

- mune pancreatitis. *Pancreas*. 2009; 38(8): 849-66
- 14) 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
  - 15) Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol*. 2008; 43(6): 409-18
  - 16) Matsushita M, Ikeura T, Okazaki K, et al. Refractory autoimmune pancreatitis: azathioprine or steroid pulse therapy? *Am J Gastroenterol*. 2008 Jul; 103(7): 1834
  - 17) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan. *World J Gastroenterol*. 2008 Aug 28; 14(32): 4992-4
  - 18) Sakaguchi Y, Inaba M, Okazaki K, et al. The Wistar Bonn Koberi rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152(1): 1-12
  - 19) Fukui T, Mitsuyama T, Okazaki K, et al. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Intern Med*. 2008; 47(3): 151-5
  - 20) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(3): 595-6
  - 21) 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) Okazaki K. Autoimmune Pancreatitis-recent concept and the Japanese experience. Annual meeting of Gastroenterological Association of Thailand. Pattaya. 2010/11/17
  - 2) 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 2010/11/6, Chicago
  - 3) 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. International congress of Immunology 2010 2010/10/8, Kobe
  - 4) Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Masanori Koyabu, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Katsunori Yoshida, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. 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 2010/7/1 Fukuoka
  - 5) Koyabu, Masanori, Uchida, Kazushige, Miyoshi, Hideaki, Kusuda, Takeo, Fukata, Norimasa, Ikeura, Tsukasa, Sakaguchi, Yutaku, Yoshida, Katsunori, Fukui, Toshiro, Matsushita, Mitsunobu, Takaoka, Makoto, Nishio, Akiyoshi, Okazaki, Kazuichi. Possible role of regulatory T cells in producing IgG4 in the involved organs with autoimmune pancreatitis. DDW2010. 2010/5/6 New Orleans
  - 6) Uchid K, Miyosi H, Okazkai 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

- 7) 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
- 8) Okazaki K. How Do We Diagnose AIP? 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
- 9) Okazaki K. Subtypes of AIP (LPSP AND IDCP). 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
- 10) Okazaki K. ANATOMY of a FRIENDSHIP Gunter Kloppel & the Verona Pancreatic Team. 2009/09. Verona
- 11) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. European Pancreatic Club Meeting 2009, Szeged, Hungary
- 12) 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, 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52回日本消化器病学会大会 横浜市 2020年10月
- 2) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎をめぐる新たな展開 自己免疫性膵炎(AIP-LPSP)と好中球病変(IDCP)の免疫学的相違に関する検討 第52回日本消化器病学会大会 横浜市 2020年10月
- 3) 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

- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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 (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis) の 組織学的診断基準の確立

研究報告者 能登原憲司 財団法人倉敷中央病院病理検査科 主任部長

### 共同研究者

岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科），神澤輝実（東京都立駒込病院内科）  
川 茂幸（信州大学総合健康安全センター），西森 功（西 森 医 院）  
宮部勝之，中沢貴宏（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）  
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学），水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）  
須田耕一（東京西徳洲会病院病理科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

1型自己免疫性膵炎(1型AIP)の組織学的診断基準は、1)好中球浸潤を欠く高度のリンパ球・形質細胞浸潤と線維化、2)花筵状線維化(storiform fibrosis)、3)閉塞性静脈炎、4)多数(>10/hpf)のIgG4<sup>+</sup>形質細胞浸潤、のうち3つ以上を満たすものとされているが、このうち花筵状線維化の定義は未だ不明確である。そこで、1型AIP 21例、2型AIP 12例、その他の腫瘤形成性膵炎17例の切除材料を用いて、組織形態、CD163・ $\alpha$ -smooth muscle actinの免疫染色を検討した。花筵状線維化(“炎症細胞浸潤と紡錘形細胞からなり、花筵状の錯綜配列を示し、さまざまな程度の線維化を伴う病変”と定義)は、1型AIP 18例に認められたが、IDCP、その他の腫瘤形成性膵炎にはみられなかった。紡錘形細胞の本体はCD163<sup>+</sup>マクロファージおよび $\alpha$ -smooth muscle actin<sup>+</sup>筋線維芽細胞で、CD163の免疫染色が花筵状線維化を認識する上で有用であった。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。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)には、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)<sup>1,2)</sup>およびidiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)<sup>2~4)</sup>とよばれる、2つの病理学的概念が含まれている。LPSPは、本邦から報告されてきたAIP症例の大部分に相当し<sup>5,6)</sup>、血清IgG4値の上昇、病変内へのIgG4<sup>+</sup>形質細胞の浸潤といったIgG4関連疾患にみられる特徴を有することから、IgG4関連疾患の膵病変と理解されている<sup>7~9)</sup>。一方IDCPは、主に欧米から報告され、有用な血清マーカーは存在せず、診断のためには病理学的検索が必須と考えられている。近年、LPSPとIDCPは臨床的にも異なる概念と認識され、それぞれ1型AIP、2型AIPという呼称が定着しつつある<sup>10,11)</sup>。

1型AIPの組織学的診断基準については、

国際的なコンセンサスが得られており、1)好中球浸潤を欠く高度のリンパ球・形質細胞浸潤と線維化、2)花筵状線維化(storiform fibrosis)、3)閉塞性静脈炎、4)多数(>10/hpf)のIgG4<sup>+</sup>形質細胞浸潤、のうち3つ以上を満たすものとされる。しかしながらこのうち、花筵状線維化の定義は未だ不明確で、診断者間で解釈が異なるものと推測される。本邦における1型AIPの病理診断基準も、国際的なコンセンサスに準拠することが望ましいと考えるが、運用にあたっては言葉の定義を明確にし、わかりやすい解説を加えることが必要である。そこで、膵切除材料を病理組織学的に検討し、花筵状線維化の解析を行った。

### B. 研究方法

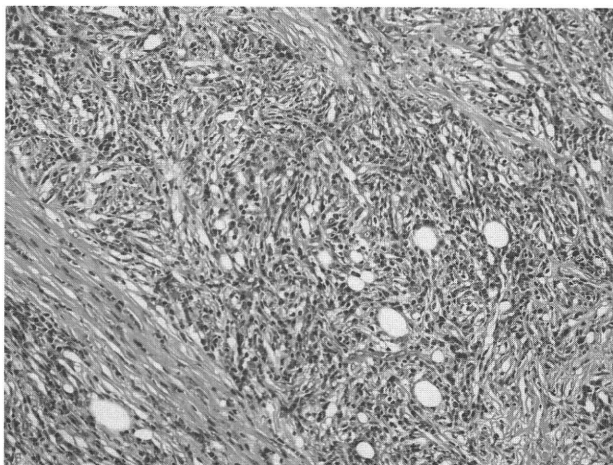
1型AIP 21例、2型AIP 12例、その他の腫瘤形成性膵炎17例の切除材料を用いた。花筵

状線維化を“炎症細胞浸潤と紡錘形細胞からなり、花筵状の錯綜配列を示し、さまざまな程度の線維化を伴う病変”と定義し、それぞれの症例での出現の有無、出現部位を検討した。また、CD163,  $\alpha$ -smooth muscle actin (ASMA) の免疫染色を行い、花筵状線維化との対比を行った。(倫理面への配慮)

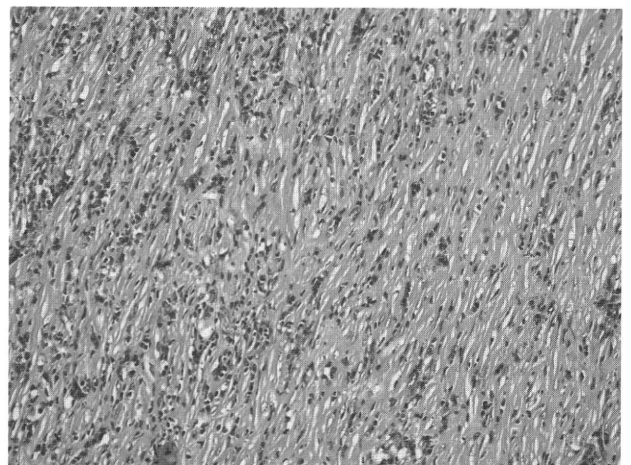
この研究は倉敷中央病院病理検査科で、個人情報保護に配慮を払いながら行われた。この研究は診断目的で過去に得られた検査データを用いる後向き研究で、研究対象者に与える不利益、危険性は最小限であり、また被験者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面の問題はないと考える。この研究は、倉敷中央病院臨床研究審査委員会にて承認された(臨床研究申込番号第461号)。

### C. 研究結果

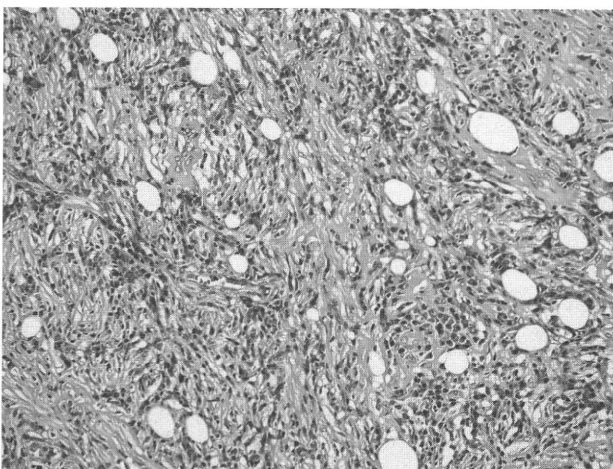
花筵状線維化は1型AIPの18例(86%)に認められた。膵周囲脂肪組織に最も高頻度にみられたが、小葉、膵管の炎症巣の一部にも認められた。細胞成分に富みコラーゲン形成の乏しい“富細胞型”は、周囲の線維化巣とは境界され、特徴的な組織像として認識できた(図1a)。富細胞型はコラーゲンと交わり、次第に細胞成分の乏しい線維化巣(“線維型”)に移行し(図1b, c), 単一症例内でこれらの所見が混在して認められた。線維型のみから形態学的に花筵状線維化と認識することは困難と思われた。花筵状線維化を認めない3例はいずれも、炎症の消退した1型AIPと考えられ、1例ではリンパ濾胞の形成が著明であった。2型AIP, その他の腫瘍形成性膵炎では、花筵状線維化は認められず、いずれも、線維芽細胞の増生と線維化から



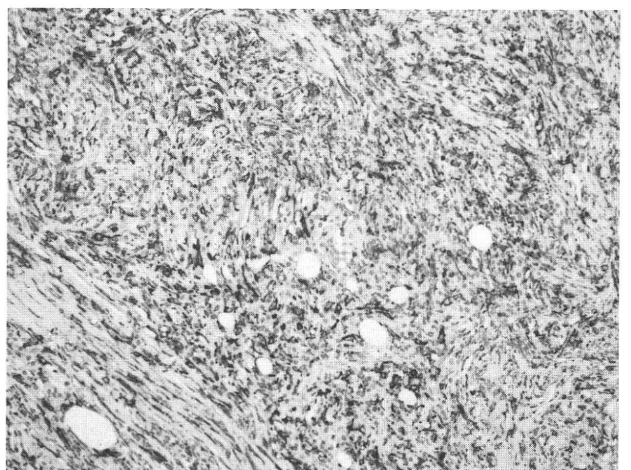
(a)



(c)

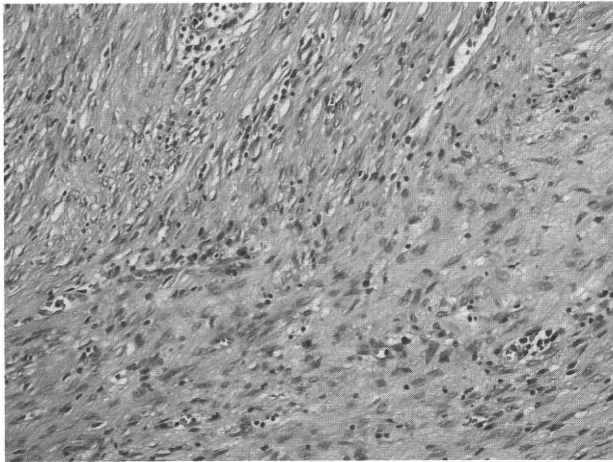


(b)

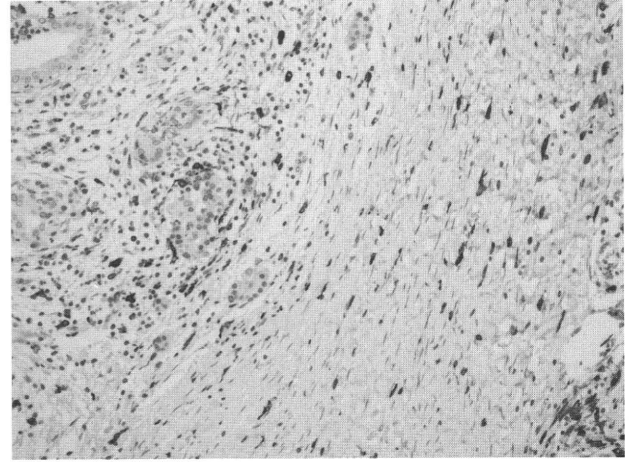


(d)

図1 1型AIPにみられる花筵状線維化。(a)富細胞型。(b)コラーゲン線維の介在を伴う、(a)と(c)の中間型。(c)線維型。(d)CD163免疫染色。



(a)



(b)

図2 2型AIPにおける線維化巣. (a)線維芽細胞の混在する均一な線維化巣. (b)CD163免疫染色.

成る，形態学的に均一な線維化巣を形成していた(図2a).

花筵状線維化巣内の紡錘形細胞はCD163陽性で，マクロファージと考えられた．また，ASMA+筋線維芽細胞も混在して認められた．富細胞型ではCD163+紡錘形マクロファージが集簇性に認められ(図1d)，線維型ではコラーゲン線維の間に分布していた．CD163+紡錘形マクロファージは臍周囲脂肪組織の他に，小葉内にもびまん性に分布しており，臍実質の境界は不明瞭化していた．また，形態的に花筵状線維化を認識できなかった3例の1型AIPにおいても，部分的に，コラーゲン線維の間に介在するCD163+紡錘形マクロファージの集簇巣を同定することが可能であった．

2型AIPでは，小葉辺縁において集簇性に，あるいは線維化巣内に散在性に，CD163+マクロファージが認められ，LPSPにみられるような臍周囲脂肪組織，小葉内へのびまん性分布とは異なっていた．IDCPにみられるCD163+マクロファージは紡錘形のものだけではなく，よりplumpな細胞を混じる点もLPSPとは異なっていた．またその周囲にはほぼ常に，より多くのASMA+筋線維芽細胞が認められた．小葉辺縁に時に，CD163+紡錘形マクロファージの大きな集簇巣を認めることがあったが，多くは浮腫，好中球浸潤を伴っており，小葉の活動性炎症に伴う変化と考えられ

た．その他の腫瘍形成性膵炎におけるCD163+マクロファージの分布も2型AIPに類似していたが，炎症の活動性が弱いため，その数は少数であることが多かった．

#### D. 考察

花筵状線維化を“炎症細胞浸潤と紡錘形細胞からなり，花筵状の錯綜配列を示し，さまざまな程度の線維化を伴う病変”と定義すると，1型AIPに特異性の高い所見と思われる．特に，線維化の乏しい富細胞型は，形態学的にも容易に認識することが出来た．しかしながら，形態診断には主観が入りがちで，この説明のみでは組織所見を正確に伝えることは困難であることも事実である．

CD163の免疫染色は，花筵状線維化を同定する上で有用であり，形態診断を補うツールとなりうる．1型AIPにおいては，富細胞型花筵状線維化に代表されるごとく，CD163+紡錘形マクロファージが集簇性にみられることが特徴であった．類似の細胞は2型AIPやその他の腫瘍形成性膵炎においてもみられるが，主に臍小葉の辺縁に集簇して，あるいは線維化巣内に孤在性に認められ，その数は1型AIPよりも少なく，また1型AIPの時よりもより大型の細胞が混在するケースが多かった．また多数のCD163+マクロファージがみられて1型AIPとの鑑別が問題になるときも，多くは好中球浸潤を伴うため，形態学的に鑑別可能であ

った。

以上の所見の把握は、一般病理医にとっても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, Kloppel G, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2308–2310.
11. 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: 549–554.

## 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, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T; Autoimmune Pancreatitis International Coopera-

- tive Study Group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *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) 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.
  - 6) 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: 403-8.
  - 7) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎：病理. *臨牀消化器内科*. 2010; 25: 1225-1231.
  - 8) 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入江裕之, 西野隆義, 能登原憲司, 久保恵嗣, 大原弘隆, 入澤篤志, 藤永康成, 長谷部修, 西森 功, 田中滋城, 下瀬川徹, 田中雅夫, 白鳥敬子, 須田耕一, 西山利正, 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009. *膵臓* 2009; 24 (Suppl): 1-54.
  - 9) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎の病理. *日本と欧米との違い*. *膵臓* 2009; 24: 479-484.
  - 10) 能登原憲司. IgG4 関連硬化性疾患：膵病変. *病理と臨床* 2009; 27: 25-30.
  - 11) 川 茂幸, 藤永康成, 入澤篤志, 能登原憲司, 羽鳥隆, 乾 和郎, 船越顕博, 須田耕一, 高瀬優, 明石隆吉, 新倉和則, 神澤輝実, 小泉 勝, 広田昌彦, 岡崎和一, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別のポイント. *膵臓* 2008; 23: 555-569.
  - 12) 能登原憲司. 病理 膵病変の病理 好中球浸潤を伴う病変 (IDCP, AIP-GEL). 田中雅夫, 下瀬川徹 (監修), 岡崎和一, 川茂幸, 神澤輝美 (編集). 新版・自己免疫性膵炎. 診断と治療社. 東京都. 2009: 13-16.
- ## 2. 学会発表
- 1) Notohara K, Zhang L, Miyabe K, Nakamoto S, Nakazawa T. Distinction of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis from other mass-forming inflammatory diseases by CD163 and  $\alpha$ -smooth muscle actin immunohistochemistry. 100<sup>th</sup> Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. San Antonio, TX, USA. 2011年2-3月.
  - 2) 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.
  - 3) Notohara K, Wani Y, Fujisawa M. Proliferation of CD163+ spindle-shaped macrophages in IgG4-related sclerosing disease: analysis of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis and sclerosing sialadenitis. 99<sup>th</sup> Annual Meeting of United States and

Canadian Academy of Pathology. Washington, DC, USA. 2010年3月.

- 4) Notohara K. Proliferation of macrophages in lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: correlation with histological features. Showa Pathology Seminar for Pancreatobiliary Disease 2009. 東京. 2009年12月.
  - 5) Notohara K. Proliferation of CD163+ spindle-shaped macrophages in lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. The 40<sup>th</sup> Anniversary Meeting of the American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society. Honolulu, HI, USA. 2009年11月.
  - 6) Notohara K. Does AIP have distinct histologic subtypes? LPSP diagnostic criteria. AIP Consensus Meeting. Honolulu, HI. 2009年11月.
  - 7) Notohara K. Can the diagnosis be made on fine needle aspiration cytology? AIP Consensus Meeting. Honolulu, HI. 2009年11月.
  - 8) Notohara K. Can the diagnosis be made on core biopsy, if so what should be the diagnostic criteria? AIP Consensus Meeting. Honolulu, HI. 2009年11月.
  - 9) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎関連疾患の病因病態. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)におけるCD163陽性紡錘形細胞の増生. 第51回日本消化器病学会大会. 京都. 2009年10月.
  - 10) 三野眞理, Smyrk TC, 能登原憲司. 自己免疫性膵炎関連疾患の病因病態. 炎症性腸疾患に合併した膵病変の臨床病理学的解析. 第51回日本消化器病学会大会. 京都. 2009年10月.
  - 11) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎/LPSPの診断におけるstoriform fibrosisの意義. 第40回日本膵臓学会大会. 東京. 2009年7月.
  - 12) 能登原憲司. 慢性膵炎改訂診断基準における病理所見の特徴と問題点. 第40回日本膵臓学会大会. 東京. 2009年7月.
  - 13) 能登原憲司. IgG4関連硬化性疾患の病理: 自己免疫性膵炎を中心として. 第98回日本病理学会総会. 京都. 2009年5月.
  - 14) Notohara K, Smyrk T, Mizuno N, Mino-Kenudson M. The role of biopsy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis). 98<sup>th</sup> Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Boston, MA, USA. 2009年3月.
  - 15) Mino-Kenudson M, Smyrk TC, Notohara K. Pathology of pancreas in inflammatory bowel disease: an etiology of idiopathic ductocentric chronic pancreatitis? 98<sup>th</sup> Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Boston, MA, USA. 2009年3月.
  - 16) Mandal RV, Notohara K, Deshpande V, Farris AB, Lisovsky M, Smyrk TC, Lauwers GY, Mino-Kenudson M. Foxp3 and IgG4 expression in subtypes of autoimmune pancreatitis. 98<sup>th</sup> Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Boston, MA, USA. 2009年3月.
  - 17) Notohara K. Can autoimmune pancreatitis be diagnosed with pancreas biopsy? Showa Pathology Seminar for Pancreatobiliary Disease 2008. 東京. 2008年12月.
  - 18) 能登原憲司, 中沢貴宏, 大原弘隆. 炎症細胞浸潤の消退をきたしたlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitisの2例. 第39回日本膵臓学会大会. 横浜. 2008年7月.
  - 19) Notohara K. Histological fetures of AIP: Comparison of histology between the East and West. AIP Summit 2008. Seoul, Korea. 2008年7月.
  - 20) 小嶋基寛, 落合淳志, 能登原憲司, 諸星利男. 自己免疫性膵炎の背景と病理診断. 第97回日本病理学会総会. 金沢. 2008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，自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis: AIP）の初めての診断基準の提唱以来，AIPの疾患概念は一般臨床医の間にも定着しつつある．また，膵外病変や治療と予後について，徐々にエビデンスが蓄積されてきた．厚生労働省難治性疾患克服研究事業，難治性膵疾患調査研究班（以下，「研究班」と略す）（班長：大槻 眞，平成14-16年度）ではAIPについての様々な調査研究を行い，同症の病態<sup>1-5)</sup>やステロイド療法を中心とした治療コンセンサス<sup>6-9)</sup>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%）<sup>3)</sup>．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年度に本研究班より発表された「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). 試験実施計画についての詳細は UMIN ホームページ臨床試験登録システムに公開されているが, 試験計画の要点と手順は下記のとおりである.

### 1. 試験の目的

本臨床試験では AIP に対する緩解導入治療後, ステロイド剤による維持療法の臨床的有効性を評価する. なお, 長期ステロイド剤投与における安全性も同時に評価する.

#### 1.1 主要評価項目:

治療開始後36ヶ月間の非再燃率

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

##### 1.1.1 膵病変の再燃:

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

##### 1.1.2 膵外病変の合併;

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

#### 1.2 副次評価項目:

治療開始後非再燃期間, QOL index, 有害事象

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

### 2. 試験デザイン

研究班参加多施設共同ランダム化介入比較試験による検証的試験(非盲検)

### 3. 対象

#### 3.1 選択基準

- 1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006<sup>10)</sup>で, AIP の基準を満たし, 前治療歴のない被験者.
- 2) 1)の病名を告知されている被験者.
- 3) 20歳以上80歳未満の被験者.
- 4) Performance Status(以下 PS: ECOG)が 0-1 の被験者.
- 5) 十分な経口摂取が可能な被験者.
- 6) 治療期開始時時点で主要臓器機能の機能が保持されている被験者.

末梢血所見:

- 好中球  $\geq 1,500/\mu\text{l}$ (造血因子の投与を検査の14日以内に行っていない)
  - 血小板  $\geq 75,000/\mu\text{l}$ (血小板輸血を検査の14日以内に行っていない)
  - ヘモグロビン(Hb)  $\geq 8\text{ g/dL}$ (赤血球輸血を検査の14日以内に行っていない)
  - 血清 AST(GOT)・ALT(GPT)値  $\leq$ 施設正常値上限の3倍
  - 血清アルブミン値  $\geq 2.5\text{ g/dL}$
  - 血清クレアチニン値  $\leq 2.0\text{ mg/dL}$
- 心電図: 重篤な異常を認めない  
肺機能: 動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)  $\geq 94\%$   
(酸素非投与下)

- 7) 本試験参加について文書による同意が本人より得られた被験者.

#### 3.2 除外基準

- 1) 治療期開始前3ヶ月以内にステロイド剤の投与を受けた患者.
- 2) コントロール不良な感染症(活動性の結核を含む)を有する患者.
- 3) B型慢性肝炎あるいはHBs抗原陽性者.
- 4) 悪性腫瘍を有する患者.
- 5) 重篤な合併症(悪性高血圧, 重症のうっ血性心不全, 重症の冠不全, 3か月以内の心筋梗塞, 末期肝硬変, コントロール不良な糖尿病, 重症の肺線維症, 活動性の間質性肺炎, 胃潰瘍・十二指腸潰瘍(瘢痕を除く))

など)を有する患者

- 6) 合併症のために本臨床試験への参加がふさわしくないと考えられる患者もしくは重大な医学的事象のために安全性が損なわれる可能性のある患者。ただし、CTCAE ver. 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (<http://www.jcog.jp/>) に規定する grade 3 以上を目安とする。
- 7) 消化管病変等のため摂食不能となり、24 時間以上の静脈内輸液、経管栄養、または TPN を要する患者
- 8) 妊娠、授乳婦、妊娠の可能性または意志がある、又は育児を希望する患者
- 9) 重症の精神障害を有する患者
- 10) その他、試験責任医師または試験分担医師が不適当と判断した患者

#### 4. 被験者の同意に関する事項

##### 4.1 説明・同意文書

研究代表医師は、被験者から試験への参加の同意を得るために用いる説明文書(添付資料 1)・同意文書(添付資料 2)を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。

##### 4.2 同意取得の時期と方法

- 1) 研究代表医師又は研究分担医師は被験者に対し、被験者が試験に参加する前に、説明・同意文書を使用して十分に説明した後、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得る。
- 2) 説明にあたっては、研究代表医師又は研究分担医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間をあたえなければならない。
- 3) 文書には説明を行った研究代表医師又は研究分担医師および被験者が記名捺印または署名し、各自日付を記入する。
- 4) 研究代表医師又は研究分担医師は、同意を得たその年月日を症例登録票に記入するとともに、この記名捺印または署名と日付が記入された説明・同意文書の写しを被験者が試験に参加する前に被験者に渡す。
- 5) 研究代表医師又は研究分担医師は被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者

の同意の下に、主治医に被験者の試験への参加について試験薬の投与開始前に知らせる。

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

##### 4.3 説明内容

- 1) 試験が研究を伴うこと。
- 2) 試験の目的。
- 3) 試験の方法。
- 4) 被験者の試験への参加予定期間。
- 5) 試験に参加する予定の被験者数。
- 6) 予期される臨床上の利益および危険性または不便。
- 7) 被験者に対する他の治療法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性。
- 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療。
- 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は被験者の試験への参加を随時拒否または撤回することができること。また拒否、撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- 10) 試験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること。
- 11) 被験者が試験に参加した場合、本試験登録前に実施したデータを使用することがあること。
- 12) 試験への参加を中止させる場合の条件または理由。
- 13) 予期せぬ理由により試験自体が中止となった場合、被験者自身に問題がなくても被験者に対する投与が中止になること。
- 14) 試験の結果が公表される場合であっても、

被験者の秘密は保全されること。

- 15) 知的所有権が生じた場合、被験者にはその所有権はないこと。
- 16) 研究代表医師または分担医師の氏名、職名および連絡先。
- 17) 被験者が試験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合または試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべきまたは連絡をとるべき医療機関の相談窓口。
- 18) 被験者が守るべき事項。

## 5. 被験者の登録

### 5.1 登録方式

中央登録方式(中央事務局：東北大学大学院消化器病態学教室)

### 5.2 被験者の登録までの手順・データの収集と固定

被験者の同意を得た後、適合性が確認され次第、中央事務局への被験者登録を行う(添付資料3)。このとき試験番号が割り当てられ情報は匿名化される。被験者の性別・年齢は記入するが、住所、氏名その他医療情報以外の個人情報には記録しない。被験者と試験番号とを結びつける対応表は、個人情報管理者が厳重に保管する(連結可能匿名化)。

### 5.3 データの収集と固定

データの登録の責任はデータマネージメント担当者(中央事務局)が負う。

## 6. 登録と割り付け

### 6.1 登録

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

### 6.2 ランダム化割付と割付調整因子

各被験症例はエントリー後(ステロイド治療開始前に)、中央事務局に於いて封筒法で盲検的に a 群(維持療法継続群)又は b 群(維持療法中止群)に割り付けられる(7.2を参照)。ただし、調整因子として、施設、性別、年齢(60歳未満、60歳以上)で層別化する。割り付けの結果は被験者登録連絡票(添付資料4)により中央事務局から各施設に連絡する。

## 7. 治療計画

### 7.1 緩解導入療法

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

### 7.2 緩解導入後の経口プレドニゾロン投与スケジュール

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

#### a. 維持療法継続群

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

#### b. 維持療法中止群

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

## 8. 試験期間および目標被験者数

### 8.1 試験期間

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

### 8.2 目標被験者数

研究班によるステロイド維持量と再燃率についての調査ではステロイド維持療法中止症例および経口プレドニゾロン5.0-7.5 mg/日の継続投与症例における再燃率は各々、53.8%(n=26)、26.5%(n=34)と報告されている<sup>7)</sup>。このデータをもとにステロイド維持中止例と継続例の再燃率を50%、25%とし、 $\alpha$ (有意水準)=0.05、 $\beta$ (検出力)=0.2と設定した場合、各アームの必要症例数は66例と推計される。プロトコル逸脱症例、解析不適格症例などの存在を

考慮して、目標症例数を各群70例とした。

### 8.3 中間解析

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

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

### 9. 個々の被験者の中止基準と手順

研究代表医師又は研究分担医師は、中止基準(下記)のいずれかに該当する事由が認められた場合、被験者における投与を中止する。

- 1) 投与開始から26週までの間に自己免疫性脾炎や脾外病変の再燃した場合
- 2) 試験の継続が困難であると判断される有害事象が発現した場合。
- 3) 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合。
- 4) 被験者が、投与中止を希望した場合。
- 5) その他、研究代表医師又は研究分担医師が投与困難と判断した場合。

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(添付資料5)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例は登録から除外された。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<sup>6)</sup>。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<sup>10)</sup>。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・実施した。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した。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. 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 ther-

apy. Gastroenterology 2008; 134: 706-715.

2010.

## 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.
- 5) 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.
- 6) 西森 功：自己免疫性膵炎. 治療. 日本内科学会雑誌 99: 91-96, 2010.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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,

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

# 同意取得に際しての説明文書

「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」

2009. 2. 10

初版提出

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

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

副主任研究者：高知大学医学部附属病院光学医療診療部 西森 功

## はじめに

これからあなたにこの臨床試験について説明しますので、内容を理解して十分に考えた上で、この臨床試験に参加して下さるかどうかを決めてください。あなたがこの臨床試験に参加するかしないかはまったくの自由です。あなたの考えが尊重され、もし参加をことわっても不利益を受けることはありません。また、いったん参加したあとでも、途中でやめたいと思ったらいつでもやめることができます。そのときも、不利な扱いを受けることは一切ありませんのでご安心ください。

なお、私の説明や、以下の文章の中でわかりづらい点、もっと説明して欲しいことがありましたら、遠慮なく質問してください。

### 1. 自己免疫性膵炎とは

自己免疫性膵炎は血液検査で免疫の関与を示す異常所見があり、膵臓の腫れ（腫大）と膵管が狭くなる（狭細化）病気です。腹痛や腹部不快感などの症状は軽度あるいはほとんど認めませんが、膵臓の腫れにより胆管という肝臓と十二指腸をつなぐ管が狭くなり、皮膚が黄色くなったり、全身がかゆくなったりします（閉塞性黄疸）。糖尿病を合併することもあります。

ステロイド治療（プレドニゾロンの投与）が非常に有効で、中等量のプレドニゾロンの内服により、膵臓の腫れや黄疸などの症状は速やかに軽快します。自己免疫性膵炎には膵臓以外の臓器にも、肝臓内の胆管の狭窄（硬化性胆管炎）、唾液腺の腫れ（硬化性唾液腺炎）、尿管の閉塞（後腹膜線維症）、腹腔・肺門リンパ腺の腫れ、甲状腺の腫れ（慢性甲状腺炎）、ある種の腎臓の炎症（間質性腎炎）などを合併することがありますが、これらの膵外合併症もステロイド治療で速やかに軽快します。

最近、発見された病気であり、長期の経過についてはまだ良く判っていませんが、アルコール過飲などによる慢性膵炎のように膵臓が萎縮してしまう例が報告されています。

### 2. 自己免疫性膵炎の治療について

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による「自己免疫性膵の治療コンセンサス」ではプレドニゾロンの投与（ステロイド療法）が自己免疫性膵炎に対する初期治療の基本とされています。下の図にあるよう一日当たり 30-40mg (0.6mg/kg)のプレドニゾロンの投与を開始し、徐々にプレドニゾロンの投与量を減らしていきます。病気の活動性を見極めながら、通常は12週間で一日当たり 5.0-7.5mg（体重の重い方は10mg）のプレドニゾロン投与量（維持量）まで下げます。その後、プレドニゾロン投与をそのまま中止するか、あるいは維持量で一定期間治療を続けるか、標準的な治療法は定まっていません。

厚生労働省難治性膵疾患調査研究班では過去にプレドニゾロンで治療（ステロイド治療）をされた自己免疫性膵炎の患者さんについて、再燃の有無を調べました。その結果、ステロイド治療を中止した患者さんの約半数が自己免疫性膵炎あるいは自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の再発をきたしました。一方、少量のプレドニゾロンで治療を続けた患者さんでの再発は約

1/4 でした（下記）。このようにプレドニゾロンの長期投与は自己免疫性膵炎あるいは自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の再発を抑制する効果が期待されます。一方、ステロイド治療には種々の副作用が報告されています（下記）。

### 3. この臨床試験の目的

この臨床試験は、自己免疫性膵炎の患者さんに協力していただき、病気の初期に行うプレドニゾロンの投与（ステロイド療法）後に、プレドニゾロンの長期投与法が本当に自己免疫性膵炎あるいは自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の再発を抑えることができるのか、あるいは長期（本臨床試験では3年間）にプレドニゾロンを服用した場合の安全性について明らかにします。

### 4. この臨床試験の方法

まず、患者さんを2つのグループ；維持療法継続群（少量のプレドニゾロンの投与を続ける群）と維持療法中止群（プレドニゾロンの投与を中止する群）に分けて、再発の有無と副作用を調べます。あなたがどちらのグループに選ばれるかはわかりません。プレドニゾロンによる治療（ステロイド療法）を開始する前に、だれの意味にも関係なく（無作為に）選ばれます。ただし、臨床試験を行う施設、年齢、性別にかたより（たとえば、少量のプレドニゾロンの投与を続ける群で男性が多いなど）がないように調整させていただきます。

検査の種類と時期は次の表をご覧ください。定期的に検査をしますが、これらは本臨床試験に参加しない方でも行われる検査ばかりです。再発の有無、あるいはプレドニゾロン（投与後）の副作用についての経過観察および検査は本臨床試験に参加しない方でも重要です。病気の初期に行うプレドニゾロンの投与（ステロイド療法）後に、プレドニゾロンを続けて服用するか、あるいは中止するか、これ以外に通常の診療と異なる点はまったくありません

なお、本臨床試験で検体（血液や尿など）を保存することはなく、通常の診療に沿って検査と治療が行われます。

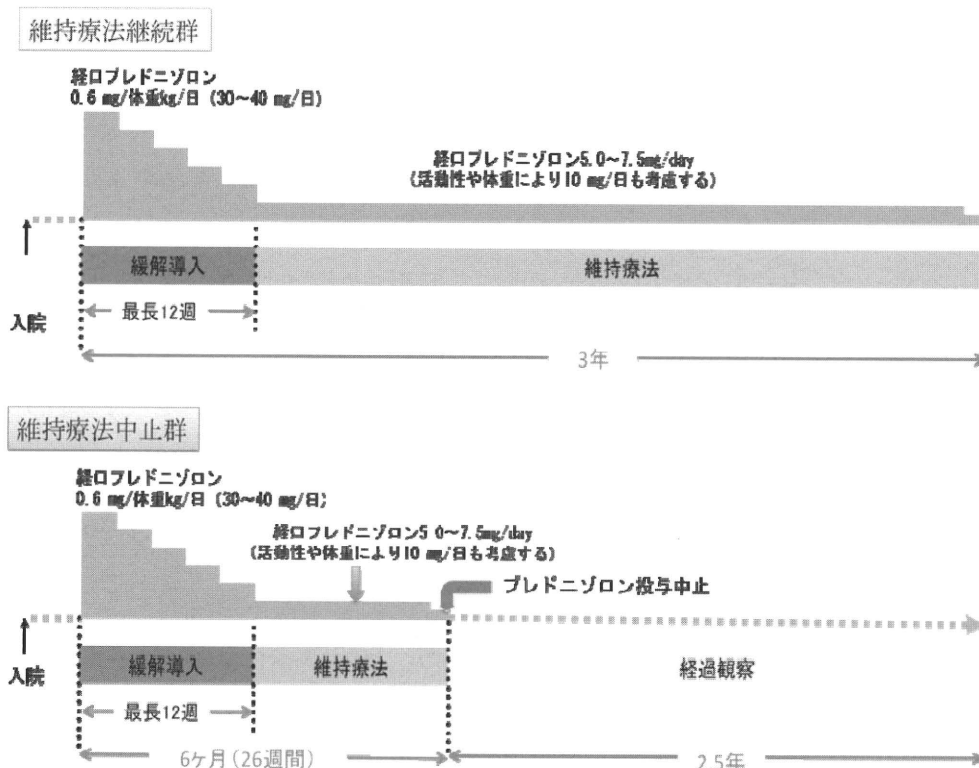
検査の種類と時期

	治療開始前	治療開始26週後	治療開始1年後	治療開始2年後	治療開始3年後（終了時）
問診，触診，視診	○	○	○	○	○
血液と尿の検査	○	○	○	○	○
画像診断	○	○	○	○	○
動脈血酸素飽和度	○				
心電図	○				

注：○印のついていない場合も、必要があれば、随時行います。

## 5. この臨床試験に参加していただく期間

臨床試験への参加手続を行った後、第1回目のプレドニゾン内服日から、3年間と、治療後の効果と安全性を調べる期間（約2週間）をあわせた期間です。



プレドニゾンの自己免疫性膵炎に対する長期投与法の概略

## 6. この臨床試験に参加していただく患者さんの人数

この臨床試験には全国で計140人の患者さんに参加していただく予定になっています。

## 7. 予想される患者さんの利益と不利益

### (1) 予想される患者さんの利益について

厚生労働省難治性膵疾患調査研究班では過去にプレドニゾンで治療（ステロイド治療）をされた79例の自己免疫性膵炎の患者さんについて、再燃の有無を調べました。その結果、ステロイド治療を中止した患者さん26人中で14人（53.8%）が自己免疫性膵炎あるいは自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の再発をきたしました。一方、一日当たり5.0 mgから10.0 mgの少量のプレドニゾンで治療を続けた患者さん38人中で再発をした方は10例（26.3%）でした。このようにプレドニゾンの長期投与は自己免疫性膵炎あるいは自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の再発を抑制する効果が期待されます。

### (2) 予想される患者さんの不利益について