

プレドニゾロンの治療（ステロイド治療）は副作用の発現頻度が明らかとなる調査を実施していませんが、次の症状があらわれることがあります。観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うようにします。

プレドニゾロンによる重大な副作用（いずれも頻度不明）

- 1) 感染症にかかり易くなる、感染症の増悪
- 2) 本来ステロイドホルモンを産生する副腎皮質の機能不全（続発性機能不全）、糖尿病
- 3) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血：消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告があります。
- 4) 膵炎
- 5) 精神変調、うつ状態、けいれん
- 6) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー
- 7) 緑内障、白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症：連用により眼圧上昇、緑内障、後のう白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる）を来すことがあります。
- 8) 血栓症
- 9) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤
- 10) 硬膜外脂肪腫
- 11) 腱断裂

8. この臨床試験によって健康被害が起きた場合に受けていただける補償および治療

万一、この試験の参加中または終了後に、試験に参加したことが原因で、予想された副作用および予測できなかった重い副作用などの健康被害が生じた場合は、通常の診療における健康被害に対する治療と同様、適切に対処いたします。その際の医療費は通常の保険医療の範囲内で健康保険を用いて行いますが、本試験ではお見舞い金や各種手当など、健康被害に対する特別な経済的補償は準備していません。

9. この臨床試験以外の治療法について

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）が初期治療の基本とされていますが、病気の勢いが治まった（緩解した）あとの標準治療はまだ確立していません。

10. 臨床試験への参加継続について影響を与える可能性のある情報が発生したときの対処

臨床試験への参加継続についてあなたの意思に影響を与える可能性のある情報が得られ場合には、すみやかにその旨をお伝えします。

11. 本臨床試験の中止条件

この臨床試験における治療法により重篤な副作用が出た場合には、本試験を中止させていただくことになります。また、他の患者さんに問題が出ることにより、ご本人に問題がなくても投与を中止させていただくという可能性もあります。ご本人が中止を希望される場合、あるいは、病状等から担当医師が試験の継続が不相当と判断した場合にも投与を中止させていただきます。

12. 本臨床試験計画書の開示について

この同意・説明文書に、本臨床試験計画書を添付しますので、ご参照下さい。ご不明な点があれば、いつでもご相談ください。

13. 本臨床試験の結果の開示について

もしあなたが、結果をご覧になりたいければ、いつでもおっしゃって下さい。お見せいたします。

14. 本臨床試験の結果の公表について

あなたが特定されないように匿名化して、学会や専門誌に発表することがありますので御了解下さい。その際、プライバシーは完全に保護されます。

15. 本臨床試験の結果、生じた知的所有権の帰属について

本臨床試験の結果、新たな知的財産が生まれる可能性があります。この際、知的財産を要求する権利は、あなたにはないことを御了解ください。

16. 本臨床試験に参加するための費用負担について

入院費、診察料、検査料、食費など一般的費用については通常の保険診療と同じく必要です。この試験治療をするために追加して必要になる患者さんのご負担はありません。

17. 臨床試験への参加はあなたの自由です。臨床試験への参加を決めたあとも、いつでもやめることができます。

この説明の最初に申し上げましたが、この臨床試験へ参加するかしないかはあなたの自由です。あなたの考えがもっとも尊重されますので、参加を断ることもできます。もしあなたがこの臨床試験へ参加されなくても、不利益を受けることは一切ありません。

また、いったんこの臨床試験へ参加されたあとでも、理由にかかわらず、あなたの希望でいつでも臨床試験をやめることができます。臨床試験の途中で参加をやめたことで不利な扱いを受けることは一切ありません。

18. 個人情報の保護について

個人情報の取扱いについては、いろいろな問題を引き起こさないよう、他人に漏れないように、取扱いを慎重に行います。解析を開始する前に、診療情報からあなたの住所、氏名などが切り離され、代わりに新しく符号がつけられます（匿名化）。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、検体を採取した病院で個人情報管理者が厳重に保管します（連結可能匿名化）。こうすることによって、データの解析を行う者には符号しかわからず、誰の検体を解析しているのかわかりません。ただし、結果を本人に説明する場合には、検体を採取した機関においてこの符号を元どおりに戻します。

19. あなたに守っていただきたいこと

あなたがこの臨床試験に参加してくださる場合には、次のことを守ってくださるようお願いいたします。守っていただけなかった場合には、せっかく参加いただいても、あなたの臨床試験の結果が、データとして使えなくなることがあります。

- (1) 臨床試験を中断あるいは中止したくなった場合は、私どもに相談してください。あなたの意思を十分に尊重して対応させていただきます。
- (2) 他の医師に治療を受けている場合、または、これから受ける予定がある場合は、私どもに相談してください。私どもから、あなたがこの臨床試験に参加していることをお知らせさせていただきます。
- (3) 検査は項目ごとに実施する時期が決まっていますので、決められたとおりに受けてください。可能な範囲で調整しますので不都合がある場合はお知らせください。
- (4) 検査結果によって、必要な場合には追加の検査を行うことがあります。ご協力ください。
- (5) その他、私どもがお話したことについては、守っていただくようお願いします。なお、不都合がある場合や気持ちが変わった場合には遠慮なく私どもに相談してください。

20. 本臨床試験の相談窓口

この臨床試験の内容に関してさらに知りたいことがある場合、または、本試験に関連する健康被害が生じた場合には、以下の研究実施責任者、研究分担医師に相談してください。

この臨床試験を担当する医師の氏名、職名および連絡先

この臨床試験は以下の医師が担当します。

研究実施責任者の氏名： 下瀬川 徹

職名： 東北大学大学院 消化器病態学分野 教授

連絡先： TEL : 022-717-7171

研究分担医師の氏名： _____

職名： _____

連絡先： TEL : _____

おわりに

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。

この臨床試験への参加について考えていただき、参加してもよいとお考えになりましたら、「同意書」にお名前と日付をご記入ください。

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
同 意 書

〇〇大学医学部附属病院長 殿

私は「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」の内容について下記項目を含め詳細な説明を受け十分理解しましたので参加に同意します。

- | | | |
|---|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 自己免疫性膵炎について | <input type="checkbox"/> 自己免疫性膵炎の治療について | |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的 | <input type="checkbox"/> プレドニゾロンの長期投与方法 | |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> 検体の保存について | |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験の期間 | <input type="checkbox"/> 予定症例数 | |
| <input type="checkbox"/> 予想される利益と危険性 | <input type="checkbox"/> 健康被害が起きた場合の補償・治療 | |
| <input type="checkbox"/> 他の治療法について | <input type="checkbox"/> 臨床試験の継続について影響する事柄 | |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験の中止条件 | <input type="checkbox"/> 臨床試験計画書の開示について | |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験の結果の開示について | <input type="checkbox"/> 臨床試験の結果の公表について | |
| <input type="checkbox"/> 知的所有権の帰属 | <input type="checkbox"/> 費用負担について | <input type="checkbox"/> 臨床試験への参加について |
| <input type="checkbox"/> 個人情報保護について | <input type="checkbox"/> 守っていただきたいこと | <input type="checkbox"/> 相談窓口について |

平成 年 月 日

本人署名または記名捺印 _____ (印)

(同意能力のある方を対象としているため、代諾者は必要ありません)

住所 _____

電話 _____

平成 年 月 日

説明医師 (担当医師)

所属 _____

氏名 _____ (印)

研究実施責任者 東北大学医学部大学院消化器病態学 教授 下瀬川 徹

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

電話 : 022-717-7171 Fax : 022-717-7177

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

< 症例登録票 >

選択基準および除外基準 □にチェックして下さい。()内には検査結果日付を記入して下さい。

選択基準	はいの場合 <input checked="" type="checkbox"/>
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す被験者	<input type="checkbox"/>
2) 1)の病名に対し、前治療歴のない被験者	<input type="checkbox"/>
3) 1)の病名を告知されている被験者	<input type="checkbox"/>
4) 20歳以上 80歳未満の患者:()歳	<input type="checkbox"/>
5) PS が 0-1 の被験者: PS ()	<input type="checkbox"/>
5) 十分な経口摂取が可能な被験者	<input type="checkbox"/>
6) PS が 0-1 の被験者: PS ()	<input type="checkbox"/>
8) 十分な経口摂取が可能な被験者	<input type="checkbox"/>
9) 下記の血液検査値の条件を満たす患者 (検査日: 20__年 月 日)	
・好中球 $\geq 1,500/\mu\text{l}$:()/ μl 、血小板 ≥ 7.5 万/ μl :()万/ μl 、ヘモグロビン $\geq 8\text{g/dL}$:() g/dL	<input type="checkbox"/>
・14日以内に造血因子の投与、血小板・赤血球輸血を行っていない	<input type="checkbox"/>
・AST \leq 施設基準値上限の3倍:()IU/L、ALT \leq 施設基準値上限の3倍:()IU/L	<input type="checkbox"/>
・アルブミン $\geq 2.5\text{g/dL}$:()mg/dL	<input type="checkbox"/>
・血清クレアチニン ≤ 2.0 mg/dL:()mg/dL	<input type="checkbox"/>
10) 心電図で重篤な異常を認めない(検査日 20__年 月 日)	<input type="checkbox"/>
11) SpO ₂ : $\geq 94\%$ (酸素非投与下)	<input type="checkbox"/>
12) 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 (同意日: 20__年 月 日)	<input type="checkbox"/>
除外基準	いいの場合 <input checked="" type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>
3) B型慢性肝炎あるいはHBs抗原陽性者	<input type="checkbox"/>
4) 悪性腫瘍を有する患者	<input type="checkbox"/>
5) 重篤な合併症を有する患者(悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の冠不全、3ヶ月以内の心筋梗塞、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など)	<input type="checkbox"/>
6) NCI-CTCAE ver. 3.0 日本語訳 JCOG 版に規定する grade 3 以上の合併症を有する患者	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>
8) 妊婦、授乳婦である患者	<input type="checkbox"/>
9) 重症の精神障害を有する患者	<input type="checkbox"/>

施設名		貴施設仮番号	
被験者性別	M・F	生年月日	西暦 年 月 日

日付	治療開始前 20 年 月 日	治療開始1年後 20 年 月 日	治療開始2年後 20 年 月 日	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 胆管拡張: 有・無	腫瘍大: 有・無 胆管拡張: 有・無	腫瘍大: 有・無 胆管拡張: 有・無	腫瘍大: 有・無 胆管拡張: 有・無
腫瘍CT所見 (所見について具体的に 記載して下さい)	腫瘍大: 有・無 胆管拡張: 有・無	腫瘍大: 有・無 胆管拡張: 有・無	腫瘍大: 有・無 胆管拡張: 有・無	腫瘍大: 有・無 胆管拡張: 有・無
ERCP (MRCP) 所見 (所見について具体的に 記載して下さい)	膵管狭窄: 有・無 胆管拡張: 有・無	膵管狭窄: 有・無 胆管拡張: 有・無	膵管狭窄: 有・無 胆管拡張: 有・無	膵管狭窄: 有・無 胆管拡張: 有・無
自己免疫性膵炎に対する 抗体(治療以外の服用療法 具体的に記載して下さい)	(開病前3ヶ月)	(26週~終了時の服用療法)	(治療開始~26週の服用療法)	(治療開始~28週の服用療法)
自己免疫性膵炎の合併症に 対する治療 (胆管 ステント留置など、具体的に 記載して下さい)	(開病前3ヶ月)	(治療開始~26週の服用療法)	(治療開始~26週の服用療法)	(治療開始~28週の服用療法)
重要な有害事象および 重要な副作用 (11, 12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

有害事象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

ECOGの Performance Status (PS) の日本語訳

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。疾病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	具体的に著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はできる。 例) 軽い家事、事務作業
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%以上はベッドが椅子で過ごす。
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%以上はベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

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克服研究事業
難治性膵炎患調査研究班
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
研究分担者: 西森医院 西森 功

Ⅲ. 自己免疫性膵炎
2) 各個研究プロジェクト

EUS 下 trucut 生検(EUS-TCB)による自己免疫性膵炎の診断

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)

細田和貴, 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)

【研究要旨】

本研究では、EUS-FNA と EUS-TCB の AIP 診断における有用性を明らかにすることを目的とした。膵腫大を認め AIP が疑われた症例のうち、EUS-FNA および EUS-TCB の両方を実施した14例を対象とした。AIP の診断は診断基準の項目 1) と 2) を満たす症例とすると、8 例は AIP、6 例は臨床的に特発性膵炎 ICP (c-ICP) と診断された。AIP の病理所見は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を gold standard とし、閉塞性静脈炎の確認の有無で definite LPSP (d-LPSP) と probable LPSP (pro-LPSP) に分類した。2) EUS-FNA では AIP の 8 例中 3 例が pro-LPSP、1 例が正常、4 例は評価不能であった。6 例の c-ICP のうち 1 例は pro-LPSP、1 例は病理学的に ICP (p-ICP)、4 例は評価不能であった。3) EUS-TCB では、AIP の 8 例中 4 例が d-LPSP、4 例は pro-LPSP であった。6 例の c-ICP 中、1 例は d-LPSP、2 例は pro-LPSP であり、他の 3 例は p-ICP であった。EUS-FNA あるいは EUS-TCB とともに偶発症は認めなかった。EUS-TCB により安全で確実に膵組織を採取でき、画像所見および血液所見のみでは診断困難な AIP 症例の確定診断には EUS-TCB が極めて有用であった。

A. 研究目的

本邦において AIP の多くの症例は AIP 臨床診断基準2006¹⁾ (以下、診断基準) の項目 1) 画像所見と 2) 血液所見の組み合わせで診断されている。一方、画像所見や血液所見が典型的でない症例も存在し、それらの症例では項目 3) 膵の病理組織学的所見が必要となる。EUS 下穿刺吸引法 (EUS-FNA) は膵癌診断には非常に有用²⁾ であるが、採取できる検体が小さく AIP の質的診断は困難なことが多い。一方 EUS-TCB は十分な組織採取が可能である³⁾ が、AIP 診断における有用性は十分には明らかにされていない。本研究では、EUS-FNA と EUS-TCB の AIP 診断における有用性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

膵腫大を認め AIP が疑われた症例のうち、EUS-FNA および EUS-TCB の両方を実施した14例を対象とした (表 1)。AIP の診断は診断基準の項目 1) と 2) を満たす症例とすると、

8 例は AIP、6 例は臨床的に特発性膵炎 ICP (c-ICP) と診断された。AIP の病理所見は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を gold standard とし、閉塞性静脈炎の確認の有無で definite LPSP (d-LPSP) と probable LPSP (pro-LPSP) に分類した。Granulocytic epithelial lesion (GEL) を認めるものを idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) とした。LPSP でも IDCP でもないものを特発性膵炎 (ICP) とした。
(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 (表 2)

EUS-FNA にて14例全例で膵癌は否定できた。EUS-FNA では14例中6例でのみ質的診断が可能であり、p-LPSP 4 例、正常 1 例、ICP 1 例であった。一方、EUS-TCB では全例

表 1 患者背景

Case	irregular MPD narrowing	g-globulin (g/dL)	IgG (mg/dL)	IgG4 (mg/dL)	Auto antibodies	clinical diagnosis	
1	72/M	diffuse	1.6	1,823	366	(-)	AIP
2	76/M	diffuse	1.8	1,604	227	(-)	AIP
3	58/M	segmental	1.4	1,355	201	(-)	AIP
4	76/M	diffuse	1.7	1,652	495	(-)	AIP
5	70/M	diffuse	3.0	3,180	223	(-)	AIP
6	59/M	diffuse	3.5	3,650	1,550	(-)	AIP
7	75/M	diffuse	3.9	4,091	1,070	(+)	AIP
8	41/F	diffuse	1.3	1,545	414	(+)	AIP
9	68/M	N/A*	2.4	2,346	640	(-)	other
10	66/M	focal	2.1	2,060	342	(-)	other
11	55/F	diffuse	1.5	1,404	127	(-)	other
12	62/M	segmental	1.2	1,449	93	(-)	other
13	68/M	diffuse	0.9	1,156	65	(-)	other
14	62/M	diffuse	1.2	1,318	79	(-)	other

* ; placement of metal stent due to misdiagnosis of pancreatic cancer at the previous hospital

表 2 EUS-FNA および—TCB 診断と臨床所見との比較

Case	Imaging	Serology	Imaging/Serology	FNA histological diagnosis	TCB histological diagnosis	final diagnosis
1	(+)	(+)	(+)	normal	d-LPSP	AIP
2	(+)	(+)	(+)	inconclusive	d-LPSP	AIP
3	(+)	(+)	(+)	p-LPSP	d-LPSP	AIP
4	(+)	(+)	(+)	inconclusive	d-LPSP	AIP
5	(+)	(+)	(+)	inconclusive	p-LPSP	AIP
6	(+)	(+)	(+)	inconclusive	p-LPSP	AIP
7	(+)	(+)	(+)	p-LPSP	p-LPSP	AIP
8	(+)	(+)	(+)	p-LPSP	p-LPSP	AIP
9	(-)*	(+)	(-)	p-LPSP	p-LPSP	AIP
10	(-)	(+)	(-)	inconclusive	p-LPSP	AIP
11	(+)	(-)	(-)	inconclusive	p-LPSP	AIP
12	(+)	(-)	(-)	inconclusive	ICP	ICP
13	(+)	(-)	(-)	inconclusive	ICP	ICP
14	(+)	(-)	(-)	ICP	ICP	ICP

* ; placement of metal stent at the previous hospital; d-LPSP, definite LPSP; p-LPSP, probable LPSP

質的診断可能であり, 11例で LPSP(d-LPSP 5例, pro-LPSP 6例), ICP が 3例であった。特に, 限局性の膵管狭細像や, 膵癌の診断で metal stent が留置され ERCP で膵管像の得られなかった 3例中, EUS-FNA では 1例のみが pro-LPSP で, 残りの 2例は診断困難であったのに対し, EUS-TCB では全例 LPSP (definite 1, probable 2) と診断可能であった。さらに若年者に好発し, 炎症性腸疾患を合併することの多い IDCP に特徴的な GEL は一例も認めなかった。

D. 考察

AIP の診断における体外式 US 下も含む core 生検については, Bang ら⁴⁾ は full spectrum LPSP の診断には有用ではなかったと報告している。一方 Detlefse ら⁵⁾ は, 6つの評価項目を設けて core 生検の有用性を報告しており, 一定の結論がでていなかった。今回の検討では core 生検による AIP 診断に対する有用性が示されたと考えている。診断基準 2006, およびアジア基準では必須の検査法である ERCP は欧米では偶発症を危惧して殆ど行われない。今後は, CT あるいは MRI などの横断画像で AIP が疑われた場合, 次に EUS を行

い特徴的な所見を認めれば、その場で EUS-FNA を行う。迅速細胞診で膵癌が否定されれば、さらに core 生検を目的に EUS-TCB を行い、AIP の確定診断を行うといった診断アルゴリズムが合理的な診断方法と考えられる。

E. 結論

画像所見および血液所見のみでは診断困難な AIP 症例の確定診断には EUS-TCB が極めて有用であった。

F. 参考文献

1. 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: 626-31.
2. Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, Shimizu Y, Yatabe Y, Koshikawa T. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB): past, present, and future. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1013-23.
3. Wiersema MJ, Levy MJ, Harewood GC, Vazquez-Sequeiros E, Jondal ML, Wiersema LM. Initial experience with EUS-guided trucut needle biopsies of perigastric organs. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 275-8.
4. Bang SJ, Kim MH, Kim do H, Lee TY, Kwon S, Oh HC, Kim JY, Hwang CY, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Song DE, Jang SJ. Is pancreatic core biopsy sufficient to diagnose autoimmune chronic pancreatitis? *Pancreas* 2008; 36: 84-9.
5. Detlefsen S, Mohr Drewes A, Vyberg M, Kloppel G. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria. *Virchows Arch* 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, Sawaki A,

Hoki N, Hara K, Takagi T, Ko SB, Yatabe Y, Goto H, Yamao K. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol* 2009; 44: 742-50.

2. 学会発表

- 1) 水野伸匡, 原 和生, 高木忠之, 山雄健次. 自己免疫性膵炎 (AIP) 診断基準 2006 の再評価と EUS 下 trucut 生検 (EUS-TCB) の役割. ワークショップ 4 「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～」第 40 回日本膵臓学会大会, 東京, 2009 年 7 月.
- 2) 洪 繁, 水野伸匡, 山雄健次, 後藤秀実. 膵炎のステロイド治療による膵組織再生と血球系幹細胞マーカー CD133 の発現. シンポジウム 1 「慢性膵炎の基礎研究における最近の進歩—新しい診断と治療法の開発にむけての展望—」第 40 回日本膵臓学会大会, 東京, 2009 年 7 月.
- 3) 水野伸匡, 洪 繁, 山雄健次. 自己免疫性膵炎 (AIP) のステロイド治療による膵外分泌機能回復と膵幹/前駆細胞の同定. ワークショップ 20 「自己免疫性膵炎関連疾患の病因病態」JDDW 2009, 京都, 2009 年 10 月.
- 4) N. Mizuno, W. Hosoda, V. Bhatia, K. Hara, A. Sawaki, S. Hijioka, H. Imamura, S. B. H. Ko, Y. Yatabe, H. Goto, K. Yamao. Histological Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis Using EUS-Guided Trucut Biopsy: A Comparison Study With EUS-FNA. 40th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society, November 4-7, 2009, Honolulu, Hawaii.

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

自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討活動評価法に対する 治療効果の検討

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科 主任教授

共同研究者

内田一茂（関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科）、西森 功（西 森 医 院）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎の診断・活動度の評価を目的として、スコア化による試案を作成しその意義を検討した。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1) スコア化による自己免疫性膵炎の診断・活動度を検討する。再燃スコアについては、2007年度自己免疫性膵炎全国調査のデータを基に検討した。さらに、初診時のデータの単因子解析を行い再燃の危険因子について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、通常診療で得られる所見を用いて解析する。また、画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては年齢と性別のみの人情報が対象となるため個人が特定されることはない。

C. 研究結果

- 1) スコア化による自己免疫性膵炎の活動評価方法を案として作成した。
- 2) 全国報告例にて診断スコアの検討を行った。

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

- 3) 全国調査例活動度スコア(図2)

以上より、活動度スコアは、活動度を反映していることが示唆された。

- 4) 再燃患者の初診時検査所見における危険因子

単因子解析では、血中 IgG 値のみが有意であった。(表2)

D. 考察

近年、自己免疫性膵炎の報告は急増しており、症例の集積につれて、病理所見の特徴については LSPS として、ほぼコンセンサスが得られつつある。また膵以外の臓器疾患の合併、IgG4 高値例などの特徴も明らかにされつつある。硬化性胆管炎や唾液腺炎などの臓器炎は一連の疾患群である可能性があり、全身疾患である可能性も指摘されている。しかしながら、疾患の原因は勿論のこと IgG4 の病態生理における意義も不明である。現在自己免疫性膵炎の診断基準は日本膵臓学会より提唱されているが、より具体的かつ汎用的に用いられる診断方法と

表 1 自己免疫性膵炎の活動度・診断スコア(案)

項目/特徴	診断	活動度
年齢 50歳以上	+1	0
性 男性	+1	0
膵腫大		
びまん性	+2	+2
限局性	+1	+1
正常または萎縮	0	0
血清グロブリン/or IgG		
>2.0	+2	+2
1.5-2.0	+1	+1
<1.5	0	0
IgG4(NIA法:基準値4.8-105 mg/dl)		
1,000<	+3	+3
500-1,000	+2	+2
134-500	+1	+1
<105	0	0
ANA 陽性		
>1:80	+2	+2
1:40	+1	+1
<1:40	0	0
AMA, or SS-A(SS-B)陽性	-1	0
胆道系酵素上昇または閉塞性黄疸	+2	+2
膵酵素上昇または低下	+2	+2
外分泌能低下	+2	+2
平均飲酒量		
<25 g/day	+1	0
>60 g/day	-1	0
膵組織所見		
線維化を伴うリンパ球形質細胞優位な浸潤(LPSP)	+2	0
IgG4 陽性形質細胞浸潤	+2	0
閉塞性静脈炎		
膵外病変あり		
硬化性胆管炎	+2	+2
涙腺・唾液腺病変	+2	+2
後腹膜線維症	+1	+1
縦隔・腹部リンパ節腫大	+1	+1
慢性甲状腺炎	+1	+1
尿管間質性腎炎	+1	+1
炎症性偽腫瘍(肝・肺など)	+1	+1
糖尿病あり	+2	+2
他の自己免疫疾患あり	+2	+2
付加的検査項目		
他の特定の自己抗体陽性	+2	0
HLA-DR4 or 陽性	+1	0
治療に対する反応 著効	+2	+1
再燃	+2	+2
β MG 正常	0	0
高値	0	+1
sIL2R 正常	0	0
高値	0	+1

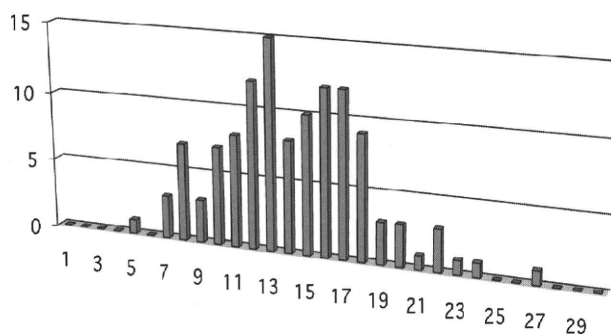


図 1 自己免疫性膵炎の診断スコア

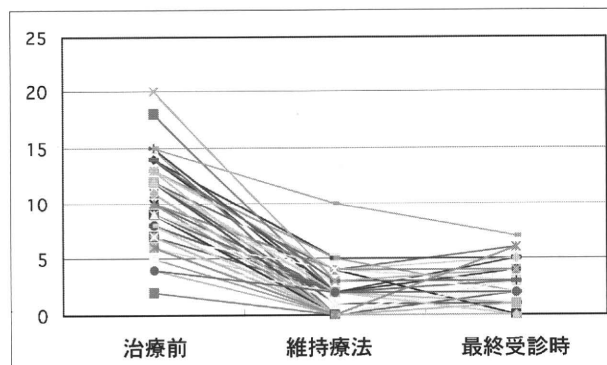


図 2-1 非再燃症例でのスコアの推移

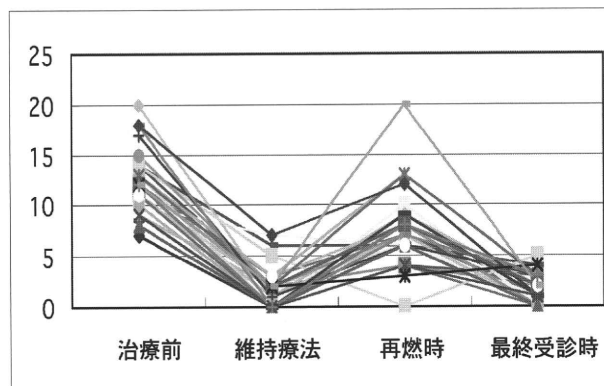


図 2-2 再燃症例でのスコアの推移

してスコア化を試みた。また自己免疫性膵炎はステロイドが著効することが知られているが、減量もしくは中止することで再燃することもよく知られている。そこで今回再燃をより速く簡便に評価することを目的として活動度についてもスコア化を試みた。診断・活動度スコアについては、診断感度は81.3%特異度100%であり、活動度スコアも、活動度を反映していることが示唆された。また初診時では、IgG と再燃に関連が認められた。

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

E. 結論

- 1) 診断スコアについては、診断感度は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) 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. *Internal medicine* 2010; 49(23): 2569-2575
- 2) Asada M, Nishio A, Okazaki K, et al. Analysis of Humoral Immune Response in Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2010; 39(2): 224-231
- 3) 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*. 2010; 45(1): 122-129
- 4) Uchida K, Yazumi S, Okazaki K et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2009 44(7): 726-32
- 5) 岡崎和一, 内田一茂, 小藪雅紀, 楠田武生, 高岡 亮. 自己免疫性膵炎の病態・診断・治療. *Gastroenterological Endoscopy*. 2009; 51(6): 1403-1415
- 6) 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入江裕之, 入澤篤志, 久保恵嗣, 能登原憲司, 長谷部修, 藤永康成, 大原弘隆, 田中滋城, 西野隆義, 西森 功, 西山利正, 須田耕一, 白鳥敬子, 下瀬川徹, 田中雅夫. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009 膵臓 2009; 24 (Supplement): S1-S54
- 7) 岡崎和一, 内田一茂, 池浦 司, 高岡亮 自己免疫性膵炎 3. 診断と鑑別診断 日内会誌 2010; 99(1): 82-90
- 8) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus

- guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010; 45(3): 249–265
- 9) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol* 2010; 45(4): 355–369
 - 10) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010; 45(5): 471–477
 - 11) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009; 58(11): 1504–1507
 - 12) 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
 - 13) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune 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 Kobori 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, 小薮雅紀, 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

自己免疫性膵炎患者における血清 IgM, 及び IgA 低値の臨床的意義

研究報告者 木原康之 産業医科大学医学部第三内科学 講師

共同研究者

田口雅史, 永塩美邦, 山本光勝, 原田 大 (産業医科大学医学部第三内科学)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎は膵腫大, 膵管の不整狭細像を呈し, 自己免疫の関与が示唆される特異な膵炎である. 血清中の γ グロブリンの上昇を認め, 特に IgG のサブクラスである IgG4 の上昇が診断する上で重要である. しかしながら, IgG 以外の γ グロブリン分画の異常については不明である. そこで今回我々は, 自己免疫膵炎患者のステロイド治療前後の血清 IgG, IgG4, IgM, 及び IgA について測定し, その他の肝膵疾患として, 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変, 慢性膵炎, 膵癌患者と比較検討した. 自己免疫膵炎患者では血清 IgM, IgA 値は低下しており, 特に IgM は IgG 及び IgG4 と有意な負の相関を認めた. また, 自己免疫性患者の IgG/IgM 及び IgG/IgA 比はその他の疾患に比較し有意に上昇しており, ROC 曲線から求めた自己免疫性膵炎診断のための感度は IgG/IgM, IgG/IgA でそれぞれ, 0.800, 0.950 であり, 特異度は 0.703, 0.728 であった. 自己免疫性膵炎患者の血清 IgM 値はステロイド治療後も変化なかったが, IgG, IgG4, IgA については低下した. 以上より IgG/IgM 及び IgG/IgA 比は自己免疫性膵炎を診断する上で新たなマーカーになる可能性が示唆された. また血清 IgM 及び IgA 低値が自己免疫性膵炎の病態に関与している可能性が示唆された.

A. 研究目的

慢性膵炎は, 膵の不可逆的な障害を特徴とする慢性疾患であり, 組織学的には炎症細胞浸潤や線維化によって膵実質が破壊され, 膵内外分泌機能不全をきたすものである^{1,2)}. 慢性膵炎の原因は様々であり, その30-40%が特発性と考えられている^{3,4)}. 慢性膵炎のうち自己免疫が原因で起こる膵炎がわが国の吉田らによってはじめて提唱された⁵⁾. 自己免疫性膵炎(以下 AIP)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り, 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⁶⁻⁹⁾. 一方, 本疾患には様々な膵外病変が合併することが報告されている. 代表的なものとして涙腺・唾液腺炎, 硬化性胆管炎があり, 全身性疾患可能性も示唆されている^{7,8)}. また, 自己免疫性膵炎の中には, 膵癌や胆管癌との鑑別が困難な例もありこれらの症例では血清中の IgG4 が, 診断に有用であるとされる. また IgG4 は疾患活動性と密に関連するとの報告もある⁶⁾.

しかしながらその免疫システムの異常は不明

な点が多く特に血清 IgG4 の上昇や全身各臓器に浸潤する IgG4 陽性形質細胞の意義については未だ不明である. 今回我々は, 本研究においてステロイド投与前後での免疫状態についてとくに γ グロブリンの分画を中心に検討し, その他の肝膵疾患と比較検討した. 更にこれら結果が, AIP の病態解明および新たな診断マーカーの開発につながるかどうかについて検討した.

B. 研究方法

対象は産業医科大学病院第3内科にて, 2001年7月~2008年7月の期間に, 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2006¹⁰⁾により診断された AIP 患者20例で男性15例, 女性5例である. 比較する疾患として, 自己免疫性肝炎(以下 AIH)(30例), 原発性胆汁性肝硬変(以下 PBC)(26例), 慢性膵炎(以下 CP)(16例がアルコール性, 5例が特発性), 膵癌(以下 PC)(35例)について行った.

AIP の治療としては0.5 mg/kg のプロドニゾロンを2週間投与し, その後2週間ごとに5