

## 自己免疫性膵炎

田中 滋城\*<sup>1</sup> 吉田 仁\*<sup>2</sup>

### Abstract

Autoimmune pancreatitis (AIP) was originally described in Japan and has since become established as a disease entity. AIP can be differentially diagnosed from malignant tumors such as bile duct cancer and pancreatic cancer or tumor-forming pancreatitis. However, concomitant problems with bile duct cancer and pancreatic malignancy have emerged. Autoimmune pancreatitis is a unique form of pancreatitis characterized by evidence of the involvement of autoimmune mechanisms such as hypergammaglobulinemia, increased serum levels of immunoglobulin (IgG), increased serum level of IgG4, or the presence of autoantibodies, and an effective response to steroid therapy. The pathological features of this disease comprise obvious cellular infiltration, mainly of lymphocytes and plasma cells (LPSP: lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis). IgG4-positive plasma cell infiltration and periductal lymphoplasmacytic infiltration can be accompanied by obliterative phlebitis and storiform fibrosis. In Japan, the typical appearance of AIP in imaging findings includes diffuse, sausage-like enlargement of the pancreas and diffuse, irregular narrowing of the main pancreatic duct in the pancreas. The clinical features comprise upper abdominal discomfort, obstructive jaundice due to bile duct stenosis, and, frequently, diabetes. Although the short-term prognosis is good, the long-term prognosis is unknown. Extra pancreatic lesions can also complicate AIP. The lachrymal and salivary glands are closely associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and tubulointestinal nephritis. Furthermore, the

\*<sup>1</sup> 東京有明医療大学 保健医療学部 鍼灸学科 E-mail address : s-tanaka@t-ariake.ac.jp

\*<sup>2</sup> 昭和大学医学部内科学講座 消化器内科学部門 〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8

受付日：2010年1月19日

受理日：2010年2月27日

査読者：林 洋 寺井 政憲

prevalence of extra pancreatic lesions seems to extend systemically to various organs, suggesting that AIP is an IgG4-related systemic disease.

This report briefly reviews the diagnosis, pathogenesis, clinical features, treatment and prognosis of AIP.

**Keywords:** autoimmune pancreatitis, diagnosis, treatment, prognosis

## 要 約

自己免疫性膵炎は本邦より発信され、ここ10数年間で病態が明らかになりつつある新しい疾患概念である。また、腫瘍形成性膵炎や膵癌・胆管癌などの悪性腫瘍との鑑別診断として考慮しなければならない疾患として注目され、さらに悪性疾患合併および膵癌・胆管癌併発などが近年問題となってきた。

自己免疫性膵炎とは、高齢の男性に好発し、高率に高 $\gamma$ グロブリン血症や高IgG・IgG4血症を認め、自己抗体の存在、ステロイド治療に反応するなど、自己免疫機序の関与を示唆する所見を伴う膵炎である。本疾患の病理像の特徴はリンパ球と形質細胞を主体とした著明な細胞浸潤（LPSP: lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis）である。また、IgG4陽性形質細胞の著明な浸潤、花冠状線維化（storiform fibrosis）、閉塞性静脈炎を特徴とする。本邦においては、膵のびまん性腫大、膵管像で主膵管のびまん性狭細像を示す症例が典型的とされる。臨床的特徴として、上腹部不快感、胆管狭窄による閉塞性黄疸、糖尿病を認めることが多く、予後に関して短期的には良好であるが、長期予後に関しては生命予後を含め詳細は不明である。本疾患は膵以外にも唾液腺、胆管壁、後腹膜、腎臓などに本疾患で特有なIgG4が関連する炎症性変化が認められ、自己免疫性膵炎はIgG4が関連した全身性疾患（IgG4関連硬化性疾患）の部分症ではないかとの捉え方がなされてきている。

本稿では、現時点における自己免疫性膵炎の疾患概念、診断、成因、臨床所見、治療と予後について概説した。

**キーワード：**自己免疫性膵炎、診断、治療、予後

## はじめに

自己免疫性膵炎（Autoimmune pancreatitis: AIP）は本邦より発信され、ここ10数年間で病態が明らかになりつつある新しい疾患概念である。また、腫瘍形成性膵炎や膵癌・胆管癌などの悪性腫瘍との鑑別診断として考慮しなければならない疾患として注目され、悪性疾患合併および膵癌・胆管癌併発などが近年問題となってきた。さらに、最近では自己免疫性膵炎には硬化性唾液腺炎、硬化

性胆管炎、後腹膜線維症、間質性腎炎など多彩な膵外病変が認められる。これら多彩な膵外病変の存在により、自己免疫性膵炎はIgG4が関連した全身性疾患の可能性が指摘されてきている。

本稿では、自己免疫性膵炎の疾患概念・定義、変遷、成因、診断基準、臨床所見、治療、予後の現状について概説する。

## 1. 疾患概念・定義

自己免疫性膵炎とは膵炎の発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎と定義<sup>1,2)</sup>される。本邦における1995年の慢性膵炎臨床診断基準<sup>2)</sup>（日本膵臓学会）では、膵腫大と膵管狭細像を呈する膵炎が膵管狭細型慢性膵炎（特殊型）として取り上げられている。本疾患は、高齢の男性に好発し、高率に高 $\gamma$ グロブリン血症や高IgG・IgG4血症を認め、自己抗体の存在、ステロイド治療に反応するなど、自己免疫機序の関与を示唆する所見を伴う膵炎である。しかしながら、現在まで標的抗原が不明であり、高齢の男性に発症する点など疑問点も指摘されている。また最近では、膵以外にも唾液腺、胆管壁、後腹膜、腎臓などに本疾患で特有なIgG4が関連する炎症性変化が認められ、自己免疫性膵炎はIgG4が関連した全身性疾患（IgG4関連硬化性疾患）の部分症ではないかとの捉え方<sup>3-5)</sup>がなされている。さらに、2006年には全身性IgG4関連形質細胞症候群<sup>6)</sup>、2009年にはIgG4関連リンパ増殖症候群<sup>7)</sup>などの概念が提唱されてきている。IgG4関連疾患で近年注目されているのがミクリッツ病である。ミクリッツ病は、唾液腺（耳下腺、顎下腺）や涙腺が両側性、びまん性に腫脹をきたし慢性に経過する原因不明の疾患である。従来はシェーグレン（Sjögren）症候群の亜型とされてきたが、ミクリッツ病では唾液腺などの組織中に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤を認めることが明らかになり、疾患の位置づけおよび疾患概念の見直しが始まっている。

自己免疫性膵炎は慢性膵炎の特殊型として捉えられていたが、この疾患概念は、形態学的・病因論的にも従来の慢性膵炎とは異なると考えられるが、膵の慢性炎症として取り扱われるべきであると考え。

## 2. 変遷

東京女子医大の土岐らは1992年慢性膵炎の臨床像、画像および組織像が通常とは異なり、主膵管がびまん性に狭細像を示す慢性膵炎を膵管狭細型慢性膵炎として報告<sup>1)</sup>した。1995年には日本膵臓学会の慢性膵炎診断基準<sup>2)</sup>において、膵管狭細型慢性膵炎は自己免疫機序の疑われる特殊型として明記され、その後の成因解析、症例集積により自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis：AIP）の概念の提唱<sup>8-13)</sup>が本邦よりなされた。特に、東京女子医大のYoshida・Tokiらが提唱<sup>8)</sup>した11項目、1）膵炎症状はないかあっても軽度、2）黄疸が高率、3）高 $\gamma$ グロブリン血症（2.0g/dl以上）、4）自己抗体陽性、5）膵のびまん性腫大、6）膵管像で主膵管のびまん性狭細化、7）膵組織像で高度の膵萎縮、線維化、および小円形細胞浸潤、8）膵石・膵嚢胞を認めない、9）膵胆管下部（膵内胆管）の狭窄、10）自己免疫性疾患の合併（Sjögren症候群など）、11）ステロイド治療が奏効する、の疾

患概念が現在の自己免疫性膵炎の基礎となっている。さらに2002年には日本膵臓学会より自己免疫性膵炎診断基準<sup>14)</sup>が発表された。その後、この診断基準に基づき多くの症例の集積がなされ、2006年に厚生労働省難治性膵疾患調査研究班と日本膵臓学会より自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006<sup>15)</sup>として改訂され、世界へ向けメッセージが発信された<sup>16,17)</sup>。

しかしながら、2002年の自己免疫性膵炎診断基準作成までには、その長い道のりがあり、特に本邦においては1970～1990年代にかけ小島<sup>18)</sup>、Nakano ら<sup>19)</sup>、永井ら<sup>20)</sup>、Kawaguchi ら<sup>21)</sup>、渋谷ら<sup>22)</sup>、富岡ら<sup>23)</sup>、また多くの研究者によるリンパ球、形質細胞の著明な浸潤を認めた慢性膵炎症例の検討がなされた。これらの検討が、1995年に日本膵臓学会の慢性膵炎診断基準<sup>2)</sup>において、膵管狭細型慢性膵炎は自己免疫機序の疑われる特殊型として明記され、ひいては今日の自己免疫性膵炎診断基準作成の発端になっていると考える。特に、小島<sup>18)</sup>、Nakano ら<sup>19)</sup>、Kawaguchi ら<sup>21)</sup>の注目すべき報告がある。1977年、小島は総説の中で高 $\gamma$ -グロブリン血症と慢性膵炎につき解説している。57歳の子宮癌で死亡した患者で、剖検にて全身の高度のりいそを認められたが、膵は85gに腫大し、組織学的には粗性結合織性の小葉内線維化が著明で、リンパ球が高度に浸潤していたと報告している。この症例は、Sarles ら<sup>24)</sup>の primary inflammatory sclerosis と類似した症例であることを指摘している。また、1978年には Nakano らにより、52歳の男性で腹部腫瘤、IgG 高値、膵外分泌機能低下がみられる症例に、ステロイド治療を行い腹部腫瘤の消失とデーターの改善がみられた症例の報告がなされた。本邦での本疾患の病理像の特徴はリンパ球と形質細胞を主体とした著明な細胞浸潤である (LPSP : lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis)。1991年には Kawaguchi ら<sup>21)</sup>により lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) with cholangitis の報告がなされている。2例の膵頭十二指腸切除術を施行され、当時は原発性硬化性胆管炎 (PSC) と考えられた症例の病理組織像を詳細に検討している。病理組織像では interstitial fibrosis と膵腺房の萎縮を伴ったリンパ球と形質細胞の著明な細胞浸潤である。閉塞性静脈炎も認めている。臨床像では69歳と74歳の男性で、無痛性の黄疸が認められ、膵頭部癌、胆管癌あるいは膵頭部癌の疑いにて手術が施行されている。また、血清学的には抗核抗体陽性である。本邦での自己免疫性膵炎の病理組織学的特徴のきっかけとなっている。

一方欧米においては、1961年 Sarles ら<sup>24)</sup>による Primary inflammatory pancreatitis の報告以来、Primary chronic pancreatitis<sup>25)</sup>、granulomatous pancreatitis<sup>26)</sup>、chronic sclerosing pancreatitis<sup>27)</sup>、nonalcoholic duct-destructive chronic pancreatitis<sup>28)</sup>、sclerosing pancreato-cholangitis<sup>29)</sup>、isolated autoimmune chronic pancreatitis<sup>30)</sup>、autoimmune pancreatitis<sup>31)</sup> など多数の用語による報告が認められる。手術例における病理組織を主とした報告である。また最近では、病理組織学的検討で LPSP とは異なる、膵小葉内に多数の好中球の浸潤を認める idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)<sup>32)</sup> および膵管上皮への好中球の浸潤を認める granulocytic epithelial lesion (GEL)<sup>33)</sup> の報告がなされ臨床病理学的に整理されつつある。このことに関しては後述する。

現時点において、自己免疫性膵炎の診断に関しては、いくつかの課題はあるが欧米・韓国<sup>34-37)</sup>より診断基準が発表され、自己免疫性膵炎は clinical entity として認知されている。



### 3. 疫学

厚生労働省難治性膵疾患調査研究班の報告<sup>38)</sup>によると、年間受療者数は900人、罹患率は人口10万人対0.71人、疑い例を含めると人口10万人対1.34人と推定されている。年齢分布<sup>39)</sup>は、60歳代をピークに61～70歳で全体の47%を占め、男女比は2.85：1.0で、高齢者の男性に多い。

### 4. 病因

自己免疫の関与が推定されているが、現時点では病因は不明である。膵炎の病態に自己免疫の関与が推定される根拠として、免疫グロブリンの上昇、自己抗体の存在、ステロイド治療の効果が認められる、膵組織に対する細胞性免疫応答などがあげられる。

標的抗原の候補としては疾患特異性に欠けるものの、膵導管抗原、carbonic anhydrase II, lactoferrin,  $\alpha$ -fodrinなどが報告<sup>10, 40, 41)</sup>されている。さらに2001年、信州大学のHamanoら<sup>13)</sup>は本疾患においてIgG4値が高率に上昇することを報告した。2002年には病理学的にIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤を認めることが報告<sup>42)</sup>された。IgG4の液性免疫としての役割に関しては、膵組織へのIgG4の沈着は認められるものの、標的抗原の同定までには現時点では至っていない。また、組織障害をきたす標的細胞については明らかではないが、AIPにおける細胞性免疫<sup>1)</sup>に関しては、末梢血の活性化CD4、CD8<sup>2)</sup> T細胞の増加、特にCD4陽性Th1型細胞<sup>3)</sup>が増加していると報告<sup>10)</sup>されている。さらに、最近の研究においては、AIPの初期の病態形成にはCD4陽性Th1型細胞やCD8陽性T細胞がかかわっており、炎症の持続により環境がTh2型免疫にシフトしている可能性が報告<sup>43)</sup>されている。

遺伝学的背景では、信州大学の川ら<sup>44)</sup>は自己免疫性膵炎、慢性石灰化膵炎、健常人でHLA<sup>4)</sup>遺伝子領域の解析を行い、class I抗原では自己免疫性膵炎に有意に関連するものは認められなかったが、class II抗原ではDR4とDQ4が健常者に比し有意に高頻度で、subtypeではDRB1\*0405とDQB1\*

<sup>1)</sup> 細胞性免疫、液性免疫：人間の生体内に異物（抗原）が侵入した場合、T細胞およびB細胞による免疫反応が起こる。生体は抗原と特異的に反応する抗体の産生（液性免疫：主にB細胞）やT細胞を中心とした細胞（細胞性免疫）により抗原を排除する。

<sup>2)</sup> CD4, CD8：T細胞はCD4陽性（CD4+）とCD8陽性（CD8+）に大別される。CD4+T細胞はMHCクラスII分子に結合した抗原を認識し、マクロファージ活性化やB細胞に対する抗体産生の誘導などの免疫応答を行う。CD8+T細胞はMHCクラスI分子と結合したこうげんを認識し、細胞を破壊する。

CD：Cluster of Differentiation（分化抗原群）の略。ヒト血液細胞上の抗原の国際的分類法をCD（Cluster of Differentiation）分類という。CD番号が付けられており、300以上の抗原が定義されている。この番号は当初白血球とその前駆細胞上の細胞表面抗原分子を対象としていたが、赤血球、血小板にも適応されている。

<sup>3)</sup> Th1, Th2細胞：ヘルパーT（helper T: Th）細胞はB細胞に働いて抗体産生の助けをする。また、インターフェロン- $\gamma$ を産生して主に細胞性免疫にかかわるTh1細胞と、インターロイキン（IL）-4, IL-6, IL-10を産生して自己抗体産生に関与するTh2細胞に機能的に分類される。このTh細胞のバランスが崩れることにより自己免疫性疾患が起こる。

<sup>4)</sup> HLA：ヒト組織適合白血球抗原（human histocompatibility leukocyto antigen）の略語。  
HLA抗原：ヒト経産婦血清中の白血球凝集抗体が認識する形質膜結合蛋白質として発見された主要組織適合抗原（MHC抗原、MHC分子）である。ヒトのMHCであるHLA抗原はT細胞レセプターを介して免疫応答を誘導する。HLA抗原はA, B, C（クラスI）とDR, DQ, DP（クラスII）に大別される。

0401が慢性石灰化膵炎、健常人に有意差があったと報告している。しかしながら、韓国よりの報告<sup>45)</sup>では、class I、II抗原を含めて有意な関連抗原は認められていない。

一方、マウスを用いた基礎実験による報告<sup>46-48)</sup>も認められる。膵炎自然発症動物モデルは Kannoらにより初めて検討され、雌性 MRL/Mp マウスにおける膵炎の発症に細胞性免疫が関与すると報告<sup>46-48)</sup>された。Major histocompatibility complex (MHC)<sup>5)</sup> II 欠損 C57BL/6 系マウスの検討では、リンパ球による膵腺房細胞傷害に伴う膵外分泌機能低下が確認されたが、膵内分泌細胞は保たれていた<sup>47)</sup>。また、TGF- $\beta$  type II 受容体欠損マウスを用いて IgG 型抗膵腺房細胞抗体と IgM 型抗膵導管上皮細胞抗体などの液性免疫がセルレイン膵炎の重症化に関与したと報告<sup>48)</sup>され、膵炎の発症に細胞性免疫と液性免疫を介した自己免疫異常の関与が示唆されている。

われわれは aly マウス<sup>49)</sup>を用い検討<sup>50,51)</sup>を行った。aly マウスのうち、免疫不全を示すホモ個体 ALY/Nsc Jcl-aly/aly (aly マウス aly/aly) および対照としてのヘテロ個体 ALY/Nsc Jcl-aly/+ (ヘテロ aly/+) 用いた。AIP 動物モデルとして用いた aly マウスは、Sjögren 症候群<sup>52,53)</sup>や胆管の炎症性疾患の動物モデルとしても用いられ、胆管については雌性 aly マウスで門脈領域に多数のリンパ球浸潤と小葉間胆管上皮細胞傷害が確認され<sup>54)</sup>、膵については外分泌細胞傷害への T リンパ球の関与が示されている<sup>52)</sup>。aly マウス (aly/aly) では生後 8 週齢から膵導管周囲領域に単核の炎症性細胞浸潤を散発性に認めたが、対照のヘテロ個体 (aly/+) では変化を認めなかった。12週では細胞浸潤の領域が拡大し、16週では膵腺房細胞傷害を伴うようになり、24~28週では著明な単核細胞の浸潤と広範な腺房細胞の脱落を呈した。腺房細胞や導管細胞などの膵外分泌細胞の変化と比較し、ラ氏島は変化に乏しく内分泌細胞は保たれていた。自己免疫性膵炎の病因として細胞性免疫の関与を組織化学的に検討した。AIP 患者の膵における単核細胞浸潤は T リンパ球が主体であり、aly マウスでも膵における炎症性細胞の主役は T リンパ球であると推測された。抗マウス CD4 抗体と抗マウス CD8 抗体を用いた免疫組織化学的検討では、膵腺房細胞および導管細胞周囲や脱落部に浸潤した単核細胞は CD4 陽性細胞が優位であり、CD8 陽性細胞は比較的少なかった。これらの成績から、CD4 陽性細胞が何らかの機序で膵細胞傷害をきたすと推定された。

本疾患は慢性膵炎の特殊型として捉えられていたが、この疾患概念は、形態学的・病因論的にも従来の慢性膵炎とは異なると考えられる。本疾患の膵管狭細は炎症細胞浸潤などによる膵管の圧排が主体であり、ステロイド治療により膵組織像の改善<sup>55)</sup>がみられると膵管像はほぼ正常にもどる。われわれは<sup>56)</sup>ステロイド治療中の膵組織で再生マーカーである Ki-67 を用い膵腺房細胞および導管細胞に Ki-67 陽性細胞を確認している。

<sup>5)</sup> MHC：主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex) の略。T 細胞受容体に抗原ペプチドを提示するクラス I とクラス II に分けられる。

<sup>6)</sup> セルレイン膵炎：コレシストキニン (CCK、消化管ホルモン) のアナログであるセルレイン (オーストラリア産の蛙の皮膚から抽出された10個のアミノ酸残基よりなるペプチド) をラットあるいはマウスに過剰投与することにより、浮腫性膵炎が作成できる。ヒト浮腫性膵炎モデルとして使用される。

## 5. 診断基準

2002年、日本膵臓学会より日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年<sup>14)</sup>が提唱され、2006年に自己免疫性膵炎臨床診断基準2006<sup>15)</sup> (表1)として改訂された。

表1 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006  
(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会)

自己免疫性膵炎と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。現状では、びまん性の膵腫大や膵管狭細像を示す症例が中心であり、高 $\gamma$ グロブリン血症、高IgG血症や自己抗体の存在、ステロイド治療が有効など、自己免疫機序の関与を示唆する所見を伴う膵炎である。硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などを合併する症例もあり、本症は全身疾患の可能性もある。臨床的特徴としては、上腹部不快感、胆管狭窄による閉塞性黄疸、糖尿病を認めることが多い。中高年の男性に多く、長期予後は不明であるが、膵石合併の報告がある。

本症の診断においては膵癌や胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別が極めて重要であり、ステロイド投与による安易な治療的診断は避ける。

### I. 臨床診断基準

1. 膵画像検査にて特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める。
2. 血液検査で高 $\gamma$ グロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、自己抗体のいずれかを認める。
3. 病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記の1を含んで2項目以上満たす症例を自己免疫性膵炎と診断する。

但し、膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

上記2006年診断基準に従って、主膵管狭細像と膵腫大の膵画像検査所見と免疫学的検査所見ないし病理組織学的所見を組み合わせる診断する。自己免疫性膵炎典型例の診断に関しては問題ないが、膵癌・胆管癌などの悪性腫瘍との鑑別が困難な症例も少ないながら存在する。安易な治療的診断は断じて行われてはならない。

自己免疫性膵炎は本邦より発信され、ここ10数年間で病態が明らかになりつつある新しい疾患概念であるが、2006年になり韓国<sup>36, 57)</sup>およびアメリカのMayo Clinic<sup>35)</sup>の診断基準(HISORt criteria)が提唱された。両診断基準とも本邦の診断基準が参考にされ、いずれもプライベートな診断基準である。自己免疫性膵炎は、種々の膵外病変の合併が認められるため、消化器病専門医のみならず、呼吸器専門医、代謝・内分泌専門医、眼科専門医、泌尿器専門医など取り扱う領域が広がってきている。2006年に自己免疫性膵炎臨床診断基準2006として改訂された本邦の臨床診断基準は、ミニマムコンセンサスの立場より作成されているが、韓国およびアメリカの診断基準にはわが国の臨床診断基準には含まれないステロイドへの反応性や膵外病変が入れられている(表2)。ステロイドへの反応性や膵外病変を含むことにより、AIP診断の感度は増加するが特異度は低下する。そこで、2006年より日韓の研究者によるAIPシンポジウムが計3回開催され、2008年にはアジア診断基準<sup>58)</sup>が日本・韓国よ

り提唱された。また、2009年には自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009<sup>59)</sup>が厚生労働省難治性膵疾患調査研究班と日本膵臓学会の合同で出版された。内容に関しては Clinical Questions (CQ) 形式で、I 概念と診断 CQ-I-1)~CQ-I-13)、II 膵外病変 CQ-II-1)~CQ-II-6)、III 鑑別診断 CQ-III-1)~CQ-II-6)、IV 治療、予後 CQ-IV-1)~CQ-IV-11) よりなっている (CQ-I-1: 自己免疫性膵炎とは?、CQ-II-1: どのような膵外病変があるか?、CQ-III-1: 膵癌との鑑別で重要な臨床所見は?、CQ-IV-1: 自然軽快するか?、CQ-IV-11: 膵癌と関連性はあるか? など)。

上述のごとく、現状において診断基準の国際化はまだ始まったばかりである。2009年にアメリカピッツバーグのグループにより診断基準に関して報告<sup>60)</sup>がなされている。1998年から2007年までに29名のAIP患者をデータベースより取り出し、26名(3名は胃癌などで除外)のAIP患者で検討されている。この報告では、日本の診断基準を満たす例50%(13/26例)、韓国の診断基準を満たす例62%(16/26例)、HISORt criteria を満たす例62%(16/26例)であり、それぞれ3つの診断基準を合わせても85%(22/26例)しか満たさなかったとしている。診断基準に関しては国際化が急務であるが、この報告からわかるように、診断だけをとっていても混乱した状態にあり、早急な診断基準の国際化が望まれる。

表2 各国の診断基準の比較

	臨床診断基準 (2006) (日本) <sup>15)</sup>	HISORt (Mayo Clinic) <sup>35)</sup>	韓国診断基準 (2007) (韓国) <sup>36)</sup>
I) 画像検査	必須 (ERCP) * 膵管狭細像 * 膵腫大	必須でない	必須 (ERCP or MRCP) * 膵管狭細像 * 膵腫大
II) 血液検査	$\gamma$ -globulin, IgG, IgG4 の上昇 自己抗体の存在	IgG4 上昇	IgG, IgG4 の上昇 自己抗体の存在
III) 病理組織学的所見	LPSP	LPSP IgG4 陽性形質細胞 浸潤 ( > 10/HPS)	LPSP IgG4 陽性形質細胞 浸潤 ( > 10/HPS)
IV) 膵外病変	含まない	含む	含む
V) ステロイド反応	含まない	含む	含む
診断	I + II I + III	III (typical) I (typical) + II I + II + V	I + II I + III I + IV I + V



## 6. 臨床所見

### 1) 臨床症状

自他覚症状としては、一般に自他覚症状は軽微であり、激しい腹痛はほとんど認めない。1/3～半数に閉塞性黄疸で発症することが多い。また、発見されるきっかけとして胆道系酵素上昇、閉塞性黄疸、糖尿病などを指摘され受診し、診断されることが多い<sup>59)</sup> (膵癌・胆管癌との鑑別が問題となる)。

### 2) 検査所見

#### I) 一般血液検査

西森ら<sup>61)</sup>の厚生労働省難治性膵疾患調査研究班の平成19年度の報告では、黄疸 (総ビリルビン > 1.2 mg/dL) は49%に認められる。また、胆管の狭窄、閉塞による胆道系酵素 (ALP/g-GTP) の上昇が認められ、白血球やCRPの上昇する例は少ない。

#### II) 免疫血清学的検査

高 $\gamma$ グロブリン血症、高IgG血症を高頻度に認める。IgGのサブクラスであるIgG4の上昇 (135 mg/dl以上) が80～92%と高頻度<sup>62)</sup>に認められる。抗核抗体 (80倍以上陽性) は38%、リウマトイド因子は22%の陽性率<sup>61)</sup>である。また、抗carbinic anhydrase抗体を55%、抗ラクトフェリン抗体を75%に認めたとの報告<sup>10)</sup>もある。

#### III) 血中膵酵素・膵内外分泌機能

Amylase高値は29%、Lipase高値は49%に認められる<sup>61)</sup>。膵酵素の高値例 (軽度) も認められるが、低値例もあり病期による違いであると考えられている。高率にBT-PABA (PFD試験) 排泄試験の低下を認め、経口糖負荷試験において、半数以上が糖尿病型を示す<sup>38)</sup>。

#### IV) 画像所見

腹部超音波検査 (US) では、びまん性の膵腫大を呈する (図1)。低エコーが主体で、ソーセージ様 (sausage-like appearance) と表現される。CTではUSと同様に、びまん性の膵腫大を呈する (図2)。造影により膵辺縁に皮膜様構造<sup>63)</sup> (capsule-like rim) を認めることがある。この皮膜様構造を認めれば、自己免疫性膵炎の可能性が高い。内視鏡的逆行性膵管造影 (ERP)<sup>64, 65)</sup>では狭細像が認められる (図3)。狭細像は、主膵管径が正常よりも細く、かつ壁の不整像を伴う。ERPでは狭細像がびまん性の変化を呈さず、限局性の変化である症例も認められ、膵癌と鑑別困難例が存在する。限局性の狭細像を呈する場合、本疾患においては、上流の主膵管の著しい拡張を

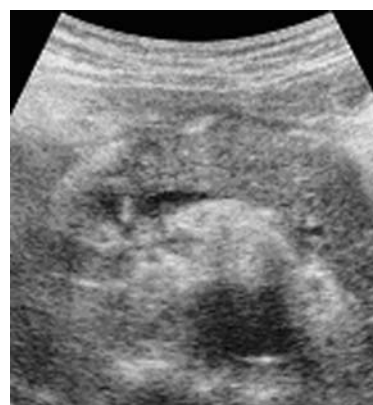


図1 腹部超音波検査 (US)

膵臓は全体に低エコーを呈し、びまん性に腫大している。

認めないことが多い。また、自己免疫性膵炎では胆管狭窄を高頻度で認める<sup>9,66-69</sup>。さらに、合併する硬化性胆管炎は下部胆管（膵内胆管）狭窄を特徴とするが、肝内、肝門部から下部胆管まで限局性狭窄を来し<sup>70</sup>、原発性硬化性胆管炎、肝門部胆管癌、膵癌および下部胆管癌との鑑別が必要となる。



図2 腹部CT検査

膵臓は、USと同様にびまん性に腫大している。



図3 内視鏡的逆行性膵管造影

主膵管は頭部から尾部にかけて狭細像を認める。

#### V) 組織学的所見

膵実質はリンパ球、形質細胞の浸潤と膵小葉間間質を中心とした線維化が特徴である（図4）。浸潤細胞はB細胞よりT細胞（CD4+陽性）の浸潤が主体である。また、この浸潤形質細胞は免疫組織学的には高率にIgG4を発現する。さらに、膵内外の静脈に高率に閉塞性静脈炎を認める。

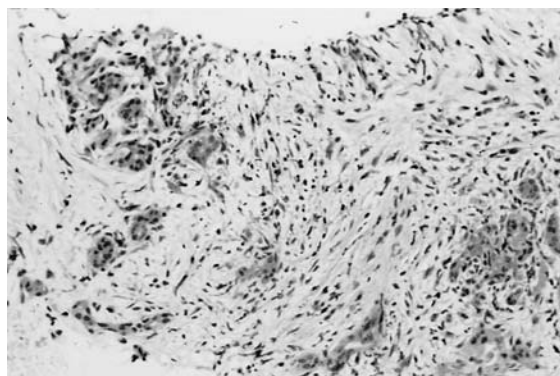


図4 膵生検組織像

膵腺房細胞の脱落と細胞浸潤を伴った線維化が認められる。

本邦での自己免疫性膵炎（AIP）の病理像の特徴はリンパ球と形質細胞を主体とした著明な細胞浸潤である（lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis：LPSP<sup>21</sup>）。また最近では、病理組織学的検討で膵小葉内に多数の好中球の浸潤を認める idiopathic duct-centric chronic

図1～4 図解 消化器内科学テキスト 井廻道夫、日比紀文編4。自己免疫性膵炎 p419-24  
共著者 田中滋城 中外医学社 2006より引用

pancreatitis（IDCP）<sup>32</sup>および膵管上皮への好中球の浸潤を認める AIP with granulocytic epithelial lesion（GEL）<sup>28,33,71</sup>の報告がなされ臨床病理学的に整理されてきている。図5<sup>72</sup>に示すように、2型に分けられる。一つは、AIP/GEL(-)またはLPSPの組織像である。このタイプは、日本および韓国・アメリカよりの報告が多く、臨床的には高齢の男性に発症することが多い。もう一方のタイプは、AIP/GEL(+)またはIDCPの組織像である。このタイプは、ヨーロッパ特にイタリアおよびドイツよりの報告が多く、臨床的には40歳代で発症し、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病などを合併することを特徴とする。また、最近ではtype1、type2 AIPの分類<sup>73</sup>も提唱されている。

type1 AIP は高齢（60歳代）の男性に多く、AIP/GEL(-)または LPSP の組織像を呈する。type2 AIP は type1 AIP より若年（40歳代）で、AIP/GEL(+)または IDCP の組織像を呈している。

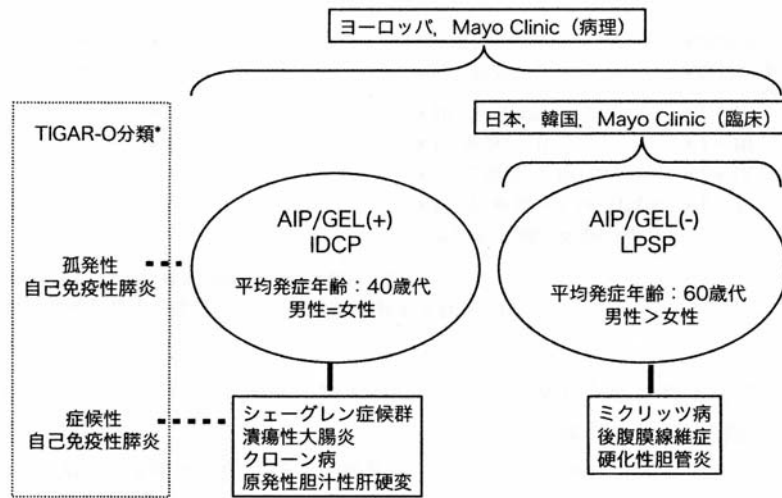


図5 自己免疫性膵炎の分類および臨床病理学的特徴

西森 功 他。自己免疫性膵炎の2006年改訂診断基準の国際比較とアジア統一診断基準。肝胆膵 2008;56(2):167-77より引用

脚注 TIGAR-O 分類：慢性膵炎の発症に関する危険因子に基づく分類。

## 7. 治療

ステロイド治療が基本である。本疾患では膵炎症状はないかあっても軽度であり、黄疸が高率に認められるため、症状（腹痛、背部痛）がみられる場合は、急性膵炎の治療に準じて末梢静脈より蛋白分解酵素阻害薬などの点滴治療が行なわれる<sup>74)</sup>。閉塞性黄疸を呈する場合は、内視鏡的減黄術が行なわれる<sup>75)</sup>。

ステロイド治療に関しては、2005年の厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患調査研究班 自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス<sup>76)</sup>に基づき治療が行われている（図6）。

- 1) 経ロプレドニゾロンの投与が治療の基本である。
- 2) 黄疸例では胆道ドレナージを考慮する。
- 3) 糖尿病合併例では血糖のコントロールを行う。
- 4) 黄疸、胆管狭窄、腹痛等の臨床徴候の軽快しない症例に対しては、経ロプレドニゾロン投与を考慮する。ただし、自己免疫性膵炎の診断がつかない時点で、ステロイド投与を行ってはならない。また、ステロイド治療の経過から膵腫瘍が否定されない場合、膵癌を念頭においた再評価を行う。
- 5) 経ロプレドニゾロン 30-40 mg/日から投与を開始する。
- 6) プレドニゾロン初期量を2-4週間投与した後、臨床徴候の改善をみながら、2-3カ月を目安に維持量まで漸減する。
- 7) 寛解後は原則的に経ロプレドニゾロンの維持療法（目安として2.5-5 mg/日）を行う。

8) 維持療法の期間については今後の検討課題であるが、臨床徴候の改善をみて、一定期間（目安として6-12ヵ月間）投与後に中止し、再燃を念頭においた経過観察を行う。

9) ステロイド治療の効果判定および再燃についての経過観察には、血清γグロブリンやIgG・IgG4などの血液生化学検査所見、腹部画像所見、黄疸や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする。

2009年になり、自己免疫性膵炎診療ガイドライン<sup>59)</sup>が公表され、ステロイド治療の適応については自己免疫性膵炎患者の中で、胆管狭窄による閉塞性黄疸例、腹痛・背部痛を有する例、膵外病変合併例などがステロイド治療の適応となることが記載されている。また、ステロイドの初期治療はどのようにすべきか?に関しては、黄疸例では胆道ドレナージを考慮し、糖尿病合併例では血糖のコントロールをまず行う。ステロイド寛解導入治療としては、経口プレドニゾロンを0.6 mg/体重 kg/日から投与を開始し、2~4週間の継続投与後漸減するとしている。ステロイドの量はどのように減らしていくか?に関しては、経口プレドニゾロンの初期投与量を2~4週間の継続投与後、1~2週間ごとに血液生化学検査、血清γグロブリン・IgG・IgG4値、画像所見（US, CT, MRCP, ERCP など）、臨床症状などを参考にしつつ、5 mg ずつ減量し、2~3ヶ月を目安に維持量まで漸減する。ステロイドの維持療法に関しては、自己免疫性膵炎の再燃の抑制に有効で、経口プレドニゾロンを少なくとも5 mg/日で維持するとしている。尚、本邦においては、ステロイドによる安易な診断的治療を避けることが明記されている。しかし、アジア診断基準<sup>58)</sup>ではオプションとしてステロイド治療の反応性を診断項目として専門家のみに許された。また、最近海外より再燃、再々燃例に対して免疫抑制薬の使用報告<sup>60,79-81)</sup>がなされてきている。

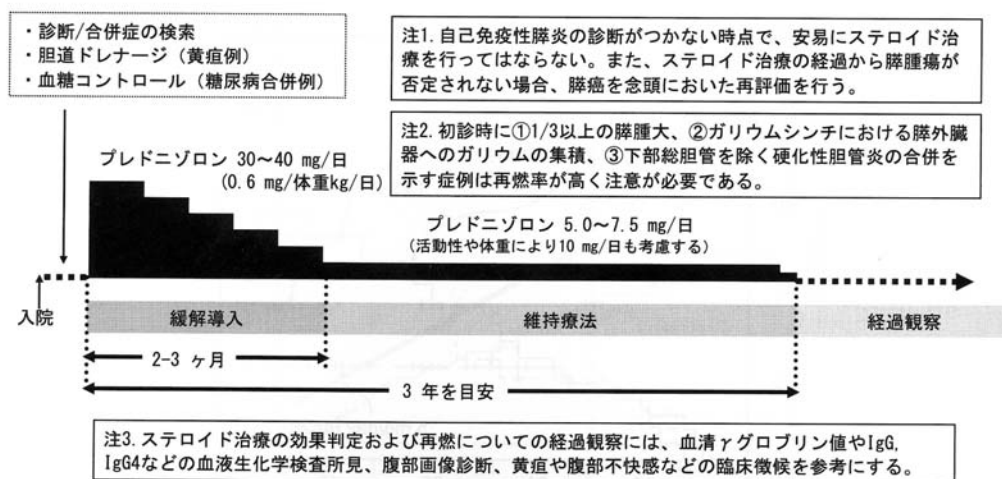


図6 自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス

西森 功 他. 自己免疫性膵炎のステロイド治療と再発に関する検討. 厚生労働科学研究補助金 難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成17~19年度 総合研究報告書. アークメディア、東京、2008;190-201より引用



## 8. 予後

自己免疫性膵炎（AIP）の生命予後に関しては短期的に良好<sup>38, 82-84</sup>であるが、未だ不明な点が多く、特に長期予後に関しては生命予後を含め詳細は不明である。2007～2008年の平均観察期間40ヵ月以上のステロイド治療例の再燃率の報告<sup>85-87</sup>をみてみると、Kamisawa ら<sup>85</sup>は5.6%、Nishino ら<sup>86</sup>は33.3%、Hirano ら<sup>87</sup>はステロイド治療の有無による有害事象の検討を行い、ステロイド治療平均観察期間41ヵ月およびステロイド治療無し平均観察期間61ヵ月でそれぞれ31.6%、69.6%に再燃を含めた有害事象を認めている。さらに2009年に入り、本邦より長期経過観察例における転帰（予後）の報告<sup>82-84</sup>がなされてきている。Uchida ら<sup>82</sup>は平均観察期間40.8ヵ月でステロイド維持療法中の2例（16.7%）に再燃を認め、全21例の転帰では、4年2ヵ月後に膵癌の併発1例、2年後に膵嚢胞併発1例を認めている。さらに3例に慢性膵炎への進展を報告している。Kamisawa ら<sup>83</sup>は本邦における17施設でのAIP 563例の解析を行い、ステロイド治療451例中110例（24.4%）に再燃を認め、ステロイド治療を行わなかった再燃は77例中32例（41.6%）であったと報告している。また、維持療法中の再燃に関しては、維持療法を中止した再燃率33.7%（35/104例）に比し維持療法継続症例23.1%（63/273例）と有意に低率であったとも報告している。Kawa ら<sup>84</sup>は平均観察期間72ヵ月でステロイド治療例の17/42例（40.5%）に再燃を認めている。さらに、17.6%（9/51例）に膵石灰化を認め、この石灰化は再燃例（7/21例：33.3%、非再燃例：6.7%）に多いことを指摘している。また、膵石灰化はAIP再燃に関連し、一部のAIPは数回の再燃をくり返して通常型慢性膵炎に移行することを報告している。再燃に関しては、西森ら<sup>76</sup>による本邦での全国調査の解析で胆管狭窄を示す症例において再燃率が有意に高く、同所見は再燃を予知する臨床徴候のひとつとなる可能性があるとの報告以来、最近になり海外より支持する報告<sup>60, 79</sup>が認められる。また、diffuse-type AIPよりfocal-type AIPが再燃を起こしやすいとの報告<sup>81</sup>もみられる。

一方、海外よりの報告では、Ryu ら<sup>88</sup>は韓国の16施設のAIPのまとめを行い、平均観察期間20ヵ月で14.9%（10/67例）に再燃を認めたと報告している。Ghazale ら<sup>79</sup>は観察期間中央値29.5ヵ月で、ステロイド治療例53.3%（16/30例）に再燃を認めている。Sahani ら<sup>89</sup>は38.5%（5/13例）に膵萎縮を認めている。Sandanayake ら<sup>80</sup>は平均観察期間27.3ヵ月で、ステロイド治療例34.8%（8/23例）に再燃を認め、8例の再燃例すべてが診断時に膵外病変や胆管病変を認めている。Raina ら<sup>60</sup>は平均観察期間12.8ヵ月で、ステロイド治療例60.0%（9/15例）に再燃を認め、再燃は8～12週で起こったと報告している。Frulloni ら<sup>81</sup>は平均観察期間7.4±5.5年で、25.3%（22/87例）に再燃を認めている。

AIPの報告の増加に伴い、近年、膵癌併発・合併<sup>81, 90-100</sup>、悪性腫瘍合併<sup>84</sup>の報告が増加してきている。膵癌併発の報告例では体尾部に発生が多い傾向を認める<sup>93, 96</sup>。さらに興味深い報告として、Kamisawa ら<sup>100</sup>はAIP患者より得られた組織（胆嚢、膵臓）のK-rasの変異を検討し、膵・胆領域に有意にK-rasの変異を認めている。この事実は、AIPが膵癌の危険因子である可能性が含まれている。自己免疫性膵炎は比較的高齢者の男性多く、慢性炎症および線維化を認める自己免疫性疾患で

ある。免疫監視機構の破綻が背景に存在する可能性があり、免疫抑制効果のあるステロイド長期治療例では膵癌および他の悪性腫瘍併発についても十分に注意が必要であると考えられる。

## おわりに

自己免疫性膵炎の疾患概念、診断、成因、臨床所見、治療と予後について概説した。診断基準の国際化の問題、癌との鑑別の問題、膵癌併発・合併および悪性腫瘍合併など生命予後を含めた長期予後の問題など今後の検討課題はまだ多く残されており、さらなる検討が必要である。

## <参考文献>

- 1) Toki F, Kozu T, Oi I, et al. An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP- a report of four cases [abstract]. *Endoscopy* 1992; 24(supplement): 640.
- 2) 日本膵臓学会慢性膵炎診断基準検討委員会. 慢性膵炎臨床診断基準 (日本膵臓学会, 1995年) 膵臓1995; 10(1) : Xiii-XXVi.
- 3) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *Journal of Gastroenterology* 2003; 38(10): 982-4.
- 4) Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialoadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology* 2006; 6(1-2): 132-7.
- 5) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *Journal of Gastroenterology* 2006; 41(7): 613-25.
- 6) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Modern Rheumatology* 2006; 16(6): 335-40.
- 7) Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(8): 1310-5.
- 8) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40(7): 1561-8.
- 9) Ito T, Nakano I, Koyanagi S, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Digestive Diseases and Sciences* 1997; 42(7): 1458-68.
- 10) Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118(4): 573-81
- 11) 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. 自己免疫性膵炎 日本消化器病学会雑誌 2000; 97(11): 1355-63.
- 12) 神澤照実, 屠 聿揚, 江川直人, ほか. 膵管狭細型慢性膵炎の臨床病理学的検討. 日本消化器病学会雑誌2001; 98(1): 15-24.

- 13) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 2001; 344(10): 732-8
- 14) 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年. *膵臓*2002; 17(6): 585-7.
- 15) 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(5): 395-7.
- 16) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *Journal of Gastroenterol* 2006; 41(7): 626-31.
- 17) Otsuki M. Autoimmune pancreatitis: a message from Japan. *Journal of Gastroenterology* 2007; 42(supplement 18): 1-5.
- 18) 小島国次 膵炎の病理－原因不明例について－. *臨床成人病* 1977; 7(2): 151-7.
- 19) Nakano S, Takeda I, Kitamura K, et al. Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjogren's syndrome. *American Journal of Digestive Diseases* 1978; 23 (supplement): 75S-9S.
- 20) 永井秀夫, 黒田 慧, 仙波大石, ほか. 慢性膵炎の亜分類－臨床病理の面より－. *胆と膵* 1986; 7(10): 1093-102.
- 21) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lympho-plasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Human Pathology* 1991; 22(4): 387-95.
- 22) 渋谷和彦, 古川 徹, 網倉克己, ほか. 著明なリンパ球浸潤により膵管狭窄をきたした特異な膵病変の1例 *日本消化器病学会雑誌*1991; 88(6): 1384-7.
- 23) 富岡 勉, 池松禎人, 田中博幸, ほか. 原発性硬化性膵炎 腹部画像 1992; 12(5): 567-71.
- 24) Sarles H, Sarles J-C, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous disease ? *American Journal of Digestive Diseases* 1961; 6(6): 688-98.
- 25) Cavallini G. Is chronic pancreatitis a primary disease of the pancreatic ducts? A new pathogenetic hypothesis. *Italian Journal of Gastroenterology* 1993; 25(4): 400-7.
- 26) Gschwantler M, Kogelbauer G, Klose W, et al. The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108(5): 1246-9.
- 27) Sood S, Fossard DP, Shorrock K. Chronin sclerosing pancreatitis in Sjogren's syndrome: a case report. *Pancreas* 1995; 10(4): 419-21
- 28) Ectors N, Maillet B, Aerts R, et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *An International Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1997; 41(2): 263-8.
- 29) Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, et al. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354(3): 43-4.
- 30) Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic development . *Gastroenterology* 2001; 120(4): 682-707.
- 31) Kloppel G, Luttges J, Lohr M, et al. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, diagnostic, and immunological features. *Pancreas* 2003; 27(1): 14-9
- 32) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. *American Journal of Surgical Pathology* 2003; 27(8): 1119-27.
- 33) Zamboni G, Luttges 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 Archive* 2004; 445(6): 552-63.

- 34) Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology. Autoimmune pancreatitis: Does it exist? *Pancreas* 2003; 27(1): 1-13.
- 35) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4(8): 1010-6
- 36) Kim KP, Kim HM, Kim JC, et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revised. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12(16): 2487-96.
- 37) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *Journal of Gastroenterology* 2003; 38(10): 982-4
- 38) 西森 功, 須田耕一, 大井 至, ほか. いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班 平成13年度報告書 2002; 125-36
- 39) Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *Journal of Gastroenterology* 2002; 42(supplement): 6-8.
- 40) Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al. Identification of  $\alpha$ -fodrin as a candidate auto antigen in primary Sjogren's syndrome. *Science* 1998; 276(5312): 604-7.
- 41) Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjogren's syndrome. *Gastroenterology* 1996; 110(6): 1579-86.
- 42) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359(9313): 1403-4.
- 43) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, et al. Circulating naive and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36(2): 133-40.
- 44) Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, et al. HLA DRB1\*0405-DQB1\*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122(6): 1264-9.
- 45) Park DH, Kim MH, Oh HB. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQ beta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2008; 134(3): 440-6.
- 46) Kanno H, Nose M, Itoh J, et al.: Spontaneous development of pancreatitis in the MRL/Mp strain of mice in autoimmune mechanism. *Clinical Experimental Immunology* 1992; 89(1): 68-73.
- 47) Vallance BA, Hewlett BR, Snider DP, et al.: T cell-mediated exocrine pancreatic damage in major histocompatibility complex class II-deficient mice. *Gastroenterology* 1998; 115(5): 978-987.
- 48) Hahm K-B, Im Y-H, Lee C, et al.: Loss of TGF- $\beta$  signaling contributes to autoimmune pancreatitis. *Journal of Clinical Investigation* 2000; 105(8): 1057-65.
- 49) 宮脇茂樹, 中村 豊: aly マウスの発見とその免疫機能. *Medical Immunology* 1994; 27(4): 453-6.
- 50) 吉田 仁, 田中滋城, 三田村圭二: 動物モデルよりの検討 自己免疫性膵炎自然発症動物モデルを用いて 土岐文武, 岡崎和一編. 自己免疫性膵炎 概念と病態 up-to-date 東京: 診断と治療社; 2001. P67-77
- 51) 吉田 仁, 田中滋城, 三田村圭二: 自己免疫性膵炎自然発症動物モデル. *肝胆膵* 2001; 43(2): 179-187.
- 52) Tsubata R, Tsubata T, Hiai H, et al. Autoimmune disease of exocrine organs in



- immunodeficient alymphoplasia mice: a spontaneous model for Sjögren's syndrome. *European Journal of Immunology* 1996; 26(11): 2742-8.
- 53) Furukawa M, Sakamoto A, Kita Y, et al.: T-cell receptor repertoire of infiltrating T cells in lachrymal glands, salivary glands and kidneys from alymphoplasia (aly) mutant mice: a new model for Sjögren's syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35(12): 1223-30.
- 54) Tsuneyama K, Kono N, Hosono M, et al. Aly/aly mice: a unique model of biliary disease. *Hepatology* 1998; 27(6): 1499-1507.
- 55) Saito Y, Tanaka S, Yoshida H, et al. A case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy. Evidence of histologic recovery. *Pancreatology* 2002; 2(6): 550-6.
- 56) Yamazaki T, Yoshida H, Honma T, et al. Regeneration after two types of rat acute pancreatitis compared with human autoimmune pancreatitis. *Showa University Journal of Medical Sciences* 2008; 20(3): 161-177.
- 57) Kim MH, Lee TY. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis (AIP); A proposal of revised Kim criteria. *An International Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22 (supplement 2): A104
- 58) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 2008; 43(6): 403-8.
- 59) 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 (supplement)
- 60) Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: Experience at a large US center. *American Journal of Gastroenterology* 2009; 104(9): 2288-94.
- 61) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎のステロイド治療の可否と再発に関する検討. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班 平成19年度 総括・分担報告書 2008; 137-44.
- 62) 川 茂幸, 浜野英明. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006の解説 - 3. 血清学的診断 -. 膵臓 2007; 22(6): 641-5.
- 63) Irie H, Honda H, Baba S, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *American Journal of Roentgenology* 1998; 170(5): 1323-7.
- 64) 土岐文武 自己免疫性膵炎の膵管像. *Gastroenterological Endoscopy* 2003; 45(10): 2071-9.
- 65) 土岐文武, 西野隆義, 小山裕康 他. 自己免疫性膵炎臨床診断基準の解説 - 1. 画像診断 -. 膵臓 2002; 17(6): 598-606.
- 66) Okazaki K, Uchida K, Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 2001; 36(5): 293-302.
- 67) Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, et al. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 55(4): 494-9.
- 68) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *An International Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003; 52(5): 683-7.
- 69) Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis.

- Pancreas 2005; 30(1): 76-82.
- 70) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterological Endoscopy* 2004; 60(6): 937-44.
- 71) Kojima M, Sipos B, Klapper W, et al. Autoimmune pancreatitis: frequency, IgG4 expression, and clonality of T and B cells. *American Journal of Surgical Pathology* 2007; 31(4): 521-8.
- 72) 西森 功, 大槻 眞, 大西三郎. 自己免疫性膵炎の2006年改訂診断基準の国際比較とアジア統一診断基準. *肝胆膵* 2008; 56(2): 167-77.
- 73) Park DH, Kim M-H, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *An International Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 58(12): 1680-9.
- 74) 永山芳子, 田中滋城, 吉田 仁, 他. 膵管癒合不全を伴う潰瘍性大腸炎に膵管狭細型慢性膵炎を合併した1例. *日本消化器病学会雑誌* 2002; 99(11): 1372-80.
- 75) 岡村圭也, 宮川宏之, 須賀俊博, 他. 自己免疫性膵炎の長期予後－自然寛解例・再燃例－胆と膵 2005; 26(9): 787-92.
- 76) 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 他. 自己免疫性膵炎－厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス－膵臓 2005; 20(4): 343-8.
- 77) Furukawa N, Muranaka T, Yasumori K, et al. Autoimmune pancreatitis: Radiologic findings in three histologically proven cases. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1998; 22(6): 880-3.
- 78) Araki J, Tsujimoto F, Ohta T, Nakajima Y. Natural course of autoimmune pancreatitis without steroid therapy showing hypoechoic masses in the uncinata process and tail of pancreas on ultrasonography. *Journal of Ultrasound Medicine* 2006; 25(10): 1063-7.
- 79) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134(3): 706-15.
- 80) Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/Immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7(10): 1089-96.
- 81) Frulloni L, Scattolini C, Falconi M, et al. Autoimmune pancreatitis: Differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *American journal of Gastroenterology* 2009; 104(9): 2288-94.
- 82) Uchida K, Yazumi S, Nishio A, et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 2009; 44(7): 726-32.
- 83) Kamisawa T, Shimosegawa K, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *An International Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 58(11): 1504-7.
- 84) Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, et al. Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis: Characteristics of chronic disease and recurrence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7(11 supplement): S18-S22.
- 85) Kamisawa T, Okamoto A. Prognosis of autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 2007; 42(supplement 18): 59-62
- 86) Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Internal Medicine* 2006; 45(8): 479-501

- 87) Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *An International Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 56(12): 1719-24.
- 88) Ryu JK, Chung JB, Park SW, et al. Review of 67 patients with autoimmune pancreatitis in Korea. A multicenter nationwide study. *Pancreas* 2008; 37(4): 377-85.
- 89) Sahani D, Sainani N, Deshpande V, et al. Autoimmune pancreatitis: Disease evolution, staging, response assessment, and CT features that predict response to corticosteroid therapy. *Radiology* 2009; 250(1): 118-29.
- 90) 坂下文夫, 棚橋利行, 山口和也, 他. 自己免疫性膵炎に併発した膵尾部癌の1例. *日本消化器外科学会雑誌* 2006; 39(1): 78-83.
- 91) Inoue H, Miyatani H, Sawada Y, Yoshida Y. A case of pancreatic cancer with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33(2): 208-9.
- 92) Ghazale A, Chari S. Is autoimmune pancreatitis a risk factor for pancreatic cancer ? *Pancreas* 2007; 35(4): 376
- 93) 田中滋城, 吉田 仁, 池上覚俊, 北村勝哉. 自己免疫性膵炎の治療と予後. *膵臓* 2007; 22(6): 663-71.
- 94) 信澤 宏, 橋本東児, 扇谷芳光, 他. 自己免疫性膵炎の膵胆道外病変 *日獨医報* 2008; 53(3・4): 357-68.
- 95) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, et al. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Internal Medicine* 2008; 47(3): 151-5.
- 96) 飯田 洋, 窪田賢輔, 馬渡弘典, 他. 自己免疫性膵炎に併発した膵尾部癌の1例. *膵臓* 2008; 23(5): 608-14.
- 97) Witkiewicz AK, Kennedy EP, Kenyon L, et al. Synchronous autoimmune pancreatitis and infiltrating pancreatic ductal adenocarcinoma: case report and review of the literature. *Human Pathology* 2008; 39(10): 1548-51.
- 98) Oh Hyung-Chul, et al. Early bile duct cancer in a background of sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis. *Internal Medicine* 2008; 47(23): 2025-8.
- 99) Motosugi U, Ichikawa T, Yamaguchi H, et al. Small invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas associated with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Pathology International* 2009; 59(10): 744-7.
- 100) Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A, et al. Frequent and significant K-ras mutation in the pancreas, the bile duct, and the gallbladder in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38(8): 890-5.