

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改訂

研究分担者 川 茂幸 松本歯科大学・歯学部内科学 特任教授

研究要旨：

International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis (ICDC)に基づき自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011(JPS 2011)が提案、施行され、5 年経過し日常診療に広く受け入れられている。しかし、いくつかの問題点も指摘されてきたので、「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班、消化器分科会で改定案を作成した。骨子は以下の 2 点である。① JPS 2011 では、自己免疫性膵炎(AIP)限局性例と膵癌の鑑別において ERP は必須とされているが、昨今、診断目的の ERP が施行されることが少なくなったので、限局性例を MRCP 所見や EUS-FNA による癌の否定所見などを組み込むことにより、ERP なしでも診断できるプロセスを策定した。②膵外病変基準については、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎の 3 つであるが、腎病変を含めても ICDC の考え方と大きく矛盾しないと考えられ、腎病変を加えた。

共同研究者

神澤 輝実（都立駒込病院・内科）
能登原 憲司（倉敷中央病院・病理）
藤永 康成（信州大学・画像医学教室）
岡崎 和一（関西医科大学・内科学第三講座）

A. 研究目的

International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis (ICDC) が 2011 に提案され、国際基準で自己免疫性膵炎 (AIP)が診断可能となった。ICDC は 1 型、2 型自己免疫性膵炎(type 1, type 2 autoimmune pancreatitis)、以下 type 1, type 2 AIP、いずれも診断可能で、国際的な比較検討を目的とした専門家向けの詳細な内容である。一方、本邦の AIP は IgG4 が関連した type 1 AIP がほとんどであり、また ICDC は一般医家が使用するにはやや煩雑である。ICDC はこれを基本として、各国の

診断体系に沿った形に変えることを認めているので、本邦臨床家が日常臨床で使用しやすい自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011(JPS 2011)が提案された。JPS2011 は一般医家向けの実用性の高い内容となっているが本邦の診断体系に沿うように、膵実質所見(P)以外の主要所見の重み付け(レベル1, 2)を外し簡略化し、本邦では AIP の診断、膵癌との鑑別に ERP による膵管像を重視することを考慮し、非典型例には ERP による膵管像を必須とし、本邦の AIP は大部分が type 1 であり、type 2 は極めてまれであることから、type 1 診断を視野に入れた内容とした。JPS 2011 は施行後 5 年経過し、日常診療に広く受け入れられているが、いくつかの問題点も指摘されてきていて、改定の必要性が提案されてきた。

B. 研究方法

平成 29 年度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ならびに治療指針の確立を目指す研究」班 (岡崎班) 消化器分科会より、川茂幸 (分科会長) 神澤輝実 (分担研究者) 能登原憲司 (病理担当) 藤永康成 (画像担当) 岡崎和一 (班長) の 5 名で討論の上、画像の専門家である井上大 (金沢大学放射線科) の意見も参考にして改定案を作成。10 月 13 日 (金) DDW 時に自己免疫性膵炎委員会と厚労省班会議の合同会議で提示し討論し、12 月 12 月 15 日 (金) 第二回厚労省班会議でさらに検討し、最終案を策定した。改定内容の提案の骨子は以下の 4 点である。

- 1) ICDC では ERP なしでも限局性例を診断可能である。昨今、診断目的の ERP が施行されることが少なくなってきた。限局性例と膵癌の鑑別における ERP の重要性は十分に理解できるが、上記の背景もあり、限局性例を MRCP 所見や EUS-FNA による癌の否定所見などを組み込むことにより、ERP なしでも診断できるプロセスが組めないか？
- 2) 現在の組織による診断のクライテリアは、主に切除標本を対象にしていると思われる。FNA では閉塞性静脈炎の採取は困難である。FNA 検体を対象とした組織診断クライテリアは作れないか？
- 3) 膵外病変 (001) 基準については、新規病変の導入を検討すべきでは？
- 4) Type 2 AIP の診断基準を追加で作成できないか？

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報扱うことはなく、倫理面への配慮、特に倫理委員会での承認は必要ないと判断した。

C. 研究結果

- 1) 限局性例を MRCP 所見や EUS-FNA による癌の否定所見などを組み込むことにより、ERP なしでも診断できるプロセスが組めないか？

MRCP 所見について

MRI 機種改良により MRCP 画像、特に 3T MRCP 画像が ERP 画像に近づいてきたので診断項目に追加して、ERP 所見を補完することも可能と考えられた。具体的には、II. 主膵管の不整狭細像を a. ERP、b. MRCP に分け、解説に「MRCP 所見：主膵管がある程度の広い範囲にわたり検出できないか狭細像を呈し、これら病変のスキップを認めることもある。病変部の上流主膵管の異常拡張は認められない。狭細部からの分枝膵管の派生は確認できないことが多いが、認められることもある。MRCP は撮像機種や条件により画像の quality に差を認め、膵管像を詳細に評価するに耐えうる画像を撮像することが必要である。」を加える。

EUS-FNA にて癌を否定、について

IV. 病理所見に EUS-FNA で癌細胞を認めない、として付け加え、a. ~ の所見のうち 3 つ以上を認める、b. ~ の所見のうち、2 つを認める、c. ~ の項目を記載する。つまり、IVc の項目に「EUS-FNA にて癌を否定」を反映させた。

ステロイド反応性について

ステロイド反応性については、従来オプションとして、「専門施設においては、膵癌や胆管癌を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる、」とされていた。オプションという名称はアジア診断基準作成時に導入されたものであり、より具体的に記載すべきであり、現状では必ずしも適切な表現とは考えられない。診断項目として、新たに、VI. ステロイド治療の項目を設け、「専門施設においては、膵癌や胆管癌を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる。悪性疾患の鑑別が

難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引 (EUS-FNA) 細胞診は必須で (上記 IVc), 病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく, ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである。したがって VI は IVc を包括している。」とした。

EUS-FNA を施行する時点で、血清 IgG4 値、001 所見などから AIP を強く疑える状況である場合もあり、EUS-FNA で癌を否定することは困難であるとしても、「EUS-FNA で癌細胞を認めない」ことから、AIP であることを強く支持する根拠となりうると考えられる。したがって、解説 IV 病理所見に 5) を設けて、「EUS-FNA で癌細胞を認めない場合には、EUS-FNA で癌を否定することは困難であっても血清学的所見、膵外病変などの所見も総合的に判断して、AIP である可能性を強く支持しうる。しかし、I -4) で述べた画像所見などにより癌との鑑別を積極的に行うことも肝要である。」を加えた。

解説 1. 膵腫大 のところに 4) を設け、井上先生、藤永先生に膵癌との鑑別に有用な画像所見を分かりやすく、簡潔に記載していただく。現状では「内部の造影パターン[膵実質相での speckled enhancement や後期相での均一な濃染 (薄いスライスで撮像すると索状濃染を呈することがある)], 辺縁性状も膵癌との鑑別に有用とされている。」となっているが、この部分を改編していただくこととした。

診断手順、各項目の組み合わせ

上記の項目を組み合わせ、以下のような診断項目を提案した。

B. 診断

1. 確診

びまん型

$Ia + < III/IVb/V(a/b) >$

限局型

$Ib + IIa + < III/IVb/V(a/b) >$ の 2 つ以上

または

$Ib + IIa + < III/IVb/V(a/b) > + VI$

または

$Ib + IIb + < III/V(a,b) > + IVb + VI$

病理組織学的確診

IVa

II. 準確診

限局型: $Ib + IIa + < III/IVb/V(a/b) >$

または

$Ib + IIb + < III/V(a/b) > + IVc$

または

$Ib + < III/V(a/b) > + VI$

III. 疑診*

びまん型: $Ia + II(a/b) + VI$

限局型: $Ib + II(a/b) + VI$

- 2) 現在の組織による診断のクライテリアは、主に切除標本を対象にしていると思われる。FNA 検体を対象とした組織診断クライテリアは作れないか？

組織の基準については病理分科会により今後検討されていくと思われるが、IgG4/IgG 比を含めることも検討に値すると思われる。今回の改定には盛り込まないこととした。

- 3) 膵外病変 (001) 基準については、新規病変の導入を検討すべきでは？

膵外病変 (001) 基準については現在、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性膵腺炎・唾液腺炎 (Mikulicz 病) の 3 つであるが、腎病変を含めても ICDC の考え方と大きく矛盾するものではないと考えられ、V. 膵外病変ならびにその解説に腎病変を加え、反映させた。肺病変も入れるべきではないか、という意見もあったが、画像所見が多様であり現状では消化器内科医には診断が困難であるので、導入しないことで了承された。

- 4) Type 2 AIP の診断基準を追加で作成できないか？

Type 2 AIPの基準は、もう少し概念が固まってからでいいのではないかと考えられる。現在、本邦ではICDCでType 2 AIPを診断可能であるので、本邦の基準が無くても診断は可能である。もし作成しても、本邦では例数が少ないので十分な解析は難しく、ICDC以上のものは出来ない可能性が大きいと思われ、追加しないこととした。

D. 考察

上記改訂案については、平成30年6月29日(金)第49回膵臓学会大会で公聴会を開催し、その後パブリックコメントを求め、公表する。

E. 結論

自己免疫性膵炎臨床診断基準2011改訂案を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yanagisawa S, Fujinaga Y, Watanabe T, Maruyama M, Muraki T, Takahashi M, Fujita A, Fujita S, Kurozumi M, Ueda K, Hamano H, Kawa S, Kadoya M. Usefulness of three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with partial maximum intensity projection for diagnosing autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17:567-571.
2. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama

- M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol*. 2017;52:955-964.
3. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17:1-6.
4. Ota M, Umemura T, Kawa S. Immunogenetics of IgG4-Related AIP. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;401:35-44.
5. Kawa S. The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;401:61-73.
6. 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; Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017;66:487-494.
7. Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J, Nakamura A, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on

the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study.

Arthritis Res Ther. 2017;19:223.

8. Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, Kawa S. IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty. Intern Med. 2017 Dec 27.

2. 学会発表

1. Yasunari Fujinaga, Makiko Kitano, Akira Yamada, Masahiro Kurozumi, Satoshi Kawakami, Hideaki Hamano, Shigeyuki Kawa, Masumi Kadoya. CT characteristics of periaortic/periarteric lesions associated with IgG4-related disease. 28th annual meeting of European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology. Athens, Greece. 2017年6月20～23日
2. 能登原憲司. 胆膵領域のIgG4関連疾患と細胞診. 第58回日本臨床細胞学会総会. 2017年5月27日. 大阪市.

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