

難治性膵疾患に関する全国疫学調査(2011)の結果解析

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

共同研究者

内田一茂，柳川雅人，池宗真美(関西医科大学内科学第三講座)

神澤輝実(東京都立駒込病院 消化器内科)，窪田賢輔(横浜市立大学附属病院内視鏡センター)

正宗 淳(東北大学大学院 消化器病態学分野)，久津見弘(神戸大学大学院 消化器内科)

能登原憲司(倉敷中央病院 病理診断科)，吉田 仁(昭和大学医学部内科学講座 消化器内科学部門)

川 茂幸(信州大学総合健康安全センター)

【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 全国疫学調査の解析結果について検討した。

A・研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)は我が国より発信された疾患概念であるが、その病態、治療、予後についてはいまだ不明な点が多い。AIP 受療患者を対象とし過去に3回全国疫学調査が行われ、2011年に行われたものは現在 Pancreas に in press の状態である。そこで第3回全国疫学調査について再度検討することとした。

B・研究方法

2011年のAIP 受療患者を対象とした第3回 AIP 全国疫学調査の解析結果について報告されていない情報について検討した。

(倫理面への配慮)

情報には個人情報含まれておらず、個人が特定されることはないと考えられた。

C・研究結果

AIP について今後問題となると思われた項目は、超音波内視鏡下における生検・細胞診の実態、慢性膵炎への移行がどの程度あるのか、悪性腫瘍の合併について、治療の現状(特に免疫調整薬の使用頻度)と考えられた。そこでこれらの項目について、第3回全国疫学調査で解析されていないものについて検討した。

解析結果の中で解析されていないものとして石灰化があげられた。膵石灰化を認めたものは7%で経過観察中が45% 診断時に既に石灰化を認めたものは55%であった(図1)。他の項目については、既に解析されていた。

D・考察

慢性膵炎移行例については、AIPの予後を解明するために更に詳細な検討が必要と考えられた。

第3回全国調査では、超音波内視鏡下での膵生検・細胞診の頻度、悪性腫瘍の合併例、ステロイド以外の治療薬の使用例については調査項目に含まれていたが、1型AIPの慢性膵炎移行例の頻度とその内外分泌能について、悪性腫瘍の

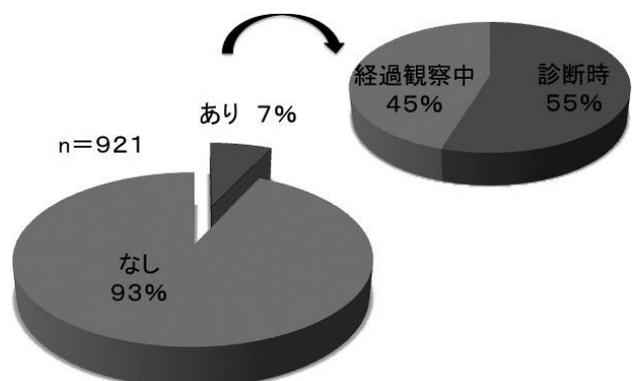


図1 膵石灰化の有無

合併頻度が本当に高いのかどうかについては調査項目としては検討されていなかったもので次回全国調査においてはこれらの点について解析できるような調査が必要ではないかと考えられた。

E・結論

第3回 AIP 全国疫学調査の解析結果について検討した。

F・参考文献 該当なし

G・研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawa S, **Okazaki K**, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 DOI 10.1007/s00535-014-1012-5 Nov 16.
- 2) Tanaka A, Tazuma S, **Okazaki K**, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Nov 19. doi: 10.1002/jhbp.194.
- 3) Ikeura T, Miyoshi H, Uchida K, Fukui T, Shimatani M, Fukui Y, Sumimoto K, Matsushita M, Takaoka M, **Okazaki K**. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: A

single-center experience. *Pancreatology*. 2014 Sep-Oct;14(5):373-9. doi: 10.1016/j.pan.2014.04.029.

- 4) **Okazaki K**, Yanagawa M, Mitsuyama T, Uchida K. Recent Advances in the Concept and Pathogenesis of IgG4-Related Disease in the Hepato-Bilio-Pancreatic System. *Gut Liver*. 2014 Sep;8(5):462-470.
- 5) **Okazaki K**, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy - current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):690-5. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.016
- 6) Fukui Y, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, **Okazaki K**. Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Jul 9. [Epub ahead of print]
- 7) Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, Negrelli R, Capelli P, Amodio A, Caliò A, Colletta G, Gabbrielli A, Benini L, **Okazaki K**, Vantini I, Frulloni L. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2013 Aug;1(4):276-84. doi: 10.1177/2050640613495196.
- 8) Ikeura T, Detlefsen S, Zamboni G, Manfredi R, Negrelli R, Amodio A, Vitali F, Gabbrielli A, Benini L, Klöppel G, **Okazaki K**, Vantini I, Frulloni L. Retrospective Comparison Between Preoperative Diagnosis by International Consensus Diagnostic Criteria And Histological Diagnosis in Patients With Focal Autoimmune Pancreatitis Who Underwent Surgery With Suspicion of Cancer. *Pancreas*. 2014 Jul;43(5):698-703. doi: 10.1097/MPA.0000000000000114.
- 9) Kamisawa T, **Okazaki K**, Kawa S, Ito T,

- Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Jun;49(6):961-70. doi: 10.1007/s00535-014-0945-z.
- 10) Sumimoto K, Uchida K, Kusuda T, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, **Okazaki K**. The role of CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ regulatory B cells in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatol.* 2014 May-Jun;14(3):193-200. doi: 10.1016/j.pan.2014.02.004
- 11) **Okazaki K**, Uchida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Ikeura T, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014 May;5(3):104-11. doi: 10.1177/2040622314527120.
- 12) Kawa S, **Okazaki K**, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 2014 May;49(5):765-84. doi: 10.1007/s00535-014-0944-0
- 13) **Okazaki K**, Tomiyama T, Mitsuyama T, Sumimoto K, Uchida K. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. *Autoimmun Rev.* 2014 April - May;13(4-5):451-458. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.010.
- 14) Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, **Okazaki K**, Fujita N. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc.* 2014 Apr 8. doi: 10.1111/den.12289.
- 15) **Okazaki K**. Current concept, diagnosis and pathogenesis of autoimmune pancreatitis as IgG4-related disease. *Minerva Med.* 2014 Apr;105(2):109-19.
- 16) **Okazaki K**, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 49(4):567-88. doi: 10.1007/s00535-014-0942-2.

2. 学会発表 海外学会

- 1) Kimi Sumimoto, Kazushige Uchida, Toshiyuki Mitsuyama, Yuri Fukui, Takeo Kusuda, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Masanori Koyabu, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi

Nishio, Kazuichi Okazaki. Regulatory B Cells in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. DDW2014 • Chicago, IL, USA 2014/05

- 2) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Fukui Y, Sumimoto K, **Okazaki K**. Which has a higher risk for developing pancreatic cancer, autoimmune
- 3) pancreatitis or ordinary chronic pancreatitis? The 4th International Forum at the 100th General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology. Tokyo. 2014/04
- 4) Kimi Sumimoto, Kazushige Uchida, Toshiyuki Mitsuyama, Yuri Fukui, Takeo Kusuda, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Masanori Koyabu, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, and Kazuichi Okazaki. Comparison of IgG4-positive Plasma Cell
- 5) Infiltration Between Type 1 Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Based On Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011.

The 2nd International Symposium on IgG4-RD and Associated Conditions. Honolulu, HA, USA. 2014/02

- 6) Kazushige Uchida, Yuri Fukui, Toshiyuki Mitsuyama, Kimi Sumimoto, Tsukasa Ikeura, Yutaku Sakaguchi, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Comparison of IgG4-positive Plasma Cell Infiltration Between Type 1 Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Based On Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. The 2nd International Symposium on

IgG4-RD and Associated Conditions. Honolulu, HA, USA. 2014/02

国内学会

- 1) 岡崎和一 . 消化器領域における IgG4 関連疾患 . 第 115 回日本消化器病学会 第 109 回日本消化器内視鏡学会 北海道支部例会, 札幌, 2014/09 内田一茂, 住本貴美, 岡崎和一
- 2) 一 . 自己免疫 性膵炎の各種診断基準の評価に基づく診断 アルゴリズムの提案 . 第 100 回日本消化器 病学会総会, 東京, 2014/04 内田一茂, 住本貴美, 光山俊行, 塩見圭佑, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一 . 当院における 1 型自己免疫性膵炎の診断アルゴリズムと各種診断基準についての検討 . 第 111 回日本内科学会講演会 . 東京, 2014/04 松原揚典, 内田一茂, 南川健, 住本貴美, 光山俊行, 池浦司, 島谷昌明, 高岡亮, 岡崎 和一 アザチオプリンにて加療した IgG4 関連硬化性胆管炎の 1 例
- 3) 第 203 回日本内 科学会近畿地方会 2014/03 多臓器に病変を認め胆管病変が急速に進行 した IgG4 関連疾患の 1 例 堀谷俊介, 内田一 茂, 光山俊行, 住本貴美, 三好秀明, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡亮, 関寿人, 岡崎和一 ,
- 4) 第 203 回日本内科学会近畿地方会 2014/03

H・知的所有権の出願・取得状況(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 |

自己免疫性膵炎の診断と治療の実態調査

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

共同研究者

神澤輝実(東京都立駒込病院 消化器内科), 窪田賢輔(横浜市立大学附属病院内視鏡センター)
正宗 淳(東北大学大学院 消化器病態学分野), 久津見弘(神戸大学大学院 消化器内科)
内田一茂(関西医科大学内科学第三講座), 能登原憲司(倉敷中央病院 病理診断科)
川 茂幸(信州大学総合健康安全センター)
光山俊行, 柳川雅人, 池宗真美(関西医科大学内科学第三講座)

【研究要旨】

2011年に国際コンセンサス診断基準を基に我が国でも自己免疫性膵炎臨床診断基準が改定された。今回我が国における自己免疫性膵炎の診断と治療についての現状を把握するべく全国調査をすることとした。

A・研究目的

2011年に国際コンセンサス診断基準(ICDC)が作成され自己免疫性膵炎はIgG4の関与する1型とIgG4が関与しない好中球病変を主体とする2型に分類された。これを受け我が国の自己免疫性膵炎は1型が多いことを念頭に置いて自己免疫性膵炎臨床診断基準2011(JPS2011)の改定が行われた(表1)。今後の問題点としては現在限局性膵腫大を呈する症例は逆行性内視鏡的膵管造影が必須であること, MRCPによる膵管像は診断基準に含まれていないという膵管像の取り扱い, 膵外病変が硬化性胆管炎, 唾液腺炎, 後腹膜線維症に限られていること, 乳頭

腫大・乳頭生検の取り扱い, 超音波内視鏡下の膵生検・細胞診の位置付けが重要になると考えられる。そこでこのような中で今回我が国における自己免疫性膵炎の診断と治療についての現状を把握するべく全国調査を計画した。

B・研究方法

日本膵臓学会自己免疫性膵炎委員会と合同で委員施設に対し, 診断におけるERP/MRCPの役割, 診断におけるEUS-FNA/Bの役割, 乳頭腫大と乳頭生検の有用性, 膵外病変(硬化性胆管炎, 涙腺炎・唾液腺炎あるいは後腹膜線維症)の妥当性について別紙アンケートを作成した。

(倫理面への配慮)

アンケートには患者個人情報は一切含まれていない。

C・研究結果

アンケートを日本膵臓学会自己免疫性膵炎委員会の委員施設に配布した。

D・考察

アンケート結果については現在回収中であり, その結果を基に今後この調査をどのように

表1 ICDCとJPS2011との比

	ICDC	JPS2011
膵管像(ERP)	必ずしも必須ではない	限局型では必須
血液検査	IgG4	IgG4
組織学的所見	LPSP (組織のみで診断可)	LPSP (組織のみで診断可)
ステロイド反応性	含む	オプション
膵外病変	組織診断 上部または上下部胆管狭窄(L1) 後腹膜線維症(L1) 涙腺・唾液腺 対称性腫大(L2) 腎臓(L2)	硬化性胆管炎 硬化性涙腺唾液腺炎 後腹膜線維症

進めるか検討が必要であると考えられた。

E・結論

我が国における自己免疫性膵炎の診断と治療についての現状を把握するべく全国調査を計画した。

F・参考文献 該当なし

G・研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawa S, **Okazaki K**, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 DOI 10.1007/s00535-014-1012-5 Nov 16.
- 2) Tanaka A, Tazuma S, **Okazaki K**, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Nov 19. doi: 10.1002/jhbp.194.
- 3) Ikeura T, Miyoshi H, Uchida K, Fukui T, Shimatani M, Fukui Y, Sumimoto K, Matsushita M, Takaoka M, **Okazaki K**. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: A single-center experience. *Pancreatology*. 2014 Sep-Oct;14(5):373-9. doi: 10.1016/j.pan.2014.04.029.
- 4) **Okazaki K**, Yanagawa M, Mitsuyama T, Uchida K. Recent Advances in the Concept and Pathogenesis of IgG4-Related Disease in the Hepato-Bilio-Pancreatic System. *Gut Liver*. 2014 Sep;8(5):462-470.
- 5) **Okazaki K**, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy-current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):690-5. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.016
- 6) Fukui Y, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, **Okazaki K**. Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Jul 9. [Epub ahead of print]
- 7) Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, Negrelli R, Capelli P, Amodio A, Caliò A, Colletta G, Gabbrielli A, Benini L, **Okazaki K**, Vantini I, Frulloni L. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2013 Aug;1(4):276-84. doi: 10.1177/2050640613495196.
- 8) Ikeura T, Detlefsen S, Zamboni G, Manfredi R, Negrelli R, Amodio A, Vitali F, Gabbrielli A, Benini L, Klöppel G, **Okazaki K**, Vantini I, Frulloni L. Retrospective Comparison Between Preoperative Diagnosis by International Consensus Diagnostic Criteria And Histological Diagnosis in Patients With Focal Autoimmune Pancreatitis Who Underwent Surgery With Suspicion of Cancer. *Pancreas*. 2014 Jul;43(5):698-703. doi: 10.1097/MPA.0000000000000114.
- 9) Kamisawa T, **Okazaki K**, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa

- T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Jun;49(6):961-70. doi: 10.1007/s00535-014-0945-z.
- 10) Sumimoto K, Uchida K, Kusuda T, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, **Okazaki K**. The role of CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ regulatory B cells in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2014 May-Jun;14(3):193-200. doi: 10.1016/j.pan.2014.02.004
- 11) **Okazaki K**, Uchida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Ikeura T, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014 May;5(3):104-11. doi: 10.1177/2040622314527120.
- 12) Kawa S, **Okazaki K**, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 2014 May;49(5):765-84. doi: 10.1007/s00535-014-0944-0
- 13) **Okazaki K**, Tomiyama T, Mitsuyama T, Sumimoto K, Uchida K. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. *Autoimmun Rev.* 2014 April - May;13(4-5):451-458. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.010.
- 14) Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, **Okazaki K**, Fujita N. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc.* 2014 Apr 8. doi: 10.1111/den.12289.
- 15) **Okazaki K**. Current concept, diagnosis and pathogenesis of autoimmune pancreatitis as IgG4-related disease. *Minerva Med.* 2014 Apr;105(2):109-19.
- 16) **Okazaki K**, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 49(4):567-88. doi: 10.1007/s00535-014-0942-2.

2. 学会発表 海外学会

- 1) Kimi Sumimoto, Kazushige Uchida, Toshiyuki Mitsuyama, Yuri Fukui, Takeo Kusuda, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Masanori Koyabu, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto
- 2) Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Regulatory B Cells in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *DDW2014* •

Chicago, IL, USA 2014/05

- 3) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Fukui Y, Sumimoto K, Okazaki K. Which has a higher risk for developing pancreatic cancer, autoimmune pancreatitis or ordinary chronic pancreatitis? The 4th International Forum at the 100th General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology. Tokyo. 2014/04
- 4) Kimi Sumimoto, Kazushige Uchida, Toshiyuki Mitsuyama, Yuri Fukui, Takeo Kusuda, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Masanori Koyabu, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, and Kazuichi Okazaki. Comparison of IgG4-positive Plasma Cell Infiltration Between Type 1 Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Based On Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. The 2nd International Symposium on IgG4-RD and Associated Conditions. Honolulu, HA, USA. 2014/02
- 5) Kazushige Uchida, Yuri Fukui, Toshiyuki Mitsuyama, Kimi Sumimoto, Tsukasa Ikeura, Yutaku Sakaguchi, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Comparison of IgG4-positive Plasma Cell Infiltration Between Type 1 Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Based On Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. The 2nd International Symposium on IgG4-RD and Associated Conditions. Honolulu, HA, USA. 2014/02

国内学会

- 1) 岡崎和一. 消化器領域におけるIgG4関連疾患. 第115回日本消化器病学会 第109回日本消化器内視鏡学会 北海道支部例会, 札幌, 2014/09 内田一茂, 住本貴美, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎の各種診断基準の評価に基づく診断アルゴリズムの提案. 第100回日本消化器病学会総会, 東京, 2014/04 内田一茂, 住本貴美, 光山俊行, 塩見圭佑, 池浦司, 島谷昌明, 高岡亮, 岡崎和一. 当院における1型自己免疫性膵炎の診断アルゴリズムと各種診断基準についての検討. 第111回日本内科学会講演会. 東京, 2014/04 松原揚典, 内田一茂, 南川健, 住本貴美, 光山俊行, 池浦司, 島谷昌明, 高岡亮, 岡崎和一 アザチオプリンにて加療したIgG4関連硬化性胆管炎の1例 第203回日本内科学会近畿地方会 2014/03 多臓器に病変を認め胆管病変が急速に進行したIgG4関連疾患の1例堀谷俊介, 内田一茂, 光山俊行, 住本貴美, 三好秀明, 池浦司, 島谷昌明, 高岡亮, 関寿人, 岡崎和一, 第203回日本内科学会近畿地方会 2014/03
- 2) 美, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎の各種診断基準の評価に基づく診断アルゴリズムの提案. 第100回日本消化器病学会総会, 東京, 2014/04 内田一茂, 住本貴美, 光山俊行, 塩見圭佑, 池浦司, 島谷昌明, 高岡亮, 岡崎和一. 当院における1型自己免疫性膵炎の診断アルゴリズムと各種診断基準についての検討. 第111回日本内科学会講演会. 東京, 2014/04 松原揚典, 内田一茂, 南川健, 住本貴美, 光山俊行, 池浦司, 島谷昌明, 高岡亮, 岡崎和一
- 3) 美, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎の各種診断基準の評価に基づく診断アルゴリズムの提案. 第100回日本消化器病学会総会, 東京, 2014/04 内田一茂, 住本貴美, 光山俊行, 塩見圭佑, 池浦司, 島谷昌明, 高岡亮, 岡崎和一. 当院における1型自己免疫性膵炎の診断アルゴリズムと各種診断基準についての検討. 第111回日本内科学会講演会. 東京, 2014/04 松原揚典, 内田一茂, 南川健, 住本貴美, 光山俊行, 池浦司, 島谷昌明, 高岡亮, 岡崎和一
- 4) 美, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎の各種診断基準の評価に基づく診断アルゴリズムの提案. 第100回日本消化器病学会総会, 東京, 2014/04 内田一茂, 住本貴美, 光山俊行, 塩見圭佑, 池浦司, 島谷昌明, 高岡亮, 岡崎和一
- 5) 美, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎の各種診断基準の評価に基づく診断アルゴリズムの提案. 第100回日本消化器病学会総会, 東京, 2014/04 内田一茂, 住本貴美, 光山俊行, 塩見圭佑, 池浦司, 島谷昌明, 高岡亮, 岡崎和一

H・知的所有権の出願・取得状況(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

表 アンケート

貴施設名

お名前

下記設問にお答えください。

先生の御施設の病床数はいくつですか？ 床

現在自己免疫性膵炎の総数は何例ですか？ type1 例
type2 例

ICDCの正診率は何%ですか？ %

Definite type1 AIPは何例ですか？ 例

Probable type1 AIPは何例ですか？ 例

Definite type2 AIPは何例ですか？ 例

Probable type2 AIPは何例ですか？ 例

AIP NOSは何例ですか？ 例

JPS2011の正診率は何%ですか？ %

確診例は何例ですか？ 例

準確診例は何例ですか？ 例

疑診例は何例ですか？ 例

EUS-FNAで細胞診もしくは組織診をしたAIPは何例ですか？
1型 例
2型 例

そのうち組織診断ができたものは何例ですか？
1型 例
2型 例

その他の方法で組織診断を付けた症例は何例ですか？
方法 1型 例
2型 例

今後 EUS-FNA が可能な施設が増えていくことを見据えて、診断基準に入れるべきか。入れるとすれば施設によって組織診までできるところと細胞診までのところもあることなどより、診断過程のどこに位置づけていくのかご意見を願います。

現在のMRCPではERPの膵管狭細像は膵管像として写らないことが多いと思われませんが、MRCPでは診断に困る症例はどの程度ありましたか？

例

その理由は

今後 MRCP を診断項目にいれるかどうかについてご意見があればお願いいたします。

乳頭部生検を行った例は何例ですか？ 例

AIP の診断に有用だった症例は何例ありましたか？ 例

乳頭部生検について、今までどおりとするか、OOI と同じレベルの扱いにするのか、診断項目に入れるのかご意見をお願いします。

体重減少、低栄養、熱発、低アルブミン血症、炎症反応高値などを伴いキャッスルマン病が鑑別疾患にあがった症例は何例程ありますか？

例

キャッスルマン病との鑑別にはIL-6 が有用であると言われていますが、IL-6 が高値であったAIPを経験されたことはありますか

type1 AIP

例

type2 AIP

例

一般的に自己免疫性膵炎ではこのような消耗疾患の症状、検査値を呈した症例について何かご意見があればお願いいたします。

IgG4 関連硬化性胆管炎を伴ったものは何例ですか？

例

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎を伴ったものは何例ですか？

例

IgG4 関連後腹膜線維症を伴ったものは何例ですか？

例

IgG4 関連腎臓

例

炎症性腸疾患

type1 AIP

例

type2 AIP

例

その他 IgG4 関連疾患の合併があれば記載して下さい

OOI の定義をどうするかについて伺います。現行のままか、ボストンでのコンセンサスメETINGで認められた項目(眼球、涙腺、眼窩(軟部組織、筋)、唾液腺、硬膜、下垂体、甲状腺、大動脈、動脈、縦隔、後腹膜、腸間膜、皮膚、リンパ節、胆管、胆嚢、肝臓、肺、胸膜、心膜、腎臓、乳腺、前立腺)まで広げるのかどうかご意見をお願いいたします。

ステロイドトライアルをされた症例は何例ですか？ type1

例

type2

例

ステロイドトライアルの際のステロイド投与は経口ですか？

経口以外の方法の場合その方法は？

ステロイドの効果判定はいつ何をを用いて行っていますか？

免疫抑制剤は使用されていますか？

使用されている場合は何を何例使用されていますか？

他に何か今後の診断基準改訂に向けてご意見があればお願いいたします。

ありがとうございました。

自己免疫性膵炎に合併した嚢胞形成症例の全国調査の提案 - 治療戦略は？

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授
窪田賢輔 横浜市立大学附属病院内視鏡センター 教授

共同研究者

細野邦広(横浜市立大学附属病院内視鏡センター)

藤田祐司, 関野雄典(横浜市立大学附属病院肝胆膵消化器病学)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(AIP)に合併する嚢胞性病変(AIP with cystic formation: ACF)の多くは、ステロイド治療(CST)に反応する¹⁻³⁾。自験 AIP116 例のうち ACF12 例で、嚢胞形成の因子は単変量で、膵酵素上昇、膵周囲血管への浸潤所見、静脈瘤形成、多変量では静脈瘤形成が独立した因子であった。さらに既報と合わせ 24 例で検討し、嚢胞径 55 mm 以下では CST は有効であったが、55 mm 以上では反応性が悪かった。ACF は感染、嚢胞内出血、動静脈瘤合併例では CST に抵抗性を示す可能性がある⁴⁾。今後全国調査を行い ACF 症例の集積と、治療戦略の確立を目指したい。

A・研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)に合併する炎症性膵嚢胞(AIP with cystic formation: ACF)について、全国アンケート調査を行い、ACF 症例の集積と、ステロイド治療の有効性を検討し、ACF の治療戦略を提案する。

B・研究方法(倫理面への配慮)

本研究の関係者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言(2008年10月修正)」、「疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日全部改正)」を遵守して本研究を実施する。個人情報の保護については、研究対象者の氏名、イニシャルは本研究の調査項目に含まれず、カルテ番号を個人情報として取り扱う施設からはカルテ番号も収集しない。そのため調査票送付先には個人同定可能な情報はほとんどない。記入済みの調査票やデータベースは、本研究にかかわる研究者以外がアクセスできないよう管理・保管につとめる。連結可能匿名化の場合、連結表は施設内で施設責任者が厳重に管理する。

C・研究結果

2015年1月31日現在、横浜市立大学附属病院倫理委員会で、本件を審議中であり、2月中には

了承される見込み。同3月より、全国調査研究開始の予定である。

D・考察

今回、ACFの診療において high volume センターを中心に、アンケート調査を行い、ACFのデータを解析し、診療方針を提唱することは有意義であると考えられる。

E・結論

今回提案した ACF の全国調査研究でその実態が明らかになり、診療ガイドラインの提案につながる可能性が示唆される。

F・参考文献

1. Kubota K, Fujita Y, Sato T, Sekino Y, Hosono K, Kobayashi N, et al. Autoimmune pancreatitis associated with pancreatic cyst: How can we manage it? J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014;21:902-10.
2. 三木正美, 李倫学, 五十嵐久人, 新名雄介, 肘岡真之, 植田圭二郎, 他 自己免疫性膵炎に合併する膵仮性嚢胞の形成機序とステロイドの有用性について 膵臓 2014;29:711-20.

3. Muraki T, Hamano H, Ochi Y, Arakura N, Takayama M, Komatsu K, et al. Corticosteroid-responsive pancreatic cyst found in autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2005;40:761-66.
4. Kawakami H, Kuwatani M, Shinada K, Yamato H, Hirano S, Kondo S, et al. Autoimmune pancreatitis associated with hemorrhagic pseudocysts: a case report and literature review. Internal Medicine 2008;47:603-08.

G・研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H・知的所有権の出願・取得状況(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

自己免疫性膵炎の膵外病変の実態調査

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院消化器内科 部長

共同研究者

岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座), 川 茂幸(信州大学総合健康安全センター)
菅野 敦, 正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野)
大原弘隆(名古屋市立大学大学院地域医療教育学), 久津見弘(神戸大学大学院消化器内科)
能登原憲司(倉敷中央病院病理診断科)

【研究要旨】

2011年に行われた自己免疫性膵炎の全国調査において、自己免疫性膵炎 1,018 例中膵外病変を有した例は 348 例(34.1%)であり、内訳は肝門部硬化性胆管炎 98 例、涙腺・唾液腺炎 150 例、後腹膜線維症 74 例、腎病変 35 例、肺病変 36 例、偽腫瘍 7 例であった。膵外病変を有した例の血中 IgG4 値は、 721.7 ± 625.0 mg/dl であり、膵外病変のない例の 417.2 ± 443.6 mg/dl より有意に高かった($p < 0.01$)。びまん性膵腫大例では、452 例中 181 例(40.0%)に膵外病変を認め、その頻度はそれ以外の膵腫大例の膵外病変を有する頻度(408 例中 134 例(32.8%))より有意に高かった($p = 0.02$)。膵外病変を有した例の再燃率は 322 例中 89 例(27.6%)であり、膵外病変のない例の 19.1%(545 例中 104 例)より有意に高かった($p = 0.04$)。

A・研究目的

我が国における自己免疫性膵炎の膵外病変の実態を明らかにする。

B・研究方法

難治性膵疾患に関する調査研究班(下瀬川班)において施行された第3回自己免疫性膵炎実態調査の二次調査結果を再検討した。膵外病変に関する記載が十分になされている自己免疫性膵炎 1,018 例を対象とした。膵外病変としては、肝門部硬化性胆管炎、涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変、肺病変、と偽腫瘍を取り上げ

(倫理面への配慮)

本研究は、調査研究の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、「疫学研究に関する倫理指針」に従って施行された。

C・研究結果

1. 自己免疫性膵炎 1,018 例中膵外病変を有した例は 348 例(34.1%)であり、内訳は肝門部硬化性胆管炎 98 例(9.6%)、涙腺・唾液腺炎

(14.7%)、後腹膜線維症 74 例(7.2%)、腎病変 35 例(3.4%)、肺病変 36 例(3.5%)、偽腫瘍 7 例(0.7%)であった。膵外病変の診断時期は、偽腫瘍は全例自己免疫性膵炎と同時であったが、他の膵外病変の 20%前後は異時性であった(表 1)。
2. 膵外病変を有した例の血中 IgG4 値は、 721.7 ± 625.0 mg/dl であり、膵外病変のない例の 417.2 ± 443.6 mg/dl より有意に高かった($p < 0.01$)(表 2)。3. びまん性膵腫大例では、452 例中 181 例(40.0%)に膵外病変を認め、その頻度はそれ以外の膵腫大例の膵外病変を有する頻度(408 例中 134 例(32.8%))より有意に高かった($p = 0.02$)(表 3)。

表 1 膵外病変の診断時期

	症例数	同時性	異時性
肝門部硬化性胆管炎	98	80(81.6%)	18
涙腺・唾液腺炎	150	117(78.0%)	33
後腹膜線維症	74	59(79.7%)	15
腎病変	35	27(77.1%)	8
肺病変	36	31(86.1%)	5
偽腫瘍	7	7(100%)	0

表2 膵外病変と血中 IgG4

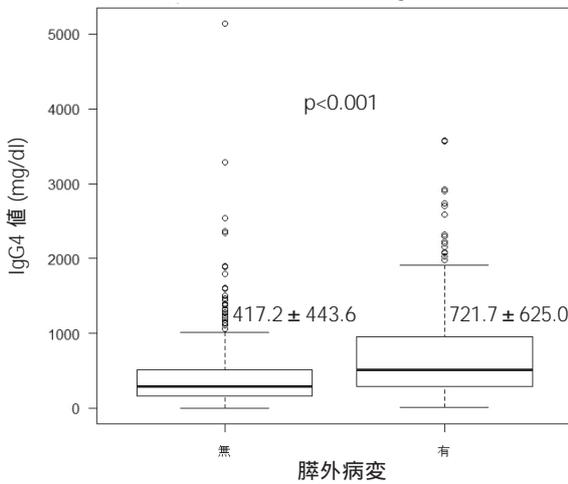


表3 膵外病変と膵腫大

	膵外病変 (+)	膵外病変 (-)
びまん性膵腫大 (n=452)	181 (40.0%)	271
その他の膵腫大 (n=408)		
segmental 240		
focal 168	134 (32.8%)	274
indeterminate 14		

p=0.04

表4 膵外病変と再燃

	膵外病変 (+) n=322	膵外病変 (-) n=545
再燃 (+)	89 (27.6%)	104 (19.1%)
再燃 (-)	233	441

p=0.04

4. 膵外病変を有した例の再燃率は322例中89例(27.6%)であり、膵外病変のない例の19.1%(545例中104例)より有意に高かった(p=0.04)(表4)。膵外病変が1個の例(73/252, 28.9%)と複数の膵外病変を有した例(15/64, 23.4%)とで、再燃率に差はなかった。

D・考察

自己免疫性膵炎は、IgG4関連疾患の膵病変であることより、種々の膵外病変が合併する。自己免疫性膵炎に膵外病変が合併する頻度は23%¹⁾～63%²⁾と報告されているが、その頻度は、対象とする膵外病変の種類と膵外病変の検索方法により大きく異なる。Hamanoらは、ガリウムシンチグラフィを検索方法に取り入れた検討において、自己免疫性膵炎の91%に膵外

病変を認め、特に肺門リンパ節腫脹を80%に認めたと報告している³⁾。今回は、アンケートによる全国調査からの検討であり、診断がより確実と思われるIgG4関連疾患の6病変を膵外病変として取り上げた。また、自己免疫性膵炎で高率みられる膵内胆管狭窄は、周囲の膵頭部の炎症の影響を受ける可能性があり、国際コンセンサス基準⁴⁾でも膵外病変から除外されているので、今回の検討でも対象としなかった。

膵外病変がある例では、血中IgG4値がより高値を呈し、疾患活動性が高い可能性が指摘されているが^{1,3)}、今回の検討でも同様の結果であった。再燃を起こしやすい因子として、膵外胆管病変の合併が挙げられているが⁵⁾、今回の検討では膵外病変のある例において再燃率が高かった。

E・結論

自己免疫性膵炎の34.1%に膵外病変を認め、膵外病変を有する例は血中IgG4値が高く、びまん性膵腫大と再燃の頻度が高かった。

F・参考文献

- Ohara H, Nakazawa T, Sano H, Ando T, Okamoto T, Takada H, Hayashi K, Kitajima Y, Nakao H, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31:232-7.
- Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. *The Japanese experience. JOP* 6 (Suppl) 2005: 89-96.
- Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1197-205.
- 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. 9-814.

5. 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 2013; 62: 1771-6.

G・研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H・知的所有権の出願・取得状況(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

自己免疫性膵炎の最適治療法の確立

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院消化器内科 部長

共同研究者

岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座), 川茂幸(信州大学総合健康安全センター)
菅野 敦(東北大学大学院消化器病態学分野), 大原弘隆(名古屋市立大学大学院地域医療教育学)
久津見弘(神戸大学大学院消化器内科), 正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎の標準的ステロイド治療法の確立を策定する目的で、本邦において国際コンセンサス基準で診断された自己免疫性膵炎1型の治療に関するアンケート調査表を日本膵臓学会自己免疫性膵炎委員会の26施設に配布した。

調査票集計後、経過観察例の結果よりステロイド治療の適応など、ステロイド開始前の胆道ドレナージや血糖コントロールなどの寛解導入方法、膵外病変や治療前後の血中IgG4値などの再燃予知因子、維持療法と再燃との関係、再燃例の治療法、再燃例の経過、ステロイド治療の副作用などに関して検討する予定である。

A・研究目的

International Association of Pancreatology & Japan Pancreas Society & Asia-Oceanic Pancreas Association 2016(IAP & JPS & AOPA 2016)において予定されている自己免疫性膵炎の治療法の国際コンセンサスの作成に向けて、本邦において国際コンセンサス基準で診断された自己免疫性膵炎1型の治療の実態を後ろ向きに調査し、標準的ステロイド治療法の確立を策定する。

B・研究方法

平成26年10月27日に、日本膵臓学会自己免疫性膵炎委員会の26施設にアンケート調査表を配布した。アンケート調査表は、経過観察例とステロイド治療例に分けて作成した(表1)。また、自己免疫性膵炎委員会の予後・病態班において検討するステロイド治療後の膵内外分泌機能の変化と膵石や膵萎縮の出現に関する項目も一緒に調査する事にした。調査票の締め切りは、平成27年2月28日である。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究報告者の神澤輝実の所属する東京都立駒込病院倫理委員会の承認を受け、「疫学研究に関する倫理指針」に従い施行した。個人情報の保護のため、調査票には、患者氏名、イニシャル、患者ID番号など、個人を特定される情報の記載は避けた。

C・研究結果

調査票集計後、経過観察例の結果よりステロイド治療の適応など、ステロイド開始前の胆道ドレナージや血糖コントロールなどの寛解導入方法、膵外病変や治療前後の血中IgG4値などの再燃予知因子、維持療法と再燃との関係、再燃例の治療法、再燃例の経過、ステロイド治療の副作用などに関して検討する予定である。

D・考察

自己免疫性膵炎の治療は、ステロイド治療が標準療法である。自己免疫性膵炎の治療に関する主な報告としては、国内の自己免疫性膵炎563例を対象とした報告¹⁾と、10カ国の23施設が

表1 ステロイド治療例の調査表

Pt	年齢	性別	病変主座	ステロイド理由	胆道		効果	寛解	寛解時画像	IgG4	IgG4治療	IgG	IgG治療	IgE	IgE治療	維持療法	維持療法未施行の理由
					(対象臓外病変)	ドレナージ				臓外病変	治療前	後最低値	治療前	後最低値	治療前		
1	m	1	びまん	1 黄疸	1 有	1 膵内胆管狭窄	1 有効	1 有	1 正常							1 有	1 形態的に完全寛解
2	f	2	頭部	2 腹痛	2 無	2 肝門・肝内胆管狭窄	2 無効	2 無	2 膵管変化残存							2 無	2 血清学的に寛解
3		3	体・尾部	3 びまん肺腫大		3 涙腺・唾液腺炎			3 胆管変化残存							3 有	3 St副作用のため
4		4	膵外病変	4 膵外病変 ()		4 後縦膜線維症										4 有	4 患者の希望
5		5	steroid trial	5 steroid trial		5 腎病変										5 有	5 その他()
						6 その他 ()											
						7 なし											

寛解導入終了日	寛解導入終了日	寛解導入終了日	IgG4	IgG	IgE	観察終了日	再燃時期	再燃部位	再燃臓外病変	再燃時治療	再燃後経過
イコール	維持療法	維持療法	再燃時	再燃時	再燃時	観察終了日	再燃時期	再燃部位	再燃臓外病変	再燃時治療	再燃後経過
治療開始日	維持療法開始日	中止日	維持量(μg/日)	継続	再燃	再燃日	再燃時	再燃時	再燃時	観察終了日	再燃時期
			1 5 mg	1 継続中	1 有						
			2 2.5 mg	2 中止	2 無						
			3 その他()								

膵石形成	膵管内	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外
膵管内	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外
膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外	膵管外
1 有 ()	1 有	1 同時発症	1 有	1 有							1 有 (可能なら実測値)
2 無	2 無	2 以前から	2 無	2 無							2 無
		3 無									

ら集計された自己免疫性膵炎 1,064 例の分析²⁾がある。また、これらの結果を踏まえて、自己免疫性膵炎の治療に関する診療ガイドラインが、2009年に報告され³⁾、2013年に改訂された⁴⁾。

しかし、ステロイド開始前の胆道ドレナージの必要性の有無、ステロイド治療例の再燃の予知因子、維持療法の再燃予防効果、再燃例の治療法と予後など未解決な事項が残存する。今回の調査では、自己免疫性膵炎を専門的に診療している施設のみを調査対象とした。また、調査票にステロイド治療および維持療法の開始・中止時期を記載し、再燃時期と併せて、維持療法の有無と再燃との関連性を検討できる内容とした。

調査票回収後、上記事項等について解析する予定である。

E・結論

自己免疫性膵炎の標準的ステロイド治療法を確立するために、治療の実態に関する後ろ向き調査を開始した。

F・参考文献

1. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K,

Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut 2009; 58: 1504-7.

2. 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: 1771-6.

3. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. J Gastroenterol 2010; 45: 471-7.

4. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda

K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2014; 49: 961-70.

G・研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H・知的所有権の出願・取得状況(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

自己免疫性膵炎における膵内分泌障害～動物モデルを用いた検討～

研究報告者 吉田 仁 昭和大学医学部内科学講座 消化器内科学部門 教授

共同研究者

佐藤悦基，山宮 知，石井 優，岩田朋之，野本朋宏，湯川明浩，山崎貴久，本間 直，
北村勝哉，今村綱男，池上寛俊(昭和大学医学部 内科学講座 消化器内科学部門)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(AIP)では内分泌障害も認められる。AIPでの内分泌障害の発症機序のひとつに膵島炎の関与が考えられている。われわれは *aly/aly* マウスを AIP の動物モデルとして用い、膵島炎の病態、発症機序に関して検討を行ったところ、AIP における膵島炎は 細胞障害が本態であり、細胞数が減少する結果、内分泌障害が生じる可能性が示唆された。そこで、さらにヒトの AIP 症例の膵組織について検討したところ、膵島炎や内分泌細胞傷害をほとんど認めず、動物実験結果との間に乖離を認めた。しかし、今回追加検討を行ったところ、線維化の高度な検体、部位においては膵島炎を示唆する所見が確認され、細胞のみならず 細胞障害も認められた。したがって、ヒトの AIP においても動物実験と同様に膵線維化が進行するにつれて膵島炎が発症する可能性が推定される。

A・研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)では外分泌細胞のみならず内分泌細胞も障害される¹⁾。AIPでの内分泌障害の発症機序は外分泌腺線維化に伴う内分泌腺の血流障害、炎症波及による膵ランゲルハンス氏島傷害の両者の影響が考えられている²⁾。後者は膵島炎と呼称されるが、AIPにおける膵島炎の発症機序に関しては諸説はあるものの、いまだ明らかとはなっていないかった。

われわれは *aly/aly* 雄性マウスを用いて AIP における内分泌障害(=膵島炎)の病態、発症機序に関して検討を行ったところ、AIP における膵島炎は 細胞障害が本態であり、細胞数が減少する結果、内分泌障害が生じる可能性が示唆される結果が得られた³⁾。

この結果を踏まえ、ヒトの AIP 症例においても同様であるのか否かを確認する必要があると考えられ、ひいては AIP における膵内分泌障害、膵性糖尿病の治療確立へのひとつの足掛かりとなる結果を得ることを目的とした。

B・研究方法

2008年～2014年にかけて、当院および関連病院において膵癌が否定できず膵切除術を施行

し、最終的に自己免疫性膵炎の確定診断に至った7症例の膵切除標本を対象とした。なお、AIPの診断はいずれも切除当時の厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会による自己免疫性膵炎臨床診断基準を用い、確診例を対象とした。切除膵組織にHE染色、内分泌染色(インスリン、グルカゴン)、IgG4染色を施し、膵島炎および内分泌細胞(細胞)障害について解析、検討を行った。

C・研究結果

前回までの結果報告では、膵島炎の所見はほとんど認めず、膵ラ氏島は保たれ質的、量的変化も伴わない結果であった(Fig.1, 2)。しかし、今回の追加検討では、膵線維化の非常に進行した検体あるいは部位において、HE染色では膵ラ氏島は明瞭に認識し得なかったが、内分泌染色を施すと縮小し、不整形化したラ氏島の残存が認識された(Fig.3)。細胞別の形跡では細胞のみならず、細胞の減少も認めた。さらにIgG4染色を施すとラ氏島内に多数のIgG4陽性細胞を認めた(Fig.4)。

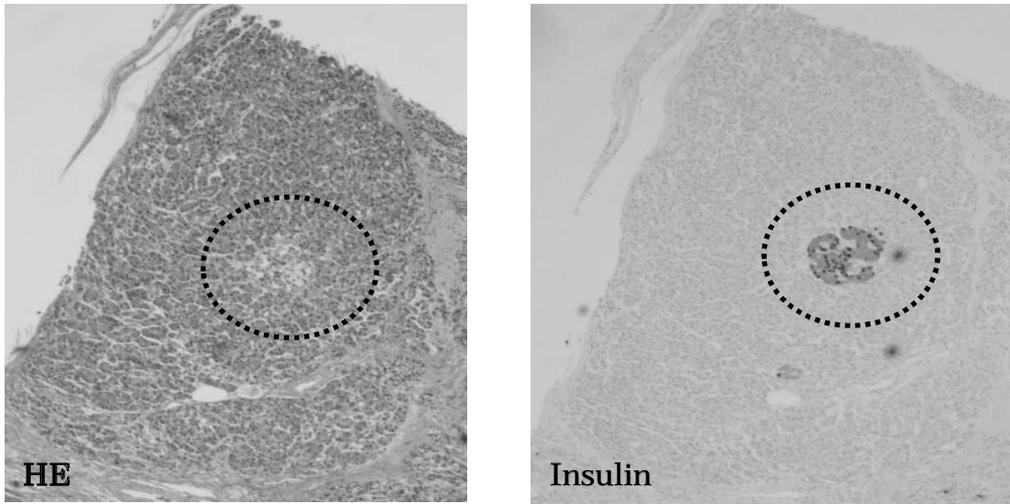


Fig.1 膵腺房細胞が保たれている部位の膵ラ氏島(弱拡大)

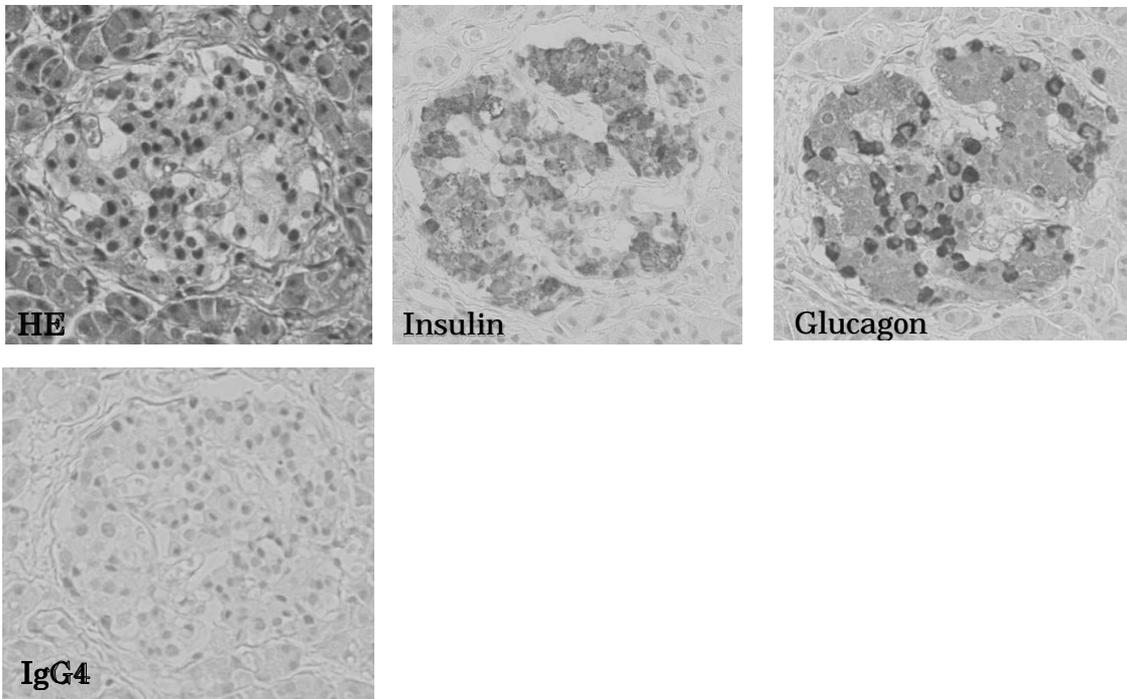


Fig.2 膵腺房細胞が保たれている部位の膵ラ氏島(強拡大)

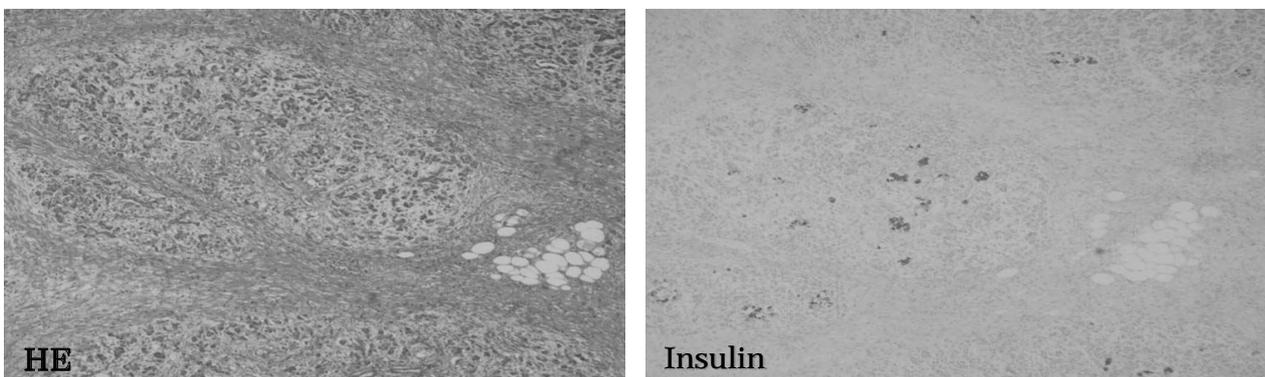


Fig.3 膵線維化の高度な部位の膵ラ氏島(弱拡大)

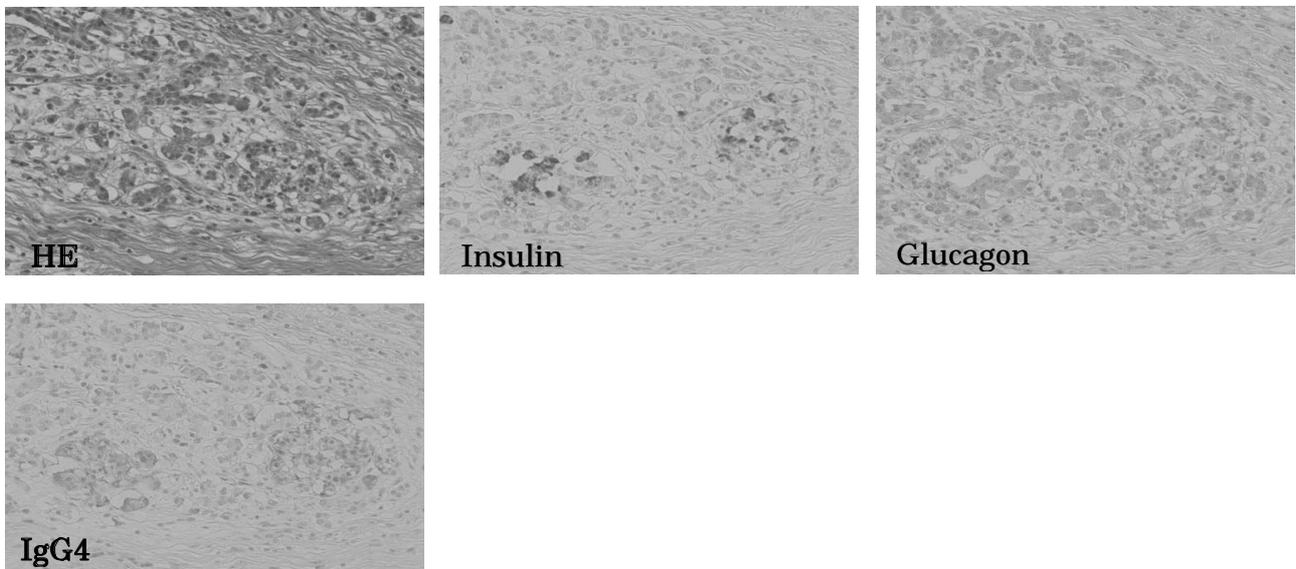


Fig.4 膵線維化の高度な部位の膵ラ氏島(強拡大)

D・考察

マウスでの検討では、AIPにおける膵島炎は細胞傷害が本態であり、細胞数が減少する結果、内分泌障害が生じる可能性が考えられた。

ヒトでの同様の検討では、膵腺房細胞の保たれている部位や線維化の程度が軽度な部位においては膵ラ氏島は保たれ、膵島炎はほとんど認めなかったが、線維化が高度な部位においては膵島炎を示唆する所見が確認され、膵ラ氏島の質的变化が認められた。さらに、内分泌細胞別の評価においては、細胞のみならず細胞の減少も認められた。したがって、膵線維化が進むと、マウスでの結果と同様にヒトにおいても膵島炎をきたし、内分泌細胞傷害が生じることが示された。

マウスでの結果と異なり、細胞のみならず細胞傷害もあった点に関しては、マウスでの検討の際にも考察したように、マウスにおいても線維化が進行すれば最終的には細胞傷害をもきたすと推定しており、線維化の進行の程度を反映しているものと考えられた。したがって、AIPにおける膵島炎は細胞傷害が本態と考えていたが、正確には細胞傷害が先行し、内分泌障害が惹起されるが、線維化がさらに進めば細胞傷害をもきたし、内分泌障害は加速されるのではないかと考えている。

ただし、この仮説はヒトの検体において細胞傷害があるが細胞傷害がない時点を確認できていない点、あるいはマウスにおいて細胞傷害のみならず細胞傷害をもきたしている状態を確認できていない点で推測の域を脱しない。今後の追加検討を要すると考えられる。

また、今回の検討ではラ氏島内のIgG4陽性細胞の存在が確認され、膵島炎への関与が疑われた。どのような機序で関連があるかは現時点では不明であり、さらなる解析が必要である。

今回の検討では膵島炎、内分泌細胞傷害は確認できたものの、いずれも臨床的には内分泌障害の程度は軽度な症例であった。これに関しては、検討症例はすべて限局型のAIP症例であり、さらに今回の症例は膵頭部病変でもあり、ラ氏島が多く存在する膵尾部は正常に保たれていた結果、内分泌障害は顕在化しなかったものと考えられた。

本研究の検討対象となる症例は限局型のAIPにならざるを得ないのが現実であり、さらにEUS-FNAなどによる検体採取の精度が増している昨今、AIP症例が術前に診断に至らず切除になる症例はますます減少すると考えられる。本研究を継続するにあたり、方法論を再考する必要性もあるかと考えている。

E・結論

ヒトの AIP においてもモデルマウスと同様に、膵線維化が進行するにつれて膵島炎が発症する可能性が示された。AIP における膵島炎は細胞傷害が本態と推測していたが、細胞傷害が先行し内分泌障害が惹起され、線維化がさらに進めば細胞傷害をもきたし内分泌障害は加速される可能性が推定される。

F・参考文献

1. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, Nakamura T, Matsukawa M : Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 27 (2003) :235-238
2. Ito T, Kawabe K, Arita Y, Hisano T, Igarashi H, Funakoshi A, Sumii T, Yamanaka T, Takayanagi R : Evaluation of pancreatic endocrine and exocrine function in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 34(2007) :254-259
3. Yoshiki Sato, Hitoshi Yoshida, Shigeki Tanaka, Tomohiro Nomoto, Tadashi Honma, Tomoyuki Iwata, Takahisa Yamazaki, Akihiro Yukawa, Katsuya Kitamura, Tsunao Imamura, Akitoshi Ikegami, and Michio Imawari : Features of and mechanisms underlying insulinitis in aly/aly male mice as an animal model of autoimmune pancreatitis: Activation of CD11c⁺, CD4⁺, and Th2 cells and predominant destruction of β -cells : *Showa Univ J Med Sci* 24(2)(2012): 139-153

G・研究発表

研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomoyuki Iwata, Katsuya Kitamura, Akira Yamamiya, Yu Ishii, Yoshiki Sato, Tomohiro Nomoto, Akitoshi Ikegami, and

Hitoshi Yoshida. Evaluation of diagnostic cytology via endoscopic naso-pancreatic drainage for pancreatic tumor. *World J Gastrointest Endoscopy* 2014;6:366-372.

- 2) Akira Yamamiya, Katsuya Kitamura, Yu Ishii, Yoshiki Sato, Tomoyuki Iwata, Tomohiro Nomoto, Tadashi Honma, Hitoshi Yoshida. Usefulness of Continuous Regional Arterial Infusion with Doripenem and Protease inhibitors for Severe Acute Pancreatitis. *Showa Univ J Med Sci* 2015;27:in press.

2. 学会発表

- 1) 吉田 仁. 膵炎の診療と研究. 日本医師会生涯教育講座(東京都医師会主催). 東京. 2014年6月5日
- 2) 佐藤悦基, 山宮 知, 石井 優, 岩田朋之, 野本朋宏, 湯川明浩, 山崎貴久, 本間 直, 北村勝哉, 今村綱男, 池上覚俊, 吉田 仁. 自己免疫性膵炎における膵内分泌障害. 第31回胆膵病態生理研究会. 東京 2014年6月14日
- 3) 山宮 知, 北村勝哉, 石井 優, 佐藤悦基, 岩田朋之, 野本朋宏, 吉田 仁. 重症急性膵炎に対する膵 Perfusion CT の意義. 第31回胆膵病態生理研究会. 東京 2014年6月14日
- 4) 北村勝哉, 吉田 仁. 急性膵炎に伴う DIC の検討. 第45回日本膵臓学会大会. 北九州 2014年7月11日
- 5) 石井 優, 北村勝哉, 山宮 知, 佐藤悦基, 岩田朋之, 野本朋宏, 吉田 仁. 内視鏡的治療困難な膵石症に対する ESWL の検討. 第45回日本膵臓学会大会. 北九州 2014年7月11日
- 6) 山宮 知, 北村勝哉, 石井 優, 佐藤悦基, 岩田朋之, 野本朋宏, 吉田 仁. 重症急性膵炎に対する膵 Perfusion CT の検討. 第45回日本膵臓学会大会. 北九州 2014年7月11日

H・知的所有権の出願・取得状況(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