

疾患群を抽出し解析することである。

都立駒込病院，信州大学，高知大学，倉敷中央病院，東京女子医科大学八千代医療センター，横浜市立大学，東京大学)の代表者に調査票(図1)を送付し，症例を集積した。その後，各症

B. 研究方法

参加9施設(東北大学，関西医科大学，東京

施設名 () 施設症例番号 () 記載者 ()
性別 男 女 診断時年齢 ()

A. 画像 膵腫大有無 有 無 膵管狭細有無 有 無
膵腫大 びまん局所非典型例 膵管狭細 びまん 局所 多発
(びまん性は>1/3 局所は<1/3 と定義する。)

B. 血清 IgG4 mg/dl
IgG mg/dl
ANA 倍
RF
 γ -glob g/dl

C. 組織 組織 有 無 組織採取方法 切除 EUS-FNA 経皮生検
有の場合 臓器 膵臓 唾液腺 肺門部リンパ節 腹部リンパ節 肝臓
胆管 乳頭部 その他 ()

膵臓の場合 膵臓以外の場合
a. リンパ球形質細胞浸潤 有 無 a. リンパ球形質細胞浸潤 有 無
b. storiform fibrosis 有 無 b. storiform fibrosis 有 無
c. IgG4 陽性形質細胞 有 無 c. IgG4 陽性形質細胞 有 無
d. 閉塞性静脈炎 有 無 d. 閉塞性静脈炎 有 無
e. GEL 有 無 e. GEL 有 無
f. その他 () f. その他 ()

D. 膵外病変 有 無
膵外病変臓器 肝門部 SC 膵内胆管涙腺・唾液腺炎 UC その他 ()
後腹膜線維症 腎病変 クローン

E. ステロイド反応性
ステロイド反応性 有 無 ステロイド反応判断時期 ()週後
治療種類 診断的治療 治療
初期投与量 () mg 維持療法 有 無 維持療法量 () mg
再燃 有 無

診断：日本膵臓学会 2006 診断基準 合致 非合致
Asian diagnostic criteria 合致 非合致
ICDC Definitive Type 1 Probable Type 1
Definitive Type 2 Probable Type 2 AIP-NOS not AIP

ご協力ありがとうございました。

図1 厚労省班会議 ICDC 妥当性の検討 AIP 症例調査票

例について日本膵臓学会自己免疫性膵炎臨床診断基準2006(JPS2006 DC)¹³⁾, Asian Criteria¹⁴⁾, ICDC⁷の各診断基準で診断し, 各々の診断基準によるAIPの診断率を調べた. また, JPS2006DCとAsian CriteriaのAIP合致例と非合致例がICDCでどの診断に分類されるか検討し, ICDCによるAIP診断の特徴と問題点を調べた. また, Type 2 AIPとAIP-NOSの症例を抽出した.

(倫理面への配慮)

本研究は研究代表者の所属する東北大学倫理委員会の承認を受け(課題名: 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準の妥当性の検討), 「疫学研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)」に従い施行した.

C. 研究結果

1. 患者内訳

現在, 症例を集積中である. 2012年1月15日現在424例(男性320例, 女性100例, 不明4例)の症例が集積された. 平均年齢は64.59 ± 11.08歳であった.

2. 各診断基準の診断率(表1)

9施設から集積したAIP424例を, JPS2006 DC, Asian Criteria, ICDCの各診断基準で診断し, 各々の診断率を調べた. JPS2006DCでは合致例367例, 非合致例57例で診断率は86.3%, Asian criteriaでは合致例384例, 非合致例40例で診断率は90.6%であった. 一方ICDCにおいては, Definitive type 1 369例, Probable type 1 9例, Definitive type 2 2例, Probable type 2 2例, AIP-NOS 25例, AIPと診断で

表1 各診断基準の診断率

JPS 2006 DC		
合致/非合致	367(86.3%)/57	
Asian criteria		
合致/非合致	384(90.6%)/40	
ICDC		
Definitive type 1	369	
Probable type 1	9	
Definitive type 2	2	
Probable type 2	2	
AIP-NOS	25	407例(96%)
ND	17	

ND: not diagnosed

きない症例(ND: not diagnosed)は17例であった. AIP-NOSまでをAIPに含め診断率を求めると, ICDCでAIPと診断できた症例は407例(96.0%)となり, 他の診断基準と比較し, ICDCによる診断率の向上が期待できた.

3. JPS2006DCとAsian criteriaの比較

JPS2006DCとAsian criteriaの内訳を検討すると, JPS2006DCにおける非合致例のうち17例がAsian criteriaの合致例に移行した. これらの症例では, 画像所見は典型的な膵腫大を呈するが, 血清所見が陰性であり, JPS2006DCでは診断できないが, ステロイドに対する反応性からAsian criteriaではAIPと診断できた症例であった.

4. JPS2006DCとICDCの比較(表2)

JPS2006DCの合致例367例をICDCで診断すると, Definitive type 1 338例, Probable type 1 4例, Definitive type 2 0例, Probable type 2 1例, AIP-NOS 15例, NDは9例であった. Probable type 2に分類された症例は, 画像がAIPとして典型的な膵腫大を呈し, ステロイド治療に対する反応を認めたが, 血清IgG4値は正常の症例であり, 膵外病変(OOI)で潰瘍性大腸炎を認めた症例だった. AIP-NOSに分類された症例は, 画像所見は典型的な膵腫大を呈するが, 血清IgG4値は正常, もしくは測定しておらず, ステロイドの反応性が確認された症例であった. ステロイドを投与しておらず, ステロイド反応性が確認されていない症例がNDに分類された.

表2 JPS 2006 DCとICDCの比較

JPS 2006 DC	ICDC	
合致367例	Definitive type 1	338例
	Probable type 1	4例
	Definitive type 2	0例
	Probable type 2	1例
	AIP-NOS	15例
	ND	9例
非合致57例	Definitive type 1	31例
	Probable type 1	5例
	Definitive type 2	2例
	Probable type 2	1例
	AIP-NOS	10例
	ND	8例

ND: not diagnosed

一方、非合致例57例を ICDC で診断すると Definitive type 1 31例, Probable type 1 5例, Definitive type 2 2例, Probable type 2 1例, AIP-NOS 10例, NDは8例であった。Definitive type 2 と診断された2例はいずれも組織で GEL が確認できた症例で, 1例は切除例, 1例は EUS-FNA で組織を採取された症例であった。

5. Asian criteria と ICDC の比較(表3)

Asian criteria の合致例384例を ICDC で診断すると Definitive type 1 345例, Probable type 1 6例, Definitive type 2 1例, Probable type 2 2例, AIP-NOS 21例, NDは9例であった。

また、非合致例40例を ICDC で診断すると Definitive type 1 24例, Probable type 1 3例, Definitive type 2 1例, Probable type 2 0例, AIP-NOS 4例, NDは8例であった。

D. 考察

AIP の診断基準が乱立する中で、世界共通の基準で AIP を診断するために ICDC が作られた。ICDC の特徴の一つは、Honolulu consensus^{8,9)} に基づいて、AIP を type 1 と type 2 に分けて診断する事である。しかし、ICDC の有用性や改善すべき問題点は不明である。本研究の目的は、多数例を集積し、ICDC の妥当性を明らかにすることである。現在、症例を集積中で結論を出すことは出来ないが、現在まで集積出来た424例を検討した中でいくつかの傾向が見いだせた。

表3 Asian criteria と ICDC の比較

Asian criteria	ICDC	
合致384例	Definitive type 1	345例
	Probable type 1	6例
	Definitive type 2	1例
	Probable type 2	2例
	AIP-NOS	21例
	ND	9例
非合致40例	Definitive type 1	24例
	Probable type 1	3例
	Definitive type 2	1例
	Probable type 2	0例
	AIP-NOS	4例
	ND	8例

ND: not diagnosed

ICDC を用いると、JPS2006DC や Asian criteria と比較し、明らかに AIP の診断率が向上した。また、単に診断率を向上させたのではなく、詳細に分類し、より正確に AIP を診断し拾い上げることが出来るようになった。さらに、type 2 と診断できた症例も現時点で4例抽出出来た。AIP-NOS に分類された症例が25例認められ、症例の集積を待って詳細に解析したい。

E. 結論

各施設から集積した AIP 症例を用いて、各診断基準の診断率を比較した。今後、さらに症例が集積された後に最終的な集計を行う予定である。解析結果をもとに、ICDC の問題点をあげ、さらに Type 2 と診断された症例と AIP-NOS に分類された症例について詳細な検討を行いたい。

F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, 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. 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年. *膵臓* 2002; 17: 585-587.
3. Kim KP, Kim MH, Kim JC et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2487-2496.
4. Chari ST, Snyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-1016.
5. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1097-1103.
6. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 27: 1-13, 2003.
7. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. In-

- | | | |
|--|-----------|------|
| ternational Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. <i>Pancreas</i> 2011; 40: 352-358. | 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 8. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. <i>Pancreas</i> 2010; 39: 549-54. | 3. その他 | 該当なし |
| 9. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document. <i>Pancreatology</i> 2010; 10: 664-72. | | |
| 10. Kawaguchi K KM, Tsuruta K, Okamoto A, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. <i>Hum Pathol.</i> 1991; 22: 387-95. | | |
| 11. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. <i>Am J Surg Pathol</i> 2003; 27: 1119-27. | | |
| 12. 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. <i>Virchows Arch.</i> Dec 2004; 445: 552-563 | | |
| 13. 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 2006; 21: 395-397 | | |
| 14. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korean Symposium on autoimmune pancreatitis. <i>J Gastroenterol</i> 2008; 43: 403-408. | | |

G. 研究発表

- | | |
|---------|------|
| 1. 論文発表 | 該当なし |
| 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 |
|---------|------|

自己免疫性膵炎—共同研究プロジェクト 「自己免疫性膵炎臨床診断基準」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内科学 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（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学），乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）
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）
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学）
須田耕一（東京西徳洲会病院病理科），内田一茂（関西医科大学消化器肝臓内科）
諸星利男（昭和大学病理），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内科），杉山政則（杏林大学医学部消化器外科）
山口幸二（産業医科大学外科），洪 繁（名古屋大学消化器内科）
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，臨床診断基準2011を作成した。
- 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，今回国際コンセンサスをふまえた，わが国の現状にあった診断基準改訂を行った。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は1995年にYoshidaら¹⁾により提唱されたが，日本膵臓学会の臨床診断基準2002²⁾および改訂版の診断基準2006³⁾を経て，わが国から発信された新しい疾患概念として，今や国際的にも認められるようになった。症例増加に伴い，①非典型的自己免疫性膵炎の診断と治療方針，②癌との鑑別診断，③膵外病変の位置づけ，④再燃例の診断と治療，⑤海外との診断基準の相違など，種々の問題を認めるようになった。これらに対処するために，日本人のための診療ガイドライン作成の機運が高まり，厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(研究代表者：下瀬川 徹)でワーキンググループが組織され「自己免疫性膵炎診療ガイドライン」の試

案が作成され，日本膵臓学会と合同で国内外に公表された^{4,5)}。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。

表 1 診断基準改訂合同委員会

1) 厚生省下瀬川班 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

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。

③ 改定案の公聴会開催とパブリックコメント後, 日本膵臓学会と共同で公表する。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず, 通常の診療で得られる所見を用いて解析する。また, 画像, 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. 合同委員会の開催とパブリックコメント

実際の改定作業のために, 日本膵臓学会の診断基準委員会と厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(代表研究者: 下瀬川 徹教授)の診断基準改定ワーキンググループによる合同委員会(表1)が組織された。合同委員会では第1回(平成22年10月15日, 於横浜ランドマークタワー), 第2回(平成23年5月14日, 於京王プラザホテル), 第3回(平成23年1月21日, 於東京コンファレンス), 第4回(平成23年7月29日, 於弘前市ホテルニューキャッスル)の議論を経て, 自己免疫性膵炎臨床診断基準(案)を作成した。第42回日本膵臓学会会期中の公聴会((平成23年7月30日)と日本膵臓学会ホームページでのパブリックコメント(平成23年8月7日~9月8日)をへて, 第5回委員会(平成23年10月21日, 於マリンマッセ福岡)において改定診

断基準の最終案(表2)が作成された。

2. AIP 会議での国際コンセンサスの確認

わが国で汎用されてきた診断基準2002, 2006やアジア基準は, 一般消化器内科医を含む一般医家も使用できること, 膵胆道系悪性腫瘍との鑑別を重視することを前提に作成されてきており, 従来の前提と ICDC のコンセプトを尊重しつつ, わが国の実状にあった改定をすることとなった。とくにわが国では2型症例の経験が極めて少なく, その臨床像や実態が不明であることより, 1型 AIP を対象とした診断基準とした。

1) 診断項目の検討

診断項目では, ① ICDC の膵実質画像による病変の範囲分類(びまん性, 限局性), ② ICDC の診断項目の Level 1, 2 分類の単純化, ③血液所見は IgG4 のみ, ④病理所見は LPSP のみ, ⑤膵外病変(OOI), ⑥ステロイド効果をオプションとして採用した。

① 膵画像:

a) 膵実質像と膵管像の分離

最近, 典型的な膵癌の確定診は ERCP よりも, EUS-FNA でなされる施設が増加しており, 膵画像所見は CT/MRI による実質像と ERP による膵管像を分離して別項目とした。

b) MRCP は治療の評価や経過観察に有用なことがあるが, 満足な解像度の得られない現状では, 診断項目から除外した。

② 血液所見

1型 AIP を対象としたことより, 高 γ グロブリン血症, 高 IgG4 血症, 抗核抗体などの非特異的項目は除外し, 高 IgG4 血症のみを診断項目とした。また作成委員の施設から AIP 717例, 膵癌577例, 計1294例よりカットオフ値の再評価を行い, 現行のカットオフ値(135 mg/dl)の妥当性が確認された(図 1A, B)。

③ 病理組織所見

1型 AIP が対象であるため, 病理組織の診断項目として LPSP の病理所見である①高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤と, 線維化, ②強拡大視野当たり10個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤, ③花筵状線維化(storiform fibrosis), ④閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)を採用

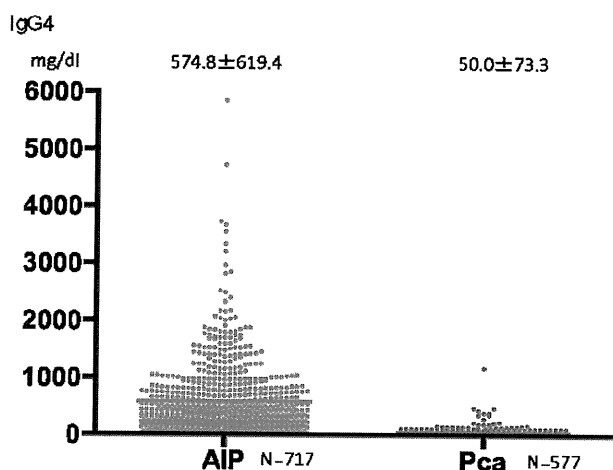


図 1A 自己免疫性膵炎と膵癌における血中 IgG4 値

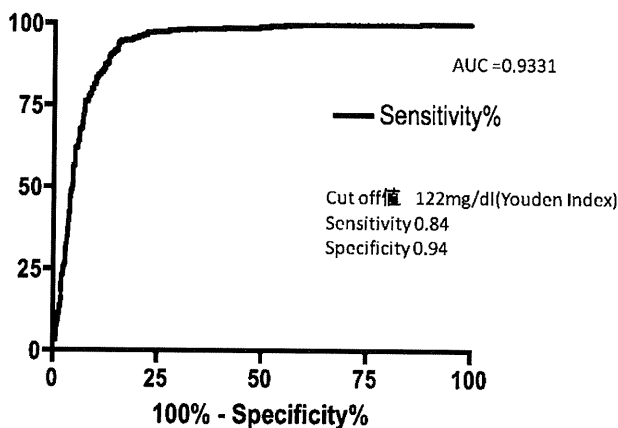


図 1B 自己免疫性膵炎と膵癌における血中 IgG4 値の ROC 曲線

した。IgG4 陽性形質細胞浸潤について、IgG4 関連疾患抱括診断基準ではより詳細には、IgG4 陽性形質細胞浸潤数 > 10 個/強拡大視野、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上が必要とされている。しかし、膵針生検組織ではサンプルが小さく、IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上の所見を得るのは困難なことが多いことより、前者のみが採用された。

④ 膵外病変 (other organ involvement: OOI)

現行の診断基準 2006 やアジア基準では (OOI) は含まれてないが、病理所見以外でも理学所見や画像などにより臨床的診断の可能な硬化性唾液腺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症を OOI として採用した。

a) 硬化性胆管炎

肝内胆管や上部～中部肝外胆管狭窄については、狭窄や壁肥厚所見は IgG4 関連硬化性胆管炎としてほぼコンセンサスが得られているが、

下部胆管では膵腫大による狭窄と胆管自体の病変による場合が混在しており、その定義に関しては意見の一致をみていない。したがって、ここでいう硬化性胆管炎は自己免疫性膵炎の診断に有用な肝内・上部～中部肝外胆管病変を意味する用語とした。

b) 十二指腸乳頭部病変は、生検材料の IgG4 陽性細胞浸潤は診断の参考になるものの、膵炎症の波及によるものが多いため、OOI の定義から除外した。

c) 各臓器病変はそれぞれの診断基準が作成されると将来的に OOI として追加する可能性が高い。

⑤ ステロイドオプション

アジア診断基準と同様に診断項目とは別に専門施設でのみ可能なオプションとして採用した。

4. 改訂診断基準の公表

日本膵臓学会機関誌の「膵臓」とホームページにて公表するとともに、英文での発表を予定している。

D. 考察

わが国における AIP の診断には、日本膵臓学会より提唱された「自己免疫性膵炎診断基準 2002」の改定版である厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会による「自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006」やアジア基準が主に使用されている。わが国の AIP のほとんどは、病理組織でリンパ球や IgG4 陽性形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎、線維化を特徴とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) であり、近年 IgG4 関連疾患の膵病変として注目されている。一方、欧米でしばしば AIP として報告されている好中球上皮病変 (granulocytic epithelial lesion: GEL) を特徴とする idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) はわが国では極めてまれであり、その実態や病態像は不明である。2010 年、LPSP を 1 型 (type 1 AIP)、IDCP を 2 型 (type 2 AIP) とした亜分類を包括した新しい概念と国際コンセンサス診断基準 (International consensus diagnostic criteria: ICDC) が提唱された。ICDC により 1 型と 2 型 AIP がそれぞれ臨床

表 2 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011
(日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患調査研究班)

【疾患概念】

わが国で多く報告されている自己免疫性膵炎は、その発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎であるが、IgG4 関連疾患の膵病変である可能性が高い。中高年の男性に多く、膵の腫大や腫瘤とともに、しばしば閉塞性黄疸を認めるため、膵癌や胆管癌などの鑑別が必要である。高γグロブリン血症、高 IgG 血症、高 IgG4 血症、あるいは自己抗体陽性を高頻度に認め、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、著明なリンパ球や IgG4 陽性形質細胞の浸潤、花筵状線維化(storiform fibrosis)、閉塞性静脈炎を特徴とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)を呈する。ステロイドが奏功するが、長期予後は不明であり、再燃しやすく膵石合併の報告もある。

一方、欧米では IgG4 関連の膵炎以外にも、臨床症状や膵画像所見は類似するものの、血液免疫学的異常所見に乏しく、病理組織学的に好中球上皮病変(granulocytic epithelial lesion; GEL)を特徴とする idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)が自己免疫性膵炎として報告されている。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。ステロイドが奏功し、再燃はまれである。国際的には IgG4 関連の膵炎(LPSP)を 1 型、GEL を特徴とする膵炎(IDCP)を 2 型自己免疫性膵炎として分類し、国際コンセンサス基準(International Consensus of Diagnostic Criteria (ICDC) for autoimmune pancreatitis)が提唱されている。しかしながら、わが国では 2 型は極めてまれであるため、本診断基準ではわが国に多い 1 型を対象とし、2 型は参照として記載するに留めた。

【診断基準】

A. 診断項目

I. 膵腫大:

- a. びまん性腫大(diffuse)
- b. 限局性腫大(segmental/focal)

II. 主膵管の不整狭細像: ERP

III. 血清学的所見

高 IgG4 血症(≥135 mg/dl)

IV. 病理所見: 以下の①~④の所見のうち、

- a. 3 つ以上を認める.
- b. 2 つを認める.
 - ① 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化
 - ② 強拡大視野当たり10個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
 - ③ 花筵状線維化(storiform fibrosis)
 - ④ 閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

V. 膵外病変: 硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症

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、硬化性涙腺炎・唾液腺炎(Mikulicz 病)あるいは後腹膜線維症と診断できる。

b. 病理学的病変

硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症の特徴的な病理所見を認める。

〈オプション〉 ステロイド治療の効果

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。悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引(EUS-FNA)細胞診まで行っておくことが望ましいが、病理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。

I. 確診

- ① びまん型
I a + III / IVb / V (a/b)
- ② 限局型
I b + II + <III / IVb / V (a/b)>の 2 つ以上
または
I b + II + <III / IVb / V (a/b)> + オプション
- ③ 病理組織学的確診
IV a

II. 準確診

限局型: I b + II + <III / IVb / V (a/b)>

III. 疑診*

びまん型: I a + II + オプション
限局型: I b + II + オプション

自己免疫性膵炎を示唆する限局性膵腫大を呈する例で ERP 像が得られなかった場合、EUS-FNA で膵癌が除外され、III / IVb / V (a/b)の 1 つ以上を満たせば、疑診とする。さらに、オプション所見が追加されれば準確診とする。

疑診*: わが国では極めてまれな 2 型の可能性もある。

表 2 (つづき)

【解説】

I. 膵腫大

“ソーセージ様”を呈する膵のびまん性(diffuse)腫大は本症に特異性の高い所見である。しかし限局性(segmental/focal)腫大では膵癌との鑑別が問題となる。膵腫大の定義に関しては Haaga 基準「膵頭部で1椎体以上、膵体尾部で2/3椎体以上を膵腫大」(およそ頭部3cm、体尾部2cm)を使う施設が多い。年齢による影響もあり、厳密な定義は難しく、ステロイドにより膵の大きさが縮小する場合には膵腫大と捉えることもできる。びまん性、限局性の定義に厳密なものはないが、慢性膵炎における ERP 像の Cambridge 分類(2/3<diffuse, 1/3<segmental<2/3, focal<1/3)に準ずる場合が多い。

- 1) 腹部超音波検査：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) 腹部 CT：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) 腹部 MRI：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) FDG-PET：活動性病変に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、限局性に不整狭細像を認める。

- 1) 狭細像とは閉塞像や狭窄像と異なり、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(5cm)を占めるが、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。短い膵管狭細像(およそ3cm未満)の場合には膵癌との鑑別が困難である。主膵管の狭細部からの分枝の派生(side branch arising from narrowed portion of the main pancreatic duct)や非連続性の複数の主膵管狭細像(skip lesions)は、膵癌との鑑別に有用である。
- 2) 膵管像は基本的に ERP など直接膵管造影が必要である。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、主膵管が非連続に描出される場合には、診断の参考になる。
- 3) 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γグロブリン、IgG または IgG4 の上昇、自己抗体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。本診断基準に用いられるのは IgG4 のみであるが、IgG4 高値は他臓器の IgG4 関連疾患を含む他疾患(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 は膵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が、膵癌や胆管癌の一部でも高値を示す例や、AIP に合併する膵癌例もあり、注意が必要である。今のところ、病因や病態生理における 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、リウマチ因子などが陽性になることがあり、本疾患の存在を疑うことができる。

IV. 膵の病理所見

本疾患は LPSP と呼ばれる特徴的な病理像を示し、以下はその代表的な所見である。

- 1) 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化を認める。好酸球浸潤をしばしば伴うが、好中球浸潤は欠くことが多い。リンパ濾胞形成のみられることもある。炎症所見は小葉内、小葉間、膵周囲脂肪組織、膵管上皮周囲で著しいが、膵管上皮内への炎症細胞浸潤は殆ど認めない。
- 2) 著しい IgG4 陽性形質細胞浸潤が特徴的であり、切除膵による検診では殆どの症例で、強拡(400倍)1視野当たり50個以上の陽性形質細胞を認める。しかしながら、サンプルの小さい膵針生検組織でも診断を可能にするため、国際的に強拡1視野当たり10個以上の基準が用いられている。本診断基準もそれに従ったが、AIP 以外の炎症性病変や腫瘍でもこの基準を満たすことはあり、病理診断項目①②の所見のみで AIP の確定診断とはできない。
- 3) 花筵状線維化(storiform fibrosis)は、炎症細胞(リンパ球、形質細胞)浸潤と紡錘形細胞の増生からなる病変で、花筵状と表現される特徴的な錯綜配列を示し、さまざまな程度の線維化を伴う。膵辺縁および周囲脂肪組織に出現しやすい。
- 4) 閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)とは、小葉間、膵周囲脂肪組織におけるリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化よりなる病変が静脈内に進展し、これを狭窄あるいは閉塞する所見である。

診断に用いられる材料は、切除膵、膵生検のいずれでも構わない。EUS-FNA 細胞診は、悪性腫瘍との鑑別に極めて有用な検査であるが、AIP の診断には有用でない。また EUS-FNA 生検も、検体量が十分でなく、AIP の確定診断に至らないことが多い。EUS-core biopsy は、AIP の診断に有用と報告されている。膵癌では内部や周辺部に多数の IgG4 陽性形質細胞を認めたり、まれには LPSP 類似の組織所見を認めることがあるため、生検材料で自己免疫性膵炎を診断する際には注意を要する。

【参照】2型自己免疫性膵炎(IDCP)について

小葉間膵管の内腔あるいは上皮内への好中球浸潤を特徴とする原因不明の膵炎で、LPSP と同様、臨床的に膵癌との鑑別が問題になる。膵管上皮の周囲にリンパ球・形質細胞浸潤と線維化を伴う点は LPSP に類似するため、かつては LPSP と同じ範疇の疾患と認識されていた。現状では画像や臨床所見では診断できず、診断のためには病理組織学的検索が必須である。しかも、切除膵や剖検膵など大きな標本では確認できるが、生検膵組織での確認は困難なことが多い。典型的な AIP の膵画像所見を認めるものの、血液学的な異常所見を欠く場合には、1型、2型いずれの自己免疫性膵炎の可能性も考えられる。2型自己免疫性膵炎では臨床症状や画像所見が膵癌と類似しているものがあり、膵癌との鑑別が極めて困難である。

V. 膵外病変(Other organ involvement: OOI)

- 1) 自己免疫性膵炎に認められる膵外病変とは1型に合併する IgG4 関連病変を意味する。

表 2 (つづき)

2) 膵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、胆嚢、腎臓、前立腺、後腹膜腔、リンパ節などの報告がある。しかしながら、リンパ節や唾液腺では線維化に乏しく、これら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。明確な根拠は存在しないが、以下の条件が満たされれば自己免疫性膵炎との密接な関連が推測できる。

- ① 多数例の調査・報告で自己免疫性膵炎に合併することが多い。
- ② 病理組織所見でリンパ球浸潤と線維化、閉塞性静脈炎、IgG4 陽性形質細胞の病変局所への浸潤を認める。
- ③ ステロイド治療により改善する。または膵病変と当該病変の治療による出現と消褪が同期している。
- ④ 各臓器の対応疾患との鑑別点が明確である。

上記の条件を比較的満たしているものとして、硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎(Mikulicz 病)、後腹膜線維症、呼吸器病変、尿細管間質性腎炎などがある。現状では、コンセンサスの得られている硬化性胆管炎、硬化性涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症にとどめる。

3) 硬化性胆管炎

- ① 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎は胆管系に広範に病変を認め、下部胆管の狭窄は膵癌または下部胆管癌との、肝内・肝門部胆管狭窄は原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis: PSC)や胆管癌との鑑別を要する。胆管像のみならず、超音波内視鏡(EUS)、管腔内超音波(IDUS)、細胞診、組織診などにより総合的に慎重に鑑別する必要がある。
- ② 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。PSC では帯状狭窄(band-like stricture, 1-2 mm の短い帯状狭窄)、数珠状所見(beaded appearance; 短い狭窄と拡張を交互に繰り返す所見)、剪定状所見(pruned tree appearance; 剪定したように肝内胆管の分枝が減少している所見)、憩室様所見(diverticulum-like outpouching)が特徴的である。
- ③ IgG4 関連硬化性胆管炎に下部胆管狭窄のみの症例を含めるか、膵病変の一部として捉えるかは専門家の間でも議論が分かれるところである。自己免疫性膵炎を診断するために有用な胆管病変は肝内や肝門部胆管の狭窄、上中部胆管の硬化像や壁肥厚である。
- ④ 病理学的には、胆管壁は多くの場合肥厚し、全層性に高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化がみられる。病巣内には多数の IgG4 陽性形質細胞が認められる。胆管上皮は正常に保たれていることが多い。花筵状線維化や閉塞性静脈炎も認められる。

4) 頻度は少ないものの腫大した十二指腸乳頭部生検の IgG4 染色は補助診断として有用である。しかし、あくまでも膵頭部病変の波及によるものであり、膵外病変の範疇には入らない。

5) 硬化性涙腺炎・唾液腺炎

- ① 自己免疫性膵炎に合併する涙腺炎・唾液腺炎では涙腺分泌機能低下に起因する乾硬性角結膜炎症状や口腔乾燥症状は認めないか、認めても軽度のことが多い。耳下腺腫大の多いシェーグレン症候群と異なり、自己免疫性膵炎にみられる唾液腺炎は顎下腺が多く、ステロイド治療に良好に反応する。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。涙腺炎・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。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)により診断できるが、IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤が認められれば、口唇腺生検により診断できることもある。
- ② 病理学的には、小葉内において腺房細胞の消失、高度のリンパ球、形質細胞浸潤、リンパ濾胞形成をきたし、小葉間には線維化がみられる。小葉の構築が破壊され、高度のリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化よりなる病変がびまん性に形成されることもある。形質細胞の多くは IgG4 陽性である。花筵状線維化や閉塞性静脈炎を認めることがあるが、自己免疫性膵炎に比較するとその頻度は低い。

6) 後腹膜線維症

- ① 後腹膜を中心とする線維性結合織のび慢性増殖と炎症により、腹部 CT/MRI 画像で腹部大動脈周囲の軟部影や腫瘤がみられる。尿管閉塞を来し水腎症が診断契機のこともある。また、腹部大動脈の拡張病変を伴い、炎症性腹部大動脈瘤と呼ばれる病態を示すことがあるが、他の原因による大動脈瘤との鑑別は困難である。
- ② 病理学的には、高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化よりなる腫瘤状病変が形成される。病巣内には多数の IgG4 陽性形質細胞が認められる。花筵状線維化や閉塞性静脈炎も高頻度に認められる。

Ⅵ. オプション: ステロイド治療の効果

画像で評価可能な病変が対象であり、臨床症状や血液所見は効果評価の対象としない。2 週間以内に効果不十分の場合には再精査が必要である。できる限り病理組織を採取する努力をすべきであり、ステロイドによる安易な診断的治療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。

Ⅶ. 膵内外分泌機能

典型的な自己免疫性膵炎では、膵外分泌機能障害および糖尿病を認めることが多い。ステロイド投与により膵内外分泌機能障害の改善を認めることも少なくない。

的に診断可能になるとともに、初めて国際的な比較検討ができるようになった。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、日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準委員会では、ICDCの精神を尊重しつつわが国の実状に即した診断基準の改訂がなされた。

E. 結論

AIPの国際コンセンサスをうけ、日本の診断基準改訂を行った。

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) Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, Takahashi N, Kanno A, Okazaki K, Egawa N, Uchida K, Sheikh K, Amin Z, Shimosegawa T, Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Pereira SP, Chari S, Web-

ster GJ. Endoscopic Retrograde Cholangiography Does Not Reliably Distinguish IgG4-Associated Cholangitis From Primary Sclerosing Cholangitis or Cholangiocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2011; 9(9): 800-803, e2.

- 2) Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2011; 41(2): 126-138.
- 3) Okazaki K, Uchida K. Immunological aspects of IgG4-related disease. *Current immunology reviews*. 2011; 7(2): 204-211.
- 4) 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. *Journal of Gastroenterology*. 2011; 46(5): 696-704.
- 5) Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Journal of gastroenterology*. 2011; 46(3): 277-288.
- 6) 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. *Modern Rheumatology*. 2011; Sep 1. [Epub ahead of print]
- 7) Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, J M Webster G, Kim MH, Enders F, Amin Z, Baron TH, Chapman MH, Church NI, Clain JE, Egawa N, Johnson GJ, Okazaki

- K, Pearson RK, Pereira SP, Petersen BT, Read S, Sah RP, Sandanayake NS, Taka-hashi N, Topazian MD, Uchida K, Vege SS, Chari ST. Endoscopic retrograde pan-creatography criteria to diagnose autoim-mune pancreatitis: An international mul-ticentre study. *Gut*. 2011; 60(5): 666-670.
- 8) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Ue-mura Y, Okazaki K. Involvement of Induci-ble Costimulator- and Interleukin 10-Posi-tive Regulatory T Cells in the Develop-ment of IgG4-Related Autoimmune Pan-creatitis. *Pancreas*. 2011; 40(7): 1120-1130.
- 9) Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Berg-mann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Web-ster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloppel G, Go VL. Clinical Profile of Autoimmune Pancreatitis and Its Histological Subtypes: An International Multicenter Survey. *Pan-creas* 2011; 40(6): 809-814.
- 10) 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 Diag-nostic Criteria for Autoimmune Pancreati-tis: Guidelines of the International Associa-tion of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3): 352-358.
- 11) Kamisawa T, Kim M-H, Liao W-C, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, Shimosegawa T, Chung JB, Lee KT, Wang H-P, Lee T-C, Choudhuri G. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on asian diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011; 40(2): 200-205.
- 12) Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K. The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Ex-perimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2011; 40(1): 95-102.
- 13) 岡崎和一. IgG4 関連疾患. *BIO Clinica*. 2011; 26(11): 1049-1055.
- 14) 岡崎和一, 内田一茂, 福井由里, 池浦司. IgG4 測定方法と正常値, 診断的意義 *Modern Media*. 2011; 57(5): 146-149.
- 15) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎治療の進歩. *クリニシアン* 2011; 58(601): 994-1000.
- 16) 岡崎和一. 膵臓疾患の診療ガイドライン 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009 日本臨床. (別冊 膵臓症候群): 469-480.
- 17) 岡崎和一, 中島 淳, 岸本真房, 栗島亜希子, 内田一茂. 各論 自己免疫性膵炎 臨床検査 2011; 55(8): 753-761.
- 18) 岡崎和一. IgG4 関連疾患 日本内科学会 雑誌 2011; 100(9): 2667-2675.
2. 学会発表
- 国際学会
- 1) Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
- 2) Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
- 3) Kazuichi Okazaki, Kimi Sumimoto, Tsuka-sa Ikeure, Kazushige Uchida, Makoto Takaoka. HOW to recognize the mimick-ers of pancreas cancer in AIP? Japanese experience. Joint Meeting of the 4th Asi-an-Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pan-

creatobiliary Association 2011/09. Jeju, Korea.

- 4) Shinji Nakayama, Akiyoshi Nishio, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis DDW2011 2011/05 Chicago, USA.
- 5) Takeo Kusuda, Kazushige Uchida, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011 2011/05 Chicago, USA.
- 6) K Uchida, T Kusuda, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. 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 2011/02.

国内学会

- 1) 楠田武生, 内田一茂, 三好秀明, 福井由理, 小藪雅紀, 深田憲将, 坂口雄沢, 吉田勝紀, 福井寿朗, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 西尾彰功, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎(AIP)におけるIL-10とICOS陽性制御性T細胞に関する検討. 第21回日本サイトメトリー学会. 2011/06. 京都
- 2) Kazuichi Okazaki, Hisanori Umehara. Concept of IgG4-related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. 第20回日本シェーグレン症候群学会 2011/09 金沢市
- 3) 内田一茂, 小藪雅紀, 岡崎和一. IgG4関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討第97回日本消化器病学会総会 2011/05 東

京

- 4) 内田一茂, 岡崎和一. パネルディスカッション自験例よりみた自己免疫性膵炎の診断に関する検討 第42回日本膵臓学会大会 2011/07 弘前市
- 5) 岡崎和一, 内田一茂. IgG4関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討 JDDW2011 2011/10 福岡市
- 6) 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一. IgG4関連疾患におけるIgG4陽性細胞と制御性T細胞に関する検討 第48回日本消化器免疫学会総会 2011/07 金沢市

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—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」の検証

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内科学 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（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学），乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）
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（昭和大学第二内科）
田中雅夫（九州大学大学院消化器・腫瘍外科），白鳥敬子（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）
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，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．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．
- 2) 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型に分類された．2011年，国際コンセンサス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．

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，本疾患に関する研究の進歩はめざましく2年間のPubMedサーチでは約780編，医学中央雑誌では約870編の論文が検索され，ガイドラインの改定に向けて検証を開始した．

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は1995年にYoshidaら¹⁾により提唱されたが，日本膵臓学会の臨床診断基準2002²⁾および改訂版の診断基準2006³⁾を経て，わが国から発信された新しい疾患概念として，今や国際的にも認められるようになった．症例増加に伴い，①非典型的自己免疫性膵炎の診断と治療方針，②癌との鑑別診断，③膵外病変の位置づけ，④再燃例の診断と治療，⑤海外との診断基準の相違など，種々の問題を認めるようになった．これらに対処するために，日本人のための診療ガイドライン作成の機運が高まり，厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(研究代表

者：下瀬川 徹)でワーキンググループが組織され「自己免疫性膵炎診療ガイドライン」の試案が作成され，日本膵臓学会と合同で国内外に公表された^{4,5)}．2011年に合意公表された国際コンセンサスではAIPを1型AIP(LPSP)と2型AIP(IDCP)の2型に分類した診断基準が提唱された．しかしながら，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，2011年，国際コンセンサスをふまえつつ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．

以上を背景に，本研究ではガイドラインの改定にむけて，検証を行った．

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。

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.jcqhc.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

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

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. システムチックレビュー/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

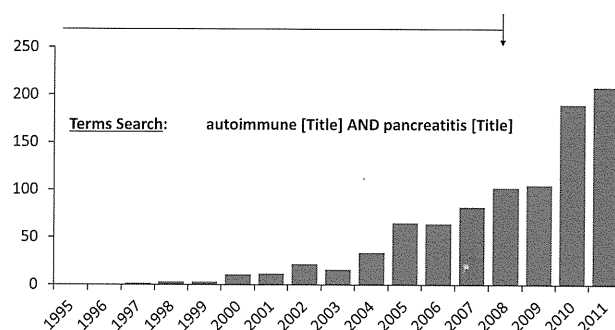


図1 自己免疫性膵炎に関する論文数の年次推移

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) 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, 2011年12月末現在で, それぞれ1,650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C-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様に減らしていくか？
- CQ-IV-5) ステロイドの維持療法は必要か？
- CQ-IV-6) ステロイド治療はいつ中止するか？
- CQ-IV-7) 再燃の早期発見・チェック法はあるか？
- CQ-IV-8) 再燃例の治療はどうするか？
- CQ-IV-9) 膵内外分泌機能はステロイド治療により改善するか？
- 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 の国際コンセンサス(ICDC)にもとづくわが国の新診断基準

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 新臨床診断基準

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。

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をふまえて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。今後、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診療ガイドラインの改訂予定である。

E. 結論

日本人向けの診療ガイドライン作成の必要性からDelphi法にもとづいた「自己免疫性膵炎ガイドライン209」を国際コンセンサス基準と新診断基準をもとにガイドラインの検証を行い改訂作業中である。

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) Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, Takahashi N, Kanno A, Okazaki K, Egawa N, Uchida K, Sheikh K, Amin Z, Shimosegawa T, Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Pereira SP, Chari S, Webster GJ. Endoscopic Retrograde Cholangiography Does Not Reliably Distinguish IgG4-Associated Cholangitis From Primary Sclerosing Cholangitis or Cholangiocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2011; 9(9): 800-803, e2.
- 2) Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2011; 41(2): 126-138.
- 3) Okazaki K, Uchida K. Immunological aspects of IgG4-related disease. *Current immunology reviews*. 2011; 7(2): 204-211.
- 4) 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. *Journal of Gastroenterology*. 2011; 46(5): 696-704.
- 5) Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Journal of gastroenterology*. 2011; 46(3): 277-288.

- 6) 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. *Modern Rheumatology*. 2011; Sep 1. [Epub ahead of print].
- 7) Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, J M Webster G, Kim MH, Enders F, Amin Z, Baron TH, Chapman MH, Church NI, Clain JE, Egawa N, Johnson GJ, Okazaki K, Pearson RK, Pereira SP, Petersen BT, Read S, Sah RP, Sandanayake NS, Takahashi N, Topazian MD, Uchida K, Vege SS, Chari ST. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: An international multicentre study. *Gut*. 2011; 60(5): 666-670.
- 8) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Sato 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.
- 9) Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloepfel G, Go VL. Clinical Profile of Autoimmune Pancreatitis and Its Histological Subtypes: An International Multicenter Survey. *Pancreas* 2011; 40(6): 809-814.
- 10) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Lohr 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; 40(3): 352-358.
- 11) Kamisawa T, Kim M-H, Liao W-C, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, Shimosegawa T, Chung JB, Lee KT, Wang H-P, Lee T-C, Choudhuri G. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on asian diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011; 40(2): 200-205.
- 12) Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K. The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2011; 40(1): 95-102.
- 13) 岡崎和一. IgG4 関連疾患. *BIO Clinica*. 2011; 26(11): 1049-1055.
- 14) 岡崎和一, 内田一茂, 福井由里, 池浦司. IgG4 測定方法と正常値, 診断的意義 *Modern Media*. 2011; 57(5): 146-149.
- 15) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎治療の進歩. *クリニシアン* 2011; 58(601): 994-1000.
- 16) 岡崎和一. 膵臓疾患の診療ガイドライン, 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2009, 日本臨床. (別冊 膵臓症候群): 469-480.
- 17) 岡崎和一, 中島 淳, 岸本真房, 栗島亜希子, 内田一茂. 各論, 自己免疫性膵炎, *臨床検査* 2011; 55(8): 753-761.
- 18) 岡崎和一. IgG4 関連疾患, 日本内科学会雑誌 2011; 100(9): 2667-2675.
2. 学会発表
国際学会
- 1) Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of

- IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
- 2) Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
 - 3) Kazuichi Okazaki, Kimi Sumimoto, Tsukasa Ikeure, Kazushige Uchida, Makoto Takaoka. 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 2011/09. Jeju, Korea.
 - 4) Shinji Nakayama, Akiyoshi Nishio, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis DDW2011 2011/05 Chicago, USA.
 - 5) Takeo Kusuda, Kazushige Uchida, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011 2011/05 Chicago, USA.
 - 6) K Uchida, T Kusuda, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki 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 2011/02.
- 国内学会
- 1) 楠田武生, 内田一茂, 三好秀明, 福井由理, 小藪雅紀, 深田憲将, 坂口雄沢, 吉田勝紀, 福井寿朗, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 西尾彰功, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎(AIP)におけるIL-10とICOS陽性制御性T細胞に関する検討. 第21回日本サイトメトリー学会. 2011/06. 京都
 - 2) Kazuichi Okazaki, Hisanori Umehara. Concept of IgG4-related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. 第20回日本シェーグレン症候群学会. 2011/09. 金沢市
 - 3) 内田一茂, 小藪雅紀, 岡崎和一. IgG4関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討第97回日本消化器病学会総会. 2011/05. 東京
 - 4) 内田一茂, 岡崎和一. パネルディスカッション自験例よりみた自己免疫性膵炎の診断に関する検討. 第42回日本膵臓学会大会. 2011/07. 弘前市
 - 5) 岡崎和一, 内田一茂. IgG4関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討. JDDW2011. 2011/10. 福岡市
 - 6) 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一. IgG4関連疾患におけるIgG4陽性細胞と制御性T細胞に関する検討. 第48回日本消化器免疫学会総会. 2011/07. 金沢市
- 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

炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査 —わが国における IgG4 陰性自己免疫性膵炎の実態に関する調査 (IDCP/GEL の実態に関する調査)—

研究報告者 川 茂幸 信州大学総合健康安全センター 教授

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内科学），大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科），水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科）
能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科），菅野 敦（東北大学大学院消化器病態学）
西森 功（西 森 医 院），平野賢二（東京大学消化器内科）
正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学），菊田和宏（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) の組織像は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) と呼ばれ、リンパ球・形質細胞の著明な浸潤を伴った線維化を特徴とする。一方、欧米では膵管上皮内への好中球浸潤を特徴とする特発性慢性膵炎が報告されており、idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) あるいは AIP with granulocyte epithelial lesion (GEL) の名称で呼ばれている (好中球病変)。2011年に公表された自己免疫性膵炎国際診断基準では LPSP を type1 AIP, IDCP/AIP with GEL を type 2 AIP と規定し、IDCP/AIP with GEL を自己免疫性膵炎に含めるという考え方が全世界的なコンセンサスになってきている。しかし、現時点では、好中球病変を呈する type 2 AIP の実態は本邦ではほとんど明らかにされていないので、その臨床的意義については十分な検討が必要である。好中球病変を呈する type 2 AIP の臨床的特徴として炎症性腸疾患を高率に合併することが指摘されている。炎症性腸疾患は症例数が多く、従ってこれらに合併する自己免疫性膵炎の検索により、好中球病変を呈する type 2 AIP の詳細な実態調査が施行可能になると予想される。本研究では「炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査」を施行することにより、好中球病変を呈する type 2 AIP の実態を明らかにすることを目的とする。本研究では炎症性腸疾患を多く診療している施設にも調査を依頼する必要があるとあり、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」(研究代表者 東京医科歯科大学消化器内科 渡辺守) との共同調査を計画する。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) の組織像は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) と呼ばれ¹⁾、リンパ球・形質細胞の著明な浸潤を伴った線維化を特徴とする。このような炎症は膵内、膵周囲脂肪織にびまん性に認められ、様々な程度に膵実質の破壊を伴う。従って、十分な膵組織材料であれば、組織像のみから AIP の診断が可能である。

一方、欧米では膵管上皮内への好中球浸潤を特徴とする特発性慢性膵炎が報告されており、idiopathic duct-centric chronic pancreatitis

(IDCP)²⁾ あるいは AIP with granulocyte epithelial lesion (GEL)³⁾ の名称で呼ばれている (好中球病変)。欧米ではこれら好中球病変を呈する症例も AIP に含めるという立場をとる病理医が多かった。しかし、好中球病変を呈する AIP の臨床像は通常の AIP に比べて、(1)より若年に発症すること、(2)男女差がないこと、(3)炎症性腸疾患や抗 SS-A/SS-B 抗体が陽性のシェーグレン症候群の合併が多いなど、臨床病態の違いが報告されている^{4,5)}。一方、2011年に公表された自己免疫性膵炎国際診断基準では LPSP を type1 AIP, IDCP/AIP with GEL を