

## 症状・理学所見

身長 _____ cm	体重 _____ kg		
腹痛	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	背部痛	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
黄疸	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	体重減少	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
発熱	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	下痢	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
腹部圧痛	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	便秘	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明

## 自己免疫性膵炎に関連した診断項目(2006年診断基準を改変)

<b>A. 画像所見</b>			
1. 膵腫大(膵腫瘍)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(ありの場合→	<input type="checkbox"/> 頭部、 <input type="checkbox"/> 体部、 <input type="checkbox"/> 尾部)
2. 膵萎縮	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(ありの場合→	<input type="checkbox"/> 頭部、 <input type="checkbox"/> 体部、 <input type="checkbox"/> 尾部)
3. 膵管狭細像	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(ありの場合→	<input type="checkbox"/> 頭部、 <input type="checkbox"/> 体部、 <input type="checkbox"/> 尾部)
4. 膵管拡張像	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(ありの場合→	<input type="checkbox"/> 頭部、 <input type="checkbox"/> 体部、 <input type="checkbox"/> 尾部)
5. 膵石	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(ありの場合→	<input type="checkbox"/> 頭部、 <input type="checkbox"/> 体部、 <input type="checkbox"/> 尾部)
6. 膵嚢胞	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(ありの場合→	<input type="checkbox"/> 頭部、 <input type="checkbox"/> 体部、 <input type="checkbox"/> 尾部)
7. 膵部での総胆管の狭窄	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		
8. 膵外総胆管の拡張	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		
<b>B. 血液検査</b>			
1. 高γグロブリン血症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(	g/dL)
2. 高IgG血症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(	mg/dL)
3. 高IgG4血症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(	mg/dL)
4. 抗核抗体陽性	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(	x倍)( <input type="checkbox"/> -, <input type="checkbox"/> ±, <input type="checkbox"/> +, <input type="checkbox"/> 2+)
5. リウマチ因子陽性	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(	x倍)( <input type="checkbox"/> -, <input type="checkbox"/> ±, <input type="checkbox"/> +, <input type="checkbox"/> 2+)
6. 抗ミトコンドリア抗体	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(	x倍)(タイター _____:正常~ _____)
7. 抗ミトコンドリアM2抗体	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(	x倍)(タイター _____:正常~ _____)
7. 抗SS-A抗体	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(	x倍)(タイター _____:正常~ _____)
8. 抗SS-B抗体	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(	x倍)(タイター _____:正常~ _____)
<b>C. 病理組織学的所見</b>			
1. LPSP*	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	*LPSP:線維化を伴うリンパ球形質細胞有意な浸潤	
2. IgG4陽性形質細胞浸潤	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		
3. 閉塞性静脈炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	**好中球病変: idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)あるいはgranulocyte epithelial lesion (GEL)	
4. 好中球病変**	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		

## 初診時(診断時)一般血液・尿所見

末梢白血球数 _____ / $\mu$ L	血小板数 _____ 万 / $\mu$ L	
リンパ球 _____ %、( _____ / $\mu$ L)	好酸球 _____ %、( _____ / $\mu$ L)	
$\gamma$ -グロブリン _____ g/dL (血中総蛋白 _____ g/dL x _____ %)		
IgG _____ mg/dL	IgG4 _____ mg/dL	
IgA _____ mg/dL	IgM _____ mg/dL	IgE _____ IU/mL
AST _____ IU/mL	ALT _____ IU/mL	
T-bil _____ mg/dL	ALP _____ IU/mL	$\gamma$ -GTP _____ IU/mL
Cm _____ mg/dL	BUN _____ mg/dL	
Amylase _____ mg/dL	Lipase _____ mg/dL	
尿糖 <input type="checkbox"/> -、 <input type="checkbox"/> ±、 <input type="checkbox"/> +、 <input type="checkbox"/> 2+	尿蛋白 <input type="checkbox"/> -、 <input type="checkbox"/> ±、 <input type="checkbox"/> +、 <input type="checkbox"/> 2+	
可溶性IL-2R _____ U/mL	血中 $\beta$ 2-ミクログロブリン _____ mg/L	

## 脾胃機能

糖尿病 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	HbA1c _____ %
糖尿病ありの場合	
糖尿病の分類 <input type="checkbox"/> 1型 <input type="checkbox"/> 2型 <input type="checkbox"/> その他	
糖尿病の治療 <input type="checkbox"/> 食事療法のみ <input type="checkbox"/> 経口糖尿病薬 <input type="checkbox"/> インスリン治療	
BT-PABA試験(PFD試験) <input type="checkbox"/> 正常(>70%) <input type="checkbox"/> 50~70% <input type="checkbox"/> 50%以下	
便中キモトリプシン <input type="checkbox"/> >30 U/g <input type="checkbox"/> 10~30 U/g <input type="checkbox"/> 10 U/g以下	

## 併存疾患

硬化性胆管炎 (下部総胆管狭窄は除く)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	原発性硬化性胆管炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
原発性胆汁性肝硬変	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	自己免疫性肝炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
唾液腺腫脹 (ミクリッツ病、Kuttner腫瘍)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	シェーグレン症候群	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
涙腺腫脹(ミクリッツ病)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし		
潰瘍性大腸炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	クローン病	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
非特異的腸炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし		
後腹膜線維症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	縦隔・腹部リンパ節腫脹	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
間質性肺炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	慢性甲状腺炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
間質性腎炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	炎症性偽腫瘍(肝・肺など)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
前立腺病変	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし		
アトピー性皮膚炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	喘息	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
その他のIgG4関連疾患1.	( _____ )	その他の膠原病1.	( _____ )
その他のIgG4関連疾患2.	( _____ )	その他の膠原病2.	( _____ )
その他のIgG4関連疾患3.	( _____ )	その他の膠原病3.	( _____ )

## 治療

経口プレドニゾン	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	最大使用量 _____ mg/日
	ありの場合→ 肺炎に対する治療効果 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
免疫抑制剤(1)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	薬剤名1( _____ )最大使用量 _____ / 日
	ありの場合→ 肺炎に対する治療効果 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
免疫抑制剤(2)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	薬剤名2( _____ )最大使用量 _____ / 日
	ありの場合→ 肺炎に対する治療効果 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
生物学的製剤(1)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	薬剤名1( _____ )最大使用量 _____ / 日
	ありの場合→ 肺炎に対する治療効果 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
生物学的製剤(2)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	薬剤名2( _____ )最大使用量 _____ / 日
	ありの場合→ 肺炎に対する治療効果 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
胆道ドレナージ	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
膵切除術	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
その他 ( _____ )		

## 再燃・再発

<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
ありの場合→ 下記のいずれかを選択
<input type="checkbox"/> 膵病変、 <input type="checkbox"/> 膵外病変、 <input type="checkbox"/> 両方
膵外病変の再発の場合 → 病変名 ( _____ )

ご協力ありがとうございました。

難治性膵疾患に関する調査研究班  
班長: 下瀬川 徹 (東北大学大学院消化器病態学)

(本調査の内容に関するお問い合わせ)  
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮  
高知大学医学部光学医療診療部 西森 功  
電話&FAX: 088-880-2338  
E-mail: nisao@kochi-us.ac.jp

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
難治性膵疾患に関する調査研究班  
(研究代表者 下瀬川徹)

多施設共同観察研究  
いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査  
ご協力ならびに病理組織標本貸与のお願い

平成 21 年 7 月 吉日

研究協力施設 病理検査室 責任者様

謹啓

日頃より、研究班の調査研究には多大なご協力を頂き、厚く御礼申し上げます。

さて、本研究班では欧米の病理学者を中心に提唱されている「いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis with granulocytic epithelial lesion; AIP with GEL)」について、我が国における実態を明らかにするため、研究班の参加施設を対象に多施設共同観察研究を行うことになりました。

我が国の自己免疫性膵炎は、病理学的に lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) に相当することが明らかになっています。一方、欧米では LPSP に加えて AIP with GEL が自己免疫性膵炎に含まれているため、本邦とは異なる臨床病理像が報告されていると指摘されています。今後 AIP with GEL の臨床病理学的特徴を明らかにし、自己免疫性膵炎の概念についての国際的コンセンサスを

にあります。

今回、調査の対象とする症例は次の通りです。

必須要件

病理組織標本 (手術検体あるいは診断可能な生検材料) の利用可能な自己免疫性膵炎 (確診ないし疑診症例) あるいは腫瘤形成性膵炎

上記の項目を満たす症例のうち、下記のいずれかの項目に該当する症例

- (1) 組織学的に好中球病変 (idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)<sup>1)</sup> あるいは granulocyte epithelial lesion (GEL)<sup>2)</sup> を呈する症例

1) Notohara K, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. Am J Surg Pathol 2003; 27 : 1119-27.

2) Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchows Arch 2004; 445 : 552-63.

- (2) 発症年齢が 50 歳以下の症例  
(3) 以下の疾患を合併した症例

1. 潰瘍性大腸炎（確診例）
2. クローン病（確診例）
3. 血中抗 SS-A（Ro）抗体あるいは抗 SS-B（La）抗体陽性のシェーグレン症候群
4. 血中抗ミトコンドリア抗体あるいは抗 M2 抗体陽性の原発性胆汁性肝硬変

もし貴施設にこれに相当する症例がございましたら、ぜひ本調査にご協力くださいますよう、お願い申し上げます。この病変を診断する上で病理標本は必須であるため、今回の調査では組織標本のご貸与をお願い申し上げます。当研究班の班員である臨床医にご連絡いただきますと、後日病理組織スライド切片送付用のフォルダー（手術検体用、生検検体用）をお送り致しますので、作成されたすべての（枚数が多い場合には代表的なもののみでも結構です）H&E 標本と、もし施行されておられましたら IgG4 の免疫染色標本をご貸与下さい。お送りいただいた標本は本研究にのみ使用し、他の研究に用いることはありません。必要な組織学的評価が終わり次第、標本は順次速やかにご返却申し上げますが、代表的なスライドはバーチャルスライドとして保管させていただく由、ご了解下さい。勿論、バーチャルスライドを外部に公表することは致しませんし、また本研究がすべて終了した際には、責任をもって破棄させていただきます。

ご質問等ございましたら、どうかご遠慮なく以下の研究担当者にご連絡下さい。ご多忙の折、誠に恐縮ですが、ご協力の程、心よりお願い申し上げます。

謹白

厚生労働省特定疾患対策研究事業  
難治性膵疾患に関する調査研究班  
班長：下瀬川 徹  
（東北大学大学院 消化器病態学分野）

病理検査についての問い合わせ先：  
能登原 憲司  
〒710-8602 倉敷市美和 1-1-1  
（財）倉敷中央病院病理検査科  
TEL：086-422-0210；FAX:086-421-3424  
e-mail：[notohara@kchnet.or.jp](mailto:notohara@kchnet.or.jp)

本調査全般についての問い合わせ先：  
西森 功  
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮  
高知大学医学部消化器内科  
Tel & Fax：088-880-2338  
e-mail：[nisao@kochi-ms.ac.jp](mailto:nisao@kochi-ms.ac.jp)

## 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診断基準」の改訂にむけて

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科 主任教授

### 共同研究者

川 茂幸（信州大学総合健康安全センター），神澤輝実（東京都立駒込病院内科）  
伊藤鉄英（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科），乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）  
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（財団法人倉敷中央病院病理検査科）  
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学），入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室）  
浜野英明（信州大学消化器内科），西森 功（西 森 医 院）  
吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門），清水京子（東京女子医科大学消化器内科）  
須田耕一（東京西徳洲会病院病理科），内田一茂（関西医科大学内科学第三講座）  
諸星利男（昭和大学医学部第一病理学），菅野 敦（東北大学大学院消化器病態学）  
水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部），廣岡芳樹（名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部）  
多田 稔（東京大学消化器内科），山口武人（千葉県がんセンター）  
西野博一（東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科），杉山政則（杏林大学医学部外科）  
山口幸二（産業医科大学第一外科学），洪 繁（名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学）  
平野賢二（東京大学消化器内科），下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

- 1) WGを組織し，自己免疫性膵炎の臨床診断基準2006の改訂作業を開始した。
- 2) 国際コンセンサスでは1型AIP(LPSP)と2型AIP(IDCP)に分類されたが，わが国におけるAIPの殆どはLPSPであり，今後国際コンセンサスをふまえた，わが国の診断基準改訂を提案する予定である。

### 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>。さらに，国際コンセンサスやその後のエビデンスなど，本疾患研究の進歩はめざましいものがあり，現在の診断基準の改訂を行うこととなった。

### B. 研究方法

- ① 厚生労働省下瀬川班と日本膵臓学会との合同委員会の組織(表1)と合同委員会の開催。
- ② 改訂のコンセプトと改訂案の作成
  - ① 国際コンセンサスは，専門家からみれば大変合理的なもので，殆どの症例を網羅できると考えられるが，わが国の実状を踏まえ，改訂のコンセプトを決める。
  - ② 各診断項目についての見直しを行う。
  - ③ 改訂案の提案を行う。

表 1 診断基準改訂合同委員会

---

1) 厚労省下瀬川班 WG 委員会  
 委員長\*岡崎和一  
 委員(50音順)  
 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 川 茂幸, 神澤輝実, 洪 繁, 菅野 敦, 須田耕一, 西野隆義, 西森功, 平野賢二, 能登原憲司, 吉田 仁, 浜野英明

2) 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準委員会  
 委員長: 岡崎和一  
 副委員長: 下瀬川 徹  
 委員(50音順):  
 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

---

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、通常の診療で得られる所見を用いて解析する。また、画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては年齢と性別のみの人情報が対象となるため個人が特定されることはない。

C. 研究結果

1. 合同委員会の開催

表1の委員で構成される第1回合同委員会を平成22年10月15日に横浜ランドマークタワーにて開催した。

2. AIP 会議での国際コンセンサスの確認

① 亜型分類

1型 AIP (LPSP) と 2型 AIP (IDCP) に分類することについて、病理的臨床的に異なる疾患である可能性が高い。しかし、IDCP でも膵管上皮基底膜に IgG, 補体(C3, C4)沈着を認めることより、AIP に含めることに矛盾しないとのデータがヨーロッパから示されたため、ホノルルでは合意に至らなかったが、福岡では合意された。

① Revised HISORT, JPS2006, 韓国基準, アジア基準, イタリア基準のいずれも AIP の亜型にわけた診断基準ではないので、明確に type1 と type2 を区別する診断基準とした。

② 各国の診断手順は異なるので、各国独自のアルゴリズムを作成することになる。

③ type1 AIP

診断の手掛かりとして、最も意義のある膵腫大を Essential criteria とし、diffuse と focal に分類した。診断項目：膵画像、血清、膵外病変、病理組織については Cardinal criteria として扱い、それぞれ Level1, 2 として重みをつけた。

④ type2 AIP

日本では殆ど経験がなく、欧米の意見に従う結果となった。画像所見は類似している症例があり、Essential criteria. Duct criterion は type1 AIP と同じとなった。

3. 診断基準改訂のコンセプト

① LPSP のみの診断基準とする

② 一般医家(一般消化器内科医を含む)が利用できるものとする。

a. 国際コンセンサスは専門家向きであり、一般医家も使用するコンセプトであればなるべくシンプルなものにすることが必要である。国際コンセンサスとの整合性をもたせつつも、本邦の実情にあった内容にして実用的なものとする。

b. 国際コンセンサスの Diffuse, focal に分けることは尊重する。

c. OOI, ステロイドを追加する。

d. 膵胆道系悪性腫瘍との鑑別を重視する。

4. 診断項目の見直し

以下の具体的検討項目に沿って議論を進めた。

① 画像：

a) cross sectional imaging を画像所見の項目として、ERCP から独立させる。

b) atypical CT finding の扱い  
 国際コンセンサスにそった修正(diffuse or focal)とする。

c) MRCP：診断項目にはならない。

② 血液

a) ANA, IgG 削除

b) IgG4 > 2upper limit

現行のカットオフ値でとりあえず表示するが、膵癌、AIP(diffuse, focal)などの国際コンセンサスでの Level.1 のカットオフ値(x2<)の妥当性を検討 WG の施設のデータで検証する。

- ③ 組織：
- a LPSPのみとするが，臍生検にEUS-FNA/FNBもサンプルがとれば診断できるので含む。
  - b 病理所見項目
  - ④ 著明なリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化を認め，好中球浸潤を欠く。
  - ⑤ IgG4陽性形質細胞浸潤：10/HPF以上
  - ⑥ 花筵状線維化(storiform fibrosis)
  - ⑦ 閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)
    - ①，②は殆どの症例で認められるので，国際基準の3項目でも①②を含まない症例や②③④の症例は実際にはないと考えられる。
  - c 線維化については，渦巻き状線維化(swirling fibrosis)もあるが，臍病変ではstoriform fibrosisのみが妥当である。
  - d 著しいIgG4陽性形質細胞浸潤が特徴的であり，10/HPF以上，かつIgG4/IgG陽性細胞比40%以上が望ましいが，臍針生検組織ではサンプルが小さいため，IgG4/IgG陽性細胞比40%以上の所見を得るのは困難であり，Kleppel先生が主張されるように10/HPF以上で判断するのが妥当である。
- ④ 臍外病変(OOI)：
- 臨床的に画像で診断できるものは，硬化性唾液腺炎，硬化性胆管炎，後腹膜線維症である。その他は，病理組織が基本である。
- a 硬化性胆管炎
 

下部胆管狭窄でも壁肥厚がみられ，病変として位置づける考えのある一方，臍腫大の影響がより強いことより，定義については結論が得られなかった。国際コンセンサスでは上部・中部胆管炎を中心に定義されており，自己免疫性臍炎の診断に有用なIgG4関連硬化性胆管炎としては「下部胆管病変もあるが，自己免疫性臍炎を診断するためにより有用な胆管病変は上部・中部病変である。」と表記する意見に集約された。
  - b 十二指腸乳頭部は，OOIや診断項目には入らないが，診断の参考になる。
  - c 腎病変は腎臓学会の基準作成を待つが，病理像が一致する所見があれば含むものとする。

る。

- d リンパ節腫大病変はPETにて評価が可能であることを欄外に付ける。

### ③ steroid response

診断項目からはずして，専門施設でのみ可能なオプションとする。

### 5. 改訂案の作成と今後の方向性

- ① 以上の議論をもとに，修正案(表2)を作成した。
- ② 平成23年1月に第2回委員会を経て案を確定する。
- ③ 平成23年の臍臓学会で，公聴会を開催する。

### D. 考察

近年，自己免疫性臍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。また臍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臍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。自己免疫性臍炎ではエビデンスの高い論文が少ないことより，専門家の意見をより客観的に反映できるよう，Delphi法にもとづいた診療ガイドラインの作成を行ったが，今後は，国際的なコンセンサスのもとに診療ガイドラインの作成が望まれる。

### 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法にもとづいた診療ガイドラインの作成を行い，評価委員の評価を得て，日本臍臓学会と共同で「自己免疫性臍炎ガイドライン209」として公表し，併せて，改訂にむけた検証を開始した。

## 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

- 1) Kusuda T, Uchida K, Satoi S, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis (IDCP) with Immunological Studies. *Internal medicine* 2010; 49(23): 2569-2575
- 2) Asada M, Nishio A, Okazaki K, et al. Analysis of Humoral Immune Response in Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2010; 39(2): 224-231
- 3) Koyabu M, Uchida K, Okazaki K, et al. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. *J Gastroenterol*. 2010; 45(1): 122-129
- 4) Uchida K, Yazumi S, Okazaki K, et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2009 44(7): 726-32
- 5) 岡崎和一, 内田一茂, 小藪雅紀, 楠田武

生, 高岡 亮. 自己免疫性膵炎の病態・診断・治療. *Gastroenterological Endoscopy*. 2009; 51(6): 1403-1415

- 6) 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(Suppl): S1-S54
- 7) 岡崎和一, 内田一茂, 池浦司, 高岡亮. 自己免疫性膵炎 3. 診断と鑑別診断 日内会誌 2010; 99(1): 82-90
- 8) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010; 45(3): 249-265
- 9) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol* 2010; 45(4): 355-369
- 10) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010; 45(5): 471-477
- 11) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoim-

- mune pancreatitis. *Gut*. 2009; 58(11): 1504–1507
- 12) Matsushita M, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Atypical retroperitoneal fibrosis associated with biliary stricture: IgG4-related sclerosing disease? *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(9): 1146–1147.
  - 13) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009; 38(8): 849–66.
  - 14) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan–Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2008; 43(6): 403–8.
  - 15) Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol*. 2008; 43(6): 409–18.
  - 16) Matsushita M, Ikeura T, Okazaki K, et al. Refractory autoimmune pancreatitis: azathioprine or steroid pulse therapy? *Am J Gastroenterol*. 2008 Jul; 103(7): 1834.
  - 17) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan. *World J Gastroenterol*. 2008 Aug 28; 14(32): 4992–4.
  - 18) Sakaguchi Y, Inaba M, Okazaki K, et al. The Wistar Bonn Koberi rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152(1): 1–12.
  - 19) Fukui T, Mitsuyama T, Okazaki K, et al. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Intern Med*. 2008; 47(3): 151–5.
  - 20) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(3): 595–6.
  - 21) Miyoshi H, Uchida K, Okazaki K, et al. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008; 36(2): 133–40.
2. 学会発表  
国際学会
- 1) Okazaki K. Autoimmune Pancreatitis-recent concept and the Japanese experience. Annual meeting of Gastroenterological Association of Thailand. Pattaya. 2010/11/17
  - 2) K Uchida, T Kusuda, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. Analysis of ICOS and IL-10 positive regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting 2010/11/6, Chicago.
  - 3) K. Uchida, M. Koyabu, T. Kusuda, H. Miyoshi, N. Fukata, Y. Sakaguchi, T. Ikeura, K. Yoshida, M. Shimatani, T. Fukui, M. Matsushita, M. Takaoka, A. Nishio, K. Okazaki. Relationship between T cells and IgG4-positive plasma cells in the involved. International congress of Immunology 2010 2010/10/8, Kobe
  - 4) Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Masanori Koyabu, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Katsunori Yoshida, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 positive regulatory T cells in the development of autoimmune pancreatitis. Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010/7/1 Fukuoka
  - 5) Koyabu, Masanori, Uchida, Kazushige, Miyoshi, Hideaki, Kusuda, Takeo, Fukata, Norimasa, Ikeura, Tsukasa, Sakaguchi,

- Yutaku, Yoshida, Katsunori, Fukui, Toshiro, Matsushita, Mitsunobu, Takaoka, Makoto, Nishio, Akiyoshi, Okazaki, Kazuichi. Possible role of regulatory T cells in producing IgG4 in the involved organs with autoimmune pancreatitis. DDW2010. 2010/5/6 New Orleans.
- 6) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K, et al. Analysis of Regulatory T cells in Patients with Autoimmune pancreatitis. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
  - 7) Y Sakaguchi, T Kusuda, M K Okazaki. AN ANIMAL MODEL FOR ACUTE, CHRONIC, AND SEVERE PANCREATITIS WITH THE ANALYSES OF REGENERATION MECHANISMS. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association (APA) and Japan Pancreatic Society (JPS). 2009/05. Honolulu
  - 8) Okazaki K. How Do We Diagnose AIP? 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
  - 9) Okazaki K. Subtypes of AIP (LPSP AND IDCP). 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
  - 10) Okazaki K. ANATOMY of a FRIENDSHIP Gunter Kloppel & the Verona Pancreatic Team. 2009/09. Verona
  - 11) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K, et al. Regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. European Pancreatic Club Meeting 2009, Szeged, Hungary
  - 12) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K, et al. Analysis of CD4 + CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. International Pancreatic Research Forum. 2009, Tokyo
- 2) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎をめぐる新たな展開 自己免疫性膵炎(AIP-LPSP)と好中球病変(IDCP)の免疫学的相違に関する検討 第52回日本消化器病学会大会 横浜市 2020年10月
  - 3) 内田一茂, 楠田武生, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性T細胞に関する検討. 第51回日本消化器病学会大会, 京都 2009・11月
  - 4) 内田一茂, 小藪雅紀, 楠田武夫, 三好秀明, 坂口雄沢, 西尾彰功, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性T細胞とIgG4に関する検討. 日本消化器免疫学会, 松山 2009年9月
  - 5) 内田一茂, 高岡 亮, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎診断基準2006の再評価 診断基準の国際化にむけて 自験例における自己免疫性膵炎臨床診断基準2006と海外診断基準との前向き比較検討. 東京, 2009年7月
  - 6) 内田一茂, 小藪雅紀, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎患者における制御性T細胞とIgG4陽性細胞に関する検討. 札幌, 2009年5月
  - 7) 坂口雄沢, 深田憲将, 三好秀明, 楠田武生, 福井寿朗, 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一. WBN/Kob ラットの慢性膵炎・膵外病変における自己免疫性機序の関与及び制御性T細胞の免疫応答. 札幌, 2009年5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

#### 国内学会

- 1) 内田一茂, 岡崎和一. 自験例よりみた自己免疫性膵炎の治療法とその予後. 第52回日本消化器病学会大会 横浜市 2020年10月

表 2 自己免疫性膵炎臨床診断基準改訂試案  
(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会)

【疾患概念】

自己免疫性膵炎とはその発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎である。IgG4 関連疾患における膵病変としての I 型 (type1 AIP) と IgG4 の関連しない II 型 (type2 AIP) に分類される。わが国では殆どが I 型であり、II 型は極めてまれであるが、欧米では両型ともに多く認められる。いずれも膵腫大・膵腫瘤を呈し、しばしば閉塞性黄疸を認め、膵癌や胆管癌などの鑑別が必要である。

I 型では高 IgG 血症、高 IgG4 血症、あるいは自己抗体陽性を認め、しばしば硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などの膵外病変を合併する。病理組織学的には、著明なリンパ球・IgG4 陽性形質細胞の浸潤、花筵様/渦巻き様線維化 (storiform/swirling fibrosis)、閉塞性静脈炎を特徴とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を呈する。中高年の男性に多く、長期予後は不明であるが、再燃しやすく膵石合併の報告もある。

II 型では血液免疫学的異常所見を欠き、病理組織学的に好中球病変による膵管上皮破壊像 (granulocytic epithelial lesion; GEL) を特徴とする idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) を呈する。男女差はなく、比較的若年者にもみられ、時に炎症性腸疾患を伴うが、再燃はまれである。

いずれの型もステロイド治療が有効であるが、病理組織学的な悪性腫瘍の除外診断なく、ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである。

【診断基準】

A. 診断項目

I. 膵腫大：しばしば造影 CT や MRI にて被膜様所見や遅延相で増強される実質像を伴う。

- a. びまん性腫大
- b. 限局性腫大

II. 主膵管の不整狭細像：ERCP

III. 血清学的所見

高 IgG4 血症 ( $\geq 135$  mg/dl)

IV. 病理組織学的所見 (切除膵, 膵生検 (EUS-FNA/-FNB を含む)) : LPSP

- ① 組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認め、好中球浸潤を欠く。
- ② IgG4 陽性形質細胞浸潤：10/HPF 以上
- ③ 花筵状線維化 (storiform fibrosis)
- ④ 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)

V. 膵外病変

a. 臨床的病変

臨床所見および画像所見において、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎 (Mikulicz 病) リンパ節腫大あるいは後腹膜線維症と診断できる。

b. 病理組織学的病変

腫瘤・結節あるいは肥厚性病変において LPSP の病理組織項目と同一所見を認める。

〈オプション〉 ステロイド治療の効果

EUS-FNA を含む精密検査のできる専門施設においては、膵癌や胆管癌を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる。

B. 診断

I 型 (type1 AIP) 確定

1. 病理組織学的確定 (切除膵, 膵生検 (EUS-FNA/-FNB を含む))

IVa (LPSP) のすべて (①-④) を満たす。

2. 臨床的確定

① びまん型

I a + III / IV (①+②) + II / V (a/b)

② 限局型

I b + II + III / IV (①+②) + V (a/b) / オプション

II. 臨床的疑診 (AIP が否定できない)

① びまん型

I a + II + III / オプション

② 限局型

I b + II + III / オプション

但し、他の原因による膵炎や膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

臨床的に AIP が否定できない場合、安易なステロイド治療をせずに、専門施設に紹介することが重要である。

## 【解 説】

## I. 脾腫大

腹部 US 検査, 腹部 X 線 CT 検査, 腹部 MRI 検査などで脾のびまん性あるいは限局性の腫大を認める。

- 1) US: 低エコーのびまん性あるいは限局性腫大が特徴的であり, びまん性腫大の場合“ソーセージ様”と表現される。腫大部の低エコー像に高エコースポットが散在することが多い。
- 2) CT: 脾のびまん性あるいは限局性腫大に加え, ダイナミック CT では遅延性増強パターンと被膜様構造(capsule-like rim)が特徴的である。
- 3) MRI: 脾のびまん性あるいは限局性腫大に加え, T1 強調像での低信号, ダイナミック MRI での遅延性増強パターンと被膜様構造(capsule-like rim)が特徴的である。
- 4) PET: しばしば異常集積を認めるが, ステロイド治療により集積像の陰性化を認める。

## II. 主膵管の狭細像: 主膵管にびまん性, あるいは限局性に狭細像を認める。

- 1) 狭細像とは閉塞や狭窄像と異なり, ある程度広い範囲におよび, 膵管径が通常より細くかつ不整を伴っている像を意味する。典型例では狭細像が全膵管長の 3 分の 1 以上を占めるが, 5 cm がひとつの目安である。狭細像が 3 分の 1 以下の限局性の病変でも, 狭細部より上流側の主膵管には著しい拡張を認めないことが多い。
- 2) 限局型の典型的な膵画像所見を認めるものの, 血液所見での異常項目を認めず, 病理組織学的検査がなされていない場合には, 両型の自己免疫性膵炎の含まれる可能性もあるが, 現状では脾癌との鑑別が極めて困難である。
- 3) 膵管像は基本的には ERCP, その他に術中造影や標本造影などの直接膵管造影による膵管像が必要である。MRCP は現段階では主膵管の狭細像の正確な評価はできないが, 主膵管拡張像との混在がびまん性にみられる場合は, 診断の参考になる。
- 4) 上記の膵画像所見は診断時から過去にさかのぼって認めることもある。

## III. 血液検査

- 1) 血清  $\gamma$  グロブリン, IgG または IgG4 の上昇を認めることが多い。高 IgG 血症 (1800 mg/dl 以上), 高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) が一つの基準である。IgG4 高値は, 他疾患 (アトピー性皮膚炎, 天疱瘡, 喘息など) にも認められるため, 本疾患に必ずしも特異的ではない。IgG4 は脾癌との鑑別において, 感度, 特異度ともに最も優れた血清マーカーである。血清 IgG4 は脾癌例でも稀に上昇例を認めるため, 高値であっても脾癌を否定できないものの, カットオフ値の 2 倍以上では脾癌の可能性が低いとの報告がある。今のところ, 病因・病態生理における IgG4 高値の意義は不明である。
- 2) 自己抗体では時に抗核抗体, リウマチ因子が陽性になることがあり, AIP の存在を疑うことができる。

## IV. 脾の病理組織学的所見

- 1) LPSP: ①, ②を認めない LPSP は殆ど認めない。超音波内視鏡下針生検 (EUS-FNA, -FNB) は悪性腫瘍との鑑別に有用であるが, 脾癌の内部や周辺部にも類似所見を認めることがあるため, 小さな標本での診断には注意を要する。
  - ① 著明なリンパ球, 形質細胞の浸潤と線維化を認め, 好中球浸潤を欠く。リンパ濾胞形成のみみられることもある。細胞浸潤は小葉間線維化部分や小葉内よりも, 膵管周囲で著しく, 膵管狭細像を反映するが, 膵管上皮の破壊像は殆ど認めない。
  - ② 著しい IgG4 陽性形質細胞浸潤が特徴的であり, 10/HPF 以上, かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上を満たすことが望ましい。膵針生検組織ではサンプルが小さいため, IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上の所見を得るのは困難であり, 10/HPF 以上での判断が妥当である。
  - ③ 花筵状線維化 (storiform fibrosis) が特徴である。
  - ④ 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) を認める。

## 2) IDCP (2 型 AIP)

著明な好中球浸潤による膵管上皮破壊像が特徴であり, 切除脾や剖検脾など大きな標本でないと確認できないため, 画像や臨床所見による診断基準は今のところ作成できない。周辺に線維化とともに, しばしばリンパ球・形質細胞浸潤を伴うことがあり, LPSP と混同してはならない。

## V. 脾外病変 (Other organ involvement: OOI)

- 1) 自己免疫性膵炎に認められる脾外病変とは I 型病変 (LPSP) に合併する IgG4 関連病変を意味し, II 型 (IDCP) に合併する炎症性腸疾患は OOI の範疇には入らない。
- 2) 脾以外の罹患臓器には, 中枢神経系, 涙腺・唾液腺, 甲状腺, 肺, 胆管, 肝臓, 消化管, 腎臓, 前立腺, 後腹膜腔, リンパ節などの報告があるが, リンパ節や涙腺では線維化に乏しく, すべての臓器病変の概念が確立されているわけではない。消化管では, リンパ球・形質細胞の粘膜上皮への帰巢との考え方もある。線維化は臓器によりその程度は異なり, 涙腺病変やリンパ節病変では殆ど認められない。
- 3) 腫瘍・結節あるいは肥厚性病変において LPSP 項目と同一所見を認めれば病理組織学的に診断可能であるが, 硬化性胆管炎, 硬化性唾液腺炎 (Mikulicz 病) あるいは後腹膜線維症では臨床所見および画像所見にても診断できる。
- 4) 十二指腸乳頭部腫大は本症に特徴的であり, 乳頭部生検は補助診断として有用であるが, 脾頭部病変の波及によるものであり, 脾外病変の範疇には入らない。

表2 (つづき)

- 
- 5) 硬化性胆管炎  
原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis: PSC)と本症にみられる硬化性胆管炎はステロイドに対する反応・予後が異なり、別の病態である。IgG4関連硬化性胆管炎としては下部胆管病変も含まれるが、膵腫大による圧迫所見との鑑別が困難なので、自己免疫性膵炎を診断するために有用な胆管病変は主として上部・中部病変である。
- 6) 涙腺・唾液腺炎のほとんどは抗SS-A抗体、抗SS-B抗体陰性であり、シェーグレン症候群と異なる。涙腺・唾液腺の腫脹の多くは左右対称性であり、唾液腺腫脹は耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部であることが多い。臓器診断基準(IgG4関連 Mikulicz 病の診断基準、日本シェーグレン症候群研究会、2008年)により診断できる。時に、口唇腺生検により診断できることもある。
- 7) IgG4関連中枢神経系病変には漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内炎症性偽腫瘍、眼窩偽腫瘍などが知られている。
- 8) IgG4関連呼吸器病変はより多彩であり、結節性・肥厚性病変だけでなく、間質性肺炎、胸水、浸潤影、粒状影などを呈することもあり、肺感染症を否定することが重要である。
- 9) IgG4関連腎症は腫瘤形成や間質性腎炎が典型的病変であるが、糸球体病変を呈する場合もある。
- 10) リンパ節腫大病変はPETにて評価が可能である。
- Ⅵ. オプション：ステロイド治療の効果  
膵病変を含め、後腹膜、脳下垂体病変などの膵外病変でも、組織診の難しい臓器では、ステロイド効果のある場合、本症の可能性も考えられるが、できる限り病理組織を採取する努力をすべきであり、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである。悪性リンパ腫ではステロイド投与により改善する可能性がある一方、慢性甲状腺炎や気管支肥厚像はステロイド効果が低いとの報告がある。
- Ⅶ. 膵内外分泌機能  
自己免疫性膵炎では膵内分泌機能の低下および糖尿病を認めることがある。ステロイド投与により膵内外分泌機能障害は改善することがある。
-

## 「自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009」の作成と検証にむけて

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科 主任教授

### 共同研究者

川 茂幸（信州大学総合健康安全センター）、神澤輝実（東京都立駒込病院内科）  
伊藤鉄英（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科）、乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）  
入江裕之（佐賀大学放射線科）、西野隆義（東京女子医科大学八千代医療センター消化器科）  
能登原憲司（財団法人倉敷中央病院病理検査科）、久保恵嗣（信州大学医学部内科学第一講座）  
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）、入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室）  
藤永康成（信州大学放射線科）、長谷部修（長野市民病院内科）  
西森 功（西 森 医 院）、田中滋城（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）  
田中雅夫（九州大学大学院臨床・腫瘍外科）、白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科）  
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）  
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

- 1) 自己免疫性膵炎の診療指針として、診療ガイドライン2009の公表がなされた。
- 2) EBM にもとづくガイドライン作成は困難なため、専門家の意見をより客観的に反映する Delphi 法を用いた日本人のためのコンセンサスガイドラインとした。
- 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 (6 CQ), III 鑑別診断 (6 CQ), III. 治療・予後 (11 CQ) の合計36個のより構成された。Delphi 法に基づき、専門家委員会・評価委員会の評価後、パブリックコメントを求め、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「自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009」として、国内・国外に公表した。
- 4) 国際コンセンサスでは1型 AIP (LPSP) と2型 AIP (IDCP) に分類されたが、わが国における AIP の殆どは LPSP であり、今後国際コンセンサスをふまえた、わが国の診断基準改訂が必要である。
- 5) 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し、検証を開始した。

### A. 研究目的

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

者：下瀬川 徹)でワーキンググループが組織され「自己免疫性膵炎診療ガイドライン」の試案が作成され、日本膵臓学会と合同で国内外に公表した<sup>4,5)</sup>。さらに、国際コンセンサスやその後のエビデンスなど、本疾患研究の進歩はめざましいものがあり、検証も行うこととなった。

### B. 研究方法

- 1) 自己免疫性膵炎のエビデンスレベルの検討

本研究班のワーキンググループにより、まずガイドライン作成法が検討された。“autoimmune pancreatitis”, “sclerosing pancreatitis”

をキーワードとした 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。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1)に従って, エビデンスの評価を行った。いずれもエビデンスレベルⅢ以下とエビデンスに乏しい文献であり, 最終的にコンセンサスに基づくガイドラインを作成することとなった。本ガイドラインでは専門家のコンセンサスを得るために, 専門家の意見をより客観的に反映できる Formal Consensus Development (Delphi 法)<sup>6)</sup>を採用することとした。

## 2) 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。

## 3) Delphi 法に基づくコンセンサスの形成

第一段階として, 作成委員会により, I. 疾

表1 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.   | システムチェックレビュー/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           |

表2 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   |

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が作成された。第二段階として, 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段階評価を行った。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ものとされた。

## 4) コンセンサスに基づく推奨度

本ガイドラインは, 上述のようにエビデンスに乏しく, エビデンスに基づいた推奨度は設定できないが, 表3のように専門家のコンセンサスに基づいた推奨度を診断と治療に対して設定した。

## 5) 作成, 公表と検証

H20.4月上旬 Clinical Questions 作成

H20.7月10日 下瀬川班第1回会議

H20.7月末 素案 Ver 1 原稿締め切り

H20.8月末 素案 Ver 2 作成

H20.9月末 素案 Ver 2 に対する第1回目の Delphi 法評価

H20.10月末 素案 Ver 3 作成

H20.11月末 素案 Ver 3 に対する第2回目の Delphi 法評価

H20.12月 公表案 Ver. 1 作成

H21.1月 評価委員による評価

H21.2月 公表案 Ver. 2 作成

H21.3月 評価委員による2回目評価

H21.7月 パブリックコメント

H21.11月 公表(膵臓・Pancreas)

H22.3-5月 英文全訳公表(J Gastroenterol)

H22.6.30 国際膵臓学会(IAP)2010(福岡)での国際コンセンサス

表3 コンセンサスに基づいた推奨度

- |    |                       |
|----|-----------------------|
| A: | 診療行為として, 行うよう強く推奨できる。 |
| B: | 診療行為として, 行うよう推奨できる。   |
| C: | 診療行為として, 行うことを推奨できない。 |
| D: | 診療行為として, 行うべきでない。     |

## H22.7.27 下瀬川班会議

公表後のエビデンス(2008年4月以降 PubMed サーチ)による検証の開始

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、通常の診療で得られる所見を用いて解析する。また、画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては年齢と性別のみの人情報が対象となるため個人が特定されることはない。

### C. 研究結果

#### 1) ガイドライン2009のCQ

##### I. 概念と診断

- CQ-I-1) 自己免疫性膵炎とは？
- CQ-I-2) どんな臨床症状があるか？
- CQ-I-3) 発見されるきっかけは何か？
- CQ-I-4) 血液生化学・免疫学所見の異常はあるか？
- CQ-I-5) 膵外分泌、膵内分泌機能異常は？
- CQ-I-6) 特徴的な超音波検査所見はあるか？
- CQ-I-7) 特徴的なCT検査所見はあるか？
- CQ-I-8) 特徴的なMRI検査所見はあるか？
- CQ-I-9) 特徴的なPET, シンチグラム所見はあるか？
- CQ-I-10) 特徴的なERCP検査所見はあるか？
- CQ-I-11) 特徴的な病理組織学的所見はあるか？
- CQ-I-12) どのように診断するか？
- CQ-I-13) ステロイド治療に対する反応で診断できるか？

##### II. 膵外病変

- CQ-II-1) どのような膵外病変があるか？
- CQ-II-2) 膵外病変とする診断根拠は何か？
- CQ-II-3) 合併する涙腺・唾液腺炎と Sjogren 症候群の鑑別点は？
- CQ-II-4) 合併する呼吸器病変は？
- CQ-II-5) 合併する硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎、胆道癌との鑑別点

は？

CQ-II-6) 合併する硬化性胆管炎のIDUS所見は？

CQ-II-7) 合併する後腹膜線維症は？

CQ-II-8) 合併する腎病変は？

##### III. 鑑別診断

CQ-III-1) 膵癌との鑑別で重要な臨床所見は？

CQ-III-2) 血中IgG4が高値であれば膵癌を否定できるか？

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

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

CQ-III-5) 自己免疫性膵炎と膵癌の病理学的鑑別点は？

CQ-III-6) 自己免疫性膵炎に特徴的な病理所見は膵癌に認められないか？

##### IV. 治療, 予後

CQ-IV-1) 自然軽快するか？

CQ-IV-2) ステロイド治療の適応は？

CQ-IV-3) ステロイドの初期治療はどのようにすべきか？

CQ-IV-4) ステロイドの量はどのように減らしていくか？

CQ-IV-5) ステロイドの維持療法は必要か？

CQ-IV-6) ステロイド治療はいつ中止するか？

CQ-IV-7) 再燃の早期発見・チェック法はあるか？

CQ-IV-8) 再燃例の治療はどうか？

CQ-IV-9) 膵内外分泌機能はステロイド治療により改善するか？

CQ-IV-10) 予後は良好か？

CQ-IV-11) 膵臓癌と関連性があるか？

#### 2) AIP 会議での国際コンセンサス

##### ① 亜型分類

1型AIP(LPSP)と2型AIP(IDCP)に分類することについて、病理的臨床的に異なる疾患である可能性が高い。しかし、IDCPでも膵管上皮基底膜にIgG, 補体(C3, C4)沈着を認めることより、AIPに含めることに矛盾しない

とのデータがヨーロッパから示されたため、ホノルルでは合意に至らなかったが、福岡では合意された。

- ① Revised HISORT, JPS2006, 韓国基準, アジア基準, イタリア基準のいずれも AIP の亜型にわけた診断基準ではないので, 明確に type1 と type2 を区別する診断基準とした。
- ② 各国の診断手順は異なるので, 各国独自のアルゴリズムを作成することになる。
- ③ type1 AIP  
診断の手掛かりとして, 最も意義のある膵腫大を Essential criteria とし, diffuse と focal に分類した。診断項目: 膵画像, 血清, 膵外病変, 病理組織については Cardinal criteria として扱い, それぞれ Level1, 2 として重みをつけた。
- ④ type2 AIP  
日本では殆ど経験がなく, 欧米の意見に従う結果となった。画像所見は類似している

症例があり, Essential criteria. Duct criterion は type1 AIP と同じとなった。

### 3) 検証

ガイドライン公表後のエビデンス検索を PubMed サーチにて検索した。作成開始時の全論文数は871編であったが, 2008年以降, 102(2008年), 105(2009年), 178(2010年)編と急増していた(図3)。検索論文から, ガイドライン内容の検証作業を開始した。

### 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

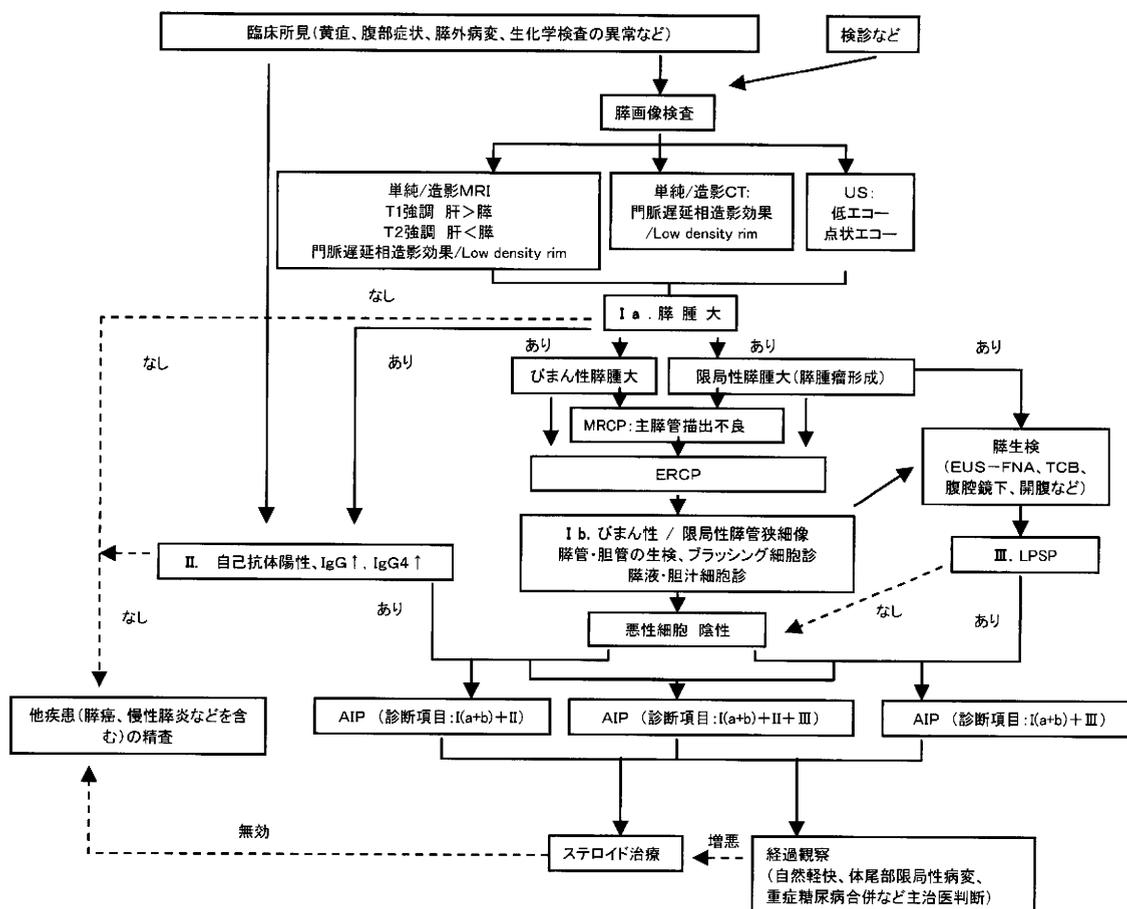


図1 診断基準2006による診断フローチャート

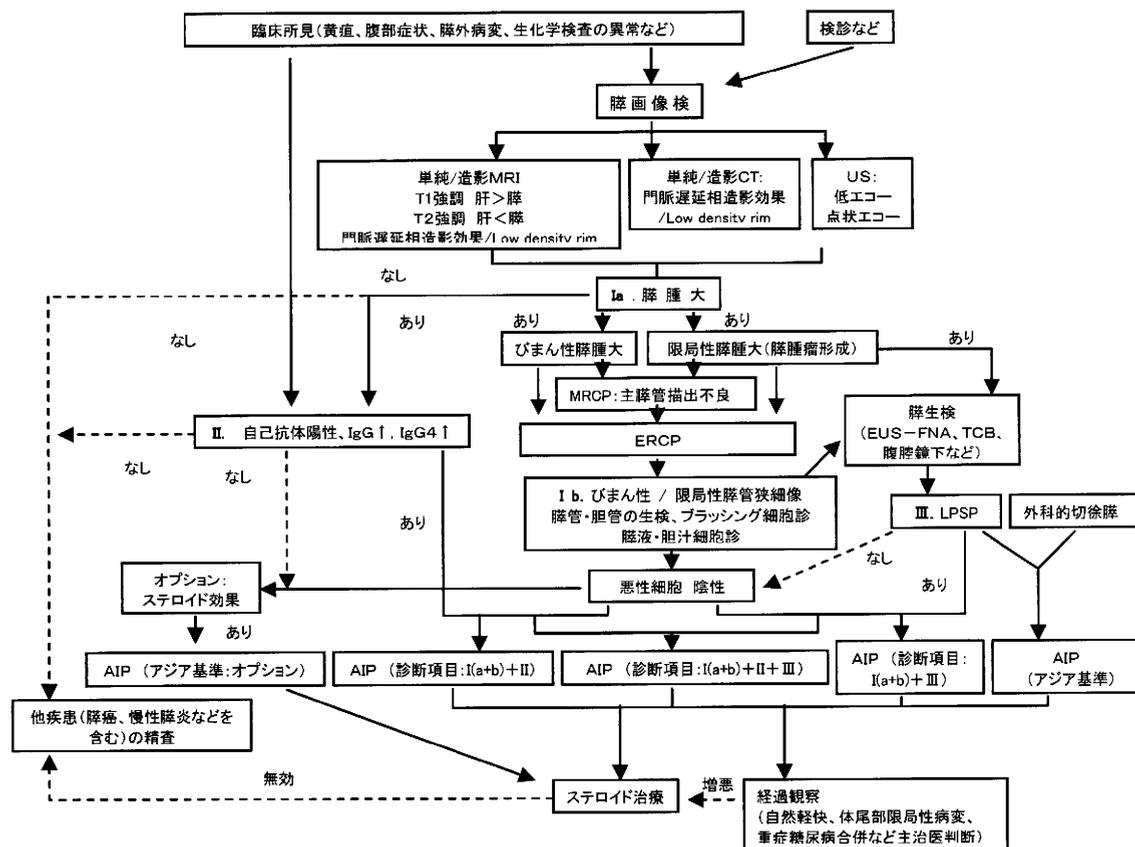


図2 アジア診断基準による診断フローチャート

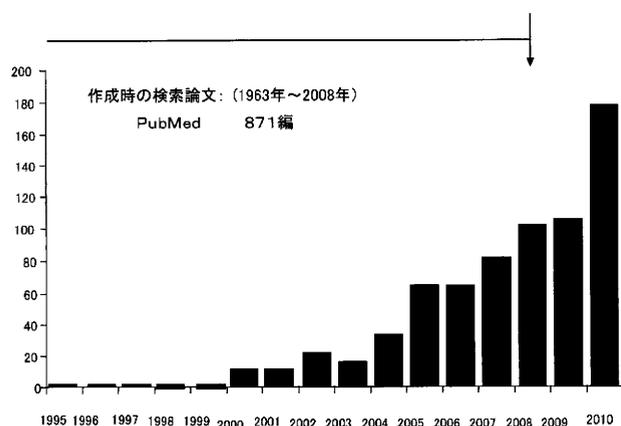


図3 自己免疫性膵炎に関する論文数の年次推移

2006が用いられているが(図1), 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(図2). 自己免疫性膵炎ではエビデンスの高い論文が少ないことより, 専門家の意見をより客観的に反映できるよう, Delphi法にもとづいた診療ガイドラインの作

成を行ったが, 今後は, 国際的なコンセンサスのもとに診療ガイドラインの作成が望まれる.

### 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 法にもとづいた診療ガイドラインの作成を行い, 評価委員の評価を得て, 日本膵臓学会と共同で「自己免疫性膵炎ガイドライン2009」として公表し, 併せて, 改訂にむけた検証を開始した.

### 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
    - 1) Kusuda T, Uchida K, Satoi S, Koyabu M, Fukata N, Miyoshi H, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis (IDCP) with Immunological Studies. *Internal medicine* 2010; 49(23): 2569-2575
    - 2) Asada M, Nishio A, Okazaki K, et al. Analysis of Humoral Immune Response in Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2010; 39(2): 224-231
    - 3) Koyabu M, Uchida K, Okazaki K, et al. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. *J Gastroenterol*. 2010; 45(1): 122-129
    - 4) Uchida K, Yazumi S, Okazaki K et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2009 44(7): 726-32
    - 5) 岡崎和一, 内田一茂, 小藪雅紀, 楠田武生, 高岡 亮. 自己免疫性膵炎の病態・診断・治療. *Gastroenterological Endoscopy*. 2009; 51(6): 1403-1415
    - 6) 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, 久保惠嗣, 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): S1-S54
    - 7) 岡崎和一, 内田一茂, 池浦 司, 高岡亮 自己免疫性膵炎 3. 診断と鑑別診断 日内会誌 2010; 99(1): 82-90
    - 8) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010; 45(3): 249-265
    - 9) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol* 2010; 45(4): 355-369
    - 10) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010; 45(5): 471-477
    - 11) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009; 58(11): 1504-1507
    - 12) Matsushita M, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Atypical retroperitoneal fibrosis associated with biliary stricture: IgG4-related sclerosing disease? *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(9): 1146-1147
    - 13) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoim-