

- southern England. *Hum Mutat* 1994; 3: 141–51.
8. Will K, Dork T, Stuhmann M, von der Hardt H, Ellemunter H, Tummeler B, Schmidtke J. Transcript analysis of CFTR nonsense mutations in lymphocytes and nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients. *Hum Mutat* 1995; 5: 210–20.
 9. Izumikawa K, Tomiyama Y, Ishimoto H, Sakamoto N, Imamura Y, Seki M, Sawai T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Mukae H, Yoshimura K, Kohno S. Unique mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene of three cases of cystic fibrosis in Nagasaki, Japan. *Intern Med* 2009; 48: 1327–31.
 10. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245 (4922): 1066–73.
 11. Chillón M, Palacio A, Nunes V, Casals T, Giménez J, Estivill X. Identification of a frameshift mutation (1609delCA) in exon 10 of the CFTR gene in seven Spanish cystic fibrosis patients. *Hum Mutat* 1992; 1: 75–6.
 12. Loirat F, Hazout S, Lucotte G. G542X as a probable Phoenician cystic fibrosis mutation. *Hum Biol* 1997; 69: 419–25.
 13. Křenková P, Piskáčková T, Holubova A, Balašáková M, Krulišová V, Čamajová J, Turnovec M, Libik M, Norambuena P, Štambergová A, Dvořáková L, Skalická V, Bartošová J, Kučerová T, Fila L, Zemková D, Vávrová V, Koudová M, Macek M, Krebsová A, Macek M Jr. Distribution of CFTR mutations in the Czech population: positive impact of integrated clinical and laboratory expertise, detection of novel/*de novo* alleles and relevance for related/derived populations. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 532–7.
 14. Casals T, Pacheco P, Barreto C, Giménez J, Ramos MD, Pereira S, Pinheiro JA, Cobos N, Curvelo A, Vázquez C, Rocha H, Séculi JL, Pérez E, Dapena J, Carrilho E, Duarte A, Palacio AM, Nunes V, Lavinha J, Estivill X. Missense mutation R1066C in the second transmembrane domain of CFTR causes a severe cystic fibrosis phenotype: study of 19 heterozygous and 2 homozygous patients. *Human Mutat* 1997; 10: 387–92.
 15. Yoshimura K, Kawazono Y, Iizuka S, Morokawa N, Tada H, Eto Y. A Japanese patient homozygous for the H1085R mutation in the CFTR gene presents with a severe form of cystic fibrosis. *Clin Genet* 1999; 56: 173.
 16. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Cystic Fibrosis Mutation Data Base. <http://www.genet.sickkids.on>.
 17. Lewandowska MA, Costa FF, Bischof JM, Williams SH, Soares MB, Harris A. Multiple mechanisms influence regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene promoter. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 43: 334–41.
 18. Fujiki K, Ishiguro H, Ko SB, Mizuno N, Suzuki Y, Takemura T, Yamamoto A, Yoshikawa T, Kitagawa M, Hayakawa T, Sakai Y, Takayama T, Saito M, Kondo T, Naruse S. Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J Med Genet* 2004; 41: e55.
- G. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) Nakakuki M, Fujiki K, Yamamoto A, Ko S, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, Kondo S, Maruyama S, Yanagimoto K, Naruse S, Ishiguro H. Detection of a large heterozygous deletion and a splicing defect in the CFTR transcripts from nasal swab of a Japanese case of cystic fibrosis. *J Hum Genet* 2012; 57: 427–433.
 2. 学会発表
 - 1) 中莖みゆき, 石黒 洋, 成瀬 達. わが国の嚢胞性線維症患者のCFTR遺伝子変異の特徴. JDDW2012 ワークショップ「遺伝性肝胆膵疾患の病態と治療」. 神戸.

2012年10月

- 2) 中莖みゆき, 藤木理代, 山本明子, 山口誠, 近藤志保, 丸山慎介, 柳元孝介, 成瀬 達, 石黒 洋. 鼻粘膜スワブから抽出した転写体の解析により同定できた日本人嚢胞性線維症患者の CFTR 遺伝子変異. 日本人類遺伝学会第57回大会. 東京. 2012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
1) 共同研究プロジェクト

自己免疫性膵炎の実態調査(第3回全国調査)

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(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)

辻 一郎(東北大学大学院公衆衛生学)

【研究要旨】

2011年の自己免疫性膵炎(AIP)受療患者を対象とした第3回 AIP 全国疫学調査を実施した。一次調査では、層化無作為抽出法により抽出した全国4,175施設を対象に、2011年に受診したAIP症例について調査した。1,884診療科から(回答率45.1%)男性1,462例、女性497例(男女比:2.9:1)が集計された。このうち新規罹患症例は544例(男性385例、女性159例)、継続療養症例は1,415例(男性1,077例、女性164例)であり、各階層の回答率、抽出率から推計した年間受療者数は5,745人(95%信頼区間:5,325-6,164人)、年間罹患患者は1,801人(95%信頼区間:1,597-2,018人)であった。一次調査の結果から、AIPの症例有りとは回答のあった356施設を対象に二次調査を行った。185施設から、男性703例、女性217例、不明16例の計936例が集計された。新規罹患患者は228例、継続療養患者は699例、不明9例、平均年齢66.3±11.0歳であった。画像所見において、膵全体の腫大を呈した症例は52.6%と約半数であり、2/3の腫大を呈するsegmental typeの症例は27.6%、1/3未満の腫大を呈するfocal typeの症例は17.7%であった。血清学的項目では、高IgG4血症が全体の83.4%と高い陽性率を示した。ステロイドは全体の81.3%の症例に投与されており、その効果は良好であった。今回の結果が、AIPの診断や治療指針へ応用されることが期待される。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(Autoimmune pancreatitis: AIP)は、1995年に日本から初めて報告された疾患概念である¹⁾。発表後、約20年が経過したにもかかわらず、疫学、病態、治療法など、その実態について不明な点が多い。日本におけるAIP臨床診断基準は2002年に初めて公表され、2006年に改訂された。その臨床診断基準に基づいて、本研究班では過去に2回のAIP全国疫学調査(第1回;平成14-16年度、班長:大槻眞、第2回;平成20-22年度、班長:下瀬川徹)を行った²⁻⁶⁾。過去2回の全国調査を比較すると、AIPの年間受療者数、罹患者数の増加を認め、疾患概念が浸透してきたことが推定された。その後、2010年に国際膵臓学会と日本膵臓学会の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)が制定

された⁷⁾。さらに、ICDCの公表を受け、2011年に日本のAIP臨床診断基準が改訂された⁸⁾。新たな診断基準に基づいて診断されたAIPの実態を調査するため、第3回AIP全国疫学調査を行った。

B. 研究方法

1. 一次調査

全国の内科(消化器内科)、外科(消化器外科)を標榜する診療科および救急救命センターから、研究班の所属科ならびに救命救急センターを特別階層とし、大学病院を除外した残りの病院を病床数により階層化した(表1)。

難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル⁹⁾に従い、階層毎に規定された抽出率により対象病院を無作為に抽出した(層化無作為抽出法)。

調査は郵送法により、AIPのほか急性膵

炎，慢性膵炎の調査も同時に行った。一次調査票には2011年1月1日から12月31日の1年間に受診した急性膵炎，慢性膵炎，AIPの症例数について，新規症例と継続療養症例数(各々男女の別)の質問項目を設けた。なお，AIPの診断は，自己免疫性膵炎臨床診断基準2011に従って行い，一次調査票郵送時に同診断基準を同封した。

2012年6月12日に調査票を発送し，同年8月31日を回答期限としたが，回答率の向上の

表1 層化無作為抽出法による階層病院数と回答率

階層	対象診療科	抽出率 (%)	調査診療科	回答あり	回収率 (%)
特別階層病院	487	100	487	264	54.2
大学病院	391	100	391	209	53.5
500床以上	865	100	865	424	49.0
400-499床	799	80	640	286	44.7
300-399床	1,506	40	603	210	34.8
200-299床	1,903	20	381	158	41.5
100-199床	5,291	10	529	220	41.6
99床以下	5,572	5	279	113	40.5
合計	16,814	—	4,175	1,884	45.1

第1回調査(平成14年) 最終回収率=993/2,972=33.4%
 第2回調査(平成19年) 最終回収率=1,114/3,015=36.9%
 * 特別階層病院を除いた回収率
 第1回調査(平成14年)=969/2,935=33.0%
 第2回調査(平成19年)=1,056/2,935=36.0%
 第3回調査(平成23年)=1,620/3,688=43.9%

ため，再度未回答の施設に対し調査への協力依頼の手紙と調査票を8月24日に再度送付した。10月5日に再度未回答の施設に対し調査票を送付し，最終締め切りを2012年11月末日とした。

2. 二次調査

一次調査でAIP症例ありと回答のあった356施設を対象に二次調査を行った。調査票は，臨床診断基準2011における診断項目の調査を中心に作成された。2013年1月に調査票を発送し，2013年6月末日を回収期限とした。同日までに未回答の施設については，再度協力依頼の手紙を送付し，最終的に2013年9月末日を回答期限とした。

(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(承認番号：2012-313)，「疫学研究に関する倫理指針(平成20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. 一次調査結果

2012年11月末日まで1,875施設より回答が得

自己免疫性膵炎の第3回全国調査(平成23年):
 一次調査報告
 各階層1診療科あたりの年間受療患者数

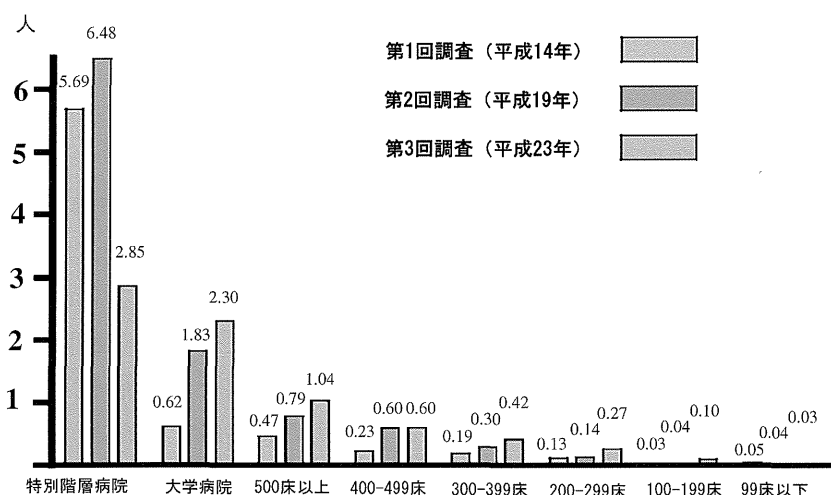


図1

各階層1診療科あたりの年間受療患者数です。過去2回の全国調査では特別階層病院に症例が集中していたが，今回はその他の階層の症例数が増加した。特別階層病院の1診療科あたりの症例数の減少は，特別階層中の救命救急センター数が増加したためと考えられる。

表2 層化無作為抽出法による各階層病院の症例数

階層	回答診療科	新規症例(男/女)	新規症例(男/女)	合計
特別階層病院	264	164(112/52)	589(457/132)	753(569/184)
大学病院	209	137(88/49)	345(258/87)	482(346/136)
500床以上	424	135(110/25)	306(239/67)	441(349/92)
400-499床	286	49(34/15)	78(50/28)	127(84/43)
300-399床	210	34(21/13)	54(36/18)	88(57/31)
200-299床	158	15(11/4)	27(21/6)	42(32/10)
100-199床	220	8(7/1)	15(15/0)	23(22/1)
99床以下	113	2(2/0)	1(1/0)	3(3/0)
合計	1,884	544(385/159)	1,415(1,077/338)	1,959(1,462/497)

男：女=2.9：1

第1回調査(平成14年)：過去10年間の自己免疫性膵炎症例(n=362)男：女=2.5：1

第2回調査(平成19年)：自己免疫性膵炎症例(n=1,069)男：女=3.2：1

表3 自己免疫性膵炎の推計年間受療者数・罹患患者数・有病率・罹患率

推計年間受療者数	5,745人 (95%信頼区間：5,325-6,164人)
(年間新規)罹患患者数	1,808人 (95%信頼区間：1,597-2,018人)
有病患者数	4.6人/人口10万人 (5.5人/成人人口10万人)
罹患率	1.4人/人口10万人/年 (1.7人/成人人口10万人/年)

厚生労働省2011年人口動態統計の年間推計より

2011年10月1日現在の総人口126,180,000人(成人人口103,605,000人)

られ(回答率45.1%)(表1), 男性1,462例, 女性497例(男女比: 2.9: 1)が集計された。(表2)。このうち新規罹患症例は544例(男性385例, 女性159例), 継続療養症例は1,415例(男性1,077例, 女性338例)であり, 各階層の回答率, 抽出率から推計した患者数は5,745人(95%信頼区間: 5,325-6,164人), 年間新規罹患患者数は1,801人(95%信頼区間: 1,597-2,018人)であった(表3)。第1回, 第2回AIP全国調査における推計受療者数は, 各々1,700人, 2,790人であり, 第2回AIP全国調査の推計受療者数と比較すると約2.1倍増加した。2011年10月1日時点の人口統計による総人口(126,180,000人)および成人人口数(103,605,000人)を基に推計した結果, AIPの有病率は人口10万人あたり, 4.6人/年(成人人口10万人あたり5.5人/年), 罹患率は人口10万人あたり1.4人/年(成人人口10万人あたり1.7人/年)であった。

2. 二次調査結果

2-1. 患者内訳

最終的に回答のあった施設は356施設中187施設(52.5%)で, 男性703例, 女性217例, 不明16例の計936例が集計された。新規罹患患者は228例, 継続療養患者は699例, 不明9例, であった。平均年齢は66.3±11.5歳で, 年齢分布は60-69歳と70-75歳の範囲に多くの患者が分布されていた(図2)。

2-2. 画像所見(表4)

画像上膵腫大を認めた症例は, 92.9%, 認めなかった症例は7.1%であった。腫大を認めた830例中, 膵全体の腫大を呈した症例は52.6%と約半数であり, 2/3の腫大を呈するsegmental typeの症例は27.6%, 1/3未満の腫大を呈するfocal typeの症例は17.7%, 非典型例0.5%, 無記入1.6%であった。膵管狭細を認めた症例は, 89.6%, 認めなかった症例は10.4%であった。膵管狭細を呈した症例のうち, 膵全体の膵管狭細を呈した症例は44.5%, 2/3の膵管狭細を呈した症例は31.4%, 1/3未満の膵管狭細を呈した症例は17.3%, 多発例3.7%, 無記入3.3%であった。

2-3. 血清学的項目(表5)

高IgG4血症は83.4%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%, 高IgG血症は56.4%, リウマチ因子は21.7%であった。

2-4. 病理組織学的所見(表6)

膵臓の組織を採取した症例は45.4%, 採取し

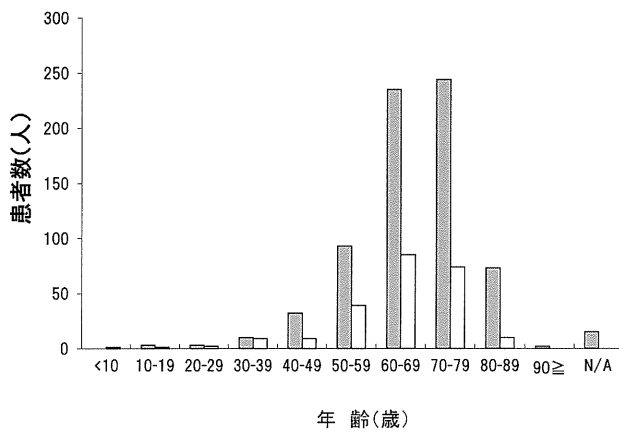


図 2

表 4 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%)		

表 5 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 6 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 7 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

ていない症例は54.6%であった。組織検体は、脾切除により得られた症例が15.9%，EUS-FNA で得られた症例は63.8%，経皮脾生検12.7%，その他5.1%，無記入2.4%であった。

2-5. 脾外病変(表 7)

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

2-6. 治療

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。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。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。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。免疫調節薬を用いた症例は10例のみであった。

2-7. 臨床診断基準2011に基づいた AIP 診断(表 8)

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、疑診と診断された症例は42例、

表 8 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 9 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

は100例，診断不可例は64例，無記入・その他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。

2-8. 再燃(表 9)

経過中，再燃を来した症例は22.2%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%，異なる部位の膵腫大を来した症例は28.0%(記載無し25例)であった。

2-9. 悪性腫瘍・予後

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。

平均観察期間1773.4±1089.9日の経過中，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2回全国調査後に，ICDCの制定や，それに伴うAIP臨床診断基準改訂などAIPを取り巻く状況の変化を受け，現時点におけるAIPの実状を調査するため第3回AIP全国調査を行った。第3回全国調査により，AIP受療者数の更なる増加が明らかになった。その一因に，詳細な診断項目を有する臨床診断基準2011を用いたことがあげられる。さらに，各階層1診療科あたりの推計年間受療者数の推移から(図1)，特別階層病院に集中していたAIP症例が，その他の階層病院へ移行していることが示され，一般臨床医にAIPの疾患概念が広まったことも増加の要因に挙げられた。しかしながら，日本におけるAIP推計年間受療者は，6,000人未満であり，罹患者数も2,000人弱と少なく，急性膵炎，慢性膵炎の年間受療者数の約1/10である。一次調査により，AIPの希少性が改めて明らかとなった。

AIPの症例を集積し詳細な臨床情報を解析するため，二次調査を行った。回答のあった施設は356施設中187施設(52.5%)で，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)}を上回り，質の高いデータが集積できた。

二次調査では，AIP臨床診断基準2011の診断項目を中心に調査が行われた。画像所見は，膵腫大と膵管狭細像をdiffuse, segmental, focalの3つにわけて解析した。膵臓全体の腫大を呈する典型例は全体の約1/2であることが明らかとなり，限局的な腫大を来す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。

総合的な診断では，77.5%の症例で確診の所見が得られ，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。本診断基準は，過去の診断基準では診断が難しかった血清IgG4陰性症例も，ステロイドの投与で治療効果が認められた場合，疑診例に含めることが可能となったことから，IgG4陰性例が疑診例へ集約されること

が期待されている。実際、血清 IgG4 135 mg/dl 未満の症例に限って調査を行うと、確診は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、炎症性腸疾患合併症例22例を診断すると、確診4例 準確診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 type 2 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。

AIP 臨床診断基準改訂において、組織学的診断の重要性が増している。今回の組織学的所見の調査では、膵臓の組織採取率は前回調査と比較しほぼ同等であったが、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。AIP 診断において EUS-FNA が普及していることが示されたとともに、今後 EUS-FNA を用いた AIP の組織学的診断法の確立が重要と考えられた^{10,11)}。

治療においては、80%以上の症例に対しステロイドの投与が行われていることが明らかになり、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^{12~14)}が、本調査では10例のみであった。保険診療や副作用の関係など、免疫調節薬使用に関する問題は多く、今後の検討が必要と考えられた。

E. 結論

第3回 AIP 全国調査により、臨床診断基準2011に基づいて集積された AIP 症例の全体像、ならびにその臨床像が明らかにされた。本研究の検討結果が、今後の AIP 診療に反映させ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. 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14年度 総括・分担研究報告書 2003: 169-172.
3. 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 厚生労働省定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成15年度 総括・分担研究報告書 2003: 183-194.
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. 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.
8. 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.
9. 厚生労働省特定疾患難病の疫学調査班(班長: 大野良之). 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋大学医学部予防医学研究室 1994: 1-32.
10. 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.
11. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspira-

tion in the differentiation of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol. 2012; 18: 3883-8.

12. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008; 134: 706-715.
13. 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.
14. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures 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】

本研究の目的は、自己免疫性膵炎(AIP)国際コンセンサス診断基準(ICDC)のAIP診断における妥当性ならびに、type 2 AIP や AIP-NOS 症例の臨床背景を明らかにすることである。9施設から集積したAIP 501例を対象とし、日本膵臓学会自己免疫性膵炎臨床診断基準2006(JPS 2006 DC)、Asian Criteria、ICDCの各診断基準による診断率を比較した。各診断基準による診断率はJPS 2006 DCが87.2%、Asian Criteriaが91.0%、ICDCが96.0%であり、ICDCに基づく最も多くの症例が診断可能であった。Definitive type 2の2例、Probable type 2の3例、AIP-NOSの29例、診断できなかった症例(not diagnosed)20例の計54例を抽出し、その臨床像を調査した。最終的に診断が変更された症例は3例で、AIP-NOS 1例とnot diagnosed 2例が、いずれもDefinitive type 1 AIPへと変更された。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継続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年に日本から初めて報告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)が制定された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、普及に資する事にある。しかし、いままで報告された診断基準と比較し、ICDCの具体的な優位性や問題点は不明である。

また、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挙げられる。Type 2 AIPは欧米で報告されるAIPの約4割を占めるといわれる^{3,4)}が、日本では非常に稀とされ、その症例数や臨床像は不明である。さらに、ICDCでは画像上典型的でステロイド

治療に良好な反応を示すが、type 1 AIPやtype 2 AIPに分類されないAIPをAIP-NOS(not otherwise specified)に分類した。このAIP-NOSに分類される症例の臨床的特徴も明らかではない。

本研究の目的は、ICDCのAIP診断における妥当性ならびに、type 2 AIPやAIP-NOS症例の臨床背景を明らかにすることである。

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)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(JPS 2006 DC)⁵⁾、Asian Criteria⁶⁾、ICDC²⁾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。

厚生労働省班会議 ICDC 妥当性の検討 AIP 症例調査票

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-glb 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 肝門部リンパ節 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 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	a. リンパ球形質細胞浸潤 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
b. storiform fibrosis <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	b. storiform fibrosis <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
c. IgG4 陽性形質細胞 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	c. IgG4 陽性形質細胞 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
d. 閉塞性静脈炎 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	d. 閉塞性静脈炎 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
e. GEL <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	e. GEL <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 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

また、type 2 AIP, AIP-NOS, および診断出来ない症例(not diagnosed)を抽出し、これらの症例を報告した参加施設に追加調査票(図 2)を送付し、その臨床像を調査した。

(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医学

部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 追加申請),「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。

「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 2

C. 研究結果

1. ICDC の診断における妥当性の検討

1-1 集積患者背景

最終的に501例(男性380例, 女性121例)の症例が集積された。平均年齢は64.7±11.4歳であった。男女別年齢分布を解析すると, 60歳代が最も多かった。(図1)

(a) 画像所見

膵臓の画像所見に関して, 膵腫大のある症例は483例(96.4%), 膵腫大を認めない症例は18例(3.6%)であった。膵管狭細のある症例は474例(94.6%), 膵管狭細を認めない症例は9例(1.8%), 不明が18例(3.6%)であった。

(b) 血清 IgG4 値(図 3a)

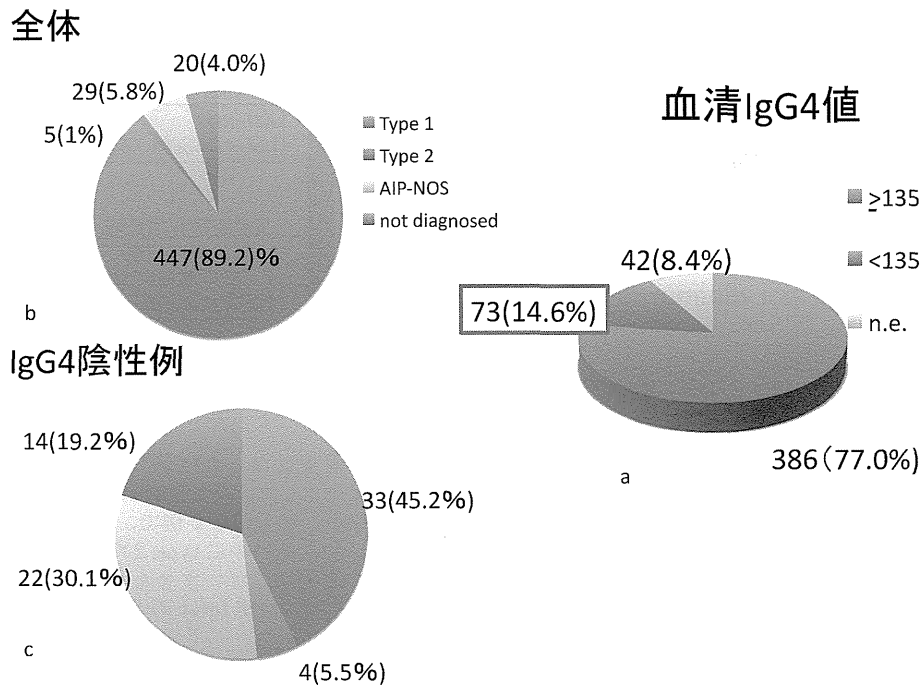


図 3

血清 IgG4 値が135 mg/dl 以上の症例は386例(77.0%)，135 mg/dl 未満の症例は73例(14.6%)，未検査の症例が42例(8.4%)あった。

(c) 組織学的検査

組織を採取し病理学的検査を施行した症例は245例(48.9%)，組織を採取していない症例は252例(50.3%)，不明が4例(0.8%)であった。採取した組織の臓器別内訳は，膵臓が153例，乳頭部が51例，肝臓が35例，唾液腺が13例，胆管が7例，腹部リンパ節が1例(重複有り)であった。

(d) 膵外病変

膵外病変を認めた症例は240例(48.0%)，認めなかった症例が258例(51.5%)，不明が3例(0.5%)であった。膵外病変の臓器内訳は，肝門部硬化性胆管炎が68例，膵内胆管硬化性胆管炎149例，後腹膜線維症が55例，唾液腺炎が115例，腎病変が16例，潰瘍性大腸炎が7例，その他48例(重複有り)であった。

(e) ステロイド治療

ステロイドを投与した症例は391例(78.0%)，ステロイドを投与しなかった症例は108例(21.6%)，不明が2例(0.4%)であった。

1-2 各診断基準の診断率(表 1)

9施設から集積した501例を，JPS 2006 DC, Asian Criteria, ICDC の各診断基準で診断し，

表 1 各診断基準の診断率

基準	合致/非合致	診断率 (%)
JPS 2006 DC	437/64	87.2%
Asian criteria	456/45	91.0%
ICDC	Definitive type 1	438
	Probable type 1	9
	Definitive type 2	2
	Probable type 2	3
	AIP-NOS	31
ND		20 (96.0%)

ND: not diagnosed

各々の診断率を調べた。JPS 2006 DC では合致例437例，非合致例64例で診断率は87.2%，Asian criteria では合致例456例，非合致例45例で診断率は91.0%であった。一方 ICDC においては，Definitive type 1 438例，Probable type 1 9例，Definitive type 2 2例，Probable type 2 3例，AIP-NOS 29例，AIP と診断できない症例(ND: not diagnosed)は20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481例(96.0%)となり，ICDC に基づくと最も多くの症例が診断可能であった。

1-3 血清 IgG4 値から見た ICDC による診断(図 3b, c)

501例のうち血清 IgG4 値135 mg/dl 未満の

73例に限定して検討すると、type 1 AIP の症例は33例(45.2%)であったのに対し、type 2 AIP は4例(5.5%)、AIP-NOS は22例(30.1%)、not diagnosed は14例(19.2%)と全症例に比べて、その割合が増加した。すなわち、発症にIgG4の関与が低い疾患群は、ICDCによりtype 2 AIP, AIP-NOS, not diagnosed に集約されることが示唆された。

2. Type 2 AIP, AIP-NOS の臨床像の検討

2-1 集積患者背景

Definitive type 2 2例, Probable type 2 3例, AIP-NOS 29例, not diagnosed 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

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。全例AIP-NOSであり、type 2 AIPは認めなかった。

(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。

(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例であり、膵臓の組織を採取した症例はなかった。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

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

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。

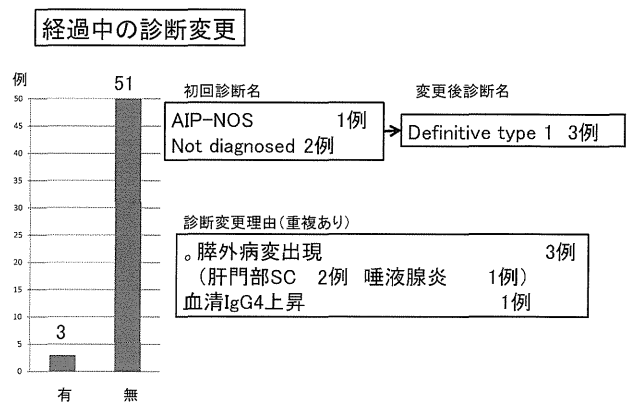


図4

診断が変更になった症例3例でdefinitive type 1 3例に変更になりました。その初回診断名はAIP-NOSが1例、診断できなかったものが2例で、全例definitive type 1に変更されました。その中にtype 2や他の自己免疫疾患の診断が得られた症例はございませんでした。診断変更理由はOOIの出現が3例、血清IgG4の上昇1例でした。

2-2 経過中における診断の変更(図4)

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

複数のAIP診断基準が提唱される中で、世界共通の基準を用いて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^{7,8)}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。今回、本研究班参加の9施設の501例を集積し、解析した。

ICDCを用いたAIPの診断率は、JPS 2006 DCやAsian criteriaと比較して向上した。また、ICDCは単に診断率を向上させるだけでなく、Definitive type 1, Probable type 1, Definitive type 2, Probable type 2, AIP-NOSと症例を詳細に分類可能であった。一方、本検討におけるtype 2 AIPは5例にすぎず、日本では極

めて稀であることが示された。血清 IgG4 陰性症例の多くは、type 2 AIP, AIP-NOS, not diagnosed の症例であり、これらの症例を集積・解析することは、IgG4 陰性例の病態や臨床像の解明につながると考えられた。

次に type 2 AIP, AIP-NOS, not diagnosed の 54 症例を抽出し、臨床像を明らかにすることとした。54 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 5 例は、全例 AIP-NOS の症例であり、type 2 AIP の症例は認められなかった。Type 2 AIP 症例の再燃例は少ないとされており^{9,10)}、今回の結果は、これらの結果に合致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。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、組織学的診断に立ち返ることが必要と考えられた。

一方、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重要性が示唆された。

E. 結論

各施設から AIP 症例を集積し、各診断基準の診断率を比較した。今回の検討によって、ICDC の妥当性が示された。さらに、type 2 AIP と AIP-NOS の臨床像の一部が明らかになった。

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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korean Symposium on autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-408.
7. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010; 39: 549-554.
8. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreatol* 2010; 10: 664-672.
9. 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.
10. Marie F, Baleur YL, Rebours V, et al. Outcome of patients with type 1 or type 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 151-156.

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），西森 功（西 森 医 院）
平野賢二（東京大学消化器内科）
正宗 淳，菅野 敦，菊田和宏（東北大学病院消化器内科）

【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」を有効に進めるため，「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）との共同調査を企画した(平成23年)．

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，原因薬剤としてメサラジン，アザチオプリンを多く認めた(平成24年度)．

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診された IDCP 確診群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・確診群は，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・確診群では黄疸例が有意に少なく，胆道系酵素が有意に低値で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(平成25年度)．

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 epi-

thelial 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 type 1 AIP，IDCP/GEL を type 2 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(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。

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(type 2 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(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^{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(type 2 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(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IDCP/GEL(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(平成23年)。

集積した炎症性腸疾患に合併する膵病変の臨床像を解析した(平成24年)。

炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の臨

床像をtype 1 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(平成25年)。

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、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専門家が解析した。

(平成23、24年)

2) Type 1 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Type 1 AIPと診断され、比較検討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確定群に分け、それぞれの臨床像をtype 1 AIPと比較検討した。

(平成25年)

(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(表 1)

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36施設(81%)から138例分の臨床調査票を回収した(平成23, 24年)。

2) 全症例の基本データ(表 2)

全138症例の性別は男性83例、女性55例と若干男性有意で、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45例、慢性膵27例、自己免疫性膵炎は疑い例も含め52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確定群は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

表 1 調査施設と回答施設

研究班	一次調査施設数	一次調査回答施設(%)	二次調査施設数	二次調査回答施設(%)
全体	132	85(64%)	43	36(84%)
難治性膵疾患に関する調査研究班	68	44(65%)	19	15(79%)
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班	64	41(64%)	24	21(88%)

表 2 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 \pm SD)	36.7 ± 17.2
	(median, 27-75%)	34.5(23.0-49.0)
	診断時	
(mean \pm 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 確定群(組織検体解析施設)	11

表 3 急性膵炎の原因薬剤

原因薬剤等	急性膵炎35例
メサラジン	18
アザチオプリン	11
ロイケリン	2
サラゾピリン	1
プレドニン	1
ブイフェンド	1
アルコール	1
胆石	1
高カロリー輸液	1

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) 急性膵炎の原因薬剤(表 3)

急性膵炎45例中35例で原因薬剤等の関与が指摘され、メサラジン18例と最も多く、アザ

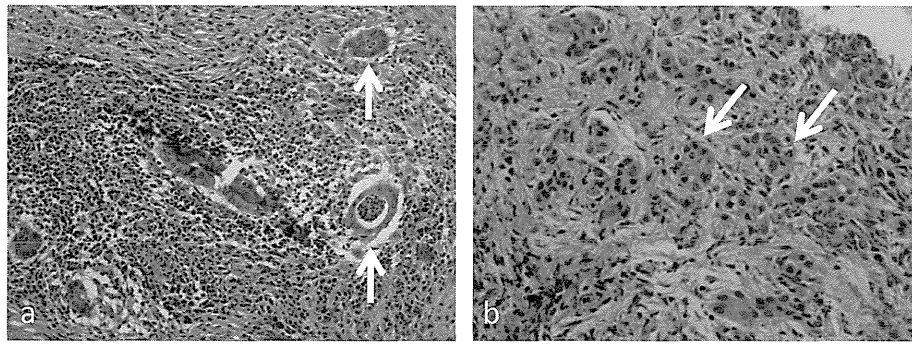


図1 組織学的所見。a：切除材料の小葉間膵管内腔に好中球浸潤がみられ、GELと考えられる(矢印)。b：生検材料にみられた小葉内への好中球浸潤(矢印)。

表4 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		

チオプリン11例，であった。
(平成24年)

4) AIP 群に関する解析，type 1 との比較

(1) 年齢・性(表4)

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ほぼ同じであったが 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 臨床診断群と同様で潰瘍性大腸炎が3倍程度多かった。

(2) 症状(表5)

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6)

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。

(4) 免疫血清検査(表7)

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8)

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9)