

本誌、第12巻第4号(2022年10月発行) 384頁～391頁の掲載に誤りがありました。

本来ならば「小児慢性膵炎の特徴と遺伝子異常」が掲載されるべきところ、第12巻第5号(2022年11月発行)の「小児の急性膵炎の特徴」を二重掲載しておりました。

下記のとおり修正し、次頁に「小児慢性膵炎の特徴と遺伝子異常」を全文掲載しますとともに、執筆者の諸先生、読者の皆様に多大なご迷惑をおかけしましたことを、深くお詫び申し上げます。

『消化器・肝臓内科』編集部

編集委員長 持田 智

【表紙】

(誤)

小児の急性膵炎の特徴

順天堂大学・小児科 齋藤暢知, ほか

(正)

小児慢性膵炎の特徴と遺伝子異常

順天堂大学・小児科 中野 聡, ほか

【和文目次】

(誤)

小児の急性膵炎の特徴

順天堂大学・小児科 齋藤暢知, ほか 384

(正)

小児慢性膵炎の特徴と遺伝子異常

順天堂大学・小児科 中野 聡, ほか 384

【英文目次】

(誤)

Acute pancreatitis in childhood..... Nobutomo SAITO, et al. 384

(正)

Characteristics and genetic abnormalities of
pediatric chronic pancreatitisSatoshi NAKANO, et al. 384

特集 I

早期慢性膵炎, 慢性膵炎をめぐる諸問題

小児慢性膵炎の
特徴と遺伝子異常*

中野 聡**

平井 沙依子**

鈴木 光幸**

Key Words : genetic mutations, chronic pancreatitis, pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus, pancreatic cancer

はじめに

慢性膵炎(chronic pancreatitis; CP)とは、遺伝的や環境要因、その他の危険因子を有し、実質への傷害やストレスに対して持続的な病的反応が生じる個人に起きる、膵臓の病的線維化炎症症候群(慢性膵炎臨床診断基準 2019)と定義される。他方、急性再発性膵炎(acute recurrence pancreatitis; ARP)は、急性膵炎の2回の異なるエピソードと定義される。両疾患は同じ疾患のスペクトラム上にあると考えられており、特にARPからCPへの早期進行には遺伝的要因が関与しているといわれている。CPの診断は臨床所見、生化学検査、画像検査によってなされ、膵外分泌性機能障害の所見もCPの診断には重要である。本稿では、小児CPの特徴について概説した後、小児CPと遺伝子異常のかかわりについて、近年明らかになった新たな知見も交えて述べる。

小児CP ―小児はCPにはならない?―

かつて小児では急性膵炎のみが発症し、ARPやCPは発症しないと考えられていた。しかし、いくつかの研究から急性膵炎を発症した小児の

15~35%がARPに移行することが判明した¹⁾。小児ARPおよびCPは比較的稀なため、臨床的知見は主に成人領域での研究から得られている。近年、米國小児科医のグループ[International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a CuRE (INSPPIRE)]が中心となり、小児におけるARPおよびCPの臨床像の解析が行われている。これらの研究から、小児CP患児の多くが過去にARPを経験していること、小児CP患児はARP患児よりも膵炎の発症年齢が高い傾向があることが明らかになり、ARPとCPは連続した病態と捉えられている。

小児CPの特徴

CPはアルコール性CPと非アルコール性CPに大別されるが、小児の場合、ほぼ全例が非アルコール性CPである。さらに、その原因をたどると、膵管癒合不全や膵胆管合流異常症(pancreaticobiliary maljunction; PBM)などの解剖学的異常、膵炎関連遺伝子によるもの、自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)、いまだ原因が特定されていない特発性CP患児も存在する²⁾。以下に小児CPの成因について述べる。

1. 膵管癒合不全

胎生期に腹側膵管と背側膵管との癒合が不完全な場合に、膵管癒合不全を生じる。アジア・アフリカでは1~2%、欧米では6~10%の発症

* Characteristics and genetic abnormalities of pediatric chronic pancreatitis.

** Satoshi NAKANO, M.D., Ph.D., Saeko HIRAI, M.D., Ph.D. & Mitsuyoshi SUZUKI, M.D., Ph.D.: 順天堂大学医学部小児科学[〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1]; Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Juntendo University, Tokyo 113-8421, JAPAN

頻度と推定されているが、多くの患児は無症状である。膵管非癒合では背側膵管(Santorini管、副乳頭へ開口)と腹側膵管(Wirsung管、主乳頭へ開口)がそれぞれ独立して膵液排出機能を担っている。一般的に副乳頭は主乳頭に比べて開口経が小さく、膵液排出機能が劣る。膵管非癒合では主導管となる背側膵管は副乳頭に開口部するため、膵液排出障害が起こり反復性膵炎の原因となる。小児急性膵炎のINSPPIREコホート調査では、ARPまたはCPの小児患児52/359人(14.5%)に膵管癒合不全が認められている³⁾。

2. PBM

正常では、主膵管と総胆管は十二指腸壁内で合流し、周囲を取り囲むOddi括約筋によって膵液と胆汁が逆流しないように調節されている。一方、PBMでは、主膵管と胆管が十二指腸壁内より手前で合流するため、胆汁が主膵管に逆流したり、共通管に蛋白栓が形成されたり、胆石が嵌頓したりして、膵炎が発症する。PBMには胆道拡張症を合併する場合が多く、日本における全国調査ではPBMの93%(950/1,018例)が胆道拡張症を合併していた⁴⁾。無症状者のPBM有病率は0.03%であるのに対し⁵⁾、有症状者での有病率は0.9~1.5%である⁶⁾。胆道拡張がないPBMでの胆管癌の合併率は高くはないが⁷⁾、切除胆嚢上皮で*K-ras*遺伝子や*DPC-4*(deferred in pancreatic carcinoma locus 4 and *Smad-4*)遺伝子変異が確認されており、胆道拡張の有無にかかわらず発がんのリスクがある。

3. AIP

AIPは自己免疫機序に起因する膵炎で、2011年にはじめて診断基準が提唱されて以来⁸⁾、現在までに成人を中心に多くの症例が報告されている。一方、小児における発症は稀である。Scheersらは小児AIP患児48例を検討し、IgG₄関連多臓器疾患としてのAIPは稀であり(4%)、AIPと他の自己免疫疾患や炎症性腸疾患の関連が27%にみられると報告している⁹⁾。小児では、10歳前後で血清IgG、IgG₄値が成人と同レベルになる¹⁰⁾。そのため、IgG₄の絶対値だけでなく、年齢換算値や全IgGに対する比率を考慮する必要がある。

4. 膵炎関連遺伝子による膵炎

一般的に遺伝子異常に起因する膵炎を遺伝性膵炎(hereditary pancreatitis; HP)と呼ぶことが多いが、厳密には「①血縁者に3人以上の膵炎症例を認め、②若年発症し、③大量飲酒などCPの成因と考えられるものが認められず、④2世代以上で患児が発生している膵炎」と定義されている¹¹⁾。HPの原因遺伝子変異は、cationic trypsinogen(*PRSSI*)遺伝子変異が約4割、serine peptidase inhibitor Kazal type 1(*SPINK1*)遺伝子変異が約3割、その他・不明が約3割とされている。HPの有病率は地域によって異なり、全国規模のコホートデータによると、10万人あたり0.30~0.57人¹²⁾¹³⁾であり、日本国内の推定患児数は300~400人とされている。

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CPへと進行する。その後、膵炎腺房細胞傷害による膵外分泌機能不全や膵島損傷による糖尿病を高率に合併する¹²⁾。112家族418人のHP患者を登録したEuropean Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer(EUROPAC)研究での発症年齢中央値はp.R122Hで10歳、p.N29Iで14歳であった(*PRSSI* p.R122H:52%, *PRSSI* p.N29I:21%, *PRSSI* 変異なし:19%)¹⁴⁾。78家族200人のHP患児を登録したフランスの研究での発症年齢中央値は10歳であった(*PRSSI* p.R122H:78%, p.N29I:12%, その他:10%)¹³⁾。*SPINK1*遺伝子変異を有する209名の患者のみに焦点を当てたMullerらの研究では発症年齢中央値は20.1歳であった¹⁵⁾。

治療は、疼痛のコントロールと膵内外分泌障害に対する酵素補充療法などの対症療法にとどまり、根本的な治療法はない。膵炎発作を反復し、頻回に入院加療を要する症例や、疼痛コントロールのための外科的治療が必要となる症例もあり、患児およびその家族のQOLは著しく低下する。INSPPIREコホート研究では、*PRSSI*遺伝子変異を有する小児ARP患児は比較的早期にCPに進行しやすいことが報告されている³⁾。さらに、HP患者は健常人と比較して、約50~90倍膵癌を発症しやすい¹⁴⁾。わが国における全国調査において

も、HP 82家系中14家系(17%)に膵癌を認めている¹²⁾。

小児CPと遺伝子異常

1. 膵炎関連遺伝子発見の歴史

家族集積性に膵炎患児が発生することは1950年代から報告があったものの、具体的な遺伝子変異が同定されたのは1996年の*PRSS1*遺伝子がはじめてであり¹⁶⁾、これに1998年の*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*遺伝子の報告が次ぐ¹⁷⁾。以後、2000年に*SPINK1*遺伝子¹⁸⁾、2003年にカルシウム感受性受容体(calcium-sensing receptor; *CASR*)遺伝子¹⁹⁾、2008年にchymotrypsin C(*CTRC*)遺伝子²⁰⁾、2012年にclaudin-2(*CLDN2*)遺伝子²¹⁾、2013年にcarboxypeptidase A1(*CPA1*)遺伝子²²⁾、2015年にcarboxyl ester lipase(*CEL*)遺伝子²³⁾、2017年にchymotrypsin B1 and B2(*CTRB1/CTRB2*)遺伝子²⁴⁾、2019年にpancreatic lipase(*PNLIP*)遺伝子²⁵⁾、2020年にtransient receptor cation channel subfamily V member 6 gene(*TRPV6*)遺伝子²⁶⁾がAPRおよびCPの発症に関連する遺伝子として報告された。

2. 遺伝子異常による膵炎発症のメカニズム

遺伝子異常による膵炎発症のメカニズムは、主に3つの要因：①トリプシン依存性経路、②misfoldingとそれに伴う小胞体ストレス、③管状経路に関連したものに分類される。通常、膵臓では少量のトリプシノーゲンがトリプシンに活性化されるが、*SPINK1*などの蛋白質分解酵素によるトリプシン不活性化、*CTRC*によるトリプシノーゲン分解、トリプシノーゲンまたはトリプシン自身による加水分解などの防御機構により、膵臓自己消化から保護されている(図1)。

(1)*PRSS1* 遺伝子

1996年、*PRSS1*遺伝子のp.R122HがHPの原因としてはじめて同定され¹⁶⁾、翌年、新たな変異としてp.N29I変異が検出された²⁷⁾。変異頻度としてはp.R122H変異が最も多く(～65%)、次いでp.N29I変異(～25%)、p.A16V、p.R122C、p.N29T、p.V39Aとなる。

*PRSS1*遺伝子はヒト膵液中に最も多く存在するトリプシノーゲンのアイソフォームであるカチ

オン型トリプシノーゲンをコードする。*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。p.R122H変異(自己消化部位)はトリプシンの不活化を阻害するため、膵臓内のトリプシン量は増加し、膵臓の自己消化・膵炎をきたす。p.A16V変異(活性化部位)は、*CTRC*によるトリプシノーゲン活性化ペプチドのN末端プロセッシングを増加させ、その結果、トリプシノーゲンの活性化を促進させる。p.N29I変異は、トリプシノーゲンの生化学的分解と自己活性化の両方に影響を与える。また、*PRSS1*遺伝子変異のサブセットは、misfoldingと小胞体ストレスをひき起こす可能性もある。2009年、不完全浸透率のHP家系で見つかったp.R116C変異は、misfolding依存的な経路によるCPの原因としてはじめて報告された。その後、p.D100H、p.C139F、p.K29N、p.S124F、p.G208Aなど、この経路が関与すると考えられる変異がいくつか報告されているが、詳しい発症メカニズムは不明である。

(2)*CFTR* 遺伝子

*CFTR*遺伝子は1989年に嚢胞性線維症の原因遺伝子として同定されているが²⁸⁾、膵炎の関連遺伝子であることも1998年に報告された¹⁷⁾。嚢胞性線維症患児全体の約1～4%が膵炎のエピソードを持つといわれている。*CFTR*蛋白質に欠陥が生じると、 HCO_3^- の輸送異常が起こり、膵臓のアルカリ化と水分分泌が障害され、膵実質内や膵管に蛋白栓が形成される。CPとの関係では、poly T多型、TG repeat多型、p.Q1352H多型により、スプライシング効率やチャネル機能が低下することが報告されている。*CFTR*遺伝子変異の中には複合型パターンで遺伝するものがある。*CFTR*遺伝子に複合型ヘテロ接合体変異があり、それが*SPINK1*遺伝子変異に合併している場合、CP発症のリスクは高いことも報告されている。

(3)*SPINK1* 遺伝子

*SPINK1*は、プロテアーゼ阻害剤である $\alpha 1$ -アンチトリプシンや $\alpha 2$ -マクログロブリンとともに、活性化したトリプシンに結合し、その活性を阻害する。*SPINK1*遺伝子変異があると膵臓内のトリプシン活性が上昇し、膵炎が発症しやすく

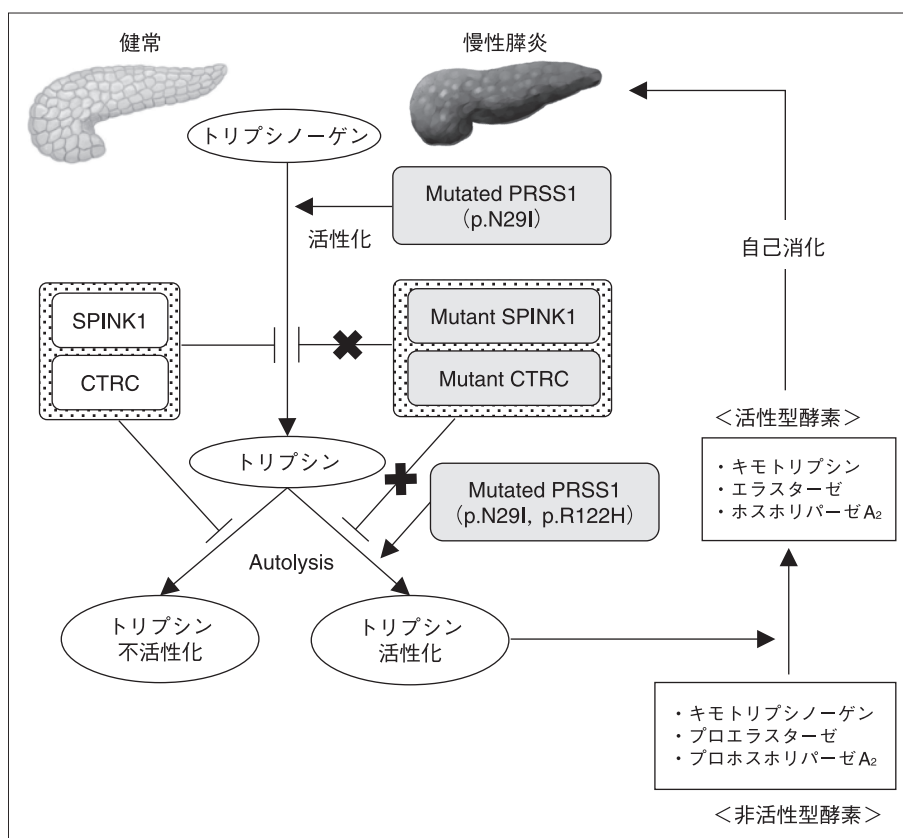


図1 膵炎関連遺伝子と膵炎発症の機序

なる。SPINK1は全トリプシン活性の約20%を阻害し、主要な膵臓の自己消化防御機構として働いている。SPINK1遺伝子のトリプシン結合部位はエクソン3上にコードされている。最も一般的な変異はp.N34S変異であり、Wittらによる最初の報告によると、p.N34S変異は特発性膵炎の小児の18/85(21%)に認められた¹⁸⁾。しかし、p.N34S変異は健康な人の0~2%程度にも存在するため、近年ではこの変異は原因因子ではなく、疾患修飾因子であると考えられている。実際、p.N34S変異体をトランスフェクションされた細胞のSPINK1蛋白質の分泌には異常を認めず、トリプシン阻害活性にも変化は認められなかった。

次に、頻度の高い変異はc.194+2T>C変異であり、日本、中国、韓国のアジア人に多く報告されている。c.194+2T>C変異では、スライディング異常によりエクソン3がスキップされるた

め、トリプシン活性化を抑制できず、膵炎を発症する。

(4) CASR 遺伝子

CASRは、副甲状腺ホルモンの影響を受け、尿細管でのカルシウム再吸収などカルシウムのホメオスタシスに関与する。膵管上皮にも発現しており、膵液中のカルシウム濃度上昇が生じると、膵管上皮内にカルシウムを取り込むことで、膵液中のカルシウム濃度を調整する。CASR遺伝子変異により膵液中のカルシウム濃度が上昇することで、debrisが形成されCPの発症リスクを高めるという見解もあるが²⁹⁾、詳細なメカニズムは不明である。一方で、CASR遺伝子変異はCPの発症リスクを上昇させないとの報告³⁰⁾もあり、臨床的な意義は定まっていない。

(5) CTRC 遺伝子

CTRCはCa²⁺結合ループ内のLeu81-Glu82ペプチド結合を選択的に切断することにより、ト

リブシンの特異的分解をひき起こす²⁰⁾。CTRC 遺伝子の変異は、CTRC 分泌の減少(p.A73T)、不活型CTRC(p.K247_R254del)、トリブシンによる分解の促進(p.R254W)、CTRC 活性低下(p.V235I)、またはCTRC mRNAの減少(p.G60=)などいくつかのメカニズムによって膵炎をひき起こす²⁰⁾。CTRC 遺伝子変異は成人CP患者の2.9%にみられるが、健常対照者の0.7%にもみられるため²⁰⁾、CTRC 遺伝子の病原性変異のみがCPをひき起こすのではなく、CTRCやSPINK1 遺伝子変異などの他の変異体との組み合わせや、膵胆道系の解剖学的異常との組み合わせが膵炎を発症させると考えられている²⁰⁾。

(6) CLDN2 遺伝子

CLDN2は近位膵管に発現し、CFTRを介したCl⁻とHCO₃⁻の分泌に対抗するために、H₂OとNa⁺の輸送を促進する²¹⁾。CLDN2 遺伝子変異は、ARPよりもCPに強く関連しており、ARPからCPへの移行を促進する疾患修飾因子として作用している可能性がある²¹⁾。

(7) CPA1 遺伝子

CPA1 遺伝子変異が膵炎のリスク上昇をもたらすメカニズムには、トリブシン活性の上昇よりもむしろ、misfoldingによる小胞体ストレスの関与が示唆されている²²⁾。ドイツで行われた非アルコール性CP患者と健常者におけるCPA1 遺伝子変異解析では、CPA1蛋白質の活性が20%未満となる変異は、非アルコール性CP患者で3.1%(29/944)、健常者で0.1%(5/3938)とCP患者に有意に多かった($P<0.01$)²²⁾。同様の傾向はドイツ以外のヨーロッパ地域[1.3%(8/600) vs. 0.4%(9/2432): $P<0.01$]、インド[2.5%(6/239) vs. 0.3%(1/340): $P<0.05$]、日本[2.0%(5/247) vs. 0%(0/341): $P<0.05$]でも確認された²²⁾。CPA1の活性が20%未満となる変異体のうちp.N256K変異が最も多く、膵炎のリスクは20歳未満の患者では38倍、10歳未満の患児では84倍に上昇する。

(8) CEL 遺伝子

CEL 遺伝子の変異は、mature-onset diabetes of the young type 8(MODY8)の発症を誘発し、膵外分泌機能障害もひき起こす。CELと隣接する擬似遺伝子CELPの非allelic相同組み換え

によってできたハイブリッドCELアレル(CEL-HYB1)は、一般人口と比べてCP患者で約5倍多く発現していた²³⁾。このハイブリッド蛋白質は細胞内に滞留し排泄されにくいいため、小胞体ストレスとそれに引き続くアポトーシスが生じ、CP発症の要因となりうるものがin vitroの実験で示されている²³⁾。

(9) CTRB1/CTRB2 遺伝子

トリブシン分解に影響を与えるキモトリブシンアイソフォームのバランスの変化、すなわちCTRB1およびCTRB2 遺伝子座における逆位は、キモトリブシン活性の変化をひき起こし、CP発症を助長させると考えられている²⁴⁾。実際、CTRB1とCTRB2の遺伝子逆位はアルコール性および非アルコール性CPのリスクをわずかに増加させることが報告されている(OR 1.35)²⁴⁾。

(10) PNLIP 遺伝子

PNLIP 遺伝子のいくつかの変異、特にp.F300Lは、ヨーロッパ人の集団において早期発症および非アルコール性CPと関連していた²⁵⁾。In vitroの実験では、PNLIP 遺伝子変異を有していると、膵型リパーゼ蛋白のmisfoldingにより細胞内蓄積が起こり、小胞体ストレスが上昇することが示されているが、実際の膵炎発症のメカニズムは不明である。

(11) TRPV6 遺伝子

TRPV6 遺伝子は、Ca²⁺選択的イオンチャンネルをコードし、膵臓の吸収・分泌組織におけるCa²⁺調節を担っている³¹⁾。最近、Masamuneらは、TRPV6変異体によるCa²⁺の取り込み障害が早期発症のCPと関連していることを報告した²⁶⁾。TRPV6 遺伝子変異を持つ患児の20%にSPINK1 遺伝子p.N34S変異が検出され、CFTR 遺伝子と同様に、SPINK1 遺伝子p.N34S変異はTRPV6 遺伝子変異と組み合わせることで膵炎の素因となる可能性が示唆されている²⁶⁾。

3. 遺伝的リスクの評価

小児CPにおける遺伝的リスクの評価アルゴリズムを図2に示す。INSPIRE研究では、PRSSI 遺伝子のみの検査を推奨している。また、EUROPAC研究では、患児に急性膵炎やARPの既往歴があり、少なくとも2世代にわたる2人の第一度近親者または3人以上の第二度近親者が

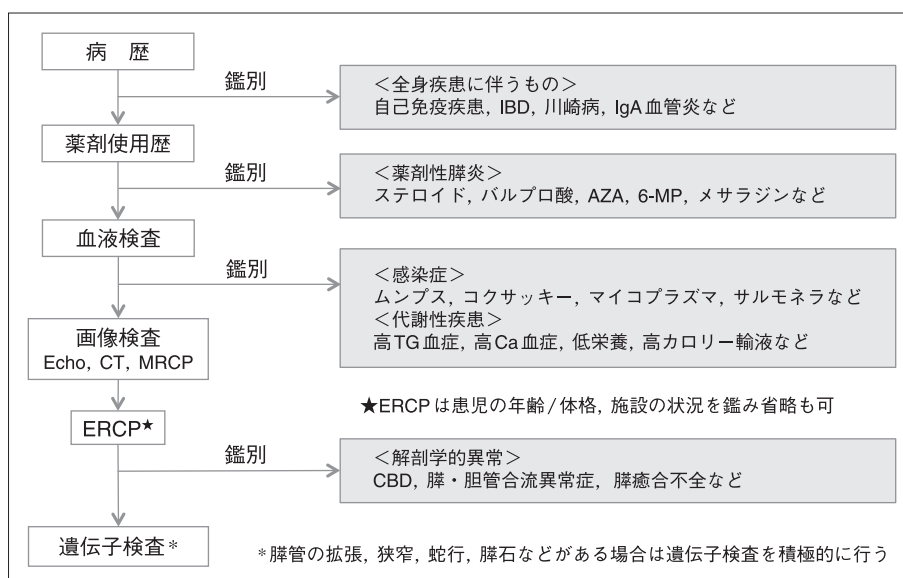


図2 小児慢性膵炎における遺伝的リスクの評価

CPと診断されていれば、遺伝子検査なしでHPと診断できると述べている¹⁴⁾。HP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、早期に膵炎関連遺伝子の関与を明らかにし、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積極的に行う意義は大きい。また、医療者サイドの治療方針の決定、および患者・家族が治療を継続する動機づけにも遺伝子診断の有用性は高いと考えられる。わが国では令和4年の診療報酬改定で、ISO認証施設である「かずさDNA研究所」で*PRSSI*遺伝子、および補助診断遺伝子として*SPINK1*遺伝子解析が保険診療内で可能となった。

4. 予後と自然経過

(1) 膵外分泌機能不全と糖尿病

遺伝子変異を有するCP患児は、将来、膵外分泌機能不全や膵性糖尿病になるリスクが高いことが知られている。INSPIRE研究では、研究登録時に小児の34%が外分泌膵機能不全を、1%が糖尿病を有していた。追跡調査での糖尿病の有病率は6%と、一般集団で予想されるよりも約30倍高かった。EUROPAC研究では、膵外分泌機能不全と糖尿病は、50歳で37%と48%、70歳で60%と70%に認められた¹⁴⁾。最近の日本の全国調査では、膵外分泌機能不全と糖尿病の累

積発症率は、20歳では16.1%と5.5%、40歳では45.3%と28.2%と報告されている¹²⁾。

(2) 膵癌

CPにおける癌などの合併症の原因には、再発性あるいは慢性炎症による膵管上皮の過形成や上皮化生が関与している。*PRSSI*または*SPINK1*遺伝子変異を有するCP患者は膵臓癌の高リスク群に属し、その推定リスクは正常集団の53~87倍であることが知られている¹⁴⁾³²⁾。EUROPAC研究では、膵臓癌の全累積リスクは30歳まで0%、40歳で0.5%、50歳で3.4%、60歳で9.8%、70歳で18.8%、80歳で33.3%であった¹⁴⁾。フランスのHP患者コホート研究では、膵臓癌診断の累積率は、50歳で10.0%、60歳で18.7%、75歳で53.5%であった³²⁾。最近の日本のHP患者のコホート研究での累積率は、40歳で2.8%、60歳で10.8%、70歳で22.8%であった¹²⁾。検索可能な範囲でこれまでに小児期に発癌をきたした症例は報告されていない。*PRSSI*または*SPINK1*遺伝子変異の種類にかかわらず、膵炎関連遺伝子変異を有する患者では膵癌の発症が高い。したがって、遺伝子変異そのものだけではなく、長期にわたる膵臓の炎症による膵管上皮の過形成や形質転換を伴うCP自体が膵癌のリスクを高めるようである。

おわりに

小児膵炎患児のうちCPへ移行する症例の多くは解剖学的異常もしくは遺伝子異常を伴っている。近年の診断技術の革新によって、CPをひき起こす原因遺伝子が次々と発見されている。膵炎を繰り返す症例に対して遺伝子検査を行うことは有益ではあるが、まだ病的意義が定まっていない遺伝子変異も存在するため、結果の解釈には慎重を期す必要がある。また、遺伝子検査を検討する場合には、検査前および検査後に十分な遺伝カウンセリングを実施し、患児・家族の疑問や不安に真摯に対応する必要がある。

文 献

- 1) Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 262.
- 2) Suzuki M, Saito N, Naritaka N, et al. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatr Int* 2015 ; 57 : 113.
- 3) Lin TK, Abu-El-Hajja M, Nathan JD, et al. Pancreas Divisum in Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis : Report From INSPPIRE. *J Clin Gastroenterol* 2019 ; 53 : e232.
- 4) Morine Y, Shimada M, Ishibashi H. [Nation wide survey of pancreaticobiliary maljunction]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2014 ; 111 : 699.
- 5) Yamao K, Mizutani S, Nakazawa S, et al. Prospective study of the detection of anomalous connections of pancreaticobiliary ducts during routine medical examinations. *Hepatogastroenterology* 1996 ; 43 : 1238.
- 6) Shimotake T, Aoi S, Tomiyama H, Iwai N. DPC-4 (Smad-4) and K-ras gene mutations in biliary tract epithelium in children with anomalous pancreaticobiliary ductal union. *J Pediatr Surg* 2003 ; 38 : 694.
- 7) Saikusa N, Naito S, Iinuma Y, et al. Invasive cholangiocarcinoma identified in congenital biliary dilatation in a 3-year-old boy. *J Pediatr Surg* 2009 ; 44 : 2202.
- 8) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis : guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011 ; 40 : 352.
- 9) Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, et al. Autoimmune Pancreatitis in Children : Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol* 2017 ; 112 : 1604.
- 10) Grunewald O, Lopez B, Brabant S, et al. Immunoglobulin G (IgG) and IgG subclass reference intervals in children, using Optilite (R) reagents. *Clin Chem Lab Med* 2018 ; 56 : 1319.
- 11) Gross JB, Gambill EE, Ulrich JA. Hereditary pancreatitis. Description of a fifth kindred and summary of clinical features. *Am J Med* 1962 ; 33 : 358.
- 12) Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2018 ; 53 : 152.
- 13) Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis : a national series. *Gut* 2009 ; 58 : 97.
- 14) Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 2 : 252.
- 15) Muller N, Sarantis I, Rouanet M, et al. Natural history of SPINK1 germline mutation related-pancreatitis. *EBioMedicine* 2019 ; 48 : 581.
- 16) Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 141.
- 17) Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 653.
- 18) Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 213.
- 19) Felderbauer P, Hoffmann P, Einwachter H, et al. A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a

- family with heterozygous SPINK1 mutations. *BMC Gastroenterol* 2003 ; 3 : 34.
- 20) Rosendahl J, Witt H, Szmola R, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 78.
 - 21) Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 1349.
 - 22) Witt H, Beer S, Rosendahl J, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 1216.
 - 23) Fjeld K, Weiss FU, Lasher D, et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2015 ; 47 : 518.
 - 24) Rosendahl J, Kirsten H, Hegyi E, et al. Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1-CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2018 ; 67 : 1855.
 - 25) Lasher D, Szabo A, Masamune A, et al. Protease-Sensitive Pancreatic Lipase Variants Are Associated With Early Onset Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2019 ; 114 : 974.
 - 26) Masamune A, Kotani H, Sörgel FL, et al. Variants That Affect Function of Calcium Channel TRPV6 Are Associated With Early-Onset Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2020 ; 158 : 1626.e8.
 - 27) Gorry MC, Gabbazeideh D, Furey W, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 1063.
 - 28) Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene : cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989 ; 245 : 1066.
 - 29) Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis : diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 682.
 - 30) Takáts A, Berke G, Szentesi A, et al. Common calcium-sensing receptor (CASR) gene variants do not modify risk for chronic pancreatitis in a Hungarian cohort. *Pancreatology* 2021 ; 21 : 1305.
 - 31) Wissenbach U, Niemeyer BA, Fixemer T, et al. Expression of CaT-like, a novel calcium-selective channel, correlates with the malignancy of prostate cancer. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 19461.
 - 32) Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis : a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 111.

* * *