝子バリエーションは他の膵炎関連遺伝子バリエーションとともに小児期膵炎発症に関与する. 平成 30 年 10 月 6-7 日: 第 45 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (大宮)
3. Iso M, Suzuki M, Yanagi K, Sakurai Y, Minowa K, Shimizu T, Kaname T. Variants of the *CFTR* gene in Japanese patients with childhood pancreatitis. 2018 年 10 月 23-26 日: Asian Pan-Pacific Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (Bangkok, Thailand)

## 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

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

なし