

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

小児遺伝性膵炎患者レジストリシステムの構築と QOL 調査

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 主任教授
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 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 月には成人の指定難病に認定された。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」が医療費助成対象者の認定基準として設定されている。成人領域では遺伝性膵炎患者の全国調査が行われ、患者に対する治療内容、膵内・外分泌機能評価、発癌とその予後などが本研究班の調査により明らかになった (Masamune A, et al. J Gastroenterol 2018)。遺伝性膵炎は若年発症（平均 17.8 歳）とされているが、小児患者における予後（QOL 含む）は不明であり、診療指針も定まっていない。医学的および医療を受ける側の双方の視点から情報収集を行うことは、現行の診断基準および認定基準を円滑に改定していくための重要な課題である。本研究班では、最初に小児遺伝性膵炎患児の置かれている社会的背景および問題点を明らかにするために患児またはその保護者に対して QOL 調査を行うこととした。また若年期に発症した遺伝性膵炎患者の全容を明らかにするために REDCap を用いた患者レジストリシステムの構築に着手した。

A. 研究目的

成人の膵炎の原因の多くがアルコールであるのとは対照的に、小児膵炎の原因は解剖学的異常、薬剤、外傷、特発性である。特発性膵炎のうち、30-40%に膵炎関連遺伝子変異が認められている。本邦における全国調査によると、これらの遺伝子異常に伴う膵炎の有病率は 0.3/10 万人と推定されている。遺伝性膵炎はしばしば膵炎発作を繰り返し、慢性膵炎へ移行する。海外の報告では慢性膵炎の小児患者では膵外分泌機能低下（30%）や膵内分泌機能低下（1%）をきたし、成長障害を予防するために膵酵素補充療法やインスリン治療を必要としてい

る。しかし本邦における膵内・外分泌機能低下をきたす頻度は明らかではない。また PRSS1（Serine Protease 1）や SPINK1（Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 1）遺伝子変異は膵癌のリスクファクターであることも本邦での成人を中心とした調査で明らかになっている。このように遺伝性膵炎は、患者の生命予後、QOL に大きな影響を及ぼす疾患であるにも関わらず、その影響を検証した研究は少ない。また、その希少度ゆえにより質の高い臨床医療・臨床研究の土台となるレジストリシステムが存在しないのも大きな課題である。

以上の背景を踏まえ、まず（1）遺伝性膵炎と診断された患児または保護者に対する QOL 調査を行い、患児の置かれている社会的背景および問題点を明らかにすることとした。また（2）また若年期に発症した遺伝性膵炎患者の全容を明らかにするために REDCap を用いた患者レジストリシステムの構築に着手した。

B. 研究方法

1. 遺伝性膵炎の QOL 調査

これまでに全国小児医療機関 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）を対象とした。疾患の重症度と QOL の関係性についてのアンケート調査資料を作成した。アンケート内容は患者の基礎情報（年齢、性別、出身地）、これまでの治療経過、身長体重の経過、医療費・助成状況、就労・就学状況が含まれる（資料 1、2）。また、これらに追加して SF-12[®]（日本でも広く使用されている健康関連 QOL 尺度、資料）（資料 3）と BDHQ（brief-type self-administered diet history questionnaire：栄養価計算プログラム）も併せて実施することとした（資料 4、5）。

2. 遺伝性膵炎のレジストリ研究

現在、本邦では遺伝性膵炎に関する遺伝子検査は、東北大学大学院消化器病態学分野と順天堂大学小児科の 2 施設で実施されている。この検査依頼時にレジストリ登録を行うことを予定している。レジストリシステムには順天堂大学臨床研究治験センターに導入された REDCap を利用する。REDCap は米国 ヴァンダービルト大学が CTSA（Clinical and Translational Science

Award）支援により開発したデータ集積管理システムで、医師主導のレジストリ研究で広く使用されている。臨床医、看護師など、IT 専門家でなくとも誰でも Web 上でデータベースの構築と管理ができ、多施設のデータを簡単安全に集積できることが利点である。

（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しない。

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、早期発見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。被験者とこ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. 遺伝性膵炎の QOL 調査

本研究の研究分担者と協力者を中心とした小児遺伝性膵炎専門家による協議を実施し、本調査に使用するアンケート及び倫理書類を作成した（資料 1、2）。また本調査で使用する SF-12[®]の使用契約を締結した。研究開始に当たり研究計画書を順天堂大学倫理委員会に提出した。承認後に研究を開始予定である。

2. 遺伝性膵炎のレジストリ研究

レジストリシステムに使用する REDCap のライセンス契約をしている順天堂大学臨床研究治験センターとの間で、レジストリシステム使用に向けた協議を開始し、順天堂大学倫理委員会への提出書類を作成準備中である。

D. 考察

1. 遺伝性膵炎の QOL 調査

QOL 調査の対象症例抽出は終了しているため、倫理承認後速やかに研究実施可能な状況にある。一般診療において血液や画像検査などによる病勢の把握は可能であるが、遺伝性膵炎によってどの程度の身体的、社会的、金銭的負担を強いられているのかを把握することは難しい。本調査により、膵炎の重症度が患者の QOL に及ぼす影響について多角的に評価することが可能になり、将来的な小児慢性特定疾病「対象基準」の見直し作業に有用な情報となることが期待される。

2. 遺伝性膵炎のレジストリ研究

将来的に遺伝性膵炎患者のレジストリシステム登録が普及すれば、我が国における遺伝性膵炎患児の疫学が明らかになる。これによって膵内・外分泌機能低下や膵癌の予防などに対する効果的な診療指針作成に寄与できる可能性がある。

E. 結論

小児遺伝性膵炎患児の置かれている社会的背景および問題点を明らかにすること、またその疫学を明らかにすることを目的に QOL 調査と REDCap を用いたレジストリシステムの構築に着手した。小児期遺伝性膵炎患者の QOL および疫学が明らかになることで、小児慢性特定疾病「対象基準」の改定作業や将来的な遺伝性膵炎診療指針作成に大いに寄与できる可能性がある。

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. 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. Suzuki M, Shimizu T. Is SPINK1 gene mutation associated with development of pancreatic cancer? - New insight from a large retrospective study-. *EBioMedicine*. 50: 5-6, 2019
3. Masamune A, Kotani H, Sörgel FL, Chen JM, Hamada S, Sakaguchi R, Masson E, Nakano E, Kakuta Y, Niihori T, Funayama R, Shiota M, Hirano T, Kawamoto T, Hosokoshi A, Kume K, Unger L, Ewers M, Laumen H, Bugert P, Mori MX, Tsvilovskyy V, Weißgerber P, Kriebs U, Fecher-Trost C, Freichel M, Diakopoulos KN, Berninger A, Lesina M, Ishii K, Itoi T, Ikeura T, Okazaki K, Kaune T, Rosendahl J, Nagasaki M, Uezono Y, Algül H, Nakayama K, Matsubara Y, Aoki Y, Férec C, Mori Y, Witt H, Shimosegawa T. Variants that affect function of calcium channel TRPV6 are associated with early-onset chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. Epub ahead of print. 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.005.
4. Masamune A, Nabeshima T, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Kanno A, Sato A, Tachibana Y, Inatomi O, Yamamoto S, Ikeura T, Futagami S, Taguchi M, Hanada K, Shimizu K, Kageoka M, Saito T, Eguchi T, Kubota K, Takenaka M, Mima A, Irisawa A, Ito T, Andoh A, Inui K, Takeyama Y, Yamaue H, Okazaki K, Shimosegawa T. Prospective study of early chronic pancreatitis diagnosed based on the Japanese diagnostic criteria. *J Gastroenterol*. 54: 928-935, 2019.
5. 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*. 114: 974-983, 2019.
6. Yasuda H, Kataoka K, Takeyama Y, Takeda K, Ito T, Mayumi T, Isaji S, Mine T, Kitagawa M, Kiriyama S, Sakagami J, Masamune A, Inui K, Hirano K, Akashi R, Yokoe M, Sogame Y, Okazaki K, Morioka C, Kihara Y, Kawa S, Tanaka M, Andoh A, Kimura W, Nishimori I, Furuse J, Yokota I, Shimosegawa T. Usefulness of urinary trypsinogen-2 and

- trypsinogen activation peptide in acute pancreatitis: A multicenter study in Japan. *World J Gastroenterol.* 25: 107-117, 2019.
7. Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Chiba T. Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients. *Pancreas.* 48: 49-54, 2019.
 8. 正宗 淳, 入澤 篤志, 菊田 和宏, 池浦 司, 伊佐地 秀司, 石黒 洋, 糸井隆夫, 伊藤 鉄英, 乾 和郎, 大原 弘隆, 片岡 慶正, 神澤 輝実, 岸和田 昌之, 北野 雅之, 阪上 順一, 佐田 尚宏, 清水 京子, 竹中 完, 竹山 宜典, 能登原 憲司, 廣岡 芳樹, 松本 逸平, 宮川 宏之, 岡崎 和一, 日本膵臓学会膵炎調査研究委員会慢性膵炎分科会「慢性膵炎臨床診断基準2019」の背景と概要 *膵臓* 34: 282-292, 2019.
2. 著書
なし
 3. 学会発表
 1. 箕輪圭, 平井沙依子, 中野聡, 齋藤暢知, 細井賢二, 北村裕梨, 神保圭佑, 遠藤周, 安部信平, 春名英典, 工藤孝広, 鈴木光幸, 斉藤紘昭, 藤澤聡郎, 伊佐山浩通, 山高篤行, 清水俊明. 小児慢性膵炎 15 例の臨床像および治療についての検討. 第 122 回日本小児科学会学術集会
2019 年 4 月 19-21 日
 2. 高橋 翔、藤澤聡郎、高崎裕介、鈴木彬実、富嶋 亨、金澤 亮、石井重登、斉藤紘昭、伊佐山浩道、箕輪圭、清水俊明. 小児再発性膵炎に対する経乳頭的膵管ステント留置術の有効性と安全性の検討. 第 97 回日本消化器内視鏡学会総会. 2019 年 5 月 31 日-6 月 2 日
 3. 武藤大和, 平井沙依子, 中野 聡, 齋藤暢知, 箕輪 圭, 櫻井由美子, 鈴木光幸, 伊佐山浩通, 山高篤行, 清水俊明. 小児慢性膵炎に対する内視鏡的治療の効果. 第 46 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2019 年 11 月 1-3 日
- 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