

に従って行い、一次調査票郵送時に同診断基準を同封した。

平成24年6月12日に調査票を発送し、同年8月31日を回答期限としたが、回答率の向上のため、再度未回答の施設に対し調査への協力依頼の手紙と調査票を8年24月に再度送付した。10月5日に再度未回答の施設に対し調査票を送付し、最終締め切りを平成24年11月末日とした。

(倫理面への配慮)

本研究は研究代表者の所属する東北大学倫理委員会の承認を受け(承認番号：2012-313)、「疫学研究に関する倫理指針(平成20年文部科

学省・厚生労働省告示第1号)」に従い施行した。

## C. 研究結果

### 1. 患者内訳

平成24年11月末日まで1,875施設より回答が得られた(回答率45.1%) (表1), 男性1,462例, 女性497例(男女比: 2.9: 1)が集計された(表2)。このうち新規罹患症例は544例(男性385例, 女性159例), 継続療養症例は1,415例(男性1,077例, 女性338例)であり, 各階層の回答率, 抽出率から推計した患者数は5,745人(95%信頼区間: 5,325-6,164人), 年間新規罹患患者数は1,801人(95%信頼区間: 1,597-2,018人)であった(表3)。第1回, 第2回AIP全国調査における推計受療者数は, 各々1,700人, 2,790人であり, 第2回AIP全国調査の推計受療者数と比較すると約2.1倍増加した(図1)。2011年10月1日時点の人口統計による総人口(126,180,000人)および成人人口数(103,605,000人)を基に推計した結果, AIPの

表1 自己免疫性膵炎の第3回全国調査(平成23年): 一次調査報告

対象: 全国の「内科(消化器科)」, 「外科(消化器外科)」を標榜する病院(層化無作為抽出法: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル)

階層	対象診療科	抽出率(%)	調査診療科	回答あり	回収率(%)
特別階層病院	487	100	487	264	54.2
大学病院	391	100	391	209	53.5
500床以上	865	100	865	424	49.0
400-499床	799	80	640	286	44.7
300-399床	1,506	40	603	210	34.8
200-299床	1,903	20	381	158	41.5
100-199床	5,291	10	529	220	41.6
99床以下	5,572	5	279	113	40.5
合計	16,814	—	4,175	1,884	45.1

第1回調査(平成14年)最終回収率 = 993/2,972 = 33.4%

第2回調査(平成19年)最終回収率 = 1,114/3,015 = 36.9%

\* 特別階層病院を除いた回収率

第1回調査(平成14年) = 969/2,935 = 33.0%

第2回調査(平成19年) = 1,056/2,935 = 36.0%

第3回調査(平成23年) = 1,620/3,688 = 43.9%

表3 自己免疫性膵炎の第2回全国調査(平成23年): 一次調査報告

自己免疫性膵炎	
推計年間受療者数5,745人(95%信頼区間: 5,325-6,164人)	(年間新規)罹患患者数1,808人
(95%信頼区間: 1,597-2,018人)	
厚生労働省平成23年人口動態統計の年間推計より	
平成23年10月1日現在の総人口126,180,000人	
(成人人口103,605,000人)	
有病患者数4.6人/人口10万人(5.5人/成人人口10万人)	罹患率1.4人/人口10万/年(1.7人/成人人口10万/年)

表2 自己免疫性膵炎の第3回全国調査(平成23年): 一次調査報告  
対象: 全国の「内科(消化器科)」, 「外科(消化器外科)」を標榜する病院(層化無作為抽出法)

階層	回答診療科	新規症例(男/女)	継続症例(男/女)	合計(男/女)
特別階層病院	264	164(112/ 52)	589( 457/132)	753( 569/184)
大学病院	209	137( 88/ 49)	345( 258/ 87)	482( 346/136)
500床以上	424	135(110/ 25)	306( 239/ 67)	441( 349/ 92)
400-499床	286	49( 34/ 15)	78( 50/ 28)	127( 84/ 43)
300-399床	210	34( 21/ 13)	54( 36/ 18)	88( 57/ 31)
200-299床	158	15( 11/ 4)	27( 21/ 6)	42( 32/ 10)
100-199床	220	8( 7/ 1)	15( 15/ 0)	23( 22/ 1)
99床以下	113	2( 2/ 0)	1( 1/ 0)	3( 3/ 0)
合計	1,884	544(385/159)	1,415(1,077/338)	1,959(1,462/497)

第1回調査(平成14年); 過去10年間の自己免疫性膵炎症例(n=362)男: 女=2.5: 1

男: 女=2.9: 1

第2回調査(平成19年); 自己免疫性膵炎症例(n=1,069)男: 女=3.2: 1

有病率は人口10万人あたり、4.6人/年(成人人口10万人あたり5.5人/年)、罹患率は人口10万人あたり1.4人/年(成人人口10万人あたり1.7人/年)であった。

#### D. 考察

第3回全国調査により、AIPの受療者数の更なる増加が明らかになった。受療者数増加の一因に臨床診断基準2011を用いたことが挙げられる。臨床診断基準2011は、ICDCに基づいて日本の一般臨床医が使用しやすいように簡便な表記で記載されている。さらに、過去の診断基準では診断が難しかった血清IgG4陰性症例も、ステロイドの投与で治療効果が認められた場合、疑診例に含めることが可能となり、AIP

と診断される症例が増加した可能性が考えられる。また、一般臨床医にAIPの疾患概念が広まったことも増加の要因に挙げられる。図2に各階層1診療科あたりの推計年間受療者数の推移を示す。過去2回の全国調査では特別階層病院に症例が集中していたが、今回はその他の階層の症例数が増加した。特別階層病院の1診療科あたりの症例数の減少は、特別階層中の救命救急センター数が増加したためと考えられる。

今回の調査によりAIP受療者の更なる増加が明らかになったにもかかわらず、AIPの年間受療者は日本で6,000人未満であり、罹患者数は2,000人弱といまだ少ない。2011年1年間の急性膵炎、慢性膵炎の年間受療者数は、各々63,080人、66,982人と、AIPの約10倍である。本調査により、AIPの希少性が示され、AIPの症例を集積し、解析していくことの重要性が認識された。今後、一次調査でAIPの症例有りと返答のあった施設に二次調査票を送付し、詳細に検討する予定である。

#### E. 結論

第3回AIP全国調査により、AIP症例が大きく増加した事が示され、その要因としてAIP診断基準の改訂と、疾患概念の普及が考えられた。今後、二次調査により詳細な検討を行う予定である。

推計年間受療患者数の推移

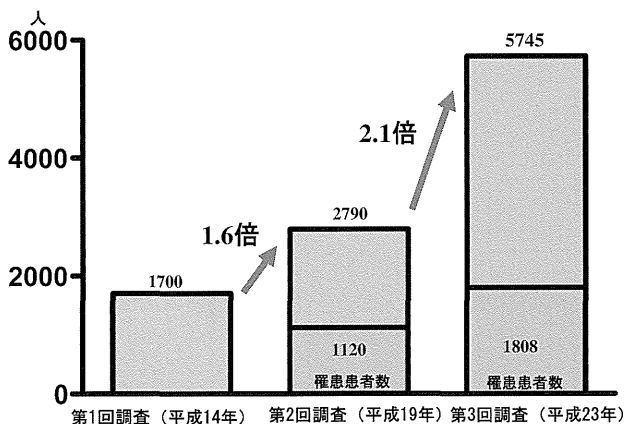


図1 自己免疫性膵炎の第3回全国調査(平成23年)：一次調査報告

各階層1診療科あたりの年間受療患者数

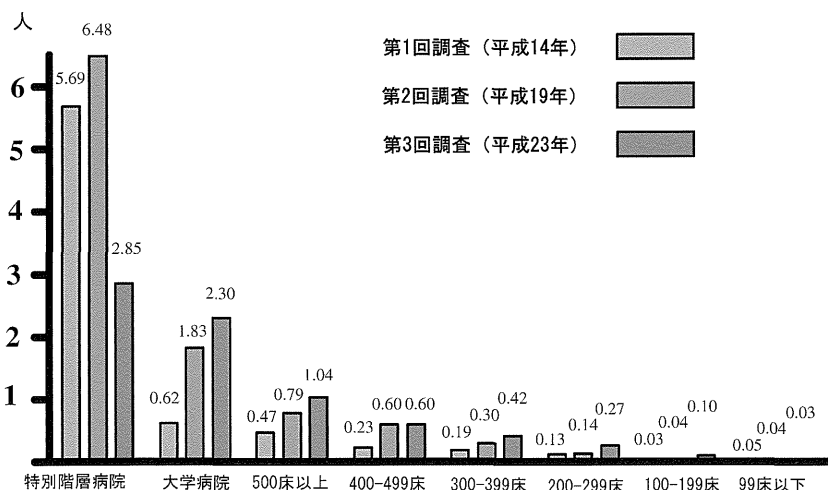


図2 自己免疫性膵炎の第3回全国調査(平成23年)：一次調査報告

## F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568.
2. 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14年度 総括・分担研究報告書 2003; 169-172.
3. 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 厚生労働省定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成15年度 総括・分担研究報告書 2003; 183-194.
4. 西森 功. 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査), 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成22年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 仙台. 東北大学生生活協同組合. 2010; 222-225.
5. 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)二次調査, 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成22年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 仙台. 東北大学生生活協同組合. 2011; 227-231.
6. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358.
7. 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 報告 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011. *膵臓* 2012; 17-25.
8. 厚生労働省特定疾患難病の疫学調査班(班長: 大野良之). 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋大学医学部予防医学研究室 1994; 1-32.

## G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
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

## 炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査 —わが国における IgG4 陰性自己免疫性膵炎の実態に関する調査 (IDCP/GEL の実態に関する調査)—

研究報告者 川 茂幸 信州大学総合健康安全センター 教授

### 共同研究者

岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科)），大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）  
神澤輝実（東京都立駒込病院消化器内科），水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）  
能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科），菅野 敦（東北大学病院消化器内科）  
西森 功（西 森 医 院），平野賢二（東京大学消化器内科）  
正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学），菊田和宏（東北大学病院消化器内科）

### 【研究要旨】

2011年に公表された自己免疫性膵炎国際診断基準では本邦で多い LPSP を type 1 AIP，主に西欧諸国から報告されている IDCP/AIP with GEL を type 2 AIP と規定した．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．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．type 2 AIP は炎症性腸疾患を高率に合併することが指摘されているので，「炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査」を施行した．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）との共同調査を施行した．今回は二次調査の基本データの解析だけにとどまったが，炎症性腸疾患に合併する膵疾患133例の臨床診断では急性膵炎が45例と最も多く，これらの多くが原因として薬剤の関与が疑われていた．自己免疫性膵炎は確診例が22例で，疑い例も含めれば47例であった．これらの性比は男性優位，発症・診断時平均年齢は37歳前後，背景炎症性腸疾患については潰瘍性大腸炎がクローン病の2倍であった．しかし，IDCP と組織診断された12症例では，従来の報告同様，性比は認めず，発症・診断時平均年齢は43歳であった．今後は臨床データ，検査データなど詳細な解析を行い，IDCP 症例のさらなる集積を試みる予定である．

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) の組織像は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) と呼ばれ<sup>1)</sup>，リンパ球・形質細胞の著明な浸潤を伴った線維化を特徴とする．このような炎症は膵内，膵周囲脂肪織にびまん性に認められ，様々な程度に膵実質の破壊を伴う．従って，十分な膵組織材料であれば，組織像のみから AIP の診断が可能である．

一方，欧米では膵管上皮内への好中球浸潤を特徴とする特発性慢性膵炎が報告されており，idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)<sup>2)</sup> あるいは AIP with granulocyte

epithelial lesion (GEL)<sup>3)</sup> の名称で呼ばれている（好中球病変）．欧米ではこれら好中球病変を呈する症例も AIP に含めるという立場をとる病理医が多かった．しかし，好中球病変を呈する AIP の臨床像は通常の AIP に比べて，(1)より若年に発症すること，(2)男女差がないこと，(3)炎症性腸疾患や抗 SS-A/SS-B 抗体が陽性のシェーグレン症候群の合併が多いなど，臨床病態の違いが報告されている<sup>4,5)</sup>．一方，2011年に公表された自己免疫性膵炎国際診断基準では LPSP を type 1 AIP，IDCP/AIP with GEL を 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<sup>6)</sup>。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。7例の Type 2 AIP が集積され臨床病態がある程度明らかになったが、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<sup>4,5)</sup>。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。

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るが、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。

### 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。

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。

### 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．

### C. 研究結果

今回は症例集積に長時間を費やしたため，全症例のデータの集計には至らず，基本データの解析結果を示す．

#### 1) 調査施設と回答施設(表1)

一次調査は132施設を対象に施行し，85施設(64%)から回答を得た．その結果二次調査は43施設を対象に施行し，最終的に35施設(81%)から133例分の臨床調査票を回収した．

#### 2) 全症例の基本データ(表2)

全133症例の性別は男性81例，女性52例と男性有意で，発症時平均年齢は $36.8 \pm 17.5$ 歳，診断時平均年齢は $37.2 \pm 17.6$ 歳であった．背景となる炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎84例，クローン病48例で，潰瘍性大腸炎が2倍程度多かった．臨床診断は急性膵炎45例，慢性膵炎27例，自己免疫性膵炎は疑い例も含め47例であった．組織学的検討が可能であったのは25

例で，IDCP(type 2 AIP)と組織診断されているのは12例であった．

#### 3) 自己免疫性膵炎例に関する基本データ(表3)

自己免疫性膵炎臨床診断基準2006により14例，ICDCもしくは自己免疫性膵炎臨床診断基準2011により8例が診断されて，25例が疑い例である．疑い例を含む自己免疫性膵炎47例の性別は男性31例，女性16例で男性優位で，発症時平均年齢は $37.9 \pm 18.2$ 歳，診断時平均年

表2 二次調査結果：全症例の基本データ

		全膵疾患例133例	
性		男81 女52	
年齢	発症時	$36.8 \pm 17.5$	(mean $\pm$ SD)
	診断時	$37.2 \pm 17.6$	(mean $\pm$ SD)
		33.5(23.0-51.0)	(median, 27-75%)
		34.0(23.0-51.0)	(median, 27-75%)
炎症性腸疾患	UC	84	
	Crohn's disease	48	
臨床診断	急性膵炎	45	
	慢性膵炎	27	
	AIP 2006	14	
	AIP ICDC, 2011	8	
	AIP 疑い	25	
組織	有り	25	
	IDCP	12	

表3 二次調査結果：AIP症例

		AIP(疑い例含む)47例	
性		男31 女16	
年齢	発症時	$37.9 \pm 18.2$	(mean $\pm$ SD)
	診断時	$38.3 \pm 18.3$	(mean $\pm$ SD)
		35.0(23.3-50.5)	(median, 27-75%)
		35.0(23.3-51.0)	(median, 27-75%)
炎症性腸疾患	UC	34	
	Crohn's disease	13	

表1 調査施設と回答施設

研究班	一次調査施設数	一次調査回答施設(%)	二次調査施設数	二次調査回答施設(%)
全体	132	85(64%)	43	35(81%)
難治性膵疾患に関する調査研究班	68	44(65%)	19	14(74%)
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班	64	41(64%)	24	21(88%)

年齢は38.3±18.3歳であった。背景となる炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎34例、クローン病13例で、潰瘍性大腸炎が2倍程度多かった。従って、性比、発症・診断時年齢、背景炎症性腸疾患比率については、全症例とほぼ同様であった。

#### 4) IDCP (type 2 AIP) の基本データ (表 4)

IDCP と組織診断された12例の性別は男性5例、女性7例で、発症時平均年齢、診断時平均年齢ともに46.0±21.4歳で、性比は認めず、発症・診断時年齢は全症例、AIP 症例に比して高齢であった。背景となる炎症性腸疾患については潰瘍性大腸炎8例、クローン病4例で、潰瘍性大腸炎が2倍程度多かった。

#### 5) 急性膵炎の原因薬剤等 (表 5)

急性膵炎45例中35例で原因薬剤等の関与が指摘された。ペンタサ18例と最も多く、イムラン6例、アザチオプリン5例であった。

### D. 考察

今回は二次調査の基本データの解析だけにと

表 4 二次調査結果：IDCP 症例

		IDCP (疑い 2 例含む) 12例	
性		男 5 女 7	
年齢	発症時	46.0±21.4	(mean±SD)
	診断時	43.0(30.0-67.0)	(median, 27-75%)
炎症性腸疾患	UC	8	
	Crohn's disease	4	
臨床診断	AIP 2006	6	
	AIP ICDC, 2011	6	

表 5 二次調査結果：急性膵炎の原因薬剤等

原因薬剤等	急性膵炎35例
ペンタサ	18
イムラン	6
アザチオプリン	5
ロイケリン	2
サラゾピリン	1
プレドニン	1
ブイフェンド	1
アルコール	1
胆石	1
高カロリー輸液	1

どまったが、炎症性腸疾患に合併する膵疾患133例の臨床診断では急性膵炎が45例と最も多く、これらの多くが原因として薬剤の関与が疑われていた。自己免疫性膵炎は確診例が22例で、疑い例も含めれば47例であった。これらの性比は男性優位、発症・診断時平均年齢は37歳前後、背景炎症性腸疾患については潰瘍性大腸炎がクローン病の2倍と、全症例と差をみとめなかった。しかし、IDCP と組織診断された症例では、従来の報告同様、性比は認めず、発症・診断時平均年齢は43歳であった。今後は臨床データ、検査データなど詳細な解析を行い IDCP 症例のさらなる集積を試みる予定である。

### E. 結論

炎症性腸疾患に合併する膵疾患133例の基本データを解析した。

### 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): 387-395.
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): 1119-1127.
3. Zamboni G, Luttgies 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): 552-563.
4. Sugumar A, Kloppel G, Chari S T. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(9): 2308-2310.
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: 140–148.

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) 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*. 2012; 47: 553–560.
- 2) Sugiyama Y, Fujinaga Y, Kadoya M, Ueda K, Kurozumi M, Hamano H, Kawa S. Characteristic magnetic resonance features of focal autoimmune pancreatitis useful for differentiation from pancreatic cancer. *Jpn J Radiol*. 2012; 30: 296–309.
- 3) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012; 22(1): 21–30.
- 4) Kawa S, Ito T, Watanabe T, Maruyama M, Hamano H, Maruyama M, Muraki T, Arakura N. The Utility of Serum IgG4

Concentrations as a Biomarker. *International Journal of Rheumatology*. 2012 198314. Epub 2012.

- 5) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 May 18. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
- 6) Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa H. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012; 19: 536–542.
- 7) Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, Azumi A, Bloch DB, Brugge WR, Carruthers MN, Cheuk W, Cornell L, Castillo CF, Ferry JA, Forcione D, Klöppel G, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Masaki Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani D, Sato Y, Smyrk T, Stone JR, Takahira M, Umehara H, Webster G, Yamamoto M, Yi E, Yoshino T, Zamboni G, Zen Y, Chari S. IgG4-Related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun 26. doi:



10.1002/art.34593.

- 8) Uehara T, Ikeda S, Hamano H, Kawa S, Moteki H, Matsuda K, Kaneko Y, Hara E. A Case of Mikulicz's Disease Complicated by Malignant Lymphoma: A Postmortem Histopathological Finding. *Intern Med.* 2012; 51(4): 419-423.
  - 9) Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut.* 2012 Dec 11. [Epub ahead of print]
  - 10) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, Kodama R, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kadoya M, Suzuki S, Komatsu M, Shimojo H, Notohara K, Uchida M, Kawa S. Clinical Features of a New Disease Concept, IgG4-related Thyroiditis. *Scand J Rheumatol.* (In press)
  - 11) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Ota M, Kawa S. Two siblings with type 1 autoimmune pancreatitis. *Int Med.* (in press)
2. 学会発表
- 1) 伊藤哲也, 村木 崇, 川 茂幸, 「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景」シンポジウム 6 ゲノムワイド検索を消化器疾患, 第98会日本消化器病学会総会, (東京), 2012.4.20.
  - 2) 丸山真弘, 渡邊貴之, 川 茂幸, 「自己免疫性膵炎は慢性膵炎に移行しうるか」シンポジウム 8 慢性膵炎は治療介入により改善するか?, 第43回日本膵臓学会大会, (山形), 2012.6.29.
  - 3) Ito T, Kanai K, Oguchi T, Maruyama M, Watanabe T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Autoimmune Pancreatitis Has Close Association With Allergen Specific IgE Antibodies. *APDW2012* 2012. Dec 8<sup>th</sup> Bangkok.
  - 4) Maruyama M, Kanai K, Oguchi T, Watanabe T, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S, Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Pancreatitis *APDW2012* 2012. Dec 8<sup>th</sup> Bangkok.
  - 5) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S, Clinical characteristics of IgG4 related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) without pancreatic lesion *APDW2012* 2012. Dec 5<sup>th</sup> Bangkok.
- 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

## 「自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009」の改訂

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

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 消化器内科)  
伊藤鉄英 (九州大学大学院病態制御内科学), 乾 和郎 (藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科)  
入江裕之 (佐賀大学放射線科), 西野隆義 (東京女子医科大学八千代医療センター消化器科)  
能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科), 久保恵嗣 (信州大学医学部内科学第一講座)  
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院地域医療教育学), 入澤篤志 (福島県立医科大学会津医療センター準備室)  
藤永康成 (信州大学放射線科), 長谷部修 (長野市民病院内科)  
西森 功 (西 森 医 院), 田中滋城 (昭和大学第二内科)  
田中雅夫 (九州大学大学院臨床・腫瘍外科), 白鳥敬子 (東京女子医科大学消化器内科学)  
須田耕一 (東京西徳州会病院病理科), 西山利正 (関西医科大学公衆衛生学)  
下瀬川徹 (東北大学病院)

### 【研究要旨】

- 1) 自己免疫性膵炎の診療指針として、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会の合同で専門家のコンセンサスによる「自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009」が公表され2年が経過した。Clinical Question (CQ)とステートメントはⅠ．概念と診断(13 CQ), Ⅱ．膵外病変(6CQ), Ⅲ鑑別診断(6CQ), Ⅳ．治療・予後(11 CQ)の合計36個のより構成された。
- 2) わが国におけるAIPの殆どはLPSPであるが、2011年に合意公表された国際コンセンサスでは1型AIP(LPSP)と2型AIP(IDCP)の2型に分類された。2011年、国際コンセンサスをふまえたわが国の診断基準は「自己免疫性膵炎臨床診断基準2011」として改訂された。  
ガイドライン公表以降に発表された論文をデータベースで検索すると、本疾患に関する研究の進歩はめざましく2年間のPubMedサーチでは約780編、医学中央雑誌では約870編の論文が検索され、ガイドラインの改定作業を開始した。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎は1995年にYoshidaら<sup>1)</sup>により提唱されたが、日本膵臓学会の臨床診断基準2002<sup>2)</sup>および改訂版の診断基準2006<sup>3)</sup>を経て、わが国から発信された新しい疾患概念として、今や国際的にも認められるようになった。症例増加に伴い、①非典型的自己免疫性膵炎の診断と治療方針、②癌との鑑別診断、③膵外病変の位置づけ、④再燃例の診断と治療、⑤海外との診断基準の相違など、種々の問題を認めるようになった。これらに対処するために、日本人のための診療ガイドライン作成の機運が高まり、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(研究代表者：下瀬川徹)でワーキンググループが組織さ

れ「自己免疫性膵炎診療ガイドライン」の試案が作成され、日本膵臓学会と合同で国内外に公表された<sup>4,5)</sup>。

その後、2011年に合意公表された国際コンセンサスではAIPを1型AIP(LPSP)と2型AIP(IDCP)の2型に分類した診断基準が提唱された。しかしながら、AIPの殆どがLPSPであるわが国では2型の実態は不明であり、2011年、国際コンセンサスをふまえつつLPSPを対象とした、「自己免疫性膵炎臨床診断基準2011」が作成された。以上を背景に、本研究ではガイドラインの改定に向けた作業を始めた。

## B. 研究方法

### 1) 研究組織とその役割

作成委員, Delphi法による専門家委員, 評価委員よりなる研究組織を構築した.

### 2) 自己免疫性膵炎のエビデンスレベルの検討

#### ①論文検索

1963年-2011年12月の期間における“autoimmune pancreatitis”, “sclerosing pancreatitis”をキーワードとしたPub Medサーチと「自己免疫性膵炎」をキーワードとした中央医学雑誌による関連文献数の検索を行った.

#### ②エビデンスレベルの検索

財団法人日本医療機能評価機構によるMinds医療情報サービス(<http://minds.jcqh.or.jp/>)の推奨するAHCPR(Agency for Health Care Policy and Research) 1993のエビデンスレベル(表2)に従って, エビデンスの評価を行った.

### 3) Delphi法に基づくコンセンサスの形成と検証

検証の第一段階として, 作成委員会により,

表1 作成委員会, 専門家委員会, 評価委員会

1) 作成委員会 委員長: 岡崎和一 編集責任委員: I. 概念と診断: 岡崎和一 II. 膵外病変・鑑別診断: 川 茂幸 III. 治療・予後: 神澤輝実 委員: 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入江裕之, 入澤篤志, 大原弘隆, 久保恵嗣, 田中滋城, 西野隆義, 西森 功, 能登原憲司, 長谷部 修, 藤永康成
2) Delphi法による専門家委員会委員長: 下瀬川 徹 委員: 伊藤鉄英, 乾 和郎, 大原弘隆, 岡崎和一, 神澤輝実, 川 茂幸, 田中滋城, 西野隆義, 西森 功(作成担当以外に対する専門家意見)
2) 評価委員会 委員長: 田中雅夫 委員: 白鳥敬子, 須田耕一, 西山利正

表2 エビデンスレベル

AHCPR* (Agency for Health Care Policy and Research) 1993 *現在のAHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)
I. システマチックレビュー/RCTのメタアナリシス
II. 1つ以上のランダム化試験比較
III. 非ランダム化比較試験
IVa. 分析疫学的研究(コホート)
IVb. 分析的学的研究(症例対照研究, 横断研究)
V. 記述研究(症例報告, ケースシリーズ)
VI. 専門委員会や専門家個人の意見

I. 疾患概念と診断(13 CQs), II. 膵外病変(6 CQs), III. 鑑別診断(6 CQs), IV. 治療と予後(11 CQs)に関してClinical Questions(CQ)と各ステートメントの検証を行い, 各CQとステートメントに対して, 専門家委員会が1~9点までの9段階評価を行う. 第三段階では, 作成委員会は, 専門家委員会の意見を反映した修正案を作成し, 再度専門家委員会に意見を求めるという作業を二度繰り返し, 最終的に平均7点以上のCQsとステートメントが専門家のコンセンサスの得られた検証とする.  
(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず, 通常の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) 自己免疫性膵炎のエビデンスレベルの検討と検証

ガイドライン2009作成時におけるPub Medサーチ(1963年-2008年4月)と「自己免疫性膵炎」をキーワードとした中央医学雑誌による関連文献数はそれぞれ871編, 1,402編であったが, 2011年12月末現在で, それぞれ1,650編, 2,273編であった. 検索論文から, ガイドライン内容の検証作業を開始したが, いずれもレベルIII以下とエビデンスに乏しい文献であり, コンセンサスに基づくガイドラインを踏襲することが適当と考えられた.

現行のCQに, 新たに膵外病変としてCQ-II-7)合併する後腹膜線維症は?, CQ-II-8)合併する腎病変は?を追加し以下のようにした.

#### I. 概念と診断

- CQ-I-1) 自己免疫性膵炎とは?
- CQ-I-2) どんな臨床症状があるか?
- CQ-I-3) 発見されるきっかけは何か?
- CQ-I-4) 血液生化学・免疫学所見の異常はあるか?
- CQ-I-5) 膵外分泌, 膵内分泌機能異常は?
- CQ-I-6) 特徴的な超音波検査所見はあるか?

- CQ-I-7) 特徴的な CT 検査所見はあるか？
- CQ-I-8) 特徴的な MRI 検査所見はあるか？
- CQ-I-9) 特徴的な PET, シンチグラム所見はあるか？
- CQ-I-10) 特徴的な ERCP 検査所見はあるか？
- CQ-I-11) 特徴的な病理組織学的所見はあるか？
- CQ-I-12) どのように診断するか？
- CQ-I-13) ステロイド治療に対する反応で診断できるか？

## II. 膵外病変

- CQ-II-1) どのような膵外病変があるか？
- CQ-II-2) 膵外病変とする診断根拠は何か？
- CQ-II-3) 合併する涙腺・唾液腺炎と Sjogren 症候群の鑑別点は？
- CQ-II-4) 合併する呼吸器病変は？
- CQ-II-5) 合併する硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎, 胆道癌との鑑別点は？
- CQ-II-6) 合併する硬化性胆管炎の IDUS 所見は？
- CQ-II-7) 合併する後腹膜線維症は？
- CQ-II-8) 合併する腎病変は？

## III. 鑑別診断

- CQ-III-1) 膵癌との鑑別で重要な臨床所見は？
- CQ-III-2) 血中 IgG4 が高値であれば膵癌を否定できるか？
- CQ-III-3) 自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用な CT, MRI 所見は？
- CQ-III-4) 自己免疫性膵炎と通常慢性膵炎, 膵癌との鑑別に有用な EUS 所見は？
- CQ-III-5) 自己免疫性膵炎と膵癌の病理学的鑑別点は？
- CQ-III-6) 自己免疫性膵炎に特徴的な病理所見は膵癌に認められないか？

## IV. 治療, 予後

- CQ-IV-1) 自然軽快するか？
- CQ-IV-2) ステロイド治療の適応は？
- CQ-IV-3) ステロイドの初期治療はどのようにすべきか？
- CQ-IV-4) ステロイドの量はどのように減らしていくか？
- CQ-IV-5) ステロイドの維持療法は必要か？

- CQ-IV-6) ステロイド治療はいつ中止するか？
- CQ-IV-7) 再燃の早期発見・チェック法はあるか？
- CQ-IV-8) 再燃例の治療はどうか？
- CQ-IV-9) 膵内外分泌機能はステロイド治療により改善するか？
- CQ-IV-10) 予後は良好か？
- CQ-IV-11) 膵臓癌と関連性があるか？

## 2) AIP の国際コンセンサス (ICDC) にもとづくわが国の新診断基準

### ① ICDC による亜型分類

1 型 AIP (LPSP) と 2 型 AIP (IDCP) に分類するわが国における AIP の殆どは LPSP であるが, 2011 年に合意公表された国際コンセンサスでは 1 型 AIP (LPSP) と 2 型 AIP (IDCP) の 2 型に分類し明確に区別できる診断基準とした。

### ② 新臨床診断基準

しかしながら, ICDC は専門家が使用するには極めて有用と思われるものの, 専門家だけでなく一般医も使用することを前提とするわが国の診断基準には, やや煩雑であること, わが国では極めてまれな 2 型 AIP の実態が不明であることより, 2011 年, 国際コンセンサス (ICDC) をふまえたわが国の診断基準は「自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011」として改訂された。以上から CQ-I の疾患概念と診断については大きく変更が加えられることとなった。

3) ガイドライン 2009 に基づき Delphi 法による評価を 2 回行い, 改訂案の素案を作成した。

## 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た。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の病理も膵所見と類似しており, これらの臓器炎は一連の疾患群としての全身疾患である可能性も指摘されている。一方, 本症に診断に関して, わが国では診断基準 2006 が用いられているが, 海外からの診断基準では, ステロイド治療による診断的治療も提

唱されている。アジア診断基準では悪性疾患を否定したうえで、専門家であればステロイド使用は認められた。2011年には国際コンセンサスによる診断基準(ICDC)が提唱された。ICDCではAIPを1型AIP(LPSP)と2型AIP(IDCP)の2型に分類されたが、AIPの殆どがLPSPであるわが国では2型の実態は不明であり、ICDCをふまえてLPSPを対象とした、「自己免疫性膵炎臨床診断基準2011」が作成された。現在、新診断基準をとりいれるとともに国際的なコンセンサスのもとにDelphi法による診療ガイドラインの改訂案が作成された。今後、公聴会やパブリックコメントを募る予定である。

## E. 結論

日本人向けの診療ガイドライン作成の必要性からDelphi法にもとづいた「自己免疫性膵炎ガイドライン2009」を国際コンセンサス基準と新診断基準をもとにガイドラインの検証を行い改訂案を作成した。

## 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: 1561-1568.
2. 日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診断基準2002年膵臓 2002; 17: 585-587.
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: 395-397.
4. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009. 膵臓 2009; 24(Sup1): 1-54.
5. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guideline for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009; 38(8): 849-866.
6. Fitch K, Bernstein SJ, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica CA: RAND; 2001.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Kusuda T, Kurishima A, Fukui Y, Sumimoto K, Satoi S, Ohe C, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions. *Intern Med*. 2012; 51(7): 733-737.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb; 22(1): 21-30.
- 3) Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukata N, Sumimoto K, Fukui Y, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Regulatory T cells in type 1 autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol*. 2012; 2012: 795026.
- 4) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental Autoimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas*. 2012; 41(8): 1255-1262.
- 5) Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol*. 2012; 2012: 358371.
- 6) Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata

N, Sakaida N, Uemura Y, Sato S, Kwon AH, Okazaki K. The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. J Gastroenterol. 2012 Oct 5.

## 2. 学会発表

### 国際学会

- 1) Uchida K, Kusuda T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. 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
- 2) Uchida K, Kusuda T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. 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) Okazaki K, Sumimoto K, Ikeura T, Uchida K, Takaoka M. HOW to recognize the mimickers of pancreas cancer in AIP? Japanese experience. Joint Meeting of the 4th Asian-Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pancreatobiliary Association 2011/09. Jeju, Korea
- 4) Nakayama S, Nishio A, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis DDW2011 2011/05 Chicago, USA
- 5) Kusuda T, Uchida K, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011 2011/05 Chicago, USA
- 6) Uchida K, Kusuda T, Miyoshi H, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T,

Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. 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 Kochi, Kerala, India 2011/02

### 国内学会

- 1) Sumimoto K, Uchida K, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of International Consensus Diagnostic Criteria and Major Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. DDW2012 San Diego, California, USA 2012/05
- 2) Uchida K, Okazaki K. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04
- 3) 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 疼痛症状のある慢性膵炎患者に対する成分栄養剤(エレントール®)の有用性 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04
- 4) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎におけるステロイドパルス療法の有用性 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04
- 5) 内田一茂, 楠田武生, 小藪雅紀, 三好秀明, 住本貴美, 福井由理, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一 IgG4 関連胆・膵病変における IgG4 産生機序と制御性 T 細胞の意義 第109回日本内科学会講演会 京都 2012/04
- 6) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎発症マウスにおける膵外病変の検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06
- 7) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一 IgG4 関連疾患としての自己免疫性膵炎(AIP type

1; LPSP)と好中球病変(AIP type 2; IDCP)における免疫学的相違に関する検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06

- 8) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一 1型自己免疫性膵炎(type 1 AIP)に対する初期治療としてのステロイドパルス療法の検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06
- 9) 住本貴美, 内田一茂, 福井由理, 三好秀明, 坂口雄沢, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一 当科における自己免疫性膵炎の診断能に関する検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
- 10) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎マウスにおける膵外病変の検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
- 11) 内田一茂, 池浦 司, 岡崎和一 自験例よりみた自己免疫性膵炎の長期予後 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
- 12) 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一 IgG4関連肝胆膵疾患における制御性T細胞に関する検討 第49回日本消化器免疫学会 鹿児島 2012/06
- 13) 内田一茂, 岡崎和一, 正宗 淳, 下瀬川徹 IgG4関連疾患における性差について 第8回消化器病における性差医学・医療研究会 京都 2012/08
- 14) 内田一茂, 岡崎和一 IgG4関連胆膵疾患におけるICOS陽性制御性T細胞によるIgG4産生機序に関する検討 第40回日本臨床免疫学会 東京 2012/09

#### 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），植村正人（奈良県立医科大学）  
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（消化器肝臓内科））  
川 茂幸（信州大学総合健康安全センター），神澤輝実（東京都立駒込病院消化器内科）  
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（東北大学病院消化器内科）  
正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学），下瀬川徹（東北大学病院）  
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する．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，途中で登録期間を1年間延長後，平成24年3月31日でエントリー期間が終了した．最終的に51例がエントリーされ，組み入れの段階で2例が除外された．残りの49例が維持療法継続群30例，維持療法中止群19例にランダム化割り付けされ，3年間の追跡調査中である．なお，平成24年4月1日時点で両群から各々2例が脱落した．このうち，維持療法継続群の1例はステロイド治療開始1年2ヶ月で膵癌を併発し，膵頭十二指腸切除術が施行された．重要な副作用（未知の有害事象）と判断し，独立データモニタリング委員会に報告した．同委員会の判断（自己免疫性膵炎におけるステロイド治療と膵癌合併との因果関係は不明）および指示に従い，試験の参加施設に当該症例の臨床情報を提供のうえ，膵癌合併に対し厳重な経過観察を行うように注意を喚起し，試験は継続中である．

### 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<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<sup>10,11)</sup>。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、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年間延長した(平成24年1月24日にUMIN CTRの登録を更新)。

### 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24年6月に試験開始後36カ月間(平成24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)。

(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：組み入れ～割り付け

平成21年4月1日より試験が開始され、平成24年3月31日のエントリー期間終了まで14施設より51例が試験に登録され、組み入れの段階で除外基準の肝機能障害と好中球減少に抵触した各々1例(合計2例)が除外された。残りの49例を維持療法継続群30例、維持療法中

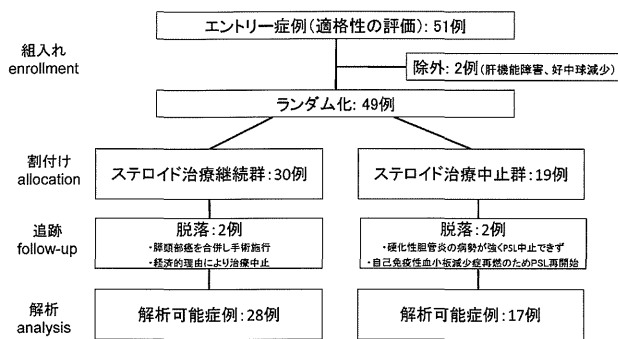


図1 試験開始後36ヶ月時(2012年4月1日)中間解析

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(27%)	4(21%)	12	P=0.74 (Fisherの正確検定)
	男性	22	15	37	
年齢	60歳以上	22(73%)	15(79%)	37	P=0.71 (カイ二乗検定)
	60歳未満	8	4	12	
年齢	中央値	62	62	—	P=0.81 (Wilcoxon Rank Sum Test)
	4分位	10	19	—	

止群19例にランダムに割り付けた(図1)。なお、割り付けに際し、施設、性別、年齢(60歳未満, 60歳以上)を調整因子として層別化した。

## 2. ランダム化の検証

割り付けが行われた49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27%、中止群で21%であり、有意差はなかった(P=0.74, Fisherの正確検定)。また、年齢は60歳以上が継続群で73%、中止群で79%とほぼ同率(P=0.71, カイ二乗検定)、年齢の中央値も62歳と両群で同じであった(P=0.98, Wilcoxon Rank Sum Test)。登録施設間の偏りは各施設の症例数が少ないため、有意差検定は行えなかったが、各施設でほぼ均等に割り付けられていた(表2)。

## 3. 中間解析結果(試験開始後36ヶ月時)

追跡期間中、維持療法継続群および維持療法中止群から各々2例が脱落した(図1)。脱落理由として、継続群の1例では膵頭部癌を併発し、膵頭十二指腸切除後に化学療法が開始された。本事例は重要な副作用(未知の有害事象)に該当すると考えられ、その詳細と取り扱いについては後述する。継続群の残りの1例は経済的理由により治療を中止した。一方、維持療法

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	6	4	10
B	3	4	7
C	7	2	9
D	3	0	3
E	2	1	3
F	3	1	4
G	2	0	2
H	2	0	2
I	0	2	2
J	1	1	2
K	0	1	1
L	0	2	2
M	0	1	1
N	1	0	1

中止群の脱落例のうち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の膵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。

一方、中間解析時点で重篤な有害事象は認められなかった。また今回、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についての中間解析は行わなかった。

## 4. 重要な副作用(未知の有害事象)についての安全性情報

維持療法継続群のうち1例において膵癌の合併が報告された(添付資料2)。同症例は60歳代の女性で、膵頭部と体部に腫瘍があり、ERCPで同部の膵管狭細像が認められている。FDG-PETでは膵臓以外に肺門・縦隔・右深頸部リンパ節と甲状腺右葉に集積があり、IgG4が530 mg/dlと高値を示していることより、IgG4関連疾患と考えられる。ステロイド治療開始前に3度のEUS-FNAが施行されており、いずれも膵癌の所見は得られていない。

同症例に対してステロイド治療が開始され、プレドニゾロン7.5 mg/日の維持量中、ステロイド治療開始から1年2ヶ月で腫瘍マーカーの増大と共に膵頭部の腫大が増悪し、EUS-FNAで腺腫の診断が得られた。このため、膵頭十二指腸切除術が施行され、病理学的に膵管内乳頭状粘液腺癌(invasive)の診断が得られた。病期はT3(CH+, DU+, S+, RP+), N3, M1(N3)でStage IVbであった。手術後、当初はgemcitabine点滴による外来化学療法を行っていたが、嘔気・倦怠感のためTS-1内服に変更して治療を行っている(最終観察期間はステロイド治療開始から1年9ヶ月、術後7ヶ月)。

プレドニゾロンの添付文書には同薬の副作用として癌合併の記載がなく、膵癌の合併は未知の有害事象と考えられるが、重要な副作用であり、本事例について平成24年7月に独立データモニタリング委員の3人の先生(栗原中央病院院長、小泉勝先生、高知大学医学部免疫学教室教授、宇高恵子先生、石巻市立病院副院長、朝倉徹先生)に報告した。その結果、自己免疫性膵炎におけるステロイド治療と膵癌合併との因果関係は現時点では不明であり、試験の参加施設に情報を提供のうえ、膵癌合併に対し厳重な経過観察を行うよう注意を喚起し、試験の継続は可能との答申を受けた。これに従い、平成24年10月1日、試験の参加14施設の研究責任者に安全性情報(上記症例の詳細と膵癌合併についての注意喚起)を手紙で送付した(添付資料2)。

#### 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<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>12)</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、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を実施している。

今回、ステロイド維持治療継続群において、重要な副作用(未知の有害事象)として膵癌合併例が報告された。AIPにおける膵癌合併について、自己免疫性膵炎臨床ガイドライン<sup>13)</sup>では症例報告4例、学会抄録7例を挙げ(AIPと同時に診断された症例が5例、AIP発症3-5年後に診断された症例が6例)、「AIPに膵臓癌を併発した症例の報告があるが、自己免疫性膵炎と膵臓癌が関連あるとするだけの十分な科学的根拠はない」としている。AIPにおけるステロイド治療と膵癌との関連について、Uchidaら<sup>14)</sup>は21例のAIP症例(観察期間; 18-130ヶ月)のうち、ステロイド維持治療を行った12例中1例で膵癌合併(診断から4年2ヶ月後)がみられ、無治療で経過をみた6例に膵癌合併例はなかったとしている(他の3例は手術)。通常の慢性膵炎と同様、AIPでも膵癌の合併が多い可能性はある。特に、AIPにおいてステロイド治療を長期に行った例での膵癌合併については検討すべき課題であるが、検討された症例数が少なく、現在のところ因果関係は不明である。今回の膵癌合併事例については独立データモニタリング委員で検討をお願いし、研究参加施設に安全性情報を送付したうえで、試験を継続することになった。今後も膵癌の合併の有無について注意深い経過観察が必要と考えられる。

試験開始後36カ月時の中間解析において、主要および副次評価項目であるステロイド治療の有用性については検討しなかった。その理由として、試験のプロトコルにおいて、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、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はない。平成27年3月31日まで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)を実施中である。これまで14施設より49例が登録された(維持療法継続群30例, 維持療法中止群19例)。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胆管病変—全国調査から. *肝胆膵* 2007; 54: 173-178.
6. 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の治療—厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス. *膵臓* 2005; 20: 343-348.
7. 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成16年度総括・分担研究報告書. 東京. アークメディア. 2005; 223-231.
8. 西森 功, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 大原弘隆, 岡崎和一, 神澤輝実, 川 茂幸, 小泉 勝, 白鳥敬子, 下瀬川徹, 須田耕一, 田中滋城, 成瀬達, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎: 黄疸合併例の初期治療の実態調査. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成17年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 東京. アークメディア. 2006; 110-117.
9. Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, Okazaki K, Takayanagi R, Otsuki M. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42(Suppl 18): 50-58.
10. 西森 功, 水野伸匡, 飯山達雄, 伊藤鉄英, 岡崎和一, 大原弘隆, 神澤輝実, 木原康之, 川茂幸, 桐山勢生, 白鳥敬子, 山雄健次, 吉田仁, 杉山政則, 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討(ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化試験). 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成20年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 仙台. 東北大学生生活協同組合. 2009; 212-220.
11. 西森 功, 伊藤鉄英, 飯山達雄, 水野伸匡, 神澤輝実, 下瀬川徹, 正宗 淳, 菊田和宏, 辻一郎, 栗山進一. 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討(ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化試験). 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成22年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 仙台. 東北大学生生活協同組合. 2011; 261-267.
12. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K,