

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
平成 26-28 年度 総合分担研究報告書

自己免疫性膵炎の長期経過と膵内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎に関する研究

研究分担者 川茂幸 信州大学総合健康安全センター 教授
研究協力者

中村晃、浅野順平、小口貴也、金井圭太 信州大学医学部消化器内科 一般大学院生
伊藤哲也 信州大学医学部消化器内科 特任助教
村木崇 信州大学医学部消化器内科 助教
浜野英明 信州大学医学部附属病院医療情報部 准教授
新倉則和 信州大学医学部附属病院内視鏡センター 准教授
太田正穂 信州大学医学部法医学教室 准教授

研究要旨：<背景・目的> 自己免疫性膵炎(AIP)は長期経過で約 20%の症例が慢性膵炎診断基準を満たす高度な石灰化をきたす。本研究では著明な膵石灰化画像を呈する AIP 例の長期経過で外分泌機能低下が生じているかを検討した。AIP は血中 IgG4 が特徴的に高値となるが、陰性例を 20%に認め、活動性は低いと考えられている。しかし、長期予後は不明であり検討した。多くの IgG4 関連硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis: IgG4-SC)は AIP を合併し、膵内胆管狭窄(下部胆管狭窄)を呈する。しかし、膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管病変のみを呈する IgG4-SC では合併する AIP を手掛かりとした診断が困難で、胆道系悪性腫瘍と鑑別困難例が存在するので、胆管像所見の詳細を検討し有用な鑑別法を検討した。<方法> 対象は 3 年以上経過観察が可能であった AIP 92 例で、膵外分泌機能検査は便中エラスターゼ濃度(FEC)と PFD (BT-PABA) 試験で評価した。IgG4 陽性 AIP 84 例と陰性 12 例の臨床所見、検査所見、長期経過を比較検討した。膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した IgG4-SC 10 例について、胆管像の分類、胆管癌との鑑別能について検討した。<結果> 92 名の内 17 名が慢性膵炎臨床診断基準 2009 の画像所見の基準を満たす高度な石灰化、severe calcification (SC) を呈していた。FEC は Control に比較して、AIP without SC, AIP with SC, CP でいずれも有意に低値であった。CP は AIP without SC に比較して有意に低値であったが、AIP with SC と CP とでは有意差を認めず、AIP with SC は AIP without SC に比較して低値の傾向を示した。FEC <200 μ g/g の外分泌不全症例の割合は、AIP with SC 群で 56%、AIP without SC 群で 39%と両群間に有意差は認めなかったが、AIP with SC 群に多く認めた。CP 群の 74%は AIP without SC 群に比べ有意に高かったが、AIP with SC 群と有意差は認めなかった。IgG4 陰性例では女性比率、糖尿病の合併頻度が高かった。また、活動性マーカーの値は低く、活動性が低いと考えられ、ステロイド治療例も有意に少なかった。しかし、長期経過で悪性腫瘍の発生頻度や生命予後は IgG4 陽性群との間で差を認めなかった。膵内胆管狭窄のない IgG4-SC は胆管狭窄の分布により、

(1)肝内・肝外に広範に存在する広範な胆管狭窄型：2例、(2)肝外胆管に局限する肝外胆管限局性狭窄型：3例、(3)肝外胆管に閉塞を認める肝外胆管閉塞型：2例、(4)肝内胆管に局限する肝内胆管限局性狭窄型：3例の4型に分類可能で、多くが胆管癌との鑑別が必要であった。IDUSによる非狭窄部胆管壁は壁肥厚は鑑別に有用であったが、胆管生検の有用性は乏しかった。ステロイド反応性については2例で良好な反応が得られ鑑別に有用であった。＜結論＞ AIPは長期経過で膵石の有無にかかわらず外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の石灰化により、より高度な障害をきたすと。IgG4陰性例は活動性が低いと考えられるが、長期経過で悪性腫瘍の発生にはIgG4陽性例と差を認めず、長期にわたる注意深い観察が必要である。膵内胆管狭窄のないIgG4-SCは胆管癌との鑑別が肝要であり、非狭窄部の胆管壁肥厚およびステロイド反応性は従来通り有用である。

A．研究目的

自己免疫性膵炎（AIP）は本邦より提唱された疾患概念で、近年一般臨床医に広く浸透し、患者数は増加傾向にある¹⁻³⁾。AIPは画像所見、組織所見、ステロイド反応性より急性期の病態であると考えられてきたが、長期経過で通常の慢性膵炎（CP）と同様に膵石灰化を呈する症例が存在することが明らかとなってきた^{4),5)}。

我々はAIPの長期経過で膵石灰化が37%の高頻度に認められ、再燃と密接に関連すること、診断時の膵頭部腫大、膵頭部のWirsung管とSantorini管両方の狭細所見が膵石形成と有意に関連していることを明らかにした⁶⁾。また約20%の症例が慢性膵炎診断基準を満たす高度な石灰化をきたし、膵頭部腫大と体部主膵管非狭細化が有意に関連していることを明らかにした⁷⁾。これらの事実は、AIPは長期経過で膵管系の後遺的狭窄病変により膵液うっ滞をきたし、高度な膵石灰化をきたしうる病態であることを示している。従って、われわれの検討からはAIPは長期経過で、CPの画像所見を呈する病態に移行しうると考えられる⁸⁾。

アルコール性慢性膵炎など通常のCPでは、膵石灰化、膵管不整拡張、膵萎縮など特徴的な画像所見を呈する症例では膵内外分泌機能の高度の低下を認める。従って画像上高度な石灰化を呈しCPの診断基準を満たすAIP例では、高度な膵機能低下が生じていると予想されるが、十分に検討されていない。本研究では長期経過でCP

の膵石灰化画像を呈するAIP例で外分泌機能低下が生じているか、長期経過で高度な膵機能低下を伴う慢性膵炎に移行するかを検討した。

AIPではIgG4が特徴的に高値となる。¹⁾しかし、約20%に低値（陰性）例を認める⁹⁾。IgG4陰性例は女性比率が高く、一般的に活動性が低いと考えられ、また、2型AIPが包括されている可能性がある⁹⁻¹⁴⁾。しかし、AIP IgG4陰性例の長期予後については不明であるので長期予後を検討した。

多くのIgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-related sclerosing cholangitis: IgG4-SC）はAIPを合併し、膵内胆管狭窄（下部胆管狭窄）を呈する。従って、膵内胆管狭窄（下部胆管狭窄）を呈する症例は、AIPの合併が強く疑われ、これによりIgG4-SCの診断が容易になる¹⁵⁾。しかし、膵内胆管狭窄を認めず、膵外胆管病変のみを呈するIgG4-SCでは合併するAIPを手掛かりとした診断が困難である。従って、その診断は胆管狭窄所見の特徴に大きく依存する¹⁶⁾。しかし、その胆管像所見の詳細については十分に検討されていない。本研究では膵内胆管狭窄のないIgG4-SCについて胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との鑑別診断¹⁷⁾に有用な所見を検討した。

B．研究方法

AIPの長期経過と膵機能に関する研究対象は3年以上経過観察が可能であったAIP 92例（観察期間中央値112月、範

図 42~262 ヲ月) 男性は 71 名、女性は 22 名(年齢中央値 76 歳、範囲 57~90 歳)である。膵石灰化などの画像所見は腹部 CT 所見で判定した。AIP 92 例を、慢性膵炎臨床診断基準 2009 を満たす高度な石灰化を有する AIP with severe calcification (SC)群と、それ以外の AIP without SC 群の 2 群に分け、CP 群と正常コントロール群を対照として膵外分泌機能を評価した。

膵外分泌機能検査は便中エラスターゼ濃度 (FEC)と PFD (BT-PABA) 試験を施行した。

IgG4 陰性 AIP の長期経過の検討

IgG4 陰性 AIP は診断時 IgG4 値が 135 mg/dl 以下とした。IgG4 陽性 AIP 84 例と陰性 12 例の臨床所見、検査所見を比較検討した。再燃、悪性腫瘍合併、生存期間について、長期経過を Kaplan-Meier 法で比較検討した。同様の検討をステロイド治療未施行例についても検討した。

膵内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎に関する研究

対象は当院ならびに関連病院にて IgG4-SC と診断され、胆管造影ならびに MRCP で、膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した 10 例(男性 9 例・女性 1 例、診断時年齢[中央値]71.5 歳(54-84 歳)である。

1) 胆管像の狭窄像の分布により分類を試みた。

2) 胆管癌との鑑別能

(1) 画像所見

従来、胆管癌と IgG4-SC との鑑別において非狭窄部の壁肥厚が有用と報告されているので、¹⁸⁾ 管腔内超音波検査法 (IDUS) で非狭窄部の壁厚を計測した。

(2) 胆管生検

腺癌との鑑別目的に狭窄部を中心に施行し、同部での IgG4 陽性細胞数を検討した。

(3) ステロイド反応性

ステロイド治療による胆管像の改善の有無について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会で承認を得た(受付番号:950、1973、2602)。

C. 研究結果

AIP の長期経過と膵機能に関する研究

AIP 患者 92 名の内、17 名が慢性膵炎臨床診断基準 2009 の画像所見の基準を満たしていた。膵管内結石例は 9 名、膵内びまん性膵石灰化例は 16 名であった。この群を AIP with severe calcification (SC) 群とし、それ以外の 75 名を AIP without SC 群とした。

アルコール多飲などによる通常の CP 群を含めた各群間の臨床的背景の比較では、観察期間は AIP with SC 群は AIP without SC に比較して有意に長かった。AIP 群は CP 群に比べ有意に高齢であり、CP 群では有意に男性が多かった。AIP with SC 群で AIP without SC 群に比べ PSL 投与期間が有意に長かった。直近の各種 AIP 活動性マーカー (IgG、IgG4、C3、C4、sIL-2r、CIC) の値からは、AIP with SC は AIP without SC と比較して活動性が低い傾向を認めたが、有意差は認めなかった。

便中エラスターゼ濃度は Control に比較して AIP without SC、AIP with SC、CP でいずれも有意に低値であった。CP は AIP without SC に比較して有意に低値であったが、AIP with SC と CP とでは有意差を認めず、AIP with SC は AIP without SC に比較して低値の傾向を示した(図 1)。FEC が 200 μ g/g 以下の外分泌不全症例の割合は AIP with SC 群で 56%、AIP without SC 群で 39%と両群間に有意差は認めなかったが、AIP with SC 群に多く認めた。CP 群の 74%は AIP without SC 群に比べ有意にその割合が高かったが、AIP with SC 群と有意差は認めなかった(図 1、表 1)。

BT-PABA 試験では AIP with SC や CP は AIP without SC に比較して低値の傾向を示したが、各群間に有意差は認めなかった。

IgG4 陰性 AIP の長期経過の検討

臨床像では IgG4 陰性群で女性、糖尿病の比率が有意に高く、IgG4 陽性群で膵外病変、ステロイド治療例が有意に多かった。発症年齢、アルコール摂取量、喫煙歴には両群間で差を認めなかった。

IgG4 陽性群で IgG4、IgG、immune complex (IC)、soluble IL2 receptor などの活動性マーカーの値が陰性群に比較

して有意に高かった。

長期経過の比較では IgG4 陽性群で再燃と C ペプチド (CPR) 値が有意に高かった。膵石、悪性腫瘍、死亡には両群間で有意差を認めなかった。

Kaplan-Meier 法による長期経過の解析では、IgG4 陽性群で再燃が陰性群に比較して有意に多かった。悪性腫瘍発生、死亡率については両群間で差を認めなかった。(図 2)。

ステロイド非治療群での比較では、悪性腫瘍発生が IgG4 陽性群で有意に高かった。

膵内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎に関する研究

胆管像の分類

狭窄の存在部位より以下の 4 型に分類可能であった(図 3)。

- (1) 広範な胆管狭窄型 (肝内・肝外にあり): 2 例
- (2) 肝外胆管限局性狭窄型 (肝外胆管に限局): 3 例
- (3) 肝外胆管閉塞型 (肝外胆管に閉塞): 2 例
- (4) 肝内胆管限局性狭窄型 (肝内胆管に限局): 3 例

上記の(1) (2) (3) (4)の 7 例と(4)の 1 例、計 8 例が胆管癌と鑑別を要し、(4)の 2 例は原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis: PSC) と鑑別を要した。従って、膵内胆管狭窄を伴わない IgG4-SC は胆管癌との鑑別を要することが多く、各種方法による鑑別能について検討した。

胆管癌との鑑別能

(1) 画像所見

IDUS は 10 例中 9 例に施行した。内 8 例に非狭窄部の全周性の壁肥厚を認め、中央値は 0.85(0.7-1.25)mm で、0.8mm 未満であったのは 1 例のみであった。

(2) 胆管生検

全 10 例中 9 例に胆管生検を施行し、5 例で IgG4 免疫染色を施行した。強拡大 1 視野で IgG4 陽性細胞数が 10 個を超えるのは 2 例のみであった。

(3) ステロイド反応性

短期経過を追えた 2 例とも胆管像の改善を認めた。

D . 考察

AIP の長期経過と膵機能に関する研究
本邦の慢性膵炎診断基準 2009 の画像所見を満たす 高度な膵石灰化を呈した AIP with severe calcification (SC) は 17 名 (18%) であったが、AIP with SC はこれ以外の AIP without SC 群と比較して観察期間が有意に長く、膵石灰化形成には長期の時間が必要と考えられた。またステロイド治療の期間も有意に長く認められ、活動性の高い時期が長期に持続していたことが推察され、このことも膵石灰化形成に寄与していたのではないかと考えられた。通常の CP との比較では、AIP に共通する特徴として、より高齢であったが、男性比率は CP 群より少なく、これは CP 群でアルコール性が多いことに起因すると考えられた。

AIP with SC では、AIP without SC に比較して最終受診時の活動性マーカーの値から、活動性が低い傾向を認めたが、これは AIP with SC ではより経過が長いことより、膵実質が障害により Burn out しているためではないかと考えられる。また、前述の如く、ステロイドの使用期間が長かったので活動性の高い期間は長期に持続していたのではないかと推測される。

長期経過の外分泌機能を使中エラスターゼで評価したが、AIP 群は膵石の有無にかかわらず健常コントロールと比較して有意に低下していた。しかし、AIP without SC 群は CP 群と比較して有意に高値であり、AIP with SC 群は CP 群、AIP without SC 群と有意差を認めなかったことより、AIP with SC 群群の外分泌低下の程度は、AIP without SC 群と CP 群の中間に位置し、軽度～中等度と考えられた。

AIP の外分泌機能はステロイド治療後に改善すると報告されているが、長期経過を調べた報告は少ない。便中エラスターゼを用いた外分泌機能の検討は、慢性膵炎の高度機能低下例の評価に有用とされ、慢性膵炎石灰化例では <200 μ g/g の機能低下を 76.5% に認めると報告され¹⁹⁾、本研究の 74% とほぼ同等であった。ステロイド治療前後の検討では、Frulloni らはステロイド

治療前に 21 例中 17 例が $<200\mu\text{g/g}$ であったが、ステロイド後には $<200\mu\text{g/g}$ の症例は9例に減少し、改善したと報告した²⁰⁾。長期経過については、Maireらはtype 1 AIP 28例を中央値 41 ヶ月(範囲 5-130 ヶ月)経過観察し、 $<200\mu\text{g/g}$ の外分泌機能不全を10例(36%)で認めた²¹⁾。本研究では、便中エラスターゼを測定した AIP 42 例中 18 例(42%)が $<200\mu\text{g/g}$ の外分泌機能低下であり、経過観察期間が長いことを考慮すれば、ほぼ同様の結果と考えられる。さらに、AIP with SC 56%、AIP without SC 39%であり、AIP は石灰化が進行することにより機能障害がさらに進行していた。

一方、BT-PABA test で評価した今回の膵外分泌機能では、各群間で有意差を認めず、評価方法として BT-PABA test はいくつかの問題点をかかえ、詳細な検討には適さないと考えられる。しかし、Uchidaらはステロイド治療 6 か月後に 21 例中 10 例で BT-PABA 試験が改善し、その後経過を追えた 10 例では 4 例で改善、6 例で機能低下が進行したと報告している。さらに、3 年間の経過を追えた 6 例中 4 例は経過で機能低下が進行していた²²⁾。従って、AIP は長期経過で膵石の有無にかかわらず、外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の膵石形成により、より高度な障害をきたすと考えられた。

IgG4 陰性 AIP の長期経過の検討

IgG4 陰性例は女性に多かったが、発症年齢やアルコール摂取歴、喫煙歴には IgG4 陽性例と有意差を認めなかった。IgG4 陰性例では IgG4 などの活動性マーカーの値は有意に低く、また長期経過で再燃率も低く、活動性が低いと考えられ、ステロイド治療例が少なかった。しかし、悪性腫瘍発生、死亡率については IgG4 陽性例と有意差を認めず、長期にわたる注意深い経過観察が必要と考えられた。

IgG4 陰性 AIP 例は閉塞性黄疸、膵外病変などの合併が少なく、限局性腫大例が多いと報告されていて、活動性が低いと考えられる^{9),11),13),14)}。また、本研究で示された如くステロイド治療施工例も少ないと考えられる¹¹⁾。

AIP は 1 型、2 型に分類され、IgG4 陰性

例に 2 型 AIP が包括されている可能性がある⁹⁾。本研究の対象症例は年齢、臨床所見から 1 型 AIP と考えられるが、組織学的検索がなされておらず、2 型 AIP が IgG4 陰性例に包括されている可能性は否定できない。高齢者 IgG4 陰性例も存在し、組織学的検索がなされない状況では 2 型 AIP との鑑別は困難であった^{10),12)}。

膵内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎に関する研究

膵内胆管狭窄のない IgG4-SC は胆管狭窄が(1)肝内・肝外に広範に存在する広範な胆管狭窄型、(2)肝外胆管に局限する肝外胆管限局性狭窄型、(3)肝外胆管に閉塞を認める肝外胆管閉塞型型、(4)肝内胆管に局限する肝内胆管限局性狭窄型の 4 型に分類可能で、多くが胆管癌との鑑別が必要であった。¹⁷⁾

胆管癌との鑑別方法として、既報の如く IDUS による非狭窄部胆管壁の全周性肥厚は鑑別に有用であった。¹⁸⁾しかし、胆管生検による IgG4 陽性細胞数 >10 (個/HPF)を満たす症例は少なく、有用性は乏しかった。ステロイド反応性については、ステロイド治療を施行した 2 例で良好な反応が得られ、鑑別に有用であった。

E . 結論

AIP は長期経過で膵石の有無にかかわらず、外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の膵石灰化により、より高度な障害をきたすと考えられた。

IgG4 陰性例は活動性が低いと考えられるが、長期経過で悪性腫瘍の発生には IgG4 陽性例と差を認めず、長期にわたる注意深い観察が必要と考えられた。

膵内胆管狭窄のない IgG4-SC は胆管癌との鑑別が肝要であり、非狭窄部の胆管壁肥厚およびステロイド反応性は従来通り有用と考えられた。

文献

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al: High serum IgG4 concentrations in

- patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 344;732-738:2001
2. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al: Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359;1403-1404:2002
 3. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. In: Rose N, MacKay I eds, *The autoimmune diseases*. 5th ed. St Louis: Academic Press; 2013:935- 949
 4. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, et al: Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 99;932-937:2004
 5. Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, et al: Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis: characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7;S18-22:2009
 6. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al: Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol* 47;553-560:2012
 7. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al: Type 1 Autoimmune Pancreatitis Can Transform into Chronic Pancreatitis: A Long-Term Follow-Up Study of 73 Japanese Patients. *International Journal of Rheumatology* 2013;8:2013
 8. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, et al: Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 9;77:2014
 9. Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, et al: Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 46;108-116:2011
 10. Kahn A, Yadav AD, Harrison ME: IgG4-Seronegative Autoimmune Pancreatitis and Sclerosing Cholangitis. *Case Rep Gastrointest Med* 2015;591360:2015
 11. Matsubayashi H, Sawai H, Kimura H, et al: Characteristics of autoimmune pancreatitis based on serum IgG4 level. *Dig Liver Dis* 43;731-735:2011
 12. Nakano E, Kanno A, Masamune A, et al: IgG4-unrelated type 1 autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 21;9808-9816:2015
 13. Paik WH, Ryu JK, Park JM, et al: Clinical and pathological differences between serum immunoglobulin G4-positive and -negative type 1 autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 19;4031-4038:2013
 14. Zhang MM, Zou DW, Wang Y, et al: Contrast enhanced ultrasonography in the diagnosis of IgG4-negative autoimmune pancreatitis: A case report. *J Interv Gastroenterol* 1;182-184:2011
 15. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al: Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 71;85-90:2010
 16. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, et al: Mechanisms of lower bile duct stricture in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 43;255-260:2014

17. Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al: Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 62;152-157:2005
18. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al: Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 44;1147-1155:2009
19. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, et al: Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol* 41;901-908:2006
20. Frulloni L, Scattolini C, Katsotourchi AM, et al: Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. *Pancreatology* 10;129-133:2010
21. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, et al: Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 106;151-156:2011
22. Uchida K, Yazumi S, Nishio A, et al: Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 44;726-732:2009
- F . 研究発表
1. 論文発表
- 1) 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* 2014;43:255-260
- 2) 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;49:567-88.
- 3) 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;49(5):765-84.
- 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; 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;49:961-70.
- 5) Uehara T, Hamano H, Suga T, Kawa S, Yoshizawa A, Kobayashi Y, Murata K, Oki K, Sano K, Onodera R, Ota H. Inflammation of colon adenoma in the setting of type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int.* 2014;64:67-74.
- 6) Uehara T, Hamano H, Kawa S, Kobayashi Y, Yoshizawa A, Oki K, Nakata R, Kobayashi A, Sano K, Ota H. Comparison of histopathological features of pancreatic carcinoma and type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int.* 2014;64:51-7.
- 7) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 21;9(1):77.(on line journal)
- 8) Watanabe T, Muraki T, Arakura N, Kawa S. Reply to Intrapancreatic Biliary Stricture in Autoimmune Pancreatitis Should Not Be Included in IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Pancreas.* 2014;43:1123.
- 9) Ohkubo Y, Sekido T, Takeshige T, Ishi H, Takei M, Nishio S, Yamazaki M, Komatsu M, Kawa S, Suzuki S. Occurrence of IgG4-related hypophysitis lacking IgG4 bearing plasma cell infiltration during steroid therapy. *Intern Med.* 2014;53:753-7.
- 10) 渡邊貴之、村木 崇、川 茂幸：PSC と IgG4 関連疾患、小俣政男（監）、椎名秀一郎、坂本直哉、丸澤宏之（編）、Pp 74-79 肝疾患 Review 2014-2015、日本メデイカルセンター、2014
- 11) 川 茂幸: IgG4 関連疾患と腎臓病研究の流れ、1) 1 型自己免疫性膵炎の立場から、斉藤喬雄、西 慎一、Pp 2-4、IgG4 関連腎臓病のすべ、南江堂、2014
- 12) 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.* 2015;50:805-15.
- 13) 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.* 50:805-15, 2015
- 14) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 67:1688-99,2015
- 15) Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas.* 44:535-9,2015
- 16) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Uehara T, Kawa S. Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of pancreatic stones complicated with advanced stage autoimmune pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Mar 10;15(1):28.
- 17) Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, Kawa S. Investigation of susceptibility genes triggering lachrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *PLoS One.* 2015 May 18;10(5):e0127078.
- 18) Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas.* 44:1072-7. 2015
- 19) Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *J Rheumatol.* 42:2135-42. 2015
- 20) 新倉 則和, 丸山 真弘, 渡邊 貴之, 伊藤 哲也, 金井 圭太, 小口 貴也, 浅野 純平, 浜野 英明, 川 茂幸 自己免疫性膵炎の長期予後 膵臓 30:94-100,2015
- 21) Kanai K, Maruyama M, Kameko F, Kawasaki K, Asano J, Oguchi T, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Arakura N, Kawa S: Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Features Similar to Advanced Chronic Pancreatitis With

- Functional Insufficiency Following Severe Calcification. *Pancreas* 45;1189-95:2016
- 22) Kawa S: The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*:2016
- 23) Kawa S: Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP). *Semin Liver Dis* 36;257-73:2016
- 24) Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, Okazaki K, Shimosegawa T: Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*:2016
- 25) Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, Kawa S: Investigation of Susceptibility Genes Triggering Lachrymal/Salivary Gland Lesion Complications in Japanese Patients with Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *PLoS One* 11:e0146738:2016
- 26) Ota M, Umemura T, Kawa S: Immunogenetics of IgG4-Related AIP. *Curr Top Microbiol Immunol*:2016
- 27) 丸山真弘, 金井圭太, 浅野純平, 小口貴也, 渡邊貴之, 伊藤哲也, 尾崎弥生, 村木崇, 浜野英明, 新倉則和, 川茂幸: 肝胆膵病変 UPDATE IgG4 関連自己免疫性膵炎の長期予後. *肝・胆・膵* 73;525-32:2016
- 28) 川茂幸: IgG4 関連疾患の発見と臨床スペクトラムの拡がり. *NEUROINFECTION* 21;4-9:2016
- 29) 川茂幸:自己免疫性膵炎(AIP). *診断と治療* 104;453-9:2016
- 30) 川茂幸: IgG4 関連疾患の長期予後における新知見. *医学のあゆみ* 258;223-7:2016
2. 学会発表
- 1) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, Kodama T, 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. International Symposium IgG4-RD and associated conditions. Feb 16-19th, Hawaii (Honolulu)
- 2) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Long Term Outcomes of Type 1 Autoimmune Pancreatitis: Development to Pancreatic Stone Formation and Chronic Pancreatitis. International Symposium IgG4-RD and associated conditions. Feb 16-19th, Hawaii (Honolulu)
- 3) Oguchi T, Kawa S, Hamano H, Ota M. Association studies to identify susceptible genes for lachrymal/salivary gland lesions in type I autoimmune pancreatitis. International Symposium IgG4-RD and associated conditions. Feb 16-19th,

- Hawaii (Honolulu)
- 4) Kanai K, Maruyama M, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Two siblings with type 1 autoimmune pancreatitis. International Symposium IgG4-RD and associated conditions. Feb 16-19th, Hawaii (Honolulu)
 - 5) Ota M, Kawa S, Oguchi T, Watanabe T, Maruyama M, Kanai K, Muraki T, Hamano H, Arakura N. Risk HLA allele for predisposition to type 1 autoimmune pancreatitis. International Symposium IgG4-RD and associated conditions. Feb 16-19th, Hawaii (Honolulu)
 - 6) Kawa S. The Recognition of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. International Symposium IgG4-RD and associated conditions. Feb 16-19th, Hawaii (Honolulu)
 - 7) Kawa S, IgG4-related disease of AIP, International teleconference I, Autoimmune pancreatitis in Asian countries and its diagnostic guideline. 45th Annual Meeting for Japan Pancreas Society, 2014 July 11th Kokura.
 - 8) Asano J, Oguchi T, Kanai K, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Close association between IgG4 related disease and malignancy: An analysis of 158 patients with long-term follow-up. 45th Anniversary Meeting for JPA and APA, 2014 Nov.5-8th Hawaii
 - 9) 丸山真弘、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の新たな病態と概念-膵石形成と慢性膵炎への移行-」、パネルディスカッション 10 : AIP-概念、診断、治療の update-、第 100 会日本消化器病学会総会、(東京) 2014.4.24
 - 10) 丸山真弘、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に対する治療的介入の有用性の検討」、ワークショップ 14 : 慢性膵炎とその進展予防、第 56 回日本消化器病学会大会、(神戸) 2014.10.25
 - 11) Kawa S, Maruyama M, Arakura N. International Session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliar diseases. Prognosis and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. JDDW2015, Tokyo, Grand Prince Hotel, New Takanawa. October 8, 2015.
 - 12) 小口貴也、伊藤哲也、川茂幸。「膵外胆管病変を有する IgG4 関連硬化性胆管炎の検討」、パネルディスカッション 12 : PSC と IgG4-SC:わが国の現状と最適治療を目指して、第 101 日本消化器病学会総会、(仙台) 2015.4.25
 - 13) 伊藤哲也、丸山真弘、浅野順平、小口貴也、金井圭太、新倉則和、川茂幸。「自己免疫性膵炎長期経過例における膵石灰化の要因」、パネルディスカッション 1 : 自己免疫性膵炎治療の現状と課題、第 46 回日本膵臓学会大会、(名古屋) 2015.6.19
 - 14) Kawa S. IAP International Consensus 1. Consensus for treatment of autoimmune pancreatitis. Prediction of long-term outcome for autoimmune pancreatitis. Sendai, Japan, Augst 4th. 2016
 - 15) Asano J, Ito T, Nakamura A, Oguchi T, Kanai K, Watanabe T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Long-term

outcome of autoimmune pancreatitis with low serum IgG4. IAP 2016, 2016 August 4th. Sendai, Japan

- 16) 3) 浅野純平、伊藤哲也、川茂幸、「自己免疫性膵炎の長期予後」、ワークショップ16:消化器領域におけるIgG4関連疾患の病態、第58回日本消化器病学会大会、(神戸)、2016.11.4

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

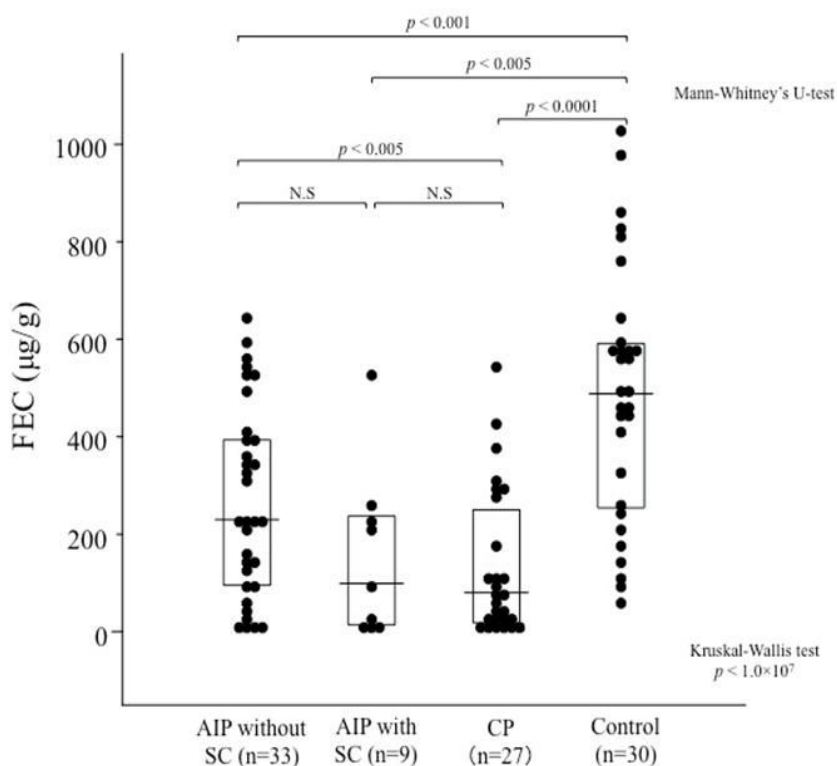


図1. 各群の便中エラスターゼ濃度

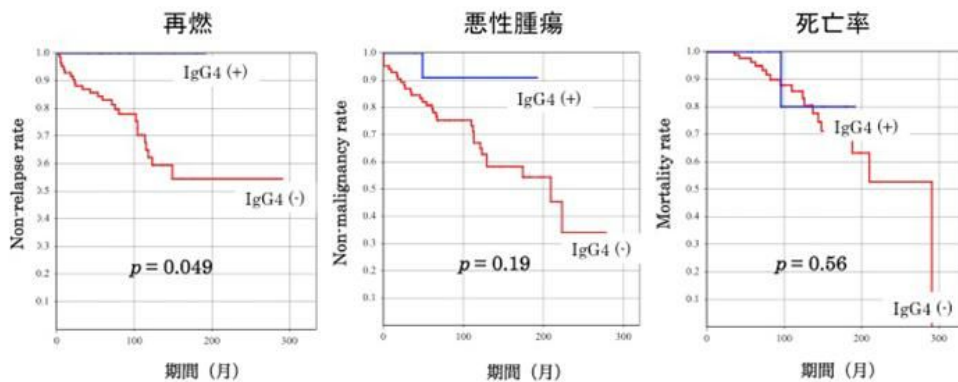
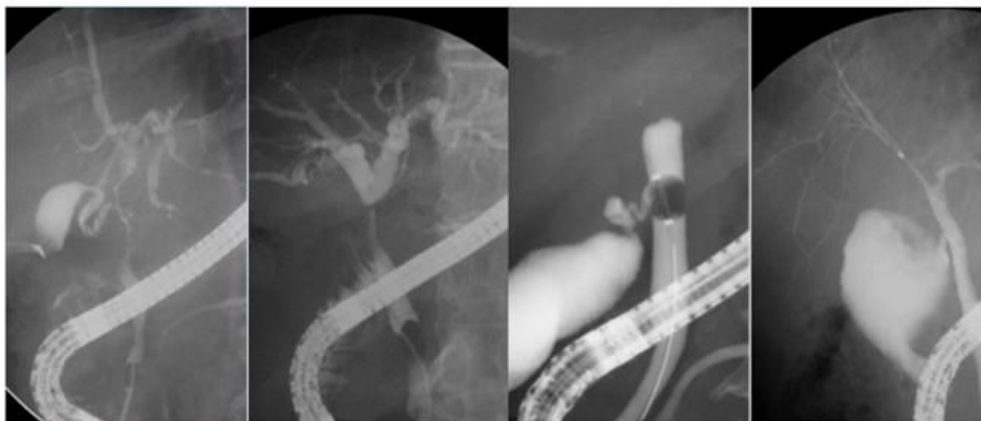


図2. Kaplan-Meier 法による、再燃、悪性腫瘍、死亡率に関する長期経過の比較



広範な胆管狭窄 肝外胆管限局性狭窄 肝外胆管閉塞 肝内胆管限局性狭窄

図3. 膵内胆管狭窄を伴わないIgG4-SCの胆管像の分類

表1. 膵外分泌機能の比較

	AIP without SC	AIP with SC	CP	Control
	Median (range)			
FEC (μg/g)	229.9 (7.7-642.1) (n=33)	99.0 (5.1-520.3) (n=9)	80.2 (3.6-542.5)* (n=27)	488.2 (66.0-1031.7) ^Φ (n=30)
FEC<200μg/g (%)	13/33 (39%)	5/9 (56%)	20/27 (74%)*	5/30 (17%) ^Φ

* $p < 0.01$ vs. AIP without SC

^Φ $p < 0.005$ vs. AIP without SC, AIP with SC, CP