

IgG4 関連消化器疾患分科会報告

分科会長 川 茂幸 松本歯科大学・歯学部内科学・特任教授

消化器疾患分科会として担当する IgG4 関連疾患は自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎、IgG4 関連消化管病変、IgG4 関連肝病変の 4 疾患である。これらについて、診断基準、診療ガイドライン、全国調査に関して、平成 29～令和 01 年度に以下の研究を行った。

消化器疾患分科会として担当する IgG4 関連疾患は自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎、IgG4 関連消化管病変、IgG4 関連肝病変の 4 疾患である。これらについて、診断基準、診療ガイドライン、全国調査に関して、平成 29～令和 01 年度に以下の研究を行った。

A. 研究目的

1. 自己免疫性膵炎

(1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定

【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。

(2) 自己免疫性膵炎全国調査

【平成 29 年度～令和 1 年度】

我が国における自己免疫性膵炎の実態を把握するために厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が、自己免疫性膵炎全国疫学調査を 2003 年、2007 年、2011 年に施行してきた。継続事業として日本膵臓学会膵炎調査研究委員会 (委員長: 竹山宜典 近畿大学教授) と連携して東北大学消化器内科 (承認番号: 2016-1-783 研究責任者: 正宗淳) が中心となって 2017 年より施行し、今回継続事業として 3 年目となる。本調査は国内外を通じ最も多くの自己免疫性膵炎症例の最新の情報を収集し、解析することを目指す。本調査により、本疾患の客観的な病態を明らかにし、国内外に情報発信し、本疾患の診療・臨床研究に大きく寄与することができると思う。

(3) 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 を改訂する。

【令和 1 年度】

自己免疫性膵炎診療ガイドラインについては平成 11 年に初稿を出版し、平成 15 年に第 1 回改訂 (自己免疫性膵炎診療ガイドライン 20013) を行った。改訂後 5 年経過し、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) も公表され、治療に関する国際コンセンサスが 2017 年に公表されたので、これらを考慮して再改訂を行うこととした。

(4) 自己免疫性膵炎生検診断のためのガイダンスを作成し公表する。

【平成 29 年度～令和 1 年度】

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 では組織像に基づく確定診断が可能であるが切除材料、Trucut

生検による診断を前提にしたもので、超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) では検体採取量が乏しく、診断は困難とされてきた。しかしながら近年、EUS-FNA による組織診検体の採取が可能となり、一般病理医を対象に生検診断の均てん化、精度向上を目的として、自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドランスを作成することとした。

2. IgG4 関連硬化性胆管炎

(1) IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの作成

【平成 29,30 年度】

IgG4 関連硬化性胆管炎は、血中 IgG4 値の上昇と、胆管壁における IgG4 陽性形質細胞とリンパ球の密な浸潤と線維化と閉塞性静脈炎を特徴とする胆管炎である。IgG4 関連硬化性胆管炎は、しばしば自己免疫性膵炎を合併し、IgG4 関連疾患という名称の全身性疾患の胆管病変と現在考えられている。IgG 関連硬化性胆管炎は、IgG 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 を用いて、画像、血清学的、病理組織学的所見、他の IgG4 関連疾患の併存およびステロイド治療の有効性の組み合わせにより診断する。肝門部や肝内胆管の IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像は、肝門部胆管癌や原発性硬化性胆管炎の胆管像と類似しており、しばしば胆管癌と誤診され不要な外科的手術が施行されてきた。原発性硬化性胆管炎は、予後不良の進行性の慢性疾患で、ステロイド治療に反応しない。従って、IgG4 関連硬化性胆管炎は、これら二つの疾患と鑑別する必要がある。しかし、IgG4 関連硬化性胆管炎に関する診療ガイドラインは、今までに作成されていない。従って、IgG4 関連硬化性胆管炎の正確な診断法、安全で適切な治療法に関して、消化器病領域の専門的知識・技術・経験などを踏まえて解説し、消化器病を専門とする医師を対象とし、さらに、IgG4 関連硬化性胆管炎はさまざまな IgG4 関連疾患をしばしば合併するので、一般臨床医向けの広い臨床領域の事項もカバーしうるガイドラインを作成することを計画した。

(2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

【平成 29 年度～令和 1 年度】

本全国調査は胆道学会、滝川班との共同事業として 2015 年に続き今回は 2 回目の調査であり、調査の継続性の観点から前回調査をほぼ同一の項目を登録する。ただ、前回は平均観察期間が 4.1 年と短かったため長期予後の解析が十分ではなく、今回は長期予後の解析と再燃に関する因子の解析を前回に追加して行う。このため治療開始後の反応性を新たな調査登録項目として追加することとした。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2012 の改訂を行い IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2020 として

公表する。

【令和 1 年度】

IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準は 2012 年に制定されたが、諸般の事情により改訂の必要性が生じてきたので IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2020 として改訂を行い、公表することとした。自己免疫性膵炎は超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (EUS-FNA) の普及により、膵臓癌との鑑別はかなり容易になってきたが、IgG4 関連硬化性胆管炎では細胞学的アプローチが難しく、胆管癌との鑑別が困難な例が存在する。特に IgG4 関連硬化性胆管炎が単独で発症する例、肝門部症例の診断は困難を極める。癌との誤診例は自己免疫性膵炎ではほとんどなくなる一方、IgG4 関連硬化性胆管炎はいまだ存在していると思われる。現行の IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準は自己免疫性膵炎の診断基準にほとんど類似しているが、現在は IgG4 関連硬化性胆管炎の診断過程は自己免疫性膵炎とかなり違っていると思われ、より実用的に変更した方が望ましい。最近策定された IgG4 関連硬化性胆管炎ガイドラインの診断の 4 つのアルゴリズムを加味して診断基準を変更することが必要ではないかと思われる。また、IgG4 関連硬化性胆管炎においては、正診率の低い生検、細胞診より、胆管の管腔内超音波検査 (IDUS) 所見の方がより診断価値があるかと思われ、広く普及しているので診断基準に取り入れることも肝要と思われる。さらに、ステロイドトリアルも、自己免疫性膵炎以上に一部の IgG4 関連硬化性胆管炎では必要性があると思われる。以上の事情を勘案して、改訂作業を進めた。

3. IgG4 関連消化管病変

【平成 29 年度～令和 1 年度】

IgG4 関連消化管病変の実態調査

これまで IgG4 関連消化管病変としていくつか症例報告があった。報告されている病態は潰瘍、ポリープ、壁肥厚、粘膜下腫瘍、血管炎、瘻孔、IgG4 陽性形質細胞単独など多彩であり、果たして、IgG4 関連消化管病変が独立した疾患概念として存在するか不明であった。IgG4 関連疾患として認定されるためには特徴的組織所見を確認することが重要であり、自己免疫性膵炎では IgG4 陽性細胞浸潤、花筵状線維化、閉塞性静脈炎が特徴的であり、これらが存在するか否か確認することが肝要である。IgG4 関連消化管病変が一つの疾患概念として存在するか否か、また存在するとしてその臨床的特徴は何か、を明らかにするために、能登原憲司 (倉敷中央病院病理) が中心となり、厚生省研究班メンバーより IgG4 関連消化管病変と考えられる症例の病理切除標本を収集し、検討することになった。その結果を踏まえ、さらに倉敷中央病院と信州大学が共同で、実臨床の症例を中

心とする解析を行うことになった。

4. IgG4 関連肝病変

【平成 29 年度～令和 1 年度】

IgG4 関連肝病変の実態調査

1 型自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎ではしばしば肝機能検査異常がみられ、組織学的に IgG4 陽性細胞浸潤を伴う門脈域炎や胆管病変、小葉炎、胆汁うっ滞等が認められ、IgG4-hepatopathy と呼称された (Umamura T, et al. Gut 2007; 56:1471-2.)。一方、自己免疫性肝炎患者の 3% 程度に、血清 IgG4 値が高値で、組織学的に門脈域に多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤がみられる症例が存在し、異時性に IgG4 関連硬化性胆管炎や 1 型自己免疫性膵炎を合併する症例もあり、肝固有の IgG4 関連疾患として IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4-AIH) と呼称されている。治療に関しては、自己免疫性肝炎や他の IgG4 関連疾患と同様に副腎皮質ステロイドによる免疫抑制療法が第一選択である (Umamura T, et al. Hepatology 2007; 46:463-71.)。中沼安二 (静岡県立静岡がんセンター) は肝臓の IgG4 関連疾患として上記、IgG4-hepatopathy と IgG4 AIH を想定し、IgG4-AIH の診断基準を提唱した (Nakanuma Y, Semin Liver Dis 2016;36:229-241)。これら IgG4 関連肝病変が存在することは明らかであるが、IgG4-AIH についてはこれまで数例の報告例しかなく、その実態は不明である。本研究班では胆道学会、肝臓学会と協力して IgG4-AIH 実態調査を計画した。

B. 研究方法

1. 自己免疫性膵炎

(1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 (JPS 2011) の改定

【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ため、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 月号に出版し公表することとした。

改定に関して提案・検討された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。

【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、全世界に公表することとした。

(2) 自己免疫性膵炎全国調査

【平成 29 年度】

登録項目を作成し、平成 29 年 6 月末に推計患者数算出のための一次調査を、層化無作為抽出法により抽出した全国の内科 (消化器内科を含む)、外科 (消化器外科を含む)、救命救急センター 2502 診療科に送付した。本研究は日本膵臓学会膵炎調査研究委員会 (委員長: 竹山宜典 近畿大学教授) と連携して、研究統括施設である東北大学医学部倫理委員会の承認 (承認番号: 2016-1-783 研究責任者: 正宗 淳) のもと実施している。調査は郵送法により、自己免疫性膵炎のほか急性膵炎、慢性膵炎の調査も同時に行った。一次調査票には 2016 年 1 年間に受診した自己免疫性膵炎の症例数について、新規症例と継続療養症例数 (各々男

女の別)の質問項目を設けた。なお、自己免疫性膵炎の診断は、自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 に従って行い、一次調査票郵送時に同診断基準を同封した。一次調査の回答がまとまり次第、平成 30 年度に詳細な臨床情報に関する二次調査を予定している。

【平成 30 年度】

平成 30 年 3 月末までに 854 診療科より回答を得(回答率 34.1%)、2016 年の自己免疫性膵炎推計受療患者数が 13,436 人と前回 2011 年調査の約 2.3 倍であることを明らかにした。現在 詳細な臨床情報に関する二次調査を実施中である。

【令和 1 年度】

平成 31 年 3 月末までに二次調査を実施し、1474 例の臨床情報を収集した。現在調査結果につき論文投稿中である。

(倫理面への配慮)

東北大医学部倫理委員会の承認(承認番号: 2016-1-783 研究責任者: 正宗 淳)のもと実施している。

(3)自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 を改訂する。

【令和 1 年度】

編集担当責任者は、I.概念と診断(岡崎和一)、膵外病変(川茂幸)、鑑別診断(川茂幸)、治療(神澤輝実)とし、各改訂委員に原稿作成を依頼した。

(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。

(3)自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドラインを作成し公表する。

【平成 29 年度～令和 1 年度】

厚労省研究班メンバーから膵癌、非腫瘍の EUS-FNA 生検を集積し、その有用性を検討した。このデータも踏まえて 5 名の病理医を中心にガイドライン案を作成し、以下の如く、3 項目についてまとめ、解説した。

基本的事項: 検体採取、特殊染色、臨床医・放射線科医・病理医の間のコミュニケーションなど、AIP 生検診断において必要な事項をまとめた。

AIP の生検診断: AIP 臨床診断基準 2018 に準拠し、個々の組織所見について解説した。最後に診断書の記載内容を整理し、Type 2 AIP について触れた。

AIP と腺癌の鑑別: AIP にみられる acinar-ductal metaplasia (ADM)と、高分化型腺癌の鑑別について解説した。

別の 9 名で診断者間診断一致の検証を行い、実際にガイドライン案を使用してみた。この 9 名からの意見、さらに厚労省メンバーからの意見を募り、

修正ののちにガイドラインを完成させた。

(倫理面への配慮)

研究実施に係る情報・試料を取扱う際は、特定の個人を直ちに判別できる情報は利用せず、研究対象者とは無関係の番号(研究対象者識別コード)を付して匿名化して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮した。本研究は関西医科大学(番号 1017207)、倉敷中央病院(同 2778)の倫理委員会で承認され、研究協力施設においても倫理委員会の審査を経て行った。

2. IgG4 関連硬化性胆管炎

(1) IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの作成

【平成 29,30 年度】

本ガイドラインの作成組織として、ガイドライン作成委員会、modified Delphi 法による専門委員会と評価委員会の 3 つの委員会を設けた。IgG4 関連硬化性胆管炎の特徴を理解するために、診断と治療に関する 18 個のクリニカルクエスションと各クリニカルステートメントを作成した。各ステートメントの推奨度は、modified Delphi 法により決定した。本ガイドラインでは、IgG4 関連硬化性胆管炎の正確な診断法と安全で適切な治療法を解説した。ガイドラインの診療対象は成人の患者で、小児は除外した。本ガイドラインは現在認められている標準的な診療を記載したものであり、実際の診療行為を強制するものではない。患者の適切な診療は、それぞれの施設と患者の状況に応じて行われるべきである。

(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。

(2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

【平成 29 年度～令和 1 年度】

厚労省難治性疾患政策研究班・疫学班(中村班)によって作成された「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル(第 3 版)」に基づき、層化無作為抽出法によって疫学調査を行った。平成 31 年 3 月 28 日帝京大学倫理委員会で研究計画が承認され、同年 4 月に全国の消化器・移植外科を有する 1,180 施設へ一次調査ハガキを送付、9 月には二次調査票を送付および EDC への症例情報入力を依頼した。

(倫理面への配慮)

帝京大学医学部倫理委員会の承認(承認番号 帝倫 18 237 号、研究責任者: 田中 篤)のもと実施している。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2012 の改訂を行い IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2020 とし公表する。

【令和 1 年度】

2012 の診断基準を作成した岡崎班が中心となって、胆道学会と滝川班と共に診断基準の改訂することが望ましいと考え、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準改定委員会（委員長 中沢貴宏、副委員長 神澤輝実）の立ち上げを行い、原案を作成した。

（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。

3. IgG4 関連消化管病変

【平成 29 年度～令和 1 年度】

IgG4 関連消化管病変の実態調査: IgG4 関連疾患として認定されるためには特徴的組織所見を確認することが重要であり、IgG4 関連消化管病変の組織基準の除外項目として、①リンパ球形質細胞浸潤の欠如、②著明な好中球浸潤もしくは潰瘍周囲以外の肉芽組織、③肉芽腫の 3 項目を設定し、選択基準として①1 視野あたり 50 個以上の IgG4 陽性球形質細胞、②IgG4/IgG 陽性細胞比が 40% 以上の 2 項目を設定した。さらに、IgG4 関連疾患の特徴的な組織像や他臓器病変があれば、IgG4 関連疾患の可能性がさらに高いと規定した。

次に、倉敷中央病院の 1 年間の胃生検標本を用いて、IgG4 関連消化管病変の bottom-heavy plasmacytosis に相当する症例の有無を検討した。また、倉敷中央病院と信州大学との共同で IgG4 関連疾患患者の胃生検検体を後方視的に解析し、bottom-heavy plasmacytosis が存在するか検討する。

（倫理面への配慮）

班研究は、京都大学、都立駒込病院、倉敷中央病院の倫理委員会に臨床研究の申請を行い、承認を得て行った。倉敷中央病院と信州大学での研究は双方の倫理委員会の承認を得て行った。いずれも連結可能匿名化処理を行い、個人を特定できる情報は記載せず、プライバシーを保護した。

4. IgG4 関連肝病変

【平成 29 年度～令和 1 年度】

IgG4 関連肝病変の実態調査を、IgG4-AIH 実態調査として、IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査の 1 次調査項目の中に IgG4-AIH の項目（肝生検含む）も入れることとし、調査項目を策定した。特に IgG4-AIH については報告例が少なく、その実態は不明である。多くは AIH として包括されていると考えられるが、AIH と比較してステロイド治療反応性、予後が異なっている可能性があり、AIH と鑑別できればより有効な診療が可能となると考えられる。厚生省難治性疾患政策研究班・疫学班（中村班）によって作成された「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第 3 版）」に基づき、層化無作為抽出法によって疫学調査を行った。平成 31 年 3 月 28 日帝京大

学倫理委員会で研究計画が承認され、同年 4 月に全国の消化器・移植外科を有する 1,180 施設へ一次調査ハガキを送付、9 月には二次調査票を送付および EDC への症例情報入力を依頼した。

（倫理面への配慮）

帝京大学医学部倫理委員会の承認（承認番号：帝倫 18 237 号、研究責任者：田中 篤）のもと実施している。

C. 研究結果

1) 自己免疫性膵炎

(1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 (JPS 2011) の改定

【平成 29, 30 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、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。

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、硬化性涙腺炎・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る、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

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(膵臓、33 巻6号、902-913、2018)(表1)。

【令和1年度】

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 を英文化し、欧文誌 Pancreas に投稿し、掲載された (Pancreas, 49(1):e13-e14, 2020) (表2)。

(2) 自己免疫性膵炎全国調査

【平成29年度～令和1年度】

平成31年3月末までに二次調査を実施し、1474例の臨床情報を収集した。これらの結果を解析し集計結果を原著論文として発表した。

(3) 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013を改訂する。

9月に素案 Ver1 原稿が完成し、10月より Delphi 法による専門家委員会(委員長 下瀬川徹)により評価を行い、令和2年2月末 素案 Ver2 作成、3月 素案 Ver2 第2回目の Delphi 法評価を行っている。今後は、適宜 素案 Ver3 (パブコメ用公表案 Ver.1) 作成、評価委員による評価、公表案 Ver2 作成、評価委員による2回目評価、公表案作成・ダイジェスト版作成、ダイジェスト版英文作成、日本膵臓学会大会での公聴会、公表案のパブリックコメント、膵臓・Pancreas に公表する予定である。

(4) 自己免疫性膵炎生検診断のためのガイダンスを作成し公表する。

【平成29年度～令和1年度】

生検検体の解析から、たとえ大きな検体が採取できても必ずしも組織学的確診とはならないことが明らかになったが、一方で4項目中2項目以上合致する例は90%以上で、そのため診断基準全体のアルゴリズムでは約50%の症例で組織像により確診となった。2項目合致の症例が増加した理由は、免疫染色の向上であった。

この結果も踏まえ、以下のようなガイダンスを作成した。

基本的事項：適切な検体採取について、AIP の生検診断には可能な限り多くの組織採取が望まれ、アーチファクトの加わった組織では診断困難な場合がある。特殊染色については IgG4 の免疫染色は必須で、そのほか IgG の免疫染色、および弾性線維染色も行うことが望ましい。特に、臨床医と病理医の情報共有が重要であることを強調した。

AIP の生検診断：高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化、IgG4 陽性細胞、花筈状線維化、閉塞性静脈炎、その他の所見、診断報告書：所見欄に記載する内容、診断報告書：病理診断、につい

て解説した。参考として、2型 AIP について触れた。

AIP と腺癌の鑑別：癌と鑑別を要するような異型腺管が、AIP において出現することがあり、その代表である acinar-ductal metaplasia (ADM) と高分化型腺癌の鑑別について説明した。

2) IgG4 関連硬化性胆管炎

(1) IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの作成

【平成29,30年度】

IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインを作成し、原文については Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis, J Hepatobiliary Pancreat Sci.2019;26(1):9-42 として掲載し、日本語版は IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン、胆道 2019;33(2):169-210 として掲載した。

(2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

【平成29年度～令和1年度】

令和2年1月には最終結果が得られ、日本における IgG4 関連硬化性胆管炎患者総数、人口100,000人当たり有病率について解析中である。今後これらの症例のデータベースを班内で共有しガイドラインの改訂その他へ活用することとした。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準2012の改訂を行い IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準2020として公表する。

【令和1年度】

ガイドラインの内容を踏襲し、胆管像、胆管壁の肥厚の状態の把握、ERCを施行せずに診断可能な場合の記載を行った。IgG4 関連硬化性胆管炎は生検による組織診断が難しいため、他の IgG4 関連疾患の合併の有無が診断の参考になる。自己免疫性膵炎の合併の有無のみで診断するか他の IgG4 関連疾患の合併の有無も参考にすべきか議論されたが、自己免疫性膵炎に準じて涙腺唾液腺炎、腎病変、後腹膜線維症も採用すべきことに決定した。2019年10月4日、第55会日本胆道学会学術集会で公聴会をおこなった。胆管像分類、乳頭生検の意義、病理所見の組み合わせなどについて意見をいただき診断基準案を修正中である。今後はパブリックコメントをへて公表予定である。(表3)

3. IgG4 関連消化管病変

【平成29年度～令和1年度】

IgG4 関連消化管病変の実態調査:8例(胃病変7例、食道病変1例)が最終的に IgG4 関連消化管病変の確診および可能性例と認定された。年齢中央値71.5歳(55-80)、男性7例、2例に腹痛、嚥下困難など消化器症状がみられた。6例には IgG4 関連疾患の他臓器病変があり、組織学的には2つのパターン、①神経周囲炎を伴う固有筋層の肥厚性病変、

②bottom heavy plasmacytosis(粘膜底部における多数の形質細胞の集簇) が特異的に認められた。これらのケースは IgG4 関連消化管病変の確診例と考えられた。組織像 は画像検査で壁肥厚病変ととらえられており、このような病変があった場合には IgG4 関連消化管病変が鑑別対象となりうる。また、潰瘍や癌に伴ってみられる症例が多いことも特徴であった。IgG4 関連炎症性偽腫瘍がこのような組織学的背景の中に発生することもあるが、IgG4 関連疾患ではない腫瘍形成性炎症でも著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めることがあるので注意する必要がある。本検討結果は、Notohara K, et al., Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. J Gastroenterol. 2018;53(7):845-853. として報告、公表した。次に、倉敷中央病院で 1 年間に行われた胃生検 2331 例を検査したが、IgG4 関連消化管病変の bottom-heavy plasmacytosis は同定できなかった。粘膜深部を主体に軽度の形質細胞集簇、好酸球集簇をきたすケースがあり、原因は不明であったが IgG4 関連消化管病変の mimickers が存在することが分かった。IgG4 関連疾患患者の胃生検を再検討したところ、bottom-heavy plasmacytosis を示す 7 例を見出し、免疫染色にて 3 例では多くの IgG4 陽性細胞 (IgG4+ >10/hpf, IgG4/IgG ratio ≥40%) を認め、1 例では形質細胞の挫滅で評価困難であった。

4. IgG4 関連肝病変

【平成 29 年度～令和 1 年度】

IgG4 関連自己免疫性肝炎(IgG4-AIH)の実態調査 IgG4-AIH 実態調査として、IgG 4 関連疾患の全国実態調査の 1 次調査項目の中に IgG4-AIH の項目 (肝生検含む) も入れることとし、調査項目を策定した。令和 2 年 1 月には最終結果が得られ、日本における IgG4-AIH 患者総数、人口 100,000 人当たり有病率について解析中である。今後これらの症例のデータベースを班内で共有しガイドラインの改訂その他へ活用することとする。

D. 考察・結論

【平成 29 年度～令和 1 年度】

1. 自己免疫性膵炎

(1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定 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、さらに欧文誌 Pancreas にも掲載したことにより、全世界に発信することができた。自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 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。今後、全世界で活用されることが望まれる。

(2) 自己免疫性膵炎全国調査

自己免疫性膵炎の全国調査は本邦で継続的に施行され、国内外を通じ本疾患の実態を最も詳細に把握していると考えられる。継時的な全国調査により我が国の自己免疫性膵炎の実態が明らかになってきた。特に有病率が調査毎に増加しているが、患者の実数が増えているというよりも、本疾患に対する認識が高まり、診断される患者数が増えてきているためと考えられる。本疾患に対して十分な診療体制を確立するためには今後とも、このような実態調査を継続していく必要がある。また、本疾患の病態を最も客観的に解析した資料として全世界に発信し、診療・臨床研究に役立てていただけたらと考える。

(3) 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 を改訂する。

今回の改訂は 3 回目となる。診断に関しては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)、治療に関しては国際コンセンサスが 2017 年が新たに公表され、また、病態に関して新たな研究結果が日々公表されている。これらに基づいた最新の診療ガイドラインを公表することにより、本疾患の診療に役立つ情報を提供することが可能になると思われる。

(4) 自己免疫性膵炎生検診断のためのガイダンスを作成し公表する。

共同研究の結果、EUS-FNA でも AIP の診断に寄与できることが明らかになった。AIP の生検診断に馴染みのない一般病理医にとっては、今回作成したガイダンスにより、生検診断の均てん化、精度向上が期待される。

2. IgG4 関連硬化性胆管炎

(1) IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの作成

IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインは、2017 年度より神澤輝実(都立駒込病院)、中沢貴宏(名古屋第 2 日赤) を中心に開始し、2018 年度は Clinical Question を PICO 形式によって見直し、デルファイ法による評価後、英文化を完成させ、JHBPS (Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Science) に投稿し、アクセプトされた。現在 Minds ガイドラインライブラリーにも掲載され、広く臨床応用され、本疾患の日常診療に大きく貢献している。令和 1 年度には日本語版を作成したが、本疾患の日常診療にさらに寄与することが大きいと考えられる。

(2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

大規模な IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査につい

では諸外国においても施行されていなく、本調査は全世界を通じ本疾患の病態を明らかにする最も詳細な調査である。前回調査結果を英文化して公表したが、同様の研究調査は前例が無く、高い評価を受けた。今回、さらに患者数を増やし、また、長期経過の項目も追加され、より客観性、有用性の高い調査になると期待される。従って、調査結果については全世界から公表が期待されており、今後の本疾患の診療・臨床研究に大きく寄与すると考えられる。今後、本症の臨床に資するところが大きいと考えられる。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2012 の改訂を行い IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2020 として公表する。

IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2012 が公表されて 7 年が経過し、また IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインは、現在 Minds ガイドラインライブラリーにも掲載され、広く臨床応用されるようになった。このような背景を踏まえ IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準を改定し、IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2020 として公表することになった。ガイドラインの内容を踏襲し、胆管像、胆管壁の肥厚の状態の把握、E R C を施行せずに診断可能な項目、他の IgG4 関連疾患の合併の有無を診断の参考にする項目、などを導入することにより臨床的応用しやすい内容になったと思われる。

3. IgG4 関連消化管病変

IgG4 関連疾患として IgG4 関連消化管病変は確かに存在することが判明した。さらに、ルーチンの胃生検では IgG4 関連消化管病変は極めてまれであること、mimickers が存在すること、IgG4 関連疾患患者の胃生検には、胃生検で診断可能な bottom-heavy plasmacytosis が存在することが分かった。今後はさらに多数の症例を検討し、疾患概念の確立、診断基準の設定、診療ガイドラインの策定に発展することが望まれる。

4. IgG4 関連肝病変

IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4-AIH) の実態調査を試行した。IgG4 関連肝病変、特に IgG4-AIH については現在まで報告例は数例のみで、その実態は不明である。それ故、その存在について疑問を呈する研究者も存在する。IgG4-AIH は自己免疫性肝炎 (AIH) の診断基準を満たすので、多くは AIH として包括されていると考えられる。AIH には治療抵抗性の症例も存在するが、一般的に IgG4 関連疾患はステロイド反応性が良好であることより、IgG4-AIH は AIH と比較してステロイド治療反応性、予後が異なっている可能性がある。従って、AIH と鑑別できればより有効な診療が可能となると考えられる。今回の調査により IgG4-AIH の総数、有病率が明らかになり、同疾患の病態を詳細に検討する今後の調査研究の端緒を開いたと

考えられ、非常に意義深いと考えられる。今後は肝臓学会、胆道学会と協力して、専門家による合同ワーキングを組織し、さらに検討を進めていくことが期待される。

D. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al.. 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.
- 2) Yanagisawa S, Fujinaga Y, Watanabe T, et al., Usefulness of three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with partial maximum intensity projection for diagnosing autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 17:567-571,2017.
- 3) Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, et al., 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.
- 4) Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al., International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 17:1-6,2017.
- 5) Ota M, Umemura T, Kawa S. Immunogenetics of IgG4-Related AIP. *Curr Top Microbiol Immunol.* 401:35-44,2017.
- 6) Kawa S. The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 401:61-73,2017.
- 7) Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, et al.,; 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.
- 8) 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
- 9) 菅野敦, 正宗淳, 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎の内視鏡診断と治療の最前線. 日本消化器内視鏡学会雑誌 60 巻 7 号 1295-1308、2018
- 10) Nakamura A, Ozawa M, Watanabe T, et al., Predictive Factors for Autoimmune

- Pancreatitis Relapse After 3 Years of Maintenance Therapy. *Pancreas*. 47:1337-1343, 2018.
- 11) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, et al., Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep*. 8(1):10262, 2018.
 - 12) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al., An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 70:1671-1678, 2018.
 - 13) Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, et al., 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.
 - 14) 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.
 - 15) Kuraishi Y, Muraki T, Ashihara N, et al. 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
 - 16) Kuraishi Y, Watanabe T, Muraki T, et al., 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.
 - 17) Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al: Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 26;9-42:2019
 - 18) 神澤輝実, 中沢貴宏, 田妻進他、IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン、胆道 33(2);169-210,2019
 - 19) Tanaka A. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Gut Liver*. 13(3):300-307, 2019.
 - 20) Tanaka A. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: A review. *J Dig Dis*. 20(7):357-362, 2019.
 - 21) Kawa S. Immunoglobulin G4-related Disease: An Overview. *JMA J* 2: 11-27,2019.
 - 22) Ito T, Kawa S, Matsumoto A, et al., 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.
 - 23) 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
 - 24) Kawa S, Kamisawa T, Notohara K, et al: Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018 Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011. *Pancreas* 49(1):e13-e14, 2020
 - 25) Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol* 55: 462-470, 2020
- ## 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
 - 3) Current topics on IgG4-related sclerosing cholangitis. 上海国際消化器病学学会大会 (2018.8.4、上海)
 - 4) 中沢貴宏、神澤輝実、「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床判断基準 2019」公聴会、第 55 回日本胆道学会学術集会、2019 年 10 月 4 日、名古屋市
 - 5) Notohara K, Kamisawa T, Iwasaki E, et al: Efficacy and Limitations of IgG4-Immunostaining and the Histological Evaluation for the Diagnosis of Type 1 Autoimmune Pancreatitis in Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Biopsy. The 50th Anniversary Joint Meeting of APA and Japan Pancreas Society, Nov 8, 2019, Maui, HI, USA.
 - 6) Notohara K. Pathogenesis and histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis. 第 108 回日本病理学会総会、2019 年 5 月 10 日、東京
- ## H. 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