

〔ガイドライン〕

## 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準

下瀬川 徹<sup>1)</sup> 岡崎 和一<sup>2)</sup> 神澤 輝実<sup>3)</sup>  
川 茂幸<sup>4)</sup> 能登原憲司<sup>5)</sup>

自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準 (ICDC) が、米国膵臓学会の機関誌“Pancreas”の 2011 年 4 月号に掲載された (Pancreas 2011; 40 (3): 352-8)<sup>1)</sup>。今後、世界標準になると考えられるこの診断基準をわが国でも広く知っていただくために、“Pancreas”の編集長 Go 教授の許可を得て、日本語訳を本誌に掲載することにした。

自己免疫性膵炎は、1995 年にわが国で定義され世界に発信された疾患概念であり<sup>2)</sup>、2002 年には世界に先駆けてわが国で診断基準が作成された<sup>3)</sup>。しかし、び漫性のみならず限局性、時には非典型的形態を示す自己免疫性膵炎が存在すること、本疾患が血清 IgG4 高値で特徴づけられること<sup>4)</sup>、多彩な膵外病変が合併すること<sup>5)</sup>など、病態の理解の深まりとともに、より正確に本疾患を捉える診断基準が求められるようになった。また、本疾患が世界的に注目されるようになり、多数の国からそれぞれの理解に基づいた多様な診断基準が提唱されることにもなった。日本の自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006<sup>6)</sup>、Asan Medical Center の Kim の基準<sup>7)</sup>、Mayo Clinic の HISORt 基準<sup>8)</sup>、2007 年の韓国膵胆道学会の診断基準<sup>9)</sup>、イタリアの診断基準<sup>10)</sup>、スペインの診断基準<sup>11)</sup>、マンハイムの診断基準<sup>12)</sup>などである。

疾患概念を統一し、共通の診断基準を作成しようという試みは、わが国から開始された。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 (大槻眞班長、当時) は、韓国の専門家と日本の専門家で診断基準の統一を図るべく数回の討議を重ね、2008

年 1 月小倉で開催された日韓シンポジウムにおける合意に基づき、2008 年に Asia 診断基準を公表した<sup>13)</sup>。同年 7 月には、韓国 Asan Medical Center の Kim 教授の提案でソウルにて AIP Summit が開催され、Asia 基準と HISORt 基準の統一が試みられた。AIP Summit には日本、韓国、米国、欧州からこの領域の専門家が多数出席して熱心な討論が展開されたが、基準の統一はできなかった。要因のひとつが、国による診断法の違いである。日本、韓国は自己免疫性膵炎の診断の最も重要な位置に ERCP による膵管像を置いている。しかし、Mayo Clinic の Chari 教授は欧米では診断に ERCP による膵管造影を用いることは稀であり、自己免疫性膵炎の診断に膵管造影は不必要との考えを強調した<sup>14)</sup>。本疾患を特異な膵管像で定義した日本側にとっては予想外の展開であり、また、診断基準統一の難しさを強く感じさせられた。別の要因が、Klöppel 教授や Lerch 教授が提示した欧州における自己免疫性膵炎の臨床病理像であった。それらは現在の idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)/granulocytic epithelial lesion (GEL)、AIP type 2 に相当するものであり<sup>15)</sup>、すでに少数の報告がなされていたとはいえ<sup>16,17)</sup>、日本や韓国ではほとんど経験のない特異な膵炎を自己免疫性と考えること自体、にわかには認めがたいことであった。

自己免疫性膵炎の疾患概念に関して東西のコンセンサスを形成しようという次の試みが、2009 年のホノルルカンファレンスであった<sup>18)</sup>。米国膵臓学会と日本膵臓学会がともに 40 周年を迎えるにあたり、2009 年 11 月 5~7 日にホノルルで学会を共同開催したが、Chari 教授と米国膵臓学会会長の Warshaw 教授の提案によって、学会前日の 11 月 4 日に自己免疫性膵炎のサテライトシンポ

<sup>1)</sup>東北大学大学院消化器病態学

<sup>2)</sup>関西医科大学消化器肝臓内科

<sup>3)</sup>東京都立駒込病院内科

<sup>4)</sup>信州大学健康安全センター

<sup>5)</sup>倉敷中央病院病理検査科

ジウムが持たれた。議論の中心は、日本や韓国では稀だが欧米で頻度が高い IDCP/GEL を lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) とは別のタイプの自己免疫性膵炎と考えるかどうかであった。日本側は、IDCP/GEL が自己免疫機序を背景としている根拠はまだ薄く、これを自己免疫性膵炎と分類するのは時期尚早と主張した。一方、欧米の専門家の多くは、両者が臨床像も組織像も異なる別の病型としながらも、画像所見の類似性、病理学的な共通点、ステロイドへの反応性、そして最も重要な点として、両者とも膵癌と鑑別されるべき腫瘤を形成するタイプの膵炎であることから、LPSP も IDCP/GEL も自己免疫性膵炎と考えるのが現時点では適当との意見が大勢を占めた。この結果、自己免疫性膵炎には2つの異なるタイプがあり、一つは病理組織学的に LPSP で特徴づけられる日本が提唱した本来の自己免疫性膵炎、別のタイプとして病理組織学的に IDCP/GEL で特徴づけられる自己免疫性膵炎が存在するというコンセンサスが形成されることになった<sup>18)</sup>。

2010年5月にニューオーリーズで開催された DDW で Chari 教授と面会し、同年7月、福岡で開催される第14回国際膵臓学会にむけて国際コンセンサス診断基準をまとめる方向性を確認した。その後、双方から基本案を提出し、国内外の専門家の合意に基づいて ICDC の基本骨格を形成、メールで修正を加えながら草案を練り、国際膵臓学会初日、7月11日の午前中に開催されたシンポジウムで提案された<sup>19)</sup>。このシンポジウムでは、パネリストおよび参加者から多くの貴重な意見が出された。学会終了後より Chari 教授とメールにて ICDC 案の brush up を繰り返し、パネリストによる確認後にコンセンサス診断基準として Pancreas に投稿した。幸い Go 教授のご好意により極めて短期間で掲載される運びになったのである。

この診断基準の特徴として、AIP type 1 を組織学的には LPSP、病態的には IgG4 の過剰産生で定義し、AIP type 2 を組織学的に IDCP/GEL で定義したことがあげられる。また、国によって診断体系が異なることを考慮し、さまざまな検査法の組み合わせによって診断可能となるよう、膵実質所

見、膵管所見、血清所見、膵外病変、膵組織所見の5項目を設定、所見の特異性を加味してレベル1とレベル2を設け、診断にいたるアプローチに自由度をもたせた。そのため、一見複雑な診断基準のように捉えられがちであるが、殆どの症例に適応可能で、多様な診療環境で診断にたどりつける内容になったと考えている。また、本文中にあるように、それぞれの国の診断体系に沿って専門家によって診断のアルゴリズムを簡略化できるように配慮されている。わが国でも、日本膵臓学会と厚労省研究班によって、ICDCの基本を守りながら、膵管像を診断の上位に位置づけることによって診断の流れを簡略化し、消化器一般医にも使いやすい診断基準を作成中である。

ICDC 作成にあたり日本側の意見として特に強調した点は、AIP type 2 の実態が未だに十分明らかでないため、type 1 とは分けて診断基準を設けるよう構成したこと、膵管像を診断基準の重要な項目に位置づけたこと、ステロイドの診断的治療に関しては従来の日本側の主張通りオプションとし、その使用には細心の注意が払われるよう注意喚起を盛り込んだことがあげられる。

ICDC によって、自己免疫性膵炎への認識が世界中に広く普及し、本疾患の世界的な分布や臨床病理像の違いが明らかになることを期待したい。また、type 2 を IDCP/GEL で定義したことによって、より積極的に組織学的診断が試みられ、このタイプの病態が明らかになることも期待できる。さらに、ICDC によって本疾患と膵癌の鑑別診断が世界中で的確に行われるようになり、ステロイドに良好に反応する本疾患への不要な外科手術が極力回避されるよう望んでいる。

謝辞 この研究は、平成23年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究班」(研究代表者 下瀬川徹)の助成によって行われた。

#### 文 献

- 1) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. Guidelines of the international association of pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-8.

- 2) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-8.
- 3) 日本膵臓学会. 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準 2002 年. *膵臓* 2002 ; 17 : 585-7.
- 4) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- 5) Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, et al. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 401-9.
- 6) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006. *膵臓* 2006 ; 21 : 395-7.
- 7) Kim K-P, Kim M-H, Kim JC, et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006; 41: 626-31.
- 8) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-6.
- 9) Kwon S, Kim MH, Choi EK. The diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis: it is time to make a consensus. *Pancreas* 2007; 34: 279-86.
- 10) Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1-13.
- 11) Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 703-9.
- 12) Schneider A, Löhr JM. [Autoimmune pancreatitis]. *Internist (Berl)* 2009; 50: 318-30.
- 13) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-8.
- 14) Chari ST, Longnecker DS, Klöppel G. The diagnosis of autoimmune pancreatitis. A Western perspective. *Pancreas* 2009; 38: 846-8.
- 15) Klöppel G, Detlefsen S, Chari ST, et al. Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. *J Gastroenterol* 2010; 45: 787-93.
- 16) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119-27.
- 17) Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552-63.
- 18) Chari ST, Klöppel G, Zhang L, et al. The Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010; 39: 549-54.
- 19) Shimosegawa T, Chari ST. IAP Symposium 1 International Consensus on Autoimmune Pancreatitis. *膵臓* 2010 ; 25 : 256.

## International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis

—Guidelines of the International Association of Pancreatology—

Tooru SHIMOSEGAWA, Kazuichi OKAZAKI, Terumi KAMISAWA,  
Shigeyuki KAWA, and Kenji NOTOHARA

**Key words:** ICDC, AIP, Type 1, Type 2, GEL

The International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC) for autoimmune pancreatitis (AIP) were created by the efforts of Eastern and Western experts via hot discussions at the 40<sup>th</sup> Anniversaries of the APA and JPS joint meeting in Honolulu in 2009 and at the 14<sup>th</sup> IAP and the 41<sup>st</sup> JPS joint meeting in Fukuoka in 2010, and they were finally published in the “Pancreas” in April, 2011. The ICDC will be a global standard as the diagnostic criteria for AIP. Here the ICDC translated into Japanese are reported with an attachment of brief descriptions on the reason and the process of compilation of the ICDC for AIP after permission from Professor Vay Liang W. Go, the Editor-in-Chief of the “Pancreas”. We hope that this article may help Japanese medical practitioners to understand the latest concept of this disease.

# 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準 国際膵臓学会のガイドライン

Tooru Shimosegawa<sup>1)</sup>, Suresh T. Chari<sup>2)</sup>, Luca Frulloni<sup>3)</sup>, Terumi Kamisawa<sup>4)</sup>,  
Shigeyuki Kawa<sup>5)</sup>, Mari Mino-Kenudson<sup>6)</sup>, Myung-Hwan Kim<sup>7)</sup>, Günter Klöppel<sup>8)</sup>,  
Markus M. Lerch<sup>9)</sup>, Matthias Löhr<sup>10)</sup>, Kenji Notohara<sup>11)</sup>, Kazuichi Okazaki<sup>12)</sup>,  
Alexander Schneider<sup>13)</sup>, Lizhi Zhang<sup>14)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai Japan

<sup>2)</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, U.S.A.

<sup>3)</sup>Department of Medicine, University of Verona, Verona, Italy

<sup>4)</sup>Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan

<sup>5)</sup>Center for Health, Safety and Environmental Management, Shinshu University, Matsumoto, Nagano, Japan

<sup>6)</sup>Department of Pathology, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, U.S.A.

<sup>7)</sup>Department of Gastroenterology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Songpa-gu, Seoul, Korea

<sup>8)</sup>Department of Pathology, Technical University of Munich, Munich, Germany

<sup>9)</sup>Department of Internal Medicine A, Ernst-Moritz-Arndt-University, Greifswald, Germany

<sup>10)</sup>Department of Surgical Gastroenterology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

<sup>11)</sup>Department of Pathology, Kurashiki Central Hospital, Miwa, Kurashiki, Japan

<sup>12)</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka, Japan

<sup>13)</sup>Department of Medicine II (Gastroenterology, Hepatology, Infectious Diseases), University of Heidelberg at Mannheim, Mannheim, Germany

<sup>14)</sup>Division of Anatomic Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, U.S.A.

筆頭著者 (T.S.) と第二著者 (S.T.C.) が共同で委員会の委員長を務め、この論文を作成した。この2人のほかリスト上の12名 (アルファベット順に記載) がコンセンサス診断基準の作成に貢献した。

## 要 旨

目的：自己免疫性膵炎 (AIP) の国際コンセンサス診断基準 (ICDC) を完成させることが目的である。

方法：2010年7月11日から13日まで福岡で開催された第14回国際膵臓学会期間中に国際委員会 (シンポジウム) が開催され、専門家の同意によって本基準が提案された。

結果：自己免疫性膵炎を1型と2型に分類した。診断基準に5つの主要所見、すなわち、膵実質、主膵管、血清、膵外病変、膵組織像が設けられ、ステロイドの反応性がオプションに採用された。各所見は信頼度によってレベル1とレベル2に分類された。自己免疫性膵炎は1型、2型とも確診または準確診によって診断されるが、1型か2型か区別がつかない例については自己免疫性膵炎疑診 (AIP-NOS) と呼ぶことにした。

結論：国際委員会の専門家たちの同意に基づいて自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準 (ICDC) が作成された。この診断基準によって自己免疫性膵炎が世界中でより広く知られるようになると期待される。自己免疫性膵炎を1型と2型に分類することによって、これらの臨床像、病理像や経過が一層明らかになると考えられる。

索引用語：自己免疫性膵炎 国際コンセンサス診断基準 AIP 1型 AIP 2型

自己免疫性膵炎を診断することは、臨床医にとって必ずしも易しいものではない。診断の難しさは、国際的に認められた診断基準がないためにさらに困難なものになっている。過去 10 年間に、自己免疫性膵炎のさまざまな診断基準がアジア、ヨーロッパ、北米から報告されたが、今日まで自己免疫性膵炎の診断基準に合意が得られなかった理由として次の 2 つが考えられる。第一に、自己免疫性膵炎の診断に用いられるさまざまな検査の使い方、正確さに関する理解が世界各国で相当に異なっていることがあげられる。例えば、内視鏡的逆行性膵管造影 (ERP) は、日本では閉塞性黄疸の原因検索に一般的な検査として用いられ、自己免疫性膵炎の日本の診断基準では必須の検査法となっている<sup>12)</sup>。しかし、欧米の内視鏡医は偶発症としての膵炎合併を憂慮し、閉塞性黄疸の患者で膵管内に造影剤を注入することを嫌う。また、欧米で実践されている自己免疫性膵炎の診断では ERP は必要とされない。一方では、Mayo グループ<sup>3)</sup>は自己免疫性膵炎の診断に膵臓のコア生検を極めて有効に用いているが、Mayo 以外の施設では決して一般的な検査としては用いられていない。

コンセンサスが得られないもうひとつの重要な理由が、「自己免疫性膵炎」には実は病理像や臨床像が明らかに異なり、別の診断基準を必要とする異なる 2 つのタイプがあることが明らかになってきたことがあげられる<sup>4)</sup>。アジアや米国の診断基準は自己免疫性膵炎の一方のタイプを診断するために作られたが、イタリアの診断基準は 2 つのタイプを分けずに診断する基準となっている<sup>5)</sup>。

自己免疫性膵炎と考えられる病態は多くの施設によって報告されているが、これら施設の経験を集めることによって、本疾患についてより多くのことが明らかにされるだろう。しかし、複数の診断基準を使い続けること、また、診断基準がさらに増え続けることは、このような視点から得策とは言えない。今こそこれまでの診断基準の良い点を集約して、国際コンセンサス診断基準を作る時期にきている。この目的を達成するために、2010 年 7 月 11 日から 13 日の 3 日間にわたって、福岡で開催された第 14 回国際膵臓学会の期間中に、専門家による国際委員会 (シンポジウム) が開催された。ここで提案する診断基準は、そのワーキンググループの同意に基づいた提案である。

### 自己免疫性膵炎の定義

自己免疫性膵炎とは、しばしば閉塞性黄疸で発症し、時に膵腫瘤を形成する特有の膵炎であり、リンパ球と形質細胞の高度な浸潤と線維化を組織学的特徴とし、ステロイドに劇的に反応することを治療上の特徴とする。

### AIP の分類

自己免疫性膵炎患者の組織学および臨床的な特徴をさらに検討した結果、前回の専門家委員会で同意された組織学的な診断基準に基づく、異なる 2 つのタイプに分類されることが明らかとなった<sup>4)</sup>。ひとつは、組織学的に lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) あるいは好中球上皮病変 (granulocyte epithelial lesions : GELs) のない自己免疫性膵炎と呼ばれるもので、膵病変は組織学的に以下の 4 つの特徴的所見を呈する：(1)特に導管周囲を中心とする、リンパ球および形質細胞の高度な浸潤；(2)特徴的な花筵状の線維化；(3)リンパ球および形質細胞による静脈炎で、しばしば障害された静脈の閉塞を伴う；(4)IgG4 陽性形質細胞が多数出現 (>10 個/高倍率視野)。臨床的にこのタイプの自己免疫性膵炎は、血清 IgG4 の上昇と多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を伴う膵外病変 (例えば、硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症) で特徴づけられる、全身性 IgG4 関連疾患の膵病変と考えられるものである。このタイプの自己免疫性膵炎は、高齢男性に閉塞性黄疸で発症することが多く、膵および膵外病変はステロイドによく反応する。LPSP を背景とした自己免疫性膵炎の臨床診断は、組織像が得られなく

とも、これまで述べたような臨床的特徴の組み合わせによって下せることが多い。

米国や欧州では、非アルコール性慢性膵炎患者の切除膵の組織学的検討から、別の組織学的特徴を示す慢性膵炎、すなわち idiopathic duct-centric pancreatitis (IDCP) あるいは好中球上皮病変を伴う自己免疫性膵炎 (AIP with GEL) と呼ばれる膵炎の存在が指摘されている<sup>6-8)</sup>。IDCP と LPSP の両者とも、膵管周囲のリンパ球形質細胞浸潤や花筵状線維化などいくつかの組織学的特徴を示す。LPSP に見られず、IDCP に特徴的な所見が GEL である。GEL とは、中等径から細径の膵導管および腺房において、内腔や上皮内に好中球が集簇し、しばしば管腔の破壊や閉塞をきたすものである。IDCP では通常、IgG4 陽性形質細胞浸潤が全く見られないか、極めて少数 (<10 個/HPF) しか認められない。IDCP と組織学的に確認された患者の臨床像は、LPSP を背景とする患者の臨床像とは明らかに異なっている。IDCP は全身性疾患とは考えられず、むしろ膵特有の病変のように思われる。すなわち、血清 IgG4 の上昇もなく、LPSP で見られるような多彩な膵外病変 (OOI) も見られない。IDCP と診断された症例の約 30% に潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患が合併する。また、IDCP を膵病変とする患者は LPSP を有する患者に比べて平均 10 歳若く、発症に男女差がない。今の所、IDCP を特徴づける血清マーカーは存在しない。IDCP 患者は血清陰性で膵外病変を伴わないため、確定診断のためには膵組織所見を得る必要がある。

### 異なるタイプの AIP の世界的分布

自己免疫性膵炎に関する最近の世界規模の調査<sup>4)</sup>によれば、アジアの自己免疫性膵炎患者のほとんどは LPSP を背景とするものであり、欧州と米国の自己免疫性膵炎患者は LPSP と IDCP のいずれの臨床的特徴も有している。IDCP の診断には膵臓の十分量の組織を用いた病理組織学的な観察を必要とし、そのように大きな切除膵組織はなかなか得られないため、この診断を下すのは決して容易でない。これが、なぜ IDCP と診断された症例が世界的にみても少ないかを説明すると考えられる。

### 異なるタイプの AIP の名称

LPSP (AIP without GELs) や IDCP (AIP with GELs) は、自己免疫性膵炎の組織学的パターンに関する名称である。膵組織を得ることは必ずしも容易ではなく、従って、LPSP と IDCP を背景とする膵炎患者の臨床像を述べる名称として、両者の類似性も考慮しながら、それぞれを自己免疫性膵炎 1 型 (AIP type 1)、自己免疫性膵炎 2 型 (AIP type 2) と呼ぶことが提唱された<sup>9)</sup>。2 型が本当に自己免疫による病態としてよいか議論された<sup>4)</sup>が、臨床的にしばしば閉塞性黄疸を現すこと、組織所見が 1 型と一部重複すること、まだ十分には確認されていないが、1 型と同様にステロイドによく反応することから、臨床的にはこのような患者を自己免疫性膵炎 2 型に分類することが妥当であろうとの意見となった。しかも、診断および治療を考えるうえで、臨床的に最も重要な点は自己免疫性膵炎を膵癌と正確に鑑別してステロイド治療を行うことであり、この点は 1 型も 2 型も基本的に違いはない。以上から、LPSP および IDCP による臨床像をそれぞれ 1 型、2 型と命名することが合意された<sup>4)</sup>。

### 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準 (ICDC)

ICDC の目的は、それぞれの国の診療実態および診断体系の違いを考慮しながらも、世界中で使用可能な診断基準であること、自己免疫性膵炎の診断が安全に行え、膵癌を自己免疫性膵炎と誤診することのないような診断基準を作成することである (表 1~5, 図 1~3)。自己免疫性膵炎の ICDC は、日本膵臓学会の診断基準 (2002, 2006)<sup>12)</sup>、HISORT 基準 (2006, 2009)<sup>10)11)</sup>、韓国の診断基準 (2007)<sup>12)</sup>、アジア基準 (2008)<sup>13)</sup>、マンハイム基準 (2009)<sup>14)</sup>、イタリア基準 (2003, 2009)<sup>15)</sup> を十分に検討したうえで作成された。

表 1 自己免疫性膵炎 1 型の診断基準

診断	診断の主要項目	画像所見 (P)	附随所見
自己免疫性膵炎 1 型確定	組織像	典型/不確定	組織学的に確認された LPSP (レベル 1 の膵組織所見)
	画像所見	典型	膵管所見以外のレベル 1 およびレベル 2 の所見のどれか 1 つ
		不確定	レベル 1 の所見 およびレベル 2 の膵管所見のうち 2 つ以上
	ステロイド 反応性	不確定	レベル 1 の血清学的所見または膵外病変+ステロイド反応性 または レベル 1 の膵管所見+レベル 2 の血清学的所見または膵外病変 または膵組織所見+ステロイド反応性
自己免疫性膵炎 1 型準確定		不確定	レベル 2 の血清学的所見または膵外病変または膵組織所見+ ステロイド反応性

表 2 自己免疫性膵炎 1 型の診断基準におけるレベル 1 とレベル 2 所見

主要項目	レベル 1	レベル 2
P 膵実質画像	典型所見：後期相で造影効果を認めるび慢性膵腫大(膜様構造 capsule-like rim を伴うことがある)	不確定所見(非典型所見*も含む)：後期相で造影効果を認める限局性膵腫大(膵癌を強く疑う非典型的所見を示すこともある)
D 膵管像 (ERP)	上流膵管の著明な拡張を伴わない(<5mm) 長い主膵管狭細像(主膵管全長の 1/3 以上) または多発膵管狭細像	上流膵管の著明な拡張を伴わない限局性膵管狭細像
S 血清所見	血中 IgG4 高値：正常上限の 2 倍を超える	血中 IgG4 高値：正常上限～2 倍
OOI 膵外病変	a か b のどちらか a. 膵外病変の組織像：以下の 3 つ以上 (1) 著明なリンパ球と形質細胞の浸潤と線維化；好中球浸潤は認めない (2) 花筵様線維化 (storiform fibrosis) (3) 閉塞性静脈炎 (4) 多数 (>10 個/強拡大) の IgG4 陽性細胞の浸潤 b. 典型的画像所見：少なくとも 1 つ (1) 限局性/多発性の上部(肝門部/肝内) または上下部胆管狭窄 (2) 後腹膜線維症	a か b のどちらか a. 膵外病変の組織像(内視鏡的胆管生検を含む <sup>§</sup> )：以下の両者 (1) 著明なリンパ球と形質細胞の浸潤；好中球浸潤は認めない (2) 多数 (>10 個/強拡大) の IgG4 陽性細胞の浸潤 b. 臨床的ないし画像所見：少なくとも 1 つ (1) 両側唾液腺/涙腺の対称性腫大 (2) 自己免疫性膵炎にしばしば認められる腎の画像所見
H 膵の組織像	LPSP(コア生検/切除)：以下の 3 つ以上 (1) 膵管周囲の著明なリンパ球と形質細胞の浸潤；好中球浸潤は認めない (2) 閉塞性静脈炎 (3) 花筵様線維化 (storiform fibrosis) (4) 多数 (>10 個/強拡大) の IgG4 陽性細胞の浸潤	LPSP(コア生検)：以下のいずれか 2 つ (1) 膵管周囲の著明なリンパ球と形質細胞の浸潤；好中球浸潤は認めない (2) 閉塞性静脈炎 (3) 花筵様線維化 (storiform fibrosis) (4) 多数 (>10 個/強拡大) の IgG4 陽性細胞の浸潤
Rt ステロイド の反応性 <sup>¶</sup>	診断的ステロイド trial 膵および膵外病変の急速な(2 週間以内) 画像上の改善	

\*：非典型所見：自己免疫性膵炎患者は時に低吸収性腫瘍、膵管拡張や尾側の膵萎縮を示すことがある。そのような非典型所見を示す患者で閉塞性黄疸や膵腫瘍を有するものは膵癌を強く疑わせる。そのような患者は、自己免疫性膵炎の診断を支持する強い所見が他になければ膵癌として扱い、癌でないことを精査するべきである。

§：十二指腸主乳頭は膵臓と一連の組織学的変化を呈することが多いので、十二指腸主乳頭生検は自己免疫性膵炎 1 型の補助診断に有用である。

¶：診断的ステロイド trial は、EUS-FNA などにより十分に膵臓癌を否定した後に、膵臓専門医によって慎重に行わなければならない。



表 3 自己免疫性膵炎 2 型の診断基準

診断	画像所見 (P)	附随所見
自己免疫性膵炎 2 型確定	典型/不確定	組織学的に確認された IDCP (レベル 1 の膵組織所見) または 臨床的炎症性腸疾患 + レベル 2 の膵組織所見 + ステロイド反応性
自己免疫性膵炎 2 型準確定	典型/不確定	レベル 2 の膵組織所見または臨床的炎症性腸疾患 + ステロイド反応性

表 4 自己免疫性膵炎疑診の診断基準

診断	画像所見 (P)	附随所見
自己免疫性膵炎疑診	典型/不確定	レベル 1 または 2 の膵管所見 + ステロイド反応性

表 5 自己免疫性膵炎 2 型の診断基準におけるレベル 1 とレベル 2 所見

主要項目	レベル 1	レベル 2
P 膵実質画像	典型所見：後期相で造影効果を認めるび慢性膵腫大 (膜様構造 capsule-like rim を伴うことがある)	不確定所見 (非典型所見*を含む)：後期相で造影効果を認める限局性膵腫大 (膵癌を強く疑う非典型的所見を示すこともある)
D 膵管像 (ERP)	上流膵管の著明な拡張を伴わない (<5mm) 長い主膵管狭細像 (主膵管全長の 1/3 以上) または多発膵管狭細像	上流膵管の著明な拡張を伴わない限局性膵管狭細像
OOI 膵外病変		臨床的に診断された炎症性腸疾患
H 膵の組織像 (コア生検/切除)	IDCP：以下の両者 (1) 膵管壁への好中球浸潤：膵腺房への浸潤の有無は問わない (2) IgG4 陽性細胞の浸潤はないか少数のみ (0-10/強拡大)	IDCP：以下の両者 (1) 好中球, リンパ球と形質細胞の膵腺房への浸潤 (2) IgG4 陽性細胞の浸潤はないか少数のみ (0-10/強拡大)
Rt ステロイドの反応性 <sup>†</sup>	診断的ステロイド trial 膵および膵外病変の急速な (2 週間以内) 画像上の改善	

\*：非典型所見：自己免疫性膵炎患者は時に低吸収性腫瘍、膵管拡張や尾側の膵萎縮を示すことがある。そのような非典型所見を示す患者で閉塞性黄疸や膵腫瘍を有するものは膵癌を強く疑わせる。そのような患者は、自己免疫性膵炎の診断を支持する強い所見が他になければ膵癌として扱い、癌でないことを精査するべきである。

†：診断的ステロイド trial は、EUS-FNA などにより十分に膵臓癌を否定した後に、膵臓専門医によって慎重に行わなければならない。

## 自己免疫性膵炎の診断：背景に関する考察

### 臨床像

#### 急性所見

自己免疫性膵炎で最もよく見られる急性変化は、閉塞性黄疸や膵腫大である。ほとんどの患者がび慢性もしくは限局性の膵腫大を呈するが、ごく一部の患者は CT の横断像では膵の低吸収性腫瘍あるいは稀には全く異常所見を示さないことがある。この診断基準案はこれらの画像を想定しながら、自己免疫性膵炎の急性変化を診断するために作られた。

#### 後期所見

急性期には典型的所見を示した自己免疫性膵炎患者でも、経過を追跡していくと、膵萎縮、石灰化、膵管拡張あるいは進行した無痛性慢性膵炎で見られる他の所見が認められることがあるようである。このような患者は腹痛や繰り返す膵炎発作は訴えない。高度に進行した自己免疫性膵炎の診断は難しく、

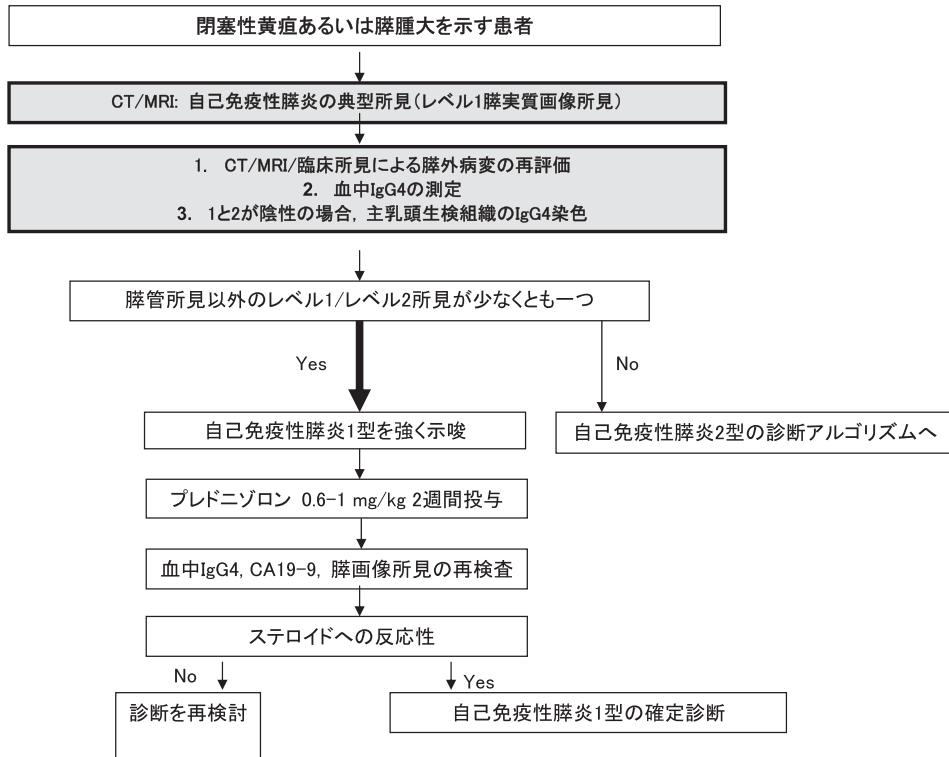


図1 閉塞性黄疸や膵腫大を呈した症例における自己免疫性膵炎1型の診断のアルゴリズム。CT/MRIで自己免疫性膵炎の典型所見（レベル1膵実質画像所見）を呈した場合。

この診断基準では対象外として取り扱わないことにした。

#### 自己免疫性膵炎を除外すべき臨床像

高度な痩せ、食欲不振、麻薬を必要とするような強い痛みは膵癌を示唆する臨床所見であり、自己免疫性膵炎では稀である。自己免疫性膵炎の患者でも急性期には、急性膵炎の診断基準（血清膵酵素の3倍以上の上昇、腹痛、CTで膵腫大が認められる、のうち3項目中2項目）を満たすことがあるが、組織学的に確認された自己免疫性膵炎が、典型的な特発性膵炎や有痛性慢性膵炎の臨床像を示すことはあまりない。

#### 自己免疫性膵炎の主要所見

すでに述べたように、自己免疫性膵炎の各タイプは診断根拠となる組織像を呈する。しかし、組織像を得ることは必ずしも容易でないため、診断にはさまざまな所見の組み合わせが必要となる。これまでに報告されている自己免疫性膵炎の診断基準は、次に述べる1～5の自己免疫性膵炎を特徴づける主要な所見を組み合わせ用いている。

1. 画像所見：(a) 膵実質像（CTまたはMRI画像による）および (b) 膵管像（ERCPまたはMRCPによる）
2. 血清所見（IgG4, IgG, 抗核抗体）
3. 膵外病変（OOI）

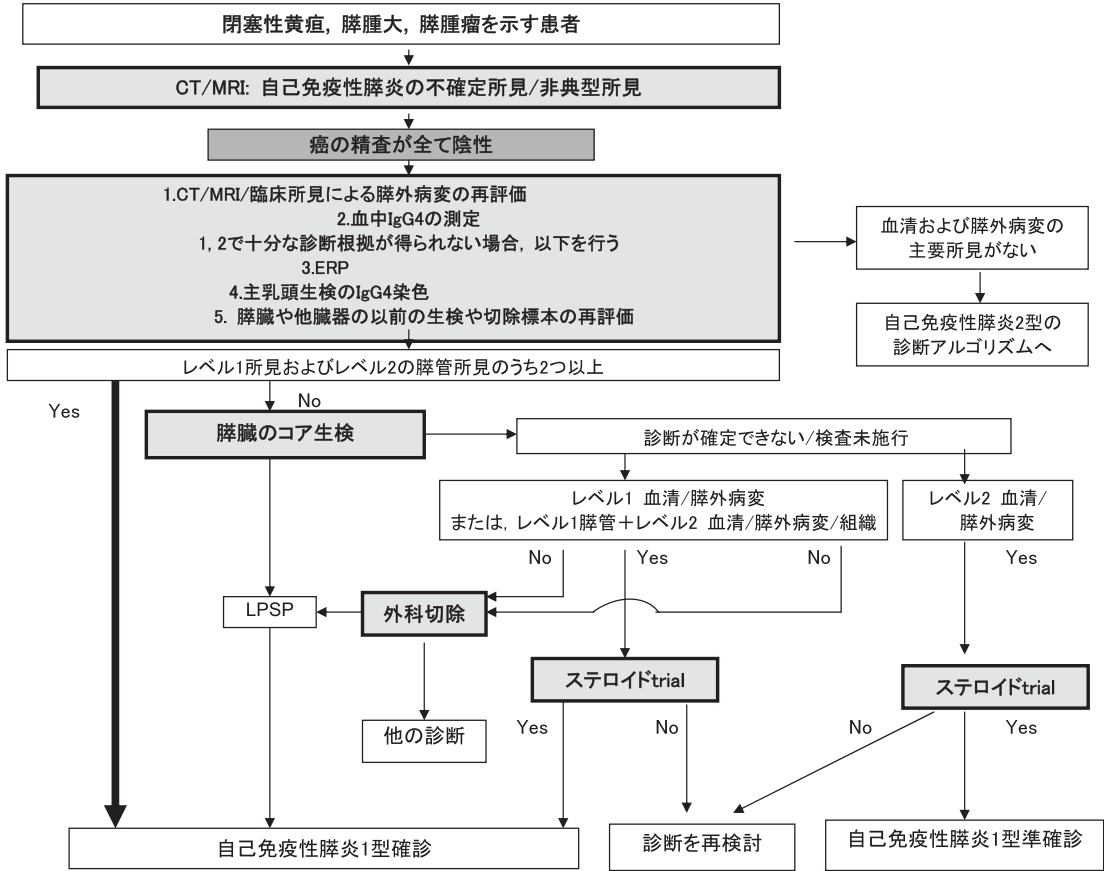


図2 閉塞性黄疸や膵腫大/腫瘤を呈した症例における自己免疫性膵炎1型の診断のアルゴリズム. CT/MRIで自己免疫性膵炎の不確定所見および非典型所見(レベル2膵実質画像所見)を呈した場合.

4. 膵臓の組織所見

5. ステロイドに対する反応

診断基準による1型と2型の鑑別

1. 現在知られる限り, 画像所見やステロイドの反応性によって, 1型と2型を鑑別するのは困難と思われる(表1~5).
2. 典型的な血清所見および典型的な膵外病変(OOI)は1型のみに見られる. 炎症性腸疾患は1型にも2型にも合併する可能性があるが, 2型でより合併しやすい.
3. 1型でも血清陰性で膵外病変がない症例が存在するため, 自己免疫性膵炎が疑われる患者で血清所見や膵外病変がないことが2型とする根拠には, 必ずしもならない.
4. 診断基準作成の目的のひとつは, 自己免疫性膵炎1型の診断が膵組織診断がなくとも他の所見で確定できることである. しかし, 自己免疫性膵炎2型(IDCP)の確定診断には組織像が必須である.
5. この診断基準に合致しない自己免疫性膵炎は, 2型が臨床的に強く疑われるが組織学的に確定できない場合も含めて, 自己免疫性膵炎準確定とする.

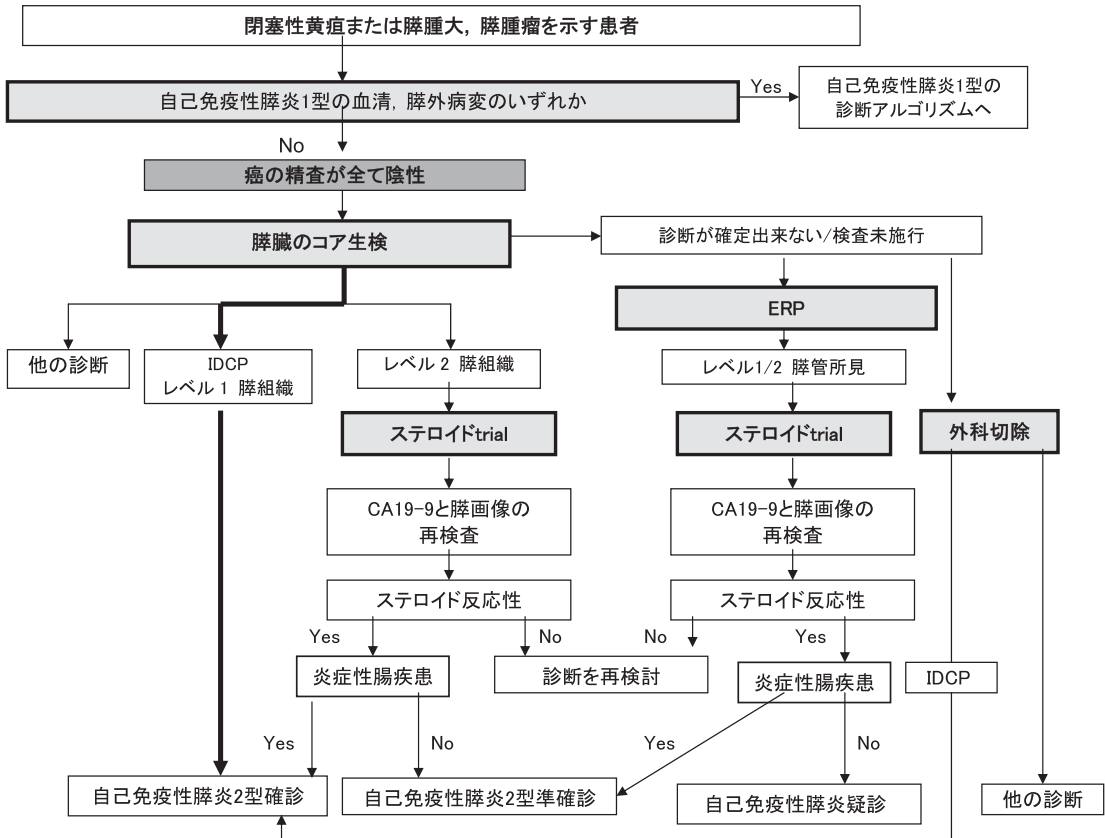


図3 閉塞性黄疸や膵腫大/腫瘤を呈した症例における自己免疫性膵炎2型の診断のアルゴリズム。CT/MRIで自己免疫性膵炎の所見（レベル1または2膵実質画像所見）を呈した場合。

### 画像所見：CT/MRI画像によって自己免疫性膵炎と膵癌のいずれが疑われるか判断する

CTあるいはMRIの膵画像所見が、膵癌を疑うか、自己免疫性膵炎を疑うか、最初の手がかりになることが多い（表2.5）。しかし、膵癌に比べて自己免疫性膵炎は稀である。自己免疫性膵炎の臨床的概念が示される以前は、膵癌を疑い切除された患者で結局自己免疫性膵炎であったものは、せいぜい2~3%であった。しかし、閉塞性黄疸のある患者を見た場合、自己免疫性膵炎と膵癌のいずれが考えられるかは、CT/MRI画像で予測できることが多い。

1. 閉塞性黄疸がある患者がCT/MRIでび慢性の膵腫大を示し（特に膵辺縁の膜様構造を伴う場合）、膵管拡張や膵管途絶、膵の低吸収性腫瘤がない場合は、自己免疫性膵炎が強く疑われる。そのような患者では、自己免疫性膵炎の診断を下すためには、他に弱い根拠（所見）があればよい。
2. 典型的な膵癌の画像所見（造影CTで低吸収性腫瘤が認められる場合、膵萎縮の有無に関わらず、膵管拡張や膵管途絶が見られる場合）を示す患者では、癌の精査が陰性かつ自己免疫性膵炎を強く示唆する他の所見がない限り、膵癌を第一に考えるべきである。
3. 自己免疫性膵炎や膵癌を示唆する所見がないものでは、まず膵癌の検索を行う。膵癌の精査が陰性かつ自己免疫性膵炎を強く示唆する所見がある場合にのみ、自己免疫性膵炎を疑うべきである。

## 膵管像所見

専門医が膵管像を読影する場合、いくつかの他の所見を参考にして(表2.5)膵癌と自己免疫性膵炎を鑑別することができる。従って、CT/MRIによる膵画像所見と膵管像があれば、自己免疫性膵炎を強く疑うことが可能である。しかし、欧米では、閉塞性黄疸があっても診断目的に膵管像を検査することは稀である。欧米では、CT/MRIの膵画像が自己免疫性膵炎に典型的でない場合や、膵外病変がない血清陰性例に限って、次の手段として診断的膵管造影検査を用いることになる。

## 血清所見

1. 自己免疫性膵炎ではIgG, IgG4, 抗核抗体価のいずれか、あるいは複数がしばしば上昇する。しかし、これらマーカーは膵癌や他の疾患でも偽陽性を示すことがある。すべてのマーカーを測定すると偽陽性率は40%近くに上昇する。
2. 血清IgG4は自己免疫性膵炎の単一マーカーとして最も優れている。従って、ICDCでは血清IgG4のみが自己免疫性膵炎の血清マーカーとして推奨された。IgG4の上限は施設によって異なるので、ICDCではIgG4の絶対値ではなく、正常上限の何倍かを設定して用いた(表2)。
3. 血清IgG4の顕著な上昇(正常上限の>2倍)は、閉塞性黄疸や膵腫瘍が認められる場合であっても、自己免疫性膵炎を強く示唆する。
4. 血清マーカーの上昇は、典型的な膵画像所見が見られない限り、そのみで自己免疫性膵炎の診断を下すには不十分である。

## 膵外病変(OOI)

1. ここで述べる膵外病変とは、IgG4関連疾患の部分所見のことである。関節リウマチ、乾癬性関節症、SSA/SSB陽性のSjögren症候群などが自己免疫性膵炎に合併することは通常なく、これらは自己免疫性膵炎の膵外病変には含めない(表2.5)。
2. 膵外病変は、組織学的評価、画像所見(上部胆管狭窄、後腹膜線維症)や臨床所見(唾液腺腫脹)によって診断される。

## 膵組織所見

1. すでに述べたように、1型は組織像がなくとも診断できることが多いが、2型を確診するためには十分量の膵組織による組織学的検討が必要である(表2.5)。
2. 自己免疫性膵炎は、膵切除組織あるいは膵生検組織で特徴的な組織所見が得られる場合に診断可能である。
3. 生検組織で、LPSPあるいはIDCPのすべての特徴は満足しないが、いくつかの所見が得られる場合(花筵状の線維化を伴うリンパ球と形質細胞の浸潤のみの場合)、それらは自己免疫性膵炎の診断を支持する根拠となりうる。

## ステロイドへの反応性

1. ステロイドの診断的治療には、経口プレドニゾロン0.6~1mg/kgを用い、治療開始2週間後に画像とCA19-9を再検する(表2.5)。委員会では、この点を検討した唯一の報告であるMoonらの論文<sup>16)</sup>に基づいて、ステロイドの診断的治療期間を2週間とした。自己免疫性膵炎であった場合、胆管狭窄や膵腫大を含む画像上の異常所見が確実に改善する。Moonらの検討では、膵癌患者では、ステロイドへの反応性は全く認められなかった。自己免疫性膵炎であった場合、CA19-9が上昇していたとしても、ステロイド治療によって値は低下する。もし、CA19-9が増加する場合は、自己免疫性膵炎の診

断が誤っていた可能性を示唆する。画像所見の異常が寛解するには数週から数ヶ月を要する場合があり、膵萎縮が顕著になることもある。

2. 自己免疫性膵炎の根拠となる適切な他の所見がある患者では、ステロイドに対する反応によって、疑っていた自己免疫性膵炎の診断が確定できる。  
しかし、ステロイドの診断的治療はあくまで他の診断法の予備的手段として使われるべきであって、診断のための精査に替えて用いてはならない。
3. 「ステロイドが効くから自己免疫性膵炎に間違いはない」という考えは、特に自己免疫性膵炎を示す他の所見がない場合には、極めて危険である。
4. ステロイドによって自覚症状が改善し、全身的な改善感が非特異的に現れるが、これは膵癌患者でも見られる可能性がある。従って、このような症状に基づいた臨床指標をステロイド反応の評価に用いてはならない。
5. ステロイド治療によって、自己免疫性膵炎の血清 IgG4 は低下する。しかし、膵癌や他の自己免疫性膵炎以外の疾患で偽陽性的のために IgG4 が上昇している場合も、ステロイドに反応して下がる可能性がある。血清 IgG4 の「ステロイドへの反応」も診断に用いてはならない。
6. 膵癌の随伴性膵炎が自然軽快することがあるが、これもステロイドへの反応と誤って判断される可能性がある。

自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準（表 1～5）および診断アルゴリズム（図 1～3）は、自己免疫性膵炎の診断のために世界共通の基盤を作ろうという東西の専門家の努力によってできた。この診断基準は、国ごとに異なる診療体系を包括的にまとめたものである。それぞれの専門性によって、それぞれの国で使いやすいように改変可能なようにできている。

この診断基準は、現在、臨床的に認識されている自己免疫性膵炎を診断するために作成された。委員会の委員は、自己免疫性膵炎が過去 10 年間に急速にその疾患概念が広がりを見せたように、現在の我々の理解をこえて概念が拡大する可能性についてもよく認識している。しかし、自己免疫性膵炎の概念の将来の「拡大」あるいはより適切な分類のためには、ステロイドの反応性に基づいたものではなく、組織学的に確認され、新たな血清マーカー<sup>17,18)</sup>を測定することによって行われるべきである。

## 結 論

自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準(ICDC)は、福岡で開催された国際膵臓学会の期間中に、専門家の委員会によって作成された。このコンセンサス基準は、自己免疫性膵炎には組織学的にも臨床的にも異なる 2 種類の病型があるという、2009 年にホノルルで開催された日本膵臓学会と米国膵臓学会の合同学会期間中に企画されたコンセンサス会議における合意に基づいている<sup>4)</sup>。この診断基準が用いられ、医師および多くの医療関係者、専門家グループによってさらなる知見が集積され、この診断基準自体が将来より良いものに改訂されていくことを期待している。

## 文 献

- 1) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-31.
- 2) Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society (2002). *J Jpn Pancreas Soc (Suizou)* 2002; 17: 585-7.
- 3) Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis

- as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 467-72.
- 4) Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. The Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010; 39: 549-54.
  - 5) Sugumar A, Klöppel G, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2308-10.
  - 6) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119-27.
  - 7) Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552-63.
  - 8) Klöppel G, Detlefsen S, Chari ST, et al. Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. *J Gastroenterol* 2010; 45: 787-93.
  - 9) Park DH, Kim MH, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1680-9.
  - 10) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-6.
  - 11) Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1097-103.
  - 12) Kwan S, Kim MH, Choi EK. The diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis: it is time to make a consensus. *Pancreas* 2007; 34: 279-86.
  - 13) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-8.
  - 14) Schneider A, Löhr JM. [Autoimmune pancreatitis]. *Internist (Berl)* 2009; 50: 318-30.
  - 15) Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1-13.
  - 16) Moon S-H, Kim MH, Park DH, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008; 57: 1704-12.
  - 17) Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 361: 2135-42.
  - 18) Löhr JM, Faissner R, Koczan D, et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2060-71.