

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（平成 29～令和元年度）

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 (自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版)作成

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：

【平成 29、30 年度】International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis (ICDC)に基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、いくつか問題点も指摘され、改定の必要性が提案されたので、「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てきたので、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現在、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性膵腺炎・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するものではないと思われ、腎病変を加えた。改訂版は自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 として厚労省班会議・日本膵臓学会膵炎調査研究委員会自己免疫性膵炎分科会合同会議で審議され、パブリックコメントを受けた後、日本膵臓学会機関誌「膵臓」に出版し、公表した（膵臓、33 巻 6 号、902-913、2018）。
【令和 1 年度】英語版を作成し、国際誌 Pancreas に出版し、全世界に公表した (Pancreas, 49(1):e13-e14, 2020)。

共同研究者

神澤 輝実（都立駒込病院・内科）
能登腹 憲司（倉敷中央病院・病理）
藤永 康成（信州大学・画像医学教室）
井上 大（金沢大学附属病院放射線科）
小山 貴（倉敷中央病院放射線診断科）
岡崎 和一（関西医科大学・内科学第三講座）

A. 研究目的

【平成 29 年度～令和 1 年度】

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、①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、②本邦では AIP の診断, 膵癌との鑑別に ERCP 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、③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, 30 年度】

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）消化器疾患分科会より、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 時に日本膵臓学会膵炎調査研究委員会自己免疫性膵炎分科会と厚労省班会議の合同会議で提示し討論し、12 月 15 日（金）第二回厚労省班会議でさらに検討した。主に膵癌との鑑別について質問・意見が多く提出され、さらに、それを受けて平成 30 年 1 月 20 日に病理（兼・放射線科）分科会（参加者：能登原憲司、藤永康成、井上大、小山貴）が開催され、画像専門家により、膵癌との鑑別に有用な画像所見について提案された。これらの意見・提案を基に最終訂正案を作成し、3 月 20 日より、合同会議委員に意見を求め、平成 30 年 6 月 29 日、第 49 回日本膵臓学会大会で本訂正案について上記意見書に対する回答も含めて公聴会を開催し合意され、翌 6 月 30 日、同学会中に開催された合同会議でも合意された。その後、日本膵臓学会ホームページでパブリックコメ

ントを求めたが意見が寄せられなかったの
で、合同会議最終版を自己免疫性膵炎臨床診
断基準 2018（以下 JPS2018）として、日本膵
臓学会機関誌「膵臓」12 月号に出版し公表
した(表. 1)。

【令和 1 年度】

英語版を作成し、国際誌「Pancreas」2020
年 1 月号に出版し、全世界に公表した(表.
2)。

【平成 29 年度～令和 1 年度】

提案・検討された改定内容の骨子は以下の 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（OOI）基準については、新規
病変の導入を検討すべきではないか？
- 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

【平成 29 年度～令和 1 年度】

- 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 所見を診断項目に採用

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評価は困難なことが多い。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。」を加えた。

MRCP 機種や撮像条件も詳細に規定すべきではないかという意見もあったが、施設によって機種や撮像条件も異なるので統一することは困難と考えられ、「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。」にとどめた。また、欠損像ではなく狭細像に限定すべきであるという意見もあったが、欠損像も MRCP の重要な所見と考えられ、また、MRCP は定常状態の膵管像であり、加圧された状態の ERP 画像とは異なり、スキップ病変として認められる欠損像も AIP の生理的な膵管像を反映している可能性も考えられ、原案のままとした。

EUS-FNA にて癌を否定、について

IV. 病理所見に⑤ EUS-FNA で腫瘍細胞を認めない、として付け加え、a. ①～④の所見のうち3つ以上を認める、b. ①～④の所見のうち、2つを認める、c. ⑤、の項目を記載し、IVc の項目に「EUS-FNA にて癌を否定」を反映させた。改訂案では MRCP は ERP の精度には及ばないと認めたとうえで、ERP を MRCP+IVc に相当するように考慮し、診断能を補完するようにした。

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. ステロイド治療の効果、の項目を設けた。

EUS-FNA で癌を否定について

EUS-FNA で癌を否定することは困難である、という意見が多く出された。しかし、EUS-FNA を施行する時点で、血清 IgG4 値、膵外病変所見などから 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 で腫瘍細胞を認めない」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 は癌を否定するための重要なツールであるが、癌細胞を認めないことが必ずしも癌を否定することにはならない。I-2) 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、さらに血清学的所見、膵外病変などの所見を総合的に判断して慎重に診断を行う。」を加えた。癌との鑑別に有用な CT・MRI 所見、を提示病理（兼・放射線科）分科会で検討した癌との鑑別に有用な CT・MRI 所見を、解説 I. 膵腫大に「腹部 CT・MRI: 可能な限り造影剤急速静注によるダイナミック撮像が推奨される。膵実質相での斑点状/点状濃染（speckled/dotted enhancement）、被膜様構造（capsule-like rim）、後期相での均一かつ遅延性増強パターンは膵癌との鑑別に有用である。T2 強調画像では被膜様構造（capsule-like rim）は低信号として描出される。また、病変内に主膵管貫通像（duct-penetrating sign）がみられることがある。」と記載した。さらに「自己免疫性膵炎に特徴的な所見を認めた場合も、同時に膵癌を示唆する所見（病変より上流の主膵管の著明な拡張や造影後期相で

の不均一な濃染，動脈の高度狭窄など）を認めた場合は，膵癌の可能性を考慮し慎重に診断を進めることが推奨される。」と記載した。

- 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、能登原憲司を中心に今後検討し、今回の改定には盛り込まないこととした（論文投稿中）。

- 3) 膵外病変基準に新規に腎病変を導入

膵外病変基準については、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性膵腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症の3つに腎病変を含めても ICDC と矛盾しないと考えられ、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。肺病変も導入すべきではないか、という意見もあったが、画像所見が多彩であり、現状では消化器内科医には診断が困難であり、また頻度も少なく、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 を診断しているので、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。

- 5) その他

疾患概念の訂正として、自己免疫性膵炎は IgG4 関連疾患の膵病変、と明記し、IDCP の idiopathic duct-centric chronic pancreatitis を chronic を削除し idiopathic duct-centric pancreatitis とした。血清学的所見の説明で、高 IgG 血症は診断基準に含まれないので、説明欄の III、血清学的所見の記載から、高 IgG

血症（1800mg/dl 以上）を削除した。解説Ⅴ．膵外病変の2)の項目の最後に「これら膵外病変は自己免疫性膵炎と同時性のみならず、異時性にも認められることもある。」の文章を加えた。

- 6) 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

I. 確診

① びまん型

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

② 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

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

③ 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： $Ib + II(a/b) + VI$

D. 考察

【平成 29 年度～令和 1 年度】

JPS2018 は ERP 手技を回避できるので、より容易に自己免疫性膵炎の診断が可能になると考えられる。ただ、良好な MRCP 所見に基づく診断が前提となっているので、今後はその診断能について検証が必要である。今回英文化して全世界に公表することができた。

E. 結論

【平成 29 年度～令和 1 年度】

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018（自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版）を作成し「膵臓」に出版して公表し、英文化して国際誌「Pancreas」に出版し、全世界に公表した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Kawa S**, Kamisawa T, Notohara K, Fujinaga Y, Inoue D, Koyama T, Okazaki K. Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018: Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011. *Pancreas* 49: e13-e4, 2020.
- 2) Fujisawa Y, Mizushima I, Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Tsuge S, Hara S, Ito K, Fujii H, Takahashi H, Nomura H, **Kawa S**, Kawano M. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. *Mod Rheumatol.* 13:1-8, 2020.
- 3) Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Notohara K, Saeki T, Zen Y, Inoue D, Yamamoto M, Kasashima F, Matsumoto Y, Amiya E, Sato Y, Yamada K, Domoto Y, **Kawa S**, Kawano M, Ishizaka N. Clinical and Pathological Characteristics of IgG4-Related Periaortitis/Periarteritis and Retroperitoneal Fibrosis Diagnosed Based on Experts' Diagnosis. *Ann Vasc Dis.* 12:460-472, 2019.
- 4) Kuraishi Y, Muraki T, Ashihara N, Ozawa M, Nakamura A, Watanabe T, Ito T, Hamano H, **Kawa S**. Validity and safety of endoscopic biliary stenting for biliary stricture associated with IgG4-related pancreatobiliary disease during steroid therapy. *Endosc Int Open.* 7(11):E1410-E1418, 2019
- 5) Kuraishi Y, Watanabe T, Muraki T, Ashihara N, Ozawa M, Nakamura A, Kanai K, Hamano H, **Kawa S**. Effectiveness of steroid therapy for pancreatic cysts complicating autoimmune pancreatitis and management strategy for cyst-related complications. *Scand J Gastroenterol.* 54(6):773-779, 2019.
- 6) **Kawa S**. Immunoglobulin G4-related Disease: An Overview. *JMA J* 2: 11-27, 2019.
- 7) Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, **Kawa S**, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno M, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 26(1):9-42, 2019.
- 8) Ito T, **Kawa S**, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, 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, Chiba T. Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients. *Pancreas.* 48(1):49-54, 2019.
- 9) **Kawa S**, Hamano H, Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis and Immunoglobulin G4-related disease. In: NR Rose, IR MacKay eds, *The autoimmune diseases*. 6 ed. Cambridge, Massachusetts: Academic press; 2019:1173-1190
- 10) 日本膵臓学会・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. 自己免疫性膵炎臨床診断基準

2018 (自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版). 膵臓、33 巻 6 号、902-913、2018

- 11) Nakamura A, Ozawa M, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Koinuma M, **Kawa S**. Predictive Factors for Autoimmune Pancreatitis Relapse After 3 Years of Maintenance Therapy. *Pancreas*. 47:1337-1343, 2018.
- 12) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, **Kawa S**, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep*. 8(1):10262, 2018.
- 13) Kinugawa Y, Uehara T, Matsuda K, Kobayashi Y, Nakajima T, Hamano H, **Kawa S**, Higuchi K, Hosaka N, Shiozawa S, Ishigame H, Nakamura T, Maruyama Y, Nakazawa K, Nakaguro M, Sano K, Ota H. Promoter hypomethylation of SKI in autoimmune pancreatitis *Pathol Res Pract*. 214:492-497, 2018.
- 14) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart P, Karadag O, **Kawa S**, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH. An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 70:1671-1678, 2018.
- 15) Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Ikeura T, 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, Okazaki K, **Kawa S**, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T. Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 25:223-230, 2018.
- 16) Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, **Kawa S**. IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty. *Intern Med*. 57:1201-1207, 2018.
- 17) Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, **Kawa S**, Kawano M. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther*. 19(1):262,2017.
- 18) 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*. 17:567-571,2017.
- 19) 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*. 52:955-964,2017.
- 20) 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. 17:1-6,2017.

- 21) Ota M, Umemura T, **Kawa S**. Immunogenetics of IgG4-Related AIP. Curr Top Microbiol Immunol. 401:35-44,2017.
- 22) **Kawa S**. The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. Curr Top Microbiol Immunol. 401:61-73,2017.
- 23) 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. 66:487-494,2017;.
- 24) 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. 19:223,2017;.

2.学会発表

- 1) 川茂幸.自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改訂に向けて、自己免疫性膵炎臨床診断基準改定（案）について公聴会、第 49 回日本膵臓学会. 2018.6.19. 和歌山
- 2) 川茂幸. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改訂について. ワークショップ 21：胆膵領域における IgG4 関連疾患の研究と診療の進歩. 第 60 回日本消化器病学会大会 (DDW2018).29018.11.3 神戸

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