厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

小児期に発症した遺伝性膵炎患者の生活および医療に関する実態調査

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　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　准教授
研究協力者　箕輪 圭　順天堂大学小児科　助教

研究要旨

膵炎関連遺伝子変異による慢性膵炎患者では、罹病期間が長期化すると膵内・外分泌機能低下をきたし、患者の quality of life（QOL）に大きな影響を及ぼす。一方、小児期発症例では反復性急性膵炎発作から慢性膵炎への移行期にあり、この時期にどの程度の身体的、社会的、経済的負担を強いられているのかは明らかではない。*SPINK1* または *PRSS1* 遺伝子変異による膵炎患児または保護者に対し医療および生活の現状を調査し、その問題点を明らかにすることを目的に本研究を行った。2020 年 4 月～10 月に受診歴のあった 10 例の患者を対象とし、患者情報（年齢、性別）、臨床経過、経済状況、就学状況、SF-12®［Health Related Quality of Life 尺度、標準 50 点］を用いたアンケート調査を行った。男:女=5:5、年齢 13 歳（range:10-21）、罹患期間 7 年（2-12）であった。SF-12®による評価は、身体機能:51.5 点（33.8-55.9）、日常役割機能/身体:46.6 点（34.2-56.7）、体の痛み:51.0 点（24.4-57.7）、全体的健康感:52.7 点（36.3-62.2）、活力:56.0 点（50.6-59.6）、社会生活機能:46.9 点（16.4-57.1）、日常役割機能/精神:51.4 点（35.2-56.8）、心の健康:58.8 点（54.2-65.8）であった。慢性膵炎に移行した症例では定期的な通院や入院を要し、通学に支障を来していた。20 歳未満については医療費助成制度により経済的負担は概ね軽減されていた。SF-12®では、患者群では家族や友人とのつきあい、学業や普段の活動が身体的あるいは心理的な理由で妨げられる傾向にあった。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。

A．研究目的

1996 年にカチオニックトリプシノーゲン（cationic trypsinogen, protease serine 1: *PRSS1*）遺伝子変異が遺伝性膵炎患者で同定された。2000 年には膵分泌性トリプシンインヒビター（serine protease inhibitor, *Kazal* type 1: *SPINK1*）遺伝子変異と若年発症膵炎との関連が報告された．現在では、この他にも膵酵素の活性化や不活性化に関わる遺伝子（protease serine 2:*PRSS2,* chymotrypsin C: *CTRC,* chymotrypsin B1 and B2: *CTRB1*/*CTRB2*）、蛋白の misfolding に関与する遺伝子（carboxypeptidase A1: *CPA1*, carboxyl ester lipase: *CEL,* pancreatic lipase: *PNLIP*）、および水、電解質、カルシウム代謝に関わる遺伝子（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: *CFTR*, calcium-sensing receptor: *CASR*, claudin-2: *CLDN2*, transient receptor cation channel subfamily V member 6: *TRPV6*）などの遺伝子変異と膵炎発症との関連が報告されている。

PRSS1 や *SPINK1* 遺伝子変異を有する膵炎患者では、これまでの疫学的調査から臨床経過が明らかとなりつつある。初発時年齢は 10 歳代で，膵炎発作を反復し慢性膵炎に至る例も多い。このように遺伝性膵炎は、患者の生命予後、quality of life（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。

以上の背景を踏まえ、まず、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を目的に本研究を行った。

B．研究方法

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 と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）を実施した（資料 3）。

C．研究結果

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承認を得た。

これまでに 10 例［男:女=5:5、年齢 13 歳（range:10-21)、罹患期間 7 年（2-12）］から有効回答を得た。臨床経過として 1 年以上膵炎発作なし:4 例（40%）、反復性急性膵炎:4 例（40%）、慢性膵炎:6 例（60%）、入院回数は 6 回（2-27)であった。膵外分泌機能低下:4 例（40%）で認めたが、糖尿病発症例はなかった。8 例（80%）が医療費助成制度受給者で 1 か月に支払う医療交通費は 1000 円/月未満:3 例（30%）、1000-5000 円/月:5 例（50%）、1-2 万/月:2 例（20%）であった。休むことなく通学可能なのは 6 例（60%）であった。SF-12 による評価は、身体機能:51.5 点（33.8-55.9）、日常役割機能/身体:46.6 点（34.2-56.7）、体の痛み:51.0 点（24.4-57.7）、全体的健康感:52.7 点（36.3-62.2）、活力:56.0 点（50.6-59.6）、社会生活機能:46.9 点（16.4-57.1）、日常役割機能/精神:51.4 点（35.2-56.8）、心の健康:58.8 点（54.2-65.8）であった。

D．考察

慢性膵炎に移行した症例では定期的な通院や入院を要し、通学に支障を来していた。20 歳未満については医療費助成制度により経済的負担は概ね軽減されていた。SF-12®では、患者群では家族や友人とのつきあい、学業や普段の活動が身体的あるいは心理的な理由で妨げられる傾向にあった。

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。

G．研究発表

１．論文発表

1. 平井沙依子，鈴木光幸．特集：症候・疾患からみる小児の検査　膵疾患が疑われる場合. 小児科診療 83（増）: 287-93, 2020
2. 箕輪圭，鈴木光幸，清水俊明．特集＊最新のリスク・重症度分類に応じた治療　急性膵炎．小児外科 52: 613-7, 2020
3. 平井沙依子，鈴木光幸．急性膵炎　小児疾患診療のための病態生理 1（改定第 6 班）．小児内科 52（増）:703-8, 2020
4. Masamune A, Kotani H, Sörgel FL, Chen JM, Hamada S, Sakaguchi R, Masson E, Nakano E, Kakuta Y, Niihori T, Funayama R, Shirota 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 158: 1626-41, 2020

5. Masamune A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K; Japan Pancreas Society. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019. J Gastroenterol 55: 1062-71, 2020
6. Hegyi P, Párniczky A, Lerch MM, Sheel ARG, Rebours V, Forsmark CE, Del Chiaro M, Rosendahl J, de-Madaria E, Szücs Á, Takaori K, Yadav D, Gheorghe C, Rakonczay Z Jr, Molero X, Inui K, Masamune A, Fernandez-Del Castillo C, Shimosegawa T, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Sahin-Tóth M; Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. Pancreatology 20: 597-85, 2020
7. Mel Wilcox C, Gress T, Boermeester M, Masamune A, Lévy P, Itoi T, Varadarajulu S, Irisawa A, Levy M, Kitano M, Garg P, Isaji S, Shimosegawa T, Sheel ARG, Whitcomb DC, Neoptolemos JP; International (IAP-APA-JPS-EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines on the role of diagnostic endoscopic ultrasound in the management of chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. Pancreatology 20: 822-27, 2020

２．著書

1. 箕輪圭．　消化器疾患・肝疾患：膵外分泌不全症，慢性膵炎．今日の小児治療指針　第 17 版 2020; 483　医学書院

３．学会発表

1. 鈴木光幸，箕輪 圭，武藤大和，平井沙依子，中野 聡，齋藤暢知，清水俊明．小児特発性膵炎患者における膵炎関連遺伝子の関与と臨床像の解析．第 123 回日本小児科学会学術集会．2020 年 8 月 21-23 日
2. 平井沙依子，鈴木光幸，箕輪圭，中野聡，武藤大和，櫻井由美子，虻川大樹，清水俊明．小児期に発症した遺伝性膵炎患者の生活および医療に関する実態調査．第 46 回日本小児栄養消化器肝臓学会．2020 年 10 月 23-25 日
3. 菊田和宏，岡崎和一，正宗淳．慢性膵炎の診断と治療戦略　全国調査からみた慢性膵炎の現状．第 106 回日本消化器病学会総会．2020 年 8 月 11-13 日
4. 菊田和宏，岡崎和一，正宗淳．全国調査からみた高齢者慢性膵炎における疼痛管理の現況．JDDW2020．2020 年 11 月 5-7 日

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況

１．特許取得

２．実用新案登録

３．その他