

Ⅲ. 自己免疫性膵炎
1) 共同研究プロジェクト

自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)

研究報告者 西森 功 高知大学医学部光学医療診療部 准教授

共同研究者

岡崎和一（関西医科大学内科学第三）、神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
川 茂幸（信州大学健康安全センター）、須田耕一（東京西徳州会病院病理科）
能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）、杉山政則（杏林大学医学部外科）
白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科）、菊田和宏（東北大学消化器内科）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

2002年の受療者を対象とした自己免疫性膵炎の第1回全国調査を受け、罹患者数および有病者数の推移を把握するため、第2回全国調査を計画した。全国の内科(消化器内科)、外科(消化器外科)を標榜する診療科および救急救命センターを有する病院から層化無作為抽出法により対象病院を抽出した。調査は郵送法により行い、2007年の1年間に受診した新規症例および継続療養症例の男女別の数について質問項目を設けた。自己免疫性膵炎臨床診断基準2006を調査票に添付し、2008年11月17日に調査票を発送した。2008年12月7日の期限までの回収率は約20%であり、未回答の施設には調査への協力依頼の手紙と調査票を再度送付した。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)は我が国から発信された新しい診断概念であり、疫学をはじめ病態や治療法など不明な点が多い。これまでAIPの罹患者数についての報告は2002年厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(平成14-16年度、班長:大槻眞)による(第1回)全国調査のみである^{1,2)}。第1回AIP全国調査は2003年春に行われ、2002年に初めて提唱されたAIP臨床診断基準2002³⁾に準じて調査を行った。その後2006年にAIPの臨床診断基準は改訂され(AIP臨床診断基準2006)⁴⁾、またAIPの疾患概念も広く知られるようになった。今回、AIPの年間発症者数および罹患者数の推移を把握する目的で、前回の調査から5年経過した2007年の1年間のAIP症例数について第2回のAIP全国調査を行った。

B. 研究方法

全国の内科(消化器内科)、外科(消化器外科)を標榜する診療科および救急救命センターを有

表1 第2回 自己免疫性膵炎全国調査 対象病院

階層	対象診療科	抽出率(%)	調査診療科
特別階層病院	80	100	80
大学病院	294	100	294
500床以上	679	100	679
400~499床	633	80	506
300~399床	1,156	40	462
200~299床	1,689	20	338
100~199床	3,903	10	390
99床以下	5,324	5	266
合計	13,758	—	3,015

する病院から、まず研究等の目的でAIP症例が特に多く集まると考えられる病院(研究班の参加施設を含む)を除外し、次いで大学病院を除外した残りの病院を病床数により階層化した(表1)。難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル⁵⁾に従い、各階層ごとに規定された抽出率により対象病院を無作為に抽出した(層化無作為抽出法)。

調査は郵送法により行った。今回の調査は慢性膵炎の調査も同時に行った。一次調査票には平成19年(2006年)1月1日から12月31日の1

年間に受診した慢性膵炎およびAIPの症例数について、新規症例と継続療養症例数(各々男性、女性の別)の質問項目を設けた。なお、慢性膵炎臨床診断基準および自己免疫性膵炎臨床診断基準2006⁴⁾を同封した(慢性膵炎の実態に関する全国調査の報告を参照)。

2008年11月17日に調査票を発送し、同年12月7日を回答期限としたが、期限までの回収率が20%に満たなかったため、2009年初旬に未回答の施設に対し、調査への協力依頼の手紙と調査票を再度送付した。

(倫理面への配慮)

本研究は研代表究者(下瀬川徹)の所属する東北大学倫理委員会の承認を受け(課題名:自己免疫性膵炎の全国調査;一次調査)、「疫学研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)」に従い施行した。個人情報の保護のため、調査票には患者数のみの記載にとどめ、患者氏名、イニシャル、患者ID番号など、個人の特定が可能な情報は記載しないこととした。

C. 研究結果

調査の結果、2009年1月21日の時点で、727診療科からの回答があり、回収率は24.1%であった。このうち特別階層病院を除く対象診療科(n=2,935)からの有効回収率は23.3%であり、第1回全国調査の最終有効回収率33.02%を大きく下回っている。1月21日以後も回答が送付されており、回答送付が途絶えた時点で最終集計をする予定である。

D. 考察

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班(平成14-16年度、班長:大槻眞)による第1回AIP全国調査において、AIPの推計年間受療者数は約900人(95%信頼区間:670-1,110人)^{1,2)}であった。同調査はAIP臨床診断基準2002³⁾を用いて行ったため、膵臓の腫大と膵管狭細像が膵臓全体の1/3以下の症例は除外された。これら除外された症例の中にもAIP症例は含まれるため、第1回のAIP全国調査ではAIPの疑い例も同時に調査をおこなった。

その結果、疑い例の推計年間受療者数は約800人(95%信頼区間:410-1,180人)^{1,2)}であった。

今回の調査はAIP臨床診断基準2006⁴⁾を満たす症例を対象としたこと、またAIPの疾患概念が衆知されてきたことより、前回の調査に比べより多くの症例の報告が予想される。実際、第1回全国調査の対象診療科は2,972と今回とほぼ同じであるが(3,015診療科、表1)、すでに785例のAIP症例の受療の回答があり、前回の最終報告症例数(294例)を大きく上回っている。第1回全国調査において疑い例を含めたAIPの推計年間受療者数約1700人に対し、現時点で暫定的に推計したAIPの年間受療者数は約3000人と1.76倍になっている。最終的な集計を待ち、罹患者数および有病者数の報告を行う予定である。

E. 結論

第2回AIP全国調査を行い、罹患者数および有病者数の調査を施行中である。AIP症例は5年前の第1回全国調査時に比べ、大きく増加したと考えられ、その理由として本研究班が行ってきたAIP診断基準の改訂と疾患概念の啓蒙が挙げられた。

F. 参考文献

- 1) 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査, 自己免疫性膵炎の発症機序の解明と治療指針の作成. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14年度 総括・分担研究報告書 2003: 169-172.
- 2) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成15年度 総括・分担研究報告書 2003: 183-194.
- 3) 日本膵臓学会. 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年. 膵臓 2002; 17: 585-587.
- 4) 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 成瀬 達, 田中滋城, 西森 功, 大原弘隆, 伊藤鉄英, 桐山勢生, 乾 和郎, 下瀬川徹, 小泉 勝, 須田耕一, 白鳥敬子, 山口武人, 山口幸二, 杉山政

則, 大槻 眞, 自己免疫性膵炎診断基準の改訂案. 膵臓 2005; 20: 560-563.

- 5) 厚生省特定疾患難病の疫学調査班(班長: 大野良之). 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋大学医学部予防医学研究室 1994: 1-32.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大槻 眞, 西森 功: 新しい診断と治療のABC 54/消化器 8, 膵炎・膵癌(下瀬川徹, 編), 第3章 自己免疫性膵炎, 概念・定義と疫学. pp122-128, 最新医学社, 大阪, 2008.

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎-共同研究プロジェクト 自己免疫性膵炎の診療ガイドラインの作成にむけて

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科)教授

共同研究者

川 茂幸(信州大学健康安全センター), 神澤輝実(東京都立駒込病院内科)
伊藤鉄英(九州大学病態制御内科), 乾 和郎(藤田保健衛生大学・坂元種報徳會病院消化器内科)
入江裕之(佐賀大学放射線科), 西野隆義(東京女子医科大学八千代医療センター消化器科)
能登原憲司(倉敷中央病院病理検査科), 久保恵嗣(信州大学医学部内科学第一講座)
大原弘隆(名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学), 入澤篤志(福島県立医科大学内科学第二講座)
藤永康成(信州大学放射線科), 長谷部修(長野市民病院内科)
西森 功(高知大学消化器内科), 田中滋城(昭和大学第二内科)
田中雅夫(九州大学大学院消化器・腫瘍外科), 白鳥敬子(東京女子医科大学消化器内科学)
須田耕一(徳州会病院病理科), 西山利正(関西医科大学公衆衛生学)
下瀬川徹(東北大学大学院消化器病態学)

【研究要旨】

- 1) 自己免疫性膵炎の増加に伴い, ①非典型的自己免疫性膵炎の診断や治療方針, ②膵外病変の位置づけおよびその診断法と治療法, ③自己免疫性膵炎における膵癌合併例, 癌との鑑別法と対処法, ④長期観察例の増加による, 再燃とステロイドの使用法, ⑤海外との診断基準の相違など, 種々の問題を認めるようになった.
- 2) エビデンスレベルの低いガイドラインが予想されるため, 専門家の意見をより客観的に反映する Delphi 法を用いた日本人のための自己免疫性膵炎診療ガイドラインの作成を目的とした.
- 3) Clinical Question は I. 概念と診断(13 CQ), II. 膵外病変・鑑別診断(12 CQ), III. 治療・予後(11 CQ)の合計36個のよりなり, Delphi 法に基づき, 素案に対して2回の専門家の意見をもとめたところ, 9点万点中平均7点以上の評価を得た.
- 4) 素案をもとに公表案を作成し, 評価委員の評価を得た.

A. 研究目的

近年, 自己免疫性膵炎の著しい増加を認めるようになった. それに伴い, ①非典型的自己免疫性膵炎の診断や治療方針, ②膵外病変の位置づけおよびその診断法と治療法, ③自己免疫性膵炎に癌の合併例も散見されるようになり, 癌との鑑別法と対処法, ④長期観察例の増加による, 再燃とステロイドの使用法, ⑤海外との診断基準の相違など, 種々の問題を認めるようになった. 本研究ではこれらに対処するために, 日本人のための診療ガイドライン作成を試みた.

B. 研究方法

1) 自己免疫性膵炎のエビデンスレベル
財団法人日本医療機能評価機構による Minds 医療情報サービス (<http://minds.jcqh.or.jp/>) の推奨する AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) 1993のエビデンスレベルを示す(表1).

2) ガイドライン作成法

自己免疫性膵炎に関する論文で高いエビデンスレベルのものは, 少ないため, エビデンスに乏しいガイドラインの作成になると予想される. したがって, 本研究では, 専門家の意見を多く反映したものにならざるを得ないため, 専

表1 エビデンスレベル

AHCPR*(Agency for Health Care Policy and Research) 1993

*現在のAHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality)

- I. システマチックレビュー/RCTのメタアナリシス
- II. 1つ以上のランダム化試験比較
- III. 非ランダム化比較試験
- IVa. 分析疫学的研究(コホート)
- IVb. 分析的疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
- V. 記述研究(症例報告, ケースシリーズ)
- VI. 専門委員会や専門家個人の意見

門家の意見をより客観的に反映できる Delphi 法を採用することとなった。

3) 研究組織とその役割

作成委員, Delphi 法による専門家委員, 評価委員よりなる研究組織を構築した。

①作成委員: 編集責任委員(3名): 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実

委員: 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入江裕之, 西野隆義, 能登原憲司, 久保恵嗣, 大原弘隆, 入澤篤志, 藤永康成, 長谷部修, 西森 功, 田中滋城
以下の項目についてガイドライン(案)を作成する。

I. 概念と診断

岡崎和一, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 川 茂幸, 西野隆義, 能登原憲司

II. 脾外病変・鑑別診断

川 茂幸, 久保恵志, 大原弘隆, 入澤篤志, 藤永康成, 長谷部修, 能登原憲司

III. 治療, 予後

神澤輝実, 西森 功, 伊藤鉄英, 田中滋城

②Delphi 法による専門家委員: 下瀬川徹, 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 乾和郎, 西野隆義, 大原弘隆, 西森 功, 田中滋城

Formal Consensus Development (Delphi 法) にもとづいて, 作成されたガイドライン案に対して, 専門家としての意見を述べる。(Fitch K, Bernstein SJ, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica CA: RAND: 2001.)

本来の Delphi 法の特徴としては以下の点があげられる。

i. CQ に基づきいくつかのシナリオを用意

ii. シナリオ症例に対し可能性のある選択肢を列挙

iii. 適切性評価

iv. 集計⇒その結果を含め再評価

v. 点数集計⇒コンセンサスが得られなければ再度評価

vi. 利点はパワーゲームを回避し, 常識的な合意ができること

vii. 欠点は多数決になりやすく, 異なる価値観に対応できないこと

本研究では, 自己免疫性脾炎の専門家は少ないため, 作成委員で専門家委員を兼ねる場合は, 他の委員の内容を評価する方法とした。また, (RAND version NGT 法)によるシナリオを用意せず, 各ステートメントに対して1~9点までの9段階評価をし, 平均7点以上で専門家の合意意見とした。

③評価委員: 田中雅夫, 白鳥敬子, 須田耕一, 西山利正

作成されたガイドライン公表案について評価を行う。

3) タイムスケジュール

H20.4月上旬 Clinical Questions 作成

H20.7月10日 下瀬川班第1回会議

H20.7月末 素案 Ver 1 原稿締め切り

H20.8月末 素案 Ver 2 作成

H20.9月末 素案 Ver 2 に対する第1回目の Delphi 法評価

H20.10月末 素案 Ver 3 作成

H20.11月末 素案 Ver 3 に対する第2回目の Delphi 法評価

H20.12月上旬 素案 Ver 4 (公表案 Ver. 1) 作成

H21.1月 評価委員による評価

H21.2月 公表案 Ver. 2 作成

H21.3月 評価委員による2回目評価

H21.4月 公表(含出版)・英文投稿

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず, 通常の診療で得られる所見を用いて解析する。また, 画像, 病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては年齢と性別のみの人情報が対象と

なるため個人が特定されることはない。

C. 研究結果

1) 自己免疫性膵炎のエビデンスレベル

平成20年12月31日における“autoimmune pancreatitis”をキーワードとするPubMedによるサーチは1963年から871件の論文が該当する。しかしながら、自己免疫性膵炎に関する論文について、エビデンスレベルは低く、エビデンスレベルI, IIは皆無であり、多くはレベルIV, Vであり、IIIが少数散見されるのみであった。

2) CQの作成

I. 概念と診断

- CQ I-1) 自己免疫性膵炎とは？
- CQ I-2) どんな臨床症状があるか？
- CQ I-3) 発見されるきっかけは何か？
- CQ I-4) 血液生化学・免疫学所見の異常は？
- CQ I-5) 膵外分泌、膵内分泌機能異常は？
- CQ I-6) 超音波検査所見は？
- CQ I-7) CT検査所見は？
- CQ I-8) MRI所見は？
- CQ I-9) PET, シンチグラム所見は？
- CQ I-10) ERCP検査所見は？
- CQ I-11) 病理組織所見は？
- CQ I-12) どのように診断するか？
- CQ I-13) ステロイド治療に対する反応で診断できるか？

II. 膵外病変・鑑別診断

II-1. 膵外病変

- CQ II-1-1) どのような膵外病変があるか？
- CQ II-1-2) 膵外病変とする診断根拠は何か？
- CQ II-1-3) 合併する涙腺・唾液腺炎 Sjogren症候群の鑑別点は？
- CQ II-1-4) 合併する呼吸器病変は？
- CQ II-1-5) 合併する硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎との鑑別点は？
- CQ II-1-6) 合併する硬化性胆管炎のIDUS所見は？

II-2. 鑑別診断

- CQ II-2-1) 自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別で重要な臨床所見は？
- CQ II-2-2) IgG4が陽性であれば膵癌を否定で

きるか？

- CQ II-2-3) 自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用なCT, MRI所見は？
- CQ II-2-4) 自己免疫性膵炎と通常の慢性膵炎、膵癌との鑑別に有用なEUS所見は？
- CQ II-2-5) 自己免疫性膵炎と膵癌の病理学的鑑別点は？
- CQ II-2-6) 自己免疫性膵炎に特徴的な病理所見は膵癌に認められないか？

III. 治療、予後

- CQ III-1) 自然軽快するか？
 - CQ III-2) ステロイド治療の適応は？
 - CQ III-3) ステロイドの初期治療はどのすべきか？
 - CQ III-4) ステロイドの量はどの様に減らしていくか？
 - CQ III-5) ステロイドの維持療法は必要か？
 - CQ III-6) ステロイド治療はいつ中止するか？
 - CQ III-7) 再燃の早期発見は可能か？
 - CQ III-8) 再燃例の治療はどうするか？
 - CQ III-9) 膵内外分泌機能はステロイド治療により改善するか？
 - CQ III-10) 予後は良好か？
 - CQ III-11) 膵臓癌と関連性があるか？
- 2) ガイドライン素案に対するDelphi法による評価

素案 ver 2, 3に対するDelphi法の評価は表の通りであり、いずれの評価点数も9点中7点以上で、採用できると判断された。

D. 考察

近年、自己免疫性膵炎の報告は急増しており、症例の集積につれて、病理所見の特徴についてはLSPSとして、ほぼコンセンサスが得られた。また膵以外の臓器疾患の合併、IgG4高値例などの特徴も明らかにされつつある。硬化性胆管炎や唾液腺炎の病理も膵所見と類似しており、これらの臓器炎は一連の疾患群としての全身疾患である可能性も指摘されている。一方、本症に診断に関して、わが国では診断基準2006が用いられているが、海外からの診断基準では、ステロイド治療による診断的治療も提

表 Delphi 法によるガイドライン素案の評価

I. 概念と診断(担当:岡崎和一)	Ver. 2	Ver. 3
1) 自己免疫性膵炎とは?(岡崎)	8.7	8.9
2) どんな臨床症状があるか?(岡崎)	8.1	8.6
3) 発見されるきっかけは?(岡崎)	8.1	9.0
4) 血液生化学免疫学所見の異常は?(岡崎)	8.2	8.7
5) 膵外分泌, 内分泌機能異常は?(伊藤)	7.1	8.4
6) 超音波検査は?(乾)	8.0	8.2
7) CT 検査所見は?(伊藤)	8.4	8.7
8) MRI 所見は?(伊藤)	7.7	8.3
9) PET, シンチグラム所見は?(川)	8.7	8.8
10) ERCP 検査所見は?(西野)	8.7	8.9
11) 病理組織所見は?(能登原)	8.7	8.7
12) どうやって診断するか?(岡崎)	8.2	8.7
13) ステロイドの反応で診断できるか?(岡崎)	8.4	8.7
II. 膵外病変・鑑別診断(担当:川 茂幸)	Ver. 2	Ver. 3
II-1. 膵外病変		
1) どのような膵外病変があるか?(川)	8.7	8.7
2) 膵外病変とする診断根拠は?(川)	8.3	8.3
3) 合併する涙腺・唾液腺炎と Sjogren 症候群の鑑別点は?(川)	7.9	8.7
4) 合併する呼吸器病変は?(久保)	8.4	8.1
5) 合併する硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎との鑑別点は?(大原)	8.7	8.6
6) 合併する硬化性胆管炎の IDUS 所見は?(長谷部)	8.4	8.6
II-2. 鑑別診断	Ver. 2	Ver. 3
1) 膵癌との鑑別で重要な臨床所見は?(川)	8.0	8.0
2) IgG4 が陽性であれば膵癌を否定できるか?(川)	8.7	8.7
3) 膵癌との鑑別に有用な CT, MRI 所見は?(藤永)	8.3	8.3
4) 通常の慢性膵炎, 膵癌との鑑別に有用な EUS 所見は?(入澤)	8.2	8.5
5) 膵癌との病理学的鑑別点は?(能登原)	8.2	8.7
6) 特徴的な病理所見は膵癌に認められないか?(能登原)	8.2	8.6

唱されており, 日本人向けの臨床診療ガイドライン作成の必要性が唱えられるようになり, 今回の診療ガイドライン作成となった。自己免疫性膵炎ではエビデンスの高い論文が少ないことより, 専門家の意見をより客観的に反映できるよう, Delphi 法にもとづいた診療ガイドラインの作成を行った。評価委員の評価を得て, 公

III. 治療, 予後(担当:神澤輝美)	Ver. 2	Ver. 3
1) 自然軽快するか?(神澤)	8.6	8.6
2) ステロイド治療の適応は?(神澤)	8.6	9.0
3) ステロイドの初期治療はどのようにすべきか?(神澤)	8.7	8.8
4) ステロイドの量はどの様に減らしていくか?(神澤)	8.2	8.7
5) ステロイドの維持療法は必要か?(西森)	8.2	8.9
6) ステロイド治療はいつ中止するか?(西森)	8.3	8.3
7) 再燃の早期発見は可能か?(西森)	7.9	7.9
8) 再燃例の治療はどうするか?(西森)	8.3	8.2
9) 膵内外分泌機能はステロイド治療により改善するか?(伊藤)	9.3	9.7
10) 予後は良好か?(田中)	8.4	8.1
11) 膵臓癌と関連性があるか?(田中)	7.9	8.2

表する準備が整った。

E. 結論

日本人向けの臨床診療ガイドライン作成の必要性から Delphi 法にもとづいた診療ガイドラインの作成を行い, 評価委員の評価を得て, 公表する準備が整った。

F. 参考文献

- 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006 膵臓 2006; 21(5): 395-397.
- Fitch K, Bernstein SJ, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica CA: RAND; 2001.) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4(8): 1010-6.

G. 研究発表

1. 論文発表

- Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Ando Y, Uchida K, Okazaki K, Ikehara S. The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. Clin Exp Immunol. 2008; 152(1): 1-12.

- 2) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med. 2008; 47 (3): 151-5.
- 3) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? Am J Gastroenterol. 2008 Mar; 103(3): 595-6.
- 4) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Circulating naïve and CD4+ CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Pancreas. 2008 Mar; 36 (2): 133-40.

2. 学会発表

- 1) Kazuichi Okazaki. PSC with Autoimmune Pancreatitis (AIP) and Autoimmune Liver Disease. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.
- 2) Miyoshi Hideaki, Kazushige uchida, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Analysis of regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.

H. 知的財産権の出願，登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎-共同研究プロジェクト 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討活動評価法に対する 治療効果の検討

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科) 教授

共同研究者

内田一茂 (関西医科大学内科学第三講座), 西森 功 (高知大学医学部 消化器病態学)
下瀬川徹 (東北大学医学研究科消化器病態学分野)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎の診断・活動度の評価を目的として、スコア化による試案を作成しその意義を検討した。

A. 研究目的

1) スコア化による自己免疫性膵炎の診断・活動評価度を検討する。

B. 研究方法

1) スコア化による自己免疫性膵炎の診断・活動度を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、通常の診療で得られる所見を用いて解析する。また、画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては年齢と性別のみの人情報が対象となるため個人が特定されることはない。

C. 研究結果

1) スコア化による自己免疫性膵炎の活動評価方法を案として作成した。

2) 自験例にて診断スコアの検討を行った。

10点以上をAIPと診断すると感度81.3%特異度100%であった。(図1)

3) 自験例にて活動度スコアの検討を行った。

活動度スコアは、活動度を反映していることが示唆された。(図2)

D. 考察

近年、自己免疫性膵炎の報告は急増してお

り、症例の集積につれて、病理所見の特徴についてはLSPSとして、ほぼコンセンサスが得られつつある。また膵以外の臓器疾患の合併、IgG4高値例などの特徴も明らかにされつつある。硬化性胆管炎や唾液腺炎の病理も膵所見と類似しており、これらの臓器炎は一連の疾患群である可能性があり、全身疾患である可能性も指摘されている。しかしながら、疾患の原因は勿論のことIgG4の病態生理における意義も不明である。現在自己免疫性膵炎の診断基準は日本膵臓学会より提唱されているが、より具体的かつ汎用的に用いられる診断方法としてスコア化を試みた。また自己免疫性膵炎はステロイドが著効することが知られているが、減量もしくは中止することで再燃することもよく知られている。そこで今回再燃をより速く簡便に評価することを目的として活動度についてもスコア化を試みた。診断・活動度スコアについては、診断感度は81.3%特異度100%であり、活動度スコアも、活動度を反映していることが示唆された。

E. 結論

1) 診断スコアについては、診断感度は81.3%特異度100%であった。

2) 活動度スコアは、活動度を反映していることが示唆された。

表 1 自己免疫性膵炎の活動度・診断スコア(案)

項目/特徴	診断	活動度
年齢 50歳以上	+1	0
性 男性	+1	0
膵腫大		
びまん性	+2	+2
限局性	+1	+1
正常または萎縮	0	0
血清グロブリン/or IgG		
>2.0	+2	+2
1.5-2.0	+1	+1
<1.5	0	0
IgG4 (NIA 法; 基準値4.8-105 mg/dl)		
>135	+2	+2
105-134	+1	+1
<105	0	0
ANA 陽性		
>1:80	+2	+2
1:40	+1	+1
<1:40	0	0
AMA, or SS-A(SS-B)陽性	-1	0
胆道系酵素上昇または閉塞性黄疸	+2	+2
膵酵素上昇または低下	+2	+2
外分泌能低下	+2	+2
平均飲酒量		
<25 g/day	+1	0
>60 g/day	-1	0
膵組織所見		
線維化を伴うリンパ球形質細胞優位な浸潤 (LPSP)	+2	0
IgG4 陽性形質細胞浸潤	+2	0
閉塞性静脈炎	+2	0
膵外病変あり		
硬化性胆管炎	+2	+2
涙腺・唾液腺病変	+2	+2
後腹膜線維症	+1	+1
縦隔・腹部リンパ節腫大	+1	+1
慢性甲状腺炎	+1	+1
尿管管間質性腎炎	+1	+1
炎症性偽腫瘍(肝・肺など)	+1	+1
糖尿病あり	+2	+2
他の自己免疫疾患あり	+2	+2
付加的検査項目		
他の特定の自己抗体陽性	+2	0
HLA-DR4 or 陽性	+1	0
治療に対する反応 著効	+2	+1
再燃	+2	+2
β MG 正常	0	0
高値	0	+1
sIL2R 正常	0	0
高値	0	+1

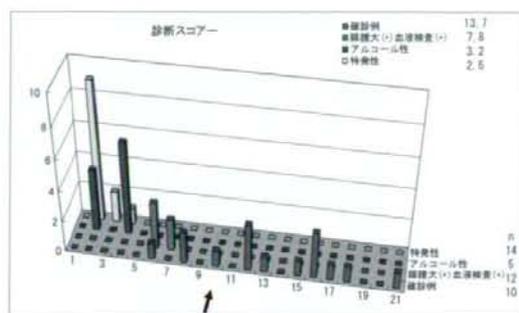


図 1 各疾患における診断スコア比較

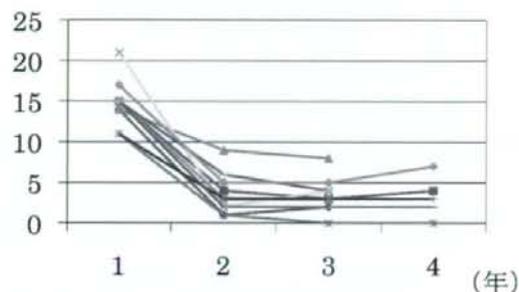


図 2 長期経過における活動度スコア

F. 参考文献

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Ando Y, Uchida K, Okazaki K, Ikehara S. The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. Clin Exp Immunol. 2008; 152 (1): 1-12.
- 2) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med. 2008; 47 (3): 151-5.
- 3) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? Am J Gastroenterol. 2008 Mar; 103(3): 595-6.
- 4) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki

K. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008 Mar; 36 (2): 133-40.

2. 学会発表

- 1) Kazuichi Okazaki. PSC with Autoimmune Pancreatitis (AIP) and Autoimmune Liver Disease. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.
- 2) Miyoshi Hideaki, Kazushige uchida, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Analysis of regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.

H. 知的財産権の出願、登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討 （ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化介入試験）

研究報告者 西森 功 高知大学医学部光学医療診療部 准教授

共同研究者

水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科），飯山達雄（高知大学医学部免疫学）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学），岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学），神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科），川 茂幸（信州大学健康安全センター）
桐山勢生（大垣市民病院消化器科），白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科）
山雄健次（愛知県がんセンター中央病院消化器内科），吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）
杉山政則（杏林大学医学外科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

厚生労働省難治性膵疾患調査研究班「自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス」の提唱などにより、自己免疫性膵炎の初期治療、すなわち経口プレドニゾロン内服による緩解導入療法については一定のコンセンサスが得られている。一方、緩解導入治療後の維持療法については、適応症例、経口ステロイド剤の維持量、維持療法期間を含め、その可否についてコンセンサスが得られていない。本研究では自己免疫性膵炎に対するステロイド維持療法の有用性を検証するため、研究班参加施設を対象に多施設共同ランダム化介入比較試験のプロトコルを作成した。

A. 研究目的

2002年、自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis: AIP）の診断基準が初めて提唱されてから6年が経過し、AIPの疾患概念は一般臨床医の間にも定着しつつある。また、膵外病変や治療と予後について、徐々にエビデンスが蓄積されてきた。厚生労働省難治性疾患克服研究事業、難治性膵疾患調査研究班（以下、「研究班」と略す）（班長：大槻 眞，平成14-16年度）ではAIPについての様々な調査研究を行い、同症の病態¹⁻⁵⁾やステロイド療法を中心とした治療コンセンサス⁶⁻⁹⁾を報告した。

研究班により報告された「AIPの治療に関するコンセンサス」は専門家の意見を集約し、数回の公聴会を経てまとめられたものである。AIPの初期治療、特に経口プレドニゾロン内服による緩解導入療法については一定のコンセンサスが得られ汎用されている。一方、緩解導入治療後の維持療法については、適応症例、経口ステロイド剤の維持量、維持療法期間を含

め、コンセンサスが得られていない。

AIPは60歳代を中心とし（全体の47%）、比較的高齢者に多い疾患である（46歳以上で全体の95%）³⁾。高齢者では糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病や骨粗鬆症など、ステロイド剤の副作用で誘発される疾患の併存が多く、長期のステロイド治療の適応には、リスクベネフィットの考慮が要求される。

本研究では上記のごとく、平成16年度に発表された研究班による「AIPの治療コンセンサス」における未解決の問題、すなわちステロイド維持療法の可否を検討するため、同研究班（班長：下瀬川徹，平成20-22年度）の参加施設を対象に無作為化比較試験（RCT）を計画した。

B. 研究方法

1. 試験の目的

本臨床試験ではAIPに対する緩解導入治療後、ステロイド剤による維持療法の臨床的有効性を評価する。なお、長期ステロイド剤投与に

おける安全性も同時に評価する。

1.1 主要評価項目：

治療開始後36ヶ月間の非再燃率

ここでいう「再燃」とは、膵病変の再燃または膵外病変の合併を来たすこととする。

1.1.1 膵病変の再燃：

緩解導入治療が有効であった被験者で、観察期間中、緩解時に比して膵の再腫大および膵管の再狭細を示す。ただし、膵管像は ERCP に加え、MRCP による診断を可とする。

1.1.2 膵外病変の合併：

硬化性胆管炎を含む膵外病変の合併によりステロイドの増量あるいは再投与が必要。

1.2 副次評価項目：

治療期開始後非再燃期間、QOL index、有害事象

有害事象として Grade 別副作用発現例数、発現頻度及び Grade 2 以上の副作用発現頻度を評価する。

2. 試験デザイン

研究班参加多施設共同ランダム化介入比較試験による検証的試験(非盲検)

3. 対象

3.1 選択基準

- 1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006¹⁰⁾で、AIPの基準を満たし、前治療歴のない被験者。
- 2) 1)の病名を告知されている被験者。
- 3) 20歳以上80歳未満の被験者。
- 4) Performance Status (以下PS: ECOG)が0-1の被験者。
- 5) 十分な経口摂取が可能な被験者。
- 6) 治療期開始時時点で主要臓器機能の機能が保持されている被験者。

末梢血所見：

- 好中球 $\geq 1,500/\mu\text{l}$ (造血因子の投与を検査の14日以内に行っていない)
- 血小板 $\geq 75,000/\mu\text{l}$ (血小板輸血を検査の14日以内に行っていない)
- ヘモグロビン(Hb) $\geq 8\text{ g/dL}$ (赤血球輸血を検査の14日以内に行っていない)
- 血清 AST(GOT)・ALT(GPT) 値 \leq 施設正常値上限の3倍
- 血清アルブミン値 $\geq 2.5\text{ g/dL}$

- 血清クレアチニン値 $\leq 2.0\text{ mg/dL}$

心電図：重篤な異常を認めない

肺機能：動脈血酸素飽和度(SpO₂) $\geq 94\%$
(酸素非投与下)

7) 本試験参加について文書による同意が本人より得られた被験者。

3.2 除外基準

1) 治療期開始前3ヶ月以内にステロイド剤の投与を受けた患者。

2) コントロール不良な感染症(活動性の結核を含む)を有する患者。

3) B型慢性肝炎あるいはHBs抗原陽性者。

4) 悪性腫瘍を有する患者。

5) 重篤な合併症(悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の冠不全、3か月以内の心筋梗塞、末期肝硬変、コントロール不良な糖尿病、重症の肺線維症、活動性の間質性肺炎、胃潰瘍・十二指腸潰瘍(癒痕を除く)など)を有する患者

6) 合併症のために本臨床試験への参加がふさわしくないと考えられる患者もしくは重大な医学的事象のために安全性が損なわれる可能性のある患者。ただし、CTCAE ver. 3.0日本語訳 JCOG/JSCO 版 (<http://www.jcog.jp/>) に規定する grade 3 以上を目安とする。

7) 消化管病変等のため摂食不能となり、24時間以上の静脈内輸液、経管栄養、またはTPNを要する患者

8) 妊娠、授乳婦、妊娠の可能性または意志がある、又は育児を希望する患者

9) 重症の精神障害を有する患者

10) その他、試験責任医師または試験分担医師が不適当と判断した患者

4. 被験者の同意に関する事項

4.1 説明・同意文書

研究代表医師は、被験者から試験への参加の同意を得るために用いる説明・同意文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。

4.2 同意取得の時期と方法

1) 研究代表医師又は研究分担医師は被験者に対し、被験者が試験に参加する前に、説明・同意文書を使用して十分に説明した後、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得る。

2) 説明にあたっては、研究代表医師又は研究分担医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間をあたえなければならない。

3) 文書には説明を行った研究代表医師又は研究分担医師および被験者が記名捺印または署名し、各自日付を記入する。

4) 研究代表医師又は研究分担医師は、同意を得たその年月日を症例登録票に記入するとともに、記名捺印または署名と日付が記入された説明・同意文書の写しを被験者が試験に参加する前に被験者に渡す。

5) 研究代表医師又は研究分担医師は被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意の下に、主治医に被験者の試験への参加について試験薬の投与開始前に知らせる。

6) 各被験者において試験参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、研究代表医師又は研究分担医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに診療記録に記入する。

4.3 説明内容

- 1) 試験が研究を伴うこと。
- 2) 試験の目的。
- 3) 試験の方法。
- 4) 被験者の試験への参加予定期間。
- 5) 試験に参加する予定の被験者数。
- 6) 予期される臨床上的利益および危険性または不便。
- 7) 被験者に対する他の治療法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性。
- 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療。
- 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は被験者の試験への参加を随時拒否または撤回することができること。また拒否、撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- 10) 試験への参加の継続について被験者の意

思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること。

11) 被験者が試験に参加した場合、本試験登録前に実施したデータを使用することがあること。

12) 試験への参加を中止させる場合の条件または理由。

13) 予期せぬ理由により試験自体が中止となった場合、被験者自身に問題がなくても被験者に対する投与が中止になること。

14) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。

15) 知的所有権が生じた場合、被験者にはその所有権はないこと。

16) 研究代表医師または分担医師の氏名、職名および連絡先。

17) 被験者が試験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合または試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべきまたは連絡をとるべき医療機関の相談窓口。

18) 被験者が守るべき事項。

5. 被験者の登録

5.1 登録方式

中央登録方式(中央事務局：東北大学大学院消化器病態学教室)

5.2 被験者の登録までの手順・データの収集と固定

被験者の同意を得た後、適合性が確認され次第、中央事務局への被験者登録を行う。このとき試験番号が割り当てられ情報は匿名化される。被験者の性別・年齢は記入するが、住所、氏名その他医療情報以外の個人情報には記録しない。被験者と試験番号とを結びつける対応表は、個人情報管理者が厳重に保管する(連結可能匿名化)。

5.3 データの収集と固定

データの登録の責任はデータマネジメント担当者(中央事務局)が負う。

6. 登録と割り付け

6.1 登録

対象患者が全ての定格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、患者より文書にて同意取得後に登録を行う。

6.2 ランダム化割付と割付調整因子

各被験症例はエントリー後(ステロイド治療開始前に)、中央事務局に於いて封筒法で盲検的にa群(維持療法継続群)又はb群(維持療法中止群)に割り付けられる(7.2を参照)。ただし、調整因子として、施設、性別、年齢(60歳未満、60歳以上)で層別化する。

7. 治療計画

7.1 緩解導入療法(プロトコール治療)

緩解導入療法として、経口プレドニゾロン0.6 mg/体重 kg/日(30~40 mg/日)を内服投与する。有効例については、投与量を漸減し、投与開始後12週までに5~7.5 mg/日の維持量まで減量する。その後、26週まで維持療法を継続し、この時点で有効性および安全性評価を行う。

7.2 緩解導入後(プロトコール治療後)の経口プレドニゾロン投与スケジュール

緩解導入後、治療開始前(登録時)の割付により、各群(下記)の治療スケジュールに従う。ただし、ここでいう「緩解」とは、経口プレドニゾロンによる緩解導入療法により、臨床兆候を示す腓骨病変および腓外病変の消失あるいは軽快を示すこととする。

a. 維持療法継続群

治療開始後26週での割付後、経口プレドニゾロン5~7.5 mg/日を治療開始後36ヶ月まで維持療法として投与する。

b. 維持療法中止群

治療開始後26週での割付後、経口プレドニゾロン5~7.5 mg/日の投与を中止し、治療開始後36ヶ月まで観察を行う。

8. 試験期間および目標被験者数

8.1 試験期間

- 1) 調査期間：2009年4月1日~2014年3月31日(5年間)
- 2) 登録期間：2009年4月1日~2011年3月21日(2年間)
- 3) 追跡期間：3年間

8.2 目標被験者数

研究班によるステロイド維持量と再燃率についての調査ではステロイド維持療法中止症例および経口プレドニゾロン5.0~7.5 mg/日の継続

投与症例における再燃率は各々、53.8%(n=26)、26.5%(n=34)と報告されている¹¹⁾。このデータをもとにステロイド維持中止例と継続例の再燃率を50%、25%とし、 α (有意水準)=0.05、 β (検出力)=0.2と設定した場合、各アームの必要症例数は66例と推計される。プロトコール逸脱症例、解析不適格症例などの存在を考慮して、目標症例数を各群70例とした。

8.3 中間解析

中間解析の目的は、各群の一方の治療法の優位性が疑いなく立証された場合や、各群の試験治療の差を示す見込みのないことが判明した場合、又は各群いずれかで許容できない有害作用が明らかになった場合に試験を早期に中止することにある。

本臨床試験開始後24ヶ月、36ヶ月および48ヶ月時点で(もしくは、総症例数が80例を超えた時点で)中間解析を行う。解析は主要および副次評価項目のそれぞれに対し行われる。中間解析の対象となる症例は、治療開始後12ヶ月(試験開始後24ヶ月時中間解析)、治療開始後24ヶ月(試験開始後36ヶ月時中間解析)、36ヶ月(試験開始後48ヶ月時中間解析)以上経過した適格症例とする。

C. 研究結果

研究計画段階にあり、現段階で結果は得られていない。

D. 考察

これまで、AIPに対するステロイド治療についてRCTはない。我が国のAIPに対するステロイド治療では、一定期間の維持療法後に投与が中止されることが多い。維持療法を継続した場合の再燃率について、Kamisawaら¹²⁾は1年以上観察したAIP 22例中4例(18%)で、Hiranoら¹³⁾は平均観察期間23ヶ月(4~45ヶ月)のAIP 19例中6例(32%)で再燃が見られたと報告している(腓外病変の再燃を含む)。

一方、Mayo Clinicでは維持療法のないステロイド治療プロトコールを採用している。すなわち、経口プレドニゾロン40 mg/日を4週間投与後、5 mg/週で減量し合計11週間で投与を

終了する¹⁴⁾。このプロトコールで硬化性胆管炎を合併した AIP 症例(n=30)を治療した結果、16例(53%)が再燃を示したと報告されている(観察期間中央値29.5ヶ月)¹⁴⁾。

AIP のステロイド治療についての後向き研究として、研究班から比較的まとまった症例での報告がある¹¹⁾。この報告ではステロイド治療開始から2年以上観察した96例の AIP 症例を対象に、治療と予後を解析した。96例全例で経口プレドニゾロンによる初期治療後に維持療法が行われ、38例(40%)で再燃を認めた。再燃の形態として、膵病変のみの再燃が19例(50%)、膵外病変の再燃が11例(29%)、両者の再燃が8例(21%)であった。維持療法における経口プレドニゾロンの投与量別に再燃率を検討した結果、一定の維持療法後にステロイド療法を中止した症例が53.8%(n=26)と最も再燃率が高く、Mayo Clinic から報告された維持療法のない場合の再燃率¹⁴⁾と同じであった。また、維持投与量が多いほど再燃率は少なく、維持療法中止群と5 mg/日以上ステロイド維持投与群における再燃率(26.3%; n=38)に有意差が見られた(p=0.025)。

以上の報告より AIP における再燃の抑制には維持療法の継続が有効である可能性が高い。ステロイドの抗炎症作用と免疫抑制作用が疾患の活動性を抑えていると考えられる。一方、AIP は基本的に予後良好な疾患であることに加え、高齢者の多い AIP 症例におけるステロイド長期投与の副作用を考慮した場合、一定の維持療法後には PSL 投与の中止が望まれる。

AIP の再燃に対しステロイドの維持療法は本当に有効であるのか?本研究は同治療の有効性についてのエビデンスを確立するため RCT を計画した。現在、我が国の多くの施設において、一定期間の維持治療後にステロイド投与が中止されていることを踏まえ、本試験の維持療法中止群として、緩解導入後に一定期間(ステロイド治療開始から6ヶ月まで)維持療法を行い、以後ステロイド剤の投与を中止するプロトコールとした。また、維持療法継続群として、経口プレドニゾロン5.0-7.5 mg/日を(治療開始から)3年間継続するプロトコールとした。こ

の2群で再燃率を比較し、AIP に対するステロイド維持療法の有用性を検証する予定である。

E. 結論

AIP に対するステロイド維持療法の有用性を検証するため、研究班参加施設を対象とした多施設共同ランダム化介入比較試験(非盲検)のプロトコールを作成した。

F. 参考文献

- 1) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫性疾患に合併する慢性膵炎の実態調査. 平成15年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 北九州. 秀文社, 2003; 183-194.
- 2) Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18): 6-8.
- 3) Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, Saisho H, Hirano K, Okamura K, Yanagawa N, Otsuki M. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2006; 32: 244-248.
- 4) Suda K, Nishimori I, Takase M, Oi I, Ogawa M. Autoimmune pancreatitis can be classified into early and advanced stages. *Pancreas* 2006; 33: 345-350.
- 5) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎における胆管病変—全国調査から. *肝胆膵* 2007; 54: 173-178.
- 6) 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の治療—厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス. *膵臓* 2005; 20: 343-348.
- 7) 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻 眞. 自己免疫

性膵炎の治療についてのコンセンサス。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班。平成16年度総括・分担研究報告書。東京。アークメディア。2005; 223-231。

- 8) 西森 功, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 大原弘隆, 岡崎和一, 神澤輝実, 川 茂幸, 小泉 勝, 白鳥敬子, 下瀬川徹, 須田耕一, 田中滋城, 成瀬達, 大槻 眞。自己免疫性膵炎: 黄疸合併例の初期治療の実態調査。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班。平成17年度総括・分担研究報告書。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班。東京。アークメディア。2006; 110-117。
- 9) Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, Okazaki K, Takayanagi R, Otsuki M. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18): 50-58.
- 10) 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 成瀬 達, 田中滋城, 西森 功, 大原弘隆, 伊藤鉄英, 桐山勢生, 乾 和郎, 下瀬川徹, 小泉 勝, 須田耕一, 白鳥敬子, 山口武人, 山口幸二, 杉山政則, 大槻 眞。自己免疫性膵炎診断基準の改訂案。膵臓 2005; 20: 560-563。
- 11) 西森 功, 大槻 眞。自己免疫性膵炎のステロイド治療の可否と再発に関する検討。厚生労働科学研究費補助金 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成19年度総括・分担研究報告書 東京。アークメディア, 2008; 137-144。
- 12) Kamisawa T, Okamoto A, Wakabayashi T, Watanabe H, Sawabu N. Appropriate steroid therapy for autoimmune pancreatitis based on long-term outcome. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 609-613.
- 13) Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719-1724.
- 14) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain

JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134 : 706-715.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

Ⅲ. 自己免疫性膵炎
2) 各個研究プロジェクト

マウス自己免疫性膵炎における液性免疫反応の解析

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

共同研究者

西尾彰功, 内田一茂, 福井寿郎 (関西医科大学内科学第三講座)

【研究要旨】

MRL マウスを用いた実験的自己免疫性膵炎における自己抗体産生について検討した。膵炎発症マウスの血清中には、ヒト自己免疫性膵炎と同様にラクトフェリン、炭酸脱水酵素Ⅱに対する自己抗体に加え、膵分泌性トリプシンインヒビター(pancreatic secretory trypsin inhibitor; PSTI)に対する抗体産生が高率に認められた。合成ペプチドを用いた抗原エピトープ解析では、大部分の血清が PSTI のトリプシン結合部位と反応性を示し、抗 PSTI 抗体が PSTI 活性を阻害し膵炎の進展に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヒト自己免疫性膵炎に類似したマウスモデルにおける自己抗体産生について検討する。

B. 研究方法

1) 膵炎モデルの作製

6週齢雌 MRL マウスの腹腔内に週2回 polyinosinic polycytidylic acid (poly I: C) を 5 mg/kg (体重) 投与して膵炎モデルを作製した。コントロールには phosphate buffered saline (PBS) を投与した。12週間投与後マウスを脱血死させ、血清は分離後 -20度で凍結保存した。膵、肝臓、唾液腺、腎臓を摘出し病理組織学的検索を行った。

2) 膵炎の評価

膵炎の程度は下記のグレード分類を行った。0; 単核球浸潤を認めない, 1; 腺房の破壊を伴わない間質への単核球浸潤, 2; 局所的な腺房の破壊を伴う単核球浸潤, 3; びまん性腺房の破壊(一部腺房残存), 4; ラ氏島を除く膵全体の腺房破壊と線維化ないし脂肪織変性。

3) 免疫組織染色

膵における炎症細胞浸潤について、抗 B220 抗体、抗 CD138 抗体、抗 CD4 および抗 CD8 抗体を一次抗体に用いて、免疫組織染色で検討した。

4) 自己抗体測定

ラクトフェリン、炭酸脱水酵素Ⅱ、PSTI(いずれもウシ由来)を抗原とした ELISA 法で、血清中の自己抗体を測定した。グルタミン酸脱炭酸酵素に対する自己抗体は日本 SRL に測定を依頼した。

5) PSTI ペプチド合成

ウシ PSTI のマウスホモログであるアミノ酸56残基よりなる serine protease inhibitor Kazak type 3 (SPINK3) の合成ペプチド1(アミノ酸1-25)、ペプチド2(17-41)、ペプチド3(32-65)を作製し、マウス血清との反応性を ELISA 法で検討した。

(倫理面への配慮)

マウスを用いた実験に先立ち、大学の動物実験委員会に実験計画書を提出し承認を得た。

C. 研究結果

1) 膵炎の組織学的評価

12週間の poly I: C 投与により、膵炎発症マウスの膵臓は単核球を中心とした著明な炎症細胞浸潤と膵腺房の高度の破壊がみられ、線維化と脂肪変性を伴っていた。ラ氏島は保存されていた。膵炎スコアは poly I: C 投与6週後 1.8 ± 0.4 、12週後 3.5 ± 0.7 であった。

2) 膵の免疫組織染色

膵炎症細胞浸潤の主体は B220 陽性細胞(B