

困難なものではない。写真を用いた解説書を作製すれば、1型AIPの病理診断を普及させるために有用であると考えられる。

E. 結論

花筵状線維化は1型AIPに特異性の高い所見で、CD163の免疫染色が診断の上で有用である。写真を用いた解説書を作製すれば、一般病理医にも花筵状線維化の認識は可能と考えられる。

F. 参考文献

1. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-395.
2. 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.
3. Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchard F, Lankisch P, Stolte M, Lüttges J, Kremer B, Klöppel G. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 263-268.
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. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriya S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-631.
6. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K,

Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 849-66.

7. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
8. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359: 1403-1404.
9. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007; 20: 23-28.
10. Sugumar A, Klöppel G, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2308-2310.
11. Chari ST, Kloepfel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010; 39: 549-554.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology* 2010; 139(1): 22-25.
- 2) Chari ST, Kloepfel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T; Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus docu-

ment. *Pancreas*. 2010; 39(5): 549-54.

- 3) Notohara K, Arimoto M, Wani Y, Fujisawa M. Autoimmune pancreatitis: pancreatic manifestation of IgG4-related disease. *Pathol Case Rev*. 2010; 15(6): 219-24.
- 4) Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int*. 2010; 60(4): 247-58.
- 5) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎：病理. 臨床消化器内科. 2010; 25: 1225-1231.

2. 学会発表

- 1) Notohara K. Symposium: International consensus on autoimmune pancreatitis. histology-can LPSP be differentiated from IDCP? Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010. 福岡. 2010年7月.
- 2) Notohara K, Zhang L, Miyabe K, Nakamoto S, Nakazawa T. Distinction of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis from other mass-forming inflammatory diseases by CD163 and α -smooth muscle actin immunohistochemistry. 100th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. San Antonio, TX, U.S.A. 2011年2-3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（九州大学病院肝臓・膵臓・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部），神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
下瀬川徹，正宗 淳，菊田和宏（東北大学大学院消化器病態学）
辻 一郎，栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学）

【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，治療開始前の無作為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19例，維持療法中止群に12例が登録されたが，再燃および有害事象の報告例はない．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8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年度に本研究班から発表された「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, 又は拳児を希望する患者

- 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. 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。

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(添付資料1)に記載し中央事務局に報告する。

4. プロトコール治療中止の基準

- 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)

本研究は主任研究者(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), および分担研究者(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11施設より31例(目標登録症例数に対する到達率22%)が試験に登録された(維持療法継続群19例, 維持療法中止群12例)。なお, 除外基準の肝機能障害に抵触した1例は登録しなかった。これまで再燃症例の報告はなく, また有害事象の報告もない。症例の登録は平成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, 現在も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ー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質の高いエビデンスはない。

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。

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。これまで試験開始後20ヶ月間の登録症例数は31例で、目標登録症例数に対する到達率は22%であるが、各施設の倫理委員会での承認が終了し、徐々に登録症例数が増加している。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。これまで11施設より31例(目標登録症例数に対する到達率22%)が登録されたが(維持療法継続群19例、維持療法中止群12例)、再燃および有害事象の報告例はない。現在も試験は進行中である。

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) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M: Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 38: 849-866, 2009.
- 2) 西森 功: 自己免疫性膵炎。治療。日本内科学会雑誌 99: 91-96, 2010.
- 3) 西森 功, 耕崎拓大, 吉本香理, 大槻眞: 自己免疫性膵炎の治療中治療後の再燃率と再燃様式。肝胆膵 60: 29-35, 2010.
- 4) 西森 功, 大西三朗: 自己免疫性膵炎のマネジメントのポイントは? ステロイド治療。 *Medicina* 46: 461-461, 2009.
- 5) 西森 功, 耕崎拓大: 自己免疫性膵炎。治療。臨床消化器内科 25: 1277-1284, 2010.
- 6) 西森 功, 耕崎拓大: 自己免疫性膵炎—病態と治療。臨床と研究 87: 1394-1397, 2010.

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

日付	治療開始前 20 年 月 日 腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	治療開始26週後 20 年 月 日 腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	治療開始1年後 20 年 月 日 腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	治療開始2年後 20 年 月 日 腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	治療開始3年後(終了時)あるいは試験中止時 20 年 月 日 腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)
腫瘍エコー所見 (所見について具体的に 記載して下さい)	腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)
面 位 検 査	腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	腫瘍大：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)
EGP (MRP) 所見 (所見について具体的に 記載して下さい)	腫瘍浸潤：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	腫瘍浸潤：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	腫瘍浸潤：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	腫瘍浸潤：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)	腫瘍浸潤：有・無 (経快・不変・増悪) 胆管拡張：有・無 (経快・不変・増悪)
自己免疫性膵炎に該当する 石付・治療以外の併用療法 (具体的に記載して下さい)	(開始前3ヶ月)	(26週→終了時の併用療法)	(26週→終了時の併用療法)	(治療開始→28週の併用療法)	(治療開始→28週の併用療法)
自己免疫性膵炎の合併症に 対応する治療 (胆管狭窄・ポリープなど、 具体的に記載して下さい)	(開始前3ヶ月)	(治療開始→26週の併用療法)	(26週→終了時の併用療法)	(治療開始→26週の併用療法)	(治療開始→26週の併用療法)
重要な有菌感染および 重要な副作用 (1, 1, 1を参照。具体的に 記載して、速やかに中央事務 局に報告して下さい)					
その他の特記事項 (試験中止理由など)					(試験中止理由) 終了・その他

因果関係分類

有菌感染と本治療法との因果関係は以下の5段階に分類する。

- (1) 関連無し
- (2) おそらく関連無し
- (3) 関連があるかもしれない
- (4) おそらく関連あり
- (5) 明らかに関連あり

ご協力有り難うございました。

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試験」
厚生労働省難治性疾患重点臨床研究事業
難治性膵炎専門学術研究班

主任研究者：東北大学医学部大学院消化器病態学 下瀬川 徹
研究分担者：西経医院 西経 功

E006の Performance Status (PS) の日本語訳

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。歩行前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎
2) 各個研究プロジェクト

自己免疫性膵炎患者の膵外分泌機能と膵導管細胞における CFTR 局在に対するステロイドの効果

研究報告者 水野伸匡 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部 医長

共同研究者

山雄健次，原 和生，肱岡 範（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）

谷田部恭（愛知県がんセンター中央病院遺伝子病理診断部）

洪 繁，後藤秀実（名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学）

山本明子，石黒 洋（名古屋大学大学院健康栄養医学）

【研究要旨】

本研究では、自己免疫性膵炎患者(AIP)におけるステロイド治療 (CS)の膵外分泌機能に及ぼす効果とその分子機構を明らかにすることを目的とした。AIP 患者においセクレチン試験を用い、CS 前と3ヵ月後、12ヵ月後に膵外分泌機能を、EUS-FNA あるいは trucut 生検にて採取した膵組織と比較検討した。CS にて炎症の軽快に伴い、IgG4 陽性細胞数は減少した。CS にて HCO_3^- 分泌と酵素分泌の改善を認めた。治療前の膵組織では、導管細胞の HCO_3^- 輸送に関わる cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)は細胞質に誤局在していたが、治療3ヵ月後には管腔膜に存在し局在は正常化していた。CSはAIP 患者の膵組織における炎症を改善させ、CFTR の局在を正常化することにより、膵酵素と HCO_3^- の分泌を回復させることが明らかとなった。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (AIP)に対するステロイド治療(CS)は確立されている¹⁾が、CS によるAIP 患者の膵外分泌機能に対する効果は不明である。本研究ではCS の膵外分泌機能に及ぼす効果とその分子機構を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

AIP 診断基準2006を満たすか、あるいは膵組織で lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis を認めAIP と診断し、セクレチン試験ST を行った17例を対象とした。膵外分泌機能はST を用い、CS 前と3ヵ月後、12ヵ月後に評価した。膵組織はEUS-FNA あるいは trucut 生検にて採取し、組織中のタンパクの発現と局在は免疫組織化学染色で、膵組織の炎症はIgG4 染色にて評価した。

(倫理面への配慮)

患者の資料を使用する場合は、愛知県がんセンター中央病院の検査・治療同意書で研究のた

めに資料などを使用することに既に同意されている患者に限り使用した。

C. 研究結果

膵外分泌機能 (n=17)は、ST で液量 (V) (正常 ≥ 183 ml/h), 最高重炭酸塩濃度 (MBC) (≥ 80 mEq/l), アミラーゼ量 (AO) ($\geq 99,000$ U/h)の三因子全ての低下を認めた。治療3ヵ月後 (n=6)ではV(123.5, 122.1)の増加は認めなかったが、MBC(前: 53.3, 後: 72.5)とAO (6,138, 17,143)の改善を認めた。12ヵ月後 (n=3)ではAO (28,962)はさらに改善したが、MBC とVは変化がなかった(図1)。治療前の膵組織では、導管細胞の HCO_3^- 輸送に関わる cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)は細胞質に誤局在していたが、治療3ヵ月後には管腔膜に存在し局在は正常化していた(図2)。CSにて3ヵ月後には腺房の再生と線維化の改善がみられ、IgG4 陽性形質細胞数は減少していた。

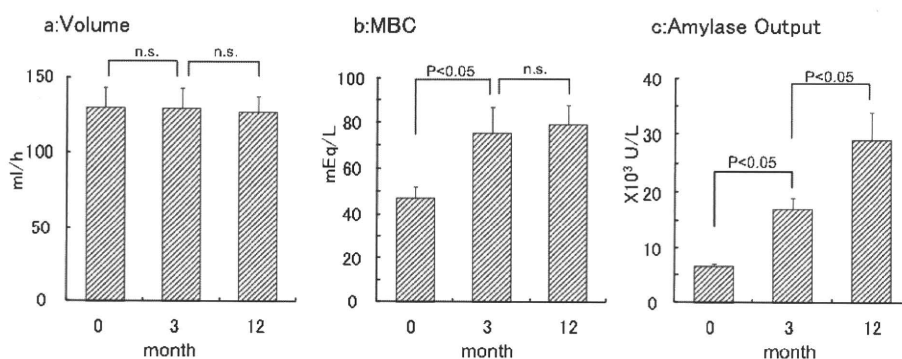


図1 セクレチン試験. A: 流量. B: 最高重碳酸塩濃度 (maximal bicarbonate concentration). C: アミラーゼ量.

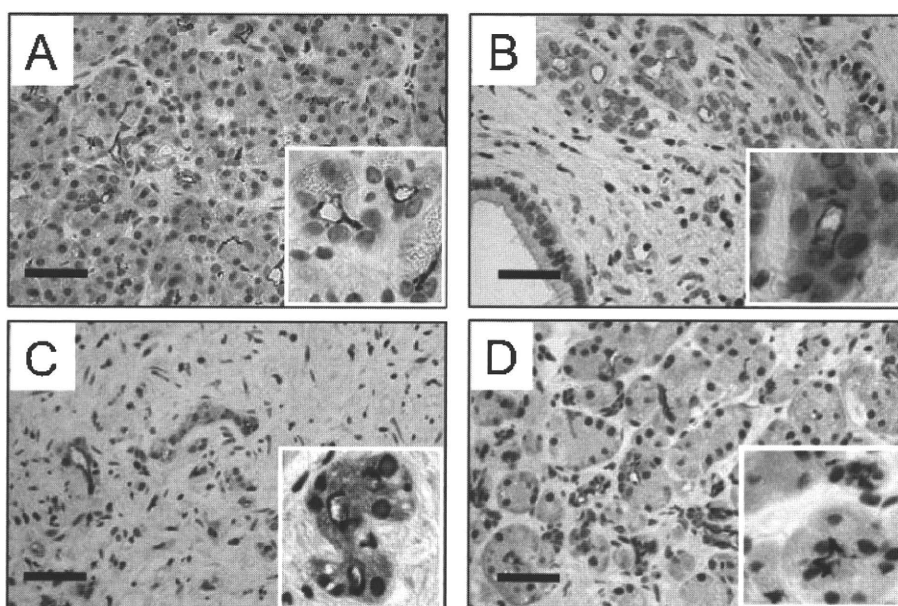


図2 CTTR免疫染色. A: 正常膵. CFTRは小葉内から小葉間膵管上皮の管腔側膜に発現している. B: AIPの切除膵. CFTRは細胞質に誤局在している. C: ステロイド治療前のAIP(生検組織). CFTRは細胞質に誤局在している. D: ステロイド治療後のAIP(生検組織). CFTRの局在は正常化した.

D. 考察

本研究は、AIPにおける膵外分泌機能異常が膵組織の炎症や線維化の他、膵管上皮のCFTRの局在異常であり、ステロイド治療によって炎症の改善と線維化の改善とともにCFTRの局在が正常し、膵酵素分泌と HCO_3^- 分泌が改善することを明らかにした。通常の慢性膵炎が進行性で非可逆性であるのに対して、AIPではステロイド治療によって組織および機能が改善する疾患であることが示された。現在AIPは、病理学的にはLPSP²⁾を特徴とし血清IgG4が上昇するtype 1 AIPと、病理学的には膵管上皮を破壊する白血球病変 (granulocyte epithelial lesion: GEL)³⁾を特徴とし、男女差がなく比較的若年に発症し、炎症性

腸疾患の合併の多いtype 2 AIPの2つの亜型に分類することが提唱されている⁴⁾。本研究ではtype 1 AIPの膵外分泌機能に対するステロイドの効果を検討しており、今後はtype 2 AIPに対する詳細な検討も必要となる。

E. 結論

AIP患者ではステロイド治療によって膵組織の再生と外分泌機能が改善する。

F. 参考文献

1. Shimosegawa T, Kanno A. Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. J Gastroenterol 2009.
2. 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: 1119-27.

3. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Kloppel 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: 552-63.
4. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010; 39: 549-54.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, Azuma S, Naruse S, Yamao K, Muallem S, Goto H. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1988-96.

2. 学会発表

- 1) 水野伸匡, 洪 繁, 山雄健次. 自己免疫性膵炎患者におけるステロイド治療による膵外分泌機能の長期予後. パネルディスカッション5「自己免疫性膵炎の治療と予後」. JDDW 2010, 横浜, 2010年10月.
- 2) 洪 繁, 水野伸匡, 後藤秀実. ステロイド治療による自己免疫性膵炎の機能回復における膵幹/前駆細胞の関与. パネルディスカッション15「膵炎の基礎と臨床」. JDDW 2010, 横浜, 2010年10月.
- 3) CORTICOSTEROIDS CORRECT ABERRANT CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR LOCALIZATION IN THE DUCT AND REGENERATE ACINAR

CELLS IN AUTOIMMUNE PANCREATITIS. S. Ko, N. Mizuno, Y. Yatabe, T. Yoshikawa, H. Ishiguro, A. Yamamoto, S. Azuma, S. Naruse, K. Yamao, S. Muallem, H. Goto. THE 42nd MEETING OF THE EUROPEAN PANCREATIC CLUB. Stockholm, Sweden, Jun, 2010.

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

IgG4 関連自己免疫性膵炎における IL-10 と ICOS 陽性制御性 T 細胞に関する検討

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, 楠田武生, 小藪雅紀 (関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科)

【研究要旨】

当院にて膵癌と鑑別困難で手術された腫瘤形成性膵炎症例に対して LPSP と IDCP を免疫学的に検討し、その差異について検討した。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は血清 IgG, IgG4 の上昇や自己抗体の出現などの免疫学的異常を伴い、病理学的に IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする新しい臨床的疾患概念である。しかしながら、IgG4 の役割は不明である。近年、制御性 T 細胞 (Treg) は、様々な自己免疫疾患への関与が示唆されている。我々は自己免疫性膵炎患者の末梢血における制御性 T 細胞について比較検討した結果、CD4⁺CD25⁺CD45RA⁺ (Naïve Treg) が減少し、CD4⁺CD25^{high} 細胞 (Treg) の増加していることを見いだした。IgG4 産生には制御性 T 細胞の産生する IL-10 が関与していること、また、ICOS 陽性制御性 T 細胞が高率に IL-10 を産生するとの報告がなされている。本研究では自己免疫性膵炎患者の制御性 T 細胞を膵組織や末梢血において解析し、IgG4 産生のメカニズムについて検討した。

B. 研究方法

- 1) 自己免疫性膵炎患者 (AIP) 44 例 (女性 14 名, 男性 30 名; 平均年齢 65 歳) を対象とした。また、アルコール性慢性膵炎患者 20 例 (女性 0 名, 男性 20 名; 平均年齢 59 歳), 特発性慢性膵炎患者 17 例 (女性 10 名, 男性 7 名; 平均年齢 55 歳), 健常人 27 例 (女性 10 名, 男性 17 名; 平均年齢 61 歳) を対照とした。
- 2) 自己免疫性膵炎の診断はアジア診断基準を用いた。慢性膵炎の診断には日本膵臓学会の

臨床診断基準を用いた。慢性膵炎の原因として 10 年以上 1 日 80 g 以上のアルコール飲酒歴があり、アルコールが慢性膵炎の原因と考えられるものを慢性アルコール性膵炎とした。また、アルコール飲酒歴がなく、胆石や自己免疫機序によらない慢性膵炎を特発性慢性膵炎とした。

3) 切除された自己免疫性膵炎患者 9 例とアルコール性慢性膵炎患者 9 例に対して、IgG1 染色, IgG4 染色, Foxp3 染色をそれぞれ行い、免疫学的検討を行った。

4) 自己免疫性膵炎患者, アルコール性慢性膵炎患者, 特発性慢性膵炎患者, 健常人の末梢血リンパ球の制御性 T 細胞, ICOS 陽性制御性 T 細胞の動態についてフローサイトメトリーを用いて検討した。

5) ICOS 陽性制御性 T 細胞の機能を調べるために自己免疫性膵炎患者と健常人の末梢血リンパ球の CD4⁺CD25^{high} Regulatory T cell をソーティングし、細胞内サイトカイン IL-10 と ICOS 陽性細胞の関係について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、過去の手術標本を用いた。解析にあたっては年齢と性別のみの個人情報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) 膵組織中において単核球に対する Foxp3 陽性細胞の比 (Foxp3/Mono) は AIP 群 (0.091

表 1 患者一覧

	n	性別 (女性/男性)	年齢
健常人	27	10/17	61±13
アルコール性慢性膵炎	20	0/20	59±11
特発性慢性膵炎	17	10/7	55±15
自己免疫性膵炎	44	14/30	65±9
ステロイド有	21	9/12	64±14
ステロイド無	23	5/18	67±8

±0.023)がアルコール性慢性膵炎患者群(0.012±0.003)と比較して有意に高値であった。(p<0.05)。AIP群においてFoxp3/MonoとIgG4値は正の相関を認めた(p<0.05; R=0.91)。

2) 末梢血 Treg 中の ICOS 陽性 Treg の割合は, AIP 群(3.45%±1.58%)は慢性アルコール性膵炎群(1.71%±0.98%), 特発性慢性膵炎群(1.80%±0.86%), 健常人群(1.57%±0.69%)と比較して有意に高値を示した(p<0.05)。

3) IL-10 陽性 Treg は健常人群(1.38%±0.64%)と比較して AIP 群(3.81%±1.52%)では有意に高値を示した(p<0.05)。

D. 考察

膵組織では自己免疫性膵炎患者において制御性 T 細胞が増加しており, IgG4 と正の相関を認めることより制御性 T 細胞と IgG4 産生には密接な関係があると考えられた。さらに AIP 患者においては末梢血 ICOS 陽性 Treg が増加しており, IgG4 産生に関与している可能性が示唆された。その機序としては ICOS 陽性制御性 T 細胞が IL-10 を産生し, 末梢血中や膵組織中の B 細胞が IgG4 を産生する形質細胞へのクラススイッチを促進させていると考えられる。

E. 結論

ICOS 陽性制御性 T 細胞の増加が IgG4 関連自己免疫性膵炎における IgG4 産生に影響がある可能性がある。

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. Ito T, Hanabuchi S, Wang YH, et al. Two functional subsets of FOXP3⁺ regulatory T cells in human thymus and periphery. *Immunity*. 2008; 28: 870-880.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. (in press)
- 2) Miyoshi H, Uchida K, Okazaki K, et al. Circulating naïve and CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008; 36(2): 133-40.
- 3) Kusuda T, Uchida K, Satoi S, Koyabu M, Fukata N, Miyoshi H, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis (IDCP) with Immunological Studies. *Intern Med*. 2010; 49: 2569-2575.
- 4) Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K. The role of innate immunity in the pathogenesis of experimental autoimmune pancreatitis in mice. *Pancreas*. 2011 Jan; 40(1): 95-102.
- 5) Okazaki K, Uchida K, Fukui T, Takaoka M, Nishio A. Autoimmune pancreatitis—a new evolving pancreatic disease? *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Nov; 395(8): 989-1000. Epub 2010 Sep 24.
- 6) Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Ikeda H, Takaoka M, Hirohara J, Nishio A, Uemura Y, Uemoto S, Okazaki K. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells

among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol.* 2010 Jul; 45(7): 732-41.

2. 学会発表

- 1) Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Kusuda T, Fukata N, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Possible role of regulatory T cells in producing IgG4 in the involved organs with autoimmune pancreatitis. 2010/5 DDW 2010 New Orleans.
- 2) Okazaki K. Overview of AIP: Agreement and Disagreement in Hawaii. Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010/7 Fukuoka.
- 3) Okazaki K. Should Diffuse and Focal Types be Distinguished in the Diagnostic Procedure? Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010/7 Fukuoka.
- 4) Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukata N, Sakaguchi Y, Ikeura T, Yoshida K, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Involvement of ICOS and IL-10 positive regulatory T cells in the development of autoimmune pancreatitis. Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010/7 Fukuoka.
- 5) Kusuda T, Uchida K, Okazaki K. et al. Examination of the immunological difference in LPSP and IDCP. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010. 2010/07 Fukuoka.
- 6) K. Uchida, M. Koyabu, T. Kusuda, H. Miyoshi, N. Fukata, Y. Sakaguchi, T. Ikeura, K. Yoshida, M. Shimatani, T. Fukui, M. Matsushita, M. Takaoka, A.

Nishio, K. Okazaki. Relationship between T cells and IgG4-positive plasma cells in the involved organs with autoimmune pancreatitis. International congress of Immunology 2010. 2010/8 Kobe.

- 7) K. Uchida, T. Kusuda, T. Ikeura, Y. Sakaguchi, K. Yoshida, T. Fukui, M. Shimatani, M. Matsushita, M. Takaoka, A. Nishio, K. Okazaki. Analysis of ICOS and IL-10 positive regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2010/11 Chicago.

国内学会

- 1) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一. IgG4 関連疾患としての自己免疫性膵炎(LPSP)と好中球病変(IDCP)における免疫学的相違に関する検討. 日本消化器病学会第96回総会. 新潟, 2010年4月
- 2) 内田一茂, 岡崎和一. 自験例よりみた自己免疫性膵炎の治療法とその予後 第18回消化器関連学会週間. 横浜, 2010年10月
- 3) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一. 悪性疾患を疑われ手術された自己免疫性膵炎の切除例の検討 第18回消化器関連学会週間. 横浜, 2010年10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

Diffusion-Weighted MRI による自己免疫性膵炎と 膵臓癌の鑑別に関する検討

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

共同研究者

宅間健介, 田畑拓久, 稲葉良彦, 江川直人（東京都立駒込病院内科）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別診断における MRI 拡散強調画像 (Diffusion-Weighted magnetic resonance imaging: DWI) の有用性を検討した。自己免疫性膵炎13例と膵癌40例において治療前に DWI を施行し、見かけ上の拡散係数 (apparent diffusion coefficient, ADC) により、病変部の拡散強調画像を定量化した。DWI において、自己免疫性膵炎も膵癌も高信号を呈した。高信号部は、膵癌では全て単発であったが自己免疫性膵炎ではび慢性 ($n=4$, $p=0.002$), 単発 ($n=6$, $p<0.001$), 多発 ($n=3$, $p=0.012$) であり、形状は膵癌では結節状が、自己免疫性膵炎で縦長状が多かった ($p=0.005$)。自己免疫性膵炎の ADC 値は、正常膵や膵癌より明らかに低かった ($p<0.001$)。自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別の ADC cutoff 値として、 $1.075 \pm 0.113 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ が算出された。DWI は、自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用である。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (AIP) と膵臓癌 (PC) との鑑別は重要であるが、両者の鑑別に難渋する例は少なくない。MRI 拡散強調画像 (Diffusion-Weighted magnetic resonance imaging: DWI) は水分子の拡散運動を画像化したもので、悪性腫瘍や炎症性病変など細胞密度が高い部分では細胞外液中の水分子のブラウン運動が抑制され高信号を呈する¹⁻³。AIP と PC の鑑別診断における DWI の有用性を検討した。

B. 研究方法

2008年1月～2009年12月の間当院にて Asian diagnostic criteria⁴)にて診断された AIP 患者 13例 (平均年齢: 58.6歳, 男: 女 = 8 : 5), および同期間に当院にて PC と診断された 40例 (平均年齢: 59.8歳, 男: 女 = 23 : 17), また正常膵30例 (平均年齢: 59.8歳, 男: 女 = 20 : 10) を対象とした。

使用装置は Siemens 社製 MAGNEETOM Avant 1.5T, 拡散強調像 (DWI) : single-shot echo-planner imaging, TR/TE: respiratory/78ms とした。みかけの拡散係数 (Apparent

Diffusion Coefficient, ADC) 値は複数 b 値 (0, 50, 800) より ADC map を作製して測定し、関心領域 (Region Of Interest, ROI) を ADC map 上で腫瘍の最大径を示すスライス上で、血管や神経、壊死領域を避けた任意の 3 箇所に円形に設定した。AIP と PC の拡散強調画像における高信号部位および形状を比較した。次に、AIP と PC および正常膵の拡散強調画像の ADC 値を比較検討した。さらに、receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用い AIP と PC における ADC 値の cutoff 値を検討した。(倫理面の配慮)

MRI 検査は自己免疫性膵炎および膵癌診断にて日常診療において広く行われている検査であり、倫理面で問題はないと考える。MRI 検査時には、書面で承諾書を頂いている。

C. 研究結果

1. DWI にて高信号を示した病変部位は、膵癌は全例単発限局型 (AIP 6 例, PC 40 例, $p<0.001$) であり、びまん性 (AIP 4 例, PC 0 例, $p=0.002$) と多発性 (AIP 6 例, PC 40 例, $p<$



図1 自己免疫性膵炎例の Diffusion-Weighted MRI にみられたびまん性の高信号像。

表1 自己免疫性膵炎と膵癌における拡散強調画像高信号域

	自己免疫性膵炎	膵癌	p 値
部位			
びまん性	4	0	0.002
限局孤立性	6	40	<0.001
限局多発性	3	0	0.0012
形状			
縦長状	2	30	0.005
結節状	7	10	
最大径(mm)	65.9±31.6	45.4±16.1	0.068

0.001)はAIPのみに認められた。形状は、AIPでは縦長状(AIP 7例, PC 10例)が、PCでは結節状(AIP 2例, PC 30例)が多かった(p=0.005)。(図1, 表1)

2. ADC値は、AIPでは $1.015 \pm 0.122 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であり、PC($1.225 \pm 0.113 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)や正常膵($1.488 \pm 0.185 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)に比べて明らかに低値であった(p<0.001)。

3. AIPとPCとの鑑別に有用なADC cutoff値は、ROC曲線を用いて算出すると $1.075 \pm 0.113 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。感度92.5%、特異度76.9%であり、area under the curve(AUC)は0.87であった(図2)。

D. 考察

DWIは水分子の拡散運動を画像化したものである。悪性腫瘍、炎症性病変や良性腫瘍においては、細胞密度が高いために、細胞外液中の水分子のブラウン運動が抑制されており、拡散強調画像上高信号に描出される。見かけ上の拡散係数(apparent diffusion coefficient, ADC)により、拡散強調画像をほぼ定量化できる¹⁻³⁾。

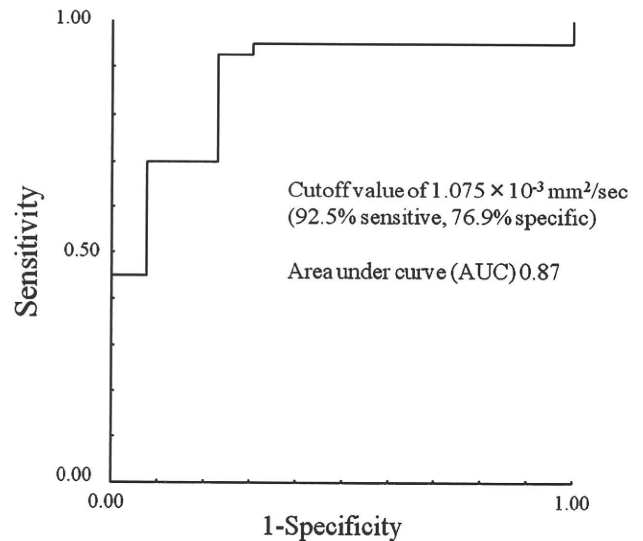


図2 AIPとPCとの鑑別に有用なADC cutoff値を算出したROC曲線。

DWIでは、自己免疫性膵炎も膵臓癌と同様に高信号を呈するが、部位や形状が異なりびまん性や多発性、縦長の病変はAIPに特徴的であった。このように高信号領域の形状評価は両者の鑑別に有用であるが、閉塞性膵炎を合併した膵癌の評価には注意を要する。一方、AIPのDWIのADC値はPCより明らかに低値であった。AIPは病理組織的に著しい炎症細胞浸潤と密な線維化を認め、膵内外の静脈には高頻度に閉塞性静脈炎を認める^{5,6)}。PCは線維性間質を伴い増殖するが、AIPの高い細胞密度と浮腫性変化によりADC値の差が生じたと推察される。AIPとPCのADC値のcutoff値($1.075 \pm 0.113 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)は両者の鑑別に有用であると考えられ、今後症例を積み重ねて検討したい。

E. 結論

DWIは、自己免疫性膵炎と膵臓癌との鑑別に有用であると考えられた。

F. 参考文献

1. Lee SS, Byun JH, Park BJ, Park SH, Kim N, Park B, Kim JK, Lee MG. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas: usefulness in characterizing solid pancreatic masses. J Magn Reson Imaging 2008; 28: 928-936.

2. Yoshikawa T, Kawamitsu H, Mitchell DG, Ohno Y, Ku Y, Seo Y, Fujii M, Sugimura K. ADC measurement of abdominal organs and lesions using parallel imaging technique. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 1521–1530.
3. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1622–1635.
4. 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 Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403–408.
5. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613–625.
6. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 401–409.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Hata T, Kurata M, Honda G, Tsuruta K, Suzuki M, Kamata N, Sasaki T. Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by diffusion-weighted MRI. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1870–1875.

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

自己免疫性膵炎患者における H. pylori 感染の検討

研究報告者 川 茂幸 信州大学総合健康安全センター 教授

共同研究者

伊藤哲也，浜野英明，村木 崇，新倉則和（信州大学消化器内科）

太田正穂（信州大学法医学教室）

【研究要旨】

Frulloni らは H. pylori の plasminogen binding protein (PBP) と膵腺房細胞の URB2 蛋白ペプチドが高い相同性を示し、自己免疫性膵炎では H. pylori 感染により惹起された抗 PBP 抗体が分子相同仮説により膵腺房細胞障害をきたす可能性を示唆した。本研究では自己免疫性膵炎患者で H. pylori 感染が病態に関与しているか否か、PBP に対する自己抗体の関与があるか否か、を明らかにすることを目的とした。自己免疫性膵炎患者における H. pylori 感染の評価を E プレート ‘栄研’ H. ピロリ抗体、を用いて検討した。ビオチン化 PBP ペプチド (AKEERRY) を用いて、血清中抗 PBP 抗体 ELISA 測定系の作成を試みた。抗 H. pylori 抗体陽性率は自己免疫性膵炎 34.8% (32/92)、健常人 56.0% (28/50)、慢性膵炎 51.6% (32/62) で自己免疫性膵炎群は健常人、慢性膵炎群いずれに対しても有意に低率であった。自己免疫性膵炎群で、抗 H. pylori 抗体陽性群 (n=32) と陰性群 (n=60) で血清 IgG4 値を比較すると、陰性群で IgG4 値が高い傾向を認めた。また抗 H. pylori 抗体陰性者のうちで、尿素呼気試験陽性者もしくは H. pylori 除菌治療歴を有する患者を偽陰性者とし、偽陰性群と陽性群の IgG4 値を比較すると、偽陰性群の IgG4 値が有意に高値であった (p=0.023)。自己免疫性膵炎患者血中には IgG4 型の抗 H. pylori 抗体が存在した。ビオチン化 PBP ペプチドを用いた抗 PBP 抗体 ELISA 測定系作成を試みたが、確立できなかった。以上より、自己免疫性膵炎患者群では抗 H. pylori 抗体陽性率が健常人、慢性膵炎群と比較して低値であり、自己免疫性膵炎患者群では H. pylori 感染後、IgG4 型抗 H. pylori 抗体が主に産生され、これが通常の抗体測定系で検知されないためと考えられる。自己免疫性膵炎患者で IgG4 型抗 H. pylori 抗体が豊富に産生される病因的意義については今後の検討課題である。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は高齢者、男性に好発し、膵腫大、膵管の不整狭細像を呈する特異な膵炎である。血清 IgG4 の上昇が特徴的で、自己免疫学的機序が背景に存在すると考えられる¹⁻⁵⁾。しかし、その病態・発症機序の詳細については充分には解明されていない。自己免疫性膵炎患者血清中には carbonic anhydrase, lactoferrin などの膵導管抗原に対する自己抗体が存在し、発症に関与している可能性が示唆されている⁶⁾。また、Guarner ら、Kountouras らは H. pylori 感染が菌体の carbonic anhydrase に対して抗体産生を惹起し、分子相同仮説によって膵導管細胞障害を来す可能性を指摘している^{7,8)}。一方、Frulloni らは H. pylori の plasminogen

binding protein (PBP) と膵腺房細胞の URB2 蛋白ペプチドが高い相同性を示すことと、自己免疫性膵炎患者血清中に PBP に対する自己抗体が高率に存在することを明らかにした⁹⁾。H. pylori 感染により惹起された抗 PBP 抗体が、同様に分子相同仮説により膵腺房細胞障害をきたす可能性が考えられる。

H. pylori 感染が自己免疫性膵炎における膵障害に関与している可能性が示唆されたが、実際に本邦の自己免疫性膵炎患者で病態と深く関わっているか否かを検討するに際し、いくつか解決すべき問題点が考えられる。1) 報告された標的抗原の局在部位が膵導管細胞、膵腺房細胞と大きく異なっている。従って、組織障害のターゲットを明確にすべきである。2) また