

type 2 AIP と規定し，IDCP/AIP with GEL を自己免疫性膵炎に含めるという考え方が全世界的なコンセンサスになってきている⁶⁾。しかし，現時点では，好中球病変を呈する type 2 AIP の実態は本邦ではほとんど明らかにされていないので，その臨床的意義については十分な検討が必要である。

厚生労働科学研究費補助金，難治性疾患克服研究事業，難治性膵疾患に関する調査研究班（研究代表者 東北大学消化器内科 下瀬川徹）では平成21年7月から平成23年3月31日まで，「いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査」を行った。本調査の目的は本邦で少ないと考えられ，実態が不明な好中球病変を呈する type 2 AIP の実態を明らかにすることであった。7例が集積され臨床病態がある程度明らかになった。本調査は確実な診断に基づく症例集積を目的としたため，組織所見が得られる症例を対象に実施し，十分な症例数の確保は困難であった。今後は症例数を増やしてさらに詳細な検討が必要と考えられた。

好中球病変を呈する type 2 AIP の臨床的特徴として炎症性腸疾患を高率に合併することが指摘されている^{4,5)}。炎症性腸疾患は症例数が多く，従ってこれらに合併する自己免疫性膵炎の検索により，好中球病変を呈する type 2 AIP の詳細な実態調査が施行可能になると予想される。本研究では「炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査」を施行することにより，好中球病変を呈する type 2 AIP の実態を明らかにすることを目的とする。前回の「いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査」の調査対象には，炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎が含まれているので，本研究は調査依頼の方法を変更したものであり，「いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査」の延長線上にあり，包括されると考えられる。

本研究では炎症性腸疾患を多く診療している施設にも調査を依頼する必要があり，厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」（研究代表者 東京医科歯科大学消化器内科 渡辺守）と難治性疾

患克服研究事業，難治性膵疾患に関する調査研究班（研究代表者 東北大学消化器内科 下瀬川徹）との共同調査を計画する。

B. 研究方法

1) 対象：共同研究施設において，潰瘍性大腸炎，クローン病確診例に合併する膵病変のうち，画像検査 US, CT, MRI で急性膵炎，慢性膵炎，自己免疫性膵炎の所見を呈する症例。対象の期間は自己免疫性膵炎の疾患概念が明らかとなった1995年から2011年。

さらに上記の症例のなかから組織所見が検討可能な症例を別に集積し，好中球病変 (idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)あるいは granulocyte epithelial lesion (GEL))を含めた組織所見について検討する予定である。

2) 実施方法

一次調査：封書により上記の条件に該当する症例数，手術症例と生検症例の内訳を調査する（資料1）。

二次調査：炎症性腸疾患に合併する膵病変については，該当症例を有する共同研究施設に臨床調査票（資料2）を送付する。上記の症例中，膵組織所見も検討可能な症例については，該当症例を有する共同研究施設に臨床調査票と病理組織スライド切片送付用のフォルダーを送付する。臨床調査票は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後，各施設の共同研究者が調査票に臨床情報を記入し，臨床情報解析施設に返送する。病理組織スライド切片は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後，各施設の共同研究者が組織検体解析施設へ送付する。なお，各施設の病理検査室の責任者には，別途，依頼状により病理組織標本の貸与をお願いする（添付試料）。病理組織スライド切片を提供していただく施設には，倫理委員会の承認をお願いする。

3) 解析

臨床的検討：臨床情報解析施設において収集された臨床情報を解析する。病理組織所見が揃っている症例については次項に述べるように病理

所見の群別に従って、臨床情報を解析する。臨床調査票は臨床情報解析施設において研究終了時まで厳重に保管し、すべての研究終了後、臨床調査票を破棄する。

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

4) 追加調査

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

5) 結果の報告と公表

解析結果は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、難治性膵疾患に関する調査研究班、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の報告書で公表し、必要に応じ学会あるいは学術雑誌に発表する。この際、被験者が特定可能なすべての臨床情報を排除する。

6) 研究期間

倫理委員会承認後～平成25年3月31日
(倫理面への配慮)

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

本研究は既存試料のみを用いる観察研究である。本研究の実施及び資料の提供について以下の情報を含め、本研究実施計画書を公開することとし、患者が研究対象者となることを拒否できるようにする。公開する情報は以下の通りである。

1) 本研究は難治性疾患克服研究事業、難治性膵疾患に関する調査研究班(研究代表者東北大学消化器内科 下瀬川徹)と厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性

腸管障害に関する調査研究班」(研究代表者東京医科歯科大学消化器内科 渡辺守)との共同の多施設共同研究であり、難治性膵疾患に関する調査研究班主任研究者(下瀬川徹)と難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班主任研究者(渡辺守)が実施責任者として統括すること。

- 2) 患者が特定されないように匿名化を行った後、臨床情報(施設名、診療科名、生まれた年、性別、診断、生活歴、既往歴、家族歴、症状、検査結果、治療状況、転帰)が臨床情報解析施設(信州大学総合健康安全センター、関西医科大学第三内科)に、病理組織スライド切片が組織検体解析施設(倉敷中央病院病理検査科)に収集され、一定期間厳重に保管されること。
- 3) 患者は研究対象者となることを拒否できること。

C. 研究結果

D. 考察

E. 結論

については次年度に記載

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(4): 387-95.
2. Notohara K, Burgart L J, Yadav D, Chari S, Smyrk T C. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(8): 1119-27.
3. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445(6): 552-63.
4. Sugumar A, Kloppel G, Chari ST. Autoimmune

pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(9): 2308–10.

5. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Smyrk TC, Petersen BT, Topazian MD, Takahashi N, Farnell MB, Vege SS. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010; 139: 140–8.
6. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr; 40(3): 352–358.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, Tanaka E. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol*. 2011; 46 Suppl 1: 48–55.
- 2) Momose M, Kadoya M, Yano K, Miyasaka T, Fujinaga Y, Matsushita T, Yanagisawa S, Hamano H, Kawa S. Semiquantitative measurement of pulmonary hilar gallium-67 uptake using single photon emission computed tomography / computed tomography for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol*. 2010; 28(10): 733–9.
- 3) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr; 40(3): 352–358.
- 4) Kawa S, Sugai S. History of Autoimmune Pancreatitis and Mikulicz's Disease. *Current Immunology Reviews* 2011; 7: 137–143
- 5) Kawa S, Fujinaga Y, Ota M, Hamano H, Bahram S. Autoimmune Pancreatitis and Diagnostic Criteria. *Current Immunology Reviews* 2011; 7: 144–161
- 6) Fujinaga Y, Kadoya M, Hamano H, Kawa S, Momose M, Kawakami S, Watanabe T, Sugiyama Y, Uehara T. Radiologic Findings of IgG4-Related Disease. *Current Immunology Reviews* 2011; 7: 186–203.
- 7) Watanabe T, Fujinaga Y, Kawakami S, Hatta T, Hamano H, Kawa S, Kadoya M. Infraorbital nerve swelling associated with autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol*. 2011; 29: 194–201.
- 8) Tsushima K, Yokoyama T, Kawa S, Hamano H, Tanabe T, Koizumi T, Honda T, Kawakami S, Kubo K. Elevated IgG4 levels in patients demonstrating sarcoidosis-like radiologic findings. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90: 194–200.
- 9) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]
- 10) Ota M, Ito T, Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Hamano H, Kawa S. Polymorphism in the KCNA3 gene is associated with susceptibility to autoimmune pan-

creatitis in the Japanese population. Dis Markers. 2011; 31: 223-9.

- 11) Yamamoto H, Suzuki T, Yasuo M, Kobayashi O, Tsushima K, Ito M, Urushihata K, Yamazaki Y, Hanaoka M, Koizumi T, Uehara T, Kawakami S, Hamano H, Kawa S, Kubo K. IgG4-Related Pleural Disease Diagnosed by a Re-Evaluation of Chronic Bilateral Pleuritis in a Patient Who Experienced Occasional Acute Left Bacterial Pleuritis. Intern Med 50: 893-897, 2011.
- 12) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Autoimmune Pancreatitis over a Long-term Course. J Gastroenterol (in press)
- 13) Zen Y, Bogdanos DP, Kawa S. Type 1 autoimmune pancreatitis. Orphanet Journal of Rare Diseases. (in press)

2. 学会発表

- 1) 村木 崇, 浜野英明, 川 茂幸. 「IgG4 関連硬化性胆管炎診断における IgG4 値の多施設検討」公聴会 IgG4 関連胆管炎の診断基準, 第46回日本胆道学会学術集会, (宮崎)2011.9.17
- 2) 渡邊貴之, 伊藤哲也, 川 茂幸. 「IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下症の検討」-シンポジウム IgG4 関連疾患の概念と診断, 第53回日本消化器病学会大会, (福岡), 2011.9.17
- 3) 伊藤哲也, 渡邊貴之, 丸山真弘, 米田傑, 丸山雅史, 児玉亮, 尾崎弥生, 村木崇, 浜野英明, 新倉則和, 川 茂幸. 「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的解析」-パネルディスカッション1 膵疾患の遺伝的啓探る, 第42回日本膵臓学会大会, (弘前), 2011.7.30
- 4) 伊藤哲也, 渡邊貴之, 丸山真弘, 米田傑, 丸山雅史, 児玉 亮, 高山真理, 村木 崇, 尾崎弥生, 浜野英明, 新倉則

和, 川 茂幸. 自己免疫性膵炎患者における抗 *H.pylori* IgG 値と IgG4 値の検討, 第97回消化器病学会総会, (東京), 2011.5.15

- 5) Kawa S, IgG4-related disease: a new disease group explaining Morbus Ormond, pancreatitis and SSA-or SSB-negative sialoadenitis.- Clinical Science Session, Too much immunoglobulin-diseases relevant for the rheumatologist. EU-LAR2011 2011. May 25th. London
- 6) Kawa S, Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Ozaki Y, Maruyama M, Yoneda K, Kodama R, Muraki T, Hamano H, Arakura N. How frequently does AIP relapse and how can it be prevented? Japanese experience. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 2nd.
- 7) Kawa S. The utility of serum IgG4 concentrations as a biomarker. The First International Conference On IgG4-Related Disease (IgG4-RD). Boston, Massachusetts, USA. 2011. October 6th.
- 8) Kawa S. Symposium 3: Approach for Pathogenesis Humoral Immunity. 1) IgG4. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th.
- 9) Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Maruyama M, Yoneda S, Kodama R, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Clinical Features of IgG4 Negative Autoimmune Pancreatitis. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3rd.
- 10) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Maruyama M, Yoneda S, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Thyroiditis: an IgG4-related disease. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3rd.
- 11) Maruyama M, Ozaki Y, Arakura N, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Kawa S.

Mechanism of Pancreatic Stone Formation in Patients with Autoimmune Pancreatitis. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3rd.

- 12) Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Maruyama M, Yoneda S, Kodama R, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S, Frequency and Prevention of Autoimmune Pancreatitis Relapse in a Japanese Population. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th.
- 13) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Maruyama M, Yoneda S, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. The Mechanism of Lower Bile Duct Stricture seen in IgG4-related Sclerosing Cholangitis. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th.
- 14) Maruyama M, Ozaki Y, Arakura N, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Clinical Characteristics of Cases with Autoimmune Pancreatitis Showing Steroid Non-responsive Ductal Narrowing. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th.

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

送り先：FAX 番号 0263-37-2183

信州大学総合健康安全センター 川 茂幸 行

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

難治性膵疾患に関する調査研究班（研究代表者 下瀬川徹）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（研究代表者 渡辺守）

多施設共同観察研究

炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査

一次調査票

*貴施設において下記の要件を満たす膵病変症例、有膵組織所見症例の数をお知らせ下さい（回答締め切り：平成 24 年 月 日）。

1. 潰瘍性大腸炎、クローン病確診例に合併する膵病変のうち、画像検査 US、CT、MRI で急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎の所見を呈する症例。対象の期間は自己免疫性膵炎の疾患概念が明らかとなった 1995 年から 2011 年。
2. さらに上記の症例のなかで、膵臓の組織所見を検討可能な症例

該当症例数：

1. 炎症性腸疾患に合併した膵病変症例 _____ 例
(急性膵炎 _____ 例、慢性膵炎 _____ 例、自己免疫性膵炎 _____ 例)
2. 上記症例中、膵組織所見を検討可能な症例 _____ 例
(手術 _____ 例、生検 _____ 例)

お名前：

施設名：

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

難治性膵疾患に関する調査研究班（研究代表者 下瀬川徹）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（研究代表者 渡辺守）

※事務局で記載 ※症例番号:

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性痔疾患に関する調査研究班
 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班
 炎症性腸疾患に合併する自己免疫性痔炎の実態調査
 臨床調査票

施設名: (※施設番号:)	記載者:
記載年月日: 平成 年 月 日	
貴施設での通し番号(記号):	
生年月日: 明・大・昭・平 年 月 日 (歳)	性別: <input type="checkbox"/> 男・ <input type="checkbox"/> 女

飲酒量

平均飲酒量: <25 g/日 25~80 g/日 >80 g/日 *ビール大1本=25g、日本酒1合=22g

痔病変の発症・診断時年齢

発症年齢(推定) _____ 歳
 診断時年齢 _____ 歳

エントリー基準

潰瘍性大腸炎、クローン病確診例に合併する痔病変のうち、画像検査CT、MRIで急性痔炎、慢性痔炎、自己免疫性痔炎の所見を呈する症例。

必須→

1. 臨床診断 (下記のいずれかに☑をお願いします)

潰瘍性大腸炎

クローン病 (痔炎の原因となり得る十二指腸病変 不明 あり 疑い なし)

2. 臨床診断 (下記のいずれかに☑をお願いします、複数回答可)

急性痔炎

慢性痔炎

自己免疫性痔炎の確診例(2006年の診断基準による)

自己免疫性痔炎国際診断基準(ICDC 2011年の診断基準による)

自己免疫性痔炎の疑い例

3. 下記のいずれかの要件に該当

検討可能な痔組織の有無 有 無

有りの場合、痔の組織学的診断について下記の該当要件に☑をお願いします:重複可

IDCP 急性痔炎 慢性痔炎 LPSP 不明

症状・理学所見

身長 _____ cm	体重 _____ kg		
腹痛	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	背部痛	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
黄疸	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	体重減少	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
発熱	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	下痢	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
腹部圧痛	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	便秘	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明

初診時(診断時)一般血液・尿所見

末梢白血球数 _____ / μ L	血小板数 _____ 万 / μ L	
リンパ球 _____ %、(_____ / μ L)	好酸球 _____ %、(_____ / μ L)	
γ -グロブリン _____ g/dL (血中総蛋白 _____ g/dL x _____ %)		
IgG _____ mg/dL	IgG4 _____ mg/dL	
IgA _____ mg/dL	IgM _____ mg/dL	IgE _____ IU/mL
AST _____ IU/mL	ALT _____ IU/mL	
T-bil _____ mg/dL	ALP _____ IU/mL	γ -GTP _____ IU/mL
Crn _____ mg/dL	BUN _____ mg/dL	
Amylase _____ mg/dL	Lipase _____ mg/dL	
尿糖 <input type="checkbox"/> -、 <input type="checkbox"/> ±、 <input type="checkbox"/> +、 <input type="checkbox"/> 2+	尿蛋白 <input type="checkbox"/> -、 <input type="checkbox"/> ±、 <input type="checkbox"/> +、 <input type="checkbox"/> 2+	
可溶性IL-2R _____ U/mL	血中 β 2-ミクログロブリン _____ mg/L	

脾胃機能

糖尿病	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	HbA1c _____ %
糖尿病ありの場合		
糖尿病の分類	<input type="checkbox"/> 1型 <input type="checkbox"/> 2型 <input type="checkbox"/> その他	
糖尿病の治療	<input type="checkbox"/> 食事療法のみ <input type="checkbox"/> 経口糖尿病薬 <input type="checkbox"/> インスリン治療	
BT-PABA試験(PFD試験)	<input type="checkbox"/> 正常(>70%) <input type="checkbox"/> 50~70% <input type="checkbox"/> 50%以下	
便中キモトリプシン	<input type="checkbox"/> >30 U/g <input type="checkbox"/> 10~30 U/g <input type="checkbox"/> 10 U/g以下	

併存疾患

硬化性胆管炎 (下部総胆管狭窄は除く)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	自己免疫性肝炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
原発性胆汁性肝硬変	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	シェーグレン症候群	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
唾液腺腫脹 (ミクリッツ病、Kuttner腫瘍)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	縦隔・腹部リンパ節腫脹	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
涙腺腫脹(ミクリッツ病)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	慢性甲状腺炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
後腹膜線維症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	炎症性偽腫瘍(肝・肺など)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
間質性肺炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	喘息	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
間質性腎炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし		
前立腺病変	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	多発関節炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
アトピー性皮膚炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	結節性紅斑	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
原発性硬化性胆管炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	ぶどう膜炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
その他のIgG4関連疾患1.	(_____)	その他の膠原病1.	(_____)
その他のIgG4関連疾患2.	(_____)	その他の膠原病2.	(_____)
その他のIgG4関連疾患3.	(_____)	その他の膠原病3.	(_____)

自己免疫性膵炎—共同研究プロジェクト LPSP と IDCP の免疫学的相違に関する研究

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内科学 教授

共同研究者

内田一茂, 池浦 司, 高岡 亮 (関西医科大学消化器肝臓内科)

神澤輝実 (東京都立駒込病院内科), 能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)

川 茂幸 (信州大学総合健康安全センター), 西森 功 (西 森 医 院)

下瀬川徹 (東北大学大学院消化器病態学)

【研究要旨】

- 1) 当院にて腫瘍形成性膵炎として手術された症例に対して LPSP と IDCP を免疫化学的に検討し, その差異について検討した.
- 2) IDCP 症例につき多施設共同研究をするため, 関連機関の倫理委員会に承認を得るべく準備を行った.

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, 病理学的にはリンパ球浸潤を主体とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) と好中球浸潤を主体とする idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) に大きく分けられる. 日本で言われる自己免疫性膵炎は主に LPSP であり, ヨーロッパでは LPSP と IDCP が混在していると考えられている. そこで今回我々は当院にて過去腫瘍形成性膵炎と診断された手術標本について LPSP もしくは IDCP がどれだけ含まれているのかを検討し, 今後の多施設共同研究の基礎的な検討を行った.

B. 研究方法

- 1) 1997年から2007年までに本学にて手術された腫瘍形成性膵炎20例についてその組織学的検討をするとともに, IgG1・IgG4・Foxp3 について免疫組織化学を用いて解析した.
- 2) IDCP の症例を増やすべく他施設共同研究とするため, 関係機関の倫理委員会へ申請を行う.

(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

組織学的には, IDCP 1例, LPSP 9例, アルコール性膵炎10例であった(表1). 性別は IDCP は女性, LPSP は男性3例女性6例, アルコール性膵炎は全例男性であった. 黄疸は, LPSP 4例, アルコール性膵炎1例に認め, IDCP では認めなかった. 膵外病変は LPSP のみに認められた. 糖尿病は LPSP で6例, ア

表1 患者一覧

	IDCP (n=1)	LPSP (n=9)	アルコール性膵炎 (n=10)
性別(男/女)	0/1	3/6	9/0
年齢	65	54.3 (56-73)	53.3 (39-75)
黄疸	—	4(44.4%)	1(11.1%)
膵外病変			
Sclerosing cholangitis	—	4(44.4%)	0
thyroiditis	—	4(44.4%)	0
Retrperitoneal fibrosis	—	2(22.2%)	0
糖尿病	—	6(66.7%)	2(22.2%)

アルコール性膵炎で2例に認められた。

免疫組織化学的には、IDCPではIgG1陽性細胞は20.7 cells/HPF, IgG4陽性細胞は8.0 cells/HPF, Foxp3陽性細胞は9.7 cells/HPFであった。LPSPはIgG1陽性細胞は7.6 ± 2.4 cells/HPF, IgG4陽性細胞は20.0 ± 6.0 cells/HPF, Foxp3陽性細胞は15.3 ± 3.0 cells/HPFであった。

膵外病変の有無, 免疫組織化学の検討より, LPSPとIDCPは異なる疾患であると推測された。

現在IDCPの症例数を増やすべく他施設共同研究とするため, 関係機関の倫理委員会へ申請を行っている。

D. 考察

近年, 自己免疫性膵炎の症例の集積につれて, 日本における病理所見の特徴についてはLPSPがほとんどをしめ, ヨーロッパでは自己免疫性膵炎はLPSPとIDCPが混在しているものと考えられている。IDCPの特徴は若年に多く潰瘍性大腸炎を合併することが多く再燃がないことが知られており, 高齢男性に多く多くの膵外病変を伴うLPSPとは異なるものと推測されている。しかし画像上はIDCPとLPSPは判断が困難であり, その免疫学的差異についても不明である。関係機関の倫理委員会の承認

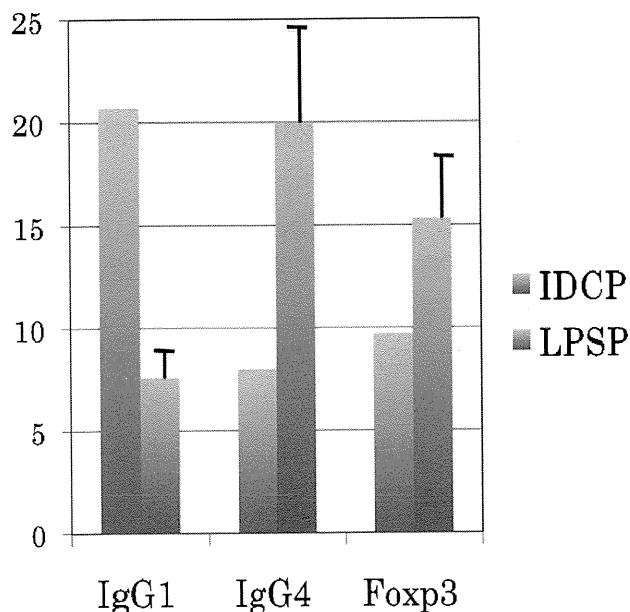


図1 IDCP・LPSPにおける, IgG1, IgG4, Foxp3陽性細胞数

が得られしだい多施設にてIDCP症例を集積し, その免疫学的差異について研究する予定である。

E. 結論

LPSPとIDCPは免疫学的には異なる疾患であると推測されるが, 今後さらなる研究が必要である。

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

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, J M Webster G, Kim MH, Enders F, Amin Z, Baron TH, Chapman MH, Church NI, Clain JE, Egawa N, Johnson GJ, Okazaki K, Pearson RK, Pereira SP, Petersen BT, Read S, Sah RP, Sandanayake NS, Takahashi N, Topazian MD, Uchida K, Vege SS, Chari ST Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: An international multicentre study. *Gut* 2011; 60(5): 666-670.
- 2) Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2011; 46(5): 696-704.
- 3) Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, Takahashi N, Kanno A, Okazaki K, Egawa N, Uchida K, Sheikh K, Amin Z, Shimosegawa T, Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Pereira SP, Chari S, Webster GJ. Endoscopic Retrograde Cholangiography Does Not Reliably Distinguish

IgG4-Associated Cholangitis From Primary Sclerosing Cholangitis or Cholangiocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011; 9(9): 800-803.

- 4) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of Inducible Costimulator- and Interleukin 10-Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. Pancreas. 2011; 40(7): 1120-1130.

2. 学会発表

国際学会

- 1) T. Ikeura, M. Takaoka, K. Uchida, M. Shimatani, H. Miyoshi, K. Okazaki. The potential role of FDG-PET in the differential diagnosis between benign and malignant pancreatic cystic lesions. The International Pancreatic Research Forum 2011, 2011. 11, Osaka.
- 2) Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting, 2011. 11, Chicago, USA.
- 3) Takeo Kusuda, Kazushige Uchida, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011, 2011. 5, Chicago, USA.
- 4) K Uchida, T Kusuda, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. Possible role of ICOS positive and IL-10 producing regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Indian Pancreas Club, 2011. 2, Kochi, Kerala, India.
- 5) Shinji Nakayama, Akiyoshi Nishio, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis. DDW2011, 2011. 5, Chicago, USA.

国内学会

- 1) 池浦 司, 内田一茂, 岡崎和一. 慢性膵炎時にみられる膵内の知覚神経の変化. 第28回日本胆膵病態・生理研究会, 2011. 6, 福岡.
- 2) 内田一茂, 楠田武生, 小藪雅紀, 三好秀明, 福井由理, 池浦 司, 島谷昌明, 松下光伸, 高岡 亮, 西尾彰功, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎(LPSP)における制御性T細胞の役割とIgG4産生機序. 第28回日本胆膵病態・生理研究会, 2011. 6, 福岡.
- 3) 内田一茂, 小藪雅紀, 岡崎和一. IgG4関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討. 第97回日本消化器病学会総会, 2011. 5, 東京.
- 4) 山本智久, 里井壯平, 柳本泰明, 豊川秀吉, 楠田武生, 内田一茂, 高岡 亮, 岡崎和一, 権 雅憲. 膵癌との鑑別を要したIdiopathic duct-centric pancreatitis (IDCP)の1例. 第23回日本肝胆膵外科学会学術集会, 2011. 6, 東京.
- 5) 楠田武生, 内田一茂, 三好秀明, 福井由理, 小藪雅紀, 深田憲将, 坂口雄沢, 吉田勝紀, 福井寿朗, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 西尾彰功, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎(AIP)におけるIL-10とICOS陽性制御性T細胞に関する検討. 第21回日本サイトメトリー学会, 2011. 6, 京都.
- 6) 池浦 司, 高岡 亮, 内田一茂, 島谷昌明, 三好秀明, 楠田武生, 岡崎和一. 当院における膵内分泌腫瘍切除症例の臨床

的検討．第42回日本膵臓学会大会，2011. 7，弘前．

- 7) 内田一茂，岡崎和一．自験例よりみた自己免疫性膵炎の診断に関する検討．第42回日本膵臓学会大会，2011. 7，弘前．
- 8) 内田一茂，岡崎和一．IgG4 関連疾患と自己免疫性肝疾患における制御性 T 細胞と IgG4 陽性形質細胞の検討．JDDW2011, 2011. 10，福岡．
- 9) 内田一茂，岡崎和一．IgG4 関連疾患としての肝胆膵病変における制御性 T 細胞と IgG4 陽性形質細胞の検討．JDDW2011, 2011. 10，福岡．

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

1 型および 2 型自己免疫性膵炎の組織学的診断基準の確立 —小葉内好中球浸潤の診断的意義に関する検討—

研究報告者 能登原憲司 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内科学），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）
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）
菅野 敦（東北大学大学院消化器病態学），平野賢二（東京大学消化器内科）
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】

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) には, IgG4 関連疾患の膵病変と考えられる 1 型と, それとは異なる 2 型の 2 つのタイプが存在する. 2 型 AIP の診断には病理学的検索が必須で, 小葉間膵管の内腔, 上皮内への好中球浸潤, すなわち granulocytic epithelial lesion (GEL) をもって診断が確定する. 2 型 AIP においては小葉にも炎症がみられるが, その特異性についての検討は十分にされていない. そこで, これら 2 型 AIP の組織学的特徴が 1 型 AIP でどの程度出現するのかを検証する目的で, 1 型 AIP 切除例を用い, 小葉内好中球浸潤および小葉内膵管, 小葉間膵管における GEL の有無を検討した. 小葉内好中球浸潤は 31 例中 11 例で認められ, うち 6 例では対物 10 倍視野で標本あたり 6 視野以上に存在していた. 小葉内膵管の GEL は小葉内好中球浸潤のみられた 11 例全例で同定されたが, 小葉間膵管の GEL は 1 例にみられるのみであった. 小葉内好中球浸潤の有無を標本枚数との関係でみると, 標本枚数 1 枚の群に比較して 2 枚以上の群で有意に多くみられた. 小葉間膵管の GEL は 2 型 AIP にかなり特異的といえるが, 小葉内好中球浸潤や小葉内膵管の GEL は 1 型 AIP においてもしばしば出現し, 2 型 AIP に特異的とはいえない. 花筵状線維化など, 1 型 AIP の特徴を欠いていることが, 小葉内好中球浸潤を 2 型 AIP の level 2 (International Consensus Diagnostic Criteria) と診断する上での前提であると考えられる.

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) には, 1 型と 2 型の 2 つの臨床病理学的タイプが存在する^{1,2)}. 1 型 AIP は本邦から報告されてきた AIP 症例の大部分に相当し, 血清 IgG4 値の上昇, 病変内への IgG4 陽性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位置づけられており, 他臓器の IgG4 関連病変を合併することが知られている^{3~6)}. 一方, 2 型 AIP は主に欧米から報告された AIP 症例に含まれ, 画像所見は 1 型 AIP に類似するが, 1 型にみられるような IgG4 の異常は示さない^{7,8)}. 現在のところ有用な血清マーカーは存在せず, そのため診断には病理学的検索が必須

とされている.

1 型 AIP は, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)^{9,10)} と呼ばれる病理学的概念に相当する. この病理像は特異なものであり, AIP の International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC)²⁾ では, 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 陽性形質細胞浸潤, のうち 3 つ以上を満たすと, 1 型 AIP の組織学的確診とされている. 2 型 AIP の病理学的概念は idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)¹⁰⁾ あるいは AIP with granulocytic epithelial lesion (GEL)¹¹⁾ とよばれ, 小葉間膵管において内腔あるいは上皮内への好中球

浸潤(GEL), 上皮周囲へのリンパ球・形質細胞浸潤がみられ, 炎症はさらに小葉内にも広がる。

2型 AIP の確定診断には組織学的評価が必要とされるため, 臍生検による診断が注目されている。しかしながら, 臍生検で病変部の小葉間臍管が採取されることは稀と考えられ, 小葉とその周囲組織の所見から診断にアプローチする必要がある。1型 AIP の小葉内においても時に好中球浸潤がみられることが報告されており, 小葉内の好中球浸潤の診断的意義については再検討が必要である。この点を明らかにするため, 本研究では1型 AIP における小葉内好中球浸潤や GEL の有無を検討した。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

1型 AIP 31例の切除材料を用いた。いずれも組織学的に典型的な1型 AIP 症例で, 多数の IgG4 陽性形質細胞の出現を含め, ICDC の組織学的確定症例であった。炎症消退傾向の強い1型 AIP 症例(多数切片の検索でごく一部にのみ1型 AIP の特徴が見出される, 炎症細胞浸潤の乏しい症例)は検討対象から外した。

対物レンズ10倍で観察し, 1視野で10個以上の好中球浸潤が存在する場合を有意な“小葉内好中球浸潤”とし, 1標本当たりで小葉内好中球浸潤のみられた視野数をカウントした。病変部の組織標本が2枚以上存在するケースでは, あらかじめ全標本を観察し, 好中球浸潤の多い標本を選択してカウントを行った。GEL は“臍管内腔あるいは上皮内への好中球浸潤”と定義し, 小葉内臍管, 小葉間臍管のそれぞれについてその有無を評価した。

(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組織検体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。

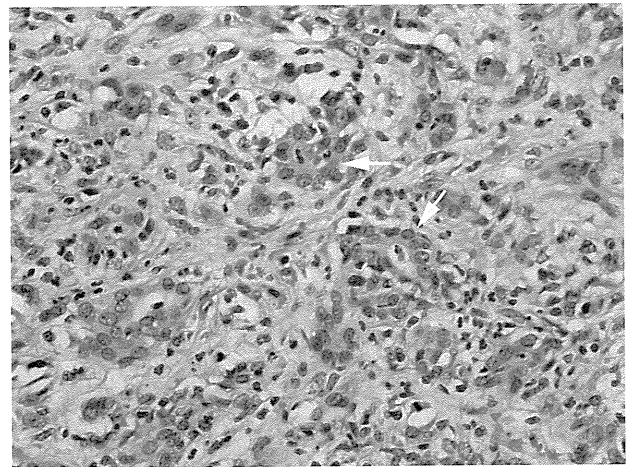


図1 1型 AIP にみられる小葉内好中球浸潤。小葉内臍管の内腔には好中球浸潤がみられ(矢印), granulocytic epithelial lesion の所見である。

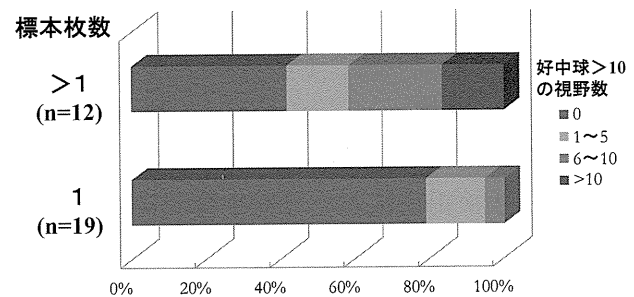


図2 標本枚数による小葉内好中球浸潤の頻度・程度の差。

C. 研究結果

小葉内好中球浸潤は31例のうち11例で認められ, うち6例では6視野以上に存在していた。好中球浸潤は小葉間質, 腺房細胞, 小葉内臍管に認められ, 小葉間質にはリンパ球, 形質細胞の浸潤も伴っていた。小葉内臍管の GEL は小葉内好中球浸潤のみられた11例全例で同定されたが, 小葉間臍管の GEL は1例にみられるのみであった。

好中球浸潤を伴う小葉の所見は2型 AIP に類似していたが, 2型 AIP と異なる点としては, 小葉の大きさがより大きいこと, 小葉周囲に花筵状線維化が存在していることが挙げられた。

小葉内好中球浸潤の有無を標本枚数との関係でみると, 標本枚数1枚の群に比較して2枚以上の群で有意に多く, またその程度(1標本当たりの小葉内好中球浸潤のみられる視野数)も後者で有意に強かった。

D. 考察

2型AIPの診断根拠として小葉間膵管のGELが重要視されている。今回の1型AIP切除材料の検討でも、小葉間膵管のGELは31例のうち1例に認められるのみで、この診断根拠は妥当と考えられる。一方で、臍生検での診断を考慮した場合に、小葉内への好中球浸潤をもって2型AIPと診断できるかが重要な問題と考えられるが、今回の検討の結果、31例の1型AIPのうち11例に有意な好中球浸潤が認められ、妥当なものとはいえない。また、小葉内膵管のGELも小葉内好中球浸潤のみられた全例で認められており、2型AIPに特異的ではないと考えられる。

それでは小葉内好中球浸潤や小葉内膵管のGELを認めた場合に、1型AIPと2型AIPはどのように鑑別されるべきか？1型AIPの花筈状線維化は小葉周囲に広く認められる所見で^{12,13)}、生検組織においても小葉間にはこの所見が存在することが期待される。それに対し、2型AIPの小葉間組織には線維芽細胞の増生と線維化がみられ、細胞浸潤は乏しく、1型AIPとは異なっている。この点を正しく評価することが組織診断の上では重要であると考えられる。もし1型AIPの特徴を伴わない小葉内好中球浸潤、小葉間質へのリンパ球、形質細胞浸潤を認めた場合には、2型AIPを診断する上でのICDC level 2相当と考えてよいと思われる。

E. 結論

小葉間膵管のGELは2型AIPにかなり特異的といえるが、小葉内好中球浸潤や小葉内膵管のGELは1型AIPにおいても出現し、2型AIPに特異的とはいえない。花筈状線維化など、1型AIPの特徴を欠いていることが小葉内好中球浸潤を2型AIPのlevel 2(ICDC)と診断する上での前提であると思われる。

F. 参考文献

1. 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.
2. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011, 40: 352–358.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Smyrk TC, Petersen BT, Topazian MD, Takahashi N, Farnell MB, Vege SS. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 140–148.
8. Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T.

Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology* 2010; 139: 22–25.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Notohara K, Arimoto M, Wani Y, Fujisawa M. Autoimmune pancreatitis: pancreatic manifestation of IgG4-related disease. *Pathol Case Rev* 2010, 15: 219–224.
13. Notohara K, Wani Y, Fujisawa M. Pathologic findings of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Curr Immunol Rev* 2011, 7: 212–220.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Notohara K, Wani Y, Fujisawa M. Pathologic findings of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Curr Immunol Rev* 2011, 7: 212–220.
- 2) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association

of Pancreatology. *Pancreas* 2011, 40: 352–358.

- 3) Zhang L, Chari S, Smyrk TC, Deshpande V, Klöppel G, Kojima M, Liu X, Longnecker DS, Mino-Kenudson M, Notohara K, Rodriguez-Justo M, Srivastava A, Zamboni G, Zen Y. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. *Pancreas* 2011; 40: 1172–1179.
- 4) 能登原憲司. 胆膵 自己免疫性膵炎 LPSP (1型) と IDCP (2型). 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹, 編. *Annual Review 消化器* 2011. 東京. 中外医学社. 2011; 266–272.

2. 学会発表

- 1) Notohara K. Autoimmune pancreatitis: role of pathologists for making the diagnosis. 7th Asia Pacific International Academy of Pathology Congress. Taipei, Taiwan. 2011年 5月.
- 2) Notohara K. Pathological findings of type 1 and type 2 AIP. The International Pancreatic Research Forum 2011. 大阪. 2011年11月.
- 3) Notohara K, Uchino K, Wani Y, Fujisawa M, Miyabe K, Nakazawa T, Kawa S. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with neutrophilic infiltration: comparison with cases without neutrophilic infiltration. 101th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Vancouver, Canada. 2012年 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

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）

飯山達雄，熊谷直子（高知大学医学部附属病院臨床試験センター）

伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学），植村正人（奈良県立医科大学第3内科）

大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学），岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器内科学）

川 茂幸（信州大学総合健康安全センター），神澤輝実（東京都立駒込病院内科）

木原康之（北九州総合病院内科），耕崎拓大（高知大学教育研究部医療学系）

阪上順一（京都府立医科大学大学院消化器内科学），平野賢二（東京大学消化器内科）

廣岡芳樹（名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部），能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）

水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）

菊田和宏，正宗 淳，下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

辻 一郎（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（UMIN 試験 ID：000001818）．すなわち，経口プレドニゾロンを用いた初期治療により緩解の得られた自己免疫性膵炎症例において26週まで維持療法を継続し，治療開始前の割付けに従い，維持療法の継続群と中止群での治療開始後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．平成21年4月1日より試験が開始され，これまで維持療法継続群28例，維持療法中止群18例が登録されたが（平成24年1月6日時点），重篤な有害事象および重要な副作用（未知の有害事象）の報告例はない．また，平成23年4月の中間解析の結果，患者背景のランダム化は適切に行われていることが確認された．症例登録期間を平成24年3月31日まで1年間延長し（調査期間：平成27年3月31日まで）試験が進行中である．

A. 研究目的

現在，自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis: AIP）の治療は主としてステロイド療法が行われている．本研究班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

1. 試験実施計画

本研究に係る試験の実施計画は平成20年度および平成22年度の本研究班の研究報告書で公表した^{10,11)}。また、本試験実施計画書は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)に登録されている(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)。なお、下記のごとくエントリー症例が目標被験者数に達しないため、エントリー期間およびフォロー終了(予定)日を1年間延長し、平成24年1月24日にUMIN CTRの登録を更新した。

2. 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。

試験実施計画では試験開始後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)中間解析を行うこととなっており、平成23年5月に試験開始後24カ月間(平成23年4月1日まで)にエントリーされ

た症例について、再燃の有無、重篤な有害事象の有無、重要な副作用の有無についての調査を行った(添付資料1)。

3. 本試験に関するアンケート調査

目標症例数(各群70例)に比しエントリー症例が集まらないため、平成23年11月2日に各施設に症例登録のお願いと本試験に関するアンケート調査を行った(添付資料2)。

(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)、および各研究参加施設の倫理委員会の承認(平成23年11月11日時点で24施設)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

1. 試験の進捗状況

平成21年4月1日より試験が開始され、平成24年1月6日時点で14施設より46例(目標登録症例数に対する到達率33%)が試験に登録された(維持療法継続群28例、維持療法中止群18例)。なお、除外基準の肝機能障害に抵触した1例は組入れ(登録)時に除外された。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24年3月31日まで、調査は平成27年3月31日までの予定で、現在も試験は進行中である。

2. 中間解析結果(試験開始後24ヵ月時)

平成23年4月1日までに41症例がエントリーされた(図1)。このうち、上記のごとく肝機能障害のあった1例は組入れ(登録)時に除外された。残りの40症例がランダムにステロイド治療継続群23例と中止群17例に割り付けられた。割り付け後の追跡中、ステロイド治療継続群では追跡不能例や介入中止例はなかったが、ステロイド治療中止群のうち2例が脱落した。脱落理由として、1例は合併した硬化性胆管炎の病勢が強くプロトコールに従ったステロイド治療の中止ができなかった。残りの1例は治療開始前に合併していた自己免疫性血小板減少症が再燃したため、ステロイド治療の再開を余儀なくされた。後者にみられた自己免疫性血小板減少症をAIPの脾外病変と捉えた場合、同症例は再燃とされるが、現時点での判断は留保し、試験終了後に脱落あるいは再燃の両者の扱いで解析を行うこととした。なお、中間解析時点で重篤な有害事象、重要な副作用(未知の有害事象)は認められなかった。

割り付けが行われた40症例の患者背景についてのランダム化を検証した(表1)。その結果、性別は女性が継続群で35%、中止群で18%で有意差はなかった($P=0.30$, Fisherの正確検定)。また、年齢は60歳以上が継続群で78%、中止群で76%とほぼ同率($P=0.89$, カイ二乗検定)、年齢の平均中央値もほぼ同じで有意差はなかった($P=0.81$, Wilcoxon Rank Sum Test)。登録施設間の偏りは各施設の症例

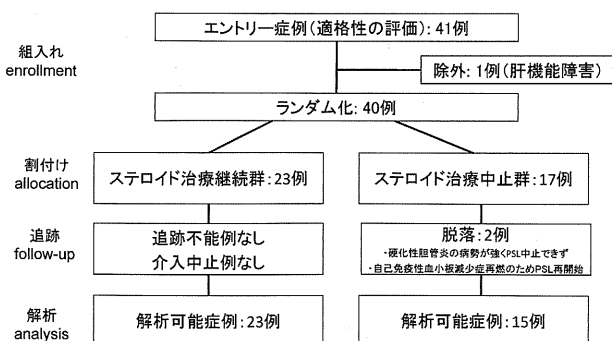


図1 試験開始後24ヵ月時(2011年4月1日)中間解析

数が少ないため、有意差検定は行えなかったが、各施設ではほぼ均等に割り付けられていた(表2)。

今回、主要および副次評価項目によるステロイド治療の有用性の検討の中間解析は行われなかった。その理由として、試験のプロトコールには試験が継続される場合、中間解析の結果は公表されないと規定されていること、主要および副次評価項目の中間解析は最終結果にバイアスを与え、有意水準を上昇させることがある。一方、中間解析の調査票を概計した結果、現時点で2群間の一方の優位性が疑いなく立証されておらず、また2群間の試験治療の有意差が出る可能性は残されている。さらに、上記のように現時点で問題となるような重篤な有害事象、重要な副作用の報告はなく、患者背景のラ

表1 患者背景についてのランダム化の検証(1)

因子	項目	継続群	中止群	合計	有意検定
性別	女性	8(35%)	3(18%)	11	$P=0.30$ (Fisherの正確検定)
	男性	15	14	29	
年齢	60歳以上	18(78%)	13(76%)	31	$P=0.89$ (カイ二乗検定)
	60歳未満	5	4	9	
年齢	平均	64.8	64.0	—	$P=0.81$ (Wilcoxon Rank Sum Test)
	中央値	62.0	66.0	—	
	標準偏差	6.4	10.2	—	
	最大値	78	76	—	
	最小値	57	46	—	

表2 患者背景についてのランダム化の検証(2)

施設名	継続群	中止群	合計
A	5	4	9
B	2	4	6
C	4	2	6
D	3	0	3
E	2	1	3
F	2	1	3
G	2	0	2
H	2	0	2
I	0	2	2
J	1	1	2
K	0	1	1
L	0	1	1

ンダム化は良好に行われていることより、今回中間解析が行わず、試験を継続することとした。

3. 本試験に関するアンケート調査結果

研究分担者71施設に対しアンケート調査を行い、17施設(24%)から回答を得た。内科系施設に限ると35施設中15施設(41%)から回答が得られた。アンケート調査および研究班全体の調査結果から、71施設中24施設(34%)で本試験に対する倫理委員会の承認が得られていた。倫理委員会の承認は内科系施設では35施設中18施設(51%)で承認済み、1施設で申請中であった。各施設の年間症例数は15例が1施設、5-10例が1施設、6-7例が1施設、5例が2施設、その他の施設は0-3例であった。

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後に投与が中止されることが多い⁶⁾。一方、欧米では維持療法のないステロイド治療プロトコルを採用することが多い¹²⁾。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、ステロイド治療による緩解導入後にステロイド剤の投与を継続する群と中止する群の2群間で再燃率を比較するRCTを計画し、試験を実施中である。

これまで試験開始後約33ヶ月間の割付け症例数は46例、目標登録症例数に対する到達率は33%とエントリー症例数が不足している。今回のアンケート調査の結果、エントリー症例数が集積されない理由として、各施設におけるAIPの症例数が想定より少ないことが挙げられる。AIPの診断・治療法が一般臨床医に浸透し、本研究班の参加施設への症例の紹介が以前に比べて減少した可能性がある。また、各施設独自でAIP治療についての臨床試験(免疫抑制剤の有効性などの検証)が行われていることもエントリー症例数不足の原因と考えられる。

今回の中間解析の結果、症例の割付けに偏り

はなく、また問題となるような重篤な有害事象や重要な副作用の報告はないことより、試験は更新した試験計画に従い継続することとなった。平成24年3月31日までに症例のエントリーを終了し、3年間の追跡後に再燃についての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14施設より46例(目標登録症例数に対する到達率33%)が登録されたが(維持療法継続群28例、維持療法中止群18例)、問題となるような重篤な有害事象や重要な副作用の報告はない。また、中間解析の結果、症例の割付けは均等に行われていることが確認され、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