

# 小児科診療 UP-to-DATE

2017年1月18日放送

## 遺伝性慢性膵炎の新しい診断と治療

順天堂大学 小児科学  
助教 鈴木 光幸

### はじめに

小児期に膵炎発作を反復する場合、まず膵炎の原因として頻度の高い膵・胆管合流異常症、膵癒合不全、Vater 乳頭部異常などの解剖学的異常を疑い精査を進めます。しかし、原因不明のまま特発性・若年性膵炎として経過観察されている例がおよそ 20%存在します。1996年、カチオニックトリプシノーゲン遺伝子が遺伝性膵炎の原因遺伝子として初めて報告されました。この報告を皮切りに、2000年には膵分泌性トリプシンインヒビター遺伝子異常が、近年では、キモトリプシン C 遺伝子やカルボキシペプチダーゼ A1 遺伝子異常が、反復性特発性膵炎や若年性・家族性膵炎に関与する膵炎発症関連遺伝子として相次いで報告されました。

### 遺伝性膵炎とは

遺伝性膵炎とは、遺伝により慢性膵炎が家族の中に多発する稀な病気です。1962年に Gross らは 5 家系 38 症例の慢性膵炎症例をまとめ、①同一家系内に膵炎患者が 3 人以上みられること、②若年発症、③アルコール過飲、胆石、外傷などの膵炎に関連する要因を認めない、④2 世代以上で発症する、などの特徴を遺伝性膵炎の診断基準として提唱しました。

### 遺伝性膵炎とは？

#### Grossの診断基準

- (1) 同一家系内に膵炎患者が3人以上みられる
- (2) 発症年齢が若年である
- (3) 飲酒など発症に関連する他の要因がみられない
- (4) 2世代以上で発症する

(Am J Med 33:358-364:1962)

#### 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班の診断基準 (2002)

- (1) PRSSI 遺伝子変異 (R122H, N29I 変異) を認める再発性急性膵炎や慢性膵炎  
あるいは
- (2) 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  
(家族性膵炎: 家系内で2人以上の膵炎患者)

遺伝学的診断手法の進歩により、これらの患者ではカチオニックトリプシノーゲンや膵分泌性トリプシンインヒビター遺伝子などの遺伝子変異を有することが明らかとなりました。カチオニックトリプシノーゲン遺伝子異常は、常染色体優性遺伝形式を示し 7-8 割は家族歴を有しますが、孤発例の存在も知られています。膵分泌性トリプシンインヒビター遺伝子異常では約 4 割が常染色体劣性遺伝形式を示します。頻度別にみるとカチオニックトリプシノーゲン遺伝子変異が約 4 割、膵分泌性トリプシンインヒビター遺伝子変異が約 3 割、その他・不明が約 3 割とされています。

2002 年の厚生労働省難治性膵疾患研究班の診断体系では、①家系内に 2 人以上の再発性急性膵炎ないし慢性膵炎の患者がいること、②少なくとも 1 人の患者には、大量飲酒など成因と考えられるものが認められないこと、③単一世代（すなわち兄弟姉妹）のみの場合、少なくとも 1 人の患者は 40 歳以下で発症している、以上の 3 項目いずれをも満たす場合、遺伝性膵炎と診断します。また、④カチオニックトリプシノーゲンという遺伝子に p.R122H ないし p.N29I 変異と呼ばれる異常がある場合には、家族歴がなくても遺伝性膵炎と診断されます。遺伝性膵炎は平成 27 年 1 月から小児の慢性特定疾病に指定され、同年 7 月からは成人例も指定難病の対象となりました。

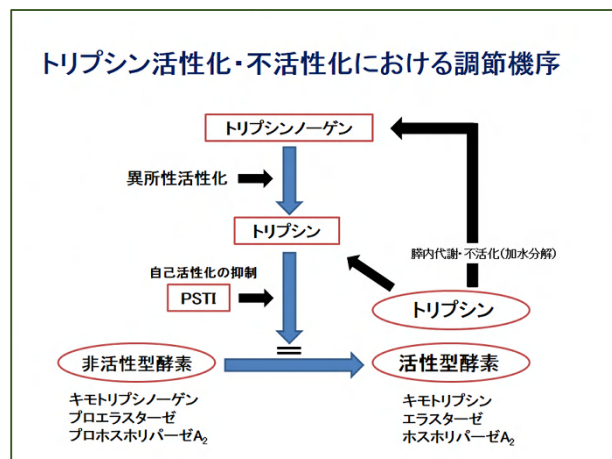
## 疫学

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が 2015 年に行った全国調査では 98 家系 268 人が報告されています。初発年齢はおよそ 6 歳で、その多くは 10 歳前に発症します。男女間の発生に明らかな差はありません。

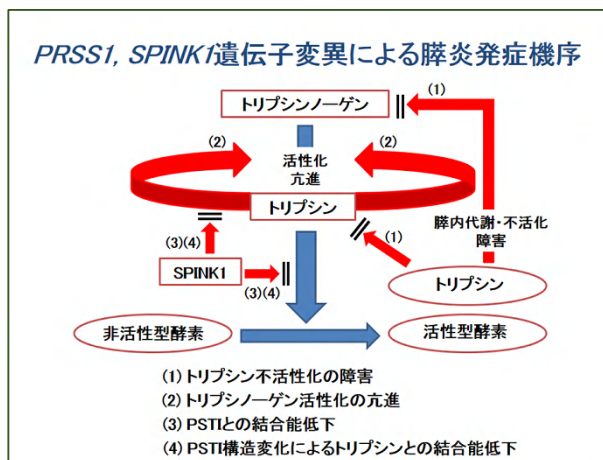
## 発症機序

急性膵炎ではエンテロキナーゼなどの十二指腸液の逆流、胆汁酸、膵管閉塞などによりトリプシノーゲンが活性化されてトリプシンとなり、このトリプシンが次々に膵酵素を活性化することで膵の自己消化が進行します。正常状態でも膵臓内ごく少量のトリプシノーゲンがトリプシンに活性化されますが、膵分泌性トリプシンインヒビターなどの蛋白分解酵素による不活性化やトリプシン自身によるトリプシンとトリプシノーゲンの加水分解により膵の自己消化に対する防御機構が作動しています。

カチオニックトリプシノーゲン遺伝子異常では、トリプシノーゲンからトリプシンへの自己活性化が促進したり、トリプシン自身の立体構造が変化したりすることで加水分解が不十分となり、プロテアーゼ機能を保持した変異トリプシンが膵内に増加し、急性膵炎へと至ります。



膵分泌性トリプシンインヒビターは、蛋白分解酵素阻害因子である  $\alpha_1$ -アンチトリプシンや  $\alpha_2$ -マクログロブリンとともに活性化トリプシンと結合しその活性を阻害します。膵分泌性トリプシンインヒビターは膵の総トリプシン活性のおよそ 20%を阻害し、第一の防御機構として働いています。膵分泌性トリプシンインヒビター遺伝子変異では、トリプシンの活性化閾値を低下させたり、膵分泌性トリプシンインヒビター自身の構造を変化させることによりトリプシン活性を阻害することができず、膵炎を発症すると考えられています。



### 遺伝性膵炎の診断の契機

小児期の原因不明の膵炎症例で①膵炎の家族歴がある、②2回以上の再発性の膵炎がみられる、③内視鏡的逆行性胆管膵管造影（以下 ERCP と略します）や磁気共鳴膵管胆管造影（以下 MRCP と略します）で膵管拡張/狭窄像・膵石を認める、以上のいずれかを認める場合は遺伝子異常による膵炎を疑います。ERCP や MRCP における画像上の変化は、反復性の炎症を反映した結果です。これらの所見を認めた場合には、カチオニックトリプシノーゲン遺伝子や膵分泌性トリプシンインヒビター遺伝子変異を検索し診断確定を行います。

### 治療

慢性膵炎が急性増悪した場合には、絶食、補液など急性膵炎の治療に準じた対処療法を行います。発作間欠期には、脂肪制限食に加え、蛋白分解酵素阻害薬、 $H_2$ 受容体拮抗薬、多糖類溶解薬、oddi括約筋弛緩薬、消化酵素配合薬の内服加療を行います。慢性期には膵外分泌、内分泌機能不全に対する対症療法が治療の中心となります。

膵石症や膵管狭窄により膵液の流出障害がおこり、急性膵炎を繰り返したり、腹痛が持続したりする症例では、内視鏡的膵管口切開術や膵管ステント留置術の併用による膵液ドレナージ術が有効です。慢性膵炎が進行し、内視鏡的治療ができない患者で腹痛のコントロールがつかない時には、外科的に膵管空腸側々吻合術を行うこともあります。

海外では、膵内分泌機能が保たれている段階で、膵炎発作の抑制、QOLの向上、発癌リスク回避を目的として、膵全摘除術に自家膵島移植を組み合わせた治療が行われることもあります。

### 予後

遺伝性膵炎患者のうち膵炎を頻回に再発する患者では、将来的に膵外分泌機能不全や糖尿病を発症し、さらには膵癌合併の高危険群となります。膵癌の発症率は標準人口と比べて約 50 から 60 倍です。膵癌をはじめとした合併症の発生には、他の成因による慢性膵炎と同様に炎症の持続

と反復による膵管上皮の過形成や異形成、K-ras 遺伝子変異などが関与すると考えられています。慢性膵炎が進行すると、小児期であっても膵外分泌機能不全を反映して血中膵酵素が低値を示す症例もありますが、現在までにわが国では小児期に膵癌を発症した報告例はありません。

## おわりに

遺伝性膵炎はその初発年齢から、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す。しかし、認知度が低いいため診断に至らないケースは少なからず存在すると考えられます。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いと思われれます。また、医療者サイドの治療方針の決定、患児および家族の治療継続のための動機付けにも、遺伝子診断は有用な診断ツールです。まずは、小児期に原因がはっきりしない反復性膵炎をみた場合、遺伝子異常による膵炎の存在も知っていただき、鑑別を行っていただきたいと思えます。

以上、遺伝性膵炎について、疫学、膵炎の発症機序と診断のきっかけ、治療、予後について小児科医の視点からお話しをさせていただきました。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>