

表 1) 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)

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

## 【疾患概念】

わが国で多く報告されている自己免疫性膵炎は、その発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎で、IgG4 関連疾患の膵病変である。中高年の男性に多く、膵の腫大や腫瘤とともに、しばしば閉塞性黄疸を認めるため、膵癌や胆管癌などの鑑別が必要である。高  $\gamma$  グロブリン血症、高 IgG 血症、高 IgG4 血症、あるいは自己抗体陽性を高頻度に認め、しばしば硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変などの膵外病変を合併する。病理組織学的には、著明なリンパ球や IgG4 陽性形質細胞の浸潤、花筵状線維化 (storiform fibrosis)、閉塞性静脈炎を特徴とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を呈する。ステロイドが奏功するが、長期予後は不明であり、再燃しやすく膵石合併の報告もある。

一方、欧米では IgG4 関連の膵炎以外にも、臨床症状や膵画像所見は類似するものの、血液免疫学的異常所見に乏しく、病理組織学的に好中球上皮病変 (granulocytic epithelial lesion ; GEL) を特徴とする idiopathic duct-centric pancreatitis (IDCP) が自己免疫性膵炎として報告されている。男女差はなく、比較的若年者にもみられ、時に炎症性腸疾患を伴う。ステロイドが奏功し、再燃はまれである。国際的には IgG4 関連の膵炎 (LPSP) を 1 型、GEL を特徴とする膵炎 (IDCP) を 2 型自己免疫性膵炎として分類し、国際コンセンサス基準 (International Consensus of Diagnostic Criteria (ICDC) for autoimmune pancreatitis) が提唱されている。しかしながら、2 型はわが国では極めてまれであるため、本診断基準では 1 型を対象とし、2 型は参照として記載するに留めた。

## 【診断基準】

### A. 診断項目

#### I. 膵腫大：

- a. びまん性腫大 (diffuse)
- b. 限局性腫大 (segmental/focal)

#### II. 主膵管の不整狭細像：

- a. ERP
- b. MRCP

#### III. 血清学的所見

高 IgG4 血症 ( $\geq 135\text{mg/dl}$ )

#### IV. 病理所見

- a. 以下の①～④の所見のうち、3 つ以上を認める。
  - b. 以下の①～④の所見のうち、2 つを認める。
  - c. ⑤を認める
- ①高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化
  - ②強拡大視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
  - ③花筵状線維化 (storiform fibrosis)
  - ④閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)

⑤EUS-FNA で腫瘍細胞を認めない

V. 膵外病変：硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎，後腹膜線維症、腎病変

a. 臨床的病変

臨床所見および画像所見において、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎（Mikulicz 病）、後腹膜線維症あるいは腎病変と診断できる。

b. 病理学的病変

硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎，後腹膜線維症、腎病変の特徴的な病理所見を認める。

VI. ステロイド治療の効果

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。

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/IVb/V(a/b)> + VI

III. 疑診\*

びまん型：Ia + II(a/b) + VI

限局型：Ib + II(a/b) + VI

---

疑診\*：わが国では極めてまれな 2 型の可能性もある。

+；かつ， /；または

## 【解説】

### I. 膵腫大

“ソーセージ様”を呈する膵のびまん性 (diffuse) 腫大は本症に特異性の高い所見である。しかし限局性 (segmental/focal) 腫大では膵癌との鑑別が問題となる。膵腫大の定義に関してはHaaga 基準「膵頭部で1 椎体以上、膵体尾部で2/3椎体以上を膵腫大」(およそ頭部3cm, 体尾部2cm) を使う施設が多い。年齢による影響もあり、厳密な定義は難しく、ステロイドにより膵の大きさが縮小する場合には膵腫大と捉えることもできる。びまん性、限局性の定義に厳密なものはないが、慢性膵炎におけるERP 像のCambridge 分類 ( $2/3 < \text{diffuse}$ ,  $1/3 < \text{segmental} < 2/3$ ,  $\text{focal} < 1/3$ ) に準ずる場合が多い。

- 1) 腹部超音波検査：腫大部の低エコー像に高エコースポットが散在することが多い。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) FDG-PET：活動性病変にしばしば異常集積を認めるが、ステロイド治療により集積像の陰性化を認める。

II. 主膵管の不整狭細像：主膵管にびまん性、限局性に不整狭細像を認める (膵画像所見は診断時から過去にさかのぼって認めることもある)。

#### ERP所見

狭細像とは閉塞像や狭窄像と異なり、ある程度広い範囲におよび、膵管径が通常より細くかつ不整を伴っている像を意味する。典型例では狭細像が全膵管長の3分の1以上 (5cm) を占めるが、限局性の病変でも、狭細部より上流側の主膵管には著しい拡張を認めないことが多い。短い膵管狭細像 (およそ3cm 未満) の場合には膵癌との鑑別が困難である。主膵管の狭細部からの分枝の派生 (side branch arising from narrowed portion of the main pancreatic duct) や非連続性の複数の主膵管狭細像 (skip lesions) は、膵癌との鑑別に有用である。

#### 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。

### III. 血清学的所見

- 1) 血清 $\gamma$  グロブリン, IgG またはIgG4の上昇, 自己抗体を認めることが多い。高IgG4血症 (135mg/dl 以上) が一つの基準である。本診断基準に用いられるのはIgG4のみであるが、IgG4高値は他臓器のIgG4関連疾患を含む他疾患 (アトピー性皮膚炎, 天疱瘡, 喘息など) にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。IgG4は膵癌との鑑別において、感度、特異度ともに最も優れた血清マーカーであるが、膵癌や胆管癌の一部でも高値を示す例

や、AIP に合併する膵癌例もあり、注意が必要である。今のところ、病因や病態生理におけるIgG4 高値の意義は不明である。

2) 自己抗体では時に抗核抗体、リウマトイド因子などが陽性になることがあり、本疾患の存在を疑うことができる。

#### IV. 病理所見

本疾患はLPSP と呼ばれる特徴的な病理像を示し、以下はその代表的な所見である。

1) 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化を認める。好酸球浸潤をしばしば伴うが、好中球浸潤は欠くことが多い。リンパ濾胞形成のみられることもある。炎症所見は小葉内、小葉間、膵周囲脂肪組織、膵管上皮周囲で著しいが、膵管上皮内への炎症細胞浸潤は殆ど認めない。

2) 著しいIgG4 陽性形質細胞浸潤が特徴的であり、切除膵による検討では殆どの症例で、強拡（400 倍）1 視野当たり50個以上の陽性形質細胞を認める。しかしながら、サンプルの小さい膵生検組織でも診断を可能にするため、国際的に強拡1 視野当たり10 個を超える基準が用いられている。本診断基準もそれに従ったが、AIP 以外の炎症性病変や腫瘍でもこの基準を満たすことはあり、病理診断項目①②の所見のみでAIP の確定診断とはできない。

3) 花筵状線維化（storiform fibrosis）は、炎症細胞（リンパ球、形質細胞）浸潤と紡錘形細胞の増生からなる病変で、花筵状と表現される特徴的な錯綜配列を示し、さまざまな程度の線維化を伴う。膵辺縁および周囲脂肪組織に出現しやすい。

4) 閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）とは、小葉間、膵周囲脂肪組織におけるリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化よりなる病変が静脈内に進展し、これを狭窄あるいは閉塞する所見である。

5) 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。

診断に用いられる材料は、切除膵、膵生検のいずれでも構わない。EUS-FNA 細胞診は、悪性腫瘍との鑑別に極めて有用な検査であるが、AIP の診断には有用でない。EUS-FNA組織診は検体量が十分採取出来れば、AIP の確定診断に至ることがある。膵癌では、内部や周辺部に多数のIgG4 陽性形質細胞を認めることや、まれにはLPSP 類似の組織所見を認めることがあるため、生検材料で自己免疫性膵炎を診断する際には注意を要する。壊死や肉芽腫、強い好中球浸潤、腫大した線維芽細胞増生等の所見を認めた場合、AIPとしては非典型的で、慎重な組織診断が求められる。

#### 【参照】2 型自己免疫性膵炎（IDCP）について

小葉間膵管の内腔あるいは上皮内への好中球浸潤を特徴とする原因不明の膵炎で、LPSP と同様、臨床的に膵癌との鑑別が問題になる。膵管上皮の周囲にリンパ球・形質細胞浸潤と線維化を伴う点はLPSP に類似するため、かつてはLPSPと同じ範疇の疾患と認識されていた。現状では画像や臨床所見では診断できず、診断のためには病理組織学的検索が必須である。しかも、切除膵や剖検膵など大きな標本では確診できるが、生検膵組織での確診は困難なことが多い。典型的なAIP の膵画像所見を認めるものの、血液学的な異常所見を欠く場合には、1 型、2 型いずれの自己免疫性膵炎の可能性も考えられる。2 型自己免疫性膵炎では臨床症状や画像所見が膵癌と類似しているものがあり、膵癌との鑑別が臨床的に困難なことがある。

#### V. 膵外病変（Other organ involvement : OOI）

1) 自己免疫性膵炎に認められる膵外病変とは1型自己免疫性膵炎に合併するIgG4 関連病変を意味する。  
2) 膵以外の罹患臓器には、中枢神経系、涙腺・唾液腺、甲状腺、肺、胆管、肝臓、消化管、胆嚢、腎臓、前立腺、後腹膜腔、リンパ節などの報告がある。しかしながら、リンパ節や唾液腺では線維化に乏しく、これらすべての臓器病変の概念が確立されているわけではない。明確な根拠は存在しないが、以下の条件が満たされれば自己免疫性膵炎との密接な関連性、すなわちIgG4関連疾患であることが推測できる。

- ①多数例の調査・報告で自己免疫性膵炎に合併することが多い。
- ②病理組織所見でリンパ球浸潤と線維化、閉塞性静脈炎、IgG4 陽性形質細胞の病変局所への浸潤を認める。
- ③ステロイド治療により改善する。または膵病変と当該病変の治療による出現と消褪が同期している。
- ④各臓器の対応疾患との鑑別点が明確である。

上記の条件を比較的満たしているものとして、硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎（Mikulicz 病）、後腹膜線維症、呼吸器病変、腎病変などがある。現状では、コンセンサスの得られている硬化性胆管炎、硬化性涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変にとどめる。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がある。

### 3) 硬化性胆管炎

- ①自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎は胆管系に広範に病変を認め、下部胆管の狭窄は膵癌または下部胆管癌との、肝内・肝門部胆管狭窄は原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis：PSC）や胆管癌との鑑別を要する。胆管像のみならず、超音波内視鏡（EUS）、管腔内超音波（IDUS）、細胞診、組織診などにより総合的に慎重に鑑別する必要がある。
- ②PSC と本症にみられる硬化性胆管炎はステロイドに対する反応・予後が異なり、別の病態である。PSC では帯状狭窄（band-like stricture, 1~2mm の短い帯状狭窄）、数珠状所見（beaded appearance 短い狭窄と拡張を交互に繰り返す所見）、剪定状所見（pruned tree appearance；剪定したように肝内胆管の分枝が減少している所見）、憩室様所見（diverticulum-like outpouching）が特徴的である。
- ③IgG4 関連硬化性胆管炎に下部胆管狭窄のみの症例を含めるか、膵病変の一部として捉えるかは専門家の間でも議論が分かれるところである。自己免疫性膵炎を診断するために有用な胆管病変は肝内や肝門部胆管の狭窄、上中部胆管の硬化像や壁肥厚である。
- ④病理学的には、胆管壁は多くの場合肥厚し、全層性に高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化がみられる。病巣内には多数のIgG4 陽性形質細胞が認められる。胆管上皮は正常に保たれていることが多い。花筵状線維化や閉塞性静脈炎も認められる。

4) 頻度は少ないものの腫大した十二指腸乳頭部生検のIgG4 染色は補助診断として有用である。しかし、あくまでも膵頭部病変の波及によるものであり、膵外病変の範疇には入らない。

### 5) 硬化性涙腺炎・唾液腺炎

- ①自己免疫性膵炎に合併する涙腺炎・唾液腺炎では涙腺分泌機能低下に起因する乾燥性角結膜炎症状や口腔乾燥症状は認めないか、認めても軽度のことが多い。耳下腺腫大の多いシェーグレン症候群と異なり、自己免疫性膵炎にみられる唾液腺炎は顎下腺が多く、ステロイド治療に良好に反応する。涙腺・唾液腺の腫脹の多くは左右対称性であり、唾液腺腫脹は耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部であることが多い。涙腺炎・唾液腺炎のほとんどは抗SS-A 抗体、抗SS-B 抗体陰性であり、シェーグレン症候群と異なる。臓器診断基準（IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準、日本シェーグレン症候群研究会、2008 年）により診断できるが、IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤が認められれば、口唇腺生検により診断できることもある。

②病理学的には、小葉内において腺房細胞の消失、高度のリンパ球、形質細胞浸潤、リンパ濾胞形成をきたし、小葉間には線維化がみられる。小葉の構築が破壊され、高度のリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化よりなる病変がびまん性に形成されることもある。形質細胞の多くはIgG4陽性である。花筵状線維化や閉塞性静脈炎を認めることがあるが、自己免疫性膵炎に比較するとその頻度は低い。

#### 6) 後腹膜線維症

①後腹膜を中心とする線維性結合織のびまん性増殖と炎症により、腹部CT/MRI画像で腹部大動脈周囲の軟部影や腫瘤がみられる。尿管閉塞を来し水腎症が診断契機のこともある。また、腹部大動脈の拡張病変を伴い、炎症性腹部大動脈瘤と呼ばれる病態を示すことがあるが、他の原因による大動脈瘤との鑑別は困難である。

②病理学的には、高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化よりなる腫瘤状病変が形成される。病巣内には多数のIgG4陽性形質細胞が認められる。花筵状線維化や閉塞性静脈炎も高頻度に認められる。

#### 7) 腎病変

①自己免疫性膵炎の精査の過程で腹部造影CTを施行すると、腎実質の造影不良域を呈するIgG4関連腎臓病の合併を認めることがある。

②IgG4関連腎臓病の多くは尿細管間質性腎炎の病理所見を呈し、尿所見の異常は軽度で、低補体血症を高率に認めるが、糸球体病変を合併すると蛋白尿を認める。通常腎機能は正常もしくは軽度低下であるが、高度低下例に進展することがある。

③画像所見は特徴的で造影CTで腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘤、内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚病変、単純CTでびまん性腎腫大を認める。

### VI. ステロイド治療の効果

画像で評価可能な病変が対象であり、臨床症状や血液所見は効果評価の対象としない。2週間以内に効果不十分の場合には再精査が必要である。できる限り病理組織を採取する努力をすべきであり、ステロイドによる安易な診断的治療は厳に慎むべきである。悪性リンパ腫ではステロイド投与により改善する可能性がある。

### VII. 膵内外分泌機能

典型的な自己免疫性膵炎では、膵外分泌機能障害および糖尿病を認めることが多い。ステロイド投与により膵内外分泌機能障害の改善を認めることも少なくない。