

9. 治療効果判定：効果判定とエンドポイントの定義

治療終了時効果判定基準

* IgG4値の測定は初回診断時には重要だが、保険適応が未だなく、治療反応に必ずしも相関しないため、必須項目としての治療後の評価は行わない。ただし施設判断で可能な施設は計測し、記載が望ましい。

9.1 効果判定

腫瘍縮小効果判定は Cheson らの「NHL の効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」に準じた判定規準に従って行う。

9.1.1 効果判定の方法

- (1) 本試験では効果判定の基準とするベースライン評価は、原則として登録前の評価・検査項目を用いる。
- (2) 9.2.5に規定する re-staging により、治療開始の6ヶ月後および1年後、に総合効果 (Overall Response) を判定する。「プロトコール治療中の死亡」以外の理由によるプロトコール治療中止例では、可能な限りその時点で re-staging を行う。Re-staging 以外の時期の臨床的増悪によるプロトコール治療中止例では re-staging は不要とするが、原則として頸・胸・腹・骨盤部 CT を行って画像上の PD の有無を確認する。
- (3) 治療継続可否の判断は、自他覚症状、検査値異常、理学的所見、画像診断等から総合的に行う。
- (4) Re-staging に際しては、腫瘍形成例では標的病変を測定し、肺・肝・腎・脾などの病変で明らかな腫瘍として捉えられない病変に関しても画像所見として正常化したか否かを判定し、疾患関連症状と疾患関連検査値異常、新病変出現の有無につき評価し、総合効果を CR、CRu、PR、SD、PD、RD のいずれかに判定する。
- (5) 標的病変についてはそれぞれの CT 画像上または理学所見上の最大径（長径）とこれに直角に交わる最大横径（短径）を測定し、その二方向積および二方向積和をカルテと CRF に記録する。
- (6) 総合効果が CR、CRu、PR のいずれかの場合、維持量の治療で経過観察し、

- 9.3.2. に従い治療終了後追跡期間中は re-staging を行う。
- (7) 完全奏効割合と奏効割合の算出に用いる総合効果は以下のとおりとする。
プロトコル治療完了例では治療開始後1年目の re-staging による総合効果を用いる。増悪または死亡以外のプロトコル治療中止例では中止後初めての re-staging による総合効果を用い、中止後の re-staging が行えなかった場合、総合効果は NE とする。増悪または死亡によるプロトコル治療中止例の総合効果は PD (CR, CRu 後であれば RD) とする。

9.1.2 腫瘍の定義

- ・ベースラインの CT 断面像にて、最大径（以下、長径）が 1.5cm を超える (>1.5cm) 病変を「腫瘍」とする。

9.1.3 測定可能病変の定義

以下の 1), 2), 3) すべてを満たす病変を測定可能病変とする。

- 1) 腫大リンパ節、もしくは画像診断上病変と診断される結節性腫瘍である
- 2) CT 断面像にて直交する 2 方向で明確に測定可能である
- 3) CT 断面像にて 長径が 1.5cm を超える

・上記のいずれかひとつでも満たさないすべての病変を測定不能病変とする。
・腫瘍径の測定には CT フィルムを用い、3 次元構築画像による冠状断や矢状断画像における頭尾側方向の径は用いない（測定に MRI は用いない）。

・生検または手術により消失した病変も病期診断のうえでは病変存在部位とするが、測定可能病変とはしない。

9.1.4 治療前（ベースライン）評価

1) 画像評価

1cm 以下のスライスの頸・胸・腹・骨盤部 CT（頸部については 5 mm 以下のスライスが望ましい）にて評価を行う。原則として造影 CT とする。腎機能障害あるいは造影でなくても病変部の評価可能と判断される症例では単純 CT でも可。
Re-staging の際には治療前と同じ方法を用いる。

2) 標的病変 (Target lesions) の選択

- ・測定可能病変のうち、リンパ節性病変かリンパ節外結節性病変かを問わず、

以下の選択規準に従って最大 6 個までの病変を選択して標的病変とする。測定可能病変が 6 個以下の場合は、すべての測定可能病変を選択する。

- (1) CT 断面像上、長径の大きい順に選択する。
- (2) 同一リンパ節領域内や同一臓器内に複数の測定可能病変がある場合、最大のもの以外の病変については他の領域の病変を優先して選択する（身体各所にあるように選択する）。
- (3) 縦隔や後腹膜領域に測定可能病変がある場合は必ず選択する。
 - ・ 選択した標的病変すべてについて、それぞれ長径と短径 (cm) を測定し、両者の積 (二方向積 cm^2) を求める。すべての標的病変の二方向積の和 (cm^2) を「二方向積和 (後述)」とする。

3) 非標的病変 (Non-target lesions) の評価

測定可能でない病変、および標的病変に選ばれなかった測定可能病変を「非標的病変」とする。

4) 膵腫大・肝腫大・脾腫・腎腫大の有無の評価

IgG4+MOLPS の病変によると判断される膵腫大、肝腫大、脾腫、腎腫大の有無 (あり/なし) を判定する。CT 画像上の肝腫大、脾腫、腎腫大の有無と、触知可能/触知不能の別を区別して記録する。IgG4+MOLPS の病変によるか否かは、 ^{18}F FDG-PET (もしくは ^{67}Ga -scan) による集積の有無を補助診断として併用する事が望ましい。

5) IgG4+MOLPS 関連症状の評価

喘息発作、鼻炎様症状、関節痛、眼乾燥、口腔乾燥を「IgG4+MOLPS 関連症状」とし、それらの有無を評価し、記録する。

6) IgG4+MOLPS 関連検査値異常の評価

施設基準値上限を超える血清中 TP, IgG, IgE, sIL2R, β 2MG, CRP, IL-6, KL-6, Cr, T-bil, AST, ALT, ALP, Amylase, Lipase 高値、尿中 β 2MG, NAG 高値、低補体血症 (C3, C4, CH50 のいずれかまたは全ての低下) を「IgG4+MOLPS 関連検査値異常」とし、それらの有無を評価し、記録する。

9.1.5 病変ごとの効果判定

1) 標的病変の二方向積和 (Sum of the Products of the Greatest Diameters; SPD) の縮小率と増大率

標的病変の SPD の縮小率および増大率は以下の式により算出する。

$$\text{SPD の縮小率} = \frac{\text{治療前の SPD} - \text{評価時の SPD}}{\text{治療前の SPD}} \times 100\%$$

$$\text{SPD の増大率} = \frac{\text{評価時の SPD} - \text{最小の SPD}}{\text{最小の SPD}} \times 100\%$$

2) 非標的病変の判定

すべての非標的病変の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

- ・ 「消失」：画像上、非標的病変がすべて消失、またはベースライン評価時から節外性非標的病変が存在しない。内視鏡下に認められた病変が消失し、生検にてリンパ腫細胞の浸潤が認められない。
- ・ 「非増大」：ひとつ以上の非標的病変があり、かつ明らかに増大した非標的病変がない。「明らかな増大」は長径で 50%以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。内視鏡下に認められた病変が、肉眼上明らかに悪化していない。生検にて IgG4 陽性形質細胞浸潤の有無は問わない。
- ・ 「増大」：明らかに増大した非標的病変がある。「明らかな増大」は長径で 50%以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。内視鏡下に認められた病変が、肉眼上明らかに悪化している。
- ・ 「評価不能」：評価ができない節外性非標的病変がある。

3) 脾腫大・肝腫大・脾腫・腎腫大の判定

肝、脾、腎の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

- ・ 「消失」：脾腫大、肝腫大、脾腫、腎腫大がいずれも消失（画像上縮小し、かつ触知しない）、またはベースライン評価時から脾腫大、肝腫大、脾腫、腎腫大がない。

- ・ 「非増悪」：脾腫大、肝腫大、脾腫、腎腫大のいずれかが残存しているが明らかな増悪がない。
- ・ 「増悪」：脾腫大、肝腫大、脾腫、腎腫大のいずれかがそれ以前の評価に比して明らかに増悪。
- ・ 「評価不能」：脾腫大、肝腫大、脾腫、腎腫大いずれかの評価ができない。

4) 腫瘍関連症状と腫瘍関連検査値異常の判定

喘息発作、鼻炎様症状、関節痛、眼乾燥、口腔乾燥、血清中 TP, IgG, IgE, sIL2R, β 2MG, CRP, IL-6, KL-6, Cr, T-bil, AST, ALT, ALP, Amylase, Lipase, C3, C4, CH50、尿中 β 2MG, NAG の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

- ・ 「正常」：喘息発作、鼻炎様症状、関節痛、眼乾燥、口腔乾燥のいずれもなく、血清中 TP, IgG, IgE, sIL2R, β 2MG, CRP, IL-6, KL-6, Cr, T-bil, AST, ALT, ALP, Amylase, Lipase, C3, C4, CH50、尿中 β 2MG, NAG のいずれも施設基準値以内。
- ・ 「非増悪」：喘息発作、鼻炎様症状、関節痛、眼乾燥、口腔乾燥のいずれもなく、血清中 TP, IgG, IgE, sIL2R, β 2MG, CRP, IL-6, KL-6, Cr, T-bil, AST, ALT, ALP, Amylase, Lipase, C3, C4, CH50、尿中 β 2MG, NAG 等の検査値異常のいずれかが見られるが、それ以前の評価に比して明らかな増悪や増加がない。
- ・ 「増悪」：喘息発作、鼻炎様症状、関節痛、眼乾燥、口腔乾燥のいずれもなく、血清中 TP, IgG, IgE, sIL2R, β 2MG, CRP, IL-6, KL-6, Cr, T-bil, AST, ALT, ALP, Amylase, Lipase, C3, C4, CH50、尿中 β 2MG, NAG 等の検査値異常のいずれかがそれ以前の評価に比して明らかに増悪。
- ・ 「評価不能」：喘息発作、鼻炎様症状、関節痛、眼乾燥、口腔乾燥のいずれもなく、血清中 TP, IgG, IgE, sIL2R, β 2MG, CRP, IL-6, KL-6, Cr, T-bil, AST, ALT, ALP, Amylase, Lipase, C3, C4, CH50、尿中 β 2MG, NAG 等の検査値異常いずれかの評価ができない。

5) 新病変出現の判定

ベースライン評価時に存在しなかった病変が出現した場合、「新病変出現」とする。

9.1.6 総合効果 (Overall Response) の判定規準

総合効果 (Overall Response) は、re-staging 毎に、

- (1) 標的病変の SPD (二方向積和) の判定
- (2) 非標的病変の判定
- (3) 膈腫大、肝腫大、脾腫、腎腫大の判定
- (4) IgG4+MOLPS 関連症状と IgG4+MOLPS 関連検査値異常の判定
- (5) 新病変出現の判定

の組合せから下表に従って判定する。

SPD	非標的病変	膈腫大、肝腫大、脾腫、腎腫大	IgG4+MOLPS 関連検査値異常	新病変出現	総合効果
減少	減少	減少	減少	減少	完全寛解
減少	減少	減少	減少	増加	寛解
減少	減少	減少	増加	減少	寛解
減少	減少	減少	増加	増加	寛解
減少	減少	増加	減少	減少	寛解
減少	減少	増加	減少	増加	寛解
減少	減少	増加	増加	減少	寛解
減少	減少	増加	増加	増加	寛解
減少	増加	減少	減少	減少	寛解
減少	増加	減少	減少	増加	寛解
減少	増加	減少	増加	減少	寛解
減少	増加	減少	増加	増加	寛解
減少	増加	増加	減少	減少	寛解
減少	増加	増加	減少	増加	寛解
減少	増加	増加	増加	減少	寛解
減少	増加	増加	増加	増加	寛解
増加	減少	減少	減少	減少	寛解
増加	減少	減少	減少	増加	寛解
増加	減少	減少	増加	減少	寛解
増加	減少	減少	増加	増加	寛解
増加	増加	減少	減少	減少	寛解
増加	増加	減少	減少	増加	寛解
増加	増加	減少	増加	減少	寛解
増加	増加	減少	増加	増加	寛解
増加	増加	増加	減少	減少	寛解
増加	増加	増加	減少	増加	寛解
増加	増加	増加	増加	減少	寛解
増加	増加	増加	増加	増加	寛解
増加	減少	増加	減少	減少	寛解
増加	減少	増加	減少	増加	寛解
増加	減少	増加	増加	減少	寛解
増加	減少	増加	増加	増加	寛解
増加	増加	減少	減少	減少	寛解
増加	増加	減少	減少	増加	寛解
増加	増加	減少	増加	減少	寛解
増加	増加	減少	増加	増加	寛解
増加	増加	増加	減少	減少	寛解
増加	増加	増加	減少	増加	寛解
増加	増加	増加	増加	減少	寛解
増加	増加	増加	増加	増加	寛解

効果判定規準(overall response)

総合効果	標的病変の SPD	非標的病変	脾腫大 肝腫大 脾腫 腎腫大	IgG4+MOLPS 関連 症状と 関連 検査値異常	新病変
CR	75%以上縮小	消失	消失	正常	なし
CRu	75%以上縮小	消失	消失	正常	なし
PR	75%以上縮小	消失	消失	正常	なし
	50%以上縮小	消失 or 非増大	消失 or 非増悪	正常	なし
SD	50%未満の縮小 かつ 50%未満の増大	消失 or 非増大	消失 or 非増悪	正常 or 非増悪	なし
PD	50%以上増大	増大	増悪	増悪	あり

- ・ いずれかでも PD 区分に該当すれば総合効果は PD とする。
- ・ いったん総合効果が CR または CRu と判定されたのちに PD と判定された場合は RD と呼ぶ。
- ・ ただし、(1) ~ (5) の評価項目のいずれかでも評価不能であれば総合効果は「評価不能 not evaluable (NE)」とする。

上表を総合効果毎に表現すると以下のようなになる。

完全奏効 (Complete Response; CR) : 以下のすべてを満たす。

- 1) 標的病変の SPD がベースラインに比して 75%以上減少 (縮小)
- 2) 非標的病変がすべて正常
- 3) 脾腫大、肝腫大、脾腫、腎腫大がない (いずれも消失)
- 4) 腫瘍関連症状 (喘息発作、鼻炎様症状、関節痛、眼乾燥、口腔乾燥) がない (すべて消失)、かつ腫瘍関連検査値異常 (血清中 TP, IgG, IgE, sIL2R, β 2MG, CRP, IL-6, KL-6, Cr, T-bil, AST, ALT, ALP, Amylase, Lipase, C3, C4, CH50、尿中 β 2MG, NAG 等) がない (いずれも正常)
- 5) 新病変出現がない。

不確定完全奏効 (Complete Response/unconfirmed; CRu)

原則的に CR 同様以下の全てを満たすが、病変の線維化・硬化性変化で完全に消失が見られないもの。この場合は、¹⁸F-DG-PET, ⁶⁷Ga-scanなどで残存病変に活動性がない事を確認する。

- 1) 標的病変の SPD がベースラインに比して 75%以上減少 (縮小)
- 2) 非標的病変がすべて正常
- 3) 脾腫大、肝腫大、脾腫、腎腫大がない (いずれも正常)
- 4) 腫瘍関連症状 (喘息発作、鼻炎様症状、関節痛、眼乾燥、口腔乾燥) がない (すべて消失)、かつ腫瘍関連検査値異常 (血清中 TP, IgG, IgE, sIL2R, β 2MG, CRP, IL-6, KL-6, Cr, T-bil, AST, ALT, ALP, Amylase, Lipase, C3, C4, CH50、尿中 β 2MG, NAG 等) がない (いずれも正常)
- 5) 新病変出現がない。

部分奏効 (Partial Response; PR)

以下のすべてを満たす。

- 1) 標的病変の SPD がベースラインに比して 50%以上減少 (縮小)。
- 2) 非標的病変がすべて正常または非増大 (増大がない)
- 3) 脾腫大、肝腫大、脾腫、腎腫大のいずれもが消失もしくは非増悪 (増悪がない)
- 4) 腫瘍関連症状 (喘息発作、鼻炎様症状、関節痛、眼乾燥、口腔乾燥) がすべて消失、かつ腫瘍関連検査値異常 (血清中 TP, IgG, IgE, sIL2R, β 2MG, CRP, IL-6, KL-6, Cr, T-bil, AST, ALT, ALP, Amylase, Lipase, C3, C4, CH50、尿中 β 2MG, NAG 等) がすべて正常化、または非増悪 (増悪がない)
- 5) 新病変の出現がない

安定 (Stable Disease; SD)

PR 未満の効果があるが、PD ではない。

進行 (Progressive Disease; PD) /再発 (Relapsed Disease; RD)

CR、CRu のいずれかと判定されていない症例で以下のいずれかを満たす場合は進行 (PD)、CR もしくは CRu の判定が得られた後に以下のいずれかを満たす場合は

再発 (RD) とする。

- 1) 標的病変の SPD が最小の SPD から 50%以上増大。
- 2) 非標的病変が明らかに増大 (目安は長径の 50%以上の増大) または再出現
- 3) 脾腫大、肝腫大、脾腫、腎腫大の明らかな増悪または再出現
- 4) 腫瘍関連の自他覚症状 (喘息発作、鼻炎様症状、関節痛、眼乾燥、口腔乾燥) または腫瘍関連の臨床検査値異常 (血清中 TP, IgG, IgE, sIL2R, β 2MG, CRP, IL-6, KL-6, Cr, T-bil, AST, ALT, ALP, Amylase, Lipase, C3, C4, CH50、尿中 β 2MG, NAG 等) の明らかな増悪または再出現
- 5) 新病変の出現。

10. 治療終了報告

治療開始後 1 年経過した時点で、「治療経過報告書」に記入し、登録事務センターに FAX または郵送する。

治療開始後 1 ヶ月および 1 年後に治療効果判定を行う。

11. 追跡調査

登録後 1 年の時点で、「IgG4+MOLPS 追跡調査用紙」が事務局より送付されるので、なるべくすみやかに記入の上登録事務センターに FAX または郵送する。その後は年一回、研究期間終了まで事務局より「IgG4+MOLPS 追跡調査用紙」が送付され、これにて追跡調査を行う。

12. 予定症例数と研究期間

5 年間の登録期間を予定する。計 46 症例以上の症例集積を目標とする。

* 症例数の設定根拠

IgG4+MOLPS は診断を誤らなければ、プレドニン 0.6mg/kg の初期投与量で 100% 近い有効性が認め得る事が経験されているが、他の鑑別疾患が紛れてくるなどの不確定要素も考慮される。従って、プレドニン 0.6mg/kg の初期投与量の有効性を Primary endpoint とし、期待奏効率を 95%、閾値奏効率 80%、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ で、42 例必要。評価不能症例を見込み、10% 上乗せして 46 例を目標症例とする。プレドニン 0.6mg/kg の初期投与量で治療が奏効しない失敗例が、3 例まで許容 (39/42 or 43/46 で試験成功) となる。

13. 研究組織・事務局

13. 1 参加施設

IgG4 研究会、日本シェーグレン症候群研究会、悪性リンパ腫研究会などで公表し、多数例の登録が見込める施設に参加を呼びかける。
インターネット上 HP で公開し、参加希望施設があれば参加可能とする。
ただし症例登録には、各施設の倫理委員会またはそれに準じる組織によって、本プロトコールが審査・承認を受けている必要がある。

13. 2 研究代表者

金沢医科大学 血液免疫制御学（血液・リウマチ膠原病科）

梅原久範

13. 3 参加施設研究事務局および登録事務センター

〒920-0293

石川県河北郡内灘町大学 1-1

金沢医科大学 血液免疫制御学（血液・リウマチ膠原病科）

FAX 076-286-9290 TEL 076-286-3511, ext 3532 / 3538

プロトコール作成小委員会

金沢医科大学 正木康史

金沢大学 川野充弘

札幌医大 高橋裕樹、山本元久

富山大学 松井祥子

長岡赤十字病院 佐伯敬子

倉敷成人病センター 西山 進

病理中央診断チーム：

金沢大学 全 陽

金沢医科大学 黒瀬 望

岡山大学 吉野 正

獨協医科大学 小島 勝

名古屋大学 中村栄男

統計解析

名古屋大学 鈴木律朗

金沢医科大学 森河裕子

診療番号登録管理者

金沢医科大学 澤木俊興

顧問

久藤総合病院 菅井 進

13. 4 プロトコール作成責任者/事務局責任者

〒920-0293

石川県河北郡内灘町大学1-1

金沢医科大学 血液免疫制御学（血液・リウマチ膠原病科）

正木康史

FAX 076-286-9290 TEL 076-286-3511, ext 3532 / 3538

e-mail: yasum@kanazawa-med.ac.jp

13. 5 参加施設および参加予定施設

札幌医科大学

北海道大学

信州大学

長岡赤十字病院

新潟大学

富山大学

金沢大学

金沢医科大学

虎ノ門病院

神戸大学

癌研有明病院

倉敷成人病センター

天理よろず相談所病院

名古屋医療センター

九州大学

JA 広島総合病院

長崎大学

筑波大学

札幌鉄道病院

横浜南共済病院

上記以外の施設でも、各施設の IRB 承認後に参加可能とする。

14. 研究成果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

学会・論文発表の著者・発表者は、症例登録数、プロトコール作成、研究事務局、共同研究者など本研究への参加と貢献度を勘案して研究班班長、研究代表者、および研究事務局が協議して決定する。

15. 参考文献

1. Hamano H, *et al.* High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*; 344: 732-8(2001)
2. Kamisawa T, *et al.* Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut*;52:683-7 (2003)
3. Kamisawa T *et al.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*;38:982- 4(2003)
4. Klöppel G, *et al.* Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas*; 27:14-19(2003)
5. Pearson RK, *et al.* Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas*;27:1-13(2003)
6. Notohara K, *et al.* Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol*; 27:1119-27(2003)
7. Yamamoto M, *et al.* Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 33:432- 3(2004)
8. Zen Y, *et al.* IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol*;28:1193-203(2004)
9. Zamboni G, *et al.* Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch*;445:552-63(2004)
10. Ohara H, *et al.* Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* ;31:232-7(2005)
11. Kamisawa T, *et al.* Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation of elevation of serum IgG4. *Pancreas*;31:28-31(2005)
12. Kamisawa T, *et al.* Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*; 39: 904- 7(2005)
13. Zen Y, *et al.* Inflammatory pseudotumor of the breast in a patients with a high serum IgG4 level. *Am J Surg Pathol*; 29: 275- 8(2005)
14. Zen Y, *et al.* A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis).

- Human Pathol; 37: 239- 43(2006)
15. Saeki T, *et al.* Lymphoplasmacytic infiltration of multiple organs with immunoreactivity for IgG4-related systemic disease. Intern Med; 45;163- 7(2006)
 16. Watson SJ, *et al.* Nephropathy in IgG4-related systemic disease. Am J Surg Pathol;30:1472-7(2006)
 17. Hamano H, *et al.* Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol;41:1197-205(2006)
 18. Kim KP, *et al.* Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revised. World J Gastroenterol;12:2487-2496(2006)
 19. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. J Gastroenterol;41:613-25(2006)
 20. Chari ST, *et al.* Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol;4:1010-6(2006)
 21. Kamisawa T, *et al.* IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. Pancreatology; 6: 132- 7(2006)
 22. Shimoyama K, *et al.* A case of Mikulicz's disease complicated with interstitial nephritis successfully treated by high-dose corticosteroid. Mod Rheumatol;16:176-82(2006)
 23. Yamamoto M, *et al.* A case of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic disease) complicated by autoimmune hypophysitis. Scand J Rheumatol; 35:410-11(2006)
 24. Yamamoto M, *et al.* A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. Mod Rheumatol; 16:335-40(2006)
 25. Nishimori I, *et al.* Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. J Gastroenterol; 42: 6-8(2007)
 26. Saeki T, *et al.* Renal lesions in IgG4-related systemic disease. Intern Med;46:1365-71(2007)
 27. Saeki T, *et al.* Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. Clin Exp Nephrol;11:168-73(2007)
 28. Cheuk W, *et al.* Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related sclerosing disease? Am J Surg Pathol;31:643-5(2007)
 29. Zen Y, *et al.* Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. Hepatology;45:1538-46(2007)

30. Masaki Y, *et al.* Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis.* in press (2008)
31. Otsuki M, *et al.* Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol*; 43:403-8(2008)
32. Kitagawa S, *et al.* Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol*;29:783-91(2005)
33. Kasashima S, *et al.* Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4-related periaortitis. *Am J Surg Pathol*;32:197-204(2008)
34. Matsumoto Y, *et al.* A case of multiple immunoglobulin G4-related periarteritis: a tumorous lesion of the coronary artery and abdominal aortic aneurysm. *Hum Pathol*;39:975-80(2008)
35. Cheuk W, *et al.* Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol*;32:671-681(2008)
36. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol*;14:3948-55(2008)
37. Sato Y, *et al.* IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma. *Int J Hematol*;88:428-33 (2008)
38. Cheuk W, *et al.* Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol*;32:1159-67 (2008)
39. Sato Y, *et al.* Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int*;58:465-70 (2008)
40. Oh HC, *et al.* Early bile duct cancer in a background of sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis. *Intern Med*;47:2025-8 (2008)
41. Yamada K, *et al.* Clonal relationship between infiltrating immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cells in lacrimal glands and circulating IgG4-positive lymphocytes in Mikulicz's disease. *Clin Exp Immunol*;152:432-9(2008)

患者様への説明文書

IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) のステロイド治療指針を決定するための第 II 相多施設共同前方視的治療研究

この説明文は、もしもあなたが同意いただければ、参加していただきたい臨床研究について説明したものです。

あなたの病気について

あなたの病気は、これまでの検査の結果、「IgG4 関連疾患」と呼ばれる病気です。IgG4 関連疾患は、IgG4 という抗体の一種の蛋白質を多く作る、形質細胞という細胞が増加する病気です。IgG4 関連疾患はステロイド剤治療によって症状の改善が望める病気ですが、今のところ、どのくらいの量のステロイド剤をどのくらいの期間に渡って継続し、どのようなペースで減量し、どのくらいまで減らす事ができるか（止める事ができるか）、などは個人差もありまだ十分に分かりません。

本試験の目的

IgG4 関連疾患の最適な治療を決めていくために、一人一人の患者様に御参加いただいて、治療前とその経過の症状や検査所見を確認させていただき予定です。

また、現在のところは、IgG4 関連疾患の診断は、血液検査で IgG4 が高値である事と、身体のだこかの臓器で IgG4 を産生する形質細胞が増えている事を確認して決めています。将来的に更に診断に適した検査や、治療経過をみる上で重要な検査所見等を調べていきたいと考えています。そこで、治療前・治療経過中（1ヶ月後と半年後）に血液の保存をさせていただき、タンパク質や遺伝子の動きを調べさせていただきたいと考えています。必要な検査が終了次第、採取した検体は破棄いたします。

本試験に参加する事の利益、不利益、費用負担

本試験で行われる治療法は、IgG4 関連疾患に対して最も一般的な治療として行われている副腎皮質ステロイド療法を行うものです。一方、あなたのような IgG4 関連疾患に対するその他の治療法ははまだ決まっていません。従って、あ

あなたが今回の治療研究に参加を断られた場合にも、ステロイド治療を行うか、または無治療で経過観察のみ行うなどの選択肢から、あなたの御希望などを考慮して行っていく事になります。

本試験の治療法を行った場合は、一般的な副腎皮質ステロイド療法の副作用が起こりえますが、この治療による副作用をできるだけ最小限に抑えるような支持療法を十分に行います。

経過観察のみ行った場合でも、自然に病気が消えていく事もありますが、一方で更に病気が悪化していく可能性も考えられます。

尚、副作用に対する補償は本研究としては行いません。

また本試験に同意いただいた場合でも、検査（採血、CT等）および治療は、全て保険診療もしくは研究費で行われますので、医療費の負担が増える事はありません。

本試験に同意しない場合でも不利益が無い事

本試験への参加はあくまであなたの自由意思に基づくものです。この臨床研究に参加しない場合にも不利益を受けることはありません。

同意の撤回の自由

本試験参加に同意した後に、あなたはいつでも試験への同意を撤回できます。その場合にも、あなたが医療を受ける上での不利益を受けることは一切ありません。

プライバシーの保護

あなたの名前、住所、電話番号、生年月日等の個人情報は登録されません。病院名、氏名のイニシャル、性別、年齢があなたの識別に繋がる個人情報として登録されますが、これらのデータ事務局において厳重に管理されます。その他人権に関わる全ての事項について十分な配慮がなされます。

本臨床研究に関わる被験者のすべての記録、被験者の秘密が保全されることを条件に関係者が閲覧する可能性があること

この臨床研究に参加された場合には、臨床経過についての一部のデータは研究事務局に報告されます。また、あなたの診療記録が関係者に閲覧され正しく

データが報告されているかどうかを調査される可能性があります。この試験で得られた結果は医学雑誌や学会に発表されることもあります。この場合も、あなたの氏名や個人情報外部に漏れることはありません。これにより、得られた情報から生み出される知見の知的所有権はすべて本研究の研究者に属します。

この研究の責任者など

担当医： _____ 病院 _____ 科

担当医師氏名 _____

施設の研究責任者医師氏名 _____

研究代表者

金沢医科大学 血液免疫制御学（血液・リウマチ膠原病科）

梅原久範

研究計画作成責任者

金沢医科大学 血液免疫制御学（血液・リウマチ膠原病科）

正木康史

同意書（診療録保存用）

平成____年____月____日

____病院

____病院長殿

研究名：IgG4⁺MOLPS（IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群）のステロイド治療指針を決定するための第 II 相多施設共同前方視的治療研究

説明内容：

- あなたの病気について
- 本試験の目的
- 治療法について
- 本試験に参加する事の利益、不利益、費用負担
- 本試験に参加しない場合でも不利益が無い事
- 同意の撤回の自由
- プライバシーの保護
- 研究成果の発表
- この研究の代表者など
- その他：

上記の臨床試験について、担当の医師から説明を受け、理解し、納得しましたので、その実施に同意します。

本人署名：_____（本人・自署）

または代諾者署名：_____（患者様との関係_____）（代諾者・自署）

署名年月日：平成____年____月____日

同意取得医師署名：_____（自署）
_____病院_____科

署名年月日：平成____年____月____日

以上

本同意書は、二部作成し一部は患者様へ手渡し一部はカルテに保存すること。

同意書（患者様用）

平成____年____月____日

____病院

病院長殿

研究名：IgG4⁺MOLPS（IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群）のステロイド治療指針を決定するための第 II 相多施設共同前方視的治療研究

説明内容：

- あなたの病気について
- 本試験の目的
- 治療法について
- 本試験に参加する事の利益、不利益、費用負担
- 本試験に参加しない場合でも不利益が無い事
- 同意の撤回の自由
- プライバシーの保護
- 研究成果の発表
- この研究の代表者など
- その他：

上記の臨床試験について、担当の医師から説明を受け、理解し、納得しましたので、その実施に同意します。

本人署名：_____（本人・自署）

または代諾者署名：_____（患者様との関係_____）（代諾者・自署）

署名年月日：平成____年____月____日

同意取得医師署名：_____（自署）

_____病院_____科

署名年月日：平成____年____月____日

以上

本同意書は、二部作成し一部は患者様へ手渡し一部はカルテに保存すること。