

表 1 画像所見

脾腫大	有り	830/893(92.9%)	無し	63/893(7.1%)
Diffuse(≥2/3)		437/830(52.6%)		
Segmental(1/3≤<2/3)		229/830(27.6%)		
Focal(<1/3)		147/830(17.7%)		
非典型例		4/830(0.5%)		
無記入		13/830(1.6%)		
脾管狭細	有り	793/885(89.6%)	無し	92/885(10.4%)
Diffuse(≥2/3)		353/793(44.5%)		
Segmental(1/3≤<2/3)		249/793(31.4%)		
Focal(<1/3)		137/793(17.3%)		
多発例		29/793(3.7%)		
無記入		25/793(3.3%)		

2) 画像所見(表 1)

画像上脾腫大を認めた症例は、92.9%(830/893例)、認めなかった症例は7.1%(63/893例)であった。腫大を認めた830例中、脾全体の腫大を呈した症例は52.6%(437/830例)と約半数であり、2/3の腫大を呈する segmental type の症例は27.6%(229/830例)、1/3未満の腫大を呈する focal type の症例は17.7%(147/830例)、非典型例0.5%(4例)、無記入1.6%(13例)であった。脾管狭細を認めた症例は、89.6%(793/885例)、認めなかった症例は10.4%(92/885例)であった。脾管狭細を呈した症例のうち、脾全体の脾管狭細を呈した症例は44.5%(353/793例)、2/3の脾管狭細を呈した症例は31.4%(249/793例)、1/3未満の脾管狭細を呈した症例は17.3%(137/793例)、多発例3.7%(29例)、無記入3.3%(25例)であった。石灰化を来たした症例は、6.8%(63/921例)に認められた。嚢胞は7.3%(66/910例)の症例に認められた。

3) 血清学的項目(表 2)

高 IgG4 血症は83.4%(726/870例)と高い陽性率を示し、その平均値は533.0±540.9 mg/dl であった。一方、抗核抗体の陽性率は33.5%(263/785例)、高 IgG 血症は56.4%(486/862例)、リウマチ因子は21.7%(125/576例)であった。

4) 病理組織学的所見(表 3)

脾臓の組織を採取した症例は45.4%(409/901例)、採取していない症例は54.6%(492/901例)であった。組織検体は、脾切除により

表 2 血清学的所見

高 IgG4 血症(>135 mg/dl)	726/870(83.4%)
抗核抗体(>80-folds)	263/785(33.5%)
高 IgG 血症(>1800 mg/dl)	486/862(56.4%)
RF(>20 IU/ml)	125/576(21.7%)

表 3 病理組織学的所見

脾組織採取	409/901(45.4%)
脾切除	65/409(15.9%)
EUS-FNA	261/409(63.8%)
経皮脾生検	52/409(12.7%)
その他	21/409(5.1%)
無記入	10/409(2.4%)

表 4 脾外病変(重複有り)

脾外病変	532/918(57.9%)
硬化性胆管炎(肝門部)	95
硬化性胆管炎(脾内)	261
涙腺・唾液腺炎	153
後腹膜線維症	76
腎病変	36
炎症性腸疾患	22
潰瘍性大腸炎	(20)
クローン病	(2)
肺病変	38
偽腫瘍	7
肺	(2)
肝臓	(7)
その他	66

得られた症例が15.9%(65/409例)、EUS-FNA で得られた症例は63.8%(261/409例)、経皮脾生検12.7%(52/409例)、その他5.1%(21/409例)、無記入2.4%(10/409例)であった。

5) 脾外病変(表 4)

脾外病変を認めた症例は、57.9%(532/918例)であった。内訳は肝門部硬化性胆管炎95

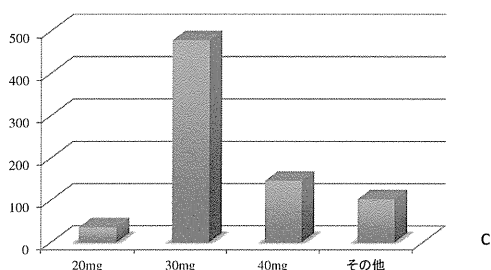
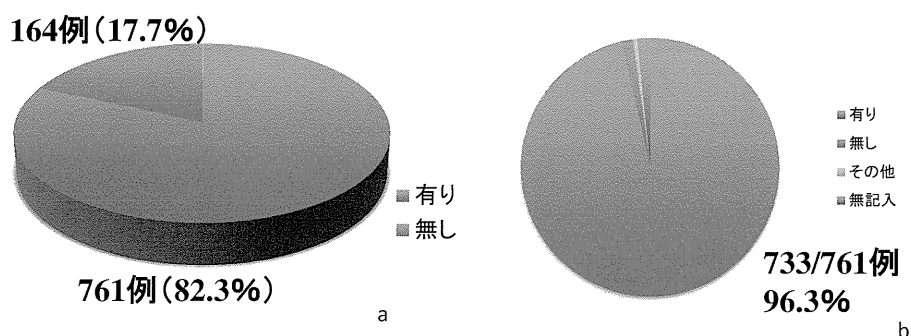


図 3

例，膵内硬化性胆管炎261例，涙腺・唾液腺炎153例，後腹膜線維症76例，腎病変36例，炎症性腸疾患22例（潰瘍性大腸炎20例，クローン病2例），肺病変38例，偽腫瘍7例（肺2例，肝臓7例），その他66例（重複あり）であった。

6) 悪性腫瘍

悪性腫瘍を認めた症例は11.8% (109/923例)であった（無記入10例）。臓器別の症例数は，胃癌21例，大腸癌16例，肺癌2例，胆管癌5例，甲状腺癌6例，膀胱癌9例，腎細胞癌7例で膵癌は7例のみ（無記入36例）であった。

7) 治療(図3)

ステロイドによる加療を行った症例は82.3% (761/925例)ステロイドの投与を行わなかった症例は17.7% (164/925例)であった(図3a)。ステロイドを投与した761例中，その有効性を確認できた症例は733例(96.3%)であった(図3b)。初期投与量は40 mgが19.2% (146/761例)，30 mgが62.8% (478/761例)，20 mgが4.7% (36/761例)，その他13.4% (102/761例)であった(図3c)。ステロイドによる維持療法を行った症例は，84.6% (644/761例)であった。

ステロイド投与群における糖尿病の治療経過についても調査を行った。ステロイド治療前から糖尿病を有していた症例は332/761例(43.6%)，糖尿病無し354/761例(46.5%)，糖尿病

が発症した症例は50/761例(6.6%)，無記入26/761例(3.4%)であった。ステロイド投与による糖尿病の経過は，元々糖尿病のあった332例中増悪147例(44.3%)，維持90例(27.1%)，軽快35例(10.5%)，無記入60例(18.1%)であった。治療中ステロイド減量による糖尿病の経過は，糖尿病のあった群と発症した症例をあわせた382例中増悪8例(1.8%)，維持162例(42.4%)，軽快90例(23.6%)，無記入122例(31.9%)であった。

免疫調節薬を用いた症例は10例のみであり，使用した薬剤はアザチオプリン(イムラン®)4例，シクロスポリン(ネオーラル®)1例，メソトレキセート1例，シクロフォスファミド(エンドキサン®)1例，インフリキシマブ(レミケード®)1例，タクロリムス(プログラフ®)1例，記載無し1例であった。リツキシマブ(リツキサン®)を用いた症例はなかった。

胆管ステントを挿入した症例は，30.3% (244/808例)であった。

8) 臨床診断基準2011に基づいたAIP診断(表5)

今回の全国調査は，AIP臨床診断基準2011に基づいて行っている。確診と診断された症例は727例 準確診と診断された症例は42例，疑診は100例，診断不可例は64例，無記入・その

表5 臨床診断基準2011に基づく診断

確診	725/936(77.5%)
準確診	42/936(4.5%)
疑診	100/936(10.7%)
診断不可	64/936(6.8%)
無記入	5/936(0.5%)

表6 再燃(重複有り)

再燃	193/869(22.2%)
膵臓	107例
肝門部胆管炎	27例
膵内胆管炎	27例
涙腺・唾液腺炎	16例
後腹膜線維症	11例

他5例(重複有り)であった。

血清 IgG4 が135 mg/ml 未満の IgG4 陰性例115例に限って調べると、確診48例、準確診6例、疑診47例、診断不可13例と疑診例の割合が増加した。

また、臨床診断基準2011を用いて炎症性腸疾患合併症例22例を診断すると、確診5例、準確診1例、疑診11例、診断不可5例と疑診例が50%を占めた。

9) 再燃(表6)

経過中、再燃を来した症例は22.2%(193/869例)であった。再燃臓器は膵臓107例、肝門部硬化性胆管炎27例、膵内硬化性胆管炎27例、涙腺・唾液腺炎16例、後腹膜線維症11例であった(重複有り)。膵腫大が再燃した107例中、同部位の再燃を来した症例は72.0%(59/82例)、異なる部位の膵腫大を来した症例は28.0%(23/82例)(記載無し25例)であった。

10) 予後

平均観察期間1773.4±1089.9日の間に死亡した症例は17例であった(生存886例、不明22例、無記入11例)。死因は癌死4例(膵癌2例、肺癌1例、胆管癌1例)、肺炎2例、呼吸不全1例、事故1例、不明2例、記載無し7例であった。

D. 考察

第3回 AIP 全国調査二次調査では356施設中187施設(52.5%)から回答を得た。男性703例、女性217例、不明16例の計936例が集計さ

れ、回答率、集積症例数のいずれも前回調査^{4~6)}(279施設中125施設(回答率44.8%)、男性418例、女性114例、不明14例、計546例)を上回り、質の高いデータが集積できた。前回の平均年齢63.0歳±11.4歳と比較して高くなり、年齢分布も70歳代に移行しつつあり、長期経過観察症例の増加が推測された。

画像所見上、前回調査と異なる点は、膵腫大と膵管狭細像を diffuse, segmental, focal の3つにわけて集積した点である。今回は膵全体の1/3以上と1/3未満の腫大に分けて集積を行い、約30%の症例で1/3未満の腫大を呈していたが、今回の調査では、diffuse type が52.6%と約半数であり、segmental type が27.6%、focal type が17.7%とより詳細に検討できた。膵管狭細に関してもほぼ同様の結果であった。膵臓は全体に腫大を来す典型例が全体の約1/2であることが明らかとなり、segmental type や focal type の症例の診断の際には、膵腫瘍との鑑別も念頭に診療にあたる必要があると考えられた。

組織学的所見の調査では、膵臓の組織採取率が前回調査の46.5%と比較しほぼ同等であった。しかし、前回の膵切除率が23.1%、EUS-FNA が41.6%であったのに対し、今回は膵切除率が15.9% EUS-FNA が63.8%であり、切除症例が減少し、EUS-FNA で膵組織を採取した症例が増加したことが示された。EUS-FNA の普及が示されたと同時に、今後 EUS-FNA を用いた AIP の組織学的診断を普及し、確立する必要がある^{7,8)}。

治療において、80%以上の症例に対しステロイドの投与が行われており、その有効性も96.3%と極めて良好であった。近年、免疫調節薬による AIP 治療の報告が散見されるが^{9~11)}、全体で10例のみの報告に留まった。日本における AIP の免疫調節薬使用に関して、今後の検討が必要と考えられた。また、今回の調査票では、ステロイド使用と糖尿病の関連についての項目も設けた。ステロイド治療前に糖尿病を有する AIP 症例は43.6%と高く、ステロイド治療により糖尿病が増悪した症例は44.3%であった。しかし、ステロイド減量によ

り糖尿病が維持、もしくは軽快した患者は、合計66%であり、増悪した症例は8%に過ぎなかったことから、ステロイド導入から維持療法まで糖尿病に関して治療介入を行う必要性が示された。

今回の調査は AIP 臨床診断基準2011を用いて行われた。77.5%の症例で確定の所見が得られ、多くの症例が AIP として診断しうることが示された。一方、10.7%の症例が疑診に分類された。血清 IgG4 135 mg/dl 未満の症例に限って調査を行うと、確定は42%に減少したのに対し、疑診例は40.9%とその割合が増加した。また、炎症性腸疾患22例を診断すると、確定4例 準確定1例 疑診11例、診断できない症例が4例と疑診例が50%を占めた。そのうち記載のあった18例中血清 IgG4 値が135 mg/dl を超えた症例は3例のみで、その平均は68.4 mg/dl であった。このことは ICDC における type2 AIP が疑診例に集約されている可能性を示しており、今後の臨床研究を行う上で、重要な指針になると考えられた。

今回、予後に関して調査したところ、死亡例が17例のみであり、AIP に関連した疾患で死亡した症例は認めず、予後の良い疾患であることが示された。さらに、悪性腫瘍は、109/923例(11.2%)でのみ認められ、膵癌は7例であった。比較対象がないため判断することは困難だが、AIP における悪性腫瘍の発現率や膵癌の発現率は、特に高いとは言えず、更なる調査が必要と考えられた。

E. 結論

第3回 AIP 全国調査二次調査により、臨床診断基準2011に基づいて集積された AIP 症例の臨床像が明らかにされた。これらの結果が、AIP の診断や病態解明、治療指針へ応用されることが期待される。

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. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358.
3. 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. 報告 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011. *膵臓* 2012; 17-25.
4. 西森功. 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査), 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. 2010; 222-225.
5. 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)二次調査, 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; 227-231.
6. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas*. 2012; 41: 835-9.
7. Kanno A, Ishida K, Hamada S, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA by using a 22-gauge needle based on the International Consensus Diagnostic Criteria. *Gastrointest Endosc*. 2012; 76: 594-602.
8. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the differentiation of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 3883-8.
9. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-715.
10. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2013; 62: 1607-15.
11. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, et al. Rituximab therapy for refractory biliary stric-

tures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6: 364-6.

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
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準の妥当性の検討

研究報告者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長・教授

共同研究者

菅野 敦，正宗 淳，廣田衛久（東北大学病院消化器内科）

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）

能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科），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）

窪田賢輔（横浜市立大学附属病院内視鏡センター），平野賢二（東京大学消化器内科）

【研究要旨】

今年度の本研究の目的は、自己免疫性膵炎（Autoimmune pancreatitis：AIP）国際コンセンサス診断基準（ICDC）の妥当性を検討するために集積した501例の中から Definitive type 2 2例 Probable type 2 3例，AIP-not otherwise specified（NOS）29例，および診断できなかった症例（not diagnosed）20例の全54症例を抽出し，その臨床背景を調査することである．経過中膵病変の再燃を来した5例は全例 AIP-NOS であり，type 2 AIP の症例は認めなかった．最終的に診断を変更した症例は3例で，AIP-NOS 1例と not diagnosed 2例がいずれも Definitive type 1 へ変更された．Type 2 AIP や他の免疫疾患へ診断が変更された症例は認めなかったが，経過中，新たな症状が出現し診断が変更される可能性もあり，AIP 症例における経過観察を継続することの重要性が示唆された．

A. 研究目的

自己免疫性膵炎（Autoimmune pancreatitis：AIP）は，1995年に日本から世界に初めて発信された疾患概念である¹⁾．2010年に International Association of Pancreatology と日本膵臓学会の Joint meeting が開催され，AIP の国際コンセンサス診断基準（International Consensus Diagnostic Criteria，ICDC）が討議され，2011年に公表された²⁾．ICDC の目的は，世界共通の診断基準を作成することで，AIP に対する理解を深め，病態の解明や治療法の開発，普及に寄与する事にある．

ICDC の特徴の一つに，type 1 AIP と type 2 AIP を分けて診断することがあげられる．また，画像上 AIP に矛盾しないが，血清 IgG4 上昇や膵外病変などを認めず，ステロイド反応性のみを認める症例は AIP-not otherwise specified（NOS）に分類される．Type 1 AIP は，組織学的に Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis（LPSP）を呈し³⁾，IgG4 産生の関与が推測される疾患群である．しかし，type 2

AIP^{4,5)} や AIP-NOS に分類される疾患群は，別の病態が推測され，その症例数や臨床像は不明である．

今年度の本研究の目的は，昨年度まで ICDC の診断における妥当性を検討するため集積した症例から，type 2 AIP や AIP-NOS といった疾患群を抽出し，その臨床像を解析することである．

B. 研究方法

参加9施設（東北大学，関西医科大学，東京都立駒込病院，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）から AIP 501例を集積した．その中から type 2 AIP，AIP-NOS，および診断出来ない症例（not diagnosed）を抽出し，それらの症例を報告した参加施設に追加調査票（図1）を送付し，その臨床像を調査した．

「自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準の妥当性に関する評価」

追加調査票

貴施設の下記症例は ICDC で (AIP-NOS, Definitive type2, Probable Type2, not diagnosed) に分類されました。診断後の経過をお伺いします。

施設名 () 記載者 ()

施設症例番号 ()

性別 男 女 初診時年齢 () 初診日 年 月 日
体重 () Kg 経過観察最終日 年 月 日

A. 画像 経過観察中における膵腫大 膵管狭細の再燃の有無 有 無

膵腫大有無 有 無 膵管狭細有無 有 無

膵腫大 びまん性 局所 非典型例 膵管狭細 びまん性 局所 多発
(びまん性は>1/3 局所は<1/3 と定義する。)

B. 血清 経過観察中における血清 IgG4 上昇の有無 有 無

上昇時 IgG4 mg/dl (年 月 日)

C. 組織 経過観察中 組織採取を行いましたか？

組織 有 無 (年 月 日)

組織採取方法 切除 EUS-FNA 経皮生検 その他

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

f. その他 ()

e. その他 ()

図 1

(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承認番号2011-292), 「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. 集積患者内訳

最終的に501例(男性380例, 女性121例)の症例が集積された。ICDC を用いて診断した内訳は, Definitive type 1 438例, Probable type 1 9例, Definitive type 2 2例, Probable type 2 3例, AIP-NOS 29例, not diagnosed は20例で

あった。本年度は、Definitive type 2 2例、Probable type 2 3例、AIP-NOS 29例、AIPと診断できない症例(ND: not diagnosed)は20例の計54例を対象とした。性別は、男性37例(68.5%)、女性17例(31.5%)、平均年齢59.1±17.0歳、平均観察期間は1533.4±1231.9日であった。

(a) 画像における膵病変の再燃(図2)

経過中、膵病変の再燃を画像上確認できた症例は5例(9.3%)であった。診断の内訳は、全例AIP-NOSであり、type 2 AIPは認めなかった。膵腫大の再燃を来した5例中4例が限局的腫大を呈した。

(b) 血清IgG4値

血清IgG4値が初診時と比較して再上昇を来した症例は、4例認められた。初診時と再上昇時の血清IgG4値を比較したところ、 $p=0.31$ で有意差を認めなかった。上昇した4例中2例の診断がnot diagnosedからDefinitive type 1に変更された。

(c) 組織学的検査

経過中、組織を採取した症例は3例のみであった。その内訳は肝臓(肝生検)1例、大腸(大腸切除)1例、胆管(生検)1例であった。膵腫大の再燃に対して組織学的診断を行った症例はなかった。大腸切除を行った1例は、潰瘍性大腸炎の増悪のため大腸全摘を行った症例であり、ICDCにおける診断は、Probable type 2の症例であった。

(d) 膵外病変(図3)

新たに膵外病変が出現した症例は3例認められた。内訳は肝門部硬化性胆管炎が2例、

唾液腺炎1例だった。

(e) ステロイド治療(図4)

ステロイドを再投与した症例は、7例であった。これらの初回診断名は、AIP-NOSが6例、not diagnosedが1例であった。ステロイド投与の理由は、膵腫大の再燃が5例、血清IgG4の再上昇が1例、膵外病変(肝門部硬化性胆管炎)の出現が1例であった。

2. 経過中における診断の変更(図5)

経過中に診断が変更された症例は3例で、AIP-NOS 1例、not diagnosed 2例がいずれも

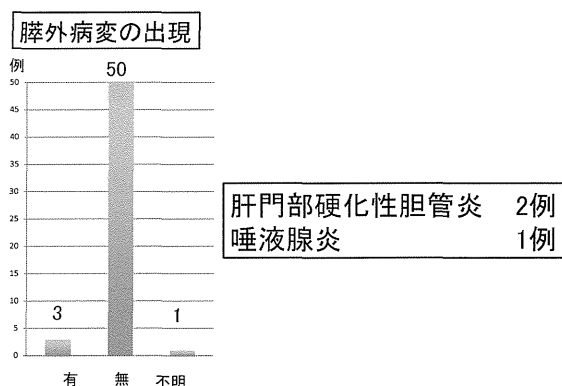


図3

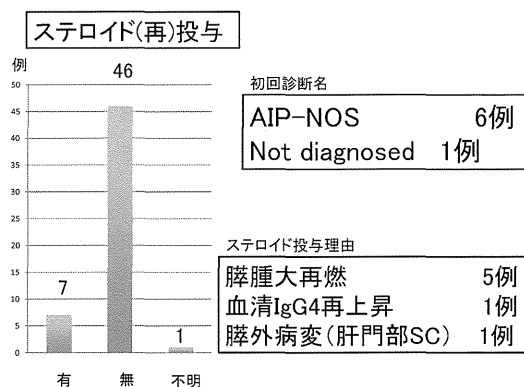


図4

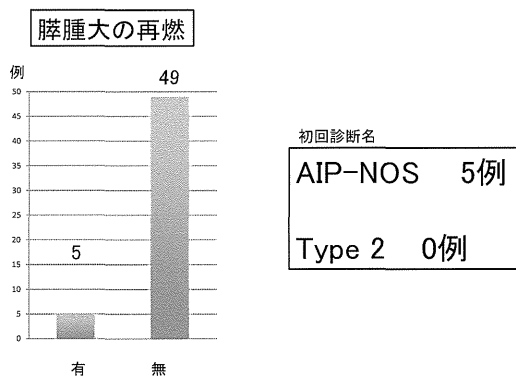


図2

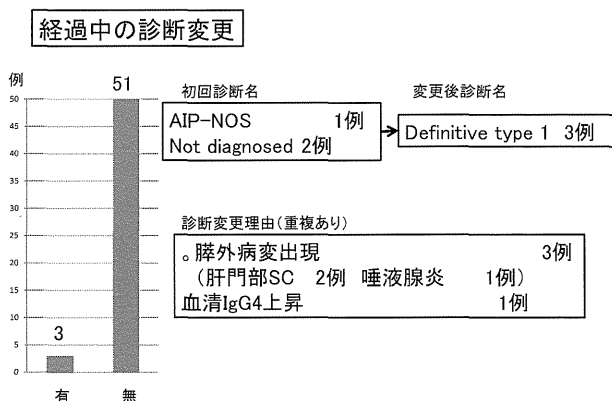


図5

definitive type 1 に変更された。膵外病変の出現(3例)と血清 IgG4 の再上昇(1例)が type 1 AIP への診断変更の理由であった。Type 2 AIP や他の免疫疾患の診断へ変更された症例は認めなかった。

D. 考察

AIP の診断基準は、ICDC² を中心に構築し直され、新たに type 2 AIP と AIP-NOS が加えられた。欧米の報告によると、type 2 AIP は、type 1 AIP と比し、若年に多く、腹痛や急性膵炎を来す症例が多いとされている^{6,7)}。しかし、本邦では type 2 AIP の報告例がほとんどなく⁸⁾、その臨床像は明らかにされていない。さらに、AIP-NOS の実態は、欧米を含め不明である。今年度における本研究の目的は、ICDC の妥当性を検討するために集積した 501 例から、type 2 AIP や AIP-NOS の症例を抽出し、臨床像を明らかにすることである。

実際集積された症例の平均年齢は、全体の平均年齢(64.7±11.3歳)よりやや若年であった。

再燃を来した症例の中に、type 2 AIP は認めなかった。Type 2 AIP に関してまとめた報告によると、Sah らは、type 2 AIP 19例中13例が切除され、6例に対しステロイドを投与されており、いずれも再燃例を認めなかったと報告している⁶⁾。Marie らは、type 2 AIP 16例中、再燃例は4例のみであったと報告している⁷⁾。今回の結果は、これらの報告を支持するものと考えられた。

経過中、膵腫大の再燃に対して組織学的診断を行った症例はなかったが、ステロイド投与により加療されていた。近年、超音波内視鏡下生検組織診・細胞診(EUS-FNA)の普及がめざましく、AIP の組織学的診断も普及しつつある^{9,10)}。Type 2 AIP や AIP-NOS といった症例の再燃時には、正しい診断を得るために、安易なステロイド治療を行わず、EUS-FNA などを用いて組織学的診断に立ち返ることが必要と考えられた。

また、最終的に診断が変更された症例を認めたことから、AIP-NOS などの症例は経過中、新たな症状が出現し診断が変更される可能性も

ある。治療の有無にかかわらず AIP 症例の経過観察を継続することの重要性が示唆された。

E. 結論

本研究は、ICDC に基づいて診断した type 2 AIP と AIP-NOS を集積し、臨床経過をまとめた報告である。Type 2 AIP と AIP-NOS の臨床像の一部が明らかにされたが、54例という少数例の検討であり、更なる症例数の蓄積が必要と考えられた。

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: 1561-1568.
2. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358.
3. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: A variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-395.
4. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119-1127.
5. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch*. Dec 2004; 445: 552-563.
6. Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 140-148.
7. Marie F, Baleur YL, Rebours V, et al. Outcome of patients with type 1 or type 2 autoim-

mune pancreatitis. Am J Gastroenterol 2011; 106: 151-156.

8. 植木敏晴, 川本研一郎, 大塚雄一郎, ほか. 2型自己免疫性膵炎 (Type 2 AIP) の臨床病理学的特徴 肝胆膵 2012; 654: 19-26.
9. Kanno A, Ishida K, Hamada S, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA by using a 22-gauge needle based on the International Consensus Diagnostic Criteria. Gastrointest Endosc. 2012; 76: 594-602.
10. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the differentiation of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol. 2012; 18: 3883-3888.

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
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(消化器肝臓内科)）、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（東京都立駒込病院消化器内科）、水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）
能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）

正宗 淳，菅野 敦，菊田和宏（東北大学病院消化器内科）

西森 功（西 森 医 院），平野賢二（東京大学消化器内科）

【研究要旨】

2011年に公表された自己免疫性膵炎国際診断基準では本邦で多い LPSP を type1 AIP，主に西欧諸国から報告され好中球病変を呈する IDCP/GEL を type2 AIP と規定したが，後者の実態は本邦ではほとんど明らかにされていない．IDCP/GEL は炎症性腸疾患を高率に合併することが指摘されているので，「炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査」を企画し，「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）と共同調査を施行した．最終的に炎症性腸疾患に合併する膵疾患138例を集積し，急性膵炎45例，慢性膵炎27例，自己免疫性膵炎52例の3群に分けて解析した．急性膵炎群には薬剤性膵炎が35例と多く含まれていた．自己免疫性膵炎性群には IDCP/GEL (type2 AIP) が包括されていると考えられ，AIP 臨床診断群52例，各施設で組織診断された IDCP 診断群15例，組織検体解析施設で確認された IDCP 確認群11例に分けて，type1 AIP 79例(信州大学症例)と臨床像を比較検討した．AIP 臨床診断群，IDCP 診断群・確認群は，従来報告されている IDCP/GEL (type2 AIP) の臨床的特徴を呈し，type1 AIP と比較してより若年で，男女比はほぼ同等で，腹部圧痛，膵酵素上昇を呈する症例が多かった．さらに，AIP 臨床診断群，IDCP 診断群・確認群では黄疸例が有意に少なく，膵内胆管狭窄の関与が少ないことが推測された．ただ，AIP 臨床診断群には LPSP (type1 AIP) が多少とも包括されていると考えられた．

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．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/GEL を type2 AIP と規定し，IDCP/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⁶⁾．しかし，現時点では，好中球病変を呈する IDCP/GEL (type2 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。

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 東北大学消化器内科 下瀬川徹）では平成21年7月から平成23年3月31日まで、「いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査」を行った。7例のIDCP/GEL (type2 AIP)が集積され臨床病態がある程度明らかになったが、症例数を増やしてさらに詳細な検討が必要と考えられた。

好中球病変を呈するIDCP/GEL (type2 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^{4,5)}。一方、炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎についても報告されている⁶⁾。これらはIDCP/GEL (type2 AIP)の臨床像を呈し、UCや膵炎の治療にて軽快する例も多いが、病理学的検索が十分にされたものは少ない。しかし、炎症性腸疾患は症例数が多く、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IDCP/GEL (type2 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IDCP/GEL (type2 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こととし、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 東北大学消化器内科 下瀬川徹）との共同調査を計画した。集積した炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の臨床像をtype1 AIP（信州大学症例）の臨床像と比較検討し、両者の違いを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

1) 炎症性腸疾患に伴う自己免疫性膵炎

(1) 対象症例：調査依頼施設において、潰瘍

性大腸炎、クローン病確診例に合併する膵病変のうち、画像検査US, CT, MRIで急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎の所見を呈する症例を集積した。対象の期間は自己免疫性膵炎の疾患概念が明らかとなった1995年から2011年。これらの症例中、臨床的に診断された自己免疫性膵炎例をAIP臨床診断群、それらの症例中各施設でIDCPと組織診断された症例をIDCP診断群とした。さらにIDCP診断群の中から組織検体解析施設で検討可能な症例について、IDCP/GELに関する病理の専門家が検討し、IDCP 確診群を確定した。

(2) 症例集積の具体的実施方法

封書により上記の条件に該当する症例数、手術症例と生検症例の内訳を一次調査で調査した。炎症性腸疾患に合併する膵病変については二次調査で該当症例を有する調査依頼施設に臨床調査票を送付した。臨床調査票は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が調査票に臨床情報を記入し、臨床情報解析施設に返送した。病理組織スライド切片は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が組織検体解析施設へ送付した。

(3) 症例の解析

臨床的検討については臨床情報解析施設において収集された臨床情報を解析した。

(4) 組織学的検討

組織検体解析施設で組織学的検討を行い、好中球病変の有無などの病理所見をIDCP/GELの専門家が解析した。

2) Type1 AIP

信州大学消化器内科、関連施設にて1992年～2013年の期間に診療され、自己免疫性膵炎国際診断基準(ICDC)、自己免疫性膵炎臨床診断基準2011にてType1 AIPと診断され、比較検討が可能な十分なデータが揃っている自己免疫性膵炎79例を炎症性腸疾患に伴う自己免疫性膵炎の比較対象とした。

2. 方法

炎症性腸疾患に伴う自己免疫性膵炎を臨床的診断群とIDCP診断群、IDCP 確診群に分け、

それぞれの臨床像を type 1 AIP と比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会の承認を受けた(承認番号1917)。

C. 研究結果

1) 調査施設と回答施設

一次調査は132施設を対象に施行し、85施設(64%)から回答を得た。その結果二次調査は43施設を対象に施行し、最終的に35施設(81%)から138例分の臨床調査票を回収した。

2) 全症例の基本データ(表1)

全138症例の性別は男性83例、女性55例と若

表1 炎症性腸疾患に合併する膵疾患

		全膵疾患例138例
性	男	83
	女	55
年齢	発症時 (mean±SD)	36.7±17.2
	(median, 27-75%)	34.5(23.0-49.0)
	診断時 (mean±SD)	37.0±17.3
	(median, 27-75%)	34.5(23.0-49.0)
炎症性腸疾患	UC	90
	Crohn's disease	48
臨床診断	急性膵炎	45
	慢性膵炎	27
	自己免疫性膵炎	52
	AIP 2006	(14)
	AIP ICDC, 2011	(11)
	AIP 疑い	(27)
組織学的診断	IDCP 診断群(各施設)	15
	IDCP 確診群 (組織検体解析施設)	11

干男性有意で、発症時平均年齢は36.7±17.2歳、診断時平均年齢は37.0±17.3歳であった。背景となる炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎90例、クローン病48例で、潰瘍性大腸炎が2倍程度多かった。臨床診断は急性膵炎45例、慢性膵炎27例、自己免疫性膵炎は疑い例も含め52例であった。急性膵炎45例中35例で原因薬剤等の関与が指摘され、ペンタサ18例と最も多く、アザチオプリン11例であった。自己免疫性膵炎臨床診断群52例は自己免疫性膵炎臨床診断基準2006により14例、ICDC もしくは自己免疫性膵炎臨床診断基準2011により11例が診断され、27例が疑い例であった。組織学的検討が可能であったのは27例(切除2, 生検25)で、各施設でIDCP/GEL と組織診断されたIDCP 診断群は15例であった。組織検体解析施設でIDCP/GEL とされたIDCP 確診群は11例で、うちICDC level 1相当は2例(切除1, 生検1; 図1a), level 2相当は9例(すべて生検; 図1b)であった。その他の生検組織の診断は、急性膵炎(9例)、膵炎 NOS(3例)、サイトメガロウイルス膵炎(1例)、正常(1例)、検体不十分(1例)で、切除組織の残り1例は炎症後変化と診断された。

3) AIP 群に関する解析, type 1 との比較

(1) 年齢・性(表2)

AIP 臨床診断群52例の性別は男性34例、女性18例と男性優位で Type 1 AIP と有意差なく、発症時・診断時年齢は35歳と Type 1 AIP より有意に若年であった。背景となる炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎39例とクローン病13例に対して3倍程度多かった。IDCP 診断群15例、確診群11例において性別はいずれも男女比は

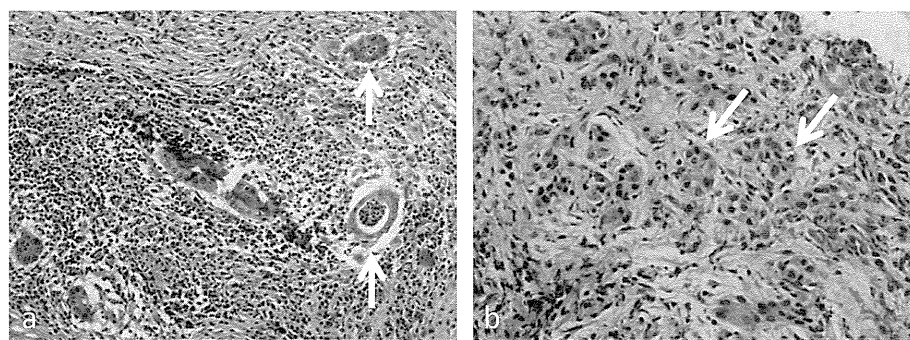


図1 組織学的所見。a: 切除材料の小葉間膵管内腔に好中球浸潤がみられ、GEL と考えられる(矢印)。b: 生検材料にみられた小葉内への好中球浸潤(矢印)。

表2 年齢・性・合併炎症性腸疾患

	AIP 臨床診断群		IDCP 診断群		IDCP 確診群		Type 1 AIP (信州大)
		p		p		p	
性(男/女)	34/18	0.25	7/8	0.06	5/6	0.07	59/20
発症時年齢	35(13-84)	0	31(17-84)	0.00018	29(17-84)	0.00013	65(48-79)
診断時年齢	35(14-84)	0	31(17-84)	0.00018	29(17-84)	0.00013	65(48-79)
UC/クローン	39/13		11/4		8/3		

表3 症状

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

表4 血液生化学検査

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

ば同じであったが Type 1 AIP と有意差はなかった。発症時・診断時年齢はいずれも30歳前後で Type 1 AIP より有意に若年であった。背景となる炎症性腸疾患については AIP 臨床診断群と同様に潰瘍性大腸炎が3倍程度多かった。

(2) 症状(表3)

黄疸は AIP 臨床診断群, IDCP 診断群・確診群いずれも type 1 AIP に比較して有意に少なかった。腹痛については有意差なかったが、腹部圧痛については AIP 臨床診断群, IDCP

診断群・確診群で type 1 AIP に比較して有意に多かった。炎症性腸疾患に合併しているため AIP 臨床診断群, IDCP・IDCP 確診群で当然ながら下痢が有意に多かった。

(3) 血液生化学検査(表4)

AIP 臨床診断群, IDCP 診断群・確診群では type 1 AIP に比較して黄疸が低率であることに呼応して, トランスアミナーゼ, 胆道系酵素, ビリルビン値も有意に低値であった。膵酵素アミラーゼについては AIP 臨床診断群, IDCP 診断群・確診群では有意に高値であった。

表 5 免疫血清検査

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

表 6 画像検査

	AIP 臨床診断群		IDCP 診断群		IDCP 確診群		Type 1 AIP (信州大)
	有/無	p	有/無	p	有/無	p	有/無
膵腫大	40/10	0	10/5	0.0001	8/3	0.0014	79/0
	(H/B/T) 26/22/21		(H/B/T) 8/7/5		(H/B/T) 6/7/5		(H/B/T) 63/46/56
膵管狭細像	42/8	0.008	12/3	0.028	8/3	0.013	76/2
	(H/B/T) 26/22/21		(H/B/T) 9/8/5		(H/B/T) 5/6/3		(H/B/T) 55/34/48
膵嚢胞	3/46	0.530	2/13	1	1/10	1	8/71
膵石	0/51	0.022	0/15	0.347	0/11	0.589	8/71
膵内胆管狭窄	11/39	<0.01	2/13	<0.01	1/10	<0.01	60/19

表 7 治療・再燃

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

(4) 免疫血清検査(表 5)

AIP 臨床診断群, IDCP 診断群・確診群では type 1 AIP に比較して IgG, IgG4 値が有意に低値であった。しかし, AIP 臨床診断群には IgG4 高値例が 7 例含まれていた。IgM は AIP 臨床診断群, IDCP 診断群・確診群では type 1 AIP に比較して有意に高値であった。

(5) 画像検査(表 6)

AIP 臨床診断群, IDCP 診断群・確診群は type 1 AIP に比較して, 膵腫大, 膵管狭細を呈する症例は有意に少なかった。膵内胆管狭窄

を呈する症例も AIP 臨床診断群, IDCP 診断群・確診群では type 1 AIP に比較して有意に少なく, 黄疸例が少ない要因と考えられた。

(6) 治療・再燃(表 7)

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

表 8 膵外病変

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

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

(7) 膵外病変(表 8)

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

D. 考察

本研究では本邦の IDCP/GEL (type2 AIP) の臨床像を明らかにする目的で、これらが高率に包括されていると考えられる炎症性腸疾患に合併する膵疾患を集積し、検討を行った。臨床診断は急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎の 3 群に分類され、急性膵炎群には薬剤性が多く含まれていた。IDCP/GEL (type2 AIP) が急性膵炎、慢性膵炎と臨床診断されている可能性もあるが、診断可能なデータに乏しく、自己免疫性膵炎群(AIP)を対象に検討を進めた。

炎症性腸疾患に伴う AIP 群(AIP 臨床診断群)52例は半数が各種 AIP 診断基準にて診断されていたが疑い例も半数含まれていて、多様な病態を包括していると考えられた。実際、IgG4 高値例も 7 例含まれていて type1 AIP も包括されていた可能性がある。IDCP 診断群15例は各施設で組織学的に IDCP と診断された症例であるが、これらの病理標本を組織検体解析施設で専門家による検討を行った結果、IDCP

表 9 Type 1 AIP (LPSP) と Type 2 AIP (IDCP/GEL) の比較

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

確診群は11例となった。一般施設での IDCP 病理診断の困難さがうかがえる。

従来 IDCP/GEL (type2 AIP) は欧米から多く報告されており^{2,3)}、LPSP である type 1 AIP との臨床像の違いは30～40代の若年発症で、男女差はなく、腹痛を呈することが多く、IgG4 との関連はないとされていた(表 9)^{4,5)}。今回の検討でも AIP 臨床診断群、IDCP 診断群、IDCP 確診群は、発症時・診断時年齢は30

～35歳と type1 AIP に比較して若年で，男女比はほぼ同じであり，膵酵素アミラーゼが高値で腹部圧痛の頻度が高く，IgG4 高値例は低率で，IDCP/GEL (type2 AIP) の臨床的特徴とほぼ合致した．AIP 臨床診断群に比較して IDCP 診断群，IDCP 確診群でよりその傾向が強いのは，前述した如く AIP 臨床診断群には LPSP 例が多少とも含まれていたからと思われる．治療に関しては AIP 臨床診断群，IDCP 診断群，IDCP 確診群は約半数でプレドニン治療を施行されていて type1 AIP より有意に少なかったが，膵病変に対する治療効果は良好であった．AIP 臨床診断群，IDCP 診断群，IDCP 確診群では免疫抑制剤も一部で使用されていたが，膵病変に対する効果は不明であった．再燃の発生頻度については AIP 臨床診断群，IDCP 診断群，IDCP 確診群と type1 AIP で違いは認められなかった．

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

E. 結論

炎症性腸疾患に合併する膵疾患138例を急性膵炎，慢性膵炎，自己免疫性膵炎の3群に分けて解析した結果，急性膵炎群には薬剤性膵炎が多く含まれていた．自己免疫性膵炎性群には IDCP/GEL (type2 AIP) が包括されていると考えられ，AIP 臨床診断群，IDCP 診断群，IDCP 確診群に分けて type1 AIP と臨床像を比較検討した．前者はより若年で，男女比はほぼ同等で，腹部圧痛を呈する症例が多く，従来報告されていた IDCP/GEL (type2 AIP) の臨床像を呈していた．さらに，AIP 臨床診断群，IDCP 診断群・確診群では黄疸例が有意に少なく，膵頭部腫大による膵内胆管狭窄の関与が少ないことが考えられた．

F. 参考文献

1. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22(4): 387-95.
2. Notohara K, Burgart L J, Yadav D, Chari S, Smyrk T C. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(8): 1119-27.
3. Zamboni G, Luttgies J, Capelli P, *et al.* Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445(6): 552-63.
4. Sugumar A, Kloppel G, Chari S T. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(9): 2308-10.
5. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Smyrk TC, Petersen BT, Topazian MD, Takahashi N, Farnell MB, Vege SS. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune

- pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010; 139: 140–8.
6. 植木敏晴, 尾石弥生, 大谷圭介, 他 : 自己免疫性膵炎と炎症性腸疾患との関連. *肝胆膵* 2008; 56: 233–40.
 7. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Lühr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr; 40(3): 352–358.
 8. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yamamoto, K, Mizuno S, Yagioka H, Yashima Y, Sasaki T, Kogure H, Togawa O, Arizumi T, Matsubara S, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Kawabe T, Omata M. Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2010; 71: 85–90.
 9. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Okumura F, Takahashi S, Joh T. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1147–1155.
- G. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. In: Rose N, MacKay I eds, *The autoimmune diseases*. 5th ed. 935–949, Academic Press, St Louis, 2013.
 - 2) Kawa S, Kawano M, Maruyama M, An overview. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, *IgG4-related Disease*, pp-, Springer Japan, Tokyo, 2013.
 - 3) Kawa S, Watanabe T, Ito T, Maruyama M, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N. History: pancreas. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, *IgG4-related Disease*, pp-, Springer Japan, Tokyo, 2013.
 - 4) Kawano M, Yamada K, Kawa S, Pharmacotherapy of IgG4-related disease. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, *IgG4-related Disease*, pp-, Springer Japan, Tokyo, 2013.
 - 5) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, Kodama R, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kadoya M, Suzuki S, Komatsu M, Shimojo H, Notohara K, Uchida M, Kawa S. Clinical Features of a New Disease Concept, IgG4-related Thyroiditis. *Scand J Rheumatol*. 2013; 42(4): 325–330.
 - 6) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Ota M, Kawa s. Two siblings with type 1 autoimmune pancreatitis. *Int Med* 2013; 52: 895–899.
 - 7) Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, Hirano K, Nishino T, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Muraki T, Ishida E, Naitoh I, Okazaki K. Establishment of a Serum IgG4 Cut-off Value for the Differential Diagnosis of IgG4-related Sclerosing Cholangitis- A Japanese Cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(7): 1247–1251.
 - 8) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Type 1 Autoimmune Pancreatitis Can Transform into Chronic Pancreatitis: A Long-Term Follow-Up Study of 73 Japanese Patients. *Int J Rheumatol*. Volume 2013 (2013), Article ID 272595, 8 pages.
 - 9) Uehara T, Masumoto J, Yoshizawa A, Kobayashi Y, Hamano H, Kawa S, Oki K, Oikawa N, Honda T, Ota H. IgG4-related disease-like fibrosis as an indicator of Ig-

G4-related lymphadenopathy. Ann Diagn Pathol. 2013; S1092-9134.

- 10) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis and its Japanese Amendment Have Improved Diagnostic Ability over Existing Criteria, Gastroenterology Research and Practice (in press)
- 11) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Hasebe O, Kawa S, Mechanisms of Lower Bile Duct Stricture in Autoimmune Pancreatitis. Pancreas (in press)
- 12) 長谷部 修, 越知泰英, 伊藤哲也, 成本壮一, 川 茂幸, 自己免疫性膵炎における膵内胆管狭窄の検討, 膵臓 2012; 27: 733-741.
- 13) 丸山真弘, 新倉則和, 尾崎弥生, 渡邊貴之, 伊藤哲也, 金井圭太, 小口貴也, 村木 崇, 浜野英明, 松本晶博, 川 茂幸. 慢性膵炎とIgG4 関連病態 自己免疫性膵炎は慢性膵炎に移行しうる. 肝胆膵 2013; 67(3): 399-407.
- 14) 神澤輝実, 岡崎和一, 川 茂幸, 清水京子, 下瀬川 徹. 自己免疫性膵炎の国際調査. 胆と膵 2013; 34(9): 687-691.
- 15) 丸山真弘, 新倉則和, 尾崎弥生, 渡邊貴之, 伊藤哲也, 金井圭太, 小口貴也, 村木 崇, 浜野英明, 松本晶博, 川 茂幸. 自己免疫性膵炎と膵石症. 胆と膵 2013; 34(9): 737-744.

2. 学会発表

- 1) 丸山真弘, 渡邊貴之, 川 茂幸, 「自己免疫性膵炎の国際コンセンサス基準と改定診断基準2011の検証」シンポジウム3 自己免疫性膵炎の新たな展開: 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス基準と改定基準2011の検証, 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月26日
- 2) 渡邊貴之, 丸山真弘, 川 茂幸. 自己免疫性膵炎診断基準2011とIgG4 関連硬化性

表10 症例報告施設, 報告者

施設名	報告者
福岡大学筑紫病院	植木 敏晴 松井 敏幸
大阪大学	飯島 英樹
旭川医科大学	伊藤 貴博 高後 裕
横浜市立大学附属市民総合医療センター	国崎 玲子
東京医科歯科大学	長堀 正和 渡辺 守
東京医大病院	本定 三季 糸井 隆夫
京都府立医科大学	保田 宏明 阪上 順一
新潟大学	飯合 恒夫 畠山 勝義
名古屋大学医学部附属病院	鷺見 肇 廣岡 芳樹
大阪市立大	渡辺 憲治
産業医科大学第三内科	田口 雅史
愛知医科大学	佐々木誠人
滋賀医科大学	稲富 理 藤山 佳秀
琉球大学附属病院	伊良 波淳 金城 福則
東北大学	菅野 淳 下瀬川 徹
九州大学病院	五十嵐久人 伊藤 鉄英
仙台オープン病院	枺 かおり 藤田 直孝
金沢大学	加賀谷尚史
札幌厚生病院	岡村 圭也 宮川 宏之
都立駒込病院	神澤 輝実
慶應大学	中村 雄二 日比 紀文
関西医科大学	池浦 司 岡崎 和一
河北総合病院	川述 剛士 五十嵐裕章
名古屋第一赤十字病院	石川 卓哉
東京大学病院	平野 賢二
大船中央病院	上野 文昭
栗原市立栗原中央病院	佐藤 晃彦
奈良医科大学	美登路 昭 植村 正人
聖路加国際病院	福田 勝之
鹿児島大学	船川 慶大 坪内 博仁
秋田赤十字病院	飯塚 政弘
大阪医科大学	余田 篤
横浜市立大学	窪田 賢輔
東北労災病院	舟山 裕士
大阪府済生会中津病院	江口 考明
国立弘前病院	石黒 陽
宮崎大学附属病院	上原なつみ 山本章二郎
愛知県がんセンター中央病院	水野 伸匡

胆管炎診断基準2011における overlap 例ならびに両診断基準の診断特異性の検討. 第99回日本消化器病学会総会, (パネルディスカッション). 鹿児島. 2013年3月21日

- 3) 小口貴也, 金井圭太, 渡邊貴之, 丸山真弘, 村木 崇, 浜野英明, 新倉則和, 川 茂幸. 自己免疫性膵炎における涙腺・唾液腺病変合併症例の臨床的特徴. 第55回日本消化器病学会大会. 東京. 2013年10月9-12日

- 4) 金井圭太, 小口貴也, 丸山真弘, 渡邊貴之, 村木 崇, 浜野英明, 新倉則和, 川茂幸. 脾腫瘍マーカーは IgG4 の自己免疫性脾炎と脾癌の鑑別能を補完できるか? 第55回日本消化器病学会大会. 東京. 2013年10月 9-12日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

謝辞

症例集積に協力して下さった両班の研究施設の多くの先生(表10), データ解析に協力して下さった信州大学消化器内科, 新倉則和, 村木崇, 渡邊貴之, 丸山真弘, 金井圭太, 小口貴也, 浅野順平の各先生に深謝致します.