

表 2 再燃患者における初診時検査の単因子解析

	初 診 時	
膵外病変の数	1.090(0.743~1.601)	P=0.6548
白血球	1.000(1.000~1.000)	P=0.8455
好酸球	1.026(0.979~1.075)	P=0.2805
CRP	0.980(0.813~1.182)	P=0.8353
総ビリルビン	0.897(0.786~1.023)	P=0.1046
AST	1.001(0.997~1.005)	P=0.6825
ALT	1.000(0.998~1.002)	P=0.8990
ALP	1.000(0.999~1.000)	P=0.7694
γ-GTP	1.000(0.999~1.001)	P=0.3937
Amylase	1.000(0.998~1.003)	P=0.7166
Lipase	1.000(0.998~1.001)	P=0.8687
γ-globulin	1.121(0.612~2.055)	P=0.7107
IgG	1.001(1.000~1.001)	P=0.0263*
IgG4	1.000(0.999~1.000)	P=0.7676
膵腫大	2.364(0.478~11.698)	P=0.2918
膵管狭細像	—	—
膵管拡張	0.636(0.227~1.787)	P=0.3908
膵石	0.948(0.083~10.790)	P=0.9655
膵萎縮	0.895(0.157~5.114)	P=0.9005
下部総胆管狭窄	1.061(0.384~2.931)	P=0.9092
総胆管拡張	0.657(0.287~1.503)	P=0.3199

91.1%，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。

3) 再燃危険因子として、初診時では、IgGと再燃に関連が認められた。

F. 参考文献

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

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Asada M, Nishio A, Okazaki K, et al. Anal-

ysis 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

国際学会

- 1) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K, et al. Analysis 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 Okazaki K. 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 Pan-

creatic 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

自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)

研究報告者 西森 功 西森医院 院長

共同研究者

菊田和宏, 正宗 淳, 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回全国調査を行った。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3,015施設を抽出した。調査は郵送法により行い、自己免疫性膵炎臨床診断基準2006を添付のうえ、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調査した。2008年11月17日に調査票を発送し、2008年12月7日の期限までに回答のない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。調査の結果、2009年6月30日までに回答のあった施設は全体の36.9%(最終回答率)であり、男性814例、女性255例(男女比:3.19:1)が集計された。このうち新規罹患者例は391例(男性300例、女性91例)、継続療養症例は678例(男性514例、女性164例)であり、各階層の回答率、抽出率から推計した年間受療者数は2,790人(95%信頼区間:2,540-3,040人)、年間罹患者数は1,120人(95%信頼区間:1,000-1,240人)であった。2007年10月1日時点の人口動態統計より、自己免疫性膵炎の有病率は人口10万人あたり2.2人(成人人口10万人あたり2.7人)、罹患者率は人口10万人あたり0.9人/年(成人人口10万人あたり1.1人/年)と推計された。自己免疫性膵炎の推計年間受療者は第1回調査より5年間で1.64倍に増加しており、同時に調査を行った慢性膵炎とAIPを合計した推計年間受療者に占めるAIPの割合は約5%であった。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)は新しい診断概念であり、疫学をはじめ病態や治療法などについて不明な点が多い。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⁾、AIPの疾患概念も広く知られるようになった。今回、AIPの受療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年間における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、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、AIPを除く慢性膵炎の調査も同時に行った(慢性膵炎の実態に関する全国調査の報告を参照)。一次調査票には平成19年(2007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(各々男女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AIP臨床診断基準2006⁴⁾を

表1 自己免疫性膵炎の第2回全国調査(2007年)
第一次調査(層化無作為抽出法)の対象と回答率

階層	*対象診療科	抽出率(%)	調査診療科	回答あり	回答率(%)
特別階層病院	80	100	80	58	72.5
大学病院	294	100	294	184	62.6
500床以上	679	100	679	241	35.5
400-499床	633	80	506	166	32.8
300-399床	1,156	40	462	142	30.7
200-299床	1,689	20	338	100	29.6
100-199床	3,903	10	390	128	32.8
99床以下	5,324	5	266	95	35.7
合計	13,758	—	3,015	1,114	36.9

* 全国の「内科(消化器科)」、「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

表2 自己免疫性膵炎の第2回全国調査(2007年)
第一次調査の調査結果(実数)

階層	回答診療科	新規症例(男/女)	継続症例(男/女)	合計(男/女)
特別階層病院	58	121(89/32)	225(201/ 54)	376(290/ 86)
大学病院	184	107(84/23)	229(186/ 43)	336(270/ 66)
500床以上	241	94(72/22)	97(68/ 29)	191(140/ 51)
400-499床	166	35(29/ 6)	65(36/ 29)	100(65/ 35)
300-399床	142	21(15/ 6)	22(16/ 6)	43(31/ 12)
200-299床	100	6(4/ 2)	8(6/ 2)	14(10/ 4)
100-199床	128	5(5/ 0)	0(0/ 0)	5(5/ 0)
99床以下	95	2(2/ 0)	2(1/ 1)	4(3/ 1)
合計	1,114	391(300/91)	678(514/164)	1,069(814/255)

同封した(調査票は平成20年度報告書資料を参照⁶⁾).

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)

本研究は研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学倫理委員会の承認(承認番号:2008-177)を受け、「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の記載は避けた。

C. 研究結果

2009年6月30日までに回答のあった施設は

表3 自己免疫性膵炎の第2回全国調査(2007年):統計値

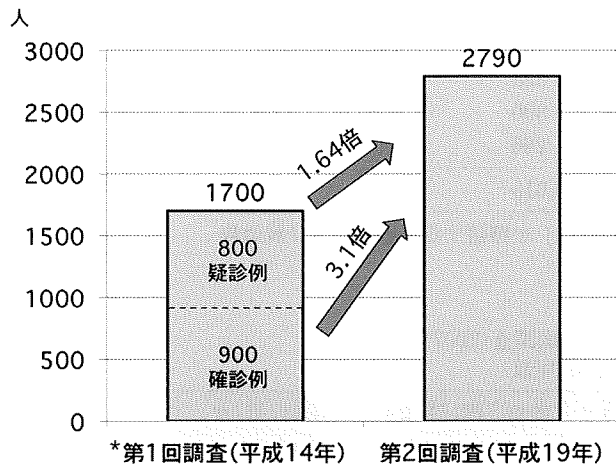
項目	推計受療者数(95%信頼区間)
推計年間受療者数	2,790人(2,540-3,040)
有病患者数*	2.2人/人口10万 (2.7人/成人人口10万)
(年間新規)罹患患者数	1,120人(1,000-1,240)
罹患率*	0.9人/人口10万/年 (1.1人/成人人口10万/年)
男女比**	3.19:1

* 平成19年10月1日の総人口より算出(厚生労働省平成19年人口動態統計より)

** 一次調査結果の男女の患者実数より算出

全体(3,015施設)の36.9%(最終回答率)であり(表1)、男性814例、女性255例(男女比:3.19:1)が集計された(表2)。このうち新規罹患症例は391例(男性300例、女性91例)、継続療養症例は678例(男性514例、女性164例)であり、各階層の回答率、抽出率から推計した年間患者数は2,790人(95%信頼区間:2,540-3,040人)、年間新規罹患患者数は1,120人(95%信頼区間:1,000-1,240人)であった(表3)。第1回

AIP 全国調査における推計受療者数は AIP 臨床診断基準2002による確診例900人(95%信頼区間: 670-1,110人), 疑い例を含め1,700人であり, 5年間に確診例の3.1倍, 疑い例を含めても1.64倍の増加であった(図1). 2007年10月



*第1回調査(平成14年) 第2回調査(平成19年)

*診断基準2002年を満たす症例+疑診例

図1 自己免疫性膵炎の全国調査 推計年間受療患者数の推移

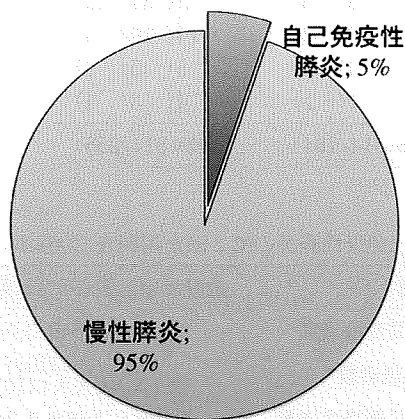


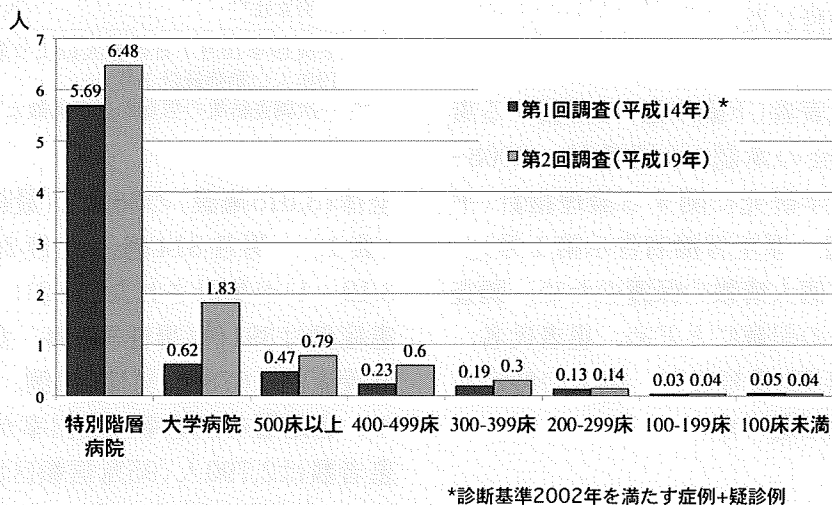
図2 自己免疫性膵炎の慢性膵炎に占める割合

1日時点の人口統計による総人口数(127,771,000人)および成人人口数(104,197,000人)を基に推計した結果, AIPの有病率は人口10万人あたり2.2人(成人人口10万人あたり2.7人), 罹患率は人口10万人あたり0.9人/年(成人人口10万人あたり1.1人/年)となった. 同時に調査を行った慢性膵炎(推計年間受療者数50,010人, 慢性膵炎の実態に関する全国調査の報告を参照)とAIPを合計した推計年間受療者に占めるAIPの割合は約5%であった(図2).

D. 考察

第2回全国調査により, 5年間ににおけるAIPの受療者数の増加が明らかとなった. 両調査とも層化無作為抽出法を用いて行われ, 対象および回答率も同等(第1回調査の回答率は33.4%)であることより, 調査方法の違いが患者数増加の原因となった可能性は低い. ただし, 第1回調査で採用したAIP臨床診断基準2002³⁾は, 第2回調査で採用したAIP臨床診断基準2006⁴⁾に比べ, より厳密な基準であった. 第1回調査における疑い例の多くは限局性の膵病変を示した症例であり, AIP臨床診断基準2006ではAIPと確診される²⁾. 従って, 第1回調査では診断されなかった症例が第2回調査で登録されたことが受療者数の増加の一因と考えられる.

AIP症例増加の最大の要因として, 疾患概



*診断基準2002年を満たす症例+疑診例

図3 自己免疫性膵炎の全国調査 各階層における1病院あたりの推計年間受療患者数の推移

念が一般臨床医にも広まったことが挙げられる。図3に各階層における1病院あたりの推計年間受療者数の推移を示す。第1回調査では研究等の目的のためAIP症例が特に多く集まると考えられる病院特別階層にのみ症例が集中していたが、第2回調査では大学病院や多数の病床を有する大病院でも症例が見られるようになっている。しかし、依然として特別階層病院と大学病院における症例数には大きな較差があり、今後も引き続き疾患概念の啓蒙についての取り組みが必要と考えられる。

AIPの病態を慢性膵炎として捉えることについては議論があるが、今回の調査で同時に行った慢性膵炎(AIPを除く)とAIPを併せた年間受療者に占めるAIPの割合は約5%であり、第1回調査で疑い例を含めたAIP症例の同割合(約4%)とほぼ同等であった。男女比は第1回調査では2.77:1であったが、今回の調査では3.19:1であり、AIPが男性に多い疾患であることがより鮮明となった。また、今回の調査では年間受療者数の推計に加え、罹患患者数も明らかとなった。1年間に新たにAIPを発症する症例は人口10万人あたり約1人であり、AIPが希少疾患であることが改めて示された。

E. 結論

最近の5年間にAIP症例が大きく増加したことが示され、その要因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。AIPは男性に多く、希少疾患であることが再確認された。

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.
6. 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20年度 総括・分担研究報告書 仙台. 東北大学生協同組合 2009: 297-299.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishimori I, Otsuki M: Autoimmune pancreatitis and IgG4-associated sclerosing cholangitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 23: 11-23, 2009.
- 2) 西森 功: 自己免疫性膵炎(岡崎和一, 川茂幸, 神澤輝実, 編), 第2章疫学, 日本と海外における疫学. pp5-8, 診断と治療社, 東京, 2009.

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

自己免疫性膵炎の再発に対するステロイド維持療法の有用性についての 臨床試験：多施設共同ランダム化介入比較試験

研究報告者 西森 功 西森医院 院長

共同研究者

伊藤鉄英（九州大学病院肝膵胆道内科），飯山達雄（高知大学医学部附属病院臨床試験センター）
水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科），神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
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は一定のコンセンサスが得られているが，緩解導入後の維持療法については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を計画した．すなわち，未治療の自己免疫性膵炎症例に対し，経口プレドニゾロンによる初期治療に引き続き26週まで維持療法を行う．その後，治療開始前の割付に従い維持療法の継続群と中止群に分け，治療開始後36ヶ月間の非再燃率を検討する．また，副次評価項目として治療開始後非再燃期間，QOL index，有害事象を検討する．本試験の実施計画書の詳細を大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）ホームページ臨床試験登録システム（UMIN CTR）に登録し（UMIN 試験 ID: UMIN000001818，登録日：2009/03/31），平成21年4月1日より試験を開始した．これまで維持療法継続群に3例，維持療法中止群に5例が登録され，症例登録期間：平成23年3月31日まで，調査期間：平成26年3月31日までの予定で，試験が進行中である．

A. 研究目的

2002年に自己免疫性膵炎（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も，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．

本研究班が提示した「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，その適応，経口ステ

ロイド剤の維持量，維持療法期間などについて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，新しい研究班（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

本研究に係る試験の実施計画は平成20年度

本研究班の研究報告書で発表した¹⁰⁾。実施計画の要点と手順は下記のとおりである。なお、本試験実施計画書を大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)ホームページ臨床試験登録システム(UMIN CTR)に登録した(UMIN試験ID: UMIN000001818, 試験名: 多施設共同ランダム化介入比較試験「自己免疫性膵炎の再発に対するステロイド維持療法の有用性についての臨床研究」(A multicenter randomized controlled trial of steroid maintenance therapy for preventing relapse of autoimmune pancreatitis), 登録日(=情報公開日): 2009/03/31)。

1. 選択基準・除外基準と症例登録

〈選択基準〉

- 1) 「自己免疫性膵炎臨床診断基準2006」で自己免疫性膵炎の基準を満たし、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 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(詳細は別項に記載)。
- 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。

〈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) 重篤な合併症を有する患者(詳細は別項に記載)。
- 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(詳細は別項に記載)。
- 7) 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
- 8) 重症の精神障害を有する患者
- 9) 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

・上記の基準を確認し, 同意書を取得後, 症例登録票に記載し中央事務局に連絡する。

2. プロトコール治療

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により無作為にa群またはb群(下記)に割り付けられる。割り付けの結果は被験者登録連絡票により中央事務局から各施設に連絡する。

1) 緩解導入療法の使用薬剤と投与スケジュール(治療開始～治療開始後26週まで)

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。緩解例において投与量を漸減し, 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。なお, 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, 臨床兆候を示す膵病変および膵外病変の消失あるいは軽快を示すこととする。

2) 緩解導入後の経口プレドニゾロン投与スケジュール(治療開始後26週～試験終了まで)

緩解導入後, 治療開始前(登録時)の割付(a群, b群のいずれか)に従い, 各群(下記)の治療スケジュールに従う。

a. 維持療法継続群

治療開始後26週後も経口プレドニゾロン5~7.5 mg/日を維持療法として治療開始後36ヶ月まで継続する。

b. 維持療法中止群

治療開始後26週の時点で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。

3. 評価項目

1) 主要評価項目: 治療開始後36ヶ月間の非再燃率。なお, ここで言う「再燃」とは(i)膵病変の再燃, または(ii)膵外病変の合併を来たすこととする。

i. 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。

ii. 腓外病変の合併；

硬化性胆管炎を含む腓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。

2) 副次評価項目：治療開始後非再燃期間、QOL index, 有害事象

・治療開始後26週, 1年, 2年, 3年(試験終了時), あるいは試験中止時に, 安全性と有効性の評価のための報告書に記載し中央事務局に報告する。

4. プロトコル治療中止の基準

1) 再燃が確認された場合, もしくは臨床的に再燃と判断された場合

2) 経口プレドニゾロン最終投与日から28日を超えても投与ができなかった場合(28日間をこえる治療の中断)

3) 重篤な後遺症を残すおそれのある有害事象が発現した場合

4) 転居, 転医, 多忙などにより継続的な診察が困難となった場合

5) 患者から中止の申し出があった場合

6) その他, 担当医が中止を必要と認めた場合

・上記の基準を満たす場合, 中止理由を安全性と有効性の評価のための報告書に記録し, すみやかに中央事務局に報告する。

(倫理面への配慮)

本研究は研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認(承認番号:2008-540), および研究分担者(西森功)の所属する高知大学医学部倫理委員会の承認(承認番号:20-84)を受けた。また, 下記のように被験者の人権保護に配慮した。

1) 研究代表医師及び研究分担医師は, 被験者の選定に当たって, 人権保護の観点並びに選択基準及び除外基準に基づき, 被験者の健康状態, 症状, 年齢, 性別, 同意能力, 研究代表医師等との依存関係, 他の試験への参加の有無を考慮のうえ, 試験の参加を求めることの適否を慎重に検討する。

2) 研究代表医師及び研究分担医師が有害事象およびその他の試験関連データを報告する場合には, 各被験者に割り付けられた被験者識別

コードを用い, 被験者の機密保護に配慮する。

3) 個人情報管理者および個人情報管理の補助者は, 原資料の直接閲覧に当たり, 被験者の秘密を保全する。また, 試験の結果が公表される場合にも同様に被験者の身元の秘密を保全する。

C. 研究結果

平成21年4月1日より試験が開始され, これまで8例が試験に登録された(維持療法継続群3例, 維持療法中止群5例)。症例登録は平成23年3月31日まで, 調査は平成26年3月31日までの予定で, 試験は進行中である。

D. 考察

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の後に投与が中止されることが多い⁶⁾。一方, 欧米では維持療法のないステロイド治療プロトコルを採用することが多い¹¹⁾。ステロイドの維持療法はAIPの再燃を抑制すると考えられるが, 維持療法を含め, AIPに対するステロイド治療についてRCTはない。

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? 本研究では同治療の有用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。

本試験実施計画書は平成21年4月1日にUMINホームページ臨床試験登録システムに登録され, 試験が開始された。試験開始後8ヶ月間の登録症例は8例と少ないが, 各施設の倫理委員会の承認に時間を要していることが原因と考えられる。徐々に登録症例数が増加し

ており、今後登録症例の蓄積を待って、適時の中間解析を行う予定である。

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)を計画した。本試験実施計画書は平成21年4月1日にUMINホームページ臨床試験登録システムに登録され、試験が開始された。

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. 西森 功, 水野伸匡, 飯山達雄, 伊藤鉄英, 岡崎和一, 大原弘隆, 神澤輝実, 木原康之, 川茂幸, 桐山勢生, 白鳥敬子, 山雄健次, 吉田仁, 杉山政則, 下瀬川 徹. 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試験). 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成20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. 仙台. 東北大学生生活協同組合. 2009; 212-220.
11. 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
1) Nishimori I, Otsuki M: Autoimmune pancreatitis and IgG4-associated sclerosing

cholangitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 23: 11-23, 2009.

- 2) 西森 功：自己免疫性膵炎(岡崎和一，川茂幸，神澤輝実，編)，第2章疫学，日本と海外における疫学. pp5-8，診断と治療社，東京，2009.
- 3) 西森 功，大西三朗，大槻 眞：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，管理・治療・予後. pp151-158，最新医学社，大阪，2008.
- 4) 西森 功，大槻 眞：膵疾患へのアプローチ(下瀬川徹，編)，3章 自己免疫性膵炎，D. 治療と予後，pp185-192，中外医学社，東京，2008.

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

いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査

研究報告者 西森 功 西森医院 院長

共同研究者

能登原憲司（財団法人倉敷中央病院病理検査科），神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科），耕崎拓大（高知大学医学部消化器内科）
川 茂幸（信州大学健康安全センター），須田耕一（東京西徳洲会病院病理科）
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）
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(autoimmune pancreatitis; AIP)は病理組織学的にリンパ球・形質細胞の著明な浸潤を伴った線維化を特徴とするが、欧米では膵管上皮内への好中球浸潤を特徴とする特発性慢性膵炎症例も AIP に含める報告がある。本研究では我が国における好中球病変を呈する AIP の実態を解明するため、難治性膵疾患に関する調査研究班の参加施設を対象に、好中球病変を呈する AIP 症例の病理組織および臨床像について調査した。すなわち、平成21年7月、本研究班への参加46施設に対し、病理組織標本の利用可能な AIP あるいは腫瘤形成性膵炎症例で、以下の要件のいずれかを満たす症例について一次調査を行った：1) 組織学的に好中球病変を呈する症例、2) 発症年齢が50歳以下の症例、3) 潰瘍性大腸炎、クローン病、血中抗 SS-A/SS-B 抗体陽性のシェーグレン症候群、あるいは血中抗ミトコンドリア/M2 抗体陽性の原発性胆汁性肝硬変を合併した症例。一次調査の結果、31施設より回答が得られ、調査の該当要件を満たす16症例が8施設より集計された。膵組織採取方法別の内訳は手術症例が7例、生検症例が9例であった。これら16症例および対照疾患である通常の AIP 21症例について、平成21年11月、臨床調査票と病理組織スライド切片送付用のフォルダーを送付した。今後、収集される組織スライドについて検討を行い、調査票に記載された臨床情報の解析により、我が国における好中球病変を呈する AIP の実態を解明する。

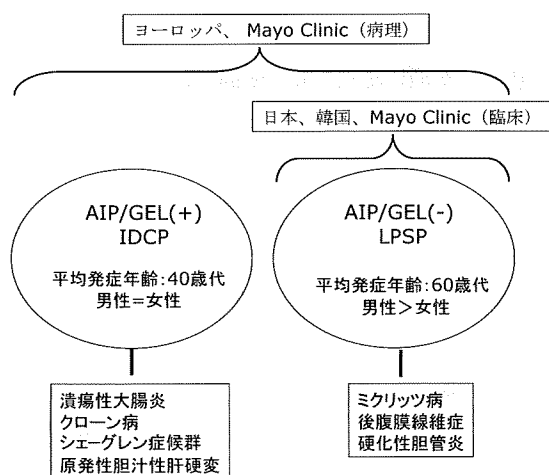
A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)の病理組織像はlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(LPSP)と呼ばれ¹⁾、リンパ球・形質細胞の著明な浸潤を伴った線維化を特徴とする^{1,2)}。このような炎症は膵内、膵周囲脂肪織にびまん性に認められ、様々な程度に膵実質の破壊を伴う^{1,2)}。従って、十分な膵組織材料であれば、組織像のみから AIP の診断が可能である。

一方、欧米では膵管上皮内への好中球浸潤を特徴とする特発性慢性膵炎が報告されており、idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)³⁾あるいは AIP with granulocyte epithelial lesion (GEL)⁴⁾の名称で呼ばれている(好中球病変)。欧米ではこれら好中球病変を呈

する症例も AIP に含めるという立場をとる病理医が多い⁵⁾。また、欧米では LPSP, IDCP をそれぞれ type 1, type 2 AIP とした新しい分類も提唱されている⁶⁾。しかし、好中球病変を呈する AIP の臨床像は通常の AIP に比べ、(1) より若年に発症すること、(2) 男女差がないこと、(3) 炎症性腸疾患や抗 SS-A/SS-B 抗体陽性のシェーグレン症候群の合併が多いことなど、臨床病態の違いが報告されている^{3,4)}(図1)。Mayo Clinic(臨床グループ)から提唱された診断基準では病理学的に LPSP を示す症例が AIP であり、好中球病変を呈する症例は除外すると明確に規定されている⁷⁾。また、日本や韓国も同様の立場をとっている(図1)⁸⁾。

以上のように、現時点では LPSP の病理所見をもって AIP と呼ぶことについてはコンセン



AIP, autoimmune pancreatitis; GEL, granulocytic epithelial lesion; IDCP, idiopathic duct-centric chronic pancreatitis; LSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis.

図1 自己免疫性膵炎における臨床病理学的疾患概念の違い

サスが得られているが、好中球病変を呈するAIPの意義についてはさらに検討が必要である。本研究では難治性膵疾患に関する調査研究班の参加施設を対象に、好中球病変を呈するAIP症例の病理組織および臨床像についての調査を行い、我が国における同症の実態を解明する。

B. 研究方法

1. 対象

研究班の参加施設において、病理組織標本(手術検体あるいは診断可能な生検材料)の利用可能なAIP(確診ないし疑診症例)あるいは腫瘍形成性膵炎症例のうち、以下の条件を満たす症例を対象とする(多施設共同観察研究)。

必須要件

・病理組織標本(手術検体あるいは診断可能な生検材料)の利用可能な自己免疫性膵炎(確診ないし疑診症例)あるいは腫瘍形成性膵炎

上記の要件を満たす症例のうち、下記のいずれかの項目に該当する症例

- (1) 組織学的に好中球病変(idiopathic duct-centric chronic pancreatitis(IDCP)あるいはgranulocyte epithelial lesion (GEL))を呈する症例
- (2) 発症年齢が50歳以下の症例
- (3) 以下の疾患を合併した症例
 - i. 潰瘍性大腸炎(確診例)
 - ii. クロウン病(確診例)

iii. 血中抗SS-A(Ro)抗体あるいは抗SS-B(La)抗体陽性のシェーグレン症候群

iv. 血中抗ミトコンドリア抗体あるいは抗M2抗体陽性の原発性胆汁性肝硬変

なお、好中球病変を伴うAIP症例の臨床像解析に際し、対照となる「病理組織学的にLSPのみを呈するAIP」症例について、研究班の参加指定施設(11施設を選出)より病理組織スライド切片と臨床調査票を収集し、比較対照とする。なお、対照疾患の収集目標数は50症例を予定した。

2. 調査実施方法

(1) 一次調査

封書により、上記の条件に該当する症例数、手術症例と生検症例の内訳を調査し、FAXにて回答を要請する(添付資料1-4)。

(2) 二次調査

一次調査により該当症例の報告があった施設に臨床調査票と病理組織スライド切片送付用のフォルダーを送付する(添付資料5, 6)。臨床調査票は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が調査票に臨床情報を記入し、臨床情報解析施設(高知大学医学部消化器内科学教室)に返送する。病理組織スライド切片は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が臨床情報解析施設へ送付後、同施設より組織検体解析施設(倉敷中央病院病理検査科)へ一括して送付する。なお、各施設の病理検査室の責任者には、別途、依頼状により病理組織標本の貸与をお願いする(添付資料7)。

(3) 解析

i. 組織学的検討

組織検体解析施設で組織学的検討を行い、好中球病変の有無などの病理所見により症例を群別する。代表的なスライドについては組織検体解析施設でバーチャルスライド(デジタル化組織標本)を作成し厳重に保管する。病理組織スライド切片は組織学的評価が終了後、速やかに元の施設に返送する。すべての研究終了後、バーチャルスライドを破棄する。

ii. 臨床的検討

病理組織学的な群別に従い、臨床情報解析施設において収集された臨床情報を解析する。臨床調査票は臨床情報解析施設において研究終了時まで厳重に保管し、すべての研究終了後、臨床調査票を破棄する。

(4) 追加調査

二次調査後に追加調査の必要が生じた場合、照会は匿名化された形で行なう。なお、対応表は各施設で厳重に管理する。

(5) 結果の報告と公表

解析結果は本研究班の総合研究報告書で公開し、必要に応じ学会あるいは学術雑誌に発表する。この際、被験者が特定可能なすべての臨床情報を排除する。

(6) 研究期間

倫理委員会承認後～平成23年3月31日

3. 倫理面への配慮

本研究は研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認(承認番号:2009-318)、および研究分担者(西森功)の所属する高知大学医学部倫理委員会の承認(承認番号:21-60)を受けた。

研究の対象とする個人の個人情報保護のため、各施設の担当医は連結可能匿名化処理を行なったうえで、調査票に記入し、対応表は各施設の個人情報管理者が厳重に管理する。調査票には個人を特定できる情報は記載せず、プライバシーを保護する。

本研究は既存試料のみを用いる観察研究であるため、研究対象者の同意書の取得は必須ではないが、本研究の実施及び資料の提供について下記(1)～(3)の情報を含め、研究実施計画書を本研究班の総合研究報告書ならびに東北大学「臨床研究に関する情報公開」のホームページ(<http://www.med.tohoku.ac.jp/public/ekigaku.html>)で公開し、患者が研究対象者となることを拒否できるようにした。

(1) 本研究は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の多施設共同研究であり、研究代表者(下瀬川 徹)が実施責任者として統括すること。

(2) 患者が特定されないように匿名化を行った

後、臨床情報(施設名、診療科名、生まれた年、性別、診断、生活歴、既往歴、家族歴、症状、検査結果、治療状況、転帰)が臨床情報解析施設(高知大学医学部消化器内科学教室)に、病理組織スライド切片が組織検体解析施設(倉敷中央病院病理検査科)に収集され、一定期間厳重に保管されること。

(3) 患者は研究対象者となることを拒否できること。

C. 研究結果

1. 一次調査結果

平成21年7月、本研究班への参加46施設に一次調査票を送付し、同年8月20日までにFAXで回答を依頼した。期限までに回答のなかった施設に対し、同9月に再度の依頼を行った。その結果、31施設より回答が得られ、調査の該当要件を満たす16症例が8施設より集計された。施設あたりの報告症例数は5症例、4症例、2症例が各1施設、1症例が5施設であった。膵組織採取方法別の内訳は手術症例が7例、生検症例が9例であった。一方、対照症例(病理組織学的にLPSPのみを呈するAIP症例)は5施設より合計39症例が集計された。

2. 二次調査

平成21年11月、一次調査により集計された該当症例(8施設16症例)および対照症例(4施設からの21症例を選出)について、臨床調査票と病理組織スライド切片送付用のフォルダーを送付した。平成21年12月31日を回答期限とし、現在各施設からの回答を待っている。

D. 考察

我が国のAIPは病理学的にLPSPに相当することが明らかになっている^{2,8)}。一方、欧米ではLPSPに加えてIDCPあるいはAIP with GEL(好中球病変)をAIPに含める場合があるため、本邦とは異なる臨床病理像が報告されている可能性がある^{3,4,8)}。今後AIPの診断基準や治療法について国際的コンセンサスを形成していく際、疾患概念の基本となる病理組織像について共通認識を有することが不可避である。

これまで我が国において好中球病変の病理組織像が明らかとなったAIP症例は極めて少ない。従って、同疾患について我が国の実態を明らかにするためには、多くの施設から症例を収集し、ある程度まとまった数の症例で病理像、臨床像を検討する必要がある、本研究班で多施設共同観察研究を計画した。

このような状況を踏まえ、本調査ではAIPの確診例に加え疑い例も対象とした。また、好中球病変を示す症例は画像診断で腫瘤を形成することがあるため、腫瘤形成性慢性膵炎も対象に加えた。さらに、好中球病変を伴うAIP症例の臨床的特徴として、通常のAIPに比べより若年に発症すること、炎症性腸疾患や抗SS-A/SS-B抗体陽性のシェーグレン症候群を合併することが報告されているため^{3,4)}、発症年齢が50歳以下の症例や、炎症性腸疾患、特異自己抗体陽性のシェーグレン症候群や原発性胆汁性肝硬変を合併した症例も対象とした。調査の性格上、診断には病理組織所見が必須であるため、これらの症例の中で病理組織標本が利用可能であることを必須要件とした。

以上のように対象要件を広く設定して一次調査を行ったが、登録症例は僅か16例であった。現在、二次調査中であり、収集される組織検体の解析結果を待たなければならないが、これら16例のうち好中球病変を呈する症例はさらに少ないと予想される。今後、組織学的解析により好中球病変の確認される症例の臨床像を解析し、我が国における好中球病変を伴うAIPの病態を解明する予定である。

E. 結論

好中球病変を伴うAIP症例について多施設共同観察研究を行い、一次調査の結果、8施設より16症例が集計された。今後、組織スライド切片の病理学的検討と臨床調査票による臨床像の解析を行い、我が国における好中球病変を伴うAIPの病態を明らかにする。

F. 参考文献

1. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, Con-

lon K. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 129-137.

2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, Egawa N, Nakajima H. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683-687.
3. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119-1127.
4. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552-563.
5. Klöppel G, Sipos B, Zamboni G, Kojima M, Morohoshi T. Autoimmune pancreatitis: histo- and immunopathological features. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18: 28-31.
6. Sugumar A, Klöppel G, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2308-2310.
7. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-1016.
8. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the

Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pan-
creatitis. J Gastroenterol 2008; 43: 403-408.

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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性膵疾患に関する調査研究班
(研究代表者 下瀬川徹)

多施設共同観察研究
いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査
一次調査のお願い

平成 21 年 7 月 吉日

日頃より、研究班の調査研究には多大なご協力を頂き、厚く御礼申し上げます。
さて、本研究班では欧米の病理学者を中心に提唱されている「いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎」について、我が国における実態を明らかにするため、研究班の参加施設を対象に多施設共同観察研究を行うことになりました。お手数ですが、貴施設において病理組織標本（手術検体あるいは診断可能な生検材料）の利用可能な自己免疫性膵炎（確診ないし疑診症例）あるいは腫瘍形成性膵炎症例のうち、調査票に記載した項目に該当する症例数をお知らせ下さい（8 月 20 日までに FAX でお送り下さい。また、本研究について、各施設の病理検査室責任者に宛てた依頼状も作成致しましたので、必要に際しご利用下さい）。

該当症例はあまり多くないと予想されます。単施設でまとまった数の標記症例を集めることは困難であり、研究班の多施設共同研究により、初めて同症の病態解明が期待されます。お忙しいところ恐れ入りますが、ご協力頂けますようお願い申し上げます。

なお、該当症例につきましては、臨床調査票の記載と病理組織スライド切片の貸与をお願いする予定です。後日、一次調査でご報告頂いた数の調査票と病理組織スライド切片送付用のフォルダー（手術検体用、生検検体用）をお送り致しますので、併せて宜しくお願い申し上げます。

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
班長：下瀬川 徹
(東北大学大学院 消化器病態学分野)

本調査の問い合わせ先：西森 功
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
高知大学医学部消化器内科
Tel & Fax : 088-880-2338
e-mail : nisao@kochi-ms.ac.jp

送り先：FAX 番号 088-880-2338

高知大学医学部消化器内科 西森 功 行

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性膵疾患に関する調査研究班

多施設共同観察研究
いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査
一次調査票

*貴施設において下記の要件を満たす膵炎症例（手術例、生検例）の数を お知らせ下さい（回答締め切り：平成 21 年 8 月 20 日）。

病理組織標本（手術検体あるいは診断可能な生検材料）の利用可能な
自己免疫性膵炎（確診ないし疑診症例）あるいは腫瘤形成性膵炎の中で、

下記のいずれかの項目に該当する症例（重複可）

- (1) 組織学的に好中球病変（idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) あるいは granulocyte epithelial lesion (GEL)）を呈する症例
- (2) 発症年齢が 50 歳以下の症例
- (3) 以下の疾患を合併した症例
 1. 潰瘍性大腸炎（確診例）
 2. クローン病（確診例）
 3. 血中抗 SS-A 抗体あるいは抗 SS-B 抗体陽性のシェーグレン症候群
 4. 血中抗ミトコンドリア抗体あるいは抗 M2 抗体陽性の原発性胆汁性胆硬変

該当症例数： _____ 症例

（手術症例 _____ 例、生検症例 _____ 例）

お名前： _____

施設名： _____

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性膵疾患に関する調査研究班
(研究代表者 下瀬川徹)

多施設共同観察研究
いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査
一次調査のお願い
(対照疾患調査指定施設用)

平成 21 年 7 月吉日

日頃より、研究班の調査研究には多大なご協力を頂き、厚く御礼申し上げます。

さて、本研究班では欧米の病理学者を中心に提唱されている「いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎」について、我が国における実態を明らかにするため、研究班の参加施設を対象に多施設共同観察研究を行うことになりました。お手数ですが、貴施設において病理組織標本（手術検体あるいは診断可能な生検材料）の利用可能な自己免疫性膵炎（確診ないし疑診症例）あるいは腫瘍形成性膵炎症例のうち、調査票に記載した項目に該当する症例数をお知らせ下さい（8月20日までにFAXでお送り下さい。また、本研究について、各施設の病理検査室責任者に宛てた依頼状も作成致しましたので、必要に際しご利用下さい）。

該当症例はあまり多くないと予想されます。単施設でまとまった数の標記症例を集めることは困難であり、研究班の多施設共同研究により、初めて同症の病態解明が期待されます。お忙しいところ恐れ入りますが、ご協力頂けますようお願い申し上げます。

なお、貴施設におかれましては、「いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎」の臨床像の解析に際し対照疾患として用いるため、自己免疫性膵炎の典型例で病理組織学的に LPSP を確認できた症例の調査にもあわせてご協力をお願い致します（合計 11 施設にお願いしています）。該当症例につきましては、臨床調査票の記載と病理組織スライド切片の貸与をお願いする予定です。後日、一次調査でご報告頂いた数の調査票と病理組織スライド切片送付用のフォルダー（手術検体用、生検検体用）をお送り致しますので、宜しくようお願い申し上げます。

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
班長：下瀬川 徹
(東北大学大学院 消化器病態学分野)

本調査の問い合わせ先：西森 功
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
高知大学医学部消化器内科
Tel & Fax : 088-880-2338
e-mail : nisao@kochi-ms.ac.jp

送り先：FAX 番号 088-880-2338

高知大学医学部消化器内科 西森 功 行

難治性膵疾患に関する調査研究班

多施設共同観察研究

いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査

一次調査票（対照疾患調査指定施設用）

*貴施設において下記の要件を満たす膵炎症例（手術例、生検例）の数を お知らせ下さい（回答締め切り：平成 21 年 8 月 20 日）。

①いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎

病理組織標本（手術検体あるいは診断可能な生検材料）の利用可能な

自己免疫性膵炎（確診ないし疑診症例）あるいは腫瘤形成性膵炎の中で、

下記のいずれかの項目に該当する症例（重複可）

- (1) 組織学的に好中球病変 (idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) あるいは granulocyte epithelial lesion (GEL)) を呈する症例
- (2) 発症年齢が 50 歳以下の症例
- (3) 以下の疾患を合併した症例
 1. 潰瘍性大腸炎（確診例）
 2. クローン病（確診例）
 3. 血中抗 SS-A 抗体あるいは抗 SS-B 抗体陽性のシェーグレン症候群
 4. 血中抗ミトコンドリア抗体あるいは抗 M2 抗体陽性の原発性胆汁性胆硬変

②典型的な自己免疫性膵炎症例（対照症例）

病理組織標本（手術検体あるいは診断可能な生検材料）の利用可能な自己免疫性膵炎の典型症例（診断基準の確診例）

①該当症例数： _____ 症例（手術 _____ 例、生検 _____ 例）

②該当症例数： _____ 症例（手術 _____ 例、生検 _____ 例）

お名前： _____

施設名： _____