

298 遺伝性膵炎

○ 概要

1. 概要

遺伝性膵炎とは、遺伝により慢性膵炎が多発する稀な疾病である。遺伝性膵炎の定義として Gross は、①血縁者に3人以上の膵炎症例を認め、②若年発症、③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ず、④2世代以上で患者が発生していることを挙げている。我が国では少子化に伴い明確な家族歴を得ることが困難なため、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の策定した臨床診断基準に基づき診断される。

2. 原因

原因遺伝子変異として、カチオニックトリプシノーゲン(*PRSS1*) 遺伝子変異が約4割、膵分泌性トリプシンインヒター(*SPINK1*) 遺伝子変異が約3割、その他・不明が約3割とされる。膵炎発症の第一段階は、膵腺房細胞内でのトリプシノーゲンの異所性活性化である。生体内には異所性のトリプシノーゲン活性化、さらに活性化したトリプシンを介する他の消化酵素の活性化による自己消化から膵臓を守るための防御機構が存在している。*PRSS1* 遺伝子異常により、トリプシンの活性化・不活性化のアンバランスが生じるとトリプシンの持続的活性化が生じ、膵炎を発症すると考えられている。しかしながら、*SPINK1* 遺伝子における最多の変異(p.N34S 変異)による膵炎発症機序は解明されておらず、また3割の家系では原因遺伝子異常を認めず、発病機構は明らかではない。

3. 症状

発症は10歳以下が多く、幼児期より腹痛、悪心、嘔吐、下痢などの急性膵炎様発作を反復し、多くは慢性膵炎へと進行し、膵外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併する。頻回な膵炎発作のための入院や疼痛コントロールのために内視鏡治療や膵臓手術が必要となる症例も多い。

4. 治療法

疼痛のコントロールと、膵内外分泌障害に対する補充療法といった対症療法にとどまり、根治的治療はない。

5. 予後

一般の慢性膵炎に比べて遺伝性膵炎の発症が幼少時と若く有病期間が長いことや、炎症が反復・持続し高度となりやすいため、膵外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併し、QOLは著しく低下する。さらに遺伝性膵炎患者の膵癌発症率は一般人口のそれと比べて、約50倍から90倍と高率である。わが国の全国調査における膵癌累積罹患率は50歳で7.1%、70歳で22.8%であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(主にトリプシンの活性化・不活性化に関する遺伝子異常によることが想定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(膵外分泌及び内分泌機能不全に対する対症療法にとどまる。)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
○急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合
○膵外分泌機能不全^{注1}又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
を重症とし、対象とする。
^{注1}膵外分泌機能不全については、慢性膵炎の診断項目⑤も参考してBT-PABA(PFD)試験や血中膵酵素値の低下(膵型アミラーゼ、リパーゼ)、栄養パラメーター(総コレステロール、中性脂肪)などの検査所見と、脂肪便や体重減少などの臨床症状をもとに総合的に診断する。

○ 情報提供元

「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」
研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

<診断基準>

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、遺伝性膵炎と診断される。

- ①カチオニックトリプシノーゲン(PRSS1)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単一世代の場合、少なくとも1人の患者は40歳以下で発症している

<それぞれの定義>

急性膵炎

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
2. 血中又は尿中に膵酵素の上昇がある。
3. 超音波、CT 又は MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患及び急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。

注:膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

再発性急性膵炎

慢性膵炎の診断基準を満たさず、急性膵炎発作を複数回反復するものである。多くは微小胆石によるものと推測されているが、遺伝性膵炎の一部も含まれると考えられる。

慢性膵炎

慢性膵炎の診断項目
①特徴的な画像所見
②特徴的な組織所見
③反復する上腹部痛又は背部痛
④血中又は尿中膵酵素値の異常
⑤膵外分泌障害
⑥1日60g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴又は膵炎関連遺伝子異常
⑦急性膵炎の既往
慢性膵炎確診:a、bのいずれかが認められる。 a. ①又は②の確診所見。 b. ①又は②の準確診所見と、③④⑤のうち2項目以上。
慢性膵炎準確診:①又は②の準確診所見が認められる。
早期慢性膵炎:③～⑦のいずれか3項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注 1.他の膵疾患、特に膵癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)との鑑別が重要である。

注 2.①、②のいずれも認めず、③～⑦のいずれかのみ 3 項目以上有する症例のうち、早期慢性膵炎に合致する画像所見が確認されず、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には EUS を含む画像診断を行うことが望ましい。

注 3.③～⑦のいずれか 2 項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎疑診例として、注意深い経過観察が必要である。付記.早期慢性膵炎の実態については、長期予後を追跡する必要がある。

慢性膵炎の診断項目

①特徴的な画像所見

確診所見:以下のいずれかが認められる。

- a. 膵管内の結石。
- b. 膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化。
- c. MRCP 又は ERCP 像において、主膵管の不規則な*1 拡張と共に膵全体に不均等に分布する分枝膵管の不規則な拡張管の拡張。
- d. ERCP 像において、主膵管が膵石や蛋白栓などで閉塞又は狭窄している場合、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張。

準確診所見:以下のいずれかが認められる。

- a. MRCP 又は ERCP 像において、膵全体に不均等に分布する分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不規則な拡張、蛋白栓のいずれか。
- b. CT において、主膵管の不規則なびまん性の拡張と共に膵の変形や萎縮。
- c. US(EUS)において、膵内の結石又は蛋白栓と思われる高エコー、又は主膵管の不規則な拡張を伴う膵の変形や萎縮。

②特徴的な組織所見

確診所見:膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。

準確診所見:膵実質が脱落し、線維化が小葉間又は小葉間・小葉内に観察される。

④血中又は尿中膵酵素値の異常

以下のいずれかが認められる。

- a. 血中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正常下限未満に低下。
- b. 尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇。

⑤膵外分泌障害

BT-PABA 試験(PFD 試験)で尿中 PABA 排泄率の明らかな低下*3を認める。

⑥1 日 60 g 以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴又は膵炎関連遺伝子異常*4

早期慢性膵炎の画像所見

a、b のいずれかが認められる。

a.以下に示す EUS 所見 4 項目のうち、1)又は 2)を含む 2 項目以上が認められる。1)点状又は索状高エコー(Hyperechoic foci[non-shadowing]or Strands) 2)分葉エコー(Lobularity)

3)主膵管境界高エコー(Hyperechoic MPD margin)

4)分枝膵管拡張(Dilated side branches)

b.MRCP 又は ERCP 像で、3 本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。

*1“不規則”とは、膵管径や膵管壁の平滑な連続性が失われていることをいう。

*2“血中膵酵素”の測定には膵アミラーゼ、リパーゼ、トリプシン、エラスターゼ 1 など膵特異性の高いものを用いる。

*3“BT-PABA 試験(PFD 試験)における尿中 PABA 排泄率の低下”とは、6 時間排泄率 70%以下をいい、複数回確認することが望ましい。

*4“膵炎関連遺伝子異常”とは、カチオニクトリプシノーゲン(*PRSS1*)遺伝子の p.R122H 変異や p.N29I 変異、膵分泌性トリプシンインヒビター(*SPINK1*)遺伝子の p.N34S 変異や c.194+2T>C 変異など、膵炎との関連が確立されているものを指す。

<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

2. 膵外分泌機能不全^{注1}又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

上記1、2のいずれか1つ以上を満たす場合を重症とし、対象とする。

^{注1}膵外分泌機能不全については、慢性膵炎の診断項目⑤も参考して BT-PABA(PFD)試験や血中膵酵素値の低下(膵型アミラーゼ、リパーゼ)、栄養パラメーター(総コレステロール、中性脂肪)などの検査所見と、脂肪便や体重減少などの臨床症状をもとに総合的に診断する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。