

表 5 症状

	AIP 臨床診断群		IDCP 診断群		IDCP 確診群		Type 1 AIP (信州大)
	有/無	p	有/無	p	有/無	p	有/無
腹痛	29/19	0.283	9/6	0.701	7/4	0.624	40/39
背部痛	11/37	0.1313	3/11	0.407	2/8	0.619	10/69
黄疸	2/47	0	0/15	0.0053	0/11	0.014	31/48
体重減少	13/35	0.211	3/11	1	3/7	0.395	14/65
発熱	11/37	0.0009	1/14	1	1/10	0.412	3/76
下痢	22/26	0	4/11	0.0057	4/7	0.0018	2/77
便秘	1/46	1	0/15	1	0/11	1	0/79
腹部圧痛	21/26	0.0001	7/8	0.0051	5/6	0.0168	10/69

表 6 血液生化学検査

	AIP 臨床診断群		IDCP 診断群		IDCP 確診群		Type 1 AIP (信州大)
		p		p		p	
AST	20(8-338)	0.0001	17(8-297)	0.002	17(8-297)	0.006	34(4-730)
ALT	21(7-686)	0.0006	16(7-504)	0.004	14(7-504)	0.007	52(9-833)
T-Bil	0.5(0-5.7)	0	0.6(0.2-0.9)	0.017	0.7(0.3-0.9)	0.086	0.8(0.3-17.2)
ALP	289(106-2688)	0.001	226(106-2688)	0.014	226(106-2688)	0.023	496(73-2855)
$\gamma$ -GTP	26(4-934)	0.0002	17(8-934)	0.003	17(8-934)	0.008	121(8-1543)
BUN	10.1(0.7-26)	0	6.0(0.7-16.8)	0	6.0(3-16.8)	0.0001	14(6.6-58)
Cre	0.67(0.4-8)	0.011	0.6(0.4-1.1)	0.018	0.6(0.4-1.0)	0.012	0.8(0.4-7.9)
Amy	253(23-1541)	<0.01	241(74-1541)	<0.01	241(83-962)	<0.01	83(17-1470)

表 7 免疫血清検査

	AIP 臨床診断群		IDCP 診断群		IDCP 確診群		Type 1 AIP (信州大)
	有/無	p	有/無	p	有/無	p	有/無
抗核抗体	11/35	0.0003	6/9	0.338	4/7	0.212	42/31
リウマチ因子	30/2	0	0/13	0.060	0/9	0.109	17/49
IgG	1488(327-2977)	0.0003	1271(950-2433)	0.0003	1255(1180-2035)	0.0068	1997(714-5625)
IgG4	57(3-541) IgG4 陽性 7 例	0	34(3-86)	0	24(4-86)	0.0002	442(4-2970)
IgA	243(135-637)	0.267	235(138-637)	0.843	235(138-407)	0.818	245(52-624)
IgM	110(34-304)	0.0009	112(44-248)	0.013	112(44-248)	0.034	81(23-274)

AIP 臨床診断群, IDCP 診断群・確診群は半数がプレドニン治療を受けているが, type 1 AIP に比較して有意に少なく, 免疫抑制剤の投与も受けていた. IDCP 診断群・確診群ではプレドニゾロンで膵病変は改善しているが, 免疫抑制剤の膵病変に対する効果は不明であった. 再燃については AIP 臨床診断群, IDCP 診断群・

確診群でも認められ, type 1 AIP に比較して発生頻度に有意差は認められなかった.

#### (7) 膵外病変(表10)

AIP 臨床診断群, IDCP 診断群・確診群では type 1 AIP に比較して, 主要な IgG4 関連疾患である硬化性胆管炎, ミクリッツ病, 後腹膜線維症, 甲状腺炎の合併が有意に少なかった.

表 8 画像検査

	AIP 臨床診断群		IDCP 診断群		IDCP 確診群		Type 1 AIP (信州大)
	有/無	p	有/無	p	有/無	p	有/無
膵腫大	40/10	0	10/5	0.0001	8/3	0.0014	79/0
	(H/B/T) 26/22/21		(H/B/T) 8/7/5		(H/B/T) 6/7/5		(H/B/T) 63/46/56
膵管狭細像	42/8	0.008	12/3	0.028	8/3	0.013	76/2
	(H/B/T) 26/22/21		(H/B/T) 9/8/5		(H/B/T) 5/6/3		(H/B/T) 55/34/48
膵嚢胞	3/46	0.530	2/13	1	1/10	1	8/71
膵石	0/51	0.022	0/15	0.347	0/11	0.589	8/71
膵内胆管狭窄	11/39	0	2/13	0	1/10	0	60/19

表 9 治療・再燃

	AIP 臨床診断群		IDCP 診断群		IDCP 確診群		Type 1 AIP (信州大)
	有/無	p	有/無	p	有/無	p	有/無
プレドニゾン	30/21	0.0027	7/8	0.0023	5/6	0.0050	63/13
アザニン	5/40	0.0028	2/11	0.0005	2/8	0.0001	0/77
胆道ドレナージ	3/43	0.0002	1/14	0.0235	0/11	0.0154	28/49
膵切除	1/45	0.8829	1/14	0.4169	1/10	0.2669	2/75
再燃	6/41	0.1956	2/12	0.5093	2/8	0.8811	17/60

表10 膵外病変

	AIP 臨床診断群		IDCP 診断群		IDCP 確診群		Type 1 AIP (信州大)
	有/無	p	有/無	p	有/無	p	有/無
硬化性胆管炎	3/48	0	1/14	0	1/10	0	60/19
シェーグレン症候群	0/49	1	0/14	1	0/10	1	1/78
ミクリッツ病	0/50	0	0/14	0.0003	0/10	0.0011	40/32
慢性甲状腺炎	0/49	0.0033	0/14	0.202	0/10	0.346	12/67
後腹膜線維症	0/50	0.0007	0/14	0.105	0/10	0.116	18/61
炎症性偽腫瘍	1/48	1	0/14	1	0/10	1	1/78
前立腺病変	2/48	0.148	0/14	1	0/10	1	0/79
喘息	0/49	0.001	0/14	0.061	0/10	0.196	15/51
多発性関節炎	1/48	0.152	0/14	0.353	0/10	0.590	8/71
結節性紅斑	1/47	0.378	1/12	0.141	1/8	0.187	0/79
ぶどう膜炎	1/47	0.378	0/13	1	0/9	1	0/79

#### D. 考察

本研究では本邦の IDCP/GEL (type 2 AIP) の臨床像を明らかにする目的で、これらが高率に包括されていると考えられる炎症性腸疾患に合併する膵疾患を集積し、検討を行った。臨床

診断は急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎の 3 群に分類され、急性膵炎群には薬剤性が多く含まれていた。IDCP/GEL (type 2 AIP) が急性膵炎、慢性膵炎と臨床診断されている可能性もあるが、診断可能なデータに乏しく、自己免

疫性膵炎群(AIP)を対象に検討を進めた。

炎症性腸疾患に伴う AIP 群 (AIP 臨床診断群) 52例は半数が各種 AIP 診断基準にて診断されていたが疑い例も半数含まれていて、多様な病態を包括していると考えられた。実際、IgG4 高値例も 7 例含まれていて type 1 AIP も包括されていた可能性がある。IDCP 診断群 15 例は各施設で組織学的に IDCP と診断された症例であるが、これらの病理標本を組織検体解析施設で専門家による検討を行った結果、IDCP 確診群は 11 例となった。一般施設での IDCP 病理診断の困難さがうかがえる。

従来 IDCP/GEL (type 2 AIP) は欧米から多く報告されており<sup>2,3)</sup>、LPSP である type 1 AIP との臨床像の違いは 30~40 代の若年発症で、男女差はなく、腹痛を呈することが多く、IgG4 との関連はないとされていた(表 11)<sup>4,5)</sup>。今回の検討でも AIP 臨床診断群、IDCP 診断群、IDCP 確診群は、発症時・診断時年齢は 30~35 歳と type 1 AIP に比較して若年で、男女比はほぼ同じであり、膵酵素アミラーゼが高値で腹部圧痛の頻度が高く、IgG4 高値例は低率で、IDCP/GEL (type 2 AIP) の臨床的特徴と

ほぼ合致した。AIP 臨床診断群に比較して IDCP 診断群、IDCP 確診群でよりその傾向が強いのは、前述した如く AIP 臨床診断群には LPSP 例が多少とも含まれていたからと思われる。治療に関しては AIP 臨床診断群、IDCP 診断群、IDCP 確診群は約半数でプレドニン治療を施行されていて type 1 AIP より有意に少なかったが、膵病変に対する治療効果は良好であった。AIP 臨床診断群、IDCP 診断群、IDCP 確診群では免疫抑制剤も一部で使用されていたが、膵病変に対する効果は不明であった。再燃の発生頻度については AIP 臨床診断群、IDCP 診断群、IDCP 確診群と type 1 AIP で違いは認められなかった。

今回の検討で新たに明らかとなった AIP 臨床診断群、IDCP 診断群、IDCP 確診群と type 1 AIP との臨床像の違いは、前者で黄疸例が有意に少なく、それに呼応してトランスアミナーゼ、胆道系酵素の上昇が少なく、膵腫大や膵内胆管狭窄の頻度が少ないことである。Type 1 AIP で高率に認められる閉塞性黄疸の発生要因として①膵頭部腫大による膵内胆管の圧排性狭窄<sup>8)</sup>、②胆管壁肥厚による内腔狭窄<sup>9)</sup>、の 2 つの説が提唱され未だ論争が続いている。AIP 臨床診断群、IDCP 診断群・確診群では膵腫大、膵頭部腫大が有意に少ないことから、圧排性狭窄による膵内胆管狭窄を来しにくいことが、閉塞性黄疸が少ない要因と推測される。また、膵外病変として硬化性胆管炎の合併はほとんど認められないので、胆管壁肥厚による胆管内腔狭窄の関与は少ないと考えられる。ただ、IDCP 診断群・確診群の膵胆管造影、CT 画像を詳細に検討し、膵頭部腫大、膵内胆管狭窄、胆管壁肥厚の有無など閉塞性黄疸の要因について確認する必要があると思われる。今回の検討結果より Type 1 AIP (LPSP) と Type 2 AIP (IDCP/GEL) の臨床像の特徴を表 11 にまとめた。

## E. 結論

炎症性腸疾患に合併する膵疾患 138 例を急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎の 3 群に分けて解析した結果、急性膵炎群には薬剤性膵炎

表 11 Type 1 AIP (LPSP) と Type 2 AIP (IDCP/GEL) の比較

	Type 1 AIP (LPSP)	Type 2 AIP (IDCP/GEL)
年齢	65歳以上	40~45歳
性(男:女)	8:1	1:1
症状		
腹痛	±	++
黄疸	+++	±
検査所見		
ALP 上昇	+++	±
amylase 上昇	+	++
IgG4 上昇	+++	-
画像所見		
膵腫大	+++	+~++
膵管狭細	+++	+~++
膵内胆管狭摺	+++	±
膵外病変合併 (ミクリッツ, 硬化性胆管炎, 後腹膜線維症)	++	-

表12 症例報告施設，報告者

施設名	報告者			
福岡大学筑紫病院	植木 敏晴	松井 敏幸		
大阪大学	飯島 英樹			
旭川医科大学	伊藤 貴博	高後 裕		
横浜国立大学附属市民総合医療センター	国崎 玲子			
東京医科歯科大学	長堀 正和	渡辺 守		
東京医大病院	本定 三季	糸井 隆夫		
京都府立医科大学	保田 宏明	阪上 順一		
新潟大学	飯合 恒夫	畠山 勝義		
名古屋大学医学部附属病院	鷺見 肇	廣岡 芳樹		
大阪市立大	渡辺 憲治			
産業医科大学第三内科	田口 雅史			
愛知医科大学	佐々木誠人			
滋賀医科大学	稲富 理	藤山 佳秀		
琉球大学附属病院	伊良 波淳	金城 福則		
東北大学	菅野 淳	下瀬川 徹		
九州大学病院	五十嵐久人	伊藤 鉄英		
仙台オープン病院	枅 かおり	藤田 直孝		
金沢大学	加賀谷尚史			
札幌厚生病院	岡村 圭也	宮川 宏之		
都立駒込病院	神澤 輝実			
慶應大学	中村 雄二	日比 紀文		
関西医科大学	池浦 司	岡崎 和一		
河北総合病院	川述 剛士	五十嵐裕章		
名古屋第一赤十字病院	石川 卓哉			
東京大学病院	平野 賢二			
大船中央病院	上野 文昭			
栗原市立栗原中央病院	佐藤 晃彦			
奈良医科大学	美登路 昭	植村 正人		
聖路加国際病院	福田 勝之			
鹿児島大学	船川 慶大	坪内 博仁		
秋田赤十字病院	飯塚 政弘			
大阪医科大学	余田 篤			
横浜国立大学	窪田 賢輔			
東北労災病院	舟山 裕士			
大阪府済生会中津病院	江口 考明			
国立弘前病院	石黒 陽			
宮崎大学附属病院	上原なつみ	山本章二朗		
愛知県がんセンター中央病院	水野 伸匡			

が多く含まれていた。自己免疫性膵炎性群には IDCP/GEL (type 2 AIP) が包括されていると考えられ、AIP 臨床診断群、IDCP 診断群、IDCP 確定群に分けて type 1 AIP と臨床像を比較検討した。前者はより若年で、男女比はほぼ同等で、腹部圧痛を呈する症例が多く、従来報告されていた IDCP/GEL (type 2 AIP) の臨床像を呈していた。さらに、AIP 臨床診断群、IDCP 診断群・確定群では黄疸例が有意に少なく、膵頭部腫大による膵内胆管狭窄の関与が少

ないことが考えられた。

## 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): 387-95.
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 S T. 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. 植木敏晴, 尾石弥生, 大谷圭介, 他: 自己免疫性膵炎と炎症性腸疾患との関連. *肝胆膵* 2008; 56: 233-40.
7. 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 Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr; 40(3): 352-358.
8. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yamamoto, K, Mizuno S, Yagioka H, Yashima Y, Sasaki T,

Kogure H, Togawa O, Arizumi T, Matsubara S, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Kawabe T, Omata M. Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy* 71; 85–90: 2010.

9. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Okumura F, Takahashi S, Joh T. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 44; 1147–1155: 2009

## 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): 733–739.
- 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 pancreatitis in the Japanese population. *Dis Markers* 2011; 31: 223–229.
- 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) Zen Y, Bogdanos DP, Kawa S. Type 1 autoimmune pancreatitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. (in press)
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) 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.
  - 16) 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.
  - 17) 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.
  - 18) 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.
  - 19) 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.
  - 20) 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.
  - 21) 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]
- 22) 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* 2013; 52: 895-899.
- 23) 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* 2013; 42(4): 325-330.
- 24) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. In: Rose N, MacKay I eds, *The autoimmune diseases*. 5th ed. pp935- 949, Academic Press, St Louis, 2013.
- 25) Kawa S, Kawano M, Maruyama M, An overview. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, *IgG4-related Disease*, pp-3-7, Springer Japan, Tokyo, 2013.
- 26) Kawa S, Watanabe T, Ito T, Maruyama M, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N. History: pancreas. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, *IgG4-related Disease*, pp-13-17, Springer Japan, Tokyo, 2013.
- 27) Kawano M, Yamada K, Kawa S, Pharmacotherapy of IgG4-related disease. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, *IgG4-related Disease*, pp-45-50, Springer Japan, Tokyo, 2013.
- 28) 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.
- 29) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Type 1 Autoimmune Pancreatitis Can Transform into Chronic Pancreatitis: A Long-Term Follow-Up Study of 73 Japanese Patients. *Int J Rheumatol*. Volume 2013 (2013), Article ID 272595, 8 pages.
- 30) Uehara T, Masumoto J, Yoshizawa A, Kobayashi Y, Hamano H, Kawa S, Oki K, Oikawa N, Honda T, Ota H. IgG4-related disease-like fibrosis as an indicator of IgG4-related lymphadenopathy. *Ann Diagn Pathol* 2013: S1092-9134.
- 31) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis and its Japanese Amendment Have Improved Diagnostic Ability over Existing Criteria, *Gastroenterology Research and Practice* (in press)
- 32) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Hasebe O, Kawa S, Mechanisms of Lower Bile Duct Stricture in Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas* (in press)
- 33) 長谷部修, 越知泰英, 伊藤哲也, 成本壮一, 川 茂幸. 自己免疫性膵炎における膵内胆管狭窄の検討. *膵臓* 2012; 27: 733-741.
- 34) 丸山真弘, 新倉則和, 尾崎弥生, 渡邊貴之, 伊藤哲也, 金井圭太, 小口貴也, 村

木 崇, 浜野英明, 松本晶博, 川 茂幸. 慢性膵炎とIgG4関連病態 自己免疫性膵炎は慢性膵炎に移行しうる. 肝胆膵 2013; 67(3): 399-407.

- 35) 神澤輝実, 岡崎和一, 川 茂幸, 清水京子, 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎の国際調査. 胆と膵 2013; 34(9): 687-691.
- 36) 丸山真弘, 新倉則和, 尾崎弥生, 渡邊貴之, 伊藤哲也, 金井圭太, 小口貴也, 村木 崇, 浜野英明, 松本晶博, 川 茂幸. 自己免疫性膵炎と膵石症. 胆と膵 2013; 34(9): 737-744.

## 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年9月17日
- 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18, 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年9月17日
- 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年7月30日
- 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年5月15日
- 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 rhyumatologis. EULAR2011. London 2011.5.25.
- 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. 2011.9.2.
- 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. 2011.10.6.
- 8) Kawa S. Symposium 3: Approach for Pathogenesis Humoral Immunity. 1) IgG4. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011.11.26.
- 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. 2011.9.3.
- 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. 2011.9.3.
- 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. 2011.9.3.
- 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. 2011.11.26.

- 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. 2011.11.26.
- 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. 2011.11.26.
- 15) 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回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月20日
- 16) 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年6月29日
- 17) 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. Bangkok. 2012.12.8.
- 18) 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. Bangkok. 2012.12.8.
- 19) 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. Bangkok. 2012.12.5.
- 20) 丸山真弘, 渡邊貴之, 川 茂幸. 「自己免疫性膵炎の国際コンセンサス基準と改定診断基準2011の検証」シンポジウム3 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定基準2011の検証. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月26日
- 21) 渡邊貴之, 丸山真弘, 川 茂幸. 自己免疫性膵炎診断基準2011とIgG4関連硬化性胆管炎診断基準2011におけるoverlap例ならびに両診断基準の診断特異性の検討. 第99回日本消化器病学会総会. 鹿児島. 2013年3月21日
- 22) 小口貴也, 金井圭太, 渡邊貴之, 丸山真弘, 村木 崇, 浜野英明, 新倉則和, 川茂幸. 自己免疫性膵炎における涙腺・唾液腺病変合併症例の臨床的特徴. 第55回日本消化器病学会大会. 東京. 2013年10月9-12日.
- 23) 金井圭太, 小口貴也, 丸山真弘, 渡邊貴之, 村木 崇, 浜野英明, 新倉則和, 川茂幸. 膵腫瘍マーカーはIgG4の自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別能を補完できるか? 第55回日本消化器病学会大会. 東京. 2013年10月9-12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

#### 謝辞

症例集積に協力して下さった両班の研究施設の多くの先生(表12), データ解析に協力して下さった信州大学消化器内科, 新倉則和, 村木崇, 渡邊貴之, 丸山真弘, 金井圭太, 小口貴也, 浅野順平の各先生に深謝致します。

## 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) 主任教授

### 共同研究者

川 茂幸 (信州大学健康安全センター), 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 (東京西徳洲会病院病理科), 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学)  
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(8 CQ), III 鑑別診断(6 CQ), 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<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>。

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、通常の治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 Sjögren 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？

CQ IV-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(Supl): 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) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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. *Pancreatolgy* 2013; 13(3): 230–237.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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 au-

- toimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol* 2012 Oct 5.
- 12) 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.
- 13) 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. *Pancreatology* 2013; 13(3): 230-237.
- 14) 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.
- 15) 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, Lohr 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.
- 16) 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.
- 17) 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, 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 乾和郎, 内田一茂, 大原弘隆, 神澤輝実, 川茂幸, 清水京子, 多田稔, 西野博一, 西森 功, 廣岡芳樹, 水野伸匡, 山口武人, 杉山政則, 山口幸二, 能登原憲司, 諸星利男, 入澤篤志, 大原弘隆, 洪繁, 菅野 敦, 須田耕一, 西野隆義, 平野賢二, 吉田 仁, 浜野英明, 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 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011 膵臓 2012; 27: 17-25.
  - 2) 岡崎和一. IgG4 関連疾患の診断基準の作成 現状と問題点. *Annual Review 消化器* 2012 2012: 235-241.
  - 3) 岡崎和一, 内田一茂. 自己免疫性膵炎とIgG4 関連疾患. *日本消化器病学会雑誌* 2012; 109: 875-887.
  - 4) 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.
  - 5) 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.
  - 6) 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) 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. Chicago, USA. 2011.11.
- 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. Chicago, USA. 2011.11.
- 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 Jeju, Korea. 2011.9.
- 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. Chicago, USA. 2011.5.
- 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. Chicago, USA. 2011.5.
- 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. 2011.2.

- 7) 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. 2012.5.19.
- 8) 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. Orlando, Florida. 2013.5.19.
- 9) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 10) Okazaki K. IgG4 cholangitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 11) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis, diagnosis and differentiation Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 12) Okazaki K. Satellite Symposium: Clinical Validation of International Consensus Diagnostic Criteria & Algorithm for Autoimmune Pancreatitis IAP & KPBA 2013 Seoul. 2013.9.6.

### 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 Pan-

- creatitis. DDW2012 San Diego, California, USA. 2012.5.
- 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年4月
  - 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(エレンタール®)の有用性. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
  - 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年4月
  - 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年4月
  - 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年6月
  - 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年6月
  - 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年6月
  - 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年6月
  - 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年6月
  - 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年6月
  - 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年6月
  - 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年8月
  - 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年9月
  - 15) 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
  - 16) 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
  - 17) 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
  - 18) 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），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）  
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，維持療法継続群の1例はステロイド治療開始1年2ヶ月で膵癌を合併し，膵頭十二指腸切除術が施行されたため，重要な副作用（未知の有害事象）として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，試験の参加施設に安全性情報（当該症例の臨床情報提供と膵癌合併に対する嚴重な経過観察の注意喚起）を送付した．また，維持療法継続群において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事例が報告され，重篤な有害事象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<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

本試験では次のような場合、試験を早期に中止するために中間解析を行う。(1)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、(2)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、(3)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。

試験実施計画に従い、平成23年5月、同24年6月、同25年5月に各々試験開始後24ヶ月、36ヶ月および48ヶ月時点での再燃の有無、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日のエントリー一期間終了まで14