

D. 考察

1) 1型 AIP における病変分布からみた組織亜型と消退像についての検討

1型 AIP の病変は膵実質(膵管, 小葉)および膵周囲組織にみられ, 通常はこれらすべての組織にびまん性に病変が形成される. 今回の検討でも, 35例のうち30例でこれらすべての組織に炎症がみられた. ところが35例のうち4例では膵管周囲を主体に病変が形成されており(膵管型), 膵小葉に炎症細胞浸潤は乏しかった.

膵管型では, びまん性かつ高度の小葉構造の破壊をきたしていた. 膵管型では花筵状線維化の顕著な強い炎症所見が膵管上皮周囲にみられ, 膵管狭窄は高度であると推察されるので, 小葉の変化はそのための閉塞性膵炎である可能性がある. AIP は膵機能不全をきたすことがあるが¹⁴⁾, 膵管型はそのようリスクの高い亜型である可能性がある.

1型 AIP の消退像についての報告は未だ乏しい. 今回の検討で, 消退像と考えられるものの中には, 抜け殻状を呈して線維芽細胞の増生をきたした比較的急性期の像と, 線維化をきたした慢性期の像が存在することが明らかとなった. 前者は定型的な AIP 同様, 腫瘍との鑑別が問題になり切除が行われていた. 一方後者は, 画像的に経過を確認できた症例や治療後症例, 再燃例において認められ, 慢性期あるいは治癒像を示唆する所見と考えられた. AIP は自然消退することもあるため, 線維化の強い症例をみた場合には, 以前存在した炎症が消退したものである可能性についても考慮する必要がある.

2) 2型 AIP の小葉内病変とその鑑別診断についての検討

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. これは従来の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

標本による診断への関心が高まっており, 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. また 1型 AIP の花筵状線維化は小葉周囲に広く認められる所見で^{12,13)}, 生検組織においても小葉間にはこの所見が存在することが期待される. それに対し, 2型 AIP の小葉間組織には線維芽細胞の増生と線維化がみられ, 細胞浸潤は乏しく, 1型 AIP とは異なっている. この点も鑑別点として有用である可能性がある.

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. 通常は癌の周囲に限局したもので, 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

1型AIPの中には、膵管上皮周囲に局限して著明な炎症をきたすものがある。このタイプは膵実質の著明な破壊を伴い、膵機能不全のリスクが高い可能性がある。炎症消退例の中には線維化の乏しいものと強いものがあり、後者は慢性期あるいは治癒像をみている可能性がある。

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, Lühr 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, Kloppel 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.
 13. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Kloppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181–1192.
 14. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H, Sauvanet A, Hentic O, Lévy P, Ruszniewski P, Hammel P. 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
 - 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.
- 9) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181-1192.
- 10) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎と膵外病変 (IgG4 関連疾患) の病理像. 林紀夫他編, *Annual Review 2013 消化器*. 東京. 中外医学社. 2013; 229-237.
- 11) 能登原憲司. 胆道膵臓の線維化 研究の進歩 1型 AIP の線維化と 2型 AIP の線維化の異同. *肝胆膵* 65(2): 337-342.
- 12) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎における最近の知見 新しい診断基準の中での自己免疫性膵炎 (1型・2型) の病理診断. *最新医学* 67(8): 1857-1863.
- 13) 能登原憲司. IgG4 関連疾患の診断 1型自己免疫性膵炎における線維化病変の特徴. *最新医学* 67(4): 965-970.
- 14) Notohara K, Wani Y, Fujisawa M. Pathologic findings of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Curr Immunol Rev* 2011, 7: 212-220.
- 15) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhner 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.
- 16) 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.
- 17) 能登原憲司. 胆膵 自己免疫性膵炎 LPSP (1型) と IDCP (2型). 林紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川 徹, 編. *Annual Review 消化器* 2011. 東京. 中外医学社. 2011; 266-272.

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. 12th International Symposium on Sjogren's syndrome. Kyoto. 2013.10.
- 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定診断基準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
- 6) 能登原憲司. IgG4 関連疾患の病理診断: 消化器領域疾患の診断基準と包括的診断基準における考え方. 第99回日本消化器病学会総会. 鹿児島. 2013年3月
- 7) Notohara K, Uchino K, Wani Y, Fujisawa M, Miyabe K, Nakazawa T, Kawa S. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with neutrophilic infiltration: comparison with cases without neutrophilic infiltration. 101th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Vancouver, Canada. 2012.3.
- 8) Notohara K. Pathological findings of type 1 and type 2 AIP. The International Pancreatic Research Forum 2011. 大阪. 2011.11.
- 9) Notohara K. Autoimmune pancreatitis: role of pathologists for making the diagnosis. 7th Asia Pacific International Academy of Pathology Congress. Taipei, Taiwan. 2011.5.

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 Type 1 (LPSP) と Type 2 (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, IDCP 4例, LPSP 10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 ± 0.58 , 1.50 ± 1.29 , 1.50 ± 1.29 , 2.00 ± 1.41 であった. LPSP は IL-8, CXCR-1, CXCR-2 はそれぞれ 1.10 ± 1.20 , 0.40 ± 0.84 , 2.50 ± 0.84 , 1.70 ± 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 ± 0.67 , 0.30 ± 0.67 , 0.60 ± 0.51 , 1.10 ± 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) Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46(5): 696-704.
- 2) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of inducible costimulator- and interleukin 10-positive regulatory T cells in the development of igg4-related autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40(7): 1120-1130.
- 3) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental Au-

toimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas* 2012; 41(8): 1255-1262.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Kusuda T, Kurishima A, Fukui Y, Sumimoto K, Satoi S, Ohe C, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions. *Intern Med* 2012; 51(7): 733-737.
- 7) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012 Feb; 22(1): 21-30.
- 8) Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi

- H, Fukata N, Sumimoto K, Fukui Y, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Regulatory T cells in type 1 autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 795026.
- 9) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental Autoimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas* 2012; 41(8): 1255–1262.
- 10) Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 358371.
- 11) 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* 2012 Oct 5.
- 12) 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.
- 13) 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* 2013; 13(3): 230–237.
- 14) 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.
- 15) 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, Lohr 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.
- 16) 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.
- 17) 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, 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.

- 2) 岡崎和一. IgG4 関連疾患の診断基準の作成 現状と問題点. Annual Review 消化器2012 2012: 235-241.
- 3) 岡崎和一, 内田一茂. 自己免疫性膵炎と IgG4 関連疾患. 日本消化器病学会雑誌 2012; 109: 875-887.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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) Uchida K, Kusuda T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. Chicago, USA. 2011.11.
- 2) Uchida K, Kusuda T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. Chicago, USA. 2011.11.
- 3) Okazaki K, Sumimoto K, Ikeura T, Uchida K, Takaoka M. HOW to recognize the mimickers of pancreas cancer in AIP? Japanese experience. Joint Meeting of the 4th Asian- Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pancreatobiliary Association Jeju, Korea. 2011.9.
- 4) Nakayama S, Nishio A, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis DDW2011 Chicago, USA. 2011.5.
- 5) Kusuda T, Uchida K, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011 Chicago, USA. 2011.5.
- 6) Uchida K, Kusuda T, Miyoshi H, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Possible role of ICOS positive and IL-10 producing regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Indian Pancreas Club Kochi, Kerala, India. 2011.2.
- 7) 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. Comparison of International Consensus Diagnostic Criteria and Major Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. DDW2012, San Diego, California, USA. 2012.5.19.
- 8) 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 Orlando, Florida. 2013.5.19.
- 9) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World

Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.

- 10) Okazaki K. IgG4 cholangitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 11) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis, diagnosis and differentiation Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 12) Okazaki K. Satellite Symposium: Clinical Validation of International Consensus Diagnostic Criteria & Algorithm for Autoimmune Pancreatitis IAP&KPBA 2013 Seoul. 2013.9.6.

国内学会

- 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. Comparison of International Consensus Diagnostic Criteria and Major Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. DDW2012 San Diego, California, USA 2012.05
- 2) Uchida K, Okazaki K. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
- 3) 池浦 司, 高岡 亮, 内田一茂, 島谷昌明, 三好秀明, 楠田武生, 岡崎和一. 疼痛症状のある慢性膵炎患者に対する_成分栄養剤(エレンタール®)の有用性. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
- 4) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎におけるステロイドパルス療法の有用性. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
- 5) 内田一茂, 楠田武生, 小藪雅紀, 三好秀明, 住本貴美, 福井由理, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一. IgG4 関連胆・膵病変におけるIgG4産生機序と制御性T細胞の意義. 第109回日本内科学会講演会. 京都. 2012年4月
- 6) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎発症マウスにおける膵外病変の検討. 第29回日本胆膵病態・生理研究会. 京都. 2012年6月
- 7) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一. IgG4 関連疾患としての自己免疫性膵炎(AIP type 1; LPSP)と好中球病変(AIP type 2; IDCP)における免疫学的相違に関する検討. 第29回日本胆膵病態・生理研究会. 京都. 2012年6月
- 8) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一. 1型自己免疫性膵炎(type 1 AIP)に対する初期治療としてのステロイドパルス療法の検討. 第29回日本胆膵病態・生理研究会. 京都. 2012年6月
- 9) 住本貴美, 内田一茂, 福井由理, 三好秀明, 坂口雄沢, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一. 当科における自己免疫性膵炎の診断能に関する検討. 第39回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月
- 10) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎マウスにおける膵外病変の検討. 第39回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月
- 11) 内田一茂, 池浦 司, 岡崎和一. 自験例よりみた自己免疫性膵炎の長期予後. 第39回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月
- 12) 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一. IgG4 関連肝胆膵疾患における制御性T細胞に関する検討. 第49回日本消化器免疫学会. 鹿児島. 2012年6月
- 13) 内田一茂, 岡崎和一, 正宗 淳, 下瀬川徹. IgG4 関連疾患における性差について. 第8回消化器病における性差医学・医療研究会. 京都. 2012年8月
- 14) 内田一茂, 岡崎和一. IgG4 関連胆膵疾患におけるICOS陽性制御性T細胞によるIgG4産生機序に関する検討. 第40回日本臨床免疫学会. 東京. 2012年9月
- 15) 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

16) 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

17) 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

18) 住本貴美, 内田一茂, 岡崎和一. Interna-
tional Session(IgG4-related disease and
endoscopy), Importance of endoscopic ret-
rograde pancreatography in diagnosis of
segmental/focal type 1 autoimmune pan-
creatitis. 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

自験自己免疫性膵炎における国際コンセンサス基準(ICDC)と 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011との診断能の比較

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

内田一茂, 住本貴美, 池浦 司, 三好秀明, 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】

国際コンセンサス診断基準 ICDC, 臨床診断基準2006, 2011の AIP 診断能について, それぞれ比較検討した. 診断率は, ICDC が98.4%, 診断基準2011が88.7%, 2006が70%であった. 診断基準2011の診断能は向上したが, 今後膵腫大・膵管像の取り扱いを検討する必要があると考えられた.

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)の診断基準として, 国際コンセンサス診断基準(ICDC)が新しく加わり Type1/Type2 と2種類に分類された. また日本の診断基準としてICDCを基にしてType1に主眼をおいた2011が発表された. 今回我々はそれぞれの診断基準と比較して, AIPの診断能について検討した.

B. 研究方法

当科通院中で, ICDC, アジア診断基準, 臨床診断基準2006, 2011, 韓国診断基準, revised HISORTのいずれかでAIPと診断された60例(男性42例, 女性18例, 平均年齢64.3歳)を対象とした. ICDC, 臨床診断基準2006, 2011のAIP診断能について, それぞれ比較検討した.

(倫理面への配慮)

解析にあたっては個人が特定されることがないように配慮した.

C. 研究結果

臨床診断基準2011において確診と診断された52例は全例ICDCでもdefinite type1と診断された. 疑診例1例はICDCではprobable type2であった. 診断できなかった症例は7例で, 4例はICDCではdefinitive type1であった. 内

訳は, 膵腫大はないが高IgG4血症・膵管狭細像・ステロイド反応性がある, 膵腫大・膵管狭細はないが高IgG4血症・ステロイド反応性がある, 2例は限局性膵腫大で膵管造影はないが高IgG4血症・膵外病変・ステロイド反応性がある症例であった. 1例は手術標本にてdefinitive type2. 1例は自己抗体が陽性であったが高IgG4血症がなく診断基準2006では診断できたがAIP NOSとなった. 1例はステロイド治療がなくICDCでも非診断例となった. 各種診断基準の診断率を比較すると, ICDCが98.4%, 診断基準2011が88.7%, 2006が70%, Asian criteriaが83%, Korean criteriaが95%, Revised HISORTが83%であった.

D. 考察

診断基準2011の診断能は向上したが, 今後膵腫大・膵管像の取り扱いを検討する必要があると考えられた.

E. 結論

ICDC, 臨床診断基準2006, 2011のAIP診断能について比較検討した. 診断基準2011の診断能は2006に比べ向上したことがわかった.

F. 参考文献

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- 1) Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46(5): 696–704.
- 2) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of inducible costimulator- and interleukin 10-positive regulatory T cells in the development of igg4-related autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40(7): 1120–1130.
- 3) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental Autoimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas* 2012; 41(8): 1255–1262.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Kusuda T, Kurishima A, Fukui Y, Sumimoto K, Satoi S, Ohe C, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions. *Intern Med* 2012; 51(7): 733–737.
- 7) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012 Feb; 22(1): 21–30.
- 8) Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukata N, Sumimoto K, Fukui Y, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Regulatory T cells in type 1 autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 795026.
- 9) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental Autoimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas* 2012; 41(8): 1255–1262.
- 10) Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 358371.
- 11) 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 au-

toimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol* 2012 Oct 5.

- 12) 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.
- 13) 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* 2013; 13(3): 230-237.
- 14) 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.
- 15) 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, Lohr 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.

- 16) 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.
- 17) 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, 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.
- 2) 岡崎和一. IgG4 関連疾患の診断基準の作成 現状と問題点. *Annual Review 消化器* 2012 2012: 235-241.
- 3) 岡崎和一, 内田一茂. 自己免疫性膵炎と IgG4 関連疾患. *日本消化器病学会雑誌* 2012; 109: 875-887.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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) Uchida K, Kusuda T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. Chicago, USA. 2011.11.
- 2) Uchida K, Kusuda T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. Chicago, USA. 2011.11.
- 3) Okazaki K, Sumimoto K, Ikeura T, Uchida K, Takaoka M. HOW to recognize the mimickers of pancreas cancer in AIP? Japanese experience. Joint Meeting of the 4th Asian- Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pancreatobiliary Association. Jeju, Korea. 2011.9.
- 4) Nakayama S, Nishio A, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis DDW2011. Chicago, USA. 2011.5.
- 5) Kusuda T, Uchida K, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011. Chicago, USA. 2011.5.
- 6) Uchida K, Kusuda T, Miyoshi H, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Possible role of ICOS positive and IL-10 producing regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Indian Pan-

creas Club Kochi, Kerala, India. 2011.2.

- 7) 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. Comparison of International Consensus Diagnostic Criteria and Major Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. DDW2012, San Diego, California, USA. 2012.5.19.
- 8) 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 Orlando, Florida, 2013.5.19.
- 9) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 10) Okazaki K. IgG4 cholangitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 11) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis, diagnosis and differentiation Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 12) Okazaki K. Satellite Symposium: Clinical Validation of International Consensus Diagnostic Criteria & Algorithm for Autoimmune Pancreatitis IAP & KPBA 2013 Seoul. 2013.9.6.

国内学会

- 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. Comparison of International Consensus Diagnostic Criteria and Major Diagnostic Criteria for Autoimmune Pan-

- creatitis. DDW2012. San Diego, California, USA. 2012.5.
- 2) Uchida K, Okazaki K. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
 - 3) 池浦 司, 高岡 亮, 内田一茂, 島谷昌明, 三好秀明, 楠田武生, 岡崎和一. 疼痛症状のある慢性膵炎患者に対する_成分栄養剤(エレンタール®)の有用性. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
 - 4) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎 におけるステロイドパルス療法の有効性. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
 - 5) 内田一茂, 楠田武生, 小藪雅紀, 三好秀明, 住本貴美, 福井由理, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一. IgG4 関連胆・膵病変における IgG4 産生機序と制御性 T 細胞の意義. 第109回日本内科学会講演会. 京都. 2012年4月
 - 6) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎発症マウスにおける膵外病変の検討. 第29回日本胆膵病態・生理研究会. 京都. 2012年6月
 - 7) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一. IgG4 関連疾患としての自己免疫性膵炎(AIP type 1; LPSP)と好中球病変(AIP type 2; IDCP)における免疫学的相違に関する検討. 第29回日本胆膵病態・生理研究会. 京都. 2012年6月
 - 8) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一. 1型自己免疫性膵炎(type 1 AIP)に対する初期治療としてのステロイドパルス療法の検討. 第29回日本胆膵病態・生理研究会. 京都. 2012年6月
 - 9) 住本貴美, 内田一茂, 福井由理, 三好秀明, 坂口雄沢, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一. 当科における自己免疫性膵炎の診断能に関する検討. 第39回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月
 - 10) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎マウスにおける膵外病変の検討. 第39回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月
 - 11) 内田一茂, 池浦 司, 岡崎和一. 自験例よりみた自己免疫性膵炎の長期予後. 第39回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月
 - 12) 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一. IgG4 関連肝胆膵疾患における制御性 T 細胞に関する検討. 第49回日本消化器免疫学会. 鹿児島. 2012年6月
 - 13) 内田一茂, 岡崎和一, 正宗 淳, 下瀬川徹. IgG4 関連疾患における性差について. 第8回消化器病における性差医学・医療研究会. 京都. 2012年8月
 - 14) 内田一茂, 岡崎和一. IgG4 関連胆膵疾患における ICOS 陽性制御性 T 細胞による IgG4 産生機序に関する検討. 第40回日本臨床免疫学会. 東京. 2012年9月
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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

自己免疫性膵炎患者における膵石形成危険因子の検討(平成23年度) 自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に関する検討(平成24年度) 自己免疫性膵炎各種診断基準の比較検討(平成25年度)

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】

自己免疫性膵炎はステロイド治療に良好に反応するが、一部再燃を繰り返し、膵石形成にいたる症例が存在する。本研究では自己免疫膵炎で膵石形成の危険因子を検討した。膵石形成群と膵石非形成群について、臨床所見、血液検査所見、CT所見、ERCP所見を比較検討した。単変量解析では膵頭部腫大と膵頭部における Wirsung's duct と Santorini's duct 両者の狭窄が有意に膵石形成群で多く、多変量解析では膵頭部における Wirsung's duct と Santorini's duct 両者の狭窄が膵石形成の有意な独立した危険因子であった。(平成23年度)。

自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に関連する因子について検討した。3年以上経過観察した自己免疫性膵炎について、慢性膵炎臨床診断基準2009を満たす病態に進展する症例について検討した。経過観察中、慢性膵炎症進展例は16例(22%)に認めた。慢性膵炎進展の独立した危険因子として、膵頭部腫大と膵体部膵管非狭窄を多変量解析で認めた。従って、膵頭部腫大により Wirsung's duct と Santorini's duct 両者が狭窄し、膵体部膵管の内圧上昇により同部膵管の非狭細化をきたし、膵液うっ滞が慢性膵炎の診断基準を満たす膵石形成の危険因子と考えられた(平成24年度)。

自己免疫性膵炎の診断基準として、国際コンセンサス診断基準(ICDC)が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。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。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(平成25年度)。

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^{1~5)}。

1. 自己免疫性膵炎患者における膵石形成危険因子の検討

自己免疫性膵炎は一般的にはステロイド治療

に良好に反応し、血液所見、膵機能、画像所見が改善する。しかし、一部膵石を形成する症例が存在し、これらは再燃例に多く認められる^{6,7)}。従って、自己免疫性膵炎はステロイド治療により、もしくは自然経過により、全てが機能的、形態的に正常な状態に復して後遺的变化を認めないということはなく、一部、通常の慢性膵炎と同様に再燃を繰り返し、膵石形成、機能障害に至る例も認められる。実際、慢性膵

炎の IgG4 値を測定すると、約 7% の症例で上昇を認め、これらは進行期の自己免疫性膵炎の可能性が考えられる⁸⁾。

自己免疫性膵炎で、膵石形成の機序もしくは危険因子として、1) 膵組織の高度の炎症・壊死、2) 膵管系の狭窄・膵液うっ滞、などが考えられる。本研究ではいずれの機序が関連しているか、検討した。

(平成23年度)

2. 自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に関する検討

自己免疫性膵炎で、膵石形成の機序もしくは危険因子として、Wirsung's duct と Santorini's duct 両者の狭窄を同定し、慢性膵炎へ進展しうる病態と考えた⁹⁾。本研究では自己免疫性膵炎が慢性膵炎臨床診断基準2009をみたす病態への進展に関連する因子について検討した。

(平成24年度)

3. 自己免疫性膵炎各種診断基準の比較検討

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)¹⁰⁾。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の提唱と同時期にアメリカでは Mayo Clinic の Chari らにより HISORt 診断基準が提唱され¹¹⁾、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¹²⁾。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¹³⁾。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、2011年に国際コンセンサス診断基準(ICDC)が提唱された¹⁴⁾。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 type 1 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¹⁵⁾。

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、を明らかにすることである。

B. 研究方法

1. 自己免疫性膵炎患者における膵石形成危険因子の検討

1) 対象：信州大学医学部附属病院にて3年以上経過観察された自己免疫性膵炎69例(男54例、女15例、年齢中央値64歳)を対象とした。

2) 検討項目

臨床所見：観察期間、年齢、性、アルコール消費、ステロイド治療歴、再燃の有無を検討した。

血液検査：自己免疫性膵炎の活動性マーカーとして IgG, IgG4, C3, C4, 可溶性 IL2 receptor (sIL2-R), 免疫複合体(CIC)を、膵炎マーカーとしてアミラーゼを検討した。

3) 膵石の評価

CT により膵石の部位(頭部、体部、尾部)、膵管内か実質か、大きさ、数を評価した。

4) 膵管の評価

ERCP にて狭窄の部位(頭部、体部、尾部)、頭部の狭窄については Wirsung's duct と