

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

自己免疫性膵炎ステロイド維持療法の無作為ランダム化比較試験

研究分担者 下瀬川徹 所属施設 東北大学大学院消化器病態学分野 役職 教授

研究要旨：AIP はステロイド治療が奏功するため、寛解導入のための初期治療の第一選択が経口ステロイド剤投与であることについては、大きな異論はない。しかしながら寛解導入後のステロイド維持療法については世界的なコンセンサスの形成には至っていない。維持療法の有用性評価を目的として実施した本研究の結果、長期のステロイド維持療法が自己免疫性膵炎の再燃を予防することが明らかとなった。

A．研究目的

本研究の目的は自己免疫性膵炎の寛解導入後にステロイド剤の投与を長期にわたり継続する群と中止する群の 2 群間で再燃を比較する多施設無作為ランダム化比較試験を実施し、ステロイド維持療法の有用性を明らかにすることである。

B．研究方法

対象とした患者は日本膵臓学会自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 で自己免疫性膵炎の基準を満たし、前治療歴のないものとした。経口 PSL 0.6mg/kg/day 投与により寛解導入を実施し、5-7.5mg/day の維持量まで漸減したのち、26 週まで短期維持療法を実施。その後、維持療法群では 3 年後まで 5-7.5mg/day の長期維持療法を実施し、中止群では 26 週で維持療法を中止とした。

プライマリーエンドポイントは 3 年間の間の再燃とし、ステロイド投与に伴う重大な副作用をセカンダリーエンドポイントとした。東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野における中央登録方式にてランダム化を実施し、施設、性別、年齢により患者を層別化した。全ての解析は当初の割り付けに基づいて行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究統括施設である東北大学をはじめ、全参加施設の倫理委員会の承認のもと行われた(大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 試験 ID : 000001818)。

C．研究結果

2012 年 3 月 31 日までに、参加施設にて受療した 131 例の AIP 症例について適格性が検討され、このうち 82 例が基準または不同意を理由として除外された。残りの 49 例がランダム化され、30 例が維持療法群に、19 例が中止群に割り付けられた。維持療法群と中止群間で患者背景に有意差は認めなかった。

初期治療により全例で寛解が得られた。3 年間の経過観察中、維持療法群の 30 例中 7 例、中止群の 19 例中 11 例に再燃を認めた。再燃の部位は膵病変と膵外病変が同程度の頻度でみられた。経過観察 1 年後、2 年後、3 年後の累積再燃率は維持療法群でそれぞれ 30 例中 2 例(7%)、5 例(17%)、7 例(23%)、中止群で 19 例中 3 例(16%)、9 例(47%)、11 例(58%)であり、3 年間における再燃率は維持療法群で有意に低いとの結果であった。経過観察中にステロイド投与中止が必要となる重篤な副作用は認めなかった。

D．考察

本研究では登録症例数が少ないことや、試験の性格上盲検化が不可能であるなどの limitation が存在する。しかしながら本研究によって長期のステロイド維持療法が AIP の再燃を予防するエビデンスが得られた。実臨床においては、自己免疫性膵炎の再燃予防というベネフィットとステロイド長期投与による重篤な副作用のリスクを、病勢に応じて慎重に検討する必

要がある。今後、再燃の予測因子の解明やバイオマーカーの同定が進むことで治療の個別化・最適化が期待される。

E . 結論

自己免疫性膵炎寛解導入後のステロイド維持療法は再燃を有意に抑制する。

F . 研究発表

1. 論文発表

Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, Okazaki K, Shimosegawa T. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* . 66 (3) . 487-494 . 2016

Kanno A, Masamune A, Fujishima F, Iwashita T, Kodama Y, Katanuma A, Ohara H, Kitano M, Inoue H, Itoi T, Mizuno N, Miyakawa H, Mikata R, Irisawa A, Sato S, Notohara K, Shimosegawa T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* . 84 (5) . 797-804 . 2016

Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol* . 17 (1) . 1-6 . 2017

Atsushi Kanno, Atsushi Masamune and Tooru Shimosegawa. Endoscopic approaches for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Dig Endosc* . 27 . 250-258 . 2015

Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas* . 44 . 1072-1077 . 2015

Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* . 44:535-539 . 2015

Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Endoscopic approaches for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Digestive Endoscopy* . 27 . 250-258 . 2015

岡崎和一、内田一茂、柳川雅人、池宗真美、池浦司、新倉則和、糸井隆夫、伊藤鉄英、乾和郎、入澤篤志、植木敏晴、大原弘隆、神澤輝実、川茂幸、菅野敦、久津見弘、窪田賢輔、洪繁、阪上順一、塩見英之、清水京子、杉山政則、全陽、多田稔、中沢貴宏、西野隆義、西野博一、西森功、能登原憲司、浜野英明、平野賢二、廣岡芳樹、正宗淳、増田充弘、水野伸匡、山口幸二、吉田仁、竹山宜典、光山俊行・自己免疫性膵炎の診断と治療の実態調査・「難治性膵疾患に関する調査研究」平成 27 年度総括・分担研究報告書・113-118・2016

神澤輝実、岡崎和一、川茂幸、菅野敦、大原弘隆、久津見弘、正宗淳、窪田賢輔・自己免疫性膵炎の最適治療法の確立・「難治性膵疾患に関する調査研究」平成 27 年度総括・分担研究報告書・119-120・2016

正宗淳、岡崎和一、安藤朗、伊藤鉄英、伊佐山浩通、糸井隆夫、乾和郎、入澤篤志、大原弘隆、神澤輝実、川茂幸、菅野敦、北野雅之、木原康

之, 児玉 裕三, 阪上 順一, 清水 京子, 田口 雅史, 能登原 憲司, 花田 敬士, 廣岡 芳樹, 下瀬川 徹, 菊田 和宏, 竹山 宜典・自己免疫性膵炎の前向き予後調査・「難治性膵疾患に関する調査研究」平成 27 年度総括・分担研究報告書・121-123・2016

正宗 淳, 西森 功, 菊田 和宏, 下瀬川 徹・【IgG4 関連疾患:全身から肝胆膵の病態に迫る】治療戦略 自己免疫性膵炎の再燃予防にステロイド維持療法は有効か? 世界初の無作為ランダム化比較試験・肝・胆・膵・73(4)・591-598・2016

正宗 淳, 菅野 敦, 下瀬川 徹・【自己免疫性膵炎 20 年の軌跡】AIP の実態 わが国における実態 2011 年全国疫学調査の結果を中心に・肝・胆・膵・70(2)185-192・2015

正宗 淳, 西野隆義, 多田 稔, 全 陽・【自己免疫性膵炎 20 年の軌跡】自己免疫性膵炎 20 年の軌跡・肝・胆・膵・70(2)307-319・2015

菅野 敦, 正宗 淳, 下瀬川 徹・【自己免疫性膵炎の up-to-date】自己免疫性膵炎の全国調査(解説/特集)・膵臓・30(1)・54-61・2015

2. 学会発表

Hamada S, Masamune A, Kanno A and Shimosegawa T・Comprehensive analysis of serum miRNA in autoimmune pancreatitis・International Symposium on IgG4-RD and Associated Conditions・ハワイ・2014 年 2 月 16 日

Atsushi Masamune, Isao Nishimori, Kazuhiro Kikuta, Kazuichi Okazaki, Toru Shimosegawa, Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan・IAP International Consensus: Consensus for treatment of autoimmune pancreatitis Randomized controlled

trial of maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis・The joint meeting of 47th JPS/ 20th IAP/ 6th AOPA・仙台・2016 年 8 月 4 日~7 日

菅野 敦 正宗 淳 下瀬川 徹・パネルディスカッション 自己免疫性膵炎治療の現状と課題 当科における自己免疫性膵炎の現状・第 46 回日本膵臓学会大会・名古屋・2015 年 6 月 19 日~20 日

Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T・International poster session The histological diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA・JDDW2015・東京・2015 年 10 月 8 日~11 日

G . 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