

自己免疫性膵炎—共同研究プロジェクト 「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) 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 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科学), 乾 和郎 (藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科学)
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消化器内科学講座)
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 (九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科)
白鳥敬子, 清水京子 (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)
内田一茂 (関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科)), 窪田賢輔 (横浜市立大学附属病院内視鏡センター)
洪 繁 (慶應義塾大学医学部システム医学), 阪上順一 (京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科)
杉山政則 (杏林大学医学部外科)
多田 稔, 平野賢二 (東京大学消化器内科)
中沢貴宏 (名古屋市立大学消化器内科), 西野博一 (東京慈恵会医科大学附属第三病院消化器内科)
浜野英明 (信州大学医学部附属病院医療情報部・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)
増田充弘 (神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野), 水野伸匡 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)
山口幸二 (産業医科大学第一外科), 吉田 仁 (昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)
下瀬川徹, 正宗 淳, 菅野 敦 (東北大学病院消化器内科)

【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。この間、2011年に1型AIP(LPSP)と2型AIP(IDCP)の2型の分類とそれぞれの診断基準として国際コンセンサス基準(ICDC)が提唱された。ICDC提唱をふまえ、わが国の現状にあった1型AIPを対象とする改訂基準である「自己免疫性膵炎臨床診断基準2011」が提唱された。

2) 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、Pub Medサーチ(1963年～2012年12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1,843編, 2,273編であり、2009年までの871編, 1,402編に比して倍増していた。診療ガイドラインの改訂の必要性も高まり、日本膵臓学会と厚労省研究班が合同改訂委員会を組織して改訂された。

3) 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(8CQ), III鑑別診断(6CQ), III. 治療・予後(11 CQ)の合計38個のより構成された。

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⁾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^{4,5)}。

2011年に1型AIP(LPSP)と2型AIP(IDCP)の2型の分類とそれぞれの診断基準として国際コンセンサス基準(ICDC)が提唱されるとともに、ICDC提唱をふまえ、わが国の現状にあった「自己免疫性膵炎臨床診断基準2011」が提唱され、診療ガイドラインの改訂の必要性も高まり、日本膵臓学会と厚労省研究班が合同改訂委員会を組織して改訂することとなった。

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。

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
	日本膵臓学会自己免疫性膵炎委員会委員
	内田一茂，菅野 敦，窪田賢輔，洪 繁，阪上順一，清水京子，杉山政則，多田 稔，中沢貴宏，西野博一，浜野英明，廣岡芳樹，平野賢二，正宗淳，増田充弘，水野伸匡，山口幸二，吉田 仁

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、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す、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

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

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, 2012年12月末現在で, それぞれ1,843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?
- CQ I-5) 膵外分泌, 膵内分泌機能異常は?
- CQ I-6) 超音波検査所見は?
- CQ I-7) 特徴的なCT検査所見はあるか?
- CQ I-8) MRCPにより主膵管の狭細像を評価できるか?
- CQ I-9) PET, シンチグラム所見は?
- CQ I-10) ERCP検査所見は?
- 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) ステロイドの診断的治療は膵癌との鑑別に有用か?

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 症候群の鑑別点はあるか?

CQ II-4) 自己免疫性膵炎に合併する呼吸器病変は?

CQ II-5) 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎, IgG4 関連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) 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎, IgG4 関連硬化性胆管炎の IDUS 所見は?

CQ II-7) 自己免疫性膵炎に合併する後腹膜線維症は?

CQ II-8) 自己免疫性膵炎に合併する腎病変は?

III. 鑑別診断

CQ III 2-1) 膵癌との鑑別で重要な臨床所見は?

CQ III 2-2) 血中 IgG4 が高値であれば膵癌を否定できるか?

CQ III 2-3) 自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用な CT, MRI, FDG-PET 所見は?

CQ III 2-4) 自己免疫性膵炎と通常の慢性膵炎, 膵癌との鑑別に有用な EUS 所見は?

CQ III 2-5) 自己免疫性膵炎と膵癌の病理学的鑑別点は?

CQ III 2-6) 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様に減らしていくか?

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するか?

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?

CQⅣ-10) 予後は良好か？

CQⅣ-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診断基準2011

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 AIP臨床診断基準2011

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、評価委員の評価後、第44回日本膵臓学会大会(2013.7.25-26, 仙台)での公聴会と膵臓学会ホームページでのパブリックコメントを求めた後に、日本膵臓学会機関誌「膵臓」に発表した。

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。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、英語版にて国際的に公表予定である。

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209」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版として「自己免疫性膵炎臨床診断2013」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: 1561-8
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
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): 849-66.
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

(英文)

- 1) Koyabu M, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukata N, Kusuda T, Miyoshi H, Yoshida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible Involvement of Foxp3(+) Regulatory T Cells in the Development of Immune-Mediated Pancreatitis in MRL/Mp Mice Treated with Polyinosinic: Polycytidylic Acid. *Int J Rheumatol.* 2013; 2013: 367325. doi:10.1155/2013/367325.
- 2) Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Tomiyama T, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort. *Pancreatol.* 2013; 13(3): 230-237.
- 3) Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, Hirano K, Nishino T, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Muraki T, Ishida E, Naitoh I, Okazaki K. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: A Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28(7): 1247-1251.
- 4) Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czako 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.* 2013; 62(12): 1771-1776.
- 5) Okazaki K, Uchida K, Ikeura T, Takaoka

M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J Gastroenterol.* 2013; 48(3): 303-314.

- 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, Satoi 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.* 2013; 48(6): 751-761.

(和文)

- 1) 岡崎和一 膵臓 改訂自己免疫性膵炎臨床診断基準 狙いと活用 *Annual Review 消化器* 2013: 222-228.
- 2) 岡崎和一, 光山俊行, 住本貴美, 内田一茂 自然免疫と自己免疫性膵炎 *日本消化器病学会雑誌* 2013; 110: 780-787.
- 3) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013 膵臓 2013; 28 印刷中

2. 学会発表

国際学会

- 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. Increased peripheral CD19+CD24hiCD38hi regulatory B Cells may be involved in the pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. DDW2013 Orkando, Florida. 2013.5.19
- 2) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 3) Okazaki K. IgG4 cholangitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.

- 4) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis, diagnosis and differentiation Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 5) Okazaki K. Satellite Symposium: Clinical Validation of International Consensus Diagnostic Criteria & Algorithm for Autoimmune Pancreatitis IAP&KPBA2013 Seoul. 2013.9.6.

国内学会

- 1) 内田一茂, 住本貴美, 岡崎和一 シンポジウム 自己免疫性膵炎の新たな展開 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス基準と改訂診断基準2011の検証自験例における自己免疫性膵炎の診断に関する検討第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月26日
- 2) 住本貴美, 内田一茂, 岡崎和一 1型自己免疫性膵炎患者における制御性B細胞の検討 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月26日
- 3) 内田一茂, 福井由理, 岡崎和一, IgG4関連膵胆道疾患の診断と治療 1型自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別診断におけるIgG4陽性形質細胞に関する検討第55回日本消化器病学会大会. 東京. 2013年10月
- 4) 住本貴美, 内田一茂, 岡崎和一 International Session (IgG4-related disease and endoscopy), Importance of endoscopic retrograde pancreatography in diagnosis of segmental/focal type 1 autoimmune pancreatitis. 第55回日本消化器病学会大会. 東京. 2013年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

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次世代医療創造センター）

伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学），森岡千恵（奈良県立五條病院）

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（特定医療法人北九州病院北九州総合病院内科・消化器内科），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医学研究科消化器内科），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），

下瀬川徹，正宗 淳，菊田和宏（東北大学病院消化器内科）

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による緩解導入後26週まで維持療法を継続し，その後維持療法を継続した群と中止した群（割付けはステロイド治療開始前に行う）の2群間で治療開始後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，中止群19例にランダム化割付けされ，3年間の追跡調査中である．なお，平成25年4月1日時点で維持療法継続群から3例，維持療法中止群から2例が脱落した．このうち，平成24年度の1年間に新たに脱落した維持療法継続群の1例は自己判断でステロイド治療を中止した症例であった．また，維持療法継続群の1例（70歳代，男性）は下肢の閉塞性動脈硬化症に対しステント留置後，バイパス手術が施行された．重篤な有害事象（grade 3）として独立データモニタリング委員会に報告した．平成27年3月末の観察期間終了に向け，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．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，エントリー症例が目標被験者数に達しなかったため，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25年5月に試験開始後48カ月間(平成25年4月1日まで)の再燃の有無，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。

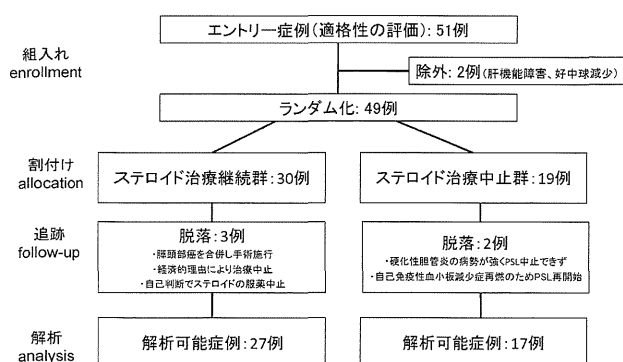


図1 試験開始後48ヶ月時(2013年4月1日)中間解析

2. 中間解析結果(試験開始後48ヶ月時)

追跡期間中、維持療法継続群から3例、維持療法中止群から2例が脱落した(図1)。このうち平成24年度の1年間に新たに脱落した維持療法継続群の1例はステロイド治療開始から約2年後に自己判断でステロイドの内服を中止した。試験結果には直接関係ないが、ステロイド中止20日後に脾臓腫大が再発している。

一方、平成25年4月1日の中間解析時点で新たな重篤な有害事象および重要な副作用(未知の有害事象)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。

3. 重篤な有害事象例

平成25年4月1日の中間解析後に新たに重篤な有害事象例が報告された。症例は維持療法継続群の70歳代の男性で、ステロイド治療開始3ヵ月後の2011年2月23日、ステロイド治療開始前(5~6年前)からあった間歇性跛行が進行したため、他院に入院のうえ両側腸骨動脈にステントを留置した(非緊急手術)。入院翌日に退院。原因は閉塞性動脈硬化症(ASO)であった。主治医の判断でステロイド治療は継続された。さらに、治療開始2年10ヵ月後の2013年9月12日、間歇性跛行が増悪したため、他院に入院のうえ両側大腿動脈-膝下動脈バイパス術が施行された(非緊急手術)。経過良好で同月24日に退院(入院期間13日間)。手術担当医によると当該症例はヘビースモーカーであり、現在も禁煙ができておらず、「ステロイド治療との因果関係はない」との見解であった。症状

が grade 1 以下に改善しており、研究分担当医の判断でステロイド治療は継続された(プレドニゾロン維持量 5 mg/日)。

2013年10月8日、事務局に SAE(severe adverse event)第一報が送付された。さらに、2013年10月18日、事務局に安全性と有効性の報告書の報告書が提出されたが、取扱検討中の2013年11月11日に3年間の経過観察期間が終了した。経過中、ステロイド治療は継続された(プレドニゾロン維持量 5 mg/日)。本事例について2014年1月11日に独立データモニタリング委員の3人の先生方にメールで報告し、同様の症例が頻発する場合、試験継続の可否について同委員会に具申することとした。なお、本事例は想定される副作用である可能性が高いため、安全性情報は出さなかった。

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の後に投与が中止されることが多い⁶⁾。一方、欧米では維持療法のないステロイド治療プロトコ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 を実施している。

今回、ステロイド維持治療継続群において、下肢の閉塞性動脈硬化症合併例が報告された。本症の症状である間歇性跛行はステロイド開始前(5~6年前)から認められていたこと、当該症例はヘビースモーカーであり現在も禁煙ができていないことなどから、主治医の見解としては「ステロイド治療との因果関係はない」であった。しかし、ステロイド投与、特に長期投与の副作用として動脈硬化性病変は衆知のことであり、同薬の添付文書にも重要な副作用として「心筋梗塞」や「脳梗塞」が記載されている。

本事例においてステロイド内服が下肢閉塞性動脈硬化症の増悪に関連した可能性は否定できず、総合的には「ステロイド治療との因果関係があるかもしれない」とした。また、治療後に症状が有害事象共通用語基準 (CTCAE) の grade 1 以下に改善したが、入院のうえ侵襲的な治療 (バイパス手術) が施行されており、grade 3 の有害事象とした。

今回、試験開始後48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、試験のプロトコールにおいて、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。本研究班 (下瀬川班) は一旦終了するが、来年度の新たな研究班において試験は継続し、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 (目標登録症例数に対する到達率33%) が登録された (維持療法継続群30例, 維持療法中止群19例)。平成24年度に新たに維持療法継続群から1例脱落例, 平成25年度に新たに維持療法継続群において重篤な有害事象例が1例報告された。27年3月末の観察期間終了に向け、試験は継続中である。

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, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-715.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kannno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, Tsuji I, Shimosegawa T. Research Committee on Intractable Disease of Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2012; 41(6): 835-839.

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎の治療におけるステロイド以外の免疫抑制剤の 有用性に関する検討

研究報告者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院地域医療教育学 教授

共同研究者

下瀬川徹，菅野 敦（東北大学病院消化器内科），
伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学），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）），神澤輝実（東京都立駒込病院消化器内科）
川 茂幸（信州大学総合健康安全センター），平野賢二（東京大学消化器内科）
五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科（大森）），田妻 進（広島大学病院総合内科・総合診療科）
水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部），吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）

【研究要旨】

本研究班員の施設を対象に，免疫抑制剤または生物学的製剤などの薬剤を用いて治療した自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis，以下 AIP）症例について，アンケート二次調査を実施した．ステロイド治療が無効またはステロイドの中止・減量により AIP またはその併存疾患が再燃した 7 例のうち 5 例（71%）に免疫抑制剤治療は有効であった．今後，本邦において AIP に対する免疫抑制剤や生物学的製剤の有効性に関する臨床研究を行う場合，今回の調査の結果より，その対象とすべき症例はステロイド治療が無効または再燃した難治例とするのが妥当であると考えられた．

A. 研究目的

本邦における自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis，以下 AIP）の治療体系の中でステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤による治療の位置づけを明らかにすることを目的に，これらの薬剤を使用した症例について，その有効性および安全性に関するアンケート調査を行った．平成24年度には，本研究班員の67施設に第一次調査票を郵送し，35施設（52.2%）から回答を得た．その結果，集計された AIP 症例は合計903例で，そのうち739例（81.8%）にステロイド治療が行われていた．ステロイド以外の免疫抑制剤または生物学的製剤の投与が行われたのは5施設，合計9例（1.0%）であった．今回，その9例について第二次調査を行い，免疫抑制剤または生物学的製剤の投与が必要であった AIP 症例の臨床像，治療経過，およびそれらの薬剤の有効性について検討した．さらに，アンケート調査の結果をもとに，AIP の維持療法における免疫抑制剤の有効性を明らかにするために，今後行うべき前向き臨床研究

（案）の作成を試みた．

B. 研究方法

1. 免疫抑制剤または生物学的製剤などのステロイド以外の薬剤を用いて治療した AIP 症例を対象に，以下の項目について第二次調査を行った．

- 1) AIP 診断時の年齢と併存疾患
- 2) 免疫抑制剤または生物学的製剤を使用した理由
- 3) 投与した免疫抑制剤または生物学的製剤の種類と投与量
- 4) 免疫用製剤または生物学的製剤による維持療法中のステロイド併用量
- 5) 免疫抑制剤または生物学的製剤の治療効果
- 6) 免疫抑制剤または生物学的製剤の副作用

2. ステロイド治療が無効または減量中，維持療法中，治療終了後に再燃した AIP 症例における免疫抑制剤または生物学的製剤治療の有

効性について、副作用も含めた総合的な評価を行った。

3. 現在広く行われている少量のステロイドで維持療法を行う群と免疫抑制剤であるアザチオプリンのみで維持療法を行う群の前向きは無作為比較試験(RCT)を行う前段階として、AIPに対するアザチオプリンの有効性について調査する前向きの臨床研究(案)の作成を行った。

(倫理面への配慮)

本研究のアンケート調査は、そのために新たな検査はせず、通常の診療で過去に得られた診療所見を用いて解析する後ろ向き研究である。画像を含めた診療所見の本研究への利用については年齢と性別のみの人情報が対象となり個人が特定されることはないため、倫理面の問題はないと考える。また、自己免疫性膵炎に対するアザチオプリンの有効性に関する前向き研究は、名古屋市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た後に実施する予定である。

C. 研究結果

1. 第二次調査結果

免疫抑制剤または生物学的製剤の投与が行われた9症例の5施設に第二次調査票を郵送し、全施設より回答を得ることができた。

1) AIP 診断時の年齢と併存疾患

年齢は42～72歳(平均 59.6 ± 8.3 歳)であった。併存疾患は、硬化性胆管炎を8例、硬化性涙腺・唾液腺炎とリンパ節腫脹を3例ずつ、間質性肺炎を2例に認めた。その他、下垂体炎、間質性腎炎、膜性腎症、アレルギー性紫斑病、自己免疫性感音性難聴を各々1例ずつ認めた。

2) 免疫抑制剤または生物学的製剤を使用した理由

免疫抑制剤を使用した理由は、プレドニゾロン(以下、PSL)30 mg/日の治療に無効であった症例が1例、ステロイドの中止・減量によりAIP またはその併存疾患が再燃した症例が6例、糖尿病の悪化が予想され、初回治療時よりステロイドを使用しなかった症例が2例で

あった。AIP の再燃症例6例のうち、2例は1回、他の4例は2回の再燃を起こしていた。再燃時のPSL投与量は、10 mg/日3例、8 mg/日1例、5 mg/日1例で、中止していた症例が1例であった。

3) 投与した免疫抑制剤または生物学的製剤の種類と投与量

使用した免疫抑制剤は、アザチオプリンが8例、シクロスポリンが1例であった。アザチオプリンの最大投与量は、25 mg/日が2例、50 mg/日5例、100 mg/日が1例であった。また、維持投与量は25 mg/日が2例、50 mg/日4例、100 mg/日が1例で、1例ではアザチオプリンの投与を中止することが可能となっていた。シクロスポリンの最大投与量は100 mg/日で、現在60 mg/日に減量されている。

4) 免疫抑制剤または生物学的製剤による維持療法中のステロイド併用量

免疫抑制剤に併用しているPSL量は、5 mg/日が2例、10 mg/日4例で、1例は中止可能となっている。他の2例は当初より免疫抑制剤単独で治療が行われていた。

5) 免疫抑制剤または生物学的製剤の治療効果

免疫抑制剤使用後の観察期間は2～110か月間(平均 35.3 ± 33.5 か月間)であった。有効であった症例は9例中8例で、1例は無効と判定された。

6) 免疫抑制剤または生物学的製剤の副作用

副作用は、アザチオプリン投与2か月後に全身性浮腫を発症した1例と20か月後に歩行障害が出現した1例の合計2例に認められた。歩行障害と薬剤との因果関係は明らかではなかったが、いずれの症例もアザチオプリンの投与が中止された。他の7例には副作用はみられなかった。

2. ステロイド無効例と再燃例における免疫抑制剤または生物学的製剤治療の総合評価(表1)

30 mg/日のPSL投与が無効であった症例1は免疫抑制剤により改善し、PSLも5 mg/日まで減量できたことより総合的には「著効」と

表1 スteroid無効例と再燃例における免疫抑制剤治療の総合評価

症例	ステロイド治療 無効・再燃時の PSL用量	免疫抑制剤使用 維持療法中の PSL用量	副作用	総合的 有効性
1	30 mg/日	5 mg/日	なし	◎
2	10 mg/日	10 mg/日	なし	○
3	10 mg/日	10 mg/日	なし	○
4	5 mg/日	5 mg/日	なし	○
5	0 mg/日	0 mg/日	なし	○
6	10 mg/日	10 mg/日	あり	△
7	8 mg/日	10 mg/日	あり	×

総合的有効性：◎著効 ○有効 △判定不能 ×無効

考えられた。症例2～5の4例も免疫抑制剤が有効で、再燃時と同量のPSL量でコントロール良好であり、総合的に「有効」とした。症例6は、再燃時のPSL量でコントロール良好となったが、副作用のため免疫抑制剤を中止したため「判定不能」と考えられた。症例7は投与開始後より全身性浮腫が出現し、免疫抑制剤の投与を中止していたため「無効」と判定した。

3. AIPに対するアザチオプリンの有効性について調査する前向き臨床研究(案)の作成

1) 対象

上記のアンケート調査の結果をもとにすると、自己免疫性膵炎臨床診断基準2011でAIPとしての基準を満たしている症例のうち、以下の症例を対象とするのが妥当と考えられた。

(目標被験者数20例)

① ステロイド治療が無効であった症例

② ステロイド中止または減量の過程において、AIPまたは合併症が再燃した症例

2) 治療計画

緩解導入療法として、経口プレドニゾロンとアザチオプリンを併用する。プレドニゾロンは、まず0.6 mg/体重 kg/日(30～40 mg/日)の内服を開始し、2週後より投与量を漸減して投与12週後に中止する。アザチオプリンは最初の2週間は50 mg/日を隔日投与、2週～4週は同量を連日投与し、4週～12週は100 mg/日に増量して投与する。12週後からの維持療法は、アザチオプリン100 mg/日の投与を治療開始48週後まで継続し、有効性および安全性の評価行う。

3) 評価項目

① 治療開始より48週間の非再燃率(膵病変および膵外病変)

② 治療開始後非再燃期間

③ QOL index

④ 有害事象

D. 考察

AIPの初期治療としてのステロイド投与の有効性は確立されているが、その減量の過程や中止後の再燃率は19～55%と高率であることが解決すべき課題として残されている¹⁾。本邦17施設AIP563例の治療状況に関する報告でも、459例(82%)がステロイド治療を受け、そのうち98%に寛解が得られたが、再燃が23%に認められている²⁾。一方、近年欧米を中心にAIPの再燃例やステロイド治療抵抗例に対し、免疫抑制剤などのステロイド以外の薬剤投与が試みられている^{1,3～6)}。しかし、アザチオプリンをはじめとする免疫抑制剤には、膵炎などさまざまな副作用の報告もみられるため、その適応は慎重に判断すべきである⁷⁾。そこで、本邦におけるAIPの治療体系の中でステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤による治療の位置づけを明らかにすることを目的に、その有効性および安全性に関するアンケート調査を行った。その結果、AIP 903例のうち739例(81.8%)にステロイド治療が行われ、ステロイド以外の免疫抑制剤または生物学的製剤の投与が行われたのは9例(1.0%)であった。そのうち7例はステロイド治療に無効またはステロイドの中止・減量によりAIPまたはその併存疾患が再燃した症例であった。この7例のうち5例(71%)は免疫抑制剤により良好にコントロールされていた。

一方、維持療法に高用量のステロイド投与が必要な症例、本来ステロイドの投与が望ましくない骨粗鬆症や高度の糖尿病を有する症例などでは、種々の合併症が出現・悪化することが危惧される。最近では種々の疾患において、プレドニゾロン換算5 mg/日以上を3か月以上の使用は骨折リスクが上昇することを前提として治療提言が策定されていることが多い^{8,9)}。した

がって、AIPにおいても他疾患と同様に、理想的にはステロイド治療は3カ月以内に完全に中止することが望まれる。実際、今回の調査でも、糖尿病の悪化が予想され、初回治療時よりステロイドを使用せず免疫抑制剤のみで治療した症例が2例みられ、いずれも良好にコントロールされていた。

今後、本邦においてもAIPに対する免疫抑制剤や生物学的製剤の有効性に関する臨床研究を行う必要があると考え、今回アザチオプリンの有効性について調査する前向き臨床研究(案)の策定を試みた。現在これらの薬剤がAIPの保険適応ではないことを考慮に入れると、今回の調査の結果より、この臨床研究はステロイド治療が無効であった症例およびステロイド中止または減量の過程において、AIPまたは合併症が再燃した症例を対象とするのが妥当であると考えられた。

E. 結論

免疫抑制剤治療は、ステロイド治療に無効またはステロイドの中止・減量によりAIPまたはその併存疾患が再燃する症例や糖尿病の悪化が危惧された症例などに有効であった。しかし副作用がみられた症例もあり、今後、本邦においてAIPに対する免疫抑制剤や生物学的製剤の有効性に関する臨床研究を行う場合、その対象とすべき症例はステロイド治療が無効および再燃例とするのが妥当であると考えられた。

F. 参考文献

1. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, Deheragoda MG, Novelli M, Winstanley A, Rodriguez-Justo M, Hatfield AR, Pereira SP, Webster GJ. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis / immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1089-1096.
2. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H,

- Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009; 58: 1504-1507.
3. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-715.
4. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, Whitcomb DC, Slivka A. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: Experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2295-2306.
5. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, Pulido JS, Levy MJ, Kamath PS, Chari ST. Rituximab therapy for refractory biliary stricture in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol hepatol* 2008; 6: 364-366.
6. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1755-1762.
7. Venkatesh PG, Navaneethan U: Azathioprine induced pancreatitis in a patient with co-existing autoimmune pancreatitis and hepatitis. *JOP* 12: 250-254, 2011.
8. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). Subcommittee to study diagnostic criteria for glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2005; 23: 105-109.
9. No authors listed. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on

Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1496–1503.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Ohara H, Joh T. Clinical evaluation of international consensus diagnostic criteria for type 1 autoimmune pancreatitis in comparison with Japanese diagnostic criteria 2011. *Pancreas.* 2013; 42: 1238–1244.
- 2) Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, Hirano K, Nishino T, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Muraki T, Ishida E, Naitoh I, Okazaki K. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28: 1247–1251.
- 3) Shimizu S, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Ohara H, Joh T. Predictive factors for pancreatitis and cholecystitis in endoscopic covered metal stenting for distal malignant biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28: 68–72.
- 4) Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2013 (in press).

2. 学会発表

- 1) Nakazawa T, Naitoh I, Ohara H. Endoscopic biliary intraductal ultrasonography and biopsy from bile duct and duodenal papilla in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. JDDW-2013

International Session 3. Tokyo. 2013.10.10.

- 2) Nakazawa T, Ohara H, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, Hirano K, Nishino T, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Muraki T, Ishida E, Naitoh I, Okazaki K. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. 21st UEG Week. Berlin. 2013.10.14.
- 3) 内藤 格, 中沢貴宏, 大原弘隆, 他. 自己免疫性膵炎診断における国際コンセンサス基準と改訂診断基準2011の現状と問題点. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月26日
- 4) 中沢貴宏, 大原弘隆, 神沢輝実, 下瀬川徹, 平野賢二, 西野隆義, 濱野英明, 菅野 敦, 能登原憲司, 長谷部 修, 村木崇, 石田悦嗣, 内藤 格, 岡崎和一. IgG4 関連硬化性胆管炎における血清 IgG4 のカットオフ値の検討. 第49回日本胆道学会学術集会. 千葉. 2013年9月20日

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

自己免疫性膵炎の最適治療に関する世界への提言

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院消化器内科 部長

共同研究者

岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科)），川 茂幸（信州大学総合健康安全センター）
下瀬川徹（東北大学病院消化器内科）

【研究要旨】

世界の10ヵ国において国際コンセンサス診断基準によって診断された自己免疫性膵炎1064例を集計して、自己免疫性膵炎の治療成績を中心として国際的多施設共同研究を行った。自己免疫性膵炎1型が978例、2型AIPが86例であり、診断時の年齢と男性の比率は、1型で61.4歳と77%、2型で39.9歳と55%であった。2型の比率は、アジアでは3.7%であり、ヨーロッパの12.9%、北アメリカの13.7%より明らかに低率であった($p < 0.001$)。ステロイド治療の適応は、1型では黄疸(63%)が、2型では腹痛(64%)と炎症性腸疾患(48%)が多かった($p < 0.001$)。ステロイド治療後の再燃は1型で35.8%、2型で9%であった($p < 0.001$)。1型の再燃は、膵外胆管病変を有する例が多かった(56.1% vs. 25.7%, $p < 0.001$)。1型の再発例における寛解率は、ステロイド治療で95%、アザチオプリンの追加投与68例で85%であった。今後、少量のステロイドによる維持量の有用性や再燃例の治療法を検討して、自己免疫性膵炎の治療法における国際的なコンセンサスを作る必要がある。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎の最適治療法について検討した。

B. 研究方法

東京都立駒込病院消化器内科の神澤輝実が中心となって国際的多施設共同研究を行った。研究協力の承諾の得られた10ヶ国23施設に調査票を配布して記入してもらい集計した。分析は、Mayo Clinicで行い、神澤輝実の指導のもとMayo ClinicのDr. Phil A Hartが論文化した。また、自己免疫性膵炎の治療に関するランダム化比較試験に関して韓国とアメリカの研究者と検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京都立駒込病院倫理委員会にて承認(承認番号：1001)されたのちに、調査が行われた。調査に当たっては、患者の個人情報に留意し、患者個人名、生年月日、施設IDなど患者個人を特定できる可能性のある情報は調査票に記載していない。

C. 研究結果

1. 国際調査結果

自己免疫性膵炎の治療成績を中心とした国際的な多施設調査を2011年11月から2012年4月にかけて日本、韓国、台湾、インド、アメリカ、ドイツ、イタリア、イギリス、フランス、ハンガリーの10ヵ国の23施設で行った。対象は、国際コンセンサス診断基準¹⁾によって診断された自己免疫性膵炎で、1064例が集計された。

集計された自己免疫性膵炎は、1型が978例(92%)、2型が86例であった。アジアにおける2型の比率は3.7%に過ぎず、アメリカの13.7%とヨーロッパの12.9%に比べて低率であった。1型の発症年齢は61.4歳であり、2型の39.9歳より高齢であった。1型の男女比は3.3:1であり、2型の1.2:1に比べて男性の比率が高かった。

治療に関しては、1型では2型よりステロイド治療例が多く、切除例が少なかった。ステロイド治療の適応となった理由は、1型では閉塞性黄疸(63%)が多く、2型では急性膵炎などの

腹痛(64%)と炎症性腸疾患(48%)が多かった。ステロイドの奏効率は共に良好であったが、再燃率は1型で35.8%と高率であった。再燃部位は1型では、胆道、膵臓、唾液腺の順に多くみられたが、2型では膵臓のみであった。1型のステロイド治療後の再燃回数は、23%の例が複数回であったが、2型はすべて1回のみであった(表1)。

膵外胆管の硬化性胆管炎を有する1型の再発率は56.1%で、非合併例の25.7%に比べて明らかに高かった。1型の再燃例はステロイドの再治療で95%の例で寛解し、またアザチオプリンの追加投与例の寛解率は85%であった。1型において、経過中の膵石形成は7%であったが、再発例では14%に膵石形成がみられた。悪性腫瘍の出現が57例(膵癌5例)で認められた。

表1 自己免疫性膵炎の多施設国際調査

	1型	2型
例数	978(92%)	86
年齢(歳)	61.4*1	39.9
男女比	3.3 : 1*1	1.2 : 1
アジア	96.3%*2	3.7%
アメリカ	86.3%	13.7%
ヨーロッパ	87.1%	12.9%
ステロイド治療	684(74%)*1	52(62%)
切除	127(14%)*1	25(29%)
ステロイド治療の適応		
黄疸	458(63%)*1	13(25%)
膵炎/腹痛	198(27%)*1	34(64%)
炎症性腸疾患	1(0.1%)*	23(48%)
ステロイド奏効率	681/684(99.6%)	48/52(92.3%)
ステロイド治療後再燃率	245/684(35.8%)*1	8/52(15.3%)
再燃部位		
胆道	124/245(50.6%)	0
膵臓	107/245(42.9%)	8/8(100%)
唾液腺	18/245(7.3%)	0
再燃回数		
1回	189/245(77.1%)	8/8(100%)
2回	39/245(15.9%)	
3回	13/245(5.3%)	
4回以上	4/245(1.6%)	

*1 : 2型に対して $p < 0.01$

*2 : アメリカ, ヨーロッパに対して $p < 0.01$

2. 自己免疫性膵炎の治療に関する国際的ランダム化比較試験

自己免疫性膵炎の初回治療において、ステロイド治療単独例とステロイド+アザチオプリン併用例で、奏効率と再燃率をランダム化に比較する試験を韓国の研究者と検討したが、他の研究者の同意が得られず施行に至らなかった。

D. 考察

自己免疫性膵炎の国際調査は過去に2回行われているが^{2,3)}、今回の調査は初めて国際コンセンサス診断基準を用いて1000例以上の集計が得られた点が評価される。自己免疫性膵炎2型は、1型に比べてアジアに少なく、若年発症で、男性の比率が低く、急性膵炎と炎症性腸疾患の合併率が高かった。ステロイド治療は両者共に奏効したが、再燃率は1型で高率であり、再燃の予測因子としては、膵外胆管狭窄が挙げられた。再燃例は、ステロイドの再投与や免疫抑制剤の投与によりコントロール可能であった。

自己免疫性膵炎の発症時におけるステロイド治療の有用性に関しては国際的にもコンセンサスが得られているが、少量のステロイドによる維持量の有用性や再燃例の治療法に関しては未解決な点が多い。自己免疫性膵炎の最適治療法の解明に向けて、国際的ランダム化比較試験の施行を検討したが、実現できなかった。今後、自己免疫性膵炎の治療法における国際的なコンセンサスを作る必要がある。

E. 結論

今回の国際調査により、世界各国の自己免疫性膵炎の実情が明らかになった。

自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の有用性は認識されたが、今後自己免疫性膵炎の治療法における国際的なコンセンサスを作る必要がある。

F. 参考文献

1. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhner M, Notohara K,

Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352–358.

2. Kamisawa T, Kim MH, Liao WC, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, Shimosegawa T, Chung JB, Lee KT, Wang HP, Lee TC, Choudhuri G. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. *Pancreas* 2011; 40: 200–205.

3. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloepfel G, Go VL. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas* 2011; 40: 809–814.

3. その他 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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 multicenter, international analysis. *Gut* 2012, 62: 1771–1776 Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey.

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

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 —炎症性腸疾患症例の組織像からみた2型自己免疫性膵炎の 組織学的診断基準についての考察—

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(消化器肝臓内科)），神澤輝実（東京都立駒込病院消化器内科）
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）
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，菅野 敦（東北大学病院消化器内科）

【研究要旨】

2型の自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)にみられる小葉内病変については、従来あまり検討されていない。そこで、炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査で組織標本を集積しえた27症例(切除材料2例, 生検材料25例)の小葉内病変を明らかにし、他の膵疾患との比較検討を行った。27症例は、2型 AIP の国際コンセンサス診断基準のレベル1(2例), レベル2(9例), 非特異的急性膵炎(9例), 非特異的膵炎(3例), その他(4例)と診断された。レベル1あるいはレベル2とされた11例では好中球浸潤を伴う膵管上皮化生が認められ、これが2型 AIP の小葉内病変を代表する所見と考えられた。好中球浸潤を伴う膵管上皮化生は、1型 AIP : 11/31例(35%), AIP を除く腫瘍形成性膵炎 : 2/10例(20%; ごく focal), 膵管癌 : 27/47例(57%)においても認められ、小葉内病変だけからみると1型 AIP や膵管癌との鑑別が問題になることが明らかとなった。剖検膵36例においては19例(53%)に膵管上皮化生が認められたが、拡張を示して蛋白栓を形成することが多く、また好中球浸潤は乏しいため、組織学的に鑑別することが可能であった。2型 AIP を代表する小葉内病変は好中球浸潤を伴う膵管上皮化生であるが、この所見の特異性は低いと考えられる。現在のところ、それぞれの疾患に特徴的な所見をみだす努力以外に鑑別方法はなく、診断の難しいケースもあると予想される。また、膵管上皮化生自体、組織学的に癌との鑑別が難しいこともあり、癌の過剰診断にも留意する必要がある。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)には、1型、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 IgG4 関連疾患の膵病変と位置づけられており、高 IgG4 血症を代表とする血清学的異常、IgG4 関連疾患に属する膵外病変の合併など、特徴的な臨床像を呈する³⁻⁶⁾。一方、2型 AIP は、炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease; IBD)に合併する症例が存在することが知られているものの、臨床診断上有用なマーカーや所見は乏しく、組織像が診断の上で必須とされている^{2,7,8)}。

1型 AIP と2型 AIP はそれぞれ、lym-

phoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)^{9,10)}, idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)^{10,11)}と呼ばれる組織像を示し、病理学的に鑑別することが可能である¹²⁾。2型 AIP の診断的所見は小葉間膵管の内腔、上皮内への好中球浸潤で²⁾、granulocytic epithelial lesion (GEL)と呼ばれる¹¹⁾。この所見は切除材料においては容易に同定することが可能であるが、生検材料で採取されることはまれである。したがって、生検材料においては小葉内にみられる好中球浸潤で病理診断せざるを得ない。この所見は2型 AIP の特徴ではあるものの特異性は低いと考えられ、AIP の国際