

トピックス

IV. 膵疾患：最近の話題

1. 遺伝性膵炎

西森 功 大西 三朗

要 旨

遺伝性膵炎は常染色体優性の遺伝疾患であり、わが国ではこれまで56家系が報告されている。比較的若年に発症し、急性膵炎発作を繰り返しながら慢性膵炎像へと移行する。カチオニックトリプシノーゲンの遺伝子変異が原因で、膵腺房細胞内における活性化トリプシンと防御機構のバランスが崩れ膵炎が惹起される。膵炎発症との関連を示す2つの変異型(R122HとN29I)が診断基準に採用された。一方、膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) およびクロールイオンチャンネル (CFTR) の遺伝子変異が特発性慢性膵炎で報告されている。これらの遺伝子変異は単独では膵炎を発症せず、他の遺伝的素因あるいは環境因子の付加により膵炎発症のリスクを高める膵炎誘発因子と考えられる。遺伝性膵炎の臨床像ならびに治療は通常の膵炎と同じであるが、高い膵癌の合併率が報告されており注意を要する。

〔日内会誌 93：84～89, 2004〕

Key words：遺伝性膵炎，カチオニックトリプシノーゲン，膵分泌性トリプシンインヒビター，嚢胞性線維症

はじめに

古くより家系内集積性を示す膵炎の存在が知られていたが、最近まで遺伝性膵炎の疾患概念は一般的ではなかった。1996年、遺伝性膵炎の疾患遺伝子としてカチオニックトリプシノーゲン (cationic trypsinogen；以下CTと略す) が報告され¹⁾、わが国を含め世界中から遺伝性膵炎家系が報告されるようになった。遺伝性膵炎は急性膵炎症状を繰り返しながら慢性膵炎像へと移行する²⁾。また、膵癌の合併頻度が高いことより³⁾、＜急性膵炎→慢性膵炎→膵癌＞の病態を解明するためのモデル疾患として注目されている。本稿では遺伝性膵炎の疾患概念と臨床像につい

て述べるとともに、膵炎遺伝子の変異が膵炎を発症する機序について概説する。

1. 疾患概念と定義

遺伝性膵炎は「明らかな原因がなく、比較的若年に発症し、家系内集積性を示す膵炎」と要約される。本症は常染色体優性遺伝疾患であり、80%の浸透率 (疾患遺伝子の病的変異を持つ個体が膵炎を発症する確率) を示す²⁾。遺伝性膵炎の診断にはGrossらにより提唱された基準(1962年)が用いられてきた。すなわち、(1) 家系内に3人以上の膵炎発症例の発生、(2) 10歳代の若年発症、(3) アルコール過飲などの膵炎の成因がみられない、(4) 2世代以上で発症の4つの要件を満たす場合、遺伝性膵炎と診断する²⁾。しかし、核家族化ならびに少子化の進むわが国では、

にしもり いさお、おおにし さぶろう：高知大学消化器病態学

表. 遺伝性膵炎診断基準

(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班 平成13年)

再発性急性膵炎, あるいは慢性膵炎症例で,

1. 世代に関係なく家系内に膵炎患者が2例以上存在する.
2. 膵炎患者の少なくとも1例には膵炎の既知の成因が存在しない.
3. 膵炎発症年齢は規定しない. 但し, 同胞症例のみの場合には, 少なくとも1例は40歳以下の発症である.
4. カチオニックトリプシノーゲン R122H あるいは N29I 変異がある.

上記の1, 2, 3のすべてを満たすか, 4がある場合, 遺伝性膵炎と診断する.
(4は十分条件であるが, 必要条件ではない)

家系調査の困難な場合も少なくない. また, 30歳以降に症状の顕性化する遺伝性膵炎症例もみられる.

こういった状況を背景に, 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班では遺伝性膵炎の新しい診断基準を作製した⁴⁾(表). CT遺伝子変異が遺伝性膵炎の原因であることは臨床的に明らかであり, R122HおよびN29I変異(後述)のある症例では無条件に遺伝性膵炎と診断する. 一方, 30~40%の遺伝性膵炎家系における原因遺伝子は依然として不明であり, CT遺伝子変異のない家系, あるいは何らかの理由により遺伝子診断が未施行の症例では, 表の臨床項目1~3のすべてを満たす場合, 遺伝性膵炎と診断する.

遺伝性膵炎とはほぼ同義語として使われる用語に家族性膵炎がある. 家族性膵炎は「膵炎の成因を特定せず, 家系内に2人以上の患者がみられる膵炎」としてより広義に扱われる. 従って, アルコール過飲など成因の明らかな膵炎症例も含まれる. なお, 嚢胞性線維症, 家族性高脂血症, 多発性内分泌腺腫症type-1など, 他の遺伝疾患に合併する膵炎も家系内集積性を示すが, これらの膵炎は膵特異性の点から遺伝性膵炎および家族性膵炎とは区別して扱う.

2. 疫学

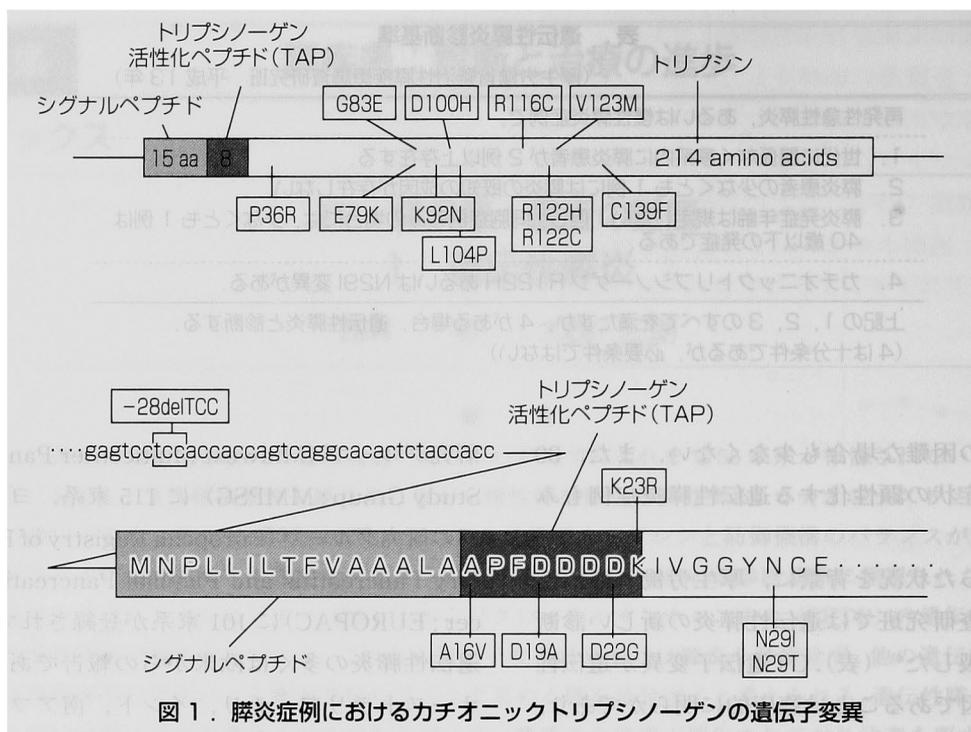
疾患遺伝子の発見以来, 遺伝性膵炎家系の報告は世界で急増している²⁵⁻⁷⁾. アメリカ中西部の

研究グループ(Midwest Multicenter Pancreatic Study Group; MMPSG)に115家系, ヨーロッパの研究グループ(European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer; EUROPAC)に101家系が登録されている. 遺伝性膵炎の多くは欧米からの報告であるが, オーストラリア, チリ, インド, 南アフリカ, 中国, 日本からの報告もあり, 人種あるいは民族による差異は少ない⁷⁾. わが国では平成11~13年度の厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の全国調査により, 表の診断基準を満たす56家系(143症例)が集計された⁴⁾. 全人口における遺伝性膵炎の頻度は不明であるが, アメリカ合衆国における罹患者は少なくとも1,000人と推計されており, 全膵炎症例の2~3%を占めるとする報告もある.

3. 遺伝子変異と膵炎発症機序

1) カチオニックトリプシノーゲン

現在まで遺伝性膵炎症例において19箇所, 21種類の変異型が報告されている^{2,5,6)}(図1). R122Hの頻度が最も高く, 次いでN29Iが多い. MMPSGとEUROPACをあわせ, R122Hが76家系, N29Iが18家系登録されており, この2つの変異型が遺伝性膵炎の診断に用いられる. さらにA16Vが5家系登録されているが, A16V変異は家族歴のない特発性膵炎でもみられるため^{5,6)}, 診断基準から除外された. その他はまれな変異型であり,



膵炎との因果関係については今後の検討が必要である。なお、CT蛋白の欠失をきたす遺伝子変異が膵炎のない大量飲酒者で発見され、膵炎発症に対し抑制的な変異と考えられている。

本邦ではR122H変異が9家系、N29Iが3家系⁴⁾、N29Tが家族歴の明らかでない急性膵炎1症例で報告された。興味深いことに、遺伝性膵炎におけるCT遺伝子の変異型とその頻度は白人と日本人で類似しており⁷⁾、CT遺伝子変異に人種差はないと考えられる。なお、N29IとR122H変異の臨床像に差はみられない⁵⁾。

CT遺伝子異常が膵炎を惹起する病態には膵臓の自己防御機構が関連する^{2,5,6)}。すなわち、膵腺房細胞内では微量のトリプシノーゲンが活性化されており、通常ではトリプシン自身あるいはエンザイムYによる自己消化、あるいは膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) との結合により非活性型となる。遺伝性膵炎にみられるCT遺伝子変異では、この自己防御機構と活性化トリプシンとのバランスが破綻する (図2)。CT

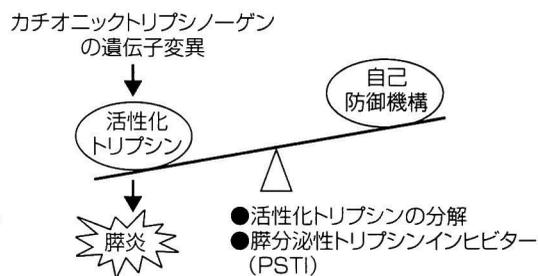


図 2. 膵腺房細胞内における活性化トリプシンと自己防御機構

遺伝子上の変異部位により次の3つの機序が想定される^{2,5,6)}。(1) CT蛋白の122番目のアルギニンはトリプシンなどによる自己消化の切断点であり、他のアミノ酸への置換 (R122HやR122C) により活性化されたトリプシンが切断 (不活化) されなくなる (図3, ③)。(2) Trypsinogen activation peptide (TAP) C末端近傍の遺伝子変異 (D19A, D22G, K23R, N29I, N29T) ではTAPが切断されやすくなり、トリプシノーゲンの活性化が亢進する (図3, ②)。R122HやR122C

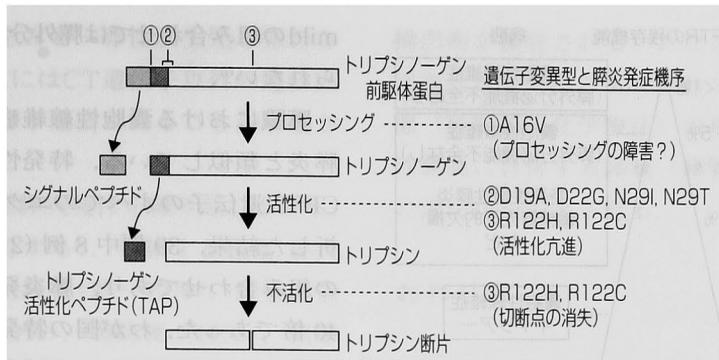


図3. カチオニックトリプシノーゲンの遺伝子変異による膵炎発症機序

でも自己活性化が亢進するとの報告もある。(3) シグナルペプチドとTAPの接合部でのA16V変異では、トリプシノーゲン前駆体蛋白のチモーゲン顆粒への細胞内輸送が障害され、トリプシノーゲンがカテプシンBなどのライソゾーム酵素と共存する可能性がある(図3, ①)。ライソゾーム酵素によるトリプシノーゲンの活性化は膵炎発症の初期変化と考えられている。いずれの場合も膵腺房細胞内でトリプシンが過剰に活性化され、自己防御機構の閾値を超えるため、膵炎が惹起される(図2)。

2) 膵分泌性トリプシンインヒビター

膵腺房細胞内で活性化されたトリプシンに対する防御機構として、膵臓はトリプシンインヒビター(pancreatic secretory trypsin inhibitor; PSTI)を分泌する。PSTIの活性低下でも膵炎が惹起されることは容易に想像され(図2)、遺伝性膵炎や特発性膵炎において遺伝子異常が検討された。その結果、現在まで約20種類の遺伝子変異が報告されている^{5,6)}。しかし、多くの遺伝子型は正常人にも認められること(約1%)、遺伝子変異のホモ接合体とヘテロ接合体で臨床像に差のみられないこと、遺伝性膵炎家系においてPSTI遺伝子変異と膵炎の出現が必ずしも連鎖しないことより、PSTIの遺伝子変異は遺伝性膵炎の直接の原因ではないと考えられる。

一方、PSTIの遺伝子変異は遺伝性膵炎以外の慢性膵炎においてその臨床的意義が注目されて

いる。PSTI遺伝子変異の中で最も多い変異型はN34Sであるが、この変異型は特発性慢性膵炎の13~40%、アルコール性慢性膵炎の約6%で見られる^{5,6)}。また、N34Sのホモ接合体では膵炎の発症率が高い(98%)。従って、PSTIの遺伝子変異は単独では膵炎を起こさないが、何らかの誘因(アルコール過飲や他の遺伝的素因)が加わって膵炎を惹起する膵炎誘発因子と考えられる。N34S変異を持つ個体における慢性膵炎の発症リスクは健常人の20倍であり、通常の膵炎よりも若年に発症することが示されている。わが国ではこれまで3家系の遺伝性膵炎と4人の若年発症膵炎でN34S変異が報告された⁴⁾。

PSTIの遺伝子変異が膵炎を誘発する分子機構は未だ明らかではない^{5,6)}。PSTI蛋白のトリプシンに対する阻害活性はN34S変異により影響を受けない。N34S変異はイントロン領域の変異(IVS1-37T>CやIVS3-69insTTTTなど)とほぼ100%連鎖しており、これらの変異が膵炎の原因である可能性がある。また、わが国でのみ報告されているR67C変異では新しいジスルフィド結合によりPSTIの構造変化がおり、トリプシンに対する阻害活性が低下すると考えられている。

3) Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)は外分泌腺上皮細胞の細胞質膜管腔側に存在するcyclic AMP依存性クロール

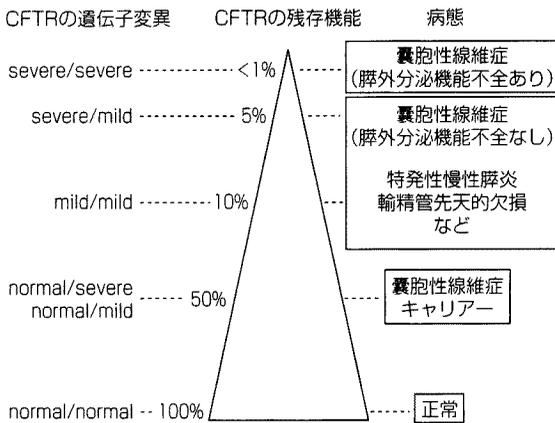


図4. CFTRの遺伝子変異型と残存機能, 嚢胞性線維症の病態 (文献6より改変引用)

イオンチャンネルで、嚢胞性線維症の疾患遺伝子として同定された。嚢胞性線維症は白人に多い致死性の常染色体劣性遺伝疾患であり（出生2,500人に1人）、これまで1,000種類以上のCFTR遺伝子変異が報告されている。わが国における嚢胞性線維症の頻度は低く（現在まで約100例）、また同定されたCFTRの遺伝子変異型も白人とは大きく異なる。PSTIと同様、CFTRの遺伝子変異は遺伝性膵炎の原因とは考えられず、特発性膵炎の病因における役割が注目されている^{5,6)}。

CFTRの遺伝子異常が嚢胞性線維症をきたす病態は、＜上皮細胞から管腔側へのクロールイオンの“くみ出し”の障害→重炭酸イオンおよび水の分泌減少→管腔内蛋白濃度の相対的上昇→蛋白栓などによる導管系の閉塞→膵機能不全や呼吸器感染症＞と理解される。CFTR蛋白の機能に及ぼす影響には遺伝子変異型により違いがみられ、障害の程度により5群(Class I-V)あるいはより簡便にsevereとmildの2群に分類される⁶⁾。劣性遺伝疾患である嚢胞性線維症の臨床的重症度は遺伝子変異型の組み合わせに関連する(図4)。すなわちsevere型の遺伝子変異をホモあるいは複合ヘテロ接合体でもつ症例(severe/severe)では、典型的な閉塞性肺病変と脂肪便などの膵外分泌機能不全症状を呈するが、severe/

mildの組み合わせでは膵外分泌機能不全症状はみられない⁶⁾。

膵臓における嚢胞性線維症の初期病変は慢性膵炎と類似している。特発性慢性膵炎においてCFTR遺伝子のすべてのエクソン(27個)を解析した結果、39例中8例(21%)がsevere/mildの組み合わせであり、膵炎発症の相対危険度は40倍であった。わが国の特発性膵炎でもイントロン8の5T変異(mild型変異)が健康人に比し有意に多いことが報告された。この領域ではTが連続して存在するが、Tの数が9個、7個、5個と減少するに従い、エクソン9の転写効率が低下する。一方、アルコール性慢性膵炎におけるCFTRの遺伝子変異は一般人口と差がないとする報告が多い。しかし、まれなmild型変異はスクリーニング検査では検出されないため、さらに詳細な検討が必要である。PSTIと同様、CFTR遺伝子変異は他の遺伝的素因や環境因子の付加により膵炎発症のリスクを高める膵炎誘発因子と考えられる。

4. 臨床的特徴

典型例は若年に急性膵炎症状で発症し、膵炎発作を繰り返す²⁾。平均発症年齢は約14歳であるが、20歳代、30歳代に発症する例もみられる。20歳までに膵炎発症のない場合、その後に膵炎を発症するリスクは25%、30歳まで発症のない場合はその後の膵炎発症のリスクは10%といわれている。

他の遺伝性疾患と同じく、本症も可変表現型を示す。すなわち、急性膵炎の重症度は様々で、軽度の腹痛のみ訴える症例から、膵壊死、脾静脈血栓形成、仮性嚢胞などを合併する重症例や、死の転帰に至る症例までである²⁾。ただし、CT遺伝子診断が導入されてからは軽症例が多く見つかるようになった。また、CT遺伝子変異を持つ個体の20%は膵炎を発症しない(非浸透)²⁾。同じCT遺伝子変異を持ちながらも、膵炎

発症に関し不一致をみる一卵性双生児も報告されており、膵炎発症にはCT遺伝子以外の遺伝因子や環境因子の影響が重要であることが示唆される。

多くの症例は急性膵炎発作を繰り返しながら、慢性膵炎像へと移行する²⁾。持続する腹痛、膵実質あるいは膵管内石灰化(29~39%)、膵管拡張(37%)、膵嚢胞(20%)、脂肪便(19%)、糖尿病(27~30%)がみられる。急性および慢性膵炎の臨床像は通常の膵炎と同じであるが、飲酒歴がなく膵石のある慢性膵炎症例では、遺伝性膵炎を念頭においた家族歴の聴取が必要である。

近年、遺伝性膵炎に高頻度に膵癌が合併することが報告された³⁾。50歳以降では一般人口に比べ53倍のリスクがあり、70歳では40%に膵癌が合併する。特に膵炎が父系由来の場合、70歳で75%に膵癌合併の危険があるとされる。

5. 治療

通常の膵炎と比べ遺伝性膵炎に特徴的な治療はない。CT遺伝子解析により発症前診断が可能となることより、アルコールなど膵炎誘発因子の回避による発症予防が重要である。また、遺伝性膵炎における膵癌合併のリスクは喫煙により増強されること(相対危険度25倍)、遺伝性膵炎の喫煙者における膵癌の発症年齢は非喫煙者に比べ20歳早い(平均50歳)ことが示されており、禁煙の指導が重要である。膵癌のスクリーニング検査は遅くとも40歳から行い、膵癌と診断され治療切除の見込まれる症例では膵全

摘出術が推奨される。ただし、予防的な膵全摘出術は現在のところ行われていない。保存的治療(放射線、化学療法)の効果について、遺伝性膵炎に合併する膵癌(膵管癌)と通常の膵癌に違いはないとされる。

おわりに

遺伝性膵炎はまれな遺伝疾患であるが、その病態解明は他の成因による膵炎の発症機序を理解するうえで重要である。非浸透のメカニズム解明は、膵炎の治療や予防に応用可能であろう。遺伝性膵炎では急性膵炎→慢性膵炎→膵癌への進展がみられることより、膵臓病のモデル疾患としての意義は大きく、さらなる病態解明が期待される。

文 献

- 1) Whitcomb DC, et al: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 14: 141-145, 1996.
- 2) Whitcomb DC: Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 45: 317-322, 1999.
- 3) Lowenfels AB, et al: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 89: 442-446, 1997.
- 4) 大槻 眞, 他: 家族性膵炎, 若年性膵炎の疫学調査, および原因遺伝子の解析. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 班長: 小川道雄, 平成13年度報告書. 2002, 87-99.
- 5) 大槻 眞: 遺伝性膵炎. *日消誌* 2002: 1173-1185, 2002.
- 6) Teich N, et al: Genetic risk factors in chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 37: 1-9, 2002.
- 7) Nishimori I, Onishi S: Hereditary pancreatitis in Japan: a review of pancreatitis-associated gene mutations. *Pancreatol* 1: 444-447, 2001.