

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

## 遺伝性膵炎患者のレジストリシステム構築にむけて -遺伝子検査体制の整備と 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 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 非常勤助教  
研究協力者 中野 聡 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。遺伝性膵炎の診断基準には、「PRSS1 遺伝子の p. R122H ないし p. N29I 変異が認められる」ことが1項目として挙げられているが、我が国で PRSS1 遺伝子解析は保険適応外の検査となっている。遺伝性膵炎患者のレジストリ構築のためには、診断基準に準じ PRSS1 遺伝子解析を行い、患者数を正確に把握する必要がある。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過去の本研究班の調査により明らかになっている（Masamune A, et al. *J Gastroenterol* 2018）。しかし、遺伝性膵炎は若年発症（平均17.8歳）が多いとされているが、小児患者における調査は行われておらず、小児期の予後（QOL含む）は不明である。

上述の問題点を解決するために、当該研究期間内に、(1) ISO 認証施設において、PRSS1 および SPINK1 遺伝子などを含むターゲットシーケンス（パネルシーケンス）実施体制を整え、保険収載に備えた検査受託システムを立ち上げた。また、(2) 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した。これらの成果により小児慢性特定疾病「対象基準」の改定作業や患者およびその家族の医療ニーズ拾い上げに大いに寄与できる可能性がある。

### A. 研究目的

遺伝性膵炎 (hereditary pancreatitis) は、家系内に慢性膵炎が多発する稀な疾患である。多くは幼少時から腹痛、悪心、嘔吐などの急性膵炎発作を繰り返し、慢性膵炎に進行する。カチオニックトリプシノーゲン (PRSS1) 遺伝子変異によるトリプシン活性の持続が膵炎の原因となる。本邦における遺伝性膵炎家系の調査では約 3 割に膵分泌性トリプシンインヒビター (SPINK1) 遺伝子変異が認められて

いる。再発性急性膵炎あるいは慢性膵炎（確診及び準確診）症例で、以下の①～④の4項目のうち①を満たす場合、あるいは②、③、④の全てを満たす場合、遺伝性膵炎と診断する。①PRSS1 遺伝子の p. R122H ないし p. N29I 変異が認められる。②世代にかかわらず、膵炎患者 2 人以上の家族歴がある。③少なくとも 1 人の膵炎患者は、大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められない。④単一代の場合、少なくとも 1 人の患者は 40 歳以下

で発症している。

遺伝性膵炎患者のレジストリ構築のためには、診断基準に準じ PRSS1 遺伝子解析を行い、患者数を正確に把握する必要がある。しかし、わが国では PRSS1 遺伝子検査は保険適応外である。また、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、発がんリスクも高く、患者の quality of life(QOL) に大きな影響を及ぼす(Masamune A, et al. *J Gastroenterol* 2018)。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。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」の改定作業や患者およびその家族の医療ニーズ拾い上げに大いに寄与できる可能性がある。

本研究班では、当該期間において下記の(1)および(2)を明らかにすることを研究目的とした。(1) ISO 認証施設において、PRSS1 および SPINK1 遺伝子などを含むターゲットシーケンス(パネルシーケンス)実施体制を整え、保険収載に備えた検査受託システムを確立する、(2) 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。

## B. 研究方法

### (1) 遺伝子検査

PRSS1 (protease serine 1)、SPINK1 (*Kazal* type 1)、CEL (carboxyl ester lipase)、CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)、CPA1(carboxypeptidase A1)、CTRC (chymotrypsin C)、TRPV6 (transient receptor cation channel subfamily V member 6 gene)、CLDN2 (claudin-2)、CTRB1/CTRB2 (chymotrypsin B1 and B2)、PNLIP (pancreatic lipase) 遺伝子について、パネルシーケンスとしての probe をデザインした。従来のダイレクトシーケンス法で上記の遺伝子変異が

確定している症例の血液から回収したゲノム DNA を用い、その精度を検証した。

### (2) 患児の QOL 調査

2020 年 4 月～12 月に受診歴のあった 12 例の小児患者を対象とし、患者情報(年齢、性別)、臨床経過、経済状況、就学状況、SF-12<sup>®</sup> [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。

## C. 研究結果

### (1) 遺伝子検査

ダイレクトシーケンス法ですでに変異が判明している 10 症例 (PRSS1、SPINK1、CEL、CFTR、CPA1、CTRC、TRPV6 遺伝子変異あり) に対し、前述の方法で作成したパネルシーケンスを行った。一致率は 100%であった(図1)。なお、残りの CEL、CLDN2、CTRB1/CTRB2、PNLIP 遺伝子変異は作成したターゲットシーケンスでは検出されなかった。本検査は 2021 年 8 月から「かずさ DNA 研究所」の非保険検査として受託が開始された。

### (2) 患児の QOL 調査

男:女=6:6(再発性膵炎 4 例、慢性膵炎 8 例)、年齢 14.0±3.0 歳(range:10-21 歳)、罹患期間 7 年(2-12 年)であった。膵外分泌機能低下:4 例(33%)を認めたが、糖尿病発症例はなかった。10 例(83%)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(25%)、1000-5000 円/月:5 例(42%)、1-2 万/月:4 例(33%)であった。休むことなく通学可能なのは 6 例(50%)であった。SF-12<sup>®</sup> による評価は、身体機能:50.3 点(33.8-55.9)、日常役割機能/身体:48.7 点(34.2-56.7)、体の痛み:50.3 点(24.4-57.7)、全体的健康感:52.6 点(36.3-62.2)、活力:50.3 点(50.6-59.6)、社会生活機能:48.0 点(16.4-57.1)、日常役割機能/精神:47.9 点(35.2-56.8)、心の健康:47.2 点(54.2-65.8)であった(図2)。

## D. 考察

### (1) 遺伝子検査

今回作成した膵炎関連遺伝子解析パネルでは、10

種類の遺伝子変異が検出可能である。遺伝性膵炎は発症時年齢が若年であり小児科または小児外科医が初期診療に携わる可能性が高い疾患であるにもかかわらず、慢性化するまで診断に至らないケースは少なからず存在する。遺伝性膵炎における炎症の反復が将来的な糖尿病や膵癌のリスクファクターであることも考慮すると、保険診療内で速やかに膵炎の原因が明らかにな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い。また、医療者サイドの治療方針の決定、および患者および家族の治療継続のための動機付けにも遺伝子診断の有用性は高いと考えられる。

## (2) 患児の QOL 調査

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<sup>®</sup>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

令和 4 年の診療報酬改定で遺伝子検査の保険収載を目指し、ISO 認証施設である「かずさ DNA 研究所」で PRSS1 遺伝子、および補助診断遺伝子として SPINK1 遺伝子解析が行える検査体制を立ち上げ、まずは非保険検査として受託を開始した。また、小児期遺伝性膵炎患者の QOL を明らかにした。これらの成果により小児慢性特定疾病「対象基準」の改定作業や患者およびその家族の医療ニーズ拾い上げ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. 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, 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.
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: 928-35, 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: 974-83, 2019.
6. Yasuda H, Kataoka K, Takeyama Y, Takeda K, Ito T, Mayumi T, Isaji S, Mine T, Kitagawa M, Kiriya 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: 107-17, 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: 82-292, 2019.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Hegyi P, Párnitzky 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.
15. 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.
16. Suzuki M, Minowa K, Nakano S, Isayama H, Shimizu T. Genetic abnormalities in pancreatitis: An update on diagnosis, clinical features, and treatment. *Diagnostics* 11: 31, 2021.
17. Suzuki M, Minowa K, Isayama H, Shimizu T. Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis in Children. *Ped Int* 63: 137-149, 2021.
18. 鈴木光幸, 平井沙依子, 清水俊明. 小児の急性膵炎の実態 (成人例とは異なる特徴は). *肝胆膵* 82: 39-44, 2021.
19. 鈴木光幸. 遺伝性膵炎の疫学, 診断, 治療など最近の知見について. *日本醫事新報* 55: 5096, 2021.
- ## 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. 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, 冨嶋 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
4. 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

5. 平井沙依子, 鈴木光幸, 箕輪圭, 中野聡, 武藤大和, 櫻井由美子, 蛇川大樹, 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
6. 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
7. 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
8. 佐野 貴紀, 菊田 和宏, 正宗 淳 前向き追跡調査からみた自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の有効性と有害事象の現況 第107回日本消化器病学会総会 4月15-17日
9. Sano T, Kikuta K, Masamune A. The M-ANNHEIM-AiP-Activity Score is useful for predicting relapse of type 1 autoimmune pancreatitis The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases: diagnosis and treatment development 12月3-5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