

Santorini's duct の狭窄について評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会の承認を受けた(承認番号 1805)。

(平成23年)

2. 自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に関する検討

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73例(男56例，女17例，年齢中央値66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) 慢性膵炎臨床診断基準2009による評価

対象症例について，慢性膵炎臨床診断基準2009による評価を行い，慢性膵炎確診，準確診例を診断した。

(倫理面への配慮)

本研究は，信州大学医学部倫理委員会の承認を受けた(承認番号 1973)。

(平成24年)

3. 自己免疫性膵炎各種診断基準の比較検討

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，臨床的に膵腫瘤を形成し，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))，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. 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) 膵石形成

膵石増悪例8例と新規出現例20例を合わせた28例を膵石形成例とした。32例は経過中膵石の出現を認めず，膵石非形成例とした。膵石形成例で形成部位に差を認めなかった。膵管内結石が膵実質結石に比較して多い傾向を認めたが，有意差はなかった。

2) 膵石形成と臨床所見，検査所見との関連について

膵石形成群と非形成群で観察期間，年齢，性，アルコール消費，ステロイド治療で差を認めなかった。再燃は形成例で多かったが，有意差は認めなかった。膵石形成群と非形成群で種々の活動性マーカー，IgG，IgG4，C3，C4，sIL2-R，CICの値に有意差を認めなかった。

3) 膵石形成と膵腫大との関連について

膵石形成群と非形成群で，限局性腫大とび慢性腫大の比率に差を認めなかった。しかし膵石形成群で膵頭部腫大を有意に多く認めた(p=0.006)。

4) 膵石形成と膵管狭窄との関連について

膵石形成群と非形成群で，限局性狭窄とび慢性狭窄の比率に差を認めず，膵管狭窄の部位でも有意差は認めなかった。しかしながら，膵頭部のWirsung's ductとSantorini's duct両者の狭窄例は膵石形成群で有意に多く認めた(p=0.010)。

5) 多変量解析による検討

P値が0.2以下の因子について多変量解析を

行ったが膵頭部の Wirsung's duct と Santorini's duct 両者の狭窄が膵石形成の独立した危険因子であった(odds ratio 4.4, 95% confidence interval 1.3-15.5, P=0.019).

(平成23年)

2. 自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に関する検討

1) 慢性膵炎への進展

経過観察中、慢性膵炎臨床診断基準2009の診断基準を満たす慢性膵炎症例は16例(22%)に認め、確診例15例、準確診例1例であった。

2) 臨床所見、検査所見との関連について

慢性膵炎進展群と非進展群で観察期間、年齢、性、アルコール消費、ステロイド治療で差を認めなかったが、再燃は進展群で有意に多かった(p=0.030)。膵石形成群と非形成群で種々の活動性マーカー、IgG, IgG4, C3, C4, sIL2-R, CIC の値に有意差を認めなかった。

3) 膵腫大との関連について

慢性膵炎進展群と非進展群で、限局性腫大とび慢性腫大の比率、膵腫大の部位に差を認めなかった。

4) 膵管像との関連について

慢性膵炎進展群と非進展群で、限局性狭窄とび慢性狭窄の比率に差を認めず、膵管狭窄の部位でも有意差は認めなかった。膵体部膵管非狭窄が進展群で有意に多かった(p=0.001)。

5) 多変量解析による検討

P値が0.2以下の因子について多変量解析を行ったが、膵頭部腫大と膵体部膵管非狭窄が慢

性膵炎進展の独立した危険因子であった(Odds ratio: 12.7, 95% Confidence interval: 1.4-114.5, P=0.023, Odds ratio: 12.6, 95% Confidence interval: 3.003-52.6, P=0.001)。

(平成24年)

6) 膵石形成とステロイド治療後の膵腫大、膵管狭窄との関連について

膵石形成群と非形成群でステロイド治療4週間後の膵腫大について検討すると、膵頭部腫大が膵石形成例で多く認めたが有意差を認めなかった。さらに膵石形成群で、膵頭部の Wirsung's duct と Santorini's duct 両者の狭窄を多く認めたが、同様に有意差を認めなかった。

3. 自己免疫性膵炎各種診断基準の比較検討

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

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)			

AIPの可能性がある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、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

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。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例(率)は、103例(93.6%)であった。

D. 考察

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

今回の検討から自己免疫性膵炎における膵石形成は、各種活動性マーカーやアミラーゼとの相関を認めず、単変量解析では膵頭部腫大と膵頭部のWirsung's duct と Santorini's duct 両者の狭窄が膵石形成の有意な危険因子であり、これらはお互いに深く関係した病態である。多変量解析では膵頭部のWirsung's duct と Santorini's duct 両者の狭窄が膵石形成の独立した危険因子であった。さらにステロイド治療4週間の時点でも有意差はなかったが、これらは膵石形成例に多く認められた。従って、膵管狭窄による膵液うっ滞が膵石形成の危険因子と考えられる。膵管の不完全狭窄が膵石形成をきたすことは、ファーター乳頭癌⁹⁾、IPMN¹⁰⁾などで報告があり、また犬を用いた実験で証明され

ている^{16,17)}。ステロイド治療後の膵管系の遺残狭窄が膵石形成の危険因子と考えられ、これらに対する十分なステロイド治療施行など、有効な処置が自己免疫性膵炎の長期予後を改善すると考えられる。

(平成23年)

2. 自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に関する検討

診断基準を満たす慢性膵炎への進展は22%に認められ、本症の一部は通常の慢性膵炎と同様の病態を長期経過できたことが明らかとなった。慢性膵炎進展への要因として膵頭部腫大と膵体部膵管非狭細を認めた。本研究より自己免疫性膵炎が膵石形成、慢性膵炎へ進展する機序として、膵頭部腫大により、膵頭部のWirsung's duct と Santorini's duct 両者が狭窄し、膵体部膵管の内圧が上昇して非狭細を生じ、膵管系の膵液うっ滞が慢性膵炎診断基準を満たす膵石形成にいたると考えられる(図1)。

(平成24年)

3. 自己免疫性膵炎各種診断基準の比較検討

今回の検討より、以下の点が明らかとなった。

① ICDCは従来の診断基準と比較して、診断能(正診率)は改善した、② ICDCを含め、従

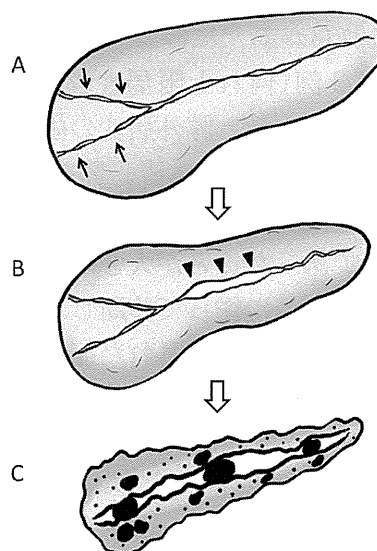


図1 自己免疫性膵炎から慢性膵炎進展の機序に関する仮説、(a)自己免疫性膵炎では膵頭部腫大を高率に認め、膵頭部のWirsung管、Santorini管両方の膵管狭窄をきたし、上流膵管の膵液うっ滞をきたす、(b)上流膵管の内圧上昇が膵体部主膵管の非狭細化をきたし、(c)このような状態が長期に持続すると膵管内結石形成、膵萎縮をきたし慢性膵炎へ進行する

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^{20,21)}、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た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、⑥Type 2 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²²⁾。

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, Asin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。従って鑑別目的に膵癌例でステロイド治療を施行してしまっ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の可能性のある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type 2 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。

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なかった。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り、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²²⁾、本邦では膵癌との鑑別を重視する立場をとっており、限局性腫瘍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

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

膵頭部におけるWirsung's ductとSantorini's duct両者の狭窄が自己免疫性膵炎における膵石形成の有意な危険因子であった。

2. 自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に関する検討

膵頭部腫大により、膵頭部のWirsung's ductとSantorini's duct両者が狭窄し、膵体部膵管の内圧が上昇して非狭細を生じ、膵管系の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(図1)。これらの危険因子に対して、発生を阻止することが可能になれば、膵石ならびにその後の機能障害の進展を予防可能と考えられる。

3. 自己免疫性膵炎各種診断基準の比較検討

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で診断可能のなった点、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 pancreatico-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. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 932–7.
 7. Takuma K, Kamisawa T, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Igarashi Y. Short-term and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23: 146–52.
 8. Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, Ito T, Kodama R, Chou Y, et al. Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis: characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: S18–22.
 9. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 553–60.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Takayama T. Pathophysiological study of experimental pancreatolithiasis in the dog. *Jpn J Gastroenterol*. 1979; 76: 1325–36. (in Japanese with English abstract).
 17. Konishi K, Izumi R, Kato O, Yamaguchi A, Miyazaki I. Experimental pancreatolithiasis in the dog. *Surgery*. 1981; 89: 687–91.
 18. Suda K, Takase M, Takei K, Kumasaka T, Suzuki F. Histopathologic and immunohistochemical studies on the mechanism of interlobular fibrosis of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 1302–5.
 19. Origuchi N, Kimura W, Muto T, Esaki Y. Pancreatic mucinproducing adenocarcinoma associated with a pancreatic stone: report of a case. *Surg Today*. 1998; 28: 1261–5.
 20. 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* 13; 230–237: 2013.

21. 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.
22. 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) Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, Tanaka E. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46 Suppl 1: 48–55.
- 2) Momose M, Kadoya M, Yano K, Miyasaka T, Fujinaga Y, Matsushita T, Yanagisawa S, Hamano H, Kawa S. Semiquantitative measurement of pulmonary hilar gallium-67 uptake using single photon emission computed tomography/computed tomography for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol* 2010; 28(10): 733–739.
- 3) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M,

Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011 Apr; 40 (3): 352–358.

- 4) Kawa S, Sugai S. History of Autoimmune Pancreatitis and Mikulicz's Disease. *Current Immunology Reviews* 2011; 7: 137–143.
- 5) Kawa S, Fujinaga Y, Ota M, Hamano H, Bahram S. Autoimmune Pancreatitis and Diagnostic Criteria. *Current Immunology Reviews* 2011; 7: 144–161.
- 6) Fujinaga Y, Kadoya M, Hamano H, Kawa S, Momose M, Kawakami S, Watanabe T, Sugiyama Y, Uehara T. Radiologic Findings of IgG4-Related Disease. *Current Immunology Reviews* 2011; 7: 186–203.
- 7) Watanabe T, Fujinaga Y, Kawakami S, Hatta T, Hamano H, Kawa S, Kadoya M. Infraorbital nerve swelling associated with autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol*. 2011; 29: 194–201.
- 8) Tsushima K, Yokoyama T, Kawa S, Hamano H, Tanabe T, Koizumi T, Honda T, Kawakami S, Kubo K. Elevated IgG4 levels in patients demonstrating sarcoidosis-like radiologic findings. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90: 194–200.
- 9) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2011 Sep 1. [Epub ahead of

print]

- 10) Ota M, Ito T, Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Hamano H, Kawa S. Polymorphism in the KCNA3 gene is associated with susceptibility to autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Dis Markers* 2011; 31: 223–229.
- 11) Yamamoto H, Suzuki T, Yasuo M, Kobayashi O, Tsushima K, Ito M, Urushihata K, Yamazaki Y, Hanaoka M, Koizumi T, Uehara T, Kawakami S, Hamano H, Kawa S, Kubo K. IgG4-Related Pleural Disease Diagnosed by a Re-Evaluation of Chronic Bilateral Pleuritis in a Patient Who Experienced Occasional Acute Left Bacterial Pleuritis. *Intern Med* 2011; 50: 893–897.
- 12) Zen Y, Bogdanos DP, Kawa S. Type 1 autoimmune pancreatitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. (in press)
- 13) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol* 2012; 47: 553–560.
- 14) Sugiyama Y, Fujinaga Y, Kadoya M, Ueda K, Kurozumi M, Hamano H, Kawa S. Characteristic magnetic resonance features of focal autoimmune pancreatitis useful for differentiation from pancreatic cancer. *Jpn J Radiol* 2012; 30: 296–309.
- 15) 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; 22(1): 21–30.
- 16) Kawa S, Ito T, Watanabe T, Maruyama M, Hamano H, Maruyama M, Muraki T, Arakura N. The Utility of Serum IgG4 Concentrations as a Biomarker. *International Journal of Rheumatology*. 2012 198314. Epub 2012.
- 17) 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 May 18. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
- 18) Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa H. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 536–542.
- 19) Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, Azumi A, Bloch DB, Brugge WR, Carruthers MN, Cheuk W, Cornell L, Castillo CF, Ferry JA, Forcione D, Klöppel G, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Masaki Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani D, Sato Y, Smyrk T, Stone JR, Takahira M, Umehara H, Webster G, Yamamoto M, Yi E, Yoshino T, Zamboni G, Zen Y, Chari S. IgG4-Related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its in-

- dividual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun 26. doi: 10.1002/art.34593.
- 20) Uehara T, Ikeda S, Hamano H, Kawa S, Moteki H, Matsuda K, Kaneko Y, Hara E. A Case of Mikulicz's Disease Complicated by Malignant Lymphoma: A Postmortem Histopathological Finding. *Intern Med* 2012; 51(4): 419–423.
 - 21) Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó 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* 2012 Dec 11. [Epub ahead of print]
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. In: Rose N, MacKay I eds, *The autoimmune diseases*. 5th ed. pp935–949, Academic Press, St Louis, 2013.
 - 25) Kawa S, Kawano M, An overview. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, *IgG4-related Disease*, pp3–7, Springer Japan, Tokyo, 2013.
 - 26) 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*, pp13–17, Springer Japan, Tokyo, 2013.
 - 27) 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*, pp45–50, Springer Japan, Tokyo, 2013.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
 - 31) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis and its Japanese Amendment Have Improved Diagnostic Ability over Existing Criteria, *Gastroenterology Research and Practice* (in press).
 - 32) 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).

- 33) 長谷部修, 越知泰英, 伊藤哲也, 成本壮一, 川 茂幸, 自己免疫性膵炎における膵内胆管狭窄の検討, *膵臓* 2012; 27: 733-741.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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) 村木 崇, 浜野英明, 川 茂幸. 「IgG4 関連硬化性胆管炎診断におけるIgG4 値の多施設検討」公聴会 IgG4 関連胆管炎の診断基準. 第46回日本胆道学会学術集会. 宮崎. 2011年9月17日
- 2) 渡邊貴之, 伊藤哲也, 川 茂幸. 「IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下症の検討」—シンポジウム IgG4 関連疾患の概念と診断. 第53回日本消化器病学会大会. 福岡. 2011年9月17日
- 3) 伊藤哲也, 渡邊貴之, 丸山真弘, 米田傑, 丸山雅史, 児玉 亮, 尾崎弥生, 村木 崇, 浜野英明, 新倉則和, 川 茂幸. 「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的解析」—パネルディスカッション1 膵疾患の遺伝的啓探る. 第42回日本膵臓学会大会. 弘前. 2011年7月30日
- 4) 伊藤哲也, 渡邊貴之, 丸山真弘, 米田傑, 丸山雅史, 児玉 亮, 高山真理, 村木 崇, 尾崎弥生, 浜野英明, 新倉則和, 川 茂幸. 自己免疫性膵炎患者における抗 *H. pylori* IgG 値と IgG4 値の検討. 第97回消化器病学会総会. 東京. 2011年5月15日
- 5) Kawa S. IgG4-related disease: a new disease group explaining Morbus Ormond, pancreatitis and SSA- or SSB-negative sialoadenitis. —Clinical Science Session, Too much immunoglobulin-diseases relevant for the rheumatologist. EULAR2011. London. 2011.5.25.
- 6) Kawa S, Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Ozaki Y, Maruyama M, Yoneda K, Kodama R, Muraki T, Hamano H, Arakura N. How frequently does AIP relapse and how can it be prevented? Japanese experience. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011.9.2.
- 7) Kawa S. The utility of serum IgG4 concentrations as a biomarker. The First International Conference On IgG4-Related Disease (IgG4-RD). Boston, Massachusetts, USA. 2011.10.6.
- 8) Kawa S. Symposium 3: Approach for Pathogenesis Humoral Immunity. 1) IgG4. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011. OSAKA Japan. 2011.11.6.
- 9) Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Maruyama M, Yoneda S, Kodama R, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Clinical Features of IgG4 Negative Autoimmune Pancreatitis. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011.9.3.
- 10) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Maruyama M, Yoneda S, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Thyroiditis: an IgG4-related disease. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011.9.3.
- 11) Maruyama M, Ozaki Y, Arakura N, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Mechanism of Pancreatic Stone Formation in Pa-

- tients with Autoimmune Pancreatitis. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011.9.3
- 12) Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Maruyama M, Yoneda S, Kodama R, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Frequency and Prevention of Autoimmune Pancreatitis Relapse in a Japanese Population. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011. OSAKA Japan. 2011.11.26.
- 13) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Maruyama M, Yoneda S, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. The Mechanism of Lower Bile Duct Stricture seen in IgG4-related Sclerosing Cholangitis. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011. OSAKA Japan. 2011.11.6.
- 14) Maruyama M, Ozaki Y, Arakura N, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Clinical Characteristics of Cases with Autoimmune Pancreatitis Showing Steroid Non-responsive Ductal Narrowing. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011. OSAKA Japan. 2011.11.6.
- 15) 伊藤哲也, 村木 崇, 川 茂幸. 「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景」シンポジウム6 ゲノムワイド検索を消化器疾患, 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月20日
- 16) 丸山真弘, 渡邊貴之, 川 茂幸. 「自己免疫性膵炎は慢性膵炎に移行しうるか」シンポジウム8 慢性膵炎は治療介入により改善するか? 第43回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月29日
- 17) Ito T, Kanai K, Oguchi T, Maruyama M, Watanabe T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Autoimmune Pancreatitis Has Close Association With Allergen Specific IgE Antibodies. APDW2012. Bangkok. 2012.12.8.
- 18) Maruyama M, Kanai K, Oguchi T, Watanabe T, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Pancreatitis. APDW2012. Bangkok. 2012.12.8.
- 19) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Clinical characteristics of IgG4 related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) without pancreatic lesion. APDW 2012. Bangkok. 2012.12.5.
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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

- ①自己免疫性膵炎における膵外病変（後腹膜線維症・腎病変）の定義の検討（H23）
- ②自己免疫性膵炎における膵石形成に寄与する危険因子の検討（H23）
- ③音響放射圧（ARFI）を用いた自己免疫性膵炎，IgG4 関連病変における病変硬度の検討（H24）
- ④栄養学的指標からみた自己免疫性膵炎の長期予後（H24）
- ⑤3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（H25）

研究報告者 平野賢二 東京大学消化器内科 助教

【研究要旨】

研究①では腎臓領域，循環器領域の専門家と協議のうえ，後腹膜線維症や腎病変の定義（概念と病理所見）を提唱した．研究②では自己免疫性膵炎（AIP）の長期経過例で膵石は17%（12/71）で認められ，有意な危険因子は50 g/day以上の飲酒歴であることを示した．研究③ではAIPの膵硬度は健常膵より硬く，通常の慢性膵炎と同等であることを示した．研究④ではAIP症例の栄養状態は慢性膵炎よりやや良好ではあるが大差はないことを示した．研究⑤では3年以上維持療法を行ってもステロイド中止後の予後はやはり良くないことを示した．平均32カ月の経過観察でステロイド中止後に臨床的再燃を来した症例は38%（8/21）であった．

A. 研究目的

研究①：自己免疫性膵炎（AIP: autoimmune pancreatitis），IgG4関連疾患における腎病変・後腹膜病変がどのようなものを指すのか，各領域の専門家の意見を把握したうえで，腎病変・後腹膜病変の概念を消化器専門医にわかりやすく伝え，記述すること．

研究②：AIPにおける膵石形成，膵萎縮の頻度を明らかにするとともに，膵石形成，膵萎縮の危険因子を明らかにすること．

研究③：AIPにおいて，音響放射圧（ARFI: acoustic radiation force impulse）を利用して，膵硬度（せん断弾性波速度）を評価し，膵硬度測定の臨床的意義，問題点を明らかにすること．

研究④：AIPと通常の慢性膵炎の各種栄養指標を比較，評価すること．

研究⑤：長期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を明らかにすること．

B. 研究方法

研究①：① IgG4 関連診断包括基準② IgG4

関連腎疾患診断基準③自己免疫性膵炎診断基準2011をもとに，腎臓，循環器領域の専門医と合議し，腎病変，後腹膜病変について病変の概念と病理所見を簡潔に記述する．

研究②：1年以上経過の追えたAIP71例（男性60例，女性11例，平均発症年齢66歳）を対象に直近のCTにて膵石，膵萎縮の有無を調べ，その危険因子の検討を行った．危険因子として，性別，ステロイド治療歴有無，糖尿病有無，IgG，IgG4，免疫複合体，膵炎再燃有無，膵外病変も含めた再燃有無，飲酒，喫煙について検討した．

研究③：当科でAIPの治療を受けた13例14病変（膵病変13例，腸間膜偽腫瘍1例）を対象とし，ARFIモードにて病変部のせん断弾性波を測定した．1)治療前のAIP膵病変の硬度を健常人38例，慢性膵炎32例の膵硬度と比較，2)AIP治療前後のIgG4関連病変の硬度とその推移の検討，を行った．

研究④：1年以上経過の追えたAIP52例（男性42例，女性10例，平均発症年齢63歳）について各種栄養指標（BMI，アルブミン，プレアル

ブミン，総コレステロール，ヘモグロビン，コリンエステラーゼ)及びHbA1cを測定，通常の慢性膵炎131例(男性107例，女性24例，平均発症年齢55歳)との比較を行った。

研究⑤：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清学的再燃，いずれにも該当しない場合を無再燃と定義した。

C. 研究結果

研究①：①IgG4関連診断包括基準②IgG4関連腎疾患診断基準③自己免疫性膵炎診断基準2011(案)において，腎病変の概念の記載では①②の両方で重視されている画像所見(びまん性腎腫大，腎実質の多発性造影不良域，腎腫瘍，腎盂壁肥厚病変)が主となり，病理所見では②にある記載を要約し，閉塞性静脈炎の頻度の低いことについても言及した。後腹膜病変の定義については基本的に③の記載を踏襲したが，当初③で言及されていなかった炎症性腹部大動脈瘤についても後腹膜線維症と同等に扱う必要があると判断・提唱し，③の該当部分を改訂していただいた。

研究②：膵石は12例(17%)で認められ，7例は経過観察中に新規出現ないし増加した。危険因子の検討では50 g/day以上の飲酒歴のみが有意な因子であった。膵萎縮は43例(61%)で認められた。危険因子は膵石の場合と同様，50 g/day以上の飲酒歴のみが有意な因子であった。

研究③：1)治療前のAIPの膵硬度(せん断弾性波速度)の測定値は 2.07 ± 0.91 m/sであり，健常人の測定値 1.30 ± 0.34 m/sより有意に高値であった($P=0.007$)。一方，慢性膵炎における測定値 2.09 ± 1.03 m/sとは有意差を認めなかった($P=0.952$)。2)9病変で治療前後の測定値が得られた。治療前の病変硬度 2.51 ± 1.18 m/s，治療後は 2.14 ± 0.70 m/sと治療後

で減少が認められたものの有意差までは認められなかった($P=0.246$)。

研究④：総コレステロール値が慢性膵炎群で有意に低値(192 mg/dl vs 174 mg/dl, $P=0.0017$)であったが，アルブミンは慢性膵炎群で有意に高値(3.98 g/dl vs 4.09 g/dl, $P=0.032$)であった。BMIは慢性膵炎群で低い傾向(22.1 vs 21.3, $P=0.088$)が認められた。

研究⑤：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。②PSCにおける血清IgG4, IgEの臨床的意義の検討

D. 考察

研究①：各病変の特徴をどこまで述べればよいのか悩ましいところであるが，寸分の間違ひもなく正確に伝えるというより病変の概要を消化器の専門医に大まかに分かりやすく伝えることを主眼とした。

研究②：他施設の研究では膵石発生が54%(当科17%)，膵炎再燃28%(当科17%)と高く，膵石の危険因子はWirsung + Santorini管の閉塞であると報告された¹⁾。我々の症例では該当しているようには思われなかった。何らかの理由で我々の施設の方がステロイド有効例が多かったため，ステロイド効果に左右されない因子である「多量飲酒」が危険因子として残ったのかもしれないと推測している。

研究③：「小病変での測定値」に信頼性が十分とは言えず，治療により病変が縮小するAIPでは治療効果を膵硬度という尺度で評価するにはまだ課題が多い。

研究④：コレステロールはAIPで有意に高く，アルブミンはAIPで有意に低い，という一見矛盾する結果であったが，アルブミンの差は年齢差，コレステロールの差はステロイド内服によりある程度説明可能と考えられた。

研究⑤：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

かを検討したところ、維持療法期間のみが再燃なし群で有意に長かった。維持療法が長ければ長いほど再燃予防に寄与する可能性がある。

E. 結論

研究①：

1) 腎病変

(概念)画像上特徴的な異常所見(びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、腎腫瘤、腎盂壁肥厚病変)を認めることが多い。腎組織は間質性腎炎が主体であるが糸球体病変(膜性腎症など)を伴う場合もある。

(病理所見)病理学的には腎間質に高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化がみられる。病巣内には多数のIgG4陽性形質細胞が認められる。花筵状の線維化が特徴的である。閉塞性静脈炎の頻度は高くない。

2) 後腹膜病変(後腹膜線維症)の定義

(概念)後腹膜を中心とする線維性結合織のび慢性増殖と炎症により、腹部CT/MRI画像で腹部大動脈周囲の軟部影や腫瘤がみられる。尿管閉塞を来し水腎症が診断契機のこともある。また、腹部大動脈の拡張病変を伴い、炎症性腹部大動脈瘤と呼ばれる病態を示すことがあるが、他の原因による大動脈瘤との鑑別は困難である。

(病理所見)病理学的には、高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化よりなる腫瘤状病変が形成される。病巣内には多数のIgG4陽性形質細胞が認められる。花筵状線維化や閉塞性静脈炎も高頻度に認められる。AIPに合併した重度の耐糖能障害はステロイド治療を行っても十分な改善は期待できない。内分泌機能保持の観点からはステロイド治療はできる限り早期に行うのが望ましい。

研究②：アルコール摂取はAIPの経過に少なくとも良い影響は与えず、悪影響を及ぼす可能性が高いと考えられた。

研究③：治療前のAIPは通常慢性膵炎の膵臓と同等の硬度を有した。治療により病変が縮小することで測定が困難になる、あるいはROIが病変に収まらず、測定値の信頼性が低下すると考えられたケースが少なくなく、臨床

での実用性という観点ではまだ課題が多いと思われる。

研究④：AIPでは高齢であるにもかかわらずBMIがCPより高い傾向にあり、若干、栄養学的な観点で予後はよいのかもしれないが、その差はあったとしても、「大差ではない」というのが適当である。

研究⑤：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が高い。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. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol.* 2012; 47: 553–60.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. High alcohol consumption increases the risk of pancreatic stone formation and pancreatic atrophy in autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2013; 42: 502–505.

2. 学会発表

- 1) 平野賢二, 多田 稔, 伊佐山浩通ほか. 自己免疫性膵炎の長期予後の検討. 第43回日本膵臓学会. 山形. 2012年6月
- 2) 平野賢二, 多田 稔, 伊佐山浩通ほか. 音響放射圧(ARFI)を用いた自己免疫性膵炎, IgG4関連病変における硬度測定. 第54回日本消化器病学会大会. 神戸. 2012年10月
- 3) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

自己免疫性膵炎における悪性腫瘍合併についての検討

研究報告者 児玉裕三 京都大学医学研究科消化器内科学講座

共同研究者

塩川雅広, 上田 樹, 津田喬之, 西川義浩, 山内雄揮, 南 竜城, 栗山勝利,
佐久間洋二郎, 大田悠司, 田辺 渉, 丸野貴久, 栗田 亮, 澤井勇悟, 辻 喜久,
宇座徳光, 千葉 勉（京都大学医学研究科消化器内科学講座）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎 autoimmune pancreatitis (AIP) と悪性腫瘍との関係を多施設の後ろ向きコホート研究で調べた。悪性腫瘍の標準化罹患率は AIP 診断から一年以内が最も高く、6.1 (95%信頼区間2.3~9.9)であった。AIP 診断時の悪性腫瘍の相対リスクは4.9 (95%信頼区間1.7~14.9)であった。ステロイド治療前に豊富な IgG4 陽性形質細胞浸潤を腫瘍部に認めた6症例では、悪性腫瘍の治療後 AIP の再燃を認めなかった。これらより、AIP 患者の中には、paraneoplastic syndrome として、AIP が発症している人がいる可能性が考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎において、悪性腫瘍の合併がしばしば報告されているが、悪性腫瘍と自己免疫性膵炎の関係性については明らかではない。このため、両者の関係について研究した。

B. 研究方法

多施設の後ろ向きコホート研究を行った。アジア診断基準を満たす108人の自己免疫性膵炎患者において、悪性腫瘍の合併頻度、標準化罹患比、相対リスク、悪性腫瘍と自己免疫性膵炎の診断時期の時間関係について解析した。また、悪性腫瘍合併例と非合併例との臨床病理学的検討を行った。

C. 研究結果

108人の AIP 患者のうち、中央値3.3年のフォローアップ期間で15人、18個の悪性腫瘍を認めた。標準化罹患率は2.7 (95%信頼区間1.4~3.9)で、AIP 診断から一年以内が、6.1 (95%信頼区間2.3~9.9)、それ以降は1.5 (95%信頼区間0.3~2.8)であった。AIP 診断時の悪性腫瘍の相対リスクは4.9 (95%信頼区間1.7~14.9)であった。AIP に対するステロイド治療を行う前に評価できた悪性腫瘍患者8人のうち6

人において、腫瘍部に豊富な IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めた。この6人の患者では、悪性腫瘍の治療後 AIP の再燃を認めなかった。

D. 考察

AIP 患者において、悪性腫瘍が有意に多く、paraneoplastic syndrome として有名な皮膚筋炎と多発性筋炎 [1] と同様の傾向が示された。今後は症例数の増加、前向き研究、メカニズムの研究が必要と考えられた。

E. 結論

AIP 患者は様々な悪性腫瘍のリスクをもっている。AIP の診断から一年以内の悪性腫瘍のリスクが最も高く、悪性腫瘍の治療後 AIP の再燃がないことから、AIP 患者の中には、paraneoplastic syndrome として、AIP が発症している人がいるかもしれない。

F. 参考文献

1. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. N Engl J Med 1992; 326: 363-7.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirota M, Tsuda M, Tsuji Y, Kanno A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Unno J, Ito H, Ariga H, Chiba T, Masamune A, Satoh K, Shimosegawa T. Perfusion Computed Tomography Findings of Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40: 1295-1301.
 - 2) 廣田衛久, 津田雅祝, 辻 喜久, 下瀬川徹. Perfusion CTによる自己免疫性膵炎の膵血流解析. *膵臓* 2011; 26: 54-58.
 - 3) Watanabe T, Yamashita K, Sakurai T, Kudo M, Shiokawa M, Uza N, Kodama Y, Uchida K, Okazaki K, Chiba T. Toll-like receptor activation in basophils contributes to the development of IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2012; 48: 247-253.
 - 4) Watanabe T, Yamashita K, Fujikawa S, Sakurai T, Kudo M, Shiokawa M, Kodama Y, Uchida K, Okazaki K, Chiba T. Involvement of activation of toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 914-924.
 - 5) Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, Kawanami C, Mimura J, Yamashita Y, Asada M, Kikuyama M, Okabe Y, Inokuma T, Ohana M, Kokuryu H, Takeda K, Tsuji Y, Minami R, Sakuma Y, Kuriyama K, Ota Y, Tanabe W, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Uza N, Watanabe T, Haga H, Chiba T. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 610-617.
 - 6) 塩川雅広, 児玉裕三, 千葉 勉. IgG4 関連疾患と悪性腫瘍 病因的相互関係. *肝胆膵* 2013; 67: 433-438.
 - 7) 千葉 勉, 児玉裕三, 塩川雅広, 渡邊智裕. IgG4 関連疾患の研究の動向. *胆と膵* 2013; 34: 751-755.
 - 8) 塩川雅広, 児玉裕三, 千葉 勉. 自己免疫性膵炎と悪性腫瘍. *胆と膵* 2013, 34: 745-749.
- ### 2. 学会発表
- 1) Shiokawa M, Kodama Y, Chiba T. Risk of Cancer in patients with Autoimmune Pancreatitis. The International Pancreatic Research Forum. Osaka. 2011.11.
 - 2) Shiokawa M, Kodama Y, Chiba T. Risk of Cancer in patients with Autoimmune Pancreatitis. DDW 2012. San Diego. 2012.5.
 - 3) 塩川雅広, 南 竜城, 佐久間洋二郎, 栗山勝利, 大田悠司, 田辺 渉, 丸野貴久, 栗田 亮, 澤井勇悟, 辻 喜久, 宇座徳光, 児玉裕三, 千葉 勉. 自己免疫性膵炎確診例を用いた IgG4 関連疾患包括診断基準の検討. 第99回消化器病学会総会. 鹿児島. 2013年 4 月
 - 4) 塩川雅広, 南 竜城, 佐久間洋二郎, 栗山勝利, 大田悠司, 田辺 渉, 丸野貴久, 栗田 亮, 澤井勇悟, 辻 喜久, 宇座徳光, 児玉裕三, 千葉 勉. 自己免疫性膵炎と悪性腫瘍の関係. 第110回日本内科学会. 東京. 2013年 4 月
 - 5) 大田悠司, 菊山正隆, 黒上貴文, 森田敏広, 重友美紀, 松村和宣, 児玉裕三, 千葉 勉. 急性化膿性膵管炎を発症した慢性膵炎に対する経乳頭的膵管ドレナージ術. 日本消化器内視鏡学会総会. 京都. 2013年 5 月
 - 6) Shiokawa M, Ota Y, Tanabe W, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Uza N, Kodama Y, Chiba T. Risk of immune thrombocytopenic purpura in patients with Autoimmune Pancreatitis. DDW2013 Orland 2013.5.
 - 7) Ota Y, Kikuyama M, Kodama Y, Kurokami T, Shigetomo M, Matsumura K, Chiba T. Acute obstructive suppurative pancreatic ductitis: experiences of six cases. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology & the Korean Pancreatobiliary Association. Seoul, Korea. 2013.9.

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

自己免疫性膵炎切除例における PanIN 病変の検討

研究報告者 増田充弘 神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野 助教

共同研究者

久津見弘, 塩見英之, 竹中 完, 有阪好史, 早雲孝信, 東 健
(神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野)

【研究要旨】

Focal type の自己免疫性膵炎(AIP)と膵癌の鑑別には US, CT, MRI 等の一般的な画像検査に加えて, ERCP や EUS-FNA を用いた膵液細胞診が重要な役割を果たしている. 近年, AIP の経過観察中に膵癌が合併するという報告, あるいは膵浸潤癌の前駆病変である pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) が AIP 症例に存在するという報告がある. そのような観点にたてば, focal type の AIP に対して行った細胞診の結果は, 炎症性変化のみならず腫瘍性変化の影響が及んでいる可能性もあり, 慎重に判断すべきである.

A. 研究目的

近年, AIP の経過観察中に膵癌が合併するという報告, あるいは, 膵癌の前駆病変である pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) が AIP 症例に存在するという報告がある. そこで, 今回我々は膵癌との鑑別が困難で手術となった AIP の膵手術例を元に PanIN 病変の頻度を検討する事を目的とした.

B. 研究方法

当院で経験した AIP 症例41例の内, 癌との鑑別が困難で切除に至った4症例の PanIN 病変の頻度について検討した. 4症例のスライド数はそれぞれ30, 24, 20, 16枚であり, その切片ごとの PanIN 病変数をカウントした.

C. 研究結果

癌との鑑別が困難で手術に至った4例を検討した. 症例1は術前の細胞診は class III であり, 30切片中, PanIN-1 を21病変, PanIN-2 を1病変, PanIN-3 を0病変認めた. 症例2は術前の細胞診は class III であり, 24切片中, PanIN-1 を16病変, PanIN-2 を2病変, PanIN-3 を1病変認めた. 症例3は術前の細胞診は class II であり, 20切片中, PanIN-1 を13病変, PanIN-2 を0病変, PanIN-3 を0病変認

[表 1]

	術前細胞診	術後病理評価 PanIN 病変数/標本スライド数		
		PanIN 1	PanIN 2	PanIN 3
Case 1	Class III	21/30	1/30	0/30
Case 2	Class III	16/24	2/24	1/24
Case 3	Class II	13/20	0/20	0/20
Case 4	Class III	10/16	0/16	0/16

めた. 症例4は, 術前の細胞診は class III であり, 16切片中, PanIN-1 を10病変, PanIN-2 を0病変, PanIN-3 を0病変認めた(表1).

E. 結論

AIP の切除標本中には PanIN 病変が存在し, 膵液細胞診の結果において炎症性変化のみならず腫瘍性変化も加味して判断する必要性が示唆された.

F. 参考文献

1. Gupta R, Khosroshahi A, Shinagare S, Fernandez C, Ferrone C, Lauwers GY, Stone JH, Deshpande V. Does autoimmune pancreatitis increase the risk of pancreatic carcinoma?: a retrospective analysis of pancreatic resections. *Pancreas*. 2013 Apr; 42(3): 506-10.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 塩見英之, 増田充弘, 久津見弘. IgG4 関連膵胆道疾患の診断と治療 自己免疫性膵炎と pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) 病変との関連. JDDW2013. 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

膵癌における IgG4 陽性形質細胞の検討

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, 光山俊行, 福井由里, 坂尾将幸, 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】

近年膵癌周囲に IgG4 陽性細胞が浸潤しているとい報告がなされているのがその詳細については不明である。今回我々は21例の膵癌と9例の1型自己免疫性膵炎(AIP)の手術標本を用いて、IgG4 陽性細胞と制御性 T 細胞(Treg)の関係について検討した。癌部、癌周囲、閉塞性膵炎における IgG4 陽性細胞の数、IgG4/IgG 陽性細胞の比は AIP と比べ有意に低かった($p < 0.05$)。膵癌症例では、IgG4/IgG 比と浸潤単核球に対する Foxp3 陽性細胞は癌部で有意に高値であった($p < 0.05$)。癌部では9例(43%)、癌周囲6例(29%)、閉塞性膵炎3例(14%)で、包括診断基準の IgG4/IgG 比40%以上を満たしていた。EUS-FNA などの微小検体において、膵癌と AIP の鑑別には注意が必要である。

A. 研究目的

1型自己免疫性膵炎(AIP)のうち、限局性を呈する自己免疫性膵炎は膵癌との鑑別で苦慮する例が少なくない。2011年に公表された IgG4 関連包括診断基準では、IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上、かつ IgG4 陽性細胞が10/HPF を超えるという項目がある。そこで我々は自験例において1型自己免疫性膵炎と膵癌とそれに伴う膵炎において浸潤する IgG4 陽性細胞について検討した。

B. 研究方法

対象は1992年から2010年にかけて本学で手術された膵癌患者(PDA)21例(女性7名, 男性14名; 平均年齢67歳), 1型自己免疫性膵炎患者(AIP)9例(女性5名, 男性4名; 平均年齢65歳)である。

方法は IgG, IgG4, Foxp3 陽性細胞について免疫組織学的方法を用いて検討した。

(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。

C. 研究結果

IgG4/IgG 陽性細胞の比率は AIP $62.4\% \pm 5.9$, 癌部 $29.1\% \pm 4.5$, 膵癌隣接部位 $25.9\% \pm 5.4$, 膵癌上流の閉塞性膵炎 $21.0\% \pm 4.8$ と AIP で有意に高値であった。

IgG4 陽性細胞数は AIP 21.667 ± 2.436 , 癌部 5.183 ± 1.061 , 膵癌隣接部位 2.250 ± 0.431 , 膵癌上流の閉塞性膵炎 4.033 ± 0.005 個と AIP が有意に高値であった。

IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上の症例が癌部で21例中9例(43%)、膵癌隣接部位で21例中6例(29%)、膵癌上流の閉塞性膵炎で21例中3例(14%)認めた。IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上かつ IgG4/HPF10 を超える症例は膵癌上流の閉塞性膵炎で21例中1例(5%)に認めた。

IgG4 と Foxp3 の相関関係は膵癌上流の閉塞性膵炎において相関関係が認められた($R = 0.733$)。癌部、膵癌隣接部位では相関関係は認められなかった。

D. 考察

膵癌において IgG4/IgG 比率が40%を超え IgG4 陽性細胞数が10/HPF を超える症例が認められた。このうち癌細胞のない閉塞性膵炎において5%に認められた。ただし IgG4 陽性細胞