

図 1 試験開始後48ヶ月時(2013年4月1日)中間解析

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。

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、各施設では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24, 36, 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)。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、独立データモニタリング委員会に報告のうえ、試験継続の可否について具申した(その詳細と取り扱いについては後述)。継続群の残りの2例は経済的理由により治療を中止した症例、自己判断によりステロイド剤の服用を中止した症例(ステロイド治療開

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	—	$P=0.98$ (Wilcoxon Rank Sum Test)
	4分位	10	19	—	

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

始から約2年後)であった。試験結果には直接関係ないが、後者の症例はステロイド中止20日後に膵臓腫大が再発した。

一方、維持療法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、同症例は再燃となるが、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。またいずれの中間解析において

も、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(添付資料2)

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。同症例は60歳代の女性で、治療前に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。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)に報告のうえ、試験継続の可否について具申した。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に注意を喚起し、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)を郵送した(添付資料2)。

5. 重篤な有害事象例

平成25年4月1日(試験開始後48ヵ月時)の中間解析後、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、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¹³⁾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¹⁴⁾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、これまで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。

また、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。本合併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、本症例では治療後に症状が有害事象共通用語基準(Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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。

本試験では試験開始後24, 36, 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。一方、患者背景についてのランダム化の検証により、症例の割付けに偏りはないことが確認された。また、試験自体を中止するような重篤な有害事象の頻発、重要な副作用(未知の有害事象)も認められていない。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)。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, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-715.
13. 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 乾和郎, 入江裕之, 入澤篤志, 久保恵嗣, 能登原憲司, 長谷部修, 藤永康成, 大原弘隆, 田中滋城, 西野隆義, 西森 功, 西山利正, 須田耕一, 白鳥敬子, 下瀬川徹, 田中雅夫. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009. *膵臓* 2009; 24: Supplement P S1-S54.

14. Uchida K, Yazumi S, Nishio A, Kusuda T, Koyabu M, Fukata M, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2009; 44: 726-732.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito T, Nakamura T, Fujimori N, Niina Y, Igarashi H, Oono T, Uchida M, Kawabe K, Takayanagi R, Nishimori I, Otsuki M, Shimosegawa T. Characteristics of pancreatic diabetes in patients with autoimmune pancreatitis. J Dig Dis 2011; 12: 210-216.
- 2) 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，アンケート調査を実施した．AIP 903例のうち739例（81.8%）にステロイド治療が行われ，免疫抑制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が，5例（71%）は免疫抑制剤により良好にコントロールされ，難治性の AIP に対する免疫抑制剤治療は有効であると考えられた．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，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を繰り返す難治例とするのが妥当であると考えられた．

A. 研究目的

自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis，以下 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⁾．再燃例では，多くの場合ステロイドの増量により再び寛解を得ることができるが，その後の維持療法については一定の見解は得られていない．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．

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^{1～5)}．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⁶⁾．

今回，自己免疫性膵炎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，本邦において AIP 症例にこれらの薬剤を使用した症例についてアンケート調査を行うとともに，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，前向きの臨床研究（案）の作成を試みた．

B. 研究方法

1. 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ステロイド以外の薬剤を用いて治療した AIP 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．

1) 第一次調査項目：

① 各施設で経験した AIP 症例数

② ステロイドによる治療を行った AIP 症例

数

- ③ ステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤を用いて治療を行った症例数
- 2) 一次調査で集計された症例のうち、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の無作為比較試験 (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、倫理面の問題は無いと考える。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. ステロイド以外の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 AIP 症例のアンケート調査

1) 第一次調査結果

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。

2) 第二次調査結果

平成25年度には、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して, 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を行う。

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

近年, 欧米ではAIPの再燃例やステロイド治療抵抗例に対し, 免疫抑制剤や生物学的製剤などの薬剤が投与され, その有効性が報告されている。Ghazaleら²⁾は, 再燃または再々燃を

示す AIP 7 症例に 2~2.5 mg/Kg/日のアザチオプリンあるいは 750 mg × 2/日のミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤を併用し、再発はみられていないと報告している。Sandanayake ら¹⁾は、ステロイド治療の効果が乏しかった AIP 5 例と治療後に再燃した 8 例の合計 13 例にステロイドの増量を行い、そのうち 10 例にアザチオプリンを追加投与したところ、12 例に寛解が得られている。さらに、7 例はアザチオプリン単独で治療継続中と報告している。今回、本研究班員の施設におけるアンケート調査では、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、難治性の AIP に対する免疫抑制剤治療は有効であると考えられた。

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。本邦 17 施設 AIP 563 例の検討では 459 例 (82%) がステロイド治療を受け、そのうち 98% に寛解が得られたとしている⁷⁾。さらに、377 例 (82%) には維持療法が行われており、その内訳はプレドニゾロン 10 mg/日が 7%、7.5 mg/日は 3%、5 mg/日は 63%、2.5 mg/日が 21% で、再燃率は 23% であったと報告している。すなわち、維持療法が必要な AIP 症例の約 8 割は 5 mg/日以下の少量のプレドニゾロンにより比較的良好にコントロールされているものと考えられる。しかし、近年関節リウマチなどの他疾患において、少量のステロイド投与による維持療法の安全性を疑問視する報告が多くみられる。Wolfe ら⁸⁾は、関節リウマチ 16,788 症例においてステロイド投与の入院を要する肺炎に対するリスクを検討した結果、Prednison ≤ 5 mg/day の投与でも Hazard 比 1.4 のリスクがあり、投与量の増加に伴いそのリスクはさら

に上昇すると報告している。また、ステロイドによる骨粗鬆症に関しては、骨への影響は投与後 3 か月以内に始まり 6 か月でピークとなり⁹⁾、プレドニゾロン換算で 2.5~7.5 mg/日といった少量投与でも観察されている¹⁰⁾。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^{11,12)}。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 か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な臨床研究 (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難治性の症例やステロイド治療により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. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. Venkatesh PG, Navaneethan U: Azathioprine induced pancreatitis in a patient with co-existing autoimmune pancreatitis and hepatitis. *JOP* 12: 250–254, 2011.
 7. 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.
 8. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 628–634.
 9. Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27: 465–483.
 10. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005; 98: 191–198.
 11. 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.
 12. 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, Zen Y, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Nojiri S, Kanematsu T, Ohara H, Joh T. Small bile duct involvement in IgG4-related sclerosing cholangitis: liver biopsy and cholangiography correlation. *J Gastroenterol* 2011; 46: 269–276.
 - 2) Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Naitoh I, Ohara H, Joh T. Diagnostic procedures for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 127–136.
 - 3) 林 香月, 大原弘隆, 中沢貴宏, 吉田道弘, 宮部勝之, 奥村文浩, 内藤 格, 宮

- 木知克, 安藤朝章, 三井 章, 城 卓志. 経皮経空腸的内視鏡下ドレナージ術が奏功した膵頭十二指腸切除後膵仮性嚢胞の1例. *Gastroenterol Endosc* 2011; 53: 66-72.
- 4) 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.
- 5) Okumura F, Sakuma H, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Miyabe K, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Inagaki H, Joh T. Analysis of VH gene rearrangement and somatic hypermutation in type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int* 2012; 62: 318-323.
- 6) Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Shimizu S, Kondoh H, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. Clinical differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 607-613.
- 7) Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *J Gastroenterol* 2012; 47: 79-87.
- 8) 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: 21-30.
- 9) Shimizu S, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. A case of autoimmune pancreatitis showing narrowing of the main pancreatic duct after cessation of steroid therapy in the clinical course. *Intern Med* 2012; 51: 2135-2140.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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) Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K,

- Okumura F, Miyabe K, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. Clinical differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. The International Pancreatic Research Forum 2011. Osaka, Japan. 2011.11.26.
- 2) Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. Significance of obliterative phlebitis for the diagnosis of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. The International Pancreatic Research Forum 2011. Osaka, Japan. 2011.11.26.
- 3) 奥村文浩, 中沢貴宏, 大原弘隆. 当院における早期慢性膵炎診断の現状. 第97回消化器病学会総会. 東京. 2011年5月14日
- 4) 内藤 格, 中沢貴宏, 大原弘隆. IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の相違点. 第97回消化器病学会総会. 東京. 2011年5月14日
- 5) 宮部勝之, 能登原憲司, 中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 内藤 格, 奥村文浩, 吉田道弘, 大原弘隆, 城 卓志. 急性膵炎にて発症した, 乳頭部ポリープ状過形成の1例. 第47回日本胆道学会学術集会. 宮崎. 2011年9月16日
- 6) 内藤 格, 中沢貴宏, 大原弘隆. 腫瘤形成型自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別診断. 第97回消化器病学会総会. 東京. 2012年4月20日
- 7) 奥村文浩, 中沢貴宏, 大原弘隆. 急性閉塞性化膿性膵管炎の臨床像と治療法に関する検討. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2012年5月12日
- 8) 中沢貴宏, 内藤 格, 大原弘隆. 胆管像分類に基づいた IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準の提唱. 第48回日本胆道学会学術集会. 東京. 2012年9月21日
- 9) 内藤 格, 中沢貴宏, 大原弘隆. 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
- 10) 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
- 11) 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.
- 12) 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.
- 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

自己免疫性膵炎診断基準と IgG4 関連疾患包括診断基準の整合性に関する検討と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】

H23年度は、IgG4 関連疾患包括診断基準2011と自己免疫性膵炎臨床診断基準2011による自己免疫性膵炎の診断能を比較した。IgG4 関連疾患包括診断基準2011の診断能は自己免疫性膵炎臨床診断基準2011より低下し、自己免疫性膵炎臨床診断基準2011で診断された自己免疫性膵炎自験59例は、IgG4 関連疾患包括診断基準2011では疑診46例（78%）、該当なし13例となった。H24と25年度は、世界10ヶ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

H23年度は、自己免疫性膵炎診断基準2011¹⁾とIgG4関連疾患包括診断基準2011²⁾の整合性に関して検討した。H24と25年度は、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

H23年度は、当院で自己免疫性膵炎臨床診断基準2011により自己免疫性膵炎と診断された59例を対象として、IgG4関連疾患診断基準2011による診断能を検討した。H24と25年度は、10ヶ国23施設に調査票を配布して多施設共同研究を行った。

（倫理面への配慮）

H23年度の研究は、当院で経験した自己免疫性膵炎患者における二種類の診断基準による診断能の後ろ向き比較検討であり、倫理面で問題

はないと考える。

H24と25年度の研究は、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、調査を行った。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

H23年度の研究では、自己免疫性膵炎診断基準2011で確定の48例は、IgG4関連疾患包括診断基準2011では該当なし5例、疑診43例となり、正確診3例は疑診3例、疑診8例は該当なし8例となり、自己免疫性膵炎診断基準2011で診断された59例はIgG4関連疾患包括診断基準2011では疑診46例（78%）と該当なし13例（22%）となった。

H24と25年度の研究では、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カ国の23施設で行った。対象は、国際コンセンサス診断基準³⁾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に比べて男性に比率が高かった。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型では閉塞性黄疸が多く、2型では急性膵炎などの腹痛と炎症性腸疾患が多かった。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。

D. 考察

自己免疫性膵炎診断基準2011とIgG4関連疾患包括診断基準2011を比較すると、IgG4関連疾患包括診断基準2011は画像、高IgG4血症、病理組織所見の3項目から成り立つが、自己免疫性膵炎臨床診断基準2011ではそれらに膵管像、膵外病変、ステロイド治療の効果(オプション)の3項目を加えた6項目の組み合わせで診断する。また、病理組織所見では、IgG4関連疾患包括診断基準2011ではIgG4陽性形質細胞の浸潤(>10/HPF)に加えてIgG4/IgG陽性形質細胞比40%以上が必須であり、一方自己免疫性膵炎診断基準2011では花筵状線維化と閉塞性静脈炎の所見が加わっている。その為、自己免疫性膵炎の診断においては、IgG4関連疾患包括診断基準2011の診断能は自己免疫性膵炎診断基準2011より低下し、自己免疫

性膵炎診断基準2011で診断された自己免疫性膵炎はIgG4関連疾患包括診断基準2011では疑診か該当なしにしか診断できない。

今回の国際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。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

IgG4関連疾患包括診断基準2011の診断能は自己免疫性膵炎臨床診断基準2011より低下し、自己免疫性膵炎臨床診断基準2011で診断された自己免疫性膵炎は、IgG4関連疾患包括診断基準2011では疑診か該当なしになった。今回の国際調査により、世界各国の自己免疫性膵炎の現状が明らかになった。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. 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. 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: 21-30.

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 Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011, 40: 352-8

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.

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

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 —1型AIPにおける病変分布からみた組織亜型と消退像についての検討、 ならびに2型AIPの小葉内病変とその鑑別診断についての検討—

研究報告者 能登原憲司 倉敷中央病院病理検査科 主任部長

共同研究者

岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科））、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】

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)には、IgG4関連疾患の膵病変と考えられる1型と、それとは異なる2型の2つのタイプが存在する。1型AIPはlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitisと呼ばれる特異な組織像を示すが、病理診断のピットフォールを明らかにすべく、従来検討されてこなかった病変分布の特徴と炎症消退像について、35例の1型AIP切除例を組織学的に検討した。病変の分布は、30例(86%)で膵実質(小葉, 膵管), 膵周囲組織の両方に、残り5例で膵実質に限局してみられた。前者のうちの1例, 後者のうちの3例は膵管周囲を主体とする特異な病変(膵管型)を形成していた。これら4症例の小葉構造はびまん性かつ高度に破壊され、線維化巣に置換されていたことから、膵管型は膵機能不全のリスクが高いタイプと推察された。消退像は8例で認められ、うち2例は抜け殻状を呈して線維芽細胞が増生する比較的急性期の像を、6例は線維化を伴う像を示した。前者は通常の1型AIP同様、腫瘍を疑われて切除が行われていた。また後者は1型AIPの慢性期あるいは治癒像を示唆する所見と思われた。

2型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い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、lymphoplasmacytic 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⁾。1型AIP/LPSPの組織形態は特異で、AIPの国際コンセンサス診断基準(international consensus diagnostic criteria; ICDC)²⁾では、1)膵管周囲への高度のリンパ球・形質細胞浸潤と線維化、2)花筵状線維化(storiform fibrosis)、3)閉塞性静脈炎、4)多数(>10/強拡大)のIgG4陽性形質細胞浸潤、のうち3つ以上を満たすと、1型AIPの組織学的診断とされる。本邦のAIP臨床診断基準2011³⁾では、1)の項目について”膵管周囲への”という限定をはずしているが、それ以外は同じ基準を採用している。近年公表されたIgG4関連疾患の病理診断に関する国際的コンセンサス¹³⁾でも、IgG4関連疾患を診断する上で花筵状線維化や閉塞性静脈炎の重要性が強調されている。しかしながら、病変分布の違いからこれらの所見が必ずしも揃わない非典型例や、炎症の消退した1型AIPでは、臨床的あるいは病理学的に診断が困難である可能性がある。そこで、1型AIPの病変分布の違い、炎症消退像の特徴を明らかにする目的で、切除材料を用いた病理学的検討を行った。

2型AIP/IDCPの診断的組織所見は小葉間膵管の内腔、上皮内への好中球浸潤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の国際コンセンサス診断基準(international consensus diagnostic criteria; ICDC)²⁾ではレベル2の組織所見とされ、この所見が認められてもIBDの合併がない限り2型AIPの診断と

はならない。しかしながら、2型AIPの小葉内病変についてその特徴や診断的意義を詳細に検討した報告は未だ少なく、その診断的意義、鑑別すべき疾患については十分な検証が行われていない。そこで2型AIPにおける小葉内病変の病理学的特徴と、その診断的意義、他の膵病変との鑑別を明らかにする目的で、病理学的検討を行った。

B. 研究方法

1) 1型AIPにおける病変分布からみた組織型と消退像についての検討

1型AIP 35例の切除材料を用いた。消退傾向の強い症例においては、いずれかの部位に典型的な1型AIP(LPSP)の組織像を伴うもの、あるいは臨床的に1型AIPの診断とされ、その治療後であるものを検討対象とした。

組織標本を観察し、膵実質(小葉、膵管)、膵周囲組織における炎症の有無を評価した。小葉については、炎症細胞浸潤と腺房細胞の減少の両者がみられるものを炎症ありとした。膵管については、膵管上皮を完全に取り巻く炎症細胞浸潤を炎症ありとした。膵周囲組織は周囲に上皮組織のない脂肪組織とし、炎症細胞浸潤がみられるものを炎症ありとした。

消退像の検討に際しては、炎症細胞がほとんど同定できない病変が領域をもって存在するものを消退像ありとした。

2) 2型AIPの小葉内病変とその鑑別診断についての検討

IBD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)を、ICDCの2型AIP組織基準に準じてレベル1、レベル2、その他に分類し、その他はさらに詳しく解析した。生検材料にてみられた所見は、本調査およびIBD非合併2型AIP自験例の切除材料においても認められるかを検証した。

1型AIPの検討には31例の切除材料を用いた。炎症消退傾向の強い1型AIP症例(多数切片の検索でごく一部にのみ1型AIPの特徴が見出される、炎症細胞浸潤の乏しい症例)は検

討対象から外した。31例はいずれも典型的な組織像を示し、多数のIgG4陽性形質細胞が出現しており、ICDC、本邦のAIP臨床診断基準2011の組織学的確診症例であった。対物レンズ10倍で観察し、1視野で10個以上の好中球浸潤が存在する場合を有意な“小葉内好中球浸潤”とし、1標本当たりで小葉内好中球浸潤のみられた視野数をカウントした。病変部の組織標本が2枚以上存在するケースでは、あらかじめ全標本を観察し、好中球浸潤の多い標本を選択してカウントを行った。

AIP以外に、腫瘍形成性膵炎 10例、膵管癌 47例の切除組織、36例の剖検膵組織の小葉病変を同様に検討し、2型AIPにみられた小葉病変の有無を検証した。膵癌、剖検膵組織は連続する症例を検討に用いた。

(倫理面への配慮)

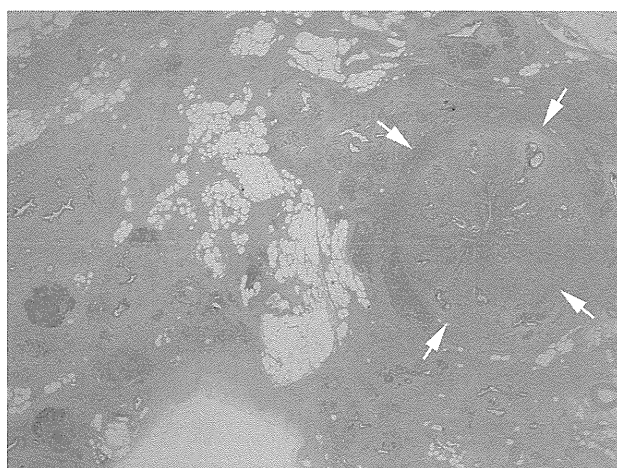
この研究は倉敷中央病院病理検査科で、個人情報保護に配慮を払いながら行われた。この研究は診断目的で過去に得られた検査データを用いる後向き研究で、研究対象者に与える不利益、危険性は最小限であり、また被験者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

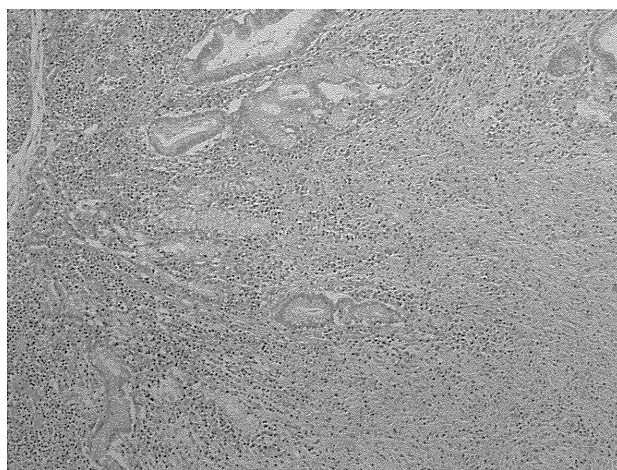
1) 1型AIPにおける病変分布からみた組織亜型と消退像についての検討

35例の1型AIPのうち、30例(86%)は膵実質・膵周囲組織の両方に病変が認められる混合型であった。残り5例は膵実質に局限する膵実質型であった。膵周囲組織に局限する例は認められなかった。

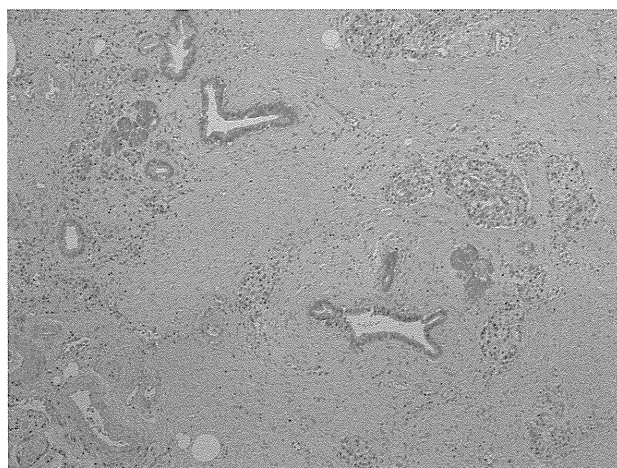
膵実質にみられる炎症はほとんどの症例で膵管、小葉の両者を巻き込んでいたが、混合型の1例と膵実質型の3例では膵管に沿った病変形成を主体とし、周囲の実質には炎症細胞浸潤は乏しかった(膵管型；図1)。膵管型のうち混合型とされた1例は、膵周囲組織に形成された仮性嚢胞の周囲を花筵状線維化巣が取り巻く特異な像を呈し、他の混合型症例にみられた脂肪組織のびまん性炎症像は認められなかった。こ



a



b



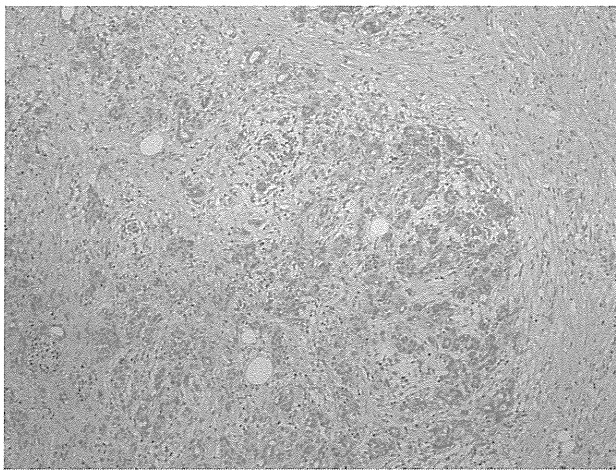
c

図1 膵管型の1型AIP。(a)1型AIPの病変は膵管周囲(矢印)に局限して認められ、小葉は高度の破壊、線維化をきたしている。(b)膵管病変。上皮周囲に花筵状線維化を認める。上皮はよく保たれている。(c)腺房細胞がほとんど消失し、線維化に置換された小葉。炎症細胞浸潤は乏しい。

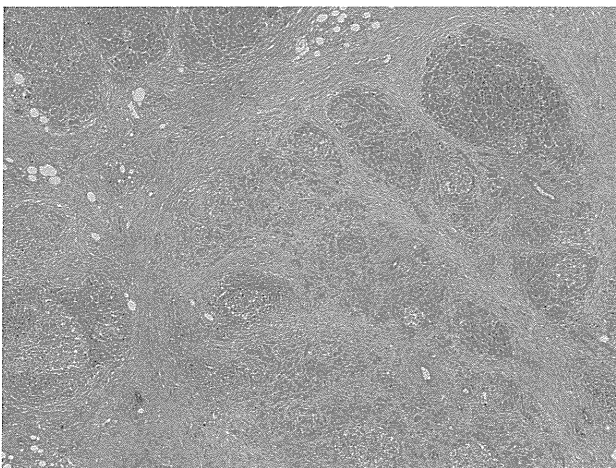
れら4症例に共通して、小葉構造はびまん性かつ高度に破壊されて萎縮し、強い線維化をきたしていた。これは炎症細胞浸潤をきたして小

葉が腫大する，定型的な1型AIPの所見とは異なるものであり，より高度で非可逆的な実質障害を示唆するものと考えられた。

消退像は8例に認められた．このうち2例は細胞浸潤が消退して，浮腫状間質の中に線維芽細胞の増生をきたし，比較的急性期の消退像と解釈されたが(図2a)，残り6例は強い線維化をきたしていた(図2b)．前者2例はいずれも腫瘍が疑われて切除されていたが，病変のほぼ全体で消退像がみられた．後者のうちの1例はAIP治療後の再燃例で，線維化は炎症消退に伴う変化である可能性が示唆された．また別の1例では画像的に，病変の一部で炎症の消退が確認されていた．AIP治療後に膵癌を合併した1例でも，AIPの消退した部分には線維化をきたしていた．



a



b

図2 1型AIPの消退像．(a)小葉は抜け殻状を呈し，周囲に線維芽細胞の増生をきたしている．(b)線維化の強い消退像．

2) 2型AIPの小葉内病変とその鑑別診断についての検討

2型AIPの小葉内病変は次の5つのカテゴリーに分類された．

- ① 2型AIPのレベル1：切除1例，生検1例
- ② 2型AIPのレベル2：生検9例
- ③ 非特異的急性膵炎(実質の破壊と線維芽細胞の増生，あるいは好中球浸潤のみ)：生検9例
- ④ 非特異的膵炎(実質の著明な破壊と線維化)：生検3例
- ⑤ その他(サイトメガロウイルス膵炎：生検1例，正常膵：生検1例，微小検体：生検1例，非特異的炎症後変化：切除1例)

レベル1とされた切除例1例およびIBD非合併2型AIP自験切除例1例を用い，生検組織にて認められた所見の有無を検討したところ，①～④はすべて確認された．②(2型AIPのレベル2)とされた病変では小葉内に多数の好中球が浸潤し，小葉内で増生した小膵管様構造にも強い好中球浸潤がみられた．増生した上皮を詳細に観察すると，真の小葉内膵管や腺房細胞とは異なり，腺房細胞の膵管上皮化生と考えられるものであった(図3a)．この所見は2型AIPのレベル1とされた生検材料や切除材料においても認められ，2型AIPの小葉病変を代表する所見と考えられた．③④の所見は切除材料の中にも認められて，2型AIP病変の部分像とも解釈可能であったが，③では好酸球浸潤が目立ち薬剤性膵炎が疑われる症例1例が含まれ，また④は微小な検体に多く，サンプリングエラーの性格が強いものとも考えられ，より非特異的な病変と推察された．

以上の結果から，2型AIPを特徴付ける小葉内病変は好中球浸潤を伴う膵管上皮化生と考えられ，以下の検討はこの所見について行った．

1型AIP

小葉内好中球浸潤は31例の1型AIP症例のうち11例で認められ，うち6例では6視野以上に存在していた．好中球浸潤は小葉間質，腺

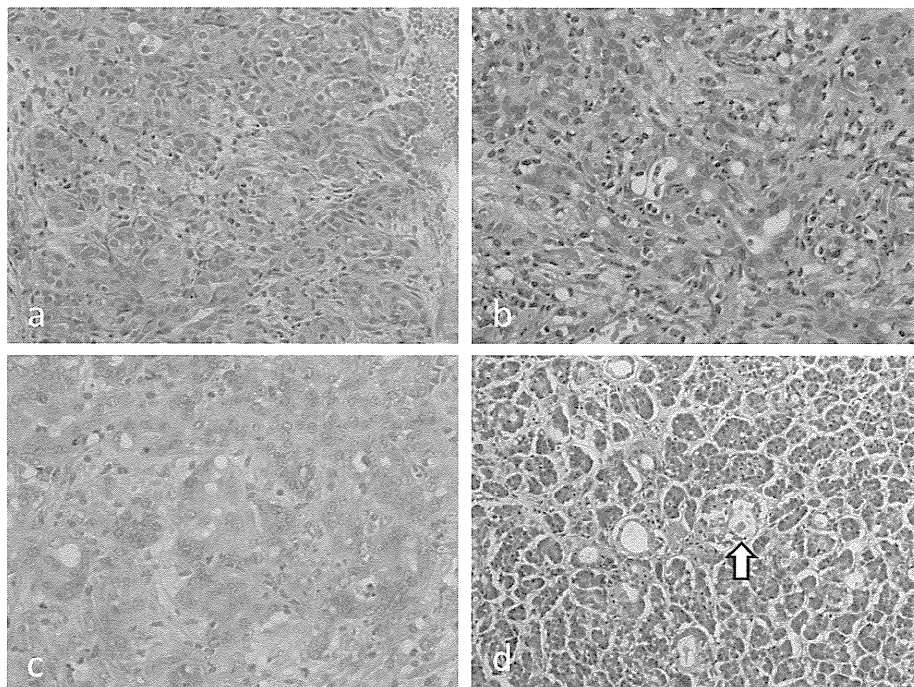


図3 膵疾患における小葉内病変. a-c: 好中球浸潤を伴う膵管上皮化生(a: 2型 AIP, b: 1型 AIP, c: 膵管癌). d: 剖検膵にみられる膵管上皮化生. 拡張性で, 内部に蛋白栓(矢印)の形成を伴う. 本例では好中球浸潤はみられないが, まれに好中球浸潤を伴うこともある.

房細胞にみられ, さらに好中球浸潤を伴う膵管上皮化生が11例全例で認められた(図3b). 好中球浸潤を来した小葉内およびその周囲では, リンパ球, 形質細胞の浸潤の強い本来の1型 AIP の組織像を伴っているものもあったが, それを伴わず2型 AIP と鑑別困難なものも存在した.

小葉内好中球浸潤の有無を標本枚数との関係でみると, 標本枚数1枚の群に比較して2枚以上の群で有意に多く, またその程度(1標本当たりの小葉内好中球浸潤のみられる視野数)も後者で有意に強かった(図4).

腫瘍形成性膵炎

小葉内には単なる線維化を認めることが多かったが, 10例のうち2例(20%)のごく一部では好中球浸潤を伴う膵管上皮化生が認められた. この場合も慢性膵炎を反映して, 小葉内および小葉間に線維化が強く, 通常線維化の乏しい2型 AIP との鑑別点になった.

膵管癌

47例のうち27例(57%)で好中球浸潤を伴う膵管上皮化生が認められ, 形態学的に2型

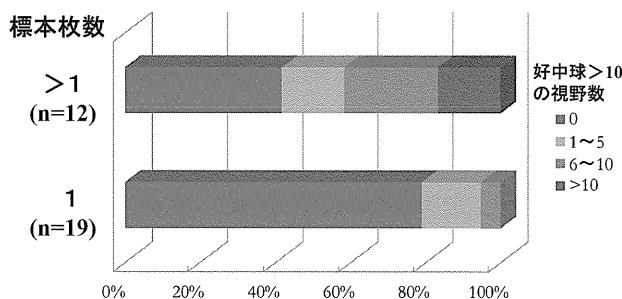


図4 1型 AIP 切除材料の標本枚数と小葉内好中球浸潤の頻度・程度の差.

AIP との鑑別は困難であった(図3c). この所見は通常, 膵癌の先進部で, 膵癌の周囲に局限してみられたが, より広く病変が形成されている症例も存在した. 好中球浸潤のみで膵管上皮化生がみられない症例も13例(28%)存在した.

剖検膵

36例の剖検膵のうち19例(53%)に膵管上皮化生を認め, うち2例では好中球浸潤を伴っていた. 剖検膵では拡張した膵管上皮化生や小葉間膵管に蛋白栓を伴うものが多く, 2型 AIP の小葉内病変とは形態学的に異なっていた(図3d).