

- 療 膵管鏡下レーザー碎石術(PSLL)と適応.
肝・胆・膵 1996; 33: 421-427.
2. Hirai T, Goto H, Hirooka Y, et al. Pilot study of pancreatoscopic lithotripsy using a 5-Fr instrument: selected patients may benefit. *Endoscopy* 2004; 36: 212-216.
 3. Papachristou GI, Baron TH. Endoscopic treatment of an impacted pancreatic duct stone using a balloon catheter for electrohydraulic lithotripsy without pancreatoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 753-756.
 4. Sauerbruch T, Holl J, Sackmann M, et al. Extracorporeal lithotripsy of pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis and pain: a prospective follow up study. *Gut* 1992; 33: 969-72.
 5. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology* 1992; 102: 610-20.
 6. Ohara H, Hoshino M, Hayakawa T, et al. Single application extracorporeal shock wave lithotripsy is the first choice for patients with pancreatic duct stones. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1388-94.
 7. 中村雄太, 乾 和郎, 中澤三郎, 他. 体外衝撃波結石破碎療法(ESWL)を中心とした膵石治療とその有効性 膵石の体外衝撃波結石破碎療法特に, 膵管狭窄例の処置と有効性. *胆と膵* 1997; 18: 1175-9.
 8. Tadenuma H, Ishihara T, Yamaguchi T, et al. Long-term result of extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic therapy for pancreatic stone. *Clinical Gastroenterol hepatology* 2005; 3: 1128-1135.
 9. 大原弘隆, 山田珠樹, 中沢貴宏, 他. 膵石に対する体外衝撃波結石破碎療法(ESWL)の成績と予後. *胆と膵* 1997; 18: 1169-74.
 10. 横畑和紀, 松永浩明, 宇都宮成洋, 他. Interventional endoscopyによる膵石治療と体外衝撃波膵石破碎療法. *胆と膵* 1997; 18: 1201-1205.
 11. 辻 忠男, 元鐘 聲, 小木曾智美, 他. 内視鏡的膵管バルーン拡張術(EPDBD)による慢性膵炎・膵石症の治療. *胆と膵* 2001; 22: 127-137.
 12. 田中聖人, 安田健治朗, 宇野耕治, 他. 内視鏡的膵石治療の現状. *臨床消化器内科* 2008; 23: 863-872.
- ## G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) 鈴木 裕, 杉山政則, 乾 和郎, 五十嵐良典, 大原弘隆, 田妻 進, 辻 忠男, 宮川宏之, 跡見 裕. 膵石症治療に関する他施設症例調査. *膵臓* 2009; 24(1): 25-33
 - 2) 奥嶋一武, 乾 和郎, 芳野純治, 三好広尚, 中村雄太, 内藤岳人, 服部昌志, 山本智支, 塩田國人. メタリックステントを用いた膵石症の治療. *膵臓* 2009; 24(1): 52-55.
 - 3) 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川 徹. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009. *膵臓* 2009; 24(5): 571-593.
 - 4) 三好広尚, 乾 和郎, 芳野純治, 奥嶋一武, 服部昌志, 内藤岳人, 山本智支. 膵管ステンティング. *胆と膵* 2009; 30(10): 1169-1172.
 - 5) 乾 和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 奥嶋一武, 三好広尚, 服部昌志, 小林 隆, 渡邊真也, 内藤岳人, 服部信幸, 小阪俊仁, 磯部 祥, 友松雄一郎, 山本智支, 成田賢生. 膵石を伴う慢性膵炎に対するESWLの有用性と限界. *胆と膵* 2009; 30(11): 1373-1376.
 - 6) 乾 和郎, 芳野純治, 若林貴夫, 奥嶋一武, 三好広尚, 小林 隆, 渡邊真也, 中村雄太, 服部昌志. ESWLによる膵石症の治療. *肝胆膵* 2009; 58(4): 507-510.
 2. 学会発表
 - 1) K. Inui, J. Yoshino, K. Okushima, H. Miyoshi, M. Hattori, T. Naito, S. Yamamoto. Treatment of pancreatic stricture with

short-term metallic stent placement The 40th anniversary of the annual meeting of American pancreatic Association and Japan pancreas Society. Honolulu. 2009. 11. 7.

- 2) 山本智支, 乾 和郎, 芳野純治. 慢性膵炎・膵石症に対する経十二指腸副乳頭的内視鏡治療. 第77回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋. 2009. 5. 22.
- 3) 山本智支, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 奥嶋一武, 三好広尚, 小林 隆, 中村雄太, 渡邊真也, 服部昌志, 内藤岳人, 木村行雄, 服部信幸, 小阪俊仁, 磯部 祥, 友松雄一郎, 成田賢生. 膵石除去療法後における膵外分泌機能の長期経過. 第51回日本消化器病学会総会 (JDDW2009). 京都. 2009. 10. 16

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

膵筋線維芽細胞に発現する IL-32 の意義について

研究報告者 安藤 朗 滋賀医科大学大学院感染応答・免疫調節部門 教授

共同研究者

稲富 理（滋賀医科大学 消化器内科）

【研究要旨】

膵腺房周囲に存在する筋線維芽細胞は膵線維化において中心的役割を担っていることが知られている。一方、IL-32 は比較的近年同定された炎症性サイトカインであり、今回の研究では筋線維芽細胞からの IL-32 α 発現について、慢性膵炎組織および単離培養細胞を用いて検討した。慢性膵炎組織では IL-32 α を発現した筋線維芽細胞が認められ、培養筋線維芽細胞では炎症性サイトカインの刺激により IL-32 α の発現が誘導された。これらの結果により、IL-32 は膵局所の炎症および線維化の進展に深く関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

IL-32 と慢性膵炎の病態との関連を追求する目的で、膵腺房周囲筋線維芽細胞からの IL-32 α の誘導機構を解析した。

B. 研究方法

- 膵切除標本から作製されたパラフィン包埋ヒト膵組織（正常膵部、慢性膵炎部）を用いて IL-32 α および活性化された筋線維芽細胞の発現を α SMA との免疫二重染色にて検討した。
- 膵切除標本から分離した正常膵組織を用いて、ヒト膵腺房周囲筋線維芽細胞を単離培養した。
- 継代培養した膵腺房周囲筋線維芽細胞を炎症性サイトカインである IL-1 β , TNF α , IFN γ (10ng/ml, 100ng/ml, 100 ng/ml) により刺激し、IL-32 α の mRNA, 蛋白発現を Northern blot 法および Western blot 法にて解析した。
- IL-32 α 発現経路を確認するため、IkB の安定化体 Δ N および Dominant negative (DN)c-jun 蛋白を強制発現させたウイルスベクターを用いて NF- κ B および AP-1 の関与を検討した。また、各種リン酸化酵素阻害剤を用いて MEK, p38MAPK および PI3K/Akt の関与について検討した。

ヒト組織を用いた実験においては、組織の提供者に対して事前に、研究の意義・目的・方法・提供者が被る可能性のある不利益などについて十分な説明を行った上で、自由意志に基づき試料の提供を受けている。また、培養細胞における遺伝子導入については、文部科学省および学内の「遺伝子組換え実験安全管理規定」に基づき行った。

C. 研究結果

- 正常膵組織では IL-32 α の発現を認めなかったが、慢性膵炎組織では IL-32 α を発現する膵腺房周囲筋線維芽細胞が認められた。
- 培養筋線維芽細胞において、IL-32mRNA の発現は IL-1, TNF α , IFN γ の刺激により有意に誘導された。また、NF- κ B および AP-1 を阻害することにより、IL-1, TNF α , IFN γ により誘導される IL-32 α mRNA 発現は有意に低下した。
- また、PI3K 阻害剤により IL-1, TNF α , IFN γ により誘導される IL-32 α mRNA 発現は有意に低下した。一方、MEK, p38MAPK の阻害剤は IL-32 α mRNA の発現に影響を与えなかった。

D. 考察

IL-32は単球からTNF α を誘導するサイトカインとして近年同定されたサイトカインであるが、膵局所における役割とその誘導機序は未だ解明されていない。筋線維芽細胞は今回の研究において、慢性膵炎組織においてIL-32 α の発現が膵腺房周囲筋線維芽細胞に認められ、またそれらの発現は炎症性サイトカインの刺激により、NF- κ BやAP-1, PI-3K/Akt経路などを介して、強く誘導されることが証明された。IL-32は慢性膵炎において、膵局所の炎症および線維化の進展に深く関与している可能性が示唆された。

E. 結論

膵筋線維芽細胞から誘導されるIL-32は、慢性膵炎において炎症および線維化の進展に関与している可能性がある。

F. 参考文献

1. Kim SH, Han SY, Azam T, Yoon DY, Dinarello CA. Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNF α . *Immunity* 2005. 22: 131-142, 2005.
2. Atsushi Nishida, Akira Andoh, Makoto Shioya, Shokei Kim-Mitsuyama, Atsushi Takayanagi, Yoshihide Fujiyama. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling mediates interleukin-32 α induction in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008. 294 (3) 831-8.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Expression of Interleukin-1-like Cytokine Interleukin-32 and its Receptor Complex (ST2L and IL-1RAcP) in Human Pancreatic Myofibroblasts. Atsushi Nishida, Akira Andoh, Hirotsugu Imaeda, Testuya Sugihara, Osamu Inatomi, Hisanori Shioimi, Yoshihide Fujiyama. *Gut* 2009 Dec (Online published)
- 2) Interleukin-32 expression in the pancreas. Atsushi Nishida, Akira Andoh, Osamu In-

atomi, Yoshihide Fujiyama. *J Biol Chem.* 2009; 284 (26) 17868-76

2. 学会発表

- 1) 西田淳史, 安藤 朗, 稲富 理, 藤山佳秀. 膵管上皮細胞からのIL-32 α の産生誘導機構の解析 第40回日本膵臓学会大会, 東京, 2009. 7
- 2) 西田淳史, 安藤 朗, 伴 宏充, 児堀綾子, 塩谷 淳, 西村貴士, 橋本高芳, 稲富理, 辻川知之, 藤山佳秀, 塩見尚礼. ヒト膵筋線維芽細胞からのIL-32の産生誘導機構 第95回日本消化器病学会総会, 札幌, 2009. 4

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

EUS-FNA を応用した膵仮性嚢胞に対する嚢胞ドレナージ術の検討 —膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009をふまえて

研究報告者 山口武人 千葉県がんセンター消化器内科 診療部長

共同研究者

石原 武, 安井 伸, 多田素久, 三方林太郎, 横須賀收
(千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学)

【研究要旨】

膵仮性嚢胞に対する経消化管的治療(EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocyst)を行った48例の成績について検討した。穿刺は非通電針(19G ECHO-TIP: Wilson-Cook社製)を用い、拡張用カテーテル、拡張用バルーンで穿刺部を十分拡張した後、内瘻として7Fr 両側 pig-tail ステント、外瘻として7.2Fr ドレナージチューブを留置した。40例(89%)で嚢胞の消失・縮小が認められ、有症状例38例のうち31例(82%)で症状の改善が得られた。偶発症は7例でみられたが、重篤なものはないいずれも保存的、内視鏡治療追加で対応可能であった。適応、手技、成績、偶発症、予後に関していずれもガイドラインに合致していた。

A. 研究目的

“膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009”は厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班と日本膵臓学会が共同して、同治療手技の標準化を目指して作成された指針である¹⁾。従来、保存的治療に抵抗性の膵仮性嚢胞は外科的治療の対象であったが、内視鏡的ドレナージ術を応用した嚢胞治療が報告²⁾されるとともに、簡便で低侵襲の治療法として広く行われるようになった。しかしながら適応とする病態や治療手技に関しては施設間で一定しておらず、共通のコンセンサスの確立が望まれていた。

今回、ガイドラインが策定されたことにより、今後はガイドラインに則った治療が各施設に求められていくものと考えられる。そこで千葉大学医学部附属病院消化器内科において膵仮性嚢胞に対する内視鏡治療を施行した症例につき、本ガイドラインに照らし合わせて検討を行ないその整合性を検証した。

B. 研究方法

1999年より2009年までに千葉大学医学部附属病院消化器内科で、膵仮性嚢胞に対する超音波内視鏡下膵嚢胞ドレナージ術(EUS-guided

transmural drainage of pancreatic pseudocyst)を施行した48例につき適応、手技、成績、偶発症、予後につきガイドラインと対照した。本研究はsingle centerでの縦断研究であり、集計、報告にあたっては個人情報保護の管理に十分留意した。

C. 研究結果

膵仮性嚢胞48例の成因は、慢性膵炎26例、急性膵炎17例、外傷4例、その他1例であった。治療前の平均嚢胞径は86.3 mmであった。治療の適応は、①嚢胞径60 mm以上で6週間以上の経過観察でも縮小しない例、②有症状例、③嚢胞感染合併例のいずれかを満たし、嚢胞と消化管とが密着している症例であった。穿刺は超音波内視鏡スコープGF-UC2000P-OL5 (Olympus社製)を超音波装置Prosound SSD-4000 (Aloka社製)に接続して、超音波映像下に嚢胞内を観察し、穿刺経路に太い血管がないことを確認してから行った。穿刺針は非通電針であるEcho-Tip Ultra19G (Wilson-Cook社製)を用いた。穿刺後は内針を抜去し、0.035inch guidewireをX線透視下に嚢胞内に留置してから穿刺針を抜去した。次いでguide-

wire に沿わせて拡張用カテーテル (Soehendra biliary dilation catheter 6Fr, 7Fr: Wilson-Cook 社製) で穿刺ルートを拡張し, 更に拡張用バルーン (Quantum biliary balloon dilator 6Fr×3 cm: Wilson-Cook 社製) で瘻孔径を十分拡げた. ドレナージチューブは, 内瘻用として両側 pigtail 型の胆管チューブステント (PBD203-0703 7Fr×3 cm: Olympus 社製) を使用し, 外瘻用としては同じく胆管ドレナージチューブ (Hanako 社製) を留置した. 治療により40例 (89%) で嚢胞の消失・縮小が認められ, 有症状例38例のうち31例 (82%) で症状の改善が得られた. 偶発症としては嚢胞感染5例, 縦隔気腫1例, ステント迷入1例が認められたが, いずれも保存的, 内視鏡治療追加で対応可能であった. 輸血を要する出血は認められなかった.

D. 考察

“膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009”では, 疾患概念と病態, 診断, 治療の各分野に対しそれぞれ4項目, 6項目, 17項目のクリニカルクエスチョン (clinical question: CQ) を設定し, 各 CQ に対するステートメントと解説が文献 (エビデンス) にもとづいて作成されている. 治療は総論的な2つの CQ に続き, 各論として内視鏡治療, 外科的治療の項目が作られ, 内視鏡治療はさらに, 経消化管治療, 経乳頭的治療に細分され, 各治療法に対し適応, 手技, 成績, 偶発症, 予後の5つの CQ がつけられている. 内視鏡治療のみならず外科的治療まで言及されており, さながら膵仮性嚢胞に対するガイドラインとしても十分通用する内容である. 今回, 治療に対する項目のうち, ①どのような症例を治療するか, そして経消化管的治療における②適応, ③手技, ④成績, ⑤偶発症, ⑥予後の各 CQ について検証を行った.

①に対するステートメントは, “原則として腹痛, 感染などの有症状例を治療対象とする. 増大例, 仮性動脈瘤破裂などの危険が予想される場合も適応が検討される. 腫瘍性病変に合併した仮性嚢胞も治療の対象である”とされており, おおむね一致した.

②適応に関しては, “消化管壁との癒着が完成し, 嚢胞壁が安定化した仮性嚢胞がよい適応である”とされている. 癒着の完成, 嚢胞壁の安定化に関しては, 解説において, “消化管から密着した部位を選択”できる嚢胞と判断されることより, 合致する内容であった.

③手技に関しては, “経消化管的内視鏡的ドレナージの方法には, 内視鏡直視下ドレナージ EUS ガイド下嚢胞ドレナージがある. 内視鏡直視下ドレナージでは術前に EUS にて嚢胞を観察した後に行う方法もある”とされる. 続く解説では, “穿刺針は通電針または非通電針が用いられる. 非通電針を使用する場合は, 穿刺を行った後に拡張を行う必要があり, 拡張用カテーテルを用いる方法と拡張用バルーンを用いる方法がある. 通電針を使用すると非通電針に比して最初の瘻孔径を大きく確保することが可能となり, その後の拡張やステント挿入を容易に行えるメリットがある. ただし, 出血の危険性が非通電針に比べると高い“ことが指摘されている. 検討した治療法は非通電針を用いる方法であり, 輸血を要する出血が認められていないことより, ④, ⑤とも関連するがガイドラインに合致していた.

④成績に関しては, “経消化管的嚢胞ドレナージの成績は65~85%と比較的良好な結果が報告されている”とされている. 治療成績は嚢胞消失, 縮小が82%, 症状改善が89%であり, ほぼ合致する成績であった.

⑤偶発症に関しては, “膵仮性嚢胞の内視鏡治療の偶発症として, 出血, 嚢胞感染, 穿孔, ステント迷入逸脱が主にあげられる. 頻度は低いが他臓器の誤穿刺の報告も認める. 偶発症全体の発生頻度は0~21.9%と幅がある”ことが指摘されている. 合併症は overall で14.5%であったが, 治療に伴ない消化管と嚢胞とが交通することによる嚢胞内の有菌化は必発であり, 嚢胞感染は overestimate される点を考慮する必要があると思われた.

⑥予後に関しては, “経消化管的治療全体の初回治療成功例における再発は稀であり, 予後は良好である. なお, 内視鏡直視下ドレナージと EUS 下ドレナージで長期成績に有意な差を

認めていない。経十二指腸的治療は経胃的治療よりも長期成績は良好である“ことが指摘されている。続く解説にて“膵仮性嚢胞に対する経消化管的治療全体での長期成功率は62%から92%”とされており、8%~28%の再発率が想定される。検討した成績では再発例は5例(11%)であり、おおむね合致していた。

E. 結論

千葉大学医学部附属病院消化器内科での経消化管的治療の適応，手技，成績，偶発症，予後はおおむねガイドラインと合致した。

F. 参考文献

1. 乾 和郎，入澤篤志，大原弘隆，廣岡芳樹，藤田直孝，宮川宏之，佐田尚宏，下瀬川徹. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009. 膵臓 2009; 24: 571-593.
2. Grimm H, Bimmoeller KF, Sohendra N. Endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocyst. Gastroenterol Endosc 1992; 38: 170-171.

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

「 ^{13}C 呼気テスト」による慢性膵炎、膵切除術後膵外分泌機能測定

研究報告者 江川新一 東北大学大学院消化器外科学 准教授

共同研究者

乙供 茂 (東北大学肝胆膵外科), 坂田直昭 (東北大学肝胆膵外科)

【研究要旨】

難治性膵疾患の診療において膵外分泌機能の評価をすることは極めて重要であるが、これまでの膵外分泌機能評価として用いられてきた PS テスト、糞便中の脂肪量測定、PFD 試験は、実施の煩雑さ、患者への身体的精神的負担、検査に必要なセクレチンが製造中止となったことから、十分に行われていないのが現状である。オリディオン社のプレス ID 呼気テストシステムは、非放射性の同位元素である ^{13}C を用いて呼気中の $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ の変化量をリアルタイムに測定記録することが可能で、患者の身体的・精神的な負担が少ない。膵疾患における効率的で信頼できる膵外分泌機能測定法を確立するために、 ^{13}C -シペプチド (Benzol-L-Tyrosyl-[1- ^{13}C]alanine : 以下、 ^{13}C -BTA)、および ^{13}C -脂肪酸、 ^{13}C -中性脂肪を用いたリアルタイム呼気テストの基礎的検討を行った。健康人に 300 mg の ^{13}C -BTA を経口投与し、プレス ID にて呼気中の ^{13}C を測定した。呼気中の ^{13}C は 30-60 分でピーク値に達し、すみやかに消失した。膵切除術後の膵機能評価、消化酵素剤の投与の増減、吸収バランスにもとづいた食事計画などの介入により栄養状態の評価と膵機能評価の相関の評価に有用である。

A. 研究目的

^{13}C を用いた難治性膵疾患の膵外分泌機能測定法を確立する。

B. 研究方法

^{13}C -BTA、 ^{13}C -中性脂肪、 ^{13}C -脂肪酸は、胃の中では分解されず膵液中に含まれる酵素で分解され消化管より吸収・代謝され、最終的に呼気中に $^{13}\text{CO}_2$ として排出される。空腹時に試験を経口摂取したのち、鼻カニューラを装着し、プレス ID システムにて呼気中の ^{13}C をリアルタイムに測定する。試験の量を変えて用量・反応曲線を作成する。健常ボランティア 2 名、膵全摘後 2 名、膵頭十二指腸切除術後 2 名、慢性膵炎 2 名を対象に膵機能試験としての有用性を確認する計画を東北大学医学部倫理委員会に提出し、承認を得た(平成 21 年 10 月 26 日承認 2009-295 号)。UMIN-CTR に登録を行った(UMIN000003050)。

C. 研究結果

測定の様子を図 1 に示す。測定は非侵襲的

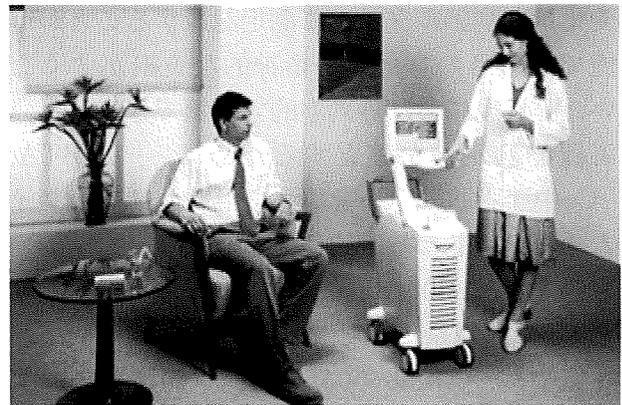


図 1

であり、容易に実施することができた。現在、被検者を募集中である。

^{13}C -BTA、呼気中の ^{13}C の変化を図 2 に示す。呼気中の ^{13}C は摂取後 30 分でピークに達し、速やかに減少した。今後、中性脂肪、脂肪酸を用いた用量反応曲線を作成する。

D. 考察

難治性膵疾患および膵全摘を含む膵切除後の診療において、膵外分泌機能の測定はきわめて重要であるが、これまでの膵外分泌機能評価と

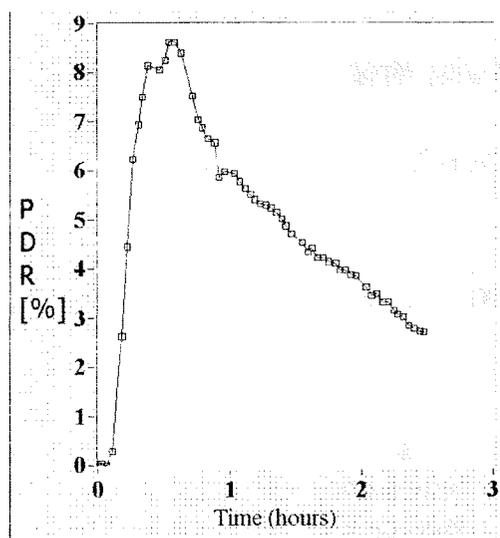


図 2

して用いられてきた PS テスト，糞便中の脂肪量測定，PFD 試験は，実施の煩雑さ，患者への身体的精神的負担，検査に必要なセクレチンが製造中止となったことなどから十分に行われていないのが現状である．オリディオン社のブレス ID 呼気テストシステムは，非放射性的の同位元素である ^{13}C を用いて呼気中の $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ の変化量をリアルタイムに測定記録することが可能で，患者の身体的・精神的な負担がすくない．膵疾患における効率的で信頼できる膵外分泌機能測定法を確立するために， ^{13}C -BTA， ^{13}C -中性脂肪， ^{13}C -脂肪酸を用いたリアルタイム呼気テストの基礎的検討を行った．

健常人に 300 mg の ^{13}C -BTA を経口投与し，ブレス ID にて呼気中の ^{13}C を測定した．呼気中の ^{13}C は 30-60 分でピーク値に達し，すみやかに消失した． ^{13}C -ジペプチド (Benzol-L-Tyrosyl-[1- ^{13}C] alanin : 以下，Bz-Try-Ala) は，胃の中では分解されず膵液中に含まれる carboxypeptidase で分解され消化管より吸収・代謝され，最終的に呼気中に $^{13}\text{CO}_2$ として排出される¹⁾．一方，脂肪酸，中性脂肪は膵液中に含まれる lipase により分解され，さらに肝臓で代謝されて $^{13}\text{CO}_2$ になるため，呼気中に排出される時間がより遅い可能性が示唆される．また術後では，胃排出遅延，小腸における吸収速度など影響を与える因子が存在し，その結果は複合的に解釈すべきであるが，呼気中の ^{13}C は総合的な消化吸収能力を反映している

とも考えられ，ジペプチドのみでは測定できない脂肪の吸収についての評価を行うことが可能となる．

松本ら²⁾は膵切除術後，慢性膵炎などの膵外分泌機能不全の患者では，呼気中のピーク値に達するまでの時間が延長し，また，ピーク値も低かったとしている．また，肝硬変例では 22%，糖尿病例では 5% において膵外分泌機能不全が存在しなくてもピーク値が低くなる症例が存在したとしている．膵切除術後の膵外分泌機能を評価するうえで，十分に考慮すべき合併症であると考えられる．

安全で簡便な膵外分泌機能測定法が確立できれば，膵切除術後の膵機能評価，消化酵素剤の投与の増減，吸収バランスにもとづいた食事計画などの介入により栄養状態の評価と膵機能評価の相関の評価に有用である．

E. 結論

^{13}C を用いたリアルタイム膵外分泌機能測定方法は，非侵襲的な検査方法として有用である．

F. 参考文献

1. Kohno T, et al: Synthetic ^{13}C -dipeptide breath test for the rapid assessment of pancreatic exocrine insufficiency in rats. *Scand J Gastroenterol* 42: 992-999; 2007.
2. 松本敦史，野木正之，柿崎綾女，佐藤江里，松橋有紀，田中 光，柳町 幸，丹藤雄介，小川吉司，増田光男，中村光男．呼気試験による膵外分泌昨日検査法の可能性．*胆膵の生理機能* 24: 33-36; 2008.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakata N, Egawa S, Motoi F, Goto M, Matsuno S, Katayose Y, Unno M. How much of the pancreatic head should we resect in Frey's procedure? *Surg Today* (2009) 39: 120-127. (平成 21 年 1 月)
2. 江川新一，北村 洋，坂田直昭，乙供茂，阿部 永，赤田昌紀，元井冬彦，力山敏樹，片寄 友，海野倫明．Frey 手術後

の慢性膵炎再燃に対する再手術. 日消外会誌 42: (5): 466-472, 2009. (平成21年5月)

3. 佐藤 学, 江川新一, 福山尚治, 蝦名宜男, 原田昭彦, 對馬清人, 元井冬彦, 海野倫明, 佐々木巖. 術中超音波で確定診断された膵仮性嚢胞内仮性動脈瘤の一切除例. 膵臓 24(2): 176-183, 2009.
4. Egawa S, Motoi F, Sakata N, Kitamura Y, Nakagawa K, Ohtsuka H, Hayashi H, Morikawa T, Omura N, Ottomo S, Yoshida H, Onogawa T, Yamamoto K, Akada M, Rikiyama T, Katayose Y, Matsuno S, Unno M. Assessment of Frey procedures: Japanese experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009 (published online first 30 Sep, 2009 DOI 10.1007/s00534-009-0185-4).
5. 江川新一, 海野倫明. Frey手術(膵頭部芯抜きを伴う膵管空腸側々吻合術). 木村理編. 膵脾外科の要点と盲点. 文光堂. 東京 pp 316-319, 2009. (平成21年10月)
6. 江川新一. 慢性膵炎に対する手術の現況と今後の展望. 胆と膵30 (11): 1395-1399, 2009. (平成21年11月)

2. 学会発表

1. Egawa S, Motoi F, Akada M, Ottomo S, Sakata N, Otsuka H, Morikawa T, Hayashi H, Yoshida H, Yamamoto K, Onogawa T, Rikiyama T, Katayose Y, Matsuno S, Unno M.: Rationale of modification of Frey procedure for chronic pancreatitis. Pancreas Club 2009 (Chicago, ポスター, 平成21年5月)
2. 江川新一, 乙供 茂, 大塚英郎, 中川圭, 森川孝則, 林 洋毅, 吉田 寛, 小野川徹, 山本久仁治, 赤田昌紀, 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明: 慢性膵炎に対する Frey手術のインフォームドコンセント. 第21回日本肝胆膵外科学会学術集会(名古屋, ポスター, 平成21年6月)
3. 荒木孝明, 片寄 友, 力山敏樹, 元井冬彦, 赤田昌紀, 山本久二治, 吉田 寛, 小野川徹, 中川 圭, 林 洋毅, 森川孝則,

大塚英郎, 乙供 茂, 江川新一, 海野倫明: 慢性膵炎急性増悪をきたした複雑型膵胆管合流異常, 先天性胆道拡張症に対し膵頭十二指腸切除術を施行した2例. 第21回日本肝胆膵外科学会学術集会(名古屋, ポスター, 平成21年6月)

4. 江川新一, 坂田直昭, 乙供 茂, 大塚英郎, 山本久仁治, 赤田昌紀, 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 海野倫明: 慢性膵炎に対する Frey手術後の長期成績. 第64回日本消化器外科学会総会(大阪, パネルディスカッション, 平成21年7月)
5. 乙供 茂, 江川新一, 片寄 友, 力山敏樹, 元井冬彦, 赤田昌紀, 山本久仁治, 小野川徹, 吉田 寛, 海野倫明: 脾温存膵体尾部切除の適応と工夫. 第64回日本消化器外科学会総会(大阪, ワークショップ, 平成21年7月)

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
1) 共同研究プロジェクト

自己免疫性膵炎—共同研究プロジェクト 「自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009」の作成および 診断基準と治療指針の国際化にむけて

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 主任教授

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（九州大学病院肝膵胆道内科）、乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文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（財団法人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地域医療教育学）、入澤篤志（福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科学）
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（西 森 医 院）、田中滋城（昭和大学第二内科）
田中雅夫（九州大学大学院臨床・腫瘍外科）、白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科）
須田耕一（東京西徳洲会病院病理科）、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、診療上種々の問題を認めるようになったため、診療ガイドライン作成のため、本研究班ワーキンググループによる作成委員会が作られた。
- 2) EBMにもとづくガイドライン作成は困難なため、専門家の意見をより客観的に反映する Delphi 法による日本人のためのコンセンサスガイドラインを作成した。
- 3) Clinical Question (CQ) とステートメントは I. 概念と診断 (13 CQ), II. 膵外病変 (6CQ), III 鑑別診断 (6CQ), IV. 治療・予後 (11 CQ) の合計 36 個より構成された。Delphi 法に基づき、専門家委員会、評価委員会の評価後、Web 上にてパブリックコメントを求め、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会の合同で「自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009」として公表した。
- 4) わが国の自己免疫性膵炎診断基準や診療ガイドライン2009では、LPSPのみを自己免疫性膵炎と位置付けているが、欧米では IDCP も自己免疫性膵炎としている。2009年11月ハワイでの日米コンセンサス会議の結果を踏まえて、診断基準の国際化に向けて LPSP と IDCP の位置づけを確認すると共に、LPSP 診断のコンセンサスを得るための問題点を明確にした。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は1995年に Yoshida ら¹⁾により提唱されたが、日本膵臓学会の臨床診断基準2002²⁾および改訂版の診断基準2006³⁾を経て、わが国から発信された新しい疾患概念として、今や国際的にも認められるようになった。最近の症例増加に伴い、①非典型的自己免疫性膵炎の診断と治療方針、②癌との鑑別診断、③膵外病変の位置づけ、④再燃例の診断と治療、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。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の機運が高まり、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班（研究代表者：下瀬川 徹）でワーキンググループが組織され「自己免疫性膵炎診療ガイドライン」の試案が作成され、日本膵臓学会と合同で公表された^{4,5)}。

B. 研究方法

- 1) 自己免疫性膵炎のエビデンスレベルの

検討

本研究班のワーキンググループにより、まずガイドライン作成法が検討された。“autoimmune pancreatitis”, “sclerosing pancreatitis”をキーワードとした Pub Med サーチ(1963年-2008年4月)と「自己免疫性膵炎」をキーワードとした中央医学雑誌による関連文献数はそれぞれ871編, 1,402編であった。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.jcqhc.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(表1)に従って、エビデンスの評価を行った。いずれもエビデンスレベルⅢ以下とエビデンスに乏しい文献であり、最終的にコンセンサスに基づくガイドラインを作成することとなった。本ガイドラインでは専門家のコンセンサスを得るために、専門家の意見をより客観的に反映できる Formal Consensus Development (Delphi 法)⁶⁾を採用することとした。

2) 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。

3) Delphi 法に基づくコンセンサスの形成

第一段階として、作成委員会により、Ⅰ. 疾患概念と診断(13 CQs), Ⅱ. 膵外病変(6 CQs), Ⅲ. 鑑別診断(6 CQs), Ⅳ. 治療と予後(11 CQs)に関して Clinical Questions (CQ) と各ステートメントが作成された。第二段階として、各 CQ とステートメントに対して、専門家委員会が1~9点までの9段階評価を行った。第三段階では、作成委員会は、専門家委員会の意見を反映した修正案を作成し、再度専門

家委員会に意見を求めるという作業を二度繰り返し、最終的に平均7点以上の CQs とステートメントが専門家のコンセンサスの得られたものとされた。

4) コンセンサスに基づく推奨度

本ガイドラインは、上述のようにエビデンスに乏しく、エビデンスに基づいた推奨度は設定できないが、表3のように専門家のコンセンサスに基づいた推奨度を診断と治療に対して設定した。

5) 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 Ver1 原稿締め切り

H20. 8月末 素案 Ver2 作成

H20. 9月末 素案 Ver2 に対する第1回目の Delphi 法評価

H20. 10月末 素案 Ver3 作成

H20. 11月末 素案 Ver3 に対する第2回目の Delphi 法評価

H20. 12月上旬 素案 Ver4 (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. 7月 パブリックコメント

表2 作成委員会, 専門家委員会, 評価委員会

1) 作成委員会 委員長: 岡崎和一 編集責任委員: Ⅰ. 概念と診断: 岡崎和一 Ⅱ. 膵外病変・鑑別診断: 川 茂幸 Ⅲ. 治療・予後: 神澤輝実 委員: 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入江裕之, 入澤篤志, 大原弘隆, 久保恵嗣, 田中滋城, 西野隆義, 西森 功, 能登原憲司, 長谷部 修, 藤永康成
2) Delphi 法による専門家委員会委員長: 下瀬川 徹 委員: 伊藤鉄英, 乾 和郎, 大原弘隆, 岡崎和一, 神澤輝実, 川 茂幸, 田中滋城, 西野隆義, 西森 功(作成担当以外に対する専門家意見)
2) 評価委員会 委員長: 田中雅夫 委員: 白鳥敬子, 須田耕一, 西山利正

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

表3 コンセンサスに基づいた推奨度

A: 診療行為として, 行うよう強く推奨できる。(スコア 9)
B: 診療行為として, 行うよう推奨できる。(スコア 7, 8)
C: 診療行為として, 行うことを推奨できない。
D: 診療行為として, 行うべきでない。

H21. 11月 公表(膵臓・Pancreas)

H22. 3月 英文全訳公表(J Gastroenterol)

6) AIP コンセンサス会議(2009.11.4 ハワイ, 第40回日米膵臓学会合同会議)での議論をもとに一致点と相違点を明確にする。

(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) ガイドライン2009の CQ

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あるか?

CQ-I-5) 膵外分泌, 膵内分泌機能異常は?

CQ-I-6) 特徴的な超音波検査所見はあるか?

CQ-I-7) 特徴的な CT 検査所見はあるか?

CQ-I-8) 特徴的な MRI 検査所見はあるか?

CQ-I-9) 特徴的な PET, シンチグラム所見はあるか?

CQ-I-10) 特徴的な ERCP 検査所見はあるか?

CQ-I-11) 特徴的な病理組織学的所見はあるか?

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

CQ-II-1) どのような膵外病変があるか?

CQ-II-2) 膵外病変とする診断根拠は何か?

CQ-II-3) 合併する涙腺・唾液腺炎と

Sjogren 症候群の鑑別点は?

CQ-II-4) 合併する呼吸器病変は?

CQ-II-5) 合併する硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎, 胆道癌との鑑別点は?

CQ-II-6) 合併する硬化性胆管炎の IDUS 所見は?

III. 鑑別診断

CQ-III-1) 膵癌との鑑別で重要な臨床所見は?

CQ-III-2) 血中 IgG4 が高値であれば膵癌を否定できるか?

CQ-III-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-III-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-III-5) 自己免疫性膵炎と膵癌の病理学的鑑別点は?

CQ-III-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?

IV. 治療, 予後

CQ-IV-1) 自然軽快するか?

CQ-IV-2) ステロイド治療の適応は?

CQ-IV-3) ステロイドの初期治療はどのようにすべきか?

CQ-IV-4) ステロイドの量はどの様に減らしていくか?

CQ-IV-5) ステロイドの維持療法は必要か?

CQ-IV-6) ステロイド治療はいつ中止するか?

CQ-IV-7) 再燃の早期発見・チェック法はあるか?

CQ-IV-8) 再燃例の治療はどうするか?

CQ-IV-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-IV-10) 予後は良好か?

CQ-IV-11) 膵臓癌と関連性があるか?

2) AIP コンセンサス会議での一致点と相違点

① LPSP vs IDCP

病理的臨床的に異なる疾患である可能性が高

いことは合意したが、IDCPをAIPに含め (type1, type2)に分類することには日本が反対し、合意に至らなかった。

② FNA vs Trucut biopsy(TCB)

FNAの細胞診では診断できないが、TCBによる生検では病理医のスキルアップでLPSPの診断は可能であることはほぼ合意した。

③ IgG4免疫染色(切除膵 vs TCB)

切除膵でのLPSPはAIPと診断できることは合意したが、TCB生検によるIgG4, CD163などの免疫染色の生検材料の補助診断の意義は今後の課題とされた。

④ AIP画像

膵腫大は必須で、造影CT, MRIのdelayed enhancementやrimは有用な所見であること、典型例(び慢性膵腫大+IgG4+/OOI+)ではMRCPでも可であるが、限局型ではERCPが必須であることは合意された。

⑤ EUS:

診断より組織診断のための手段であることに合意。

⑥ 血液所見

日本側がIgG, 自己抗体を基準に残すことを主張したが、低感度, 低特異度より, 自己抗体, IgGとも不要との意見があり, 合意に至らなかった。

⑦ 膵外病変

診断・定義は基本的には組織所見がAIPに合致することにより, AIPの診断に有用であることは合意された。また, 診断基準に何らかの形で盛り込んだ方がよいとの意見が大勢であったが, 炎症性腸疾患を含む欧米と入れないという日本側の意見で合意に至らなかった。

⑧ ステロイド

AIP画像所見かつ悪性腫瘍除外例(生検)で診断がつかない場合に膵臓専門医によって行うことは可能であることは合意された。初期投与量: 0.5-0.6 mg/kg/day, 再チェック時期: 投与2週間目, 膵切除が安全にできるステロイド使用状況については外科医のコンセンサスが必要との点でも合意された。

3) 国際診断基準に向けての提言

1) LPSPの診断基準に限る。(IDCP

(GEL)は別の疾患.)

2) びまん性の典型例ではCT・MRI画像とMRCPでも可とする。

3) ステロイドの投与はオプションとするが, EUS-FNAまたは生検により膵癌・胆管癌の否定がされないと認めない。

4) ステロイド効果によりIgG4低値のLPSPとIDCPが混在する。

→ 血清学的陰性かつ典型的画像所見症例の取り扱いを別にする。

5) 膵外病変については, IgG4関連疾患の臓器病変のみ何らかの形で診断基準に反映する。

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, 本症の診断に関して, わが国では診断基準2006が用いられているが(図1), 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唱されている。アジア診断基準では悪性疾患を否定したうえで, 専門家であればステロイド使用は認められた(図2)。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が, 今後は, 国際的なコンセンサスのもとに診療ガイドラインの作成が望まれる。

E. 結論

日本人向けの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, 日本膵臓学会と共同で「自己免疫性膵炎ガイドライン209」として公表した。

F. 参考文献

1. Yoshida K, et al. Chronic pancreatitis caused by

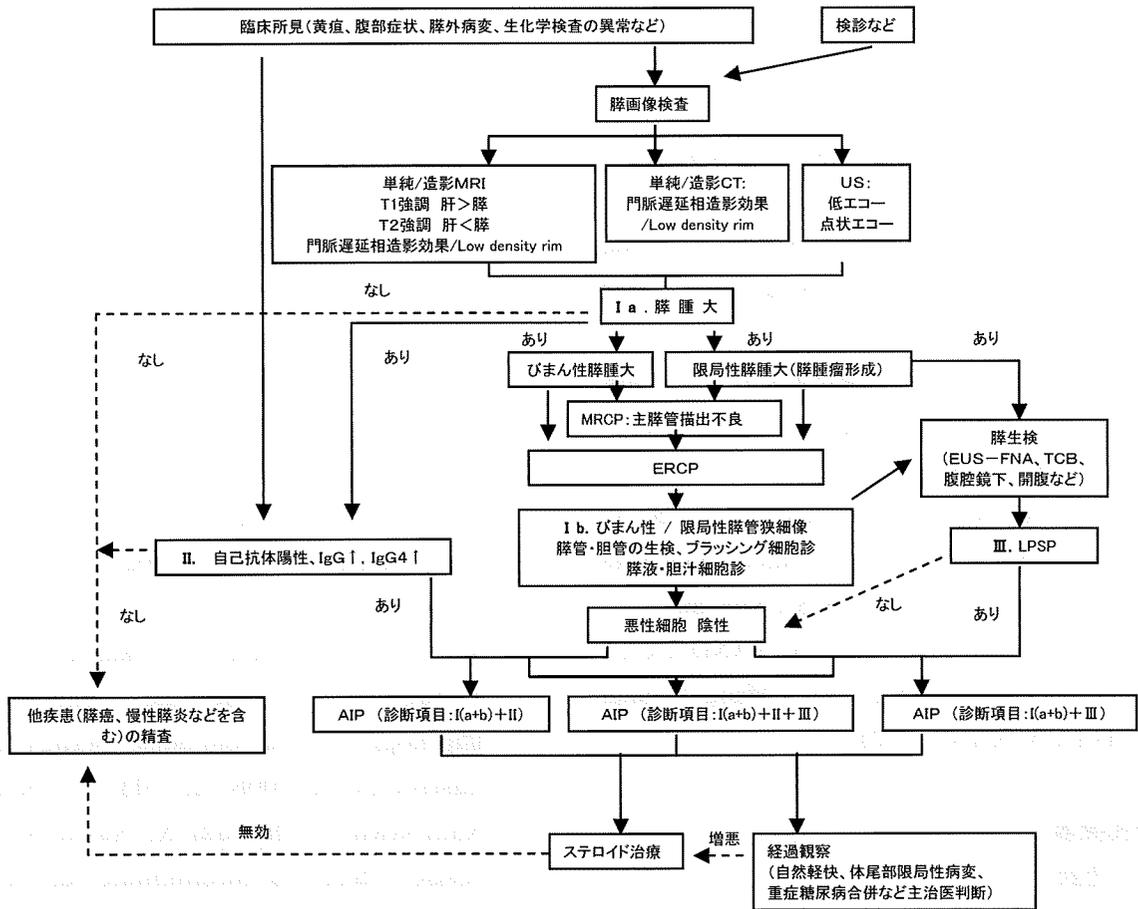


図1 診断基準2006による診断フローチャート

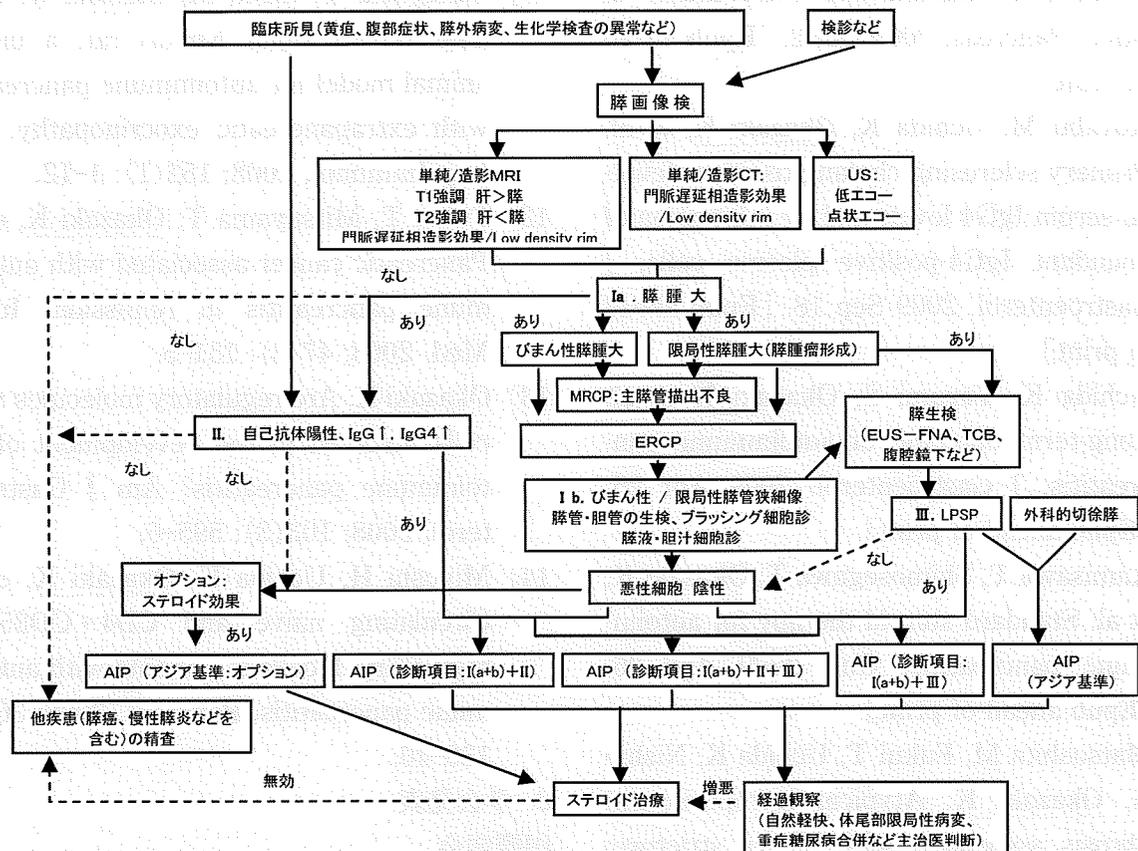


図2 アジア診断基準による診断フローチャート

- an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-8
2. 日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診断基準2002年膵臓2002; 17: 585-7.
 3. 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: 395-7
 4. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009. 膵臓 2009; 24(Supl): 1-54
 5. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guideline for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009; 38(8): 849-66.
 6. Fitch K, Bernstein SJ, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica CA: RAND: 2001.
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Asada M, Nishio A, Okazaki K, et al. Analysis of Humoral Immune Response in Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2009 Oct 2. [Epub ahead of print]
 - 2) Koyabu M, Uchida K, Okazaki K, et al. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. *J Gastroenterol*. 2009 Sep 18. [Epub ahead of print]
 - 3) Uchida K, Yazumi S, Okazaki K et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2009 Apr 25. [Epub ahead of print]
 - 4) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009 Apr 26. [Epub ahead of print]
 - 5) Matsushita M, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Atypical retroperitoneal fibrosis associated with biliary stricture: IgG4-related sclerosing disease? *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(9): 1146-1147.
 - 6) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009; 38(8): 849-66.
 - 7) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2008; 43(6): 403-8.
 - 8) Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol*. 2008; 43(6): 409-18.
 - 9) Matsushita M, Ikeura T, Okazaki K, et al. Refractory autoimmune pancreatitis: azathioprine or steroid pulse therapy? *Am J Gastroenterol*. 2008 Jul; 103(7): 1834;
 - 10) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan. *World J Gastroenterol*. 2008 Aug 28; 14(32): 4992-4.
 - 11) Sakaguchi Y, Inaba M, Okazaki K, et al. The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152(1): 1-12.
 - 12) Fukui T, Mitsuyama T, Okazaki K, et al. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Intern Med*. 2008; 47(3): 151-5.
 - 13) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(3): 595-6.
 - 14) Miyoshi H, Uchida K, Okazaki K, et al. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008; 36(2): 133-40.
2. 学会発表
- 1) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K, et al. Anal-

ysis of Regulatory T cells in Patients with Autoimmune pancreatitis. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu

- 2) Y Sakaguchi, T Kusuda, M K Okazaki. AN ANIMAL MODEL FOR ACUTE, CHRONIC, AND SEVERE PANCREATITIS WITH THE ANALYSES OF REGENERATION MECHANISMS. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association (APA) and Japan Pancreatic Society (JPS). 2009/05. Honolulu
- 3) Okazaki K. How Do We Diagnose AIP? 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
- 4) Okazaki K. Subtypes of AIP (LPSP AND IDCP). 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
- 5) Okazaki K. ANATOMY of a FRIENDSHIP Gunter Kloppel & the Verona Pancreatic Team. 2009/09. Verona
- 6) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. European Pancreatic Club Meeting 2009, Szeged, Hungary
- 7) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Analysis of CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. International Pancreatic Research Forum. 2009, Tokyo

国内学会

- 1) 内田一茂, 楠田武生, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性 T 細胞に関する検討. 第51回日本消化器病学会大会, 京都, 2009年11月
- 2) 内田一茂, 小藪雅紀, 楠田武夫, 三好秀明, 坂口雄沢, 西尾彰功, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性 T 細胞と IgG4 に関する検討. 日本消化器免疫学会, 松山, 2009年9月
- 3) 内田一茂, 高岡 亮, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎診断基準2006の再評価 診断基

準の国際化にむけて 自験例における自己免疫性膵炎臨床診断基準2006と海外診断基準との前向き比較検討. 東京, 2009年7月

- 4) 内田一茂, 小藪雅紀, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎患者における制御性 T 細胞と IgG4 陽性細胞に関する検討. 札幌, 2009年5月
- 5) 坂口雄沢, 深田憲将, 三好秀明, 楠田武生, 福井寿朗, 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一. WBN/Kob ラットの慢性膵炎・膵外病変における自己免疫性機序の関与及び制御性 T 細胞の免疫応答. 札幌, 2009年5月

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 主任教授

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（西森医院）

下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【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

自己免疫性膵炎は1995年に Yoshida ら¹⁾により提唱されたが、日本膵臓学会の臨床診断基準2002²⁾および改訂版の診断基準2006³⁾と改訂され日本から発信され現在国際的にも認められるようになった新しい疾患概念である。しかし診断には膵癌との鑑別が困難な症例があること、また治療ではステロイドの有用性が認められているものの再燃を来しやすいことが知られている。そこで本疾患の診断・活動度を、スコア化によることで、自己免疫性膵炎の診断・活動評価度を検討することを目的とした。

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。再燃スコアについては、2007年度自己免疫性膵炎全国調査のデータを基に検討した。さらに、初診時のデータの単因子解析を行い再燃の危険因子について検討した。

（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) 全国報告例にて診断スコアの検討を行った。

9点以上をAIPと診断すると感度91.1%、特異度100%であった。（図1）

3) 全国調査例活動度スコア（図2）

以上より、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。

4) 再燃患者の初診時検査所見における危険因子単因子解析では、血中IgG値のみが有意であった。（表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など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

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)		
1,000<	+3	+3
500-1,000	+2	+2
134-500	+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		
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
βMG 正常	0	0
βMG 高値	0	+1
sIL2R 正常	0	0
sIL2R 高値	0	+1

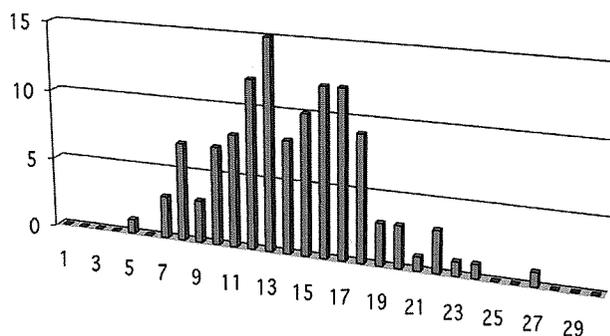


図1 自己免疫性膵炎の診断スコア

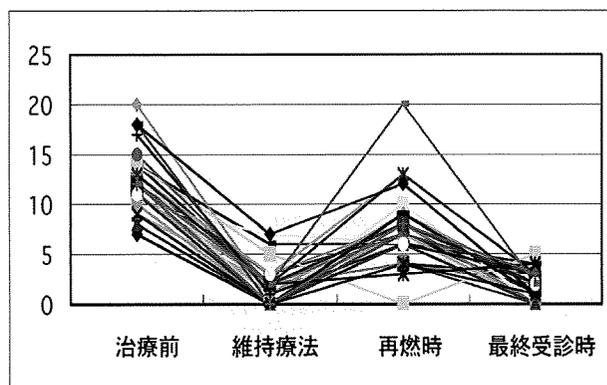


図2-1 非再燃症例でのスコアの推移

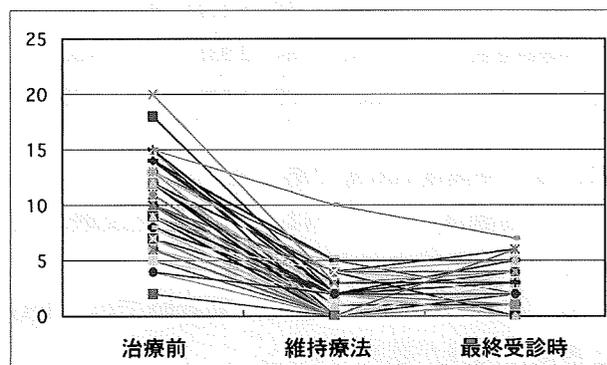


図2-2 再燃症例でのスコアの推移

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。また初診時では、IgGと再燃に関連が認められた。

E. 結論

1) 診断スコアについては、診断感度は