

〔ガイドライン〕

報告 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011

日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班

新しい自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis : AIP) の概念として, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を 1 型 (type1 AIP), idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) を 2 型 (type2 AIP) とする国際コンセンサス診断基準 (International Consensus Diagnostic Criteria : ICDC) が提唱され, それぞれ臨床的に診断可能になるとともに, 初めて国際的な比較検討ができるようになった。しかしながら, ICDC は専門家が使用するには極めて有用と思われるものの, 専門家だけでなく一般医も使用することを前提とするわが国の診断基準にはやや煩雑であること, またわが国では極めてまれな 2 型 AIP の実態が不明であることより, 日本膵臓学会と厚生労働省難治性膵疾患調査研究班では, ICDC の精神を尊重しつつ, わが国の実状に即して 1 型 AIP を対象とする改定診断基準を作成した。

I. 診断基準改定の経緯

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis : AIP) は, 1995 年に Yoshida ら¹⁾により提唱された後, IgG4 関連病変としての位置づけ, さらに疾患亜分類など疾患概念の変遷を経て, 現在国際的にも確立されつつある新しい疾患である²⁾。臨床的にはステロイドに反応する膵の腫大・腫瘤あるいは合併する胆管病変により, しばしば閉塞性黄疸を認めることより, 膵癌や胆管癌などの鑑別が最も重要である。わが国における AIP の診断には, 日本膵臓学会より提唱された「自己免疫性膵炎診断基準 2002」³⁾の改定版である厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会による「自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006」⁴⁾やアジア基準⁵⁾が主に使用されている。わが国の AIP のほとんどは, 病理組織でリンパ球や IgG4 陽性形質細胞浸潤, 閉塞性静脈炎, 線維化を特徴とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) であり, 近年 IgG4 関連疾患の膵病変として注目されている²⁶⁾。一方, 欧米でしばしば AIP として報告されている好中球上皮病変 (granulocytic epithelial lesion : GEL) を特徴とする idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) はわが国では極めてまれであり⁶⁾, その実態や病態像は不明である。2010 年, LPSP を 1 型 (type1 AIP), IDCP を 2 型 (type2 AIP) とした亜分類を包括した新しい概念と国際コンセンサス診断基準 (International Consensus Diagnostic Criteria : ICDC) が提唱された²⁾。ICDC により 1 型と 2 型 AIP がそれぞれ臨床的に診断可能になるとともに, 初めて国際的な比較検討ができるようになった。しかしながら, ICDC は専門家が使用するには極めて有用と思われるものの, 専門家だけでなく一般医も使用することを前提とするわが国の診断基準には, やや煩雑であること, わが国では極めてまれな 2 型 AIP の実態が不明であることより, 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準委員会では, ICDC の精神を尊重しつつわが国の実状に即した診断基準の改定作業を行うことが決定された (平成 22 年 7 月 13 日, 於福岡国際会議場)。

実際の改定作業のために, 日本膵臓学会の診断基準委員会と厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 (研究代表者: 下瀬川徹教授) の診断基準改定ワーキンググループによる合同委員会 (表 1) が組織された。合同委員会では第 1 回 (平成 22 年 10 月 15 日, 於横浜ランドマークタワー), 第 2 回 (平成 23 年 5 月 14 日, 於京王プラザホテル), 第 3 回 (平成 23 年 1 月 21 日, 於東京コンファレンス), 第 4 回 (平成 23 年 7 月 29 日, 於弘前市ホテルニューキャッスル) の議論を経て, 自己免疫性膵炎臨床診断基準

表 1 自己免疫性脾炎臨床診断基準改定合同委員会
「自己免疫性脾炎臨床診断基準」改定作成委員 (所属は 2010 年当時)

日本脾臓学会自己免疫性脾炎臨床診断基準委員会委員:

委員長: 岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座 (消化器肝臓内科))

副委員長: 下瀬川徹 (東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野)

委員 (50 音順):

・内科系

伊藤鉄英 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科)
乾 和郎 (藤田保健衛生大学・坂文種報徳會病院消化器内科)
内田一茂 (関西医科大学内科学第三講座 (消化器肝臓内科))
大原弘隆 (名古屋市立大学大学院地域医療教育学)
神澤輝実 (がん・感染症センター東京都立駒込病院内科)
川 茂幸 (信州大学健康安全センター)
清水京子 (東京女子医科大学消化器内科)
多田 稔 (東京大学医学部附属病院消化器内科)
西野博一 (慈恵医科大学消化器肝臓内科)
西森 功 (西森医院, 高知大学消化器内科)
廣岡芳樹 (名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部・消化器内科)
水野伸匡 (愛知癌センター中央病院消化器内科部)
山口武人 (千葉県立癌センター内科)

・外科系

杉山政則 (杏林大学外科)
山口幸二 (産業医科大学第一外科)

・病理系

能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)
諸星利男 (昭和大学病理学)

厚生労働省難治性脾疾患に関する調査研究班 (研究代表者: 下瀬川徹)

自己免疫性脾炎診断基準改定案作成ワーキンググループ (WG)

(*日本脾臓学会自己免疫性脾炎診断基準委員会委員併任)

委員長: *岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座 (消化器肝臓内科))

委員 (50 音順):

*伊藤鉄英 (九州大学病態制御内科・肝脾胆道内科)
*乾 和郎 (藤田保健衛生大学・坂文種報徳會病院消化器内科)
入澤篤志 (福島県立医科大学内科学第二講座)
*大原弘隆 (名古屋市立大学大学院地域医療教育学)
*川 茂幸 (信州大学総合健康安全センター)
*神澤輝実 (がん・感染症センター東京都立駒込病院内科)
洪 繁 (名古屋大学消化器内科, 現 国立長寿医療研究センター・消化機能診療科)
菅野 敦 (東北大学大学院医学系研究科消化器病態)
須田耕一 (東京西徳洲会病院病理科)
西野隆義 (東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科)
*西森 功 (西森医院, 高知大学消化器内科)
平野賢二 (東京大学医学部附属病院消化器内科)
*能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)
吉田 仁 (昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)
浜野英明 (信州大学医学部附属病院医療情報部, 消化器内科)

(改定案) を作成した。第 42 回日本脾臓学会会期中の公聴会 (平成 23 年 7 月 30 日) と日本脾臓学会ホームページでのパブリックコメント (平成 23 年 8 月 7 日~9 月 8 日) を経て, 第 5 回委員会 (平成 23 年 10 月 21 日, 於マリンメッセ福岡) において改定診断基準の最終案 (表 2) が作成された。

表2 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011
(日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班)

【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あるが、IgG4関連疾患の膵病変である可能性が高い。中高年の男性に多く、膵の腫大や腫瘍とともに、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 γ 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 chronic 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、わが国では2型は極めてまれであるため、本診断基準ではわが国に多い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：ERP

III. 血清学的所見

高IgG4血症 ($\geq 135\text{mg/dl}$)

IV. 病理所見：以下の①～④の所見のうち、

- a. 3つ以上を認める。
 - b. 2つを認める。
- 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)

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

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) あるいは後腹膜線維症と診断できる。

b. 病理学的病変

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

<オプション>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) 細胞診まで行っておくことが望ましいが、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。

B. 診断

I. 確診

- ①びまん型
Ia + <III/IVb/V(a/b)>
- ②限局型
Ib + II + <III/IVb/V(a/b)> の2つ以上
または
Ib + II + <III/IVb/V(a/b)> + オプション
- ③病理組織学的確診
IVa

II. 準確診

限局型：Ib + II + <III/IVb/V(a/b)>

III. 疑診*

びまん型：Ia + II + オプション

限局型：Ib + II + オプション

自己免疫性膵炎を示唆する限局性膵腫大を呈する例でERP像が得られなかった場合、EUS-FNAで膵癌が除外され、III/IVb/V(a/b)の1つ以上を満たせば、疑診とする。さらに、オプション所見が追加されれば準確診とする。

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

(続く)

【解 説】

I. 脾腫大

“ソーセージ様”を呈する脾のびまん性 (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) 腫大では脾腫との鑑別が問題となる。脾腫大の定義に関しては Haaga 基準「脾頭部で 1 椎体以上、脾体尾部で 2/3 椎体以上を脾腫大」(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、ステロイドにより脾の大きさが縮小する場合には脾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、慢性脾炎における ERP 像の Cambridge 分類 (2/3 < diffuse, 1/3 < segmental < 2/3, 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：ダイナミック CT では遅延性増強パターンと被膜様構造 (capsule-like rim) が特徴的である。
- 3) 腹部 MRI：T1 強調像での低信号、ダイナミック MRI での遅延性増強パターンと被膜様構造 (capsule-like rim) が特徴的である。
- 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. 主脾管の不整狭細像：主脾管にびまん性、限局性に不整狭細像を認める。

- 1) 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、脾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脾管長の 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脾管には著しい拡張を認めないことが多い。短い脾管狭細像 (およそ 3cm 未満) の場合には脾腫との鑑別が困難である。主脾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脾管狭細像 (skip lesions) は、脾腫との鑑別に有用である。
- 2) 脾管像は基本的に ERP など直接脾管造影が必要である。MRCP は現段階では主脾管の狭細像の正確な評価はできないが、主脾管が非連続に描出される場合には、診断の参考になる。
- 3) 上記の脾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。

III. 血清学的所見

- 1) 血清 γ グロブリン、IgM または IgG4 の上昇、自己抗体を認めることが多い。高 IgG 血症 (1800mg/dl 以上)、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 は脾腫との鑑別において、感度、特異度ともに最も優れた血清マーカーであるが、脾腫や胆管癌の一部でも高値を示す例や、AIP に合併する脾腫例もあり、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、リウマチ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、脾周囲脂肪組織、脾管上皮周囲で著しいが、脾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、切除脾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、サンプルの小さい脾針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 個以上の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。脾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、脾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。

診断に用いられる材料は、切除脾、脾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。また EUS-FNA 生検も、検体量が十分でなく、AIP の確定診断に至らないことが多い。EUS-core biopsy は、AIP の診断に有用と報告されている。脾腫では内部や周辺部に多数の IgG4 陽性形質細胞を認めたり、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脾炎を診断する際には注意を要する。

【参照】2 型自己免疫性脾炎 (IDCP) について

小葉間脾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脾炎で、LPSP と同様、臨床的に脾腫との鑑別が問題になる。脾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、切除脾や剖検脾など大きな標本では確認できるが、生検脾組織での確認は困難なことが多い。典型的な AIP の脾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脾炎の可能性も考えられる。2 型自己免疫性脾炎では臨床症状や画像所見が脾腫と類似しているものがあり、脾腫との鑑別が極めて困難である。

(続く)

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、尿細管間質性腎炎などがある。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、後腹膜線維症にとどめる。

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痛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関連硬化性胆管炎は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乾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できるが、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慢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。

VI. オプション：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。

II. 改定診断基準の基本コンセプト

わが国で汎用されてきた診断基準 2002, 2006 やアジア基準は, 一般消化器内科医を含む一般医家も使用できること, 膵胆道系悪性腫瘍との鑑別を重視することを前提に作成されてきており, 従来の前提と ICDC のコンセプトを尊重しつつ, わが国の実状にあった改定をすることとなった. とくにわが国では 2 型症例の経験が極めて少なく, その臨床像や実態が不明であることより, 1 型 AIP を対象とした診断基準とした.

1. 診断項目の検討

診断項目では, ①ICDC の膵実質画像による病変の範囲分類(びまん性, 限局性), ②ICDC の診断項目の Level 1, 2 分類の単純化, ③血液所見は IgG4 のみ, ④病理所見は LPSP のみ, ⑤膵外病変(OOI), ⑥ステロイド効果をオプションとして採用した.

①膵画像

a) 膵実質像と膵管像の分離

最近, 典型的な膵癌の確定診は ERCP よりも, EUS-FNA でなされる施設が増加しており, 膵画像所見は CT/MRI による実質像と ERP による膵管像を分離して別項目とした.

b) MRCP は治療の評価や経過観察に有用なことがあるが, 満足な解像度の得られない現状では, 診断項目から除外した.

②血液所見

1 型 AIP を対象としたことより, 高 γ グロブリン血症, 高 IgG4 血症, 抗核抗体などの非特異的項目は除外し, 高 IgG4 血症のみを診断項目とした. また作成委員の施設から AIP 717 例, 膵癌 577 例, 計 1294 例よりカットオフ値の再評価を行い, 現行のカットオフ値 (135mg/dl) の妥当性が確認された (図 1A, B).

③病理組織所見

1 型 AIP が対象であるため, 病理組織の診断項目として LPSP の病理所見である a) 高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤と, 線維化, b) 強拡大視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤, c) 花筵状線維化 (storiform fibrosis), d) 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) を採用した. IgG4 陽性形質細胞浸潤について, IgG4 関連疾患の抱括診断基準⁷⁾ではより詳細に規定されており, IgG4 陽性形質細胞浸潤数 >10 個/強拡大視野, かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上が必要とされている. しかし, 膵針生検組織ではサンプルが小さく, IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上の所見を得るのは困難なことが多いことより, 前者のみが採用された.

④膵外病変 (other organ involvement : OOI)

現行の診断基準 2006 やアジア基準では (OOI) は含まれていないが, 病理所見以外でも理学所見や画像などにより臨床的診断の可能な硬化性唾液腺炎, 硬化性胆管炎, 後腹膜線維症を OOI として採用した.

a) 硬化性胆管炎

肝内胆管や上部~中部肝外胆管狭窄については, 狭窄や壁肥厚所見は IgG4 関連硬化性胆管炎としてほぼコンセンサスが得られているが, 下部胆管では膵腫大による狭窄と胆管自体の病変による場合が混在しており, その定義に関しては意見の一致をみていない. したがって, ここでいう硬化性胆管炎は自己免疫性膵炎の診断に有用な肝内・上部~中部肝外胆管病変を意味する用語とした.

b) 十二指腸乳頭部病変は, 生検材料の IgG4 陽性細胞浸潤は診断の参考になるものの, 膵炎症の波及によるものが多いため, OOI の定義から除外した.

c) 各臓器病変はそれぞれの診断基準が作成されると将来的に OOI として追加する可能性が高い.

⑤ステロイドオプション

アジア診断基準と同様に診断項目とは別に専門施設でのみ可能なオプションとして採用した.

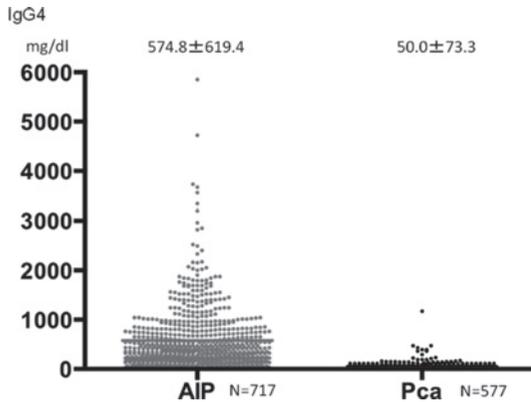


図 1A 自己免疫性膵炎と膵癌における血中 IgG4 値

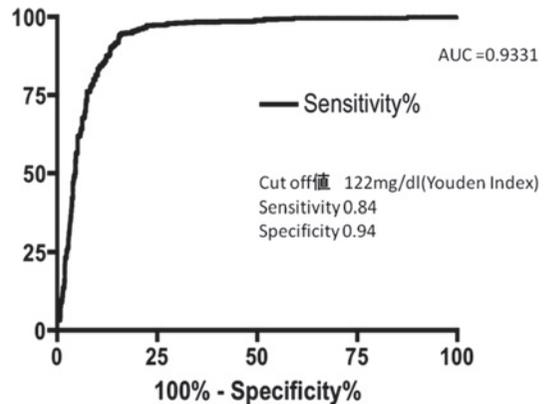


図 1B 自己免疫性膵炎と膵癌における血中 IgG4 値の ROC 曲線

2. 診 断

診断については ICDC との齟齬がないように、現行診断基準と異なり、上記診断項目の組み合わせによる確診、準確診、疑診が採用された。血中 IgG4 値正常例で、典型的な膵画像とステロイド効果を認めるも、病理組織の得られない場合は疑診と診断されるが、わが国では極めて稀とされる 2 型の可能性のあることに留意する必要がある。また、自己免疫性膵炎を示唆する限局性膵腫大を呈する例で ERP 像が得られない場合には、EUS-FNA で膵癌が除外され、<III/IVb/V(a/b)>の 1 つ以上を満たせば疑診とし、さらにステロイド効果が見られれば準確診として、ICDC との整合性をできるだけ保った。

本診断基準の作成は日本膵臓学会と、厚生労働省難治性疾患克服研究事業によってなされた。

文 献

- 1) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 1561-8.
- 2) 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.
- 3) 自己免疫性膵炎診断基準検討委員会：自己免疫性膵炎診断基準 2002（日本膵臓学会，2002）. 膵臓 2002 ; 17 : 会告.
- 4) 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.
- 5) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008 ; 43 : 403-8.
- 6) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2009. 膵臓 2009 ; 24(suppl) : 1-54.
- 7) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG₄-related disease (IgG₄-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012, Jan 5, [Epub ahead of print].

Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis 2011 (Proposal) (The Japan Pancreas Society, the Ministry of Health and Welfare Investigation Research Team for Intractable Pancreatic Disease)

Autoimmune pancreatitis (AIP) is worldwide accepted as distinct pancreatitis with steroid response. The Japan Pancreas Society (JPS) first proposed the diagnostic criteria of AIP in 2002 (Suizo 2002 ; 17 : 587) and the revised one in 2006 (J Gastroenterology 2006 ; 40 : 626-31). The most important issue in diagnosing AIP is how to distinguish it from pancreatic or biliary cancer. The Japanese clinical criteria have been proposed for the practical use and the minimum consensus features of AIP in order to avoid the misdiagnosis of malignancy as far as possible. Internationally, two subtypes of AIP have been proposed in the International Consensus of Diagnostic Criteria (ICDC) for AIP in 2011 (Pancreas 2011 ; 40 : 352-358) : type 1 related with IgG4 (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis : LPSP), and type 2 with granulocytic epithelial lesions (idiopathic duct-centric pancreatitis : IDCP). As the ICDC are still complicated for the practical use, The Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare and the JPS have proposed the revised diagnostic criteria in 2011. Since type 2 is extremely rare in Japan, the diagnostic criteria described here are intended to cover type 1, commonly seen in Japan, with type 2 noted only as reference.

【Diagnostic criteria】

A. Diagnostic items

- I. Enlargement of the pancreas :
 - a. Diffuse enlargement
 - b. Segmental/focal enlargement

- II. ERP (Endoscopic Retrograde Pancreatography) shows irregular narrowing of the main pancreatic duct
- III. Serological findings
 - Elevated levels of serum IgG4 ($\geq 135\text{mg/d}$)
- IV. Pathological findings : among ①~④ listed below,
 - a. three or more are observed
 - b. two are observed
 - ①Prominent infiltration of lymphocytes and plasmacytes and fibrosis
 - ②More than 10 IgG4-positive plasmacytes per high-power microscope field
 - ③Storiform fibrosis
 - ④Obliterative phlebitis
- V. Extra-pancreatic lesions : sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialoadenitis, retroperitoneal fibrosis
 - a. Clinical lesions

Extra-pancreatic sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialoadenitis (Mikulicz disease), or retroperitoneal fibrosis can be diagnosed with clinical and image findings.
 - b. Pathological lesions

Pathological examination shows characteristic features of sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialoadenitis, or retroperitoneal fibrosis.

<Option> Effectiveness of steroid therapy

A specialized facility may include in its diagnosis the effectiveness of steroid therapy, once pancreatic or bile duct cancers have been ruled out. When it is difficult to differentiate from malignant conditions, it is desirable to perform cytological examination using an endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA). Facile therapeutic diagnosis by steroids should be avoided unless the possibility of malignant tumor has been ruled

out by pathological diagnosis.

B. Diagnosis

I. Definite diagnosis

① Diffuse type

I a + III/IVb/V (a/b)

② Segmental/focal type

I b + II + two or more of <III/IVb/V (a/b) >

or

I b + II + <III/IVb/V (a/b) > + Option

③ Definite diagnosis by histopathological study

IV a

II. Probable diagnosis

Segmental/focal type : I b + II + <III/IVb/V (a/b) >

III. Possible diagnosis*

Diffuse type : I a + II + Option

Segmental/focal type : I b + II + Option

When a patient with a focal/segmental image of AIP on CT/MRI without ERCP findings fulfill more than one of III, IVb and V (a/b) ERP criteria, he/she can be diagnosed as probable AIP only after the negative workup for malignancy by EUS-FNA, and confirmed as definitive one by an optional steroid response.

Possible diagnosis* : A case may possibly be type 2, although it is extremely rare in Japan.

“+” refers to “and”, and “/” refers to “or”.