

[ガイドライン]

報告 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並びに治療指針の確立を目指す研究」班

要 旨：自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 では、限局性膵腫大例の診断には endoscopic retrograde pancreatography (ERP) は必須である。ERP は昨今施行されることが少なくなり、限局性膵腫大例を magnetic resonance cholangiopancreatography 所見や超音波内視鏡下穿刺吸引法による癌の否定所見などにより、ERP なしでも診断できるプロセスを策定することが¹⁾、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並びに治療指針の確立を目指す研究」班より提案された。同消化器疾患分科会で自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂案を作成し、日本膵臓学会自己免疫性膵炎分科会との合同会議、公聴会にて審議し、決定された最終案に対してパブリックコメントを求めた後、合同会議最終版を自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 公表版とした。

I. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂の経緯

1. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 作成の経緯

1991 年、Kawaguchi らは自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis : AIP）の病理所見 lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を報告し¹⁾、1992 年、Toki らは AIP の特徴的膵管像所見を「びまん性膵管狭細型慢性膵炎」として報告し²⁾、1995 年、Yoshida らは膵管狭細型膵炎の臨床的特徴が自己免疫現象を呈することより「自己免疫性膵炎」と呼称することを提唱した³⁾。以後、AIP は本邦より多くの症例が報告されることになり、日本膵臓学会は AIP を 1 つの疾患単位として確立する必要性を認め、「日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準 2002」を作成した⁴⁾。作成の基本方針は、AIP は発症に自己免疫機序が関与した膵の慢性炎症である、主膵管狭細像に膵腫大という画像所見が加わった症例の中から AIP を診断する、画像上膵癌、下部胆道癌との鑑別を特に重視する、ステロイド投与による膵癌、胆管癌との治療的鑑別を避ける、であった。これら基本方針に基づいた診断基準の基本構造が、その後の AIP 診断基準の原型となった。2001 年、Hamano ら⁵⁾の AIP における高 IgG4 血症の報告を機に本邦を中心にさらに研究が進み、AIP の疾患概念は IgG4 関連疾患の疾患概念とともに本邦から発信された新規疾患としてほぼ確立された。2006 年、IgG4 の診断的有用性を盛り込んだ、「自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006」が公表された⁶⁾。2008 年、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班主導で本邦、韓国の統一基準であるアジア診断基準が公表され⁷⁾、ステロイド反応性がオプションとして追加された。

一方、2003 年に好中球浸潤を主体とする idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) が米国より報告され⁸⁾、その後、ヨーロッパのグループによる病理学的検討から一部の AIP 組織で好中球の膵管上皮への浸潤 granulocyte epithelial lesion (GEL) を認め、これらの症例は IDCP 例と類似の臨床像を呈することが 2004 年に報告された⁹⁾。2009 年、日米共同会議において AIP は病理組織学的に LPSP と IDCP/AIP with GEL の 2 つのタイプがあり、前者を 1 型、後者を 2 型 AIP と分類することが同意された¹⁰⁾。

AIP が世界各国から報告され病因、臨床像、治療を国際的に議論していくには統一した基準で診断する必要性が高まり、2010 年、自己免疫性膵炎国際コンセンサス診断基準 (International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis : ICDC) が公表された¹¹⁾。作成に際し、本邦 AIP は殆どが 1 型であるが、欧米では 40% 程度が 2 型と報告されているので、2 型の診断も視野に入れるべきである。本邦の AIP 診断は endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) を中心とした画像所見を重視するが、欧米では診断的 ERP は殆ど施行されず、超音波内視鏡下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration : EUS-FNA) による細胞診、組織診など病理所見が重視されているので、これら診断アプローチ法の整合性が必要である。ステロイドによる治療的診断に対しては、本邦の研究者は慎重に考えている、という問題点が考慮された。ICDC は国際的な比較検討を可能としたため専門家用に作成され、結果的に複雑な内容となった。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、本邦の実情を考慮した「自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011」が作成された¹²⁾。従来の診断基準のスタイルをもとに ICDC との整合性を保って改訂され、骨子は (1) ICDC の膵実質画像による病変の範囲分類 (びまん性、限局性) を採用、(2) 限局性例では ERP は必須、(3) 血清学的所見は IgG4 のみ、(4) 病理所見は LPSP のみ、(5) 膵外病変を追加し、硬化性膵炎・唾液腺炎、硬化性胆管炎 (肝内・上部～中部肝外胆管病変)、後腹膜線維症を採用、(6) ステロイドオプションを追加、であった。以後、本邦の AIP 診断基準として ICDC と自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 が用いられてきた。ICDC は複雑であるが、実際の症例に則して適応してみると ERP 項目を回避できる分、1 型 AIP 診断がより容易になっている。

2. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂の経緯

平成 29 年 8 月 26 日、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並びに治療指針の確立を目指す研究」班 (岡崎班) の第一回厚労省班会議にて、自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂の提案があった。消化器疾患分科会で提案された改訂の骨子は以下の 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 magnetic resonance cholangiopancreatography (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) 膵外病変基準については、新規病変の導入を検討すべきでは？
- 4) 2 型 AIP の診断基準を追加できないか？

上記 2) については、組織基準については更なるデータの集積が必要と考えられ、今後病理分科会で検討することとし、今回の改訂には盛り込まないこととなった。また、4) についても 2 型 AIP の基準は、もう少し概念が固まってからが望ましく、また現在 ICDC でも診断可能であり、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、今回の改訂には盛り込まないこととなった。以上より、上記 1) 3) の項目を考慮した改訂案原案を、消化器疾患分科会の川 茂幸、神澤輝実、能登原憲司、井上 大、藤永康成、岡崎和一で討論の上作成した。平成 29 年 10 月 13 日、日本膵臓学会自己免疫性膵炎分科会と厚労省班会議の合同会議が開催され (表 1)、改訂案原案が提示され議論された。大筋で合意されたが、いくつか質問・意見が提出され、平成 29 年 12 月 15 日、第二回厚労省班会議で上記の意見を踏まえた訂正案を検討した。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

表 1 自己免疫性脾炎臨床診断基準 2011 改訂合同委員会
「自己免疫性脾炎臨床診断基準 2011」改訂作成委員 (所属は 2018 年当時)

日本脾臓学会脾炎調査研究委員会
委員長：竹山宜典 (近畿大学医学部外科)
自己免疫性脾炎分科会
委員長：岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座)
委 員 (50 音別)：
新倉則和 (相澤病院消化器病センター)
池浦 司 (関西医科大学内科学第三講座)
糸井隆夫 (東京医科大学消化器内科)
伊藤鉄英 (福岡山王病院肝胆脾内科・神経内分泌腫瘍センター)
乾 和郎 (藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科)
井上 大 (金沢大学附属病院放射線科)
入江裕之 (佐賀大学医学部放射線医学教室)
入澤篤志 (獨協医科大学内科学 (消化器) 講座)
岩崎栄典 (慶應義塾大学消化器内科)
植木敏晴 (福岡大学筑紫病院消化器内科)
上原 剛 (信州大学医学部病態解析診断学)
内田一茂 (関西医科大学内科学第三講座)
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 (東京都立駒込病院内科)
川 茂幸 (松本歯科大学歯学部内科学)
菅野 敦 (東北大学消化器内科)
窪田賢輔 (横浜市立大学附属病院内視鏡センター)
洪 繁 (慶應義塾大学医学部坂口記念システム医学講座)
見玉裕三 (神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野)
阪上順一 (京都府立医科大学消化器内科)
清水京子 (東京女子医科大学消化器内科)
全 陽 (神戸大学医学研究科病理ネットワーク学)
多田 稔 (東京大学消化器内科)
中沢貴宏 (名古屋第二赤十字病院消化器内科)
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)
能登原憲司 (倉敷中央病院病理診断科)
浜野英明 (信州大学医学部附属病院医療情報部, 内科兼務)
平野賢二 (東京高輪病院消化器内科)
廣岡芳樹 (名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部)
正宗 淳 (東北大学消化器内科)
増田充弘 (神戸大学大学院医学研究科消化器内科)
水野伸匡 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)
吉田 仁 (昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)

厚生労働科学研究費補助金「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班
研究代表者：岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座)

消化器疾患分科会

(*日本脾臓学会脾炎調査研究委員会, 自己免疫性脾炎分科会委員併任)

分科会長：*川 茂幸 (松本歯科大学歯学部内科学)

研究分担者 (50 音別)：

井戸章雄 (鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系消化器疾患・生活習慣病学)

*岩崎栄典 (慶應義塾大学消化器内科)

*神澤輝実 (東京都立駒込病院内科)

*川 茂幸 (松本歯科大学歯学部内科学)

*見玉裕三 (神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野)

下瀬川徹 (みやぎ県南中核病院)

妹尾 浩 (京都大学医学研究科消化器内科学講座)

*全 陽 (神戸大学医学研究科病理ネットワーク学)
滝川 一 (帝京大学医療技術学部)
千葉 勉 (関西電力病院)
仲瀬裕志 (札幌医科大学医学部消化器内科学講座)
*能登原憲司 (倉敷中央病院病理診断科)
研究協力者 (50 音別) :
池浦 司 (関西医科大学内科学第三講座)
伊佐山浩通 (順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学)
*糸井隆夫 (東京医科大学消化器内科)
*伊藤鉄英 (福岡山王病院肝胆臓内科・神経内分泌腫瘍センター)
伊藤哲也 (長野赤十字病院消化器内科)
*井上 大 (金沢大学附属病院放射線科)
*乾 和郎 (藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科)
上原 剛 (信州大学医学部病態解析診断学)
*内田一茂 (関西医科大学内科学第三講座)
梅村武司 (信州大学医学部消化器内科)
太田正穂 (信州大学医学部内科学第二教室)
*大原弘隆 (名古屋市立大学大学院地域医療教育学)
鎌田 研 (近畿大学医学部消化器内科)
河邊 顕 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科学)
*菅野 敦 (東北大学消化器内科)
*窪田賢輔 (横浜市立大学附属病院内視鏡センター)
木村 理 (山形大学医学部外科学第一講座)
栗山勝利 (滋賀県立総合病院消化器内科)
*洪 繁 (慶應義塾大学医学部坂口記念システム医学講座)
小山 貴 (倉敷中央病院放射線診断科)
塩川雅広 (京都大学医学研究科消化器内科学講座)
*清水京子 (東京女子医科大学消化器内科)
田妻 進 (広島大学総合内科・総合診療科)
田中 篤 (帝京大学内科)
玉木長良 (京都府立医科大学放射線診断治療学)
露口利夫 (千葉大学大学院医学研究院消化器内科学)
内藤 格 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)
*中沢貴宏 (名古屋第二赤十字病院消化器内科)
仲野俊成 (関西医科大学大学情報センター)
*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)
濱田 晋 (東北大学消化器内科)
*浜野英明 (信州大学医学部附属病院医療情報部、内科兼務)
*平野賢二 (東京高輪病院消化器内科)
藤永康成 (信州大学医学部画像医学教室)
*正宗 淳 (東北大学消化器内科)
*増田充弘 (神戸大学大学院医学研究科消化器内科)
*水野伸匡 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)
村本 崇 (北アルプス医療センターあづみ病院消化器内科)
本谷雅代 (札幌医科大学医学部消化器内科)
*吉田 仁 (昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)
渡邊貴之 (信州大学医学部内科学第二教室)
渡邊智裕 (近畿大学医学部消化器内科)

表 2 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並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、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とどめた。

【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 (≥ 135 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3 cm、体尾部2 cm)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<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・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(5 cm)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3 cm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γ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(135 mg/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、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、強拡大(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生検組織でも診断を可能にするため、国際的に強拡大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。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。
- 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。T-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、脾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。EUS-FNA組織診は検体量が十分採取できれば、AIPの確定診断に至ることがある。脾癌では、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脾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、臨床的に脾癌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診できるが、生検脾組織での確診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癌と類似しているものがあり、脾癌との鑑別が臨床的に困難なことがある。

V. 脾外病変(Other organ involvement: OOI)

- 1) 自己免疫性脾炎に認められる脾外病変とは1型自己免疫性脾炎に合併するIgG4関連病変を意味する。
- 2) 脾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脾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・報告で自己免疫性脾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。または脾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、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変にとどめる。これら脾外病変は自己免疫性脾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自己免疫性脾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、下部胆管の狭窄は脾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)、剪定樹所見(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、脾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るところである。自己免疫性脾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、あくまでも脾頭部病変の波及によるものであり、脾外病変の範疇には入らない。

5) 硬化性膵腺炎・唾液腺炎

- ① 自己免疫性膵炎に合併する膵腺炎・唾液腺炎では膵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・唾液腺炎の殆どは抗 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。花筈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瘍がみられる。尿管閉塞をきた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瘍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。花筈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。
- ② IgG4 関連腎臓病の多くは尿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、単発性腎腫瘍、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、膵内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。

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・提案を基に最終改訂案を作成し、3 月 20 日より、合同会議委員に意見を求め、2 名より意見書をいただいた。平成 30 年 6 月 29 日、第 49 回日本膵臓学会大会で本改訂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、大筋で合意された。また、翌 6 月 30 日、同学会中に開催された合同会議でも文言の追加が提案され、大筋合意された。その後、日本膵臓学会ホームページで決定された最終案に対して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 として公表することとなった (表 2)。

II. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 の基本コンセプト

上記改訂の骨子 1), 3) について、以下の如く改訂を進めた。

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を確立

1) 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. 主臍管の不整狭細像を a. ERP, b. MRCP に分け、解説に「MRCP 所見：主臍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。病変部の上流主臍管の異常拡張は認められない。狭細部からの分枝臍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、臍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、臍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 は定常状態の臍管像であり、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 の生理的な臍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。

2) 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。

3) 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。

4) 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、臍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、臍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。

5) 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. 臍腫大に「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。臍実質相での斑点状/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臍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、病変内に主臍管貫通像（duct-penetrating sign）がみられることがある。」と記載した。さらに「自己免疫性臍炎に特徴的な所見を認めた場合も、同時に臍癌を示唆する所見（病変より上流の主臍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、臍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. 臍外病変基準に新規に腎病変を導入

臍外病変基準については、臍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. 臍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。

3. 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、解説 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がある。」の文章を加えた。

解説 I、膵腫大、に EUS についても記載が必要ではないかとの指摘もあったが、EUS は腫大部の詳細を検討する検査法に位置付けられるのでこの部分に記載する必要はないと判断した。解説 III、血清学的所見、に IgE について記載すべきとの提案もあったが、診断基準は最終診断に到達するための必要かつ十分な項目から構成されるべきであり、IgE の陽性率ならびに臨床的意義より、記載する意義は少ないと判断した。

文 献

- 1) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-95.
- 2) Toki F, Kozu T, Oi I, Nakasato T, Suzuki M, Hanyu F. An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP—A report of four cases. *Endoscopy* 1992; 24: 640.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- 6) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006. *膵臓* 2006 ; 21 : 395-7.
- 7) 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.
- 8) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119-27.
- 9) 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 Arch* 2004; 445: 552-63.
- 10) Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreatol* 2010; 10: 664-72.
- 11) 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.
- 12) 岡崎和一, 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 他. 報告 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011. *膵臓* 2012 ; 27 : 17-25.

Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018 (Proposal) –Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011

(The Japan Pancreas Society, The Research Program on Intractable Diseases from the Ministry of Labor and Welfare of Japan)

Autoimmune pancreatitis (AIP) is accepted worldwide as a distinct form of pancreatitis which responds to steroids. In Japan, the diagnosis of AIP has been based on either the International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC) for AIP 2011 (Pancreas 2011; 40: 352–8 PubMed) or the Japanese Clinical Diagnostic Criteria for AIP 2011 (JPS 2011) (Suizo 2012; 27: 17 PubMed), a modified version of the ICDC for Japanese clinicians. The JPS 2011 requires endoscopic retrograde pancreatography (ERP), especially to differentiate segmental or focal enlargement AIP from pancreatic cancer, while the ICDC is exempt from this procedure. Since the diagnostic use of ERP has been limited in Japan, The Japan Pancreas Society and The Research Program on Intractable Diseases from the Ministry of Labor and Welfare of Japan have proposed a revision of the JPS 2011, the Japanese Clinical Diagnostic Criteria for AIP 2018 (JPS 2018), mainly to establish a procedure that includes magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound-guided aspiration biopsy to complement the diagnostic ability of ERP.

【Diagnostic criteria】

A. Diagnostic items

I. Enlargement of the pancreas

- a. Diffuse enlargement
- b. Segmental/focal enlargement

II. Imaging findings showing irregular narrowing of the main pancreatic duct

- a. ERP (endoscopic retrograde pancreatography)
- b. MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography)

III. Serological findings

Elevated serum IgG4 (≥ 135 mg/dl)

IV. Pathological findings among ①～⑤ listed below

- a. Three or more of ①～④ are observed
- b. Two of ①～④ are observed
- c. ⑤ is observed

① Prominent infiltration of lymphocytes and plasma cells along with fibrosis

② More than 10 IgG4-positive plasma cells per high-power microscopic field

③ Storiform fibrosis

④ Obliterative phlebitis

⑤ No neoplastic cells detectable by EUS-FNA (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspira-

tion biopsy)

V. Extra-pancreatic lesions including sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialoadenitis, retroperitoneal fibrosis, and kidney lesion

a. Clinical lesions

Extra-pancreatic sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialoadenitis (Mikulicz disease), retroperitoneal fibrosis, or kidney lesion detectable by clinical and imaging findings

b. Pathological lesions

Pathological examination showing characteristic features of sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialoadenitis, retroperitoneal fibrosis, or kidney lesion

VI. Effectiveness of steroid therapy

A specialized facility may include in its diagnosis the effectiveness of steroid therapy once pancreatic and bile duct cancers have been ruled out. When it is difficult to differentiate malignant conditions, cytological examination using EUS-FNA (IVc) is desirable. Facile therapeutic diagnosis by steroid responsiveness alone should be avoided unless the possibility of malignant tumor has been ruled out by pathological diagnosis. Accordingly, VI includes IVc.

B. Diagnosis

I. Definite diagnosis

① Diffuse type

Ia + <III/IVb/V (a/b)>

② Segmental/focal type

Ib + IIa + two or more of <III/IVb/V (a/b)>

or

Ib + IIa + <III/IVb/V (a/b)> + VI

or

Ib + IIb + <III/V (a/b)> + IVb + VI

③ Definitediagnosis by histopathological study

IVa

II. Probable diagnosis

Segmental/focal type: Ib + IIa + <III/IVb/V (a/b)>

or

Ib + IIb + <III/V (a/b)> + IVc

or

Ib + <III/IVb/V (a/b)> + VI

III. Possible diagnosis*

Diffuse type: Ia + II (a/b) + VI

Segmental/focal type: Ib + II (a/b) + VI

*Possible diagnosis: A case may possibly be type 2, although this is extremely rare in Japan. For section B, “+” indicates “and” and “/” indicates “or”.