

コンセンサス診断基準 (international consensus diagnostic criteria; ICDC)<sup>2)</sup>ではレベル2の組織所見とされ、この所見が認められてもIBDの合併がない限り2型AIPの確診とはならない。

しかしながら、2型AIPの小葉内病変についてその特徴や診断的意義を詳細に検討した報告は未だ少ない。そこで2型AIPにおける小葉内病変の病理学的特徴とその診断的意義、他の膵病変との鑑別を明らかにする目的で、以下の病理学的検討を行った。

## B. 研究方法

### 1) 2型AIPの小葉内病変の検討

IBDに合併する自己免疫性膵炎の実態調査で組織標本を集積しえた27症例(切除材料2例、生検材料25例)を、ICDCの2型AIP組織基準に準じてレベル1、レベル2、その他に分類し、その他はさらに詳しく解析した。生検材料にてみられた所見は、本調査およびIBD非合併2型AIP自験例の切除材料においても認められるかを検証した。

### 2) 他の膵病変における小葉内病変との比較

1型AIP 31例、AIP以外の腫瘍形成性膵炎10例、膵管癌47例の切除組織、36例の剖検膵組織の小葉病変を同様に検討し、2型AIPにみられた小葉病変の有無を検証した。膵癌、剖検膵組織は連続する症例を検討に用いた。

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

### 1) 2型AIPの小葉内病変の検討

2型AIPの小葉内病変は次の5つのカテゴ

リーに分類された。

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

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

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

### 2) 他の膵病変における小葉内病変との比較

#### 1型AIP

これについては一昨年、本研究班にて詳細な検討を行った。その結果、31例の1型AIP切除例のうち11例(35%)に小葉内好中球浸潤が認められ、その全例で小葉内膵管における

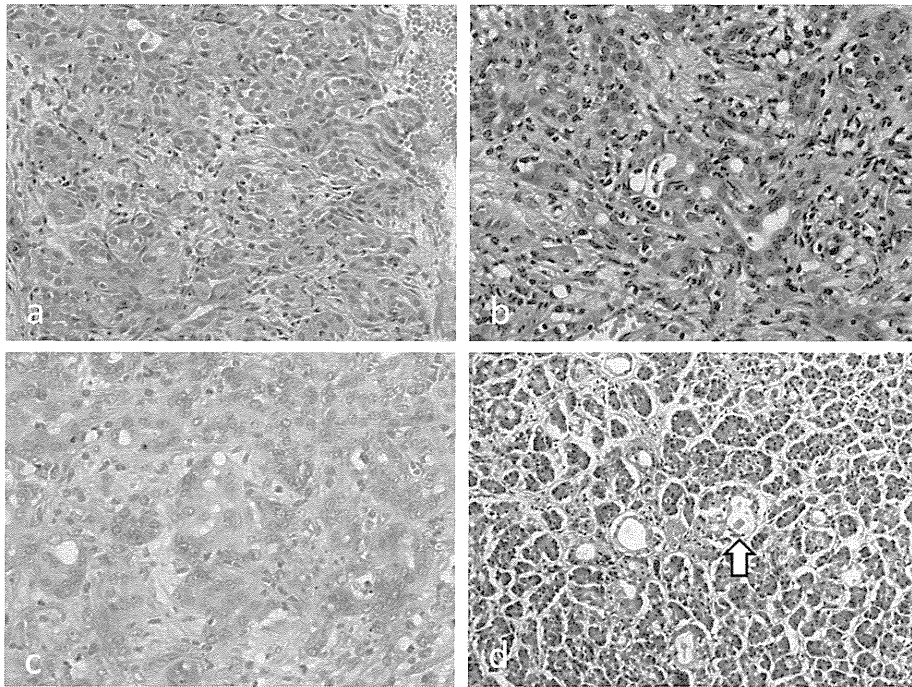


図1 膵疾患における小葉内病変. a-c: 好中球浸潤を伴う膵管上皮化生(a: 2型 AIP, b: 1型 AIP, c: 膵管癌). d: 剖検膵にみられる膵管上皮化生. 拡張性で, 内部に蛋白栓(矢印)の形成を伴う. 本例では好中球浸潤はみられないが, まれに好中球浸潤を伴うこともある.

GEL が同定されたが, 後者の所見を再検討したところ, 正確には膵管上皮化生であることが明らかとなった(図 1b). 好中球浸潤を来した小葉内およびその周囲では, リンパ球, 形質細胞の浸潤の強い本来の 1 型 AIP の組織像を伴っているものもあったが, それを伴わず 2 型 AIP と鑑別困難なものも存在した.

#### AIP 以外の腫瘍形成性膵炎

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

#### 膵管癌

47 例のうち 27 例(57%)で好中球浸潤を伴う膵管上皮化生が認められ, 形態学的に 2 型 AIP との鑑別は困難であった(図 1c). この所見は通常, 膵癌の先進部で, 膵癌の周囲に限局してみられたが, より広く病変が形成されている症例も存在した. 好中球浸潤のみで膵管上皮化生がみられない症例も 13 例(28%)存在した.

#### 剖検膵

36 例の剖検膵のうち 19 例(53%)に膵管上皮化生を認め, うち 2 例では好中球浸潤を伴っていた. 剖検膵では拡張した膵管上皮化生や小葉間膵管に蛋白栓を伴うものが多く, 2 型 AIP の小葉内病変とは形態学的に異なっていた(図 1d).

#### D. 考察

ICDC における 2 型 AIP の組織像は, IgG4 陽性細胞が少なく (<10/hpf) かつ, 膵管の GEL が存在すればレベル 1, 小葉内への好中球浸潤が存在すればレベル 2 とされ, 前者は 2 型 AIP の確診となる. これは従来報告に基づいてできた基準ではあるが, その妥当性の検証は今まで行われていない. 特に膵生検による診断が普及しつつある昨今, 2 型 AIP の生検標本による診断にも注目が集まっており, 特にレベル 2 の所見の扱いについては検証が望まれる.

IBD に合併する自己免疫性膵炎の実態調査で集積しえた 27 症例の組織標本を再検討した結果, 従来報告されているような小葉内への好中球浸潤が約半数に認められた. さらに, 小葉

内には好中球浸潤を伴う小腺管様構造が認められたが、これらは真の小葉内膵管ではなく、膵管上皮化生と呼ばれる化生性変化であることが明らかとなった。この好中球浸潤を伴う膵管上皮化生は、膵生検の施行された25例のうちレベル1とされた1例も含めて10例で認められ、さらに2型AIPの切除検体においても顕著であり、これが2型AIPの小葉内病変を代表する所見であると考えられた。この所見は小葉内膵管のGELと解釈され、その結果レベル1の組織像と判断される可能性があるが、類似の像は他の膵疾患においても出現することから、このような組織診断に問題があることは明白である。

好中球浸潤を伴う膵管上皮化生は2型AIP以外にも、特に1型AIPと膵管癌において高頻度に認められた。1型AIPにおいては31例のうち11例(35%)でこの所見が認められ、同一小葉内あるいはその周囲に1型AIPの組織像が混在することもあった。そのため、たとえば小葉内に好中球浸潤が認められても、形質細胞が小葉内に浸潤している場合には1型AIPの可能性を考慮し、IgG4免疫染色を含めた検索を行うことが必要である。膵癌では47例中27例(57%)と高率に好中球浸潤を伴う膵管上皮化生が存在していた。通常は癌の周囲に局限したもので、生検の際に癌の組織が採取される可能性が高いと推測される。したがって好中球浸潤を伴う膵管上皮化生が認められた場合には、癌の可能性を考慮して慎重に標本を観察することが重要である。癌細胞が同定されず2型AIPのレベル2の組織像と診断された場合には、膵管癌の可能性を否定しきれないことを臨床医に伝えることも重要である。また、膵管上皮化生は膵管癌の腺管と組織学的に鑑別が難しいとされ、これを癌と誤診しないことにも注意を要する。

剖検膵においては36例中19例(53%)に膵管上皮化生が認められたが、拡張を示して内部に蛋白栓を含むものが多く、2型AIPにみられるものとは異なっていた。好中球浸潤を伴うものは2例のみであったが、たとえば好中球が浸潤していても組織像には違いがあった。このよ

うに小葉内の炎症のパターンに違いが存在することは、膵腺房細胞障害における異なる病態の存在を示唆しており興味深い。

## E. 結論

2型AIPを代表する小葉内病変は好中球浸潤を伴う膵管上皮化生であるが、この像は特異性が低く、1型AIP、膵管癌においても高頻度に出現する。現在のところ、それぞれの疾患に特徴的な所見をみいだす努力以外に鑑別方法はなく、診断の難しいケースもあると予想される。また、膵管上皮化生は癌との鑑別が難しいこともあり、癌の過剰診断にも留意する必要がある。

## F. 参考文献

1. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010; 39: 549-554.
2. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358.
3. 岡崎和一, 下瀬川 徹, 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, 入澤篤志, 大原弘隆, 洪 繁, 菅野 敦, 須田耕一, 西野隆義, 平野賢二, 吉田 仁, 浜野英明, 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011. *膵臓* 2012; 27: 17-25.
4. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T,

- Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 849–866.
5. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732–738.
  6. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359: 1403–1404.
  7. 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: 140–148.
  8. Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology* 2010; 139: 22–25.
  9. 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: 387–395.
  10. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119–1127.
  11. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552–563.
  12. Zhang L, Chari S, Smyrk TC, Deshpande V, Klöppel G, Kojima M, Liu X, Longnecker DS, Mino-Kenudson M, Notohara K, Rodriguez-Justo M, Srivastava A, Zamboni G, Zen Y. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. *Pancreas* 2011; 40: 1172–1179.
- G. 研究発表**
1. 論文発表
    - 1) Notohara K. Pancreas. In: Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M (Eds). *IgG4-related disease*. Tokyo. Springer Japan. 2013; 139–145.
    - 2) Notohara K, Zhang L. Histology of autoimmune pancreatitis. *The Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, DOI:10.3998/panc.2013.12.
    - 3) Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2013 May 4. [Epub ahead of print]
    - 4) Naitoh I, Nakazawa T, Notohara K, Miyabe K, Hayashi K, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Ohara H, Joh T. Intraductal papillary mucinous neoplasm associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2013 Apr; 42(3): 552–554.
    - 5) 能登原憲司. 【IgG4 関連疾患】IgG4 関連疾患の病理. *リウマチ科* 2013; 50: 661–668.
    - 6) 能登原憲司. 【胆膵病理Ⅱ：胆膵共通のトピックス】胆膵共通疾患とトピックス. 胆膵の硬化性病変. 自己免疫性膵炎を中心に. *病理と臨床* 2013; 31: 369–375.
    - 7) 能登原憲司, 宮部勝之, 中沢貴宏, 大原弘隆. 【自己免疫性膵炎の最前線】自己免

疫性膵炎の病理像．閉塞性静脈炎の特徴と診断上のピットフォール．胆と膵 2013; 34: 693-697.

- 8) 能登原憲司，福嶋敬宜．非腫瘍性膵疾患．中沼安二，坂元亨宇，福嶋敬宜（編）：キーワードとアルゴリズムで捉える肝胆膵の実践病理診断．東京．文光堂．2013; 65-94.

## 2. 学会発表

- 1) Notohara K. IgG4-related diseases. Pathological features of type 1 autoimmune pancreatitis: diagnostic findings of storiform fibrosis and obliterative phlebitis. 12<sup>th</sup> International Symposium on Sjogren's syndrome. 京都. 2013年10月
- 2) Notohara K. Clinical validation of international consensus diagnostic criteria & algorithm for autoimmune pancreatitis. Overlapping & specific histological features between type 1 & type 2 AIP. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology & the Korean Pancreatobiliary Association 2013. Seoul, Korea. 2013.9.
- 3) 能登原憲司．自己免疫性膵炎の国際コンセンサス基準と改訂診断基準2011の検証．診断基準からみた1型自己免疫性膵炎の病理診断のピットフォール．第44回日本膵臓学会大会．仙台．2013年7月
- 4) 内野かおり，能登原憲司，藤澤真義，和仁洋治，松川昭博．1型自己免疫性膵炎におけるマクロファージの分布の検討．第102回日本病理学会総会．札幌．2013年6月
- 5) 能登原憲司．IgG4 関連疾患．IgG4 関連疾患の病理．第57回日本リウマチ学会総会・学術集会．京都．2013年4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

## LPSP と IDCP の免疫学的相違に関する研究

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 消化器内科)  
能登原憲司 (倉敷中央病院 病理検査科), 西森 功 (西 森 医 院)  
内田一茂 (関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科)), 水野伸匡 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)  
下瀬川徹 (東北大学病院 消化器内科)

### 【研究要旨】

アルコール性膵炎, LPSP と IDCP を免疫化学的に検討し, その差異について検討した. CXCL6 が LPSP と IDCP の病態の違いに関与している可能性が示唆された.

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎は1995年に Yoshida らにより提唱されたが, 病理学的にはリンパ球浸潤を主体とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) と好中球浸潤を主体とする idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) に大きく分けられる. 国際コンセンサス診断基準 (ICDC) により Type1 (LPSP) と Type2 (IDCP) と 2 種類に分類された. そこで今回我々はアルコール性膵炎, LPSP もしくは IDCP 手術標本について検討した.

### B. 研究方法

1) 1997年から2007年までに本学にて手術された腫瘍形成性膵炎21例についてその組織学的検討をするとともに, IDCP 症例については1例は当院の過去の切除例, 他は全国調査にて確認された切除症例を対象とした. 各疾患群の浸潤好中球数を比較検討するとともに, 好中球遊走因子である IL-8, CXCL6 とその受容体 CXCR-1/CXCR-2 について免疫組織化学を用いて解析した. 評価は染色されないものを0点, 弱陽性1点, 中等度2点, 強陽性3点とスコア化した.

2) IDCP の症例を増やすべく他施設共同研究とするため, 関係機関の倫理委員会の承認を得た.

### (倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず, 過去の手術標本を用いた. 解析にあたっては年齢と性別のみの個人情報対象となるため個人が特定されることはないよう配慮した.

### C. 研究結果

組織学的には, IDCP4例, LPSP10例, アルコール性膵炎10例であった.

免疫組織化学的には, IDCP の膵管上皮では IL-8, CXCL6, CXCR-1, CXCR-2 はそれぞれ  $0.50 \pm 0.58$ ,  $1.50 \pm 1.29$ ,  $1.50 \pm 1.29$ ,  $2.00 \pm 1.41$  であった. LPSP は IL-8, CXCR-1, CXCR-2 はそれぞれ  $1.10 \pm 1.20$ ,  $0.40 \pm 0.84$ ,  $2.50 \pm 0.84$ ,  $1.70 \pm 1.33$  で, アルコール性膵炎は IL-8, CXCR-1, CXCR-2 はそれぞれ  $0.30 \pm 0.67$ ,  $0.30 \pm 0.67$ ,  $0.60 \pm 0.51$ ,  $1.10 \pm 1.19$  であった. IDCP は LPSP に比べ CXCL6 の発現多い傾向が認められた.

### D. 考察

自己免疫性膵炎は, 日本では1型自己免疫性膵炎(LPSP)が多く, 欧米では自己免疫性膵炎は1型と2型(IDCP)が混在しているものと考えられている. IDCP の特徴は若年に多く, 潰瘍性大腸炎を合併することが多く, 再燃が少ないことが知られている. 一方 LPSP は高齢

男性に多く、潰瘍性大腸炎以外の膵外病変を多く伴うものとは異なることが臨床上推測される。しかし画像上はIDCPとLPSPは判断が困難である。IDCPは小葉間膵管の好中球浸潤と破壊像が特徴とされているが、LPSPにおいても小葉内膵管周囲に好中球浸潤が認められるとの報告もある。今回我々の検討ではIL-8はIDCP、LPSP共に膵管に発現しており、これがLPSP、IDCP共に好中球が浸潤することに関与している可能性があり、一方CXCL6がIDCPで多く発現している傾向があることから、これがLPSPとIDCPの差異に関与している可能性が示唆された。

## E. 結論

LPSPとIDCPは免疫学的には異なる疾患であると推測された。

## 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.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(英文)

- 1) Koyabu M, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukata N, Kusuda T, Miyoshi H, Yoshida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible Involvement of Foxp3(+) Regulatory T Cells in the Development of Immune-Mediated Pancreatitis in MRL/Mp Mice Treated with Polyinosinic: Polycytidylic Acid. *Int J Rheumatol*. 2013; 2013: 367325. doi:10.1155/2013/367325.
- 2) Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Tomiyama T, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. A proposal of a diagnostic algorithm with

validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort. *Pancreatol*. 2013; 13(3): 230-237.

- 3) 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.
- 4) Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czako L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013; 62(12): 1771-1776.
- 5) Okazaki K, Uchida K, Ikeura T, Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J Gastroenterol*. 2013; 48(3): 303-314.
- 6) Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Kwon AH, Okazaki K. The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol*. 2013; 48(6): 751-761.

(和文)

- 1) 岡崎和一. 膵臓 改訂自己免疫性膵炎臨床診断基準 狙いと活用 Annual Review

消化器 2013: 222-228.

- 2) 岡崎和一, 光山俊行, 住本貴美, 内田一茂. 自然免疫と自己免疫性膵炎. 日本消化器病学会雑誌 2013; 110: 780-787.
- 3) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013. 膵臓 2013; 28 印刷中

## 2. 学会発表

### 国際学会

- 1) Sumimoto K, Uchida K, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Increased peripheral CD19+CD24hiCD38hi regulatory B Cells may be involved in the pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. DDW2013. Orkando, Florida. 2013.5.19.
- 2) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 3) Okazaki K. IgG4 cholangitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 4) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis, diagnosis and differentiation Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 5) Okazaki K. Satellite Symposium: Clinical Validation of International Consensus Diagnostic Criteria & Algorithm for Autoimmune Pancreatitis IAP&KPBA2013 Seoul. 2013.9.6.

### 国内学会

- 1) 内田一茂, 住本貴美, 岡崎和一. シンポジウム 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訂診断基準2011の検証 自験例における自己免疫性膵炎の診断に関する検討. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月26日
- 2) 住本貴美, 内田一茂, 岡崎和一. 1型自己

免疫性膵炎患者における制御性B細胞の検討. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月26日

- 3) 内田一茂, 福井由理, 岡崎和一. IgG4関連膵胆道疾患の診断と治療 1型自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別診断におけるIgG4陽性形質細胞に関する検討. 第55回日本消化器病学会大会. 東京. 2013年10月
- 4) 住本貴美, 内田一茂, 岡崎和一. International Session (IgG4-related disease and endoscopy), Importance of endoscopic retrograde pancreatography in diagnosis of segmental/focal type 1 autoimmune pancreatitis. 第55回日本消化器病学会大会. 東京. 2013年10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



Ⅳ. 自己免疫性膵炎  
2) 各個研究プロジェクト

## 自己免疫性膵炎各種診断基準の比較検討 —ICDC ならびに臨床診断基準2011は既存の AIP 診断基準を凌駕した—

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

丸山真弘, 渡邊貴之, 金井圭太, 小口貴也, 伊藤哲也, 浜野英明, 村木 崇, 新倉則和  
(信州大学消化器内科)

### 【研究要旨】

自己免疫性膵炎 AIP の診断基準は種々の要因により年を追って改訂され、また諸外国においてもその国々の疾患に対する理解、診断方法などから多様な診断基準が提唱されてきた。各国から提唱された診断基準を集約し、国際的にコンセンサスを得た診断基準が国際コンセンサス診断基準(ICDC)として2011年に提唱された。本邦では ICDC に準拠した一般医家向けの改定診断基準2011(JPS-2011)が提唱された。本研究では、これらの新しく提唱された診断基準と従来の各種診断基準を比較検討し、診断能が実際に向上したかどうか、どのような要因が診断能の向上に寄与したのかを明らかにすることを目的とした。信州大学病院ならびに関連施設で本邦の診断基準2006(JPS-2006)、韓国の診断基準(Korean)、アジア診断基準(Asian)、Mayo Clinic の診断基準(HISORt)、ICDC、JPS-2011の6種の何れかで AIP と診断された110人を対象とし、各種診断基準の感度、特異度、正診率(%)を比較検討した。その結果、ICDC ならびに JPS2011は従来の診断基準に比較して、診断能が向上し、その大きな要因は感度上昇であることが明らかとなった。感度上昇の主要な要因は画像所見に血清所見、膵外病変の項目を組み合わせて診断可能となった点、びまん性腫大例で ERP 施行が必須で無くなった点、であった。またアルゴリズムに従って診断を進めればステロイド反応性の関与は認めなかった。JPS2011の診断能は ICDC にほぼ匹敵し、一般医家も JPS2011により ICDC を用いるとほぼ同等に診断可能と思われた。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)は高齢者、男性に好発し、膵腫大、膵管の不整狭細像を呈する特異な膵炎である。血清 IgG4 の上昇が特徴的で、自己免疫学的機序が背景に存在すると考えられる<sup>1~5)</sup>。

AIP の診断基準は、種々の要因により年を追って改訂され、また諸外国においてもその国々の疾患に対する理解、診断方法などから多様な診断基準が提唱されてきた。本邦では2002年に日本膵臓学会から世界で初めて診断基準が提唱され(JPS-2002)、その後2006年に改定された(JPS-2006)<sup>6)</sup>。JPS-2002、2006では特徴的な画像所見を中心に血清所見、病理所見の3項目で診断可能となっている。画像所見では特に ERCP 所見が必須とされている。JPS-2006の提唱と時を同じくして、アメリカでは Mayo

Clinic の Chari らにより HISORt 診断基準が提唱され<sup>7)</sup>、韓国では Asan Medical Center の Kim らにより作成された診断基準をもとに2007年に韓国の胆道膵臓学会から改訂版として韓国診断基準(Korean)が提唱された<sup>8)</sup>。米国の診断基準では病理所見が重視され、膵外病変やステロイド反応性が診断項目として追加されている。また、画像所見では国の医療事情を考慮し ERCP の診断項目の比重は軽減されている。韓国の診断基準の基本構造は本邦とほぼ同様であったが、確診と準確診が設けられ、ステロイド反応性が付加された。本邦では安易な治療の診断で膵癌例の治療時期を逸してしまう危険性を鑑み、ステロイド反応性は採用しない立場をとっていた。その後、日本と韓国と共同で2008年にアジア診断基準(Asian)が提唱された<sup>9)</sup>。アジア診断基準では膵の特徴的な病理像

のみで診断可能となり，さらにステロイド反応性がオプションとして採用され，悪性腫瘍を十分に鑑別した上で，専門施設で施行することとした．その後，これまで各国から提唱された診断基準を集約した，国際的にコンセンサスを得た診断基準を作る必要性が各国より高まり，2009年より東西の専門家によるシンポジウムが行われ，2011年に国際コンセンサス診断基準(ICDC)が提唱された<sup>10)</sup>．これにより国際的な基準でAIPの診断ならびに比較検討が可能となった．さらに，ICDCは従来のLPSP型AIPをtype1 AIP，組織学的に異なるIDCP/AIP with GELをtype 2 AIPと定義し，type 2 AIPも診断可能となった．ただICDCは膵臓の専門家が使用することを想定しているため，一般医家には複雑で使いづらいという側面も有していた．従って，本邦ではICDCに準拠した，一般医家向けの改定診断基準2011(JPS-2011)が提唱された<sup>11)</sup>．

これらのAIP診断基準改訂の経緯を考えれば，ICDCならびにJPS2011は従来の診断基準の問題点を克服し，診断能が向上したと想定される．今回の研究目的は，現在最も優れていると考えられているICDCとそれに準拠したJPS2011を従来の各種診断基準を比較検討し，これら新しい診断基準の提唱により診断能は実際に向上したのかどうか，どのような要因が診断能の向上に寄与したのか，悪性疾患の除外は十分に可能か，どのような新たな問題点が発生したか，を明らかにすることである．

## B. 研究方法

### 1) 対象

1992年～2012年12月の期間に信州大学病院ならびに関連施設で，本邦の診断基準2006(JPS-2006)，韓国の診断基準(Korean)，アジア診断基準(Asian)，Mayo Clinicの診断基準(HISORt)，ICDC，JPS-2011の6種の何れかでAIPと診断された110人(男/女：84/26人，年齢中央値：66歳(38～85歳))を対象とした．また，悪性疾患の対照群として，2000年～2012年の期間に，臨床的に膵腫瘍を形成し，自己免疫性膵炎の可能性も疑われて血清IgG4が測定

され，最終的に膵癌・膵腫瘍の診断で手術を施行された31人(男/女：20/11人，年齢中央値：66歳(27～83歳)，最終病理診断：通常型膵癌28人，膵内分泌腫瘍2人，膵管内乳頭粘液性腫瘍1人)を設定した．

### 2) 検討項目

各種診断基準の感度，特異度，正診率(%)を検討した．また，従来の各種診断基準とICDCを比較し，ICDCで新たに診断可能になった症例とその要因，逆にICDCで診断不可能になった症例とその要因を検討した．JPS2011の診断能についてもICDCと比較して遜色ないか，について検討を加えた．

### (倫理面への配慮)

本研究は，遺伝子的検討は含まれておらず，臨床データは完全匿名化されて検討されているので，特に倫理面に問題ないと判断した．

## C. 研究結果

### 1) AIP全体の各種診断基準の診断能の比較

従来の各種診断基準(確診例)の感度，特異度，正診率(%)の比較を表1.に示す．正診率からみた診断能は，ICDC > JPS-2011 > Korean > HISORt > Asian > JPS-2006の順で高く，従来の各種診断基準に比べ，ICDCおよびJPS-2011では診断能(正診率)が改善した．特異度に関しては，Koreanで1例偽陽性を認めしたが，その他の診断基準は何れも100%であり，従来の診断基準も含め充分高い結果であった．従って，ICDC，JPS-2011で診断能(正診率)の向上が認められた要因は感度が上昇したことによると考えられた．

2) 従来の各種診断基準に比べ，ICDCではどのような症例が新たに診断可能となり，感度が上昇したか？

従来の各種診断基準で診断できなかった症例数はJPS-2006で21例，Koreanで10例(確診としない症例数)，Asianで18例，HISORtで16例であった．ICDCにより新たに診断可能になり感度が上昇した要因について，従来の各種診断基準とICDCを比較し，新たに診断されるようになった要因の内訳を表2に呈示した．

表 1 各種診断基準の診断能の比較

	ICDC	JPS-2011	Korean	HISORT	Asian	JPS-2006
感 度						
確 診	93.6% (103/110)	90.9% (100/110)	90.9% (100/110)	85.4% ( 94/110)	83.6% ( 92/110)	80.9% ( 89/110)
準確診	95.5% (105/110)	92.7% (102/110)	98.2% (108/110)			
特異度	100% (31/31)	100% (31/31)	96.8% (30/31)	100% (31/31)	100% (31/31)	100% (31/31)
正診率						
確 診	95.0% (134/141)	92.9% (131/141)	92.2% (130/141)	88.7% (125/141)	87.2% (123/141)	85.1% (120/141)
準確診	96.5% (136/141)	94.3% (133/141)	97.9% (138/141)			

表 2 ICDC により診断可能となった各種診断基準の陰性項目

ICDC				JPS-2006 診断不能	Korean 非確診	Asian 診断不能	HISORT 診断不能	
人数				21	10	1816		
診断	診断法	画像(脾実質)所見	診断のための要件					
1. Type 1 AIP 確診	組織診断	典型例/非典型例	L1 Histology	3	3			
			画像診断	典型例			2	
				L1/L2 Serology	2		2	
				L1/L2 OOI	4	1	4	3
				L1/L2 Serology/OOI	6	2	6	2
				L2 Histology				
		非典型例		L1 Serology + L1 OOI	3	3	3	2
				L2 ERP + L1 Serology				2
				L2 ERP + L1 OOI	1	1	1	2
		ステロイド 反応性 L	非典型例	L1 Serology + Rt				
			L1 OOI + Rt					
			L1 ERP + L2 Serology + Rt					
			L1 ERP + L2 OOI + Rt					
			L1 ERP + L2 Histology + Rt					
2. Type 1 AIP 準確診		非典型例	L2 Serology + Rt					
			L2 OOI + Rt					
			L2 Histology + Rt					
3. Type 1 AIP 疑診		典型例	L1/2 ERP + Rt	2		2	4	
		非典型例	L1/2 ERP + Rt					
4. 診断不能							1	

(1) JPS-2006 vs ICDC

JPS-2006で診断できなかった21例のうち19例(90%)がICDCで新たに診断可能となった。ICDCでこれらが新たに確診となった要因は、脾病理像が3例(何れも限局性脾腫大例)、びまん性脾腫大と血清、脾外病変の組み合わせが12例、限局性脾腫大と血清、脾外病変、脾管像の組み合わせが4例で、ERP施行がなくても診断可能であったことが大きく貢献した。ま

た、アルゴリズムに従って診断した結果、ステロイド反応性で新たに診断された症例は認めなかった。なお、ICDCで2型AIPの可能性があるAIP-NOSを2例で認めた

(2) Korean vs ICDC

Koreanで確診として診断できない症例は10例で、全ての症例がICDCで新たに診断可能となった。ICDCでこれらが新たに確診となった要因はJPS2006の場合と同様で、脾病理像

が3例(何れも限局性膵腫大例), びまん性膵腫大と血清, 膵外病変の組み合わせ3例, 限局性膵腫大と血清, 膵外病変, 膵管像の組み合わせが4例で, ERPの縛りがなくなったことが大きく, ステロイド反応性により新たに診断された症例は認めなかった.

### (3) Asian vs ICDC

Asianで診断できない症例は18例で, ICDCで16例(89%)が新たに診断となった. ICDCでこれらが新たに診断となった要因は, 病理所見の項目を認めなかった以外はJPS2006と同じで, 画像所見と血清, 膵外病変, 膵管像の組み合わせであり, ステロイド反応性は認めなかった. なお, JPS2006と同様, ICDCで2型AIPの可能性のあるAIP-NOSを2例で認めた.

### (4) HISORt vs ICDC

HISORtで診断できない症例は16例で11例(69%)の症例がICDCで新たに診断可能となった. ICDCでこれらが新たに診断となった要因は, びまん性膵腫大と血清, 膵外病変の組み合わせが5例, 限局性膵腫大と血清, 膵外病変, 膵管像の組み合わせが6例であった. なお, HISORtで診断できない16例のうち, 2型AIPの可能性のあるAIP-NOSを4例で認め, ICDCでも診断不可能な症例を1例で認めた.

3) ICDCによりどのような症例が診断不可能となったか.

JPS-2006, KoreanおよびAsianで診断可能で, 逆に, ICDCで診断不可能となった症例は各々1例ずつ認め, 同一症例であった. 本症例は, Level 2の膵腫大およびERPによる膵管像の画像所見に加え, 血清自己抗体の組み合わせより従来の診断基準では診断可能であった. しかし, 血清IgG4, 膵外病変および膵病理像がなくICDCでは診断不可能となった. HISORtでは該当症例は認めなかった. 従って, 従来の各種診断基準に比べ, ICDCで新たに診断不可能となった症例はわずかであり, この点においてICDCによる診断能低下はほとんど無視できるものであった.

### 4) ICDCとJPS-2011の診断能の比較

本邦ではICDCに準拠した改定診断基準2011(JPS-2011)が提唱されたが, JPS-2011で

は, 限局性膵腫大例に対しては, 膵癌との誤診をできるだけ避ける目的でERPによる膵管像を必須としており, この点でICDCと大きく異なっている. ICDCおよびJPS-2011の診断能の比較を, 両者での診断不一致例を中心に検討した.

本検討のAIP 110例のうち, ICDCおよびJPS-2011の両者の診断基準で, ともに確診となった症例は98例(89.1%)で診断一致率は約9割であった. Indeterminantの画像所見例が血清所見, 膵外病変, ステロイド反応性を組み合わせることにより, ICDCで診断可能となっている. 従って, JPS2011で診断できなくなった大きな要因は限局腫大例でERCPが必須となったためであった. 最終的に, 両者の診断基準での診断一致(確診=確診, 準確診=準確診, NOS=疑診, 診断不能=診断不能)例(率)は, 103例(93.6%)であった.

## D. 考察

今回の検討より, 以下の点が明らかとなった. ①ICDCは従来の診断基準と比較して, 診断能(正診率)は改善した, ②ICDCを含め, 従来の診断基準の特異性はほぼ100%であることから, ICDCの診断能の改善は感度が向上したためであった<sup>12,13)</sup>, ③従来の診断基準で診断できなかった症例がICDCで新たに診断可能となった大きな要因は, 病理所見並びに, 画像所見に血清所見もしくは膵外病変を組み合わせることによるためであり, ERPの縛りがなくなった要因も大きく, またアルゴリズムに従って診断を進めればステロイド反応性の関与は認めなかった, ④ICDCにより診断不能となった症例はほとんど認めなかった, ⑤JPS2011の診断能はICDCにほぼ匹敵し, 一般医家もJPS2011によりICDCを用いるとほぼ同等に診断可能と思われる, ⑥Type2 AIPの診断能については, 今回の検討では評価できず, 今後の検討課題である<sup>14)</sup>.

ICDCでは, 膵管造影なしの画像所見に血清所見, 膵外病変を組み合わせることで, 新たに診断可能となった症例が多く, 特に, びまん性膵腫大例で, 血清所見または膵外病変の組み合わ

せで新たに診断可能となった症例が多かった。これは JPS2006 や Korean, Asian 診断基準の ERCP が必須というしほりを解放したことが大きな要因と考えられる。ICDC においてアルゴリズムに沿った診断を進めた場合、ステロイド反応性を用いて新たに診断可能となった症例は存在しなかった。従って、ICDC において、ステロイド反応性を用いた診断は、感度上昇にそれほど寄与していない結果であり、鑑別目的に膵癌例でステロイド治療を施行してしまって手術時機を逸してしまう危険性を考えれば、ステロイド反応性の診断項目としての重要性は低いと考えられる。

本検討では、ICDC で準確診として新たに診断された症例は存在しなかったが、2 型 AIP の可能性がある AIP-NOS (疑診例) として新たに診断された症例は存在した。これらの症例が type2 AIP を包括しているか否かについては今後の検討課題である。また、HISORt で診断不能で、ICDC でも診断不能のままであった症例を 1 例認めた。本症例は、L2 膵腫大 + 膵管狭細を認めるが、血清 IgG4、膵外病変、病理像がなく HISORt および ICDC で診断不可能であったが、逆に、JPS-2006, Korean, Asian では血清自己抗体の組み合わせで診断可能となっていた。

ICDC や JPS2011 で従来の診断基準で診断された症例が、診断不能となった場合はほとんど認められず、JPS2006 で、自己抗体で診断された症例が IgG4 陰性となったためであった。従って、このような症例は ICDC, JPS2011 の有用性を損なうものではなかった。JPS2011 は本邦で ICDC を代用する診断基準でありうるか？

ICDC の診断能が従来の診断基準に比較して優れていることは証明されたが、専門家向けの詳細であり、一般医家にとっては使用しづらいという批判がある。また、世界各国で使用可能となっているため、それぞれの国の診断過程にそぐわない部分も含んでいる。従って、ICDC に準拠しながらも各国の実情に合った診断基準を設定することが必要である。本邦では ICDC に準拠して JPS2011 が提唱された。今回の検

討では JPS2011 は ICDC にほぼ匹敵する診断能であった。感度が劣る要因としては限局性膵腫大例で ERP を必須としたことであったが<sup>13)</sup>、本邦では膵癌との鑑別を重視する立場をとっており、限局性腫瘤を呈する自己免疫性膵炎例で ERP 施行は必要と考えられる。今後、それぞれの国においても JPS2011 と同様、各国の実情に応じた簡便な診断基準を設定すべきである。

## E. 結論

ICDC ならびにそれに準拠し本邦で制定された JPS2011 は従来の診断基準に比較して、診断能が向上し、その大きな要因は感度が上昇したためであった。感度上昇の主要な要因は画像所見に血清所見、膵外病変の項目を組み合わせることで診断可能となった点、びまん性腫大例で ERP 施行が必須で無くなった点、であった。

## F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality, proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568.
2. Erkelens GW, Vleggar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD: Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-44.
3. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K: Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 518-522.
4. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
5. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, editors. *The autoimmune diseases*. 4th ed. St Louis: Academic

Press; 2006. P779–86

6. Okazaki K, S Kawa, T Kamisawa, S Naruse, S Tanaka, I Nishimori, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol.* 2006; 41: 626–31.
7. Chari ST, TC Smyrk, MJ Levy, MD Topazian, N Takahashi, L Zhang, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 1010–6; quiz 934.
8. Kim KP, MH Kim, JC Kim, SS Lee, DW Seo, and SK Lee. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 2487–96.
9. Otsuki M, JB Chung, K Okazaki, MH Kim, T Kamisawa, S Kawa, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 403–8.
10. Shimosegawa T, ST Chari, L Frulloni, T Kamisawa, S Kawa, M Mino-Kenudson, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011; 40: 352–8.
11. Shimosegawa T. The amendment of the Clinical Diagnostic Criteria in Japan (JPS2011) in response to the proposal of the International Consensus of Diagnostic Criteria (ICDC) for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 1341–1342.
12. Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Tomiyama T, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort. *Pancreatology* 13; 230–237: 2013
13. Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Ohara H, Joh T. Clinical evaluation of international consensus diagnostic criteria for type 1 autoimmune pancreatitis in comparison with Japanese diagnostic criteria 2011. *Pancreas* 42; 1238–1244: 2013
14. 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.* Volume 2013 (2013), Article ID 456965, 8 pages

## 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. An overview. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, *IgG4-related Disease,* 3–7, 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,* 13–17, 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,* 45–50, 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 IgG4-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 Volume 2013 (2013)*, Article ID 456965, 8 pages.
  - 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, 成木 壯一, 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. 膵腫瘍マーカーはIgG4の自己免疫性膵炎と膵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

## 3年以上の維持療法後にステロイドを中止した自己免疫性膵炎の予後の検討

研究報告者 平野賢二 東京大学消化器内科 助教

共同研究者

伊佐山浩通，佐々木 隆，山本夏代，多田 稔，小池和彦（東京大学消化器内科）

### 【研究要旨】

【対象と方法】ステロイド(PSL)治療を3年以上受けて無再燃で経過しかつ直近1年以上IgG 1600 mg/dl未満であるAIP21例を対象とした。PSLを減量，中止し前向きに経過観察し，膵内外の病変を問わずPSL再開を伴う病態が出現した場合を臨床的再燃，IgG>1600 mg/dlに上昇したが，症状も画像所見も伴わないものを血液学的再燃，いずれにも該当しない場合を無再燃と定義した。【結果】PSL減量後の平均観察期間は30カ月であり，臨床再燃8例，血液学的再燃のみ5例，無再燃が8例であった。臨床再燃の内訳は冠動脈病変2例，膵病変3例，肺+腎病変1例，後腹膜+肺+腎病変1例，喘息悪化1例であった。【結論】厳選した好条件の21例を対象を絞ってもPSL中止後の再燃率は高い。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP: autoimmune pancreatitis)のステロイド維持療法期間についてはガイドラインでは3年とされているものの，明確なエビデンスはない。3年以上の維持療法を行った後にステロイドを減量，中止した症例の予後について明らかにすることを本研究の目的とした。

### B. 研究方法

以下の3条件を満たすAIP症例(国際診断基準でのtype1 AIP)を本研究の対象とした。

- 1) ステロイド維持療法(維持量はプレドニゾロン[PSL]5 mg以下)を3年以上受けている。
- 2) 維持療法中に再燃歴がない
- 3) 直近1年間以上，IgG値が1600 mg/dl以下を保っている<sup>1)</sup>。

上記条件を満たす21例についてPSL投与量を6~8かけて徐々に減量，中止し，経過を前向きに追った。

2013年12月時点の患者の状態が1)臨床的再燃あり2)血液学的再燃のみあり3)再燃なしのいずれに分類されるか，その頻度を明らかにした。

なお，臨床的再燃，血液学的再燃の定義は以

下のとおりである。

臨床的再燃：1)IgG4関連病変が増悪，ないし新規に出現し，ステロイド治療が妥当と考えられた場合。

2)喘息などの合併疾患が悪化しステロイド再開が必要となった場合。

血液学的再燃：IgGが1600 mg/dlを越え，かつ臨床的再燃に該当しない場合。

血液学的再燃をきたした症例を対象として，ステロイド再開による臨床的再燃予防効果を評価する目的で無作為に症例をステロイド再開群と非再開群に割りつけてその後の臨床的再燃の発生率を調べる研究も実施した。しかしながら，実際には血液再燃時のステロイド再開については半数(4/8)が研究に参加せず自らの意思でステロイドの再開有無を決定した。

臨床的再燃のある群とない群においてAIP発症年齢，性別，診断時のIgG値，PSL減量前のステロイド維持療法期間，に差があるかを検討した。また，血液学的再燃のある群，ない群においても同様の検討を行った。

### C. 研究結果

21症例がエントリーした。AIP発症年齢は平均61歳，男女比は18:3であった。

2013年12月の時点で平均経過観察期間は32カ月であった。患者の予後は、臨床的再燃が8例、血液学的再燃のみが5例、無再燃が8例であった。

臨床的再燃8例のうち3例は血液学的再燃を経た後に臨床的再燃を来した。また2例については血液学的再燃と臨床的再燃が同時に起こった。臨床的再燃の内訳は、冠動脈病変2例、膵病変3例、肺+腎病変が1例、後腹膜+肺+顎下腺病変が1例、喘息悪化が1例であった。ステロイド減量開始から臨床的再燃までの期間は平均21カ月であり1年以内が2例、1-2年以内が2例、2-3年が4例であった。

血液学的再燃を来した症例(後に臨床的再燃に至った症例を含む)は8例いた。4例はステロイド再開、4例はステロイド非再開となった。ステロイド再開例から臨床的再燃に至った症例はなかったが、ステロイド非再開例からは3例が臨床的再燃を来した。

臨床的再燃有無の2群の比較では、減量前のステロイド維持療法期間のみが有意に再燃なし群で長かった(53 vs 77か月,  $P=0.011$ )。血液学的再燃有無の2群の比較では有意な項目はなかった。

#### D. 考察

ステロイドの投与期間はAIPガイドラインでは3年が目安とされている。しかしながら、本研究では維持療法中、極めて安定した経過をたどった21例に限定してステロイドの減量、中止を試みたにもかかわらず、臨床的再燃率は38%という高い数字になった。しかも時に致命的となりうる冠動脈病変再燃が2例含まれ<sup>2)</sup>、そのうち1例には冠動脈ステント留置が必要となった。少なくともIgG4疾患再燃予防という観点からみれば、3年の維持療法では不十分であり、できる限り長期に維持療法を行うべきと考えられた。

血液学的再燃を認めた場合にステロイドを再開するのが妥当と否かという疑問については、今回の検討例では少数例であり確定的なことは言えない。しかしながら、ステロイド再開群では臨床再燃0/4、非再開群では3/4であり、ス

テロイド再開群に分がありそうな印象がもたれる。ただ血液学的再燃を経ることなくいきなり臨床的再燃を来す例が多く(5/8)、IgGやIgG4を参考にしてステロイドを調節する戦略は有効な場合もあるが、すべてに通用するわけではない。このことから臨床的再燃予防の観点からそもそもステロイド減量が妥当と言えるかという疑問が残る。

血液学的再燃の定義に関しては、今回の基準が最善と言えるかどうかという議論の余地はあるものの、以前の我々の報告<sup>1)</sup>以外に具体的な基準はない。実臨床の観点からも結果が出るのに1週間程度かかるIgG4で血液学的再燃を定義しても実用性、利便性に欠けると思われ、今回はIgG値により血液学的再燃を定義した。

#### E. 結論

ステロイド維持療法を3年以上行った症例においてもステロイド減量、中止後の臨床的再燃率は高い。再燃予防の観点からは可及的長期の維持療法が望ましいと考えられる。

#### F. 参考文献

1. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Significance of measuring IgG and IgG4 during follow-up of autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2011; 40: 788-91.
2. Gutierrez PS, Schultz T, Siqueira SA, et al. Sudden coronary death due to IgG4-related disease. *Cardiovasc Pathol*. 2013; 22: 505-7.

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表  
1) 平野賢二, 多田 稔, 小池和彦. 3年以上の維持療法後にステロイドを中止した自己免疫性膵炎の予後の検討. 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

## 自己免疫性膵炎患者における通常型膵癌の合併

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

池浦 司, 内田一茂, 三好秀明, 福井由理, 高岡 亮  
(関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科))

### 【研究要旨】

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)患者における膵癌合併の頻度やその臨床的特徴についてはいまだに明らかにされていない。今回、当院で経過観察を行った AIP 患者63例を対象に、膵癌の合併に関して検討を行った。対象症例のうち平均94.7ヶ月の観察期間において3例(4.8%)の膵癌の合併を認めた。3例とも膵癌合併時にはステロイド維持療法が行われており、膵病変は緩解と判断されていた。これら3例のうち2例において切除が行われ、1例では膵癌周囲に多数のIgG4陽性細胞がみられたが、もう1例では膵癌周囲にIgG4陽性細胞浸潤は認めず、いわゆる閉塞性膵炎の所見であった。AIP患者の経過観察中には、再燃のみならず膵癌の合併についても注意が必要である。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)はステロイド治療に奏功するため、その転機・予後は良好であると考えられてきた。しかし、ステロイド投与中または投与後にAIPが再燃する症例や経過中に膵癌を合併する症例もみられ、転機・予後については必ずしも良好とは言いがたい<sup>1)</sup>。

AIP患者における膵癌の合併については、これまでまとまった報告がなく、その頻度や膵癌合併患者の臨床的特徴については不明である。今回は、当院で診療を行ったAIP患者を対象にAIP患者における膵癌の合併について検討した。

### B. 研究方法

当院において国際コンセンサス診断基準に基づきtype 1 AIP 確診および準確診と診断されたAIP患者のうち、1年以上の経過観察ができた63例(男女比45:18, 平均年齢62.6歳)を対象とし、経過観察中の膵癌の発生の有無について調べた。

(倫理面への配慮)

この研究は、AIPに対する診療の一環で行われた検査資料を後向きに集積し、個人情報保護にも十分配慮して行われた研究である。そのため研究対象者に与える不利益、危険性は少なく、倫理面の問題はないと考えられる。

### C. 研究結果

対象のAIP患者63例(平均観察期間62.4ヶ月)のうち3例(4.8%)に膵癌の合併を認め、年率発癌率は0.92%であった。3例のAIPと診断されてから膵癌発生までの平均期間は94.7ヶ月であった。

表1に膵癌合併AIP患者群と膵癌非合併AIP患者群との比較を示す。両群において、AIP診断時の平均年齢、平均観察期間、飲酒率、喫煙率、糖尿病有病率、他臓器病変の合併率、再燃率に有意差は認めなかった。膵癌非合併AIP患者群に比べ膵癌合併AIP患者群では、分節性/限局性の膵腫大、分節性/限局性の膵管狭細、正常上限2倍以上の血清IgG4値上昇を高率に認めていたが、有意差はみられなかった。

膵癌を合併した3例は、いずれもステロイ