

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
総合研究報告書

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 鈴木光幸 順天堂大学小児科 非常勤助教
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2015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。患者認定に当たり、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。本邦における小児遺伝性膵炎患者の報告は極めて少なく、患者疫学および臨床像を把握することは医療行政上の重要課題である。遺伝性膵炎に関する分担研究班では当該研究期間内に(1)小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析、(2)遺伝性膵炎患者の疫学全国調査、(3)指定難病による重症度分類の改定案作成、を行ったので報告する。また(4)小児遺伝性膵炎診療の診断基準およびガイドライン作成に関しては、遺伝性膵炎自体が比較的新しい疾患概念で、小児領域におけるエビデンスは乏しいこと、関連学会との整合性調整が必要であることなどから更なる検討期間が必要であると考えられた。

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。

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自体の情報は乏しく、疫学調査も十分に行われていない。

遺伝性膵炎の分担研究班では当該研究期間内に(1)小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析、(2)遺伝性膵炎患者の疫学全国調査、(3)指定難病による重症度分類の改定案作成、を行ったので報告する。

B. 研究方法

1. 小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析

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 遺伝子解析を行った。また、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（順大医倫第 2018030 号）。

2. 遺伝性膵炎の全国疫学調査

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、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）。

3. 重症度分類の改定

難治性膵疾患に関する調査研究班（代表者 近畿大学 教授 竹山宜典）によって作成された難病情報センター（指定難病 298）のホームページ上の「重症度判定分類」では、膵炎発作の頻度が重要視され、非代償期の主たる症状である膵機能不全が重症度に含まれていない。そのため「認定不可」となるケースがあり、真の重症患者が認定されない実態があった。2017 年 6 月に厚労省難病対策課からの作業指示として「指定難病の個票の修正要望」があった。遺伝性膵炎を担当する分担研究者および研究協力者間で意見交換を行い、現行分類の問題点を整理し、改訂案を作成した。

（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

1. 小児期遺伝性膵炎患者における臨床像の解析

遺伝子異常はそれぞれ PRSS1 遺伝子:26/128 (20.3%)、SPINK1 遺伝子:23/128 (18.0%)、CTRC 遺伝子:3/128 (2.3%)、CPA1 遺伝子:5/128 (3.9%) で認められた。PRSS1 遺伝子変異のうち p.R122H 変異はすべて単独変異で膵炎を発症していた。一方、SPINK1、CTRC、CPA1 遺伝子では、遺伝子異常の重複例 16/31 (51.6%) を認めた。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。次世代シーケンサーにて CFTR 遺伝子解析をした 28 例では、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)。本研究の主旨は文献 1, 14 に掲載された。

2. 遺伝性膵炎の全国疫学調査

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。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。膵癌の危険率は 40 歳までに 2.8%、60 歳までに 10.8%、70 歳までに 22.8% と推計された。本研究の主旨は文献 11 に掲載された。

3. 重症度分類の改定

< 重症度分類 >

(1) 急性膵炎発作を直近 1 年に 1 回以上起こしている場合 (変更なし)

(2) 膵外分泌機能不全またはインスリン投与を必要とする膵性糖尿病を認める場合 (新規追加)

を重症とし、対象とする。

(2) について新規追加を行った。これは成人で問題となるのは非代償期の患者であり、膵内外分泌機能障害による QOL の低下などにより定期的な通院が必要となるためである。このような患者を拾い上げるため、2017 年 7 月に難病対策課へ個票の修正要望を行った (2019 年 3 月 31 日現在、指定難病検討委員会未承認)。

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的のみ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。厚生労働省では、指定難病の医療費助成を受けるために必須である遺伝学的検査については既に保険収載を始めているが、PRSS1 遺伝子解析は遺伝性膵炎診断に必須ではないため未収載のである。また、SPINK1 遺伝子変異は遺伝性膵炎患者の約 3 割に認められているが、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。また、遺伝性膵炎の急性発作を反復しながら慢性膵炎へと移行する。現行の診断基準の 1 つに「慢性膵炎の家族歴」がある。現在、慢性膵炎臨床診断基準自体が改定作業中であるため、その動向をみながら新たな遺伝性膵炎診断基準の策定を検討することとしている。

また、遺伝性膵炎は比較的新しい疾患概念で、小児領域における遺伝性膵炎診療ガイドラインを作成するにはエビデンスが限られている。本研究班の活動継続によるエビデンス蓄積、関連学会との整合性調整のために更なる検討期間が必要である。

E . 結論

小児期の反復性・慢性膵炎患者において膵炎関連遺伝子解析、および全国疫学調査の結果から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。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。重症度認定基準の改定案の早期承認が望まれる。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. 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, Nakano 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.
 8. 齋藤暢知, 箕輪 圭, 中野 聡, 成高中之, 鈴木光幸, 清水俊明. 小児期慢性膵炎の診断および疼痛治療. *胆と膵* 37 : 1587-90, 2016
 9. Suzuki M, Saito N, Minowa K, Kagimoto S, Shimizu T. Validation of severity assessment for acute in children pancreatitis. *Pediatr Int.* 2017; 59:1127-8.
 10. Sakaguchi S, Higa T, Suzuki M, Fujimura J, Shimizu T. Prophylactic use of octreotide for asparaginase-induced acute pancreatitis. *Int J Haematol.* 2017; 106:266-8.
 11. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Inui A, Shimizu T, Takeyama Y, Nio M, Shimosegawa T. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol.* 2018; 53:152-60.
 12. Rosendahl J, Kirsten H, Hegyi E, Kovacs P, Weiss FU, Laumen H, Lichtner P, Ruffert C, Chen J-M, Masson E, Beer S, Zimmer C, Seltsam K, Algül H, Bühler F, Bruno MJ, Bugert P, Burkhardt R, Cavestro GM, Cichoz-Lach H, Farré A, Frank J, Gambaro G, Gimpfl S, Grallert H, Griesmann H, Grützmann R, Hellerbrand C, Hegyi P, Hollenbach M, Iordache S, Jurkowska G, Keim V, Kiefer F, Krug S, Landt O, Milena Di Leo M, Lerch MM, Lévy P, Löffler M, Löhr M, Ludwig M, Milan Macek M Jr., Malats N, Malecka-Panas E, Giovanni Malerba G, Mann K, Mayerle J, Sonja Mohr S, te Morsche RHM, Motyka M, Mueller S, Müller T, Nöthen MM, Pedrazzoli S, Pereira SP, Peters A, Pfützner R, Real FX, Rebours V, Ridinger M, Rietschel M, Rösmann E, Saftoiu A, Schneider A, Schulz H-U, Soranzo N, Soyka M, Simon P, Skipworth J, Stickel F, Strauch K, Stumvoll M, Testoni PA, Tönjes A, Werner L, Jens Werner J, Wodarz N, Ziegler M, Masamune A, Mössner J, Férec C, Michl P, Drenth JPH, Witt H, Scholz M, Sahin-Tóth M. Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1-CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2017, doi: 10.1136/gutjnl-2017-314454.
 13. 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
14. 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.* (in press)
 15. Lasher D, Szabó A, Masamune A, Chen JM, Xiao X, Whitcomb DC, Barmada MM, Ewers M, Ruffert C, Paliwal S, Issarapu P, Bhaskar S, Mani KR, Chandak GR, Laumen H, Masson E, Kume K, Hamada S, Nakano E, Seltsam K, Bugert P, Müller T, Groneberg DA, Shimosegawa T, Rosendahl J, Férec C, Lowe ME, Witt H, Sahin-Tóth M. Protease-Sensitive Pancreatic Lipase Variants Are Associated With Early Onset Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2019 [Epub ahead of print]
2. 著書
 1. 正宗 淳. 膵疾患の疫学 慢性膵炎. 下瀬川徹, 編. *新膵臓病学*. 110-112, 2017.
 2. 正宗 淳. 遺伝子検査 膵炎関連遺伝子. 下瀬川徹, 編. *新膵臓病学*. 160-161, 2017.
 3. 正宗 淳. 膵疾患の臨床. 慢性膵炎. 下瀬川徹, 編. *新膵臓病学*. 331-339, 2017.
 4. 正宗 淳. 遺伝性膵炎, 家族性膵炎. 下瀬川徹, 編. *新膵臓病学*. 438-441 2017.
 3. 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, 虻川大樹, 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)
 8. 中野 聡, 齋藤暢知, 箕輪 圭, 鈴木光幸, 櫻井由美子, 志田泰明, 佐々木美香, 鍵本聖一, 清水俊明. PRSS1 遺伝子 p.G208A 変異の小児期の特発性再発性・慢性膵炎への関与. 平成 29 年 4 月 14-16 日: 第 120 回日本小児科学会学術集会 (東京)
 9. 箕輪 圭, 平井沙依子, 中野 聡, 齋藤暢知, 鈴木光幸, 清水俊明. 膵炎発作のコントロールが良好であるにも関わらず膵石灰化の進行を呈した SPINK1 遺伝子変異に伴う慢性膵炎の 1 例. 平成 29 年 10 月 20-22 日: 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (福岡)
 10. 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. 本邦の特発性膵炎患児における CFTR 遺伝子バリエーション. 平成 29 年 11 月 15-18 日: 日本人類遺伝学会 第 62 回大会 (神戸)
 11. Masamune A. Using genetics to identify novel therapeutic targets in pancreatitis. 2017 annual meeting of American Pancreatic Association. 2017 年 11 月 8 日-11 日 (San Diego, USA)
 12. 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)
 13. 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)
 14. 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)
 15. Masamune A. Next generation sequencing to investigate pancreatitis in Japan. 2018 年 6 月 13 日: European Pancreatic Club, 10th International Symposium on Inherited

Diseases of the Pancreas (Berlin,
Deutschland)

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