〔ガイドライン〕

自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020

日本膵臓学会・厚生労働省 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針を目指す研究班

＊自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020 改訂委員会

1）作成委員会

委員長：岡崎和一（関西医科大学香里病院・病院長・日本膵臓学会名誉理事長，厚生労働省難治性疾患克服政策事業「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」（平成 29 年度～令和元年度）研究代表者）

編集責任委員：

I. 概念と診断担当：岡崎和一（関西医科大学）

II. 膵外病変担当：川　茂幸（松本歯科大学・教授）

III. 鑑別診断担当：川　茂幸（松本歯科大学・教授）

IV. 治療，予後担当：神澤輝実（東京都立駒込病院・病院長）

作成委員：池浦　司（関西医科大学・消化器肝臓内科），糸井隆夫（東京医科大学・消化器内科），伊藤鉄英（国際医療福祉大学・福岡山王病院・肝胆膵内科），乾　和郎（山下病院・消化器内科），入澤篤志（獨協医科大学・消化器内科），内田一茂（高知大学・消化器内科学），大原弘隆（名古屋市立大学大学院・地域医療教育学），窪田賢輔（横浜市立大学・内視鏡センター），児玉裕三（神戸大学・消化器内科），清水京子（東京女子医科大学・消化器内科），殿塚亮祐（東京医科大学・消化器内科），中沢貴宏（名古屋市立大学・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・消化器科），能登原憲司（倉敷中央病院・病理検査科），藤永康成（信州大学・放射線科），正宗　淳（東北大学・大学院医学系研究科消化器病態），山本　洋（信州大学呼吸器内科），渡辺貴之（信州大学・消化器内科）

2）Delphi 法による専門家委員会

委員長：下瀬川　徹（みやぎ県南中核病院企業団企業長，東北大学名誉教授，日本膵臓学会名誉理事長）

専門家委員：

乾　和郎，岡崎和一，神澤輝実，川　茂幸，窪田賢輔，清水京子，中沢貴宏，能登原憲司，正宗　淳

3）拡大評価委員会

委員長：白鳥敬子（（財）健康医学協会　東都クリニック）

①　Delphi 法評価委員会

委員長：白鳥敬子（（財）健康医学協会　東都クリニック）

委員：川野充弘（金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科）

西山利正（関西医科大学公衆衛生学）

②　一般社団法人日本膵臓学会　膵炎調査研究委員会・自己免疫性膵炎分科会　評価委員会：

Presented by Medical*Online

委員長：竹山宜典（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門主任教授，日本膵臓学会理事長）
委員：井上　大（金沢大学・放射線科），入江裕之（佐賀大学・放射線医学），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・第二内科），菅野　敦（東北大学・大学院医学系研究科消化器病態），洪　繁（慶應義塾大学・医学部），阪上順一（福知山市民病院・消化器内科），新倉則和（社会医療法人財団慈泉会　相澤病院・消化器内科），多田　稔（国立病院機構千葉医療センター・消化器内科），濱野英明（信州大学医学部附属病院・医療情報部・消化器内科），平野賢二（東京高輪病院・消化器内科），廣岡芳樹（藤田医科大学・肝胆膵内科），増田充弘（神戸大学・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），吉田　仁（昭和大学・消化器内科）

Presented by Medical*Online

序

1）自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 改訂の経緯

自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis：AIP）は 1995 年に Yoshida ら[1]により提唱され，わが国から発信された新しい疾患概念として，国際的にも認められている．日本膵臓学会から 2002 年に世界に先駆けて提唱された臨床診断基準 2002（JPS2002）[2]は，その後の研究進歩に伴い JPS2006[3]および JPS2011[4]の改訂を経て，現在は臨床診断基準 2018（JPS2018）[5]として改訂されている．わが国の AIP のほとんどは，高 IgG4 血症と著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤，閉塞性静脈炎，花筵様線維化を特徴とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis（LPSP）であり，IgG4 関連疾患（IgG4-related disease：IgG4-RD）の膵病変が占める．一方，わが国では極めてまれであるが，好中球上皮病変（granulocytic epithelial lesion：GEL）を特徴とする idiopathic duct-centric pancreatitis（IDCP）も欧米では同様に AIP として報告されてきて混乱をきたしたので，2011 年，LPSP を 1 型（type1　AIP），IDCP を 2 型（type2 AIP）に分類した新しい概念に基づく国際コンセンサス診断基準（International Consensus Diagnostic Criteria：ICDC）が提唱された[6]．わが国においては JPS2011 以降，LPSP の 1 型を対象とした診断基準と明記され現在に至っている．この間，①非典型的自己免疫性膵炎の診断と治療方針，②癌との鑑別診断，③膵外病変の位置づけ，④再燃例の診断と治療，⑤海外との相違など，種々の問題を認めるようになり，これらに対処するために，2009 年に日本人のための自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2009[7]が厚生労働省難治性膵疾患調査研究班と日本膵臓学会により提案され，2013 年に改訂された[8]．

2010 年の IgG4-RD の疾患概念の確立と普及にともない，AIP や IgG4-RD に関する論文数は飛躍的に増加しており（図 1），自己免疫膵炎診療ガイドライン 2013 を改訂する必要性も高まり，日本膵臓学会と厚労省研究班が合同改訂委員会を組織して改訂することとなった．

2）自己免疫性膵炎のエビデンスレベルと Delphi 法に基づくコンセンサスの形成

厚生労働省難治性疾患研究班のワーキンググループにより，再度ガイドライン作成法が検討された．“autoimmune pancreatitis”，“IgG4-related disease”をキーワードとした PubMed サーチ（1963 年～2019 年 12 月）と「自己免疫性膵炎」「IgG4 関連疾患」をキーワードとした医学中央雑誌による関連文献数はそれぞれ 5,218 編，7,480 編であり，2009 年までの 871 編，1,402 編，20013 年までの 1,843 編，2,273 編に比して著しく増加していた．公益財団法人日本医療機能評価機構による Minds 医療情報サービス（http://minds.jcqhc.or.jp/）の推奨する AHCPR（Agency for Health Care Policy and Research）1993 のエビデンスレベル（表 1）に従って，エビデンスの評価を行った．しかしながら，依然としてそのほとんどはエビデンスレベル III 以下とエビデンスに乏しい文献が占めており，最終的に今回の改訂版においてもコンセンサスに基づくガイドラインを作成することとなった．専門家のコンセンサスを得るために，専門家の意見をより客観的に反映できる Formal Consensus Development（Delphi 法）[9]を採用することとした．本ガイドライン作成の組織として，20 人よりなる作成委員会（膵臓専門医 17 名，放射線科医 1 名，呼吸器内科医 1 名，病理医 1 名），専門家委員会（膵臓専門医 10 名），拡大評価委員会（20 名：Delphi 法評価委員 3 名（膵臓専門医 1 名，リウマチ膠原病専門医 1 名，公衆衛生専門家 1 名）＋日本膵臓学会膵炎調査研究委員会・自己免疫性膵炎分科会委員 17 名）よりなる 3 委員会が設けられた（表 2）．ただし，自己免疫性膵炎の専門家は少ないため，作成委員が専門家委員を兼ねることになるため，専門家委員は，お互いに自らの関与しない項目を評価することとした．第一段階として，作成委員会により，I．概念と診断（14 CQs），II．膵外病変（9 CQs），III．鑑別診断（5 CQs），IV．治療，予後（11 CQs）の追加修正（表 3）と各ステートメントが作成された．第二段階として，各 CQ とステートメントに対して，専門家委員会が 1～9 点までの 9 段階評価を行った．第三段階では，作成委員会は，専門

Presented by Medical*Online

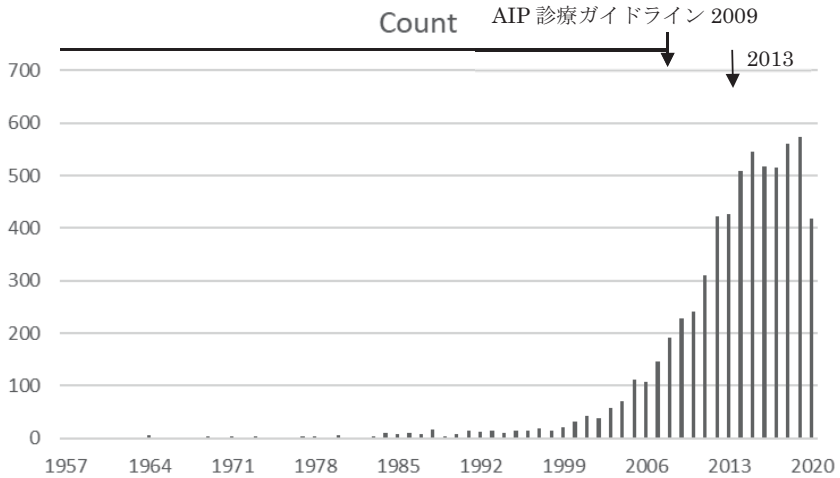


図 1　自己免疫性膵炎の英論文数の経年的推移

表 1　エビデンスレベル

AHCPR*（Agency for Health Care Policy and Research）1993
＊現在の AHRQ（Agency for Healthcare Research and Quality）

I.	システマチックレビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
II.	1 つ以上のランダム化比較試験
III.	非ランダム化比較試験
IVa.	分析疫学的研究（コホート）
IVb.	分析疫学的研究（症例対照研究，横断研究）
V.	記述研究（症例報告，ケースシリーズ）
VI.	専門委員会や専門家個人の意見

表 2　自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020 改訂委員会

1）作成委員会　委員長：岡崎和一
編集責任委員：I.　概念と診断　担当：岡崎和一
II.　膵外病変　担当：川　茂幸
III.　鑑別診断　担当：川　茂幸
IV.　治療，予後　担当：神澤輝実
作成委員：池浦　司，糸井隆夫，伊藤鉄英，乾　和郎，入澤篤志，内田一茂，大原弘隆，窪田賢輔，児玉裕三，清水京子，殿塚亮祐，中沢貴宏，西野隆義，能登原憲司，藤永康成，正宗　淳，山本　洋，渡辺貴之

2）Delphi 法による専門家委員会
委員長：下瀬川　徹
専門家委員：
乾　和郎，岡崎和一，神澤輝実，川　茂幸，窪田賢輔，清水京子，中沢貴宏，能登原憲司，正宗　淳，（作成担当以外に対する専門家意見）

3）拡大評価委員会　委員長：白鳥敬子

① Delphi 法評価委員会
白鳥敬子（委員長），川野充弘，西山利正

②一般社団法人日本膵臓学会膵炎調査研究委員会・自己免疫性膵炎分科会評価委員会：
竹山宣典（委員長），井上　大，入江裕之，岩崎栄典，植木敏晴，上原　剛，菅野　敦，洪　繁，阪上順一，新倉則和，多田　稔，濱野英明，平野賢二，廣岡芳樹，増田充弘，水野伸匡，吉田　仁（作成委員を除く）

Presented by Medical*Online

表 3　Clinical Questions

I. 概念と診断
CQ I-1）自己免疫性膵炎とは？
CQ I-2）どんな臨床症状があるか？
CQ I-3）発見されるきっかけは何か？
CQ I-4）血液生化学・免疫学所見の異常は？
CQ I-5）膵外分泌，膵内分泌機能異常は？
CQ I-6）超音波検査所見は？
CQ I-7）特徴的な CT 検査所見はあるか？
CQ I-8）特徴的な MRI 検査所見はあるか？
CQ I-9）PET，シンチグラム所見は？
CQ I-10）ERCP 検査所見は？
CQ I-11）病理検体の採取は？
CQ I-12）特徴的な病理組織学的所見はあるか？
CQ I-13）どのように診断するか？
CQ I-14）ステロイド治療に対する反応で診断できるか？

II. 膵外病変
CQ II-1）どのような膵外病変があるか？
CQ II-2）自己免疫性膵炎の膵外病変とする根拠は何か？
CQ II-3）合併する涙腺・唾液腺炎とシェーグレン症候群の鑑別点は？
CQ II-4）合併する呼吸器病変は？
CQ II-5）合併する IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎，胆道癌との鑑別点は？
CQ II-6）合併する IgG4 関連硬化性胆管炎の IDUS 所見は？
CQ II-7）合併する後腹膜線維症をどのように診断するか？
CQ II-8）合併する腎病変をどのように診断するか？
CQ II-9）合併する大動脈病炎は？

III. 鑑別診断
CQ III-1）膵癌との鑑別で重要な臨床所見は？
CQ III-2）IgG4 が陽性であれば膵癌を否定できるか？
CQ III-3）自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用な CT，MRI，FDG-PET 所見は？
CQ III-4）自己免疫性膵炎と通常の慢性膵炎，膵癌との鑑別に有用な EUS 所見は？
CQ III-5）膵癌に随伴する組織学的変化と自己免疫性膵炎は鑑別可能か？

IV. 治療，予後
CQ IV-1）自然軽快するか？
CQ IV-2）ステロイド治療の適応は？
CQ IV-3）ステロイドの初期治療はどのようにすべきか？
CQ IV-4）ステロイドの量はどのように減らしていくか？
CQ IV-5）ステロイドの維持療法は必要か？
CQ IV-6）ステロイド治療はいつ中止するか？
CQ IV-7）再燃の早期発見は可能か？
CQ IV-8）再燃例の治療はどうするか？
CQ IV-9）膵内外分泌機能はステロイド治療により改善するか？
CQ IV-10）予後は良好か？
CQ IV-11）膵臓癌と関連性があるか？

家委員会の意見を反映した修正案を作成し，再度専門家委員会に意見を求めるという作業を二度繰り返し，最終的に平均 7 点以上の CQs とステートメント，解説が専門家のコンセンサスの得られたものとされた．次いで，Delphi 法による評価委員会と一般社団法人日本膵臓学会膵炎調査研究委員会・自己免疫性膵炎分科会評価委員会の意見による修正を加え最終案を作成した．

Presented by Medical*Online

表 4　コンセンサスに基づく推奨度

A：診療行為として，行うよう強く推奨できる．
B：診療行為として，行うよう推奨できる．
C：診療行為として，行うことを推奨できない．
D：診療行為として，行うべきでない．

3）コンセンサスに基づく推奨度の設定

本ガイドラインは，上述のようにエビデンスに乏しく，エビデンスに基づいた推奨度は設定できないが，専門家のコンセンサスに基づいた推奨度を診断と治療に対して設定した（表 4）．

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）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.
3）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.
4）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．自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011．膵臓 2012；27：17–25.
5）日本膵臓学会・厚生労働省 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．自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018．膵臓 2018；33：902–13.
6）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.
7）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（特別号）：S1–54.
8）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．自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013．膵臓 2013；28：715–84.
9）Fitch K, Bernstein SJ, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica CA: RAND, 2001.

Presented by Medical*Online

自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020

日本膵臓学会

厚生労働省難治性疾患克服事業

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

Presented by Medical*Online

Clinical Questions

I. 概念と診断
CQ I-1）自己免疫性膵炎とは？ …… 474
CQ I-2）どんな臨床症状があるか？ …… 475
CQ I-3）発見されるきっかけは何か？ …… 476
CQ I-4）血液生化学・免疫学所見の異常は？ …… 476
CQ I-5）膵外分泌，膵内分泌機能異常は？ …… 477
CQ I-6）超音波検査所見は？ …… 477
CQ I-7）特徴的な CT 検査所見はあるか？ …… 479
CQ I-8）特徴的な MRI 検査所見はあるか？ …… 481
CQ I-9）PET，シンチグラム所見は？ …… 482
CQ I-10）ERCP 検査所見は？ …… 483
CQ I-11）病理検体の採取は？ …… 484
CQ I-12）特徴的な病理組織学的所見はあるか？ …… 486
CQ I-13）どのように診断するか？ …… 488
CQ I-14）ステロイド治療に対する反応で診断できるか？ …… 497

II. 膵外病変
CQ II-1）どのような膵外病変があるか？ …… 504
CQ II-2）自己免疫性膵炎の膵外病変とする根拠は何か？ …… 506
CQ II-3）合併する涙腺・唾液腺炎とシェーグレン症候群の鑑別点は？ …… 506
CQ II-4）合併する呼吸器病変は？ …… 507
CQ II-5）合併する IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎，胆道癌との鑑別点は？ …… 509
CQ II-6）合併する IgG4 関連硬化性胆管炎の IDUS 所見は？ …… 512
CQ II-7）合併する後腹膜線維症をどのように診断するか？ …… 514
CQ II-8）合併する腎病変をどのように診断するか？ …… 515
CQ II-9）合併する大動脈病炎は？ …… 516

III. 鑑別診断
CQ III-1）膵癌との鑑別で重要な臨床所見は？ …… 522
CQ III-2）IgG4 が陽性であれば膵癌を否定できるか？ …… 522
CQ III-3）自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用な CT，MRI，FDG-PET 所見は？ …… 523
CQ III-4）自己免疫性膵炎と通常の慢性膵炎，膵癌との鑑別に有用な EUS 所見は？ …… 529
CQ III-5）膵癌に随伴する組織学的変化と自己免疫性膵炎は鑑別可能か？ …… 531

IV. 治療，予後
CQ IV-1）自然軽快するか？ …… 536
CQ IV-2）ステロイド治療の適応は？ …… 536
CQ IV-3）ステロイドの初期治療はどのようにすべきか？ …… 537

Presented by Medical*Online

CQ IV-4）ステロイドの量はどのように減らしていくか？…… 538
CQ IV-5）ステロイドの維持療法は必要か？…… 539
CQ IV-6）ステロイド治療はいつ中止するか？…… 541
CQ IV-7）再燃の早期発見は可能か？…… 543
CQ IV-8）再燃例の治療はどうするか？…… 544
CQ IV-9）膵内外分泌機能はステロイド治療により改善するか？…… 545
CQ IV-10）予後は良好か？ …… 546
CQ IV-11）膵臓癌と関連性があるか？ …… 546

Presented by Medical*Online

Ⅰ．概念と診断

CQ Ⅰ-1）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，糖質コルチコイドに劇的に反応することを治療上の特徴とする．
●1 型自己免疫性膵炎と 2 型自己免疫性膵炎の 2 亜型に分類される．わが国では主として 1 型であり，単なる「自己免疫性膵炎」とは 1 型を意味する．
●1 型は著明なリンパ球・形質細胞浸潤，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）と同義である．IgG4 関連疾患（IgG4-related disease）の膵病変とされる．
●欧米に多い 2 型は好中球上皮病変（granulocytic epithelial lesion；GEL）を特徴とし，idiopathic duct-centric pancreatitis（IDCP）と同義である．1 型とは別の病態である．

＜解説＞

自己免疫性膵炎は，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，糖質コルチコイド（以下，ステロイドと略す）に劇的に反応することを治療上の特徴とする．本邦より発信された疾患概念であり，原因は不明であるが，高 γ グロブリン血症，高 IgG 血症，高 IgG4 血症や自己抗体の存在，ステロイド反応性などより，その病態に自己免疫機序の関与が考えられてきた[1~8]．血清 IgG4 の上昇と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤を伴う膵外病変（硬化性胆管炎，硬化性唾液腺炎，後腹膜線維症，腹腔・肺門リンパ腺腫大，慢性甲状腺炎，間質性腎炎など）が特徴であり，今では IgG4 関連疾患（IgG4-related disease）の膵病変と考えられている[1~8]．病理組織学的には，(1) 導管周囲を中心とする，著しいリンパ球および形質細胞の浸潤；(2) 特徴的な花筵状線維化（storiform fibrosis）；(3) 閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）；(4) 多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤（＞10 個/高倍率視野 high-power field（HPF）：倍率 400×）を特徴とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis（LPSP）[9]を呈し，わが国の自己免疫性膵炎のほとんどをしめる．一方，欧米では，病理組織学的に idiopathic duct-centric pancreatitis（IDCP）[10]と好中球上皮病変（granulocytic epithelial lesion；GEL）を伴うステロイドの奏功する病変も自己免疫性膵炎（AIP with GEL）[11]として報告されてきた．LPSP が高齢男性に多いのに比し，比較的若年者にみられ，男女差がなく，血清 IgG4 の上昇はなく，しばしば潰瘍性大腸炎を合併するため，別の病態と考えられている[1,2]．LPSP と IDCP の両者とも，膵画像所見は類似し，膵臓の 1/3 以上の領域にわたるのが典型的とされるが[3~5]，限局性病変や腫瘤形成型もあり，膵癌との鑑別を要する[1,2,5]．病理組織学的にも膵管周囲のリンパ球・形質細胞浸潤や線維化などの共通所見はあるが，GEL は LPSP には見られず，IDCP に特徴的な所見である．両者は臨床像も組織像も異なる別の病型であるが，膵画像所見，ステロイド反応性，膵癌と鑑別されるべき腫瘤形成などから，いずれも自己免疫性膵炎とし，LPSP を 1 型，IDCP または AIP with GEL を 2 型に分類する国際的コンセンサスが得られた[1,2]．しかし，わが国では自己免疫性膵炎は主として 1 型であり，単なる「自己免疫性膵炎」とは 1 型を意味する．従って，本ガイドラインにおいても，単に「自己免疫性膵炎」と記載されている場合は，「1 型自己免疫性膵炎」のことをさす．

Presented by Medical*Online

CQ Ⅰ-2）どんな臨床症状があるか？

●1 型自己免疫性膵炎に特徴的な臨床症状はない．無症状か，腹痛もしくは背部痛を軽度認める程度である．閉塞性黄疸や糖尿病による症状，随伴する膵外病変による症状を呈することがある．

＜解説＞

一般的に無症状の症例が多く，急性膵炎や慢性膵炎の急性増悪時の強い腹痛もしくは背部痛を認めることは少なく，腹痛はあっても軽度であることが多い[8,12~15]（表 1）．しかし急性膵炎症状や重症膵炎として発症した症例も報告されている[16,17]．約半数の患者に閉塞性黄疸，1/3 の症例で軽度の腹痛をみとめ，背部痛や体重減少は約 15％と報告されている[12,17~19]．他に食欲不振，全身倦怠感，便通異常があるが，いずれも非特異的な臨床症状である[18,19]．また膵外病変をしばしば合併するため，それらによる症状を認めることはある．半数以上の症例で合併する硬化性胆管炎では閉塞性黄疸，硬化性涙腺・唾液腺炎ではシェーグレン症候群に比して軽度ではあるが，口腔乾燥や眼球乾燥感，また糖尿病による多飲多尿や倦怠感もある[18]．後腹膜線維症では水腎症を認めることがあるが，無症状なことが多い[18]．一方 2 型自己免疫性膵炎では，急性膵炎様の症状を呈すると言われている[1,2]．

表 1　1 型自己免疫性膵炎の臨床症状

閉塞性黄疸	33 ～ 59%
腹痛	25.6 ～ 32%
背部痛	2.3 ～ 15%
体重減少	3 ～ 15%
食欲不振	9%
全身倦怠感	9%
便通異常	7%
発熱	6%
なし	15 ～ 37.2%

（文献 8，14，15，18，19 より引用改変）

Presented by Medical*Online

CQ I–3）発見されるきっかけは何か？

●自覚的には，軽度腹痛，全身倦怠感，黄疸，口渇感などを契機に受診することが多い．（推奨度：B）
●胆道系酵素の上昇，閉塞性黄疸，糖尿病などを指摘され，膵癌や胆管癌との鑑別診断として発見されることが多い．（推奨度：B）
●画像検査における膵腫大が発見のきっかけになることが多い．（推奨度：B）

＜解説＞

過半数の症例は，軽度の腹痛，黄疸，全身倦怠感，口渇感などを自覚して受診するが，自覚症状のない患者もいる[6,8,13,14,18,20,21]．尿検査や一般血液生化学検査で，膵酵素，肝胆道系酵素異常，膵癌を疑われて CA19–9 を測定された症例では，時に CA19–9 高値を認め，また，腹部超音波検査，CT 検査，MRI 検査などの膵画像検査で，びまん性あるいは限局性膵腫大，時に膵腫瘤を認め，他の膵炎，あるいは膵癌や胆管癌との鑑別診断の過程で発見されることが多い[6,8,13,14,18,20,21]．糖尿病の悪化を契機に発見されることも少なくない[21]．また自己免疫性膵炎では原発性硬化性胆管炎（PSC）や Sjögren 症候群が疑われたり，後腹膜線維症や水腎症の精査中に発見されることがある．他の自己免疫性疾患の合併の頻度は明らかでない．

CQ I–4）血液生化学・免疫学所見の異常は？

●疾患特異的な検査所見はないが，血中膵酵素・肝胆道系酵素・総ビリルビンの上昇が多い．（推奨度：A）
●本疾患の特徴である血清 IgG4 は，血清診断法の中で単独で最も診断価値が高いが，疾患特異的ではない．（推奨度：A）

＜解説＞

多くの症例は，硬化性胆管炎に伴う肝胆道系酵素の上昇，閉塞性黄疸，糖尿病などを契機に発見され，生化学検査に異常値を伴うことが多い．肝胆道系酵素の上昇は約 60～82%，総ビリルビン上昇は 39～62%と，肝胆道系酵素の異常所見は多くの症例で認められる[18,22～24]．しかし膵酵素は，急性膵炎や慢性膵炎急性増悪などとは異なり 36～64%と頻度が低く異常高値となることは少ない[18,22]．他には末梢血好酸球[18]，活性化 T リンパ球（CD4 陽性，CD8 陽性）[22]の増多を認めるとの報告がある．

本疾患の特徴の一つである高 IgG4 血症は，68～92%に認められ[18,22～24]，その感度は 80%で膵癌を対照とした特異度は 98%であり，血清診断においては最も診断価値が高いが疾患特異的なものではない[24]．局所では Th2 免疫反応が優位であると考えられており[25,26]，高γグロブリン血症（43%），高 IgG 血症（58.5～80%），高 IgE 血症（76%），抗核抗体（32.6～64%），リウマトイド因子（18.3～25%），自己抗体としては，抗 carbonic anhydrase II 抗体（55%），抗ラクトフェリン抗体（75%）などが認められる[18,19,22,25]．一方，抗 SS–A/B 抗体や抗ミトコンドリア抗体などは殆ど認めない[18,22]．さらに最近では，結合組織成分である annexin A11，laminin 511，galectin–3 のそれぞれに対する自己抗体が一部の患者で認められるとの報告がある[27～31]．他に可溶性 IL–2 レセプターが高値になることも知られているが，疾患特異性については現在のところ高くないと考えられている[32]．

Presented by Medical*Online

CQ–I–5）膵外分泌，膵内分泌機能異常は？

●1 型自己免疫性膵炎では約 80％に膵外分泌障害を，約 70％に膵内分泌障害（糖尿病）の合併を伴う．（推奨度：A）

＜解説＞

自己免疫性膵炎の多くの症例で膵外分泌機能障害および膵内分泌機能障害（糖尿病）の合併を認める．2000 年に厚生省特定疾患難治性膵疾患に関する調査研究班が施行した日本における自己免疫性膵炎の実態調査では，膵外分泌においてBT–PABA（PFD 試験）で70％ 以下の異常低値を認めた症例が80.6％，セクレチン試験で慢性膵炎確診例に相当する膵外分泌障害を認めた症例が70.0％ と報告されている．海外では便中エラスターゼ 1 の検討で 81％（高度障害 62％，軽度 19％）とイタリアから報告されている[33]．一方，糖尿病の合併は 77.0％であったと報告されている[28]．また，個々の施設の検討でも膵外分泌障害を 83～88％に，糖尿病を 42～78％に認めたと報告されている[24,34～36]．また，自己免疫性膵炎発症時に糖尿病を認めたもののうち 49％はインスリン治療が必要であったと報告されている[37]．自己免疫性膵炎に伴う糖尿病に関しては 2006 年に自己免疫性膵炎全国実態調査でより詳細に解析が行われた[18,38]．2002 年の 1 年間に受療した自己免疫性膵炎患者の 66.5％に糖尿病の合併が認められ，そのうち自己免疫性膵炎発症以前から糖尿病の既往がある症例が 33.3％，膵炎発症と同時期に糖尿病が出現した症例は 51.6％であった．また，糖尿病を合併した症例の 14％がステロイド治療後に発症しており[18,38]，長期ステロイド投与に起因する糖尿病と考えられる．なお，ステロイド治療にて膵内外分泌障害が改善する症例も存在するが[39]，全例改善するわけでなく，進行してある程度器質的変化を生じた病態については非可逆性である（CQ Ⅳ–9 参照）．

1 型自己免疫性膵炎における膵外分泌障害の発症機序は，形質細胞主体の著明な細胞浸潤と線維化による腺房細胞の脱落に伴う膵酵素分泌低下，および膵管周囲の炎症性細胞浸潤とそれによる膵管の狭細化に基づく膵液流出障害が考えられている[35,36,40,41]が，詳細な機序は不明である．最近，1 型自己免疫性膵炎の膵外分泌機能低下は膵管上皮の cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）と aquaporin–1（AQP–1）の局在や発現量の異常であり，ステロイド治療により改善するのは，CFTR の局在異常の改善と膵腺房細胞の再生によると報告されている[42]．一方，糖尿病発症機序は膵外分泌腺の線維化に伴う膵内分泌腺（ランゲルハンス島）の血流障害，および炎症波及によるランゲルハンス島の障害[3,41]の両者の影響[39,41]が考えられる．

CQ I–6）超音波検査所見は？

●自己免疫性膵炎の超音波検査所見として特異性の高い所見は“ソーセージ様”を呈する膵のびまん性腫大である．（推奨度：A）
●限局性腫大を呈する場合は膵癌との鑑別診断を要する．（推奨度：A）

＜解説＞

超音波検査は腹部症状を有する患者に対して最初に行う画像診断法であり，自己免疫性膵炎を診断するきっかけになることが多い[43]．また，健診や人間ドックなどで自己免疫性膵炎が発見されることも報告されている[44]．

Presented by Medical*Online

図 1　自己免疫性膵炎の超音波像（びまん型）．膵全体が低エコーを呈し，内部に小さい高エコースポットが散在している．

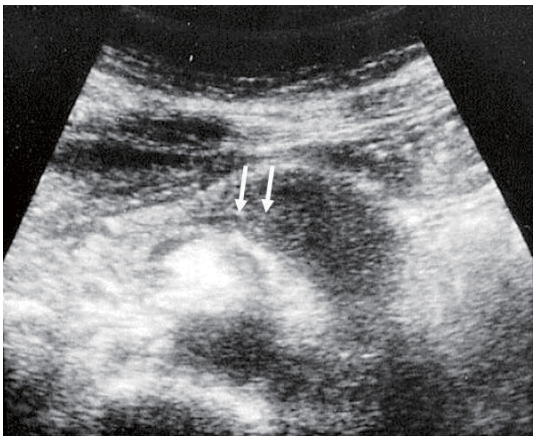


図 2　自己免疫性膵炎の超音波像（限局型）．体部に境界が比較的明瞭な低エコー腫瘤像を認める．主膵管（矢印）が腫瘤内部まで観察できる．

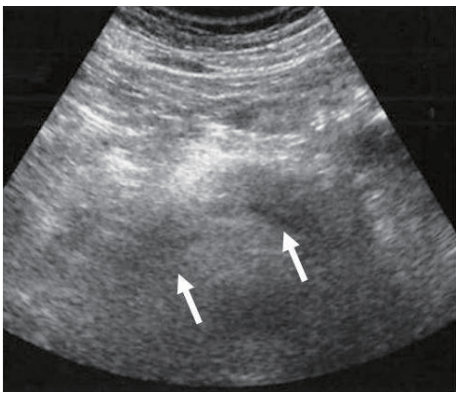


図 3　自己免疫性膵炎の超音波像（多発型）．膵頭部と体部に低エコー腫瘤（矢印）を認める．その間には正常膵を認める．

びまん性腫大の場合，全体に低エコーを呈し（図 1），“ソーセージ様”（sausage-like appearance）と表現される[45,46]．主膵管拡張は認めないことが多い．腫大部は低エコー像を示し，高エコースポットが散在する場合[46～49]があり，典型的な画像があれば診断に有用である[50]．しかしながら，Nakazawa ら[51]は 37 例中 27 例は典型的なびまん性腫大を示したが，1 例は多発低エコー腫瘤，3 例は単発性腫瘤などで鑑別診断が困難であったと報告している．限局性腫大の場合には膵癌や腫瘤形成性膵炎との鑑別診断が問題であり[48]，とくに膵癌との鑑別診断を明確に行うことが最も重要である[52～55]．時に軽度の主膵管拡張所見を認めることがあり，その場合にはさらに鑑別診断が困難になる．腫瘤内に主膵管が描出されること（図 2）が膵癌との鑑別診断に役立つ所見（duct penetration sign）として有用である[56,57]．また，膵実質内に低エコー腫瘤像が多発することがあり（図 3），膵の悪性リンパ腫や転移性膵腫瘍との鑑別診断が困難な場合がある．

Presented by Medical*Online

図 4　IgG4 関連硬化性胆管炎の超音波像．上部胆管から中部胆管にかけて，比較的均一で低エコーな壁肥厚を認める．

自己免疫性膵炎では，胆管壁や胆嚢壁の肥厚所見（図 4）を認めることがある．胆管壁肥厚の頻度は 38～94％とされており[35,58]，高・低・高エコーの 3 層構造の壁肥厚像を呈するものと，肝外胆管そのものが低エコー実質様に描出される 2 者に大別される[59]．壁肥厚所見は肝外胆管を中心に肝内胆管や胆嚢に及ぶこともある．胆嚢壁肥厚の頻度は 52～56％と報告されている[58,60]．IDUS による壁肥厚所見の詳細な検討では，内側低エコー層が肥厚し，外側高エコーが保たれていることから，胆管壁そのものの肥厚と考えられている[61,62]．

自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別診断における造影超音波検査の有用性が多く報告されている[49,63,69]．膵癌では腫瘤の辺縁が染影され，腫瘍血管が認められるのに対して，自己免疫性膵炎では腫瘤全体が染影され，腫瘍血管は認めないとされている．ただし，染影される症例ばかりではなく，染影が淡い症例も認められる[65]．これは，自己免疫性膵炎では病期により所見が異なるからだと考えられており，炎症が強く線維化が幼若な場合には染影が強く，炎症が軽く線維化が古いほど染影が弱かったとされている[66]．

CQ I–7）特徴的な CT 検査所見はあるか？

●びまん性あるいは限局性の膵腫大を呈する．（推奨度：A）
●ダイナミック CT で，被膜様構造（capsule–like rim）もしくは均一な遅延性濃染を認めれば，自己免疫性膵炎である可能性が高い．（推奨度：A）

＜解説＞

正確な診断には，造影剤注入後，最低でも膵実質相および後期相（平衡相）を撮像するダイナミック造影が推奨される．典型例の自己免疫性膵炎では膵はびまん性の腫大を呈する（図 5）[4]．病変部の豊富な線維化を反映して，「膵実質相」での増強効果は低下し，正常膵と比較すると低吸収を示す．線維化部位は遅れて増強効果が表れるため，「門脈相」である程度の増強効果がみられ，さらに漸増性に増強され「後期相」では正常膵よりも強く増強される．したがって，自己免疫性膵炎のダイナミック CT の増強パターンはゆっくりと増強される漸増性および遅延性増強パターンを示す（図 6）．ただし，線維化の程度

Presented by Medical*Online

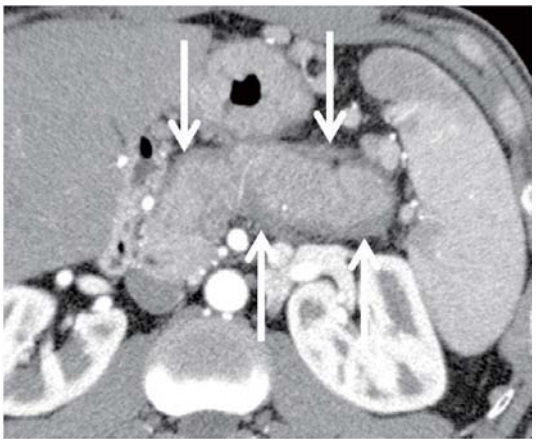


図 5　ダイナミック CT 膵実質相．膵はびまん性に腫大しており，実質の増強効果は不均一に低下している．辺縁部には帯状の低吸収域（→）がみられ，被膜様構造（capsule-like rim）と考えられる．

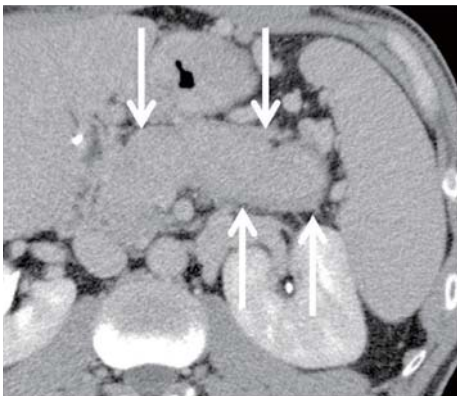


図 6　ダイナミック CT 平衡相．膵実質，被膜様構造（→）ともに遅延性に増強されている．

が弱ければ正常膵とほぼ同様の増強パターンを示すことがあり，遅延性の増強を認めないからといって，自己免疫性膵炎を否定することはできない[45]．

自己免疫性膵炎に比較的特徴的な CT 所見として被膜様構造（capsule-like rim）が挙げられる（図 5）[70]．これは病変部全体あるいはその一部を取り囲むように見られる帯状の構造物で，膵実質相では病変部の膵実質よりも低吸収を示し，ダイナミック CT では遅延性増強パターンを示す[70]．病変辺縁部の線維化を反映していると考えられているが，その頻度は報告により様々である[70~72]．他の疾患ではこの所見が見られることはなく，特異的な所見である．被膜様構造を認めれば，自己免疫性膵炎である可能性は高く，特に限局性腫大の場合，膵癌との鑑別に役立つ[45]（CQ III-3 参照）．

自己免疫性膵炎の CT 像は多彩である．自己免疫性膵炎患者は高齢者に多く，もともと膵が萎縮しているため，自己免疫性膵炎が発症しても膵腫大が明らかでなく，ステロイド治療後の変化と比較して，発症時に膵が腫大していたと判明する場合もある．また，軽度のびまん性腫大以外には全く異常を指摘できない場合や，主膵管の部分的拡張が目立ったりする場合もある．さらに，自己免疫性膵炎の 19.6% で仮性嚢胞と思われる嚢胞性病変を，18% で膵実質に明らかな石灰化を認めるとされ，典型的な CT 像を呈さない場合も，CT 所見のみで自己免疫性膵炎を否定できないことを認識しなければならない[45]．

Presented by Medical*Online

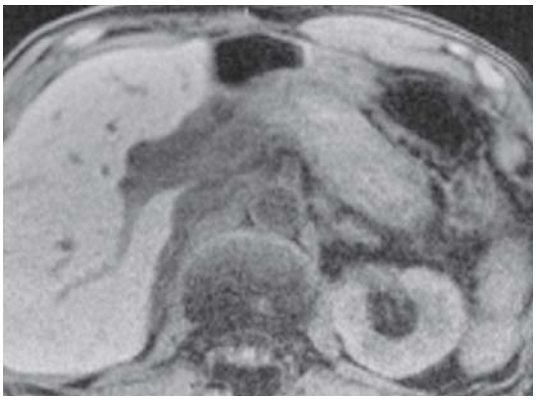


図７　MRI-T1 強調像（脂肪抑制併用）．膵体尾部の腫大と信号低下を認める．

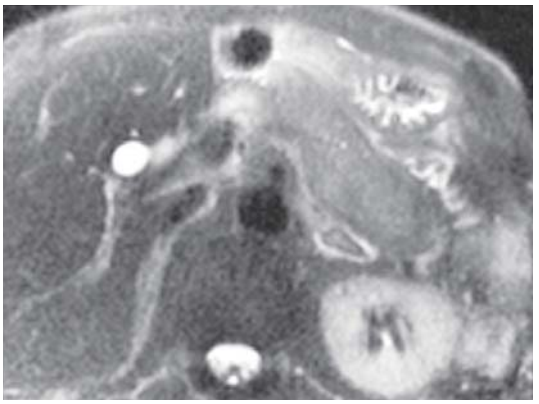


図８　MRI-T2 強調像．腫大した膵体尾部は軽度の高信号を示している．

CQ Ⅰ-8）特徴的な MRI 検査所見はあるか？

●MRI における自己免疫性膵炎の特徴的所見は，脂肪抑制 T1 強調像にて低信号を呈するびまん性膵腫大，ダイナミック MRI 膵実質相での斑点状/点状濃染，被膜様構造，平衡相での遅延性増強パターンが特徴である．（推奨度：A）
●MRCP は現段階では主膵管の狭細像の正確な評価には用いられない．（推奨度：B）

＜解説＞

自己免疫性膵炎の MRI 像は，他の画像検査と同様にびまん性あるいは限局性の膵腫大を示す[4]．膵疾患の MRI 検査は T1 強調像，T2 強調像，ダイナミック MRI が基本となるが，自己免疫性膵炎において病変部は脂肪抑制 T1 強調像で低信号を示す（図 7）．正常膵の T1 強調像での信号強度は肝よりも高いので，肝の信号強度と比較して低信号であれば異常と判断する．しかし，膵癌や通常の慢性膵炎でも低信号を示すため，自己免疫性膵炎に特徴的な所見ではない[45]．T2 強調像では，線維化が強い場合には軽度の低信号を示すが，線維化が目立たないような症例では軽度の高信号を示す場合もある（図 8）[45]．一方，ダイナミック MRI ではダイナミック CT と同様に，膵実質相での斑点状/点状濃染，平衡相での遅延性増強パターンを示す[70]（CQ III-3 参照）．また，被膜様構造は MRI でも認められることがあり，自己免疫性膵炎の補助診断として有用であり，強い線維化を反映して，T2 強調像で低信号として描出され，ダイナミック MRI では遅延性増強パターンを示す[70~72]．

現在のところ，MRCP による膵管像を自己免疫性膵炎の診断に用いるのは困難である[4]．しかしながら，高精度な三次元 MRCP が施行可能となり，質の高い MRCP 画像と partial　MIP 法を併用することにより，ERP に匹敵する画像も得られるようになった．MRI 装置の進歩は著しく，三次元 MRCP では正常主膵管は必ず描出されることより（図 9），三次元 MRCP で主膵管が描出されなければ，明らかな狭細化が存在する可能性がある．さらに 3 テスラの MRI 装置における MRCP の画質は 1.5 テスラの装置のものより高く，MRCP が自己免疫性膵炎の治療効果の判定や経過観察に用いられるようになる可能性がある[45]．

Presented by Medical*Online

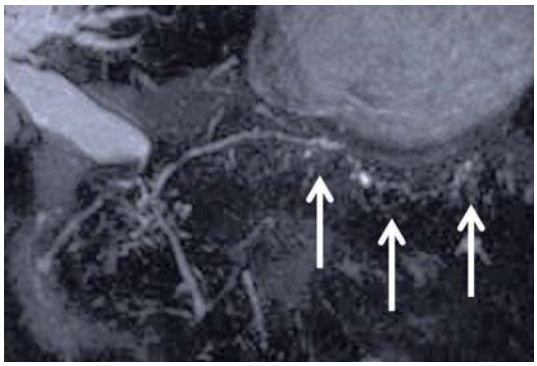


図 9　三次元 MRCP．膵体尾部の主膵管の狭細像（→）が描出されている．

CQ I–9）PET，シンチグラム所見は？

●自己免疫性膵炎では膵ならびに膵外病変部位に Ga–67，FDG の集積を認め，ステロイド治療後に速やかに消失する．これら膵ならびに膵外病変部位の特徴的な集積パターンとステロイド治療後の動態は診断に有用である．（推奨度：B）

＜解説＞

自己免疫性膵炎ではガリウムシンチグラフィにて膵病変部位にクエン酸ガリウム（Ga–67）の集積を認め，その集積陽性率は約 70％である[73]．またステロイド治療後に集積は速やかに消失する[73]．したがって，Ga–67 集積の分布ならびにステロイド治療後の動態は本疾患の診断に有用である．

自己免疫性膵炎では炎症細胞浸潤部位に一致して FDG の集積を高率（90％以上）に認める[74~77]．また涙腺・唾液腺，広範なリンパ節病変，後腹膜線維症，前立腺などの膵外病変への集積も認め[77~79]，FDG の集積はステロイド治療後に速やかに消失する[76]．

膵への集積パターンがびまん性（diffuse）や多発性（multiple）である場合，また涙腺・唾液腺，後腹膜線維症，前立腺などの膵外病変にも FDG の集積を同時に認める場合には自己免疫性膵炎である可能性が高く膵癌との鑑別に有用である[76,77,80]．ステロイド治療後の速やかな FDG 集積の消失は膵癌との鑑別に有用と報告されているが[81]，現時点では自己免疫性膵炎に対する FDG–PET に保険適応はなく，またステロイドによる治療的診断は悪性腫瘍の除外も含め専門施設で慎重に行うべきとされている．

Presented by Medical*Online

図 10　自己免疫性膵炎の膵管像：頭部から尾部までびまん性の主膵管の狭細像を認める．

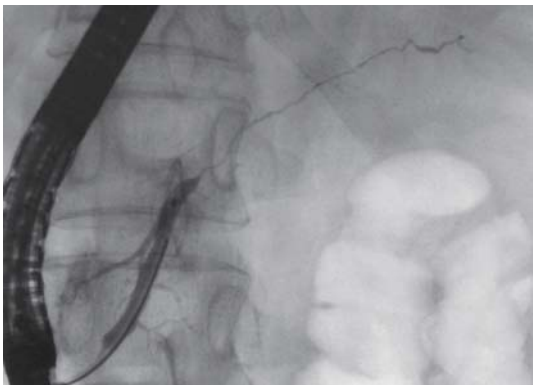


図 11　自己免疫性膵炎の膵管像：体部から尾部までの膵管狭細像を認める．

CQ I–10）ERCP 検査所見は？

●自己免疫性膵炎では ERP において特徴的な膵管狭細像が主膵管にびまん性，あるいは限局性に認められる．（推奨度 A）
●自己免疫性膵炎では ERC において胆管狭窄を伴うことがある．（推奨度 A）

＜解説＞

自己免疫性膵炎では特徴的な主膵管の不整狭細像がびまん性あるいは限局性に認められ，これが診断根拠となる[6,82]．膵管の不整狭細像は通常 ERP において診断される．膵管の不整狭細像とは「閉塞や狭窄像と異なり，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」と定義される[6,82~84]（図 10）

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 では，「ERP にて特徴的な主膵管の不整狭細像が，びまん性あるいは限局性に認められる」ことが診断項目の IIa に採用されている[85]．典型例では狭細像が全膵管長の 3 分の 1 以上（おおむね 5 cm）を占める（図 11）．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[86~90]．（図 12）狭細範囲は，全主膵管長の 3 分の 1 以上の典型例，3 分の 1 未満の限局性の病変のほか，病変が頭部と尾部というように非連続性の複数の主膵管狭細像（skip lesions）（図 13）を呈する症例もあり，さまざまである[88~90]．狭細範囲が限局性の症例では膵癌との鑑別診断に留意する必要がある[6~8,10]．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）を認める場合は自己免疫性膵炎の可能性が高く，膵癌との鑑別に有用である．しかし，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[86~88,90,91]．自己免疫性膵炎では約 80％に胆管狭窄を認める[92~95]．胆管狭窄の部位は，遠位胆管が最も多いが，肝門部領域胆管にも狭窄が出現する可能性がある[93~95]．

Presented by Medical*Online

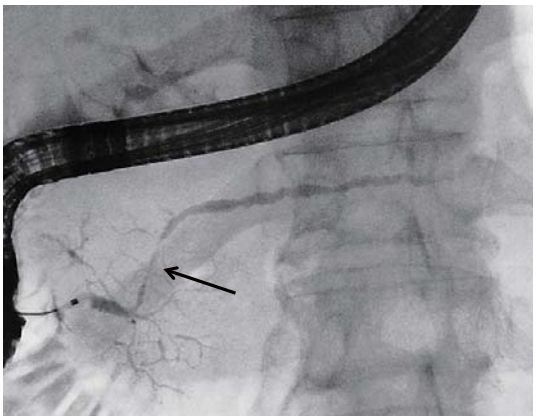


図 12　自己免疫性膵炎の膵管像：頭部に限局性の膵管狭細像を認める（矢印）．上流膵管には拡張を認めない．

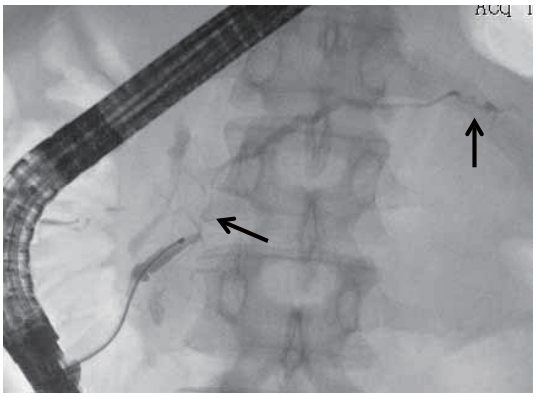


図 13　自己免疫性膵炎の膵管像：頭部と体部に非連続性の複数の主膵管狭細像（skip lesions；矢印）を認める．

CQ I–11）病理検体の採取は？

●病理検体採取以外では診断できない場合や，悪性が疑われる，あるいは否定できない場合において，超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS–FNA）あるいは超音波内視鏡下吸引生検術（EUS–FNB）による検体採取を行うことを考慮すべきである．（推奨度　A）

●十二指腸ファータ乳頭生検に関しては，診断の過程で ERCP を行う際に追加することを考慮しても良い．（推奨度　B）

＜解説＞

・超音波内視鏡下穿刺吸引法（endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration；EUS–FNA）および超音波内視鏡下穿刺生検術（endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy；EUS–FNB）について

自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis；AIP）の国際コンセンサス診断基準（International Consensus Diagnostic Criteria；ICDC）[1]では，AIP の診断における組織学的診断の重要性が強調されていたが，それは core 生検あるいは切除で得られた組織標本のみとされていた．また，本邦の「自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011」[5]における病理所見の診断基準においては，主に切除検体を対象としており，細胞診を中心とした超音波内視鏡下穿刺吸引法（endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration；EUS–FNA）は，悪性疾患の鑑別には有用であるという記載に留まっていた．一方で，近年 AIP に対する EUS–FNA による組織診断の有用性について多数報告されている．良悪鑑別における有用性の報告[97,98]や，1 型，2 型の鑑別の有用性，その他臨床所見と組み合わせる事で診断が可能となる場合[98,99]，また 19 G の穿刺針を用いる事で，安全に組織診断に耐えうる検体量が得られる[100]などがある．また最近，本邦より他施設前向き試験の報告が 2 報あり，それぞれ ICDC における level 1 の診断率が 0%，43.4%，level 2 が 68%，15.1%であったと報告されている[101,102]．また，これらを含めた過去の報告からは，ICDC の病理組織学的所見である periductal lymphoplasmacytic infiltration（LPI）を 0～72%，obliterative phlebitis（OP）を 0～48.7%，storiform fibrosis（SF）を 0～86.0%，abundant（>10 cells/HPF）IgG4–positive

Presented by Medical*Online

cells を 11.0～54.0%に認めたとされており，報告によりばらつきはあるものの，今後の AIP 診断における EUS-FNA の役割の可能性が示唆された[96,98,100～104]．これらを受けて，本邦の自己免疫性膵炎臨床診断基準が 2018 年に改訂され[85]，Ⅳ．病理所見に「⑤ EUS-FNA にて腫瘍細胞を認めない」が追加されているが，その説明文において，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ず，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あるとしている．また，病理所見の解説部分にも，「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．」という文言も追記された．また，以前より core 生検を目的とした Tru-cut 針を用いた endoscopic ultrasound guided Tru-cut biopsy（EUS-TCB）の有用性の報告[105,106]もあるが，Tru-cut 針は，内視鏡が強い屈曲のかかる状況では，穿刺針の挿入時に強い抵抗が生じるため[107]，その安全性や操作性の憂慮から普及には至らなかった．一方で，最近 core 生検を目的とした新たな core needle（fork-tipped needle type，Franseen needle type）が開発され，膵癌診療を中心に，超音波内視鏡下穿刺生検術（endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy；EUS-FNB）として広く普及している．これは，従来針と比較し，有意に多くの組織検体が採取可能であり，AIP においても前述の SF や OP などがより観察しやすくなり，その有用性が報告されている[108,109]．また最近，AIP に対する Franseen needle を用いた EUS-FNB の多施設前向き試験が，本邦より 2 報報告された．各々の報告によると，ICDC の組織学的所見の lymphoplasmacytic infiltration を 84%，100%，obliterative phlebitis を 24%，43.6%，storiform fibrosis を 56%，72.7%，abundant（>10 cells/HPF）IgG4-positive cells を 76%，65.5%に認め，また ICDC の診断基準の level 1 の診断率が 56%，58.2%，level 2 が 22%，34.5%，level 2 以上の診断率が，78%，92.7%に得られたと報告されている[110,111]．これらの結果は，従来針を用いた EUS-FNA の結果を凌駕しており，今後 AIP の組織診断においては，core needle を用いた EUS-FNB が主位となる可能性がある．EUS-FNA における偶発症は 1%以下に起こるとされており[112]，感染や急性膵炎，膵液漏[113]，悪性であった場合の播種[20]などが問題となる．それゆえに，EUS-FNA/FNB はその他の診断基準では十分に診断できない場合や，悪性が疑われる，あるいは否定できない場合において行うべきである．また施行に際しては，患者に行うことによる利点および偶発症についての説明を十分に行う必要がある．

・十二指腸ファーター乳頭生検について

以前より，AIP の診断過程において内視鏡的逆行性膵管胆管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography；ERCP）を行う場合に，十二指腸ファーター乳頭の生検が行われている．ファーター乳頭は，時として膵頭部の AIP の炎症波及の影響を受ける事があり，十二指腸ファーター乳頭腫大は AIP の 41～65%に，IgG4 陽性形質細胞浸潤に関しては，53～80%に見られるとされている[115～119]．また，悪性疾患の除外診断に関しての感度，特異度はそれぞれ 60%と 97%とも報告されており[120]，AIP 診断の過程で ERCP を行う場合には十二指腸ファーター乳頭生検を考慮しても良いと考えられる．

Presented by Medical*Online

CQ I–12）特徴的な病理組織学的所見はあるか？

●組織学的に，高度のリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化，多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤，花筵状線維化，閉塞性静脈炎，膵管上皮を取り巻く炎症細胞浸潤，などがあれば 1 型自己免疫性膵炎と診断できる．（推奨度：A）

＜解説＞

1 型自己免疫性膵炎は，lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis（LPSP）と呼ばれる特異な組織像を呈し[9~11,121~125]，典型的であれば組織像から診断することが可能である[1,2,85,126,127]．主な組織学的所見は，1）病変全体にみられる高度のリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化（図 14），2）多数（>10/強拡 1 視野）の IgG4 陽性形質細胞浸潤（図 15），3）花筵状線維化（storiform fibrosis）（図 16），4）閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）（図 17），5）膵管上皮を取り巻く炎症細胞浸潤（図 18）で，本邦診断基準では 1～4 のうちの 3 つ以上が[85]，国際コンセンサス診断基準では 2～5 のうちの 3 つ以上が認められれば[1,2]，病理所見のみで診断が確定する．

花筵状線維化は，リンパ球，形質細胞の浸潤と紡錘形細胞からなる病変で，花筵状と表現される特徴的な錯綜配列を示し，様々な程度の線維化を伴うものである．閉塞性静脈炎は，リンパ球，形質細胞の浸潤と線維化からなる病変が静脈内に進展し，これを狭窄または閉塞する所見である．慢性膵炎や膵癌では線維化のみからなる静脈の閉塞像を認めるが，膵炎のため静脈壁が障害されて形成されるものであり，1 型自己免疫性膵炎の閉塞性静脈炎とは区別される必要がある[128]．膵管上皮の周りに炎症細胞浸潤を認めるが，上皮は障害されない．

1 型自己免疫性膵炎は IgG4 関連疾患の膵病変である[129~132]．多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤は IgG4 関連疾患の特徴ではあるが，特異的な所見ではなく，膵においては膵癌やアルコール性膵炎でも報告されている[124,131]．したがって，1 型自己免疫性膵炎や IgG4 関連疾患の組織診断に際しては，単に IgG4 陽性形質細胞の多寡のみでなく，組織像が重視されている[1,2,85,132]．

1 型自己免疫性膵炎の組織診断は切除材料では容易であるが，生検材料では必ずしも容易でない．かつては EUS–FNA 細胞診・組織診の診断的意義は低いとする報告が多かったが[96,105,133]，近年では 22 G 針や組織採取を目的とする穿刺針を用いた EUS–FNA 組織診の有用性を示した報告もある[101~104,109]．22 G 針による EUS–FNA 症例 78 例の検討では，ICDC の level 1（3 項目以上合致）が 32 例（41.0%），level 2（2 項目合致）が 13 例（16.7%）であったと報告されている[102]．

Presented by Medical*Online

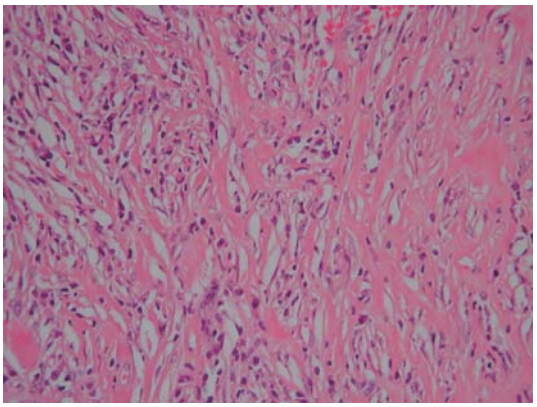


図 14　高度のリンパ球，形質細胞浸潤と線維化．

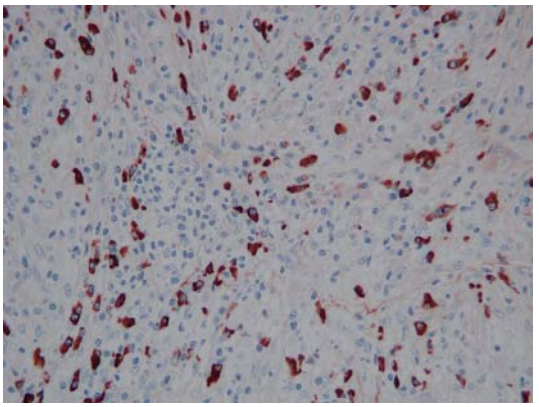


図 15　抗 IgG4 抗体を用いた免疫染色．多数の IgG4 陽性形質細胞を認める．

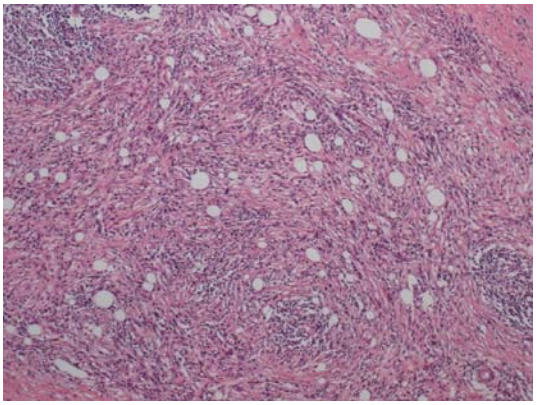


図 16　花筵状線維化．炎症細胞浸潤と小型紡錘形細胞からなる花筵状の錯綜配列を示す病変で，さまざまな程度の線維化を伴う．

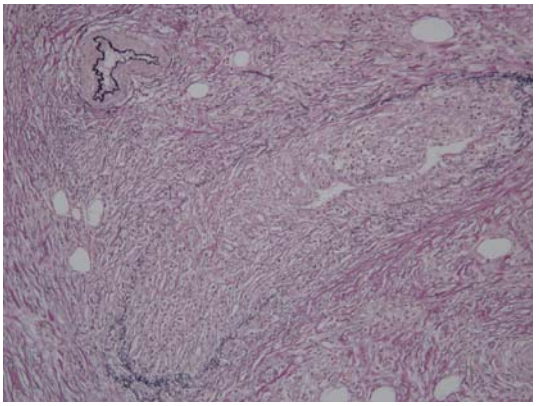


図 17　閉塞性静脈炎（elastica van Gieson 染色）．静脈内に，線維化を伴って多数のリンパ球，形質細胞が浸潤し，静脈内腔が狭窄あるいは閉塞する．

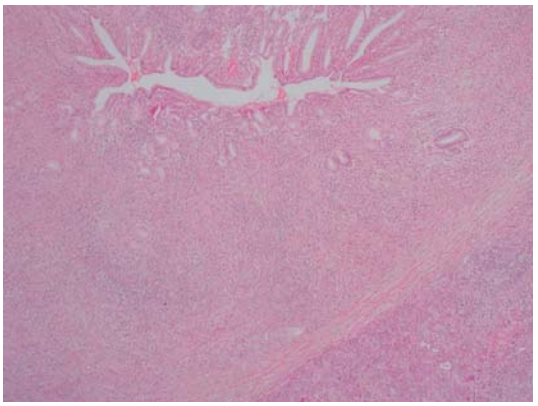


図 18　膵管上皮を取り巻く炎症巣により，膵管内腔は狭小化している．

Presented by Medical*Online

CQ–I–13）どのように診断するか？

●悪性疾患の否定とともに，膵画像所見，血液所見，病理組織所見，膵外病変，ステロイド反応性などより，総合的に診断する．（推奨度：A）
●国際的コンセンサスにより提唱された診断基準である International Consensus Diagnostic Criteria（ICDC）は，1 型，2 型自己免疫性膵炎の診断が可能である．（推奨度：A）
●わが国では殆どを占める 1 型自己免疫性膵炎を対象に作成された自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 を用いて診断する．（推奨度：A）

＜解説＞

わが国における診断基準は，2002 年に日本膵臓学会より世界に先駆けて提唱され[3]，2006 年の厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会の診断基準 2006[4,89]やアジア基準[127]が主に使用されてきた．2011 年に提唱された International Consensus Diagnostic Criteria（ICDC）により 1 型と 2 型自己免疫性膵炎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[1,2]．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 型自己免疫性膵炎の実態が不明であることより，ICDC の精神を尊重しつつわが国の実状に即した診断基準として 1 型自己免疫性膵炎を対象とした自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 が提唱された[5]．その基本的コンセプトは，①膵臓病の専門家や消化器病の専門医だけでなく，一般臨床家をも対象にする，②本症と最も鑑別すべき膵癌や胆管癌などの悪性疾患をできるだけ排除する，ことにある．日本の自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 と ICDC（表 3〜7，図 19〜21）や診断基準 2006 との異同は，① ICDC と同様に，膵実質像と膵管像を独立させ，びまん性（diffuse）と限局性（segmental/focal）病変に分類，② ICDC 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[5]，が主なものであった．更に 2018 年には，MRCP 解像度の向上[70〜72]，EUS–FNA の普及[96〜114]，IgG4 関連疾患の概念の確立と普及[127,130,132〜136]，治療法の国際的コンセンサス[139〜141]などの研究の進歩を考慮した診断基準 2018[85,142]として改訂された．診断基準 2006，2011 と同じく，特徴的な膵画像所見は診断時から過去にさかのぼって認めてもよい．また，血中 IgG4 の高値となる胆膵疾患に膵癌や胆道癌などもときに報告されているが，IgG4 高値の頻度や血中レベルは圧倒的に本症に多いことより，本疾患における IgG4 の診断能は高い[5,85,142]．ステロイド治療の反応性を診断項目とすることはオプションとして専門家のみに許されていたが，診断項目に追加された[85,142]（表 2）．また，腫大した十二指腸乳頭部は粘膜生検により，IgG4 陽性形質細胞浸潤が認められる場合，本疾患の診断の参考になるが[5,85,115〜120]，膵炎症の波及によるものが多いため，膵外病変とは別扱いとされる．

Presented by Medical*Online

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，膵の腫大や腫瘤とともに，しばしば閉塞性黄疸を認めるため，膵癌や胆管癌などと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/d*l*）

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 1 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）

⑤ EUS-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

Presented by Medical*Online

【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）．

1）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．

2）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，膵周囲脂肪組織，膵管上皮周囲で著しいが，膵管上皮内への炎症細胞浸潤は殆ど認めない．

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

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

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

5）EUS-FNA は癌を否定するための重要なツールであるが，癌細胞を認めないことが必ずしも癌を否定することにはならない．I-2）で述べた画像所見などにより癌との鑑別を積極的に行うことも肝要で，さらに血清学的所見，膵外病変などの所見を総合的に判断して慎重に診断を行う．診断に用いられる材料は，切除膵，膵生検のいずれでも構わない．EUS-FNA 細胞診は，悪性腫瘍との鑑別に極めて有用な検査であるが，AIP の診断には有用でない．EUS-FNA 組織診は検体量が十分採取できれば，AIP の確定診断に至ることがある．膵癌では，内部や周辺部に多数の IgG4 陽性形質細胞を認めることや，まれには LPSP 類似の組織所見を認めることがあるため，生検材料で自己免疫性膵炎を診断する際には注意を要する．壊死や肉芽腫，強い好中球浸潤，腫大した線維芽細胞増生等の所見を認めた場合，AIP としては非典型的で，慎重な組織診断が求められる．

Presented by Medical*Online

【参照】2型自己免疫性膵炎（IDCP）について

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

Ⅴ．膵外病変（Other organ involvement：OOI）

1）自己免疫性膵炎に認められる膵外病変とは1型自己免疫性膵炎に合併するIgG4関連病変を意味する．

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

①数例の調査・報告で自己免疫性膵炎に合併することが多い．

②病理組織所見でリンパ球浸潤と線維化，閉塞性静脈炎，IgG4陽性形質細胞の病変局所への浸潤を認める．

③ステロイド治療により改善する．または膵病変と当該病変の治療による出現と消褪が同期している．

④各臓器の対応疾患との鑑別点が明確である．上記の条件を比較的満たしているものとして，硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎（Mikulicz病），後腹膜線維症，呼吸器病変，腎病変などがある．現状では，コンセンサスの得られている硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎，後腹膜線維症，腎病変にとどめる．これら膵外病変は自己免疫性膵炎と同時性のみならず，異時性にも認められることがある．

3）硬化性胆管炎

①自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎は胆管系に広範に病変を認め，下部胆管の狭窄は膵癌または下部胆管癌との，肝内・肝門部胆管狭窄は原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis：PSC）や胆管癌との鑑別を要する．胆管像のみならず，超音波内視鏡（EUS），管腔内超音波（IDUS），細胞診，組織診などにより総合的に慎重に鑑別する必要がある．

②PSCと本症にみられる硬化性胆管炎はステロイドに対する反応・予後が異なり，別の病態である．PSCでは帯状狭窄（band-like stricture；1～2 mmの短い帯状狭窄），数珠状所見（beaded appearance；短い狭窄と拡張を交互に繰り返す所見），剪定状所見（pruned tree appearance；剪定したように肝内胆管の分枝が減少している所見），憩室様所見（diverticulum-like outpouching）が特徴的である．

③IgG4関連硬化性胆管炎に下部胆管狭窄のみの症例を含めるか，膵病変の一部として捉えるかは専門家の間でも議論が分かれるところである．自己免疫性膵炎を診断するために有用な胆管病変は肝内や肝門部胆管の狭窄，上中部胆管の硬化像や壁肥厚である．

④病理学的には，胆管壁は多くの場合肥厚し，全層性に高度のリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化がみられる．病巣内には多数のIgG4陽性形質細胞が認められる．胆管上皮は正常に保たれていることが多い．花筵状線維化や閉塞性静脈炎も認められる．

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

5）硬化性涙腺炎・唾液腺炎

①自己免疫性膵炎に合併する涙腺炎・唾液腺炎では涙腺分泌機能低下に起因する乾燥性角結膜炎症状や口腔乾燥症状は認めないか，認めても軽度のことが多い．耳下腺腫大の多いシェーグレン症候群と異なり，自己免疫性膵炎にみられる唾液腺炎は顎下腺が多く，ステロイド治療に良好に反応する．涙腺・唾液腺の腫脹の多くは左右対称性であり，唾液腺腫脹は耳下腺，顎下腺，舌下腺，小唾液腺の一部であることが多い．涙腺炎・唾液腺炎の殆どは抗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．花筵状線維化や閉塞性静脈炎を認めることがあるが，自己免疫性膵炎に比較するとその頻度は低い．

6）後腹膜線維症

①後腹膜を中心とする線維性結合織のびまん性増殖と炎症により，腹部CT/MRI画像で腹部大動脈周囲の軟部影や腫瘤がみられる．尿管閉塞を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瘤状病変が形成される．病巣内には多数のIgG4陽性形質細胞が認められる．花筵状線維化や閉塞性静脈炎も高頻度に認められる．

7）腎病変

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

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

Presented by Medical*Online

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

VI. ステロイド治療の効果

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

VII. 膵内外分泌機能

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

表 3　ICDC による 1 型自己免疫性膵炎の診断基準

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 型確診	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 型準確診		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

（文献 1，2 より引用）

Presented by Medical*Online

表 4　ICDC による 1 型自己免疫性膵炎の診断基準におけるレベル 1 とレベル 2 所見の比較

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漫性膵腫大（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（<5 mm）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§）：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¶	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瘤，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瘤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いけない．

（文献 1，2 より引用）

表 5　ICDC による 2 型自己免疫性膵炎の診断基準

診断	画像所見（P）	附随所見
自己免疫性膵炎 2 型確診	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 型準確診	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

（文献 1，2 より引用）

Presented by Medical*Online

表6　ICDCによる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

（文献 1，2 より引用）

表 7　ICDC による 2 型自己免疫性膵炎の診断基準におけるレベル 1 とレベル 2 所見の比較

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漫性膵腫大（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（<5 mm）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 ¶	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瘤，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瘤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いけない．

（文献 1，2 より引用）

Presented by Medical*Online

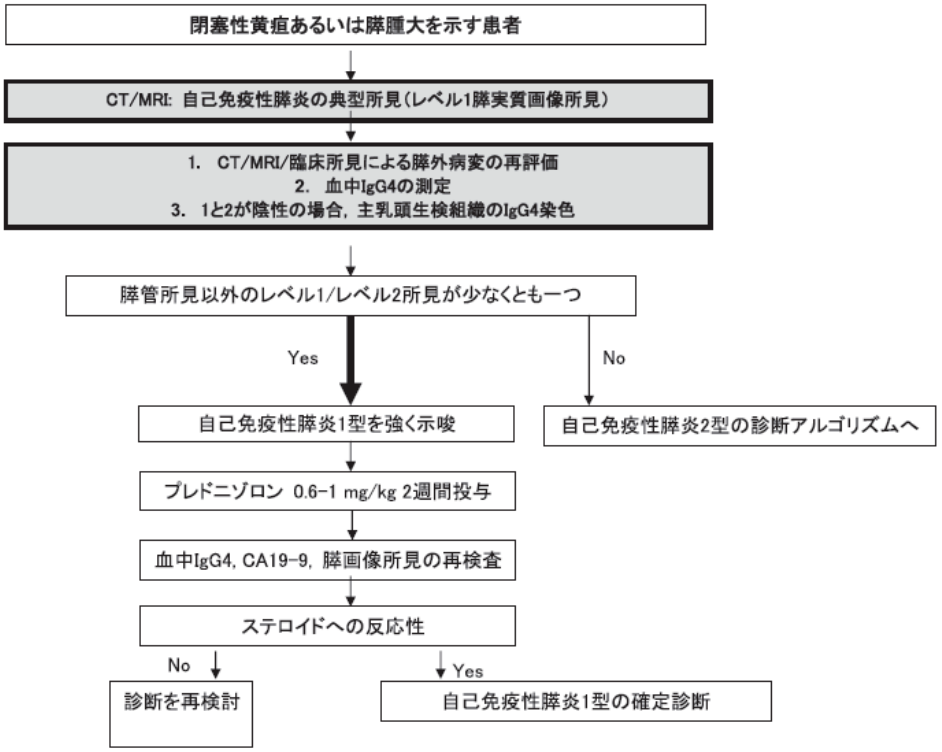


図19　ICDCによるレベル1の膵実質所見を呈する1型自己免疫性膵炎の診断におけるアルゴリズム（文献1，2より引用）

Presented by Medical*Online

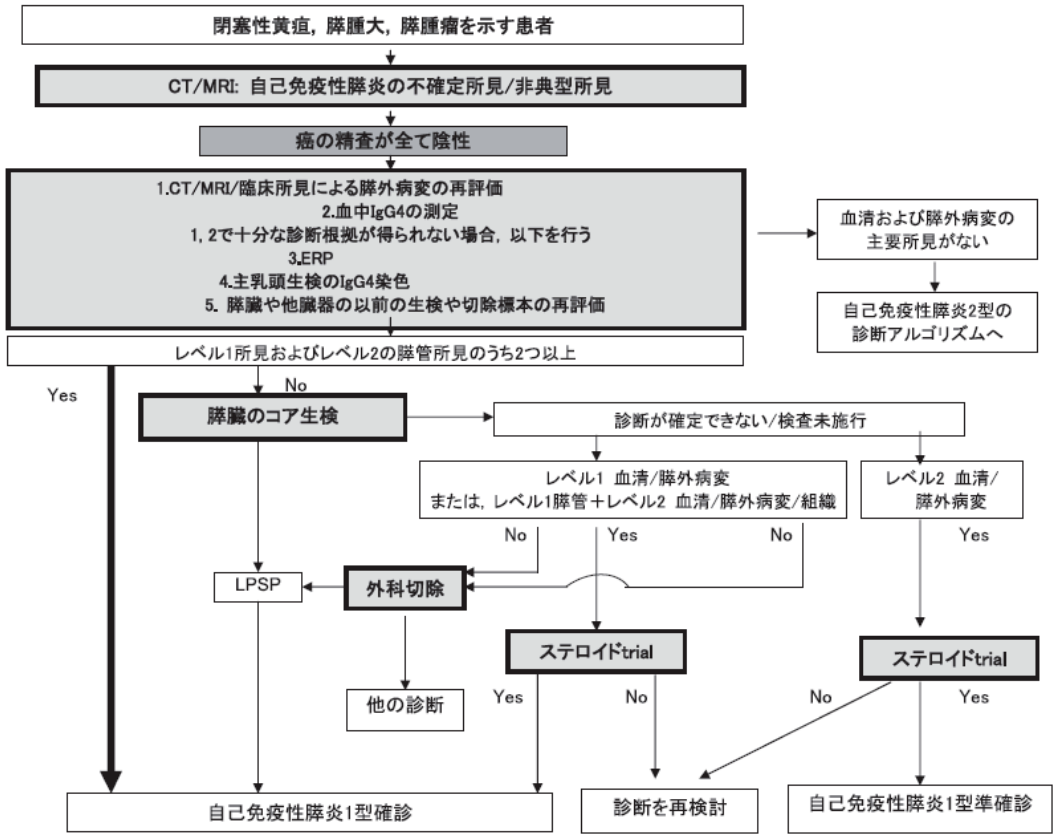


図 20　ICDC によるレベル 2 の膵実質所見を呈する 1 型自己免疫性膵炎の診断におけるアルゴリズム（文献 1，2 より引用）

Presented by Medical*Online

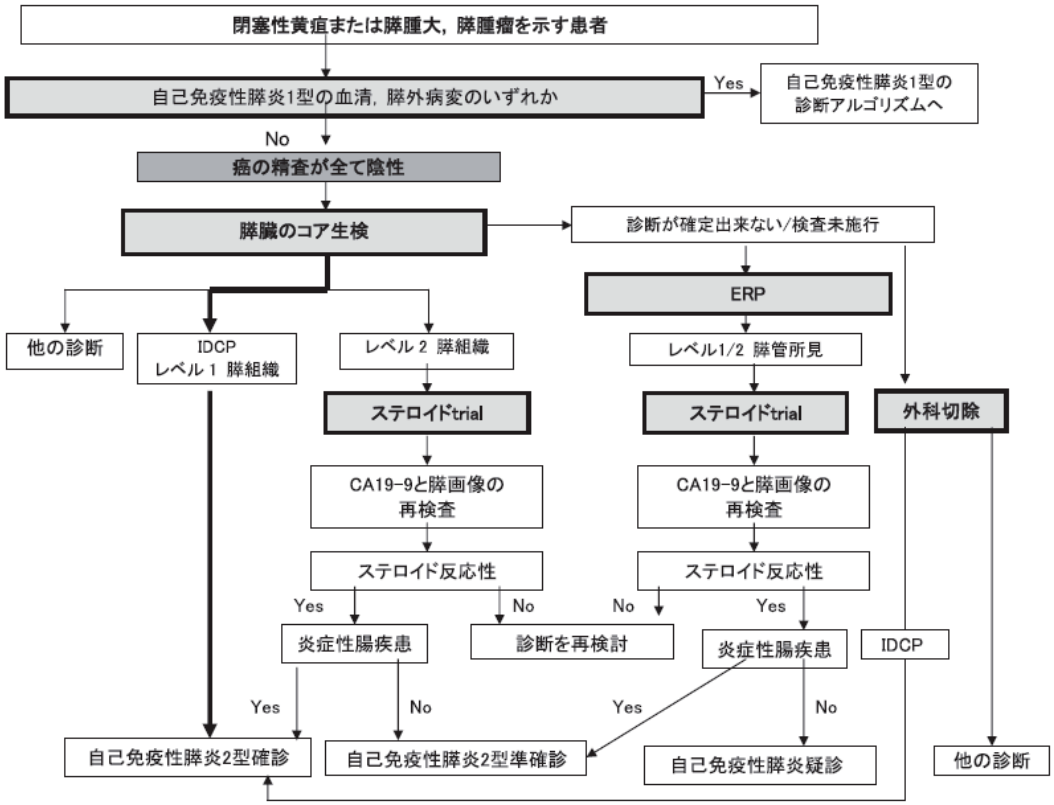


図 21　ICDC による 2 型自己免疫性膵炎の診断におけるアルゴリズム（文献 1，2 より引用）

CQ I-14）ステロイド治療に対する反応で診断できるか？

●ステロイド治療に反応する場合は，自己免疫性膵炎である可能性を示唆するが，膵癌合併を否定するものではない．（推奨度 B）
●限局性腫大や腫瘤形成の場合には，EUS-FNA，あるいは ERP による膵液細胞診や擦過細胞診により悪性疾患の除外後にステロイド投与を行うべきである．（推奨度 B）

＜解説＞

自己免疫性膵炎では，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ことから，韓国[143]や Mayo Clinic[144]など海外の診断基準では当初よりステロイド治療の反応性が診断項目の中に含まれていたが，わが国の診断基準 2002，2006 では，安易なステロイドによる治療的診断法の助長を懸念し，ステロイド治療の反応性は診断項目に含まれていなかった[3,4]．その後，日韓で提唱されたアジア診断基準[125]や国際診断基準（ICDC）[1,2]において，オプションとしてステロイドの治療効果を診断項目としてもよいことに国際的なコンセンサスが得られたため，わが国の診断基準 2011 でも EUS-FNA などを用いた膵疾患の専門家による膵癌の除外診断を前提に，ステロイドによる治療効果はオプションとして採用され[5]，その後の改訂版（診断基準 2018）においては「VI．ステロイド治療の効果」として診断項目に含

Presented by Medical*Online

まれた[85]．ステロイド治療の反応性で自己免疫性膵炎が診断できるかに関しては，画像的に自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別が難しい 22 例に対しステロイドトライアルが行われた研究があり，ステロイド投与開始 2 週間後に膵の画像上の改善がみられた 15 例はその後の経過で最終的にすべて自己免疫性膵炎と診断され，改善がみられなかった 7 例は切除などで膵癌と診断されたと報告されている[145]．しかしながら，ステロイド治療に反応する場合は，自己免疫性膵炎の可能性を示唆するものの，膵癌などの悪性腫瘍を否定できるものではなく，自己免疫性膵炎に合併する膵癌や悪性リンパ腫でもステロイド投与により改善する可能性があるため，安易なステロイドによる診断的治療は行うべきではないことに留意すべきである．

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）下瀬川徹，岡崎和一，神澤輝実，川　茂幸，能登原憲司．自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準．膵臓 2011; 26: 684–698.
3）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）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）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．報告 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011．膵臓 2012; 27: 17–25.
6）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.
7）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.
8）Okazaki K, Chiba T. Autoimmune–related pancreatitis. Gut 2002; 51: 1–4.
9）Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. Hum Pahtol 1991; 22: 387–95.
10）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.
11）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.
12）Kamisawa T, Okamoto A, Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. Pancreas 2005; 31: 28–31.
13）Kamisawa T, Wakabayashi T, Sawabu N. Autoimmune pancreatitis in young patients. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 847–50.
14）Kawa S, Hamano. Clinical features of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2007; 42 Suppl 18: 9–14.
15）Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, et al. Clinical analysis of autoimmune–related pancreatitis. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2788–94.
16）永田正和，芳野純治，乾　和郎，他．急性膵炎で発症し，多彩な感染症を合併した自己免疫性膵炎の 1 例．膵臓 2003; 18: 215–20.
17）角田圭雄，金政和之，立花俊治，他．尿管癌に対する BCG 膀胱内注入療法施行中に発症した自己免疫性膵炎の 1 例．日消会雑誌 2003; 100: 1328–32.
18）西森　功，須田耕一，大井　至，他．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に関する調査研究班　平成 13 年度研究報告書 2002: 100–10.
19）Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol 2020; 55: 462–70. doi: 10.1007/s00535–019–01658–7. Epub 2019 Dec 23.［Epub ahead of print］
20）Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study group for pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease organized by the research committee for intractable pancreatic disease (chairman: tooru shimosegawa) and the research committee for intractable inflammatory bowel disease (chairman: mamoru watanabe), both of which are supported by the ministry of health, labour, and welfare of japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2015; 50: 805–15.
21）Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, et al. Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2018; 25: 223–30.

Presented by Medical*Online

22）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: 573-81.
23）Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. JOP 2005; 6 (Suppl 1): 89-96.
24）川　茂幸，浜野英明．【自己免疫性膵炎　最前線】　自己免疫性臨床診断基準 2006 の解説　3．血清学的診断．膵臓 2007; 22: 641-5.
25）Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Clinical analysis of high serum lgE in autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol 2010; 16: 5241-6.
26）Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobin G4—related sclerosing pancreatitis and cholangitis. Hepatology 2007; 45: 1538-46.
27）Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, et al. An-nexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoanti-bodies in IgG4-related disease. Gut 2018; 67: 728-35.
28）Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-relateddisease. Gut 2016; 65: 1322-32.
29）Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. Sci Transl Med 2018; 10: eaaq0997.
30）Salah A, Yoshifuji H, Ito S, et al. High expression of galectin-3 in patients with igG4-related disease: A proteomic approach. Patholog Res Int 2017; 2017: 9312142.
31）Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H, et al. Identi-fication of galectin-3 as an autoantigen in patientswith IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 2019; 143: 736-45.
32）Matsubayashi H, Uesaka K, Kanemoto H, et al. Soluble IL-2 receptor, a new marker for autoimmune pancreatitis. Pancreas 2012; 41; 493-6.
33）Frulloni L, Scattolini C, Katsotourchi AM, et al. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. Pancreatology 2010; 10: 129-33.
34）Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. Pancreas 2003; 27: 235-8.
35）Nishino T, Toki F, Oyama H, Shimizu K, Shiratori K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. Intern Med 2006; 45: 497-501.
36）Ito T, Nishimori I, Inoue N, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2007; 42 Suppl 18: 50-8.
37）Ito T, Nakamura T, Fujimori N, et al. Characteristics of pancreatic diabetes in patients with autoimmune pancreatitis. J Dig Dis 2011; 12: 210-6.
38）Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, et al; Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. Pancreas 2006; 32: 244-8.
39）高瀬　優，須田耕一．【自己免疫性膵炎　最前線】自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 の解説．4．病理診断．膵臓 2007; 22: 646-50.
40）Ito T, Kawabe K, Arita Y, et al. Evaluation of pancreatic endocrine and exocrine function in patients with autoimmune pancreatitis. Pancreas 2007; 34: 254-9.
41）Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, et al. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. Lancet 2000; 356: 910-1.
42）Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, et al. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2010; 138: 1988-96.
43）桐山勢生，熊田　卓，谷川　誠，金森　明．自己免疫性膵炎の画像診断　膵腫大．胆と膵 2007; 8: 931-7.
44）依田芳起，小林一久，榎本信幸．腹部超音波検診におけるカテゴリー分類の検討．日消集検会誌 2006; 44: 12-20.
45）入江裕之，伊藤鉄英．自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 の解説　1．US，CT，MRI 像．膵臓 2007; 22: 629-33.
46）入江裕之，吉満研吾，田嶋　強，他．自己免疫性膵炎　病理，画像所見から治療まで．臨床画像 2007; 23: 524-34.
47）Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Comparison of radiological and histological findings in autoimmune pancreatitis. Hepatogastroenterol 2006; 53: 953-6.
48）宍戸淑子，瀧田　通，今井克朗，洞久美子，平林和子，川　茂幸．自己免疫性膵炎診断時と診断 1 回前検診時の超音波画像比較．超音波検技 2015; 40: 401-8.
49）関口隆三．自己免疫性膵炎と膵癌の超音波鑑別診断の実際．胆と膵 2015; 36: 679-83.
50）松元春奈，西浦哲哉，丹生谷稔，小田繁樹，内藤愼二．IgG4 関連自己免疫性膵炎の 3 症例～診断・経過観察における超音波検査の有用性～．超音波検技 2018; 43: 586-92.
51）Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imaging findings. Gastrointest Endosc 2007; 65: 99-108.

Presented by Medical*Online

52）川　茂幸，藤永康成，入澤篤志，他．自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別のポイント．膵臓 2008; 23: 555–69.
53）岡崎和一，内田一茂，池浦　司，高岡　亮．自己免疫性膵炎　診断と鑑別診断．日内会誌 2010; 99: 82–90.
54）窪田賢輔，佐藤高光，加藤真吾，他．自己免疫性膵炎　膵癌との鑑別．消化器外科 2011; 34: 1247–55.
55）川　茂幸，伊藤哲也，渡邊貴之，他．自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別点．消化器内科 2011; 53: 683–9.
56）吉崎秀夫，竹内和男，奥田近夫，他．自己免疫性膵炎の超音波像　シェーグレン症候群を合併した膵病変の 5 例．超音波医 1999; 26: 1125–36.
57）村木　崇，尾崎弥生，浜野英明，他．自己免疫性膵炎．胆と膵 2005; 26: 711–6.
58）Koyama R, Imamura T, Okuda C, Sakamoto N, Honjo H, Takeuchi K. Ultrasonographic imaging of bile duct lesions in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2008; 37: 259–64.
59）竹内和男，長島夏子，小山里香子，竹下理恵，今村綱男，奥田近夫．自己免疫性膵炎に伴う胆管壁病変 : 超音波像の特徴について．消化器科 2005; 41: 289–94.
60）Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, et al. Sclerosing cholecystitis associated with autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol 2006; 12: 3736–9.
61）Hyodo N, Hyodo T. Ultrasonographic evaluation in patients with autoimmune–related pancreatitis. J Gastroenterol 2003; 38: 1155–61.
62）長谷部修，新倉則和，今井康晴，他．自己免疫性膵炎の画像診断　IDUS でみた胆管病変．消化器画像 2002; 4: 41–8.
63）Nagase M, Furuse J, Ishii H, Yoshino M. Evaluation of contrast enhancement patterns in pancreatic tumors by coded harmonic sonographic imaging with a microbubble contrast agent. J Ultrasound Med 2003; 22: 789–95.
64）Numata K, Ozawa Y, Kobayashi N, et al. Contrast–enhanced sonography of autoimmune pancreatitis: comparison with pathologic findings. J Ultrasound Med 2004; 23: 199–206.
65）三好広尚，乾　和郎，芳野純治，他．自己免疫性膵炎に対する造影超音波像の検討．膵臓 2010; 25: 117–24.
66）沼田和司，杉森一哉，森本　学，田中克明．自己免疫性膵炎の造影超音波診断所見．超音波医 2008; 35: 145–54.
67）盛田篤広，安田健治朗，田中聖人，他．膵疾患における造影超音波法（体外式）の画像と意義．胆と膵 2011; 32: 741–6.
68）Ardelean M, Şirli R, Sporea I, et al. Contrast enhanced ultrasound in the pathology of the pancreas–a monocentric experience. Med Ultrason 2014; 16: 325–31.
69）Dong Y, D'Onofrio M, Hocke M, et al. Autoimmune pancreatitis: Imaging features. Endosc Ultrasound 2018; 7: 196–203.
70）Irie H, Honda H, Baba S, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. AJR Am J Roentgenol 1998; 170: 1323–7.
71）Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. Radiology 2004; 233: 345–52.
72）入江裕之，吉満研吾，田嶋　強．自己免疫性膵炎の CT・MR 像．肝胆膵 2005; 50: 573–81.
73）Saegusa H, Momose M, Kawa S, et al. Hilar and pancreatic gallium–67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. Pancreas 2003; 27: 20–5.
74）Nakamoto Y, Sakahara H, Higashi T, et al. Autoimmune pancreatitis with F–18 fluoro–2–deoxy–D–glucose PET findings. Clin Nucl Med 1999; 24: 778–80.
75）Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, et al. FDG–PET of autoimmune–related pancreatitis: preliminary results. Eur J Nucl Med 2000; 27: 1835–8.
76）Nakajo M, Jinnouchi S, Fukukura Y, Tanabe H, Tateno R, Nakajo M. The efficacy of whole–body FDG–PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 2088–95.
77）Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine–18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Gastroenterol 2008; 43: 144–51.
78）Sato M, Okumura T, Shioyama Y, Imura J. Extrapancreatic F–18 FDG accumulation in autoimmune pancreatitis. Ann Nucl Med 2008; 22: 215–9.
79）Nishimori I, Kohsaki T, Onishi S, et al. IgG4–related autoimmune prostatitis: two cases with or without autoimmune pancreatitis. Intern Med 2007; 46: 1983–9.
80）Cheng MF, Guo YL, Yen RF, et al. Clinical utility of FDG PET/CT in patients with autoimmune pancreatitis: a case–control study. Sci Rep 2018; 8: 3651.
81）Shigekawa M, Yamao K, Sawaki A, et al. Is (18) F–fluorodeoxyglucose positron emission tomography meaningful for estimating the efficacy of corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis? J Hepatobiliary Pancreatsci 2010; 17: 269–74.
82）Toki F, Kozu T, Oi I. An usual type of chronic pancreatitis showing diffuse narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP. A report of four cases. Endoscopy 1992; 24: 640.

Presented by Medical*Online

83）土岐文武，西野隆義，小山祐康，他．自己免役性膵炎診断基準の解説．膵臓 2002; 17: 598–606.
84）土岐文武．自己免疫性膵炎の膵管像．Gastroenterol Endosc 2003; 45: 2071–9.
85）日本膵臓学会・厚生労働省科学研究費補助金（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．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）．膵臓 2018; 33: 902–13.
86）Wakabayshi T, Kawamura Y, Satomura Y, et al. Clinical and imaging features of autoimmune pancreatitis with focal pancreatic swelling or mass formation; comparison with so–called tumor–forming paancreatitis and pancreatic cancer. Am J Gastroenterology 2003; 98: 2679–2687.
87）Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imagind findings. Gastrointest Endosc 2007; 65: 99–108.
88）Nishino T, Oyama H, Toki F, et al. Differentiation beteen autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma based on endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. J Gastroenterol 2010; 45: 988–96.
89）Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. J Gastroenterology 2006; 41: 626–31.
90）Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, et al. Role of endoscopy in diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4–related sclerosing cholangitis. Dig Endosc 2014; 26: 627–35.
91）Kamisawa T, Imai M, Yui Chen P, et al. Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. Pancreas 2008; 37: e62–7.
92）Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2002; 4: 494–9.
93）Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2005; 30: 76–82.
94）Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Cholangigraphy can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 2004; 60: 937–44.
95）Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y, et al. Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow–up study. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 453–64.
96）Imai K, Matsubayashi H, Fukutomi A, Uesaka K, Sasaki K, Ono H. Endoscopic ultrasonography–guided fine needle aspiration biopsy using 22–gauge needle in diagnosis of autoimmune pancreatitis. Dig Liver Dis 2011; 43: 869–74.
97）Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, et al. Endoscopic ultrasonography–guided fine needle aspiration can be used to rule out malignancy in autoimmune pancreatitis patients. J Ultrasound Med 2017; 36: 2237–44.
98）Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, et al. Endoscopic ultrasound–guided fine needle aspiration in the differentiation of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol 2012; 18: 3883–8.
99）Jung JG, Lee JK, Lee KH, et al. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with papillary biopsy and endoscopic ultrasound–guided pancreatic biopsy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2015; 15: 259–64.
100）Iwashita T, Yasuda I, Doi S, et al. Use of samples from endoscopic ultrasound–guided 19–gauge, fine–needle aspiration in diagnosis of autoimmune pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 316–22.
101）Morishima T, Kawashima H, Ohno E, et al. Prospective multicenter study on the usefulness of EUS–guided FNA biopsy for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2016; 84: 241–8.
102）Kanno A, Masamune A, Fujishima F, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS–guided FNA using a 22–gauge needle: a prospective multicenter study. Gastrointest Endosc 2016; 84: 797–804.
103）Kanno A, Ishida K, Hamada S, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS–FNA by using a 22–gauge needle based on the international consensus diagnostic criteria. Gastrointest Endosc 2012; 76: 594–602.
104）Cao L, Wang Y, Wang J, et al. The role of EUS–guided fine needle aspiration in autoimmune pancreatitis: a single center prospective study. Scand J Gastroenterol 2018; 53: 1604–10.
105）Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, et al. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS–guided trucut biopsy: a comparison study with EUS–FNA. J Gastroenterol 2009; 44: 742–50.
106）Levy MJ, Smyrk TC, Takahashi N, Zhang L, Chari ST. Idiopathic duct–centric pancreatitis: disease description and endoscopic ultrasonography–guided trucut biopsy diagnosis. Pancreatology 2011; 11: 76–80.
107）Itoi T, Itokawa F, Kurihara T, et al. Experimental endoscopy: objective evaluation of EUS needles. Gastrointest Endosc 2009; 69: 509–16.
108）Mukai S, Itoi T, Yamaguchi H, et al. A retrospective histological comparison of EUS–guided fine–needle biopsy using a novel franseen needle and a conventional end–cut type needle. Endosc Ultrasound 2019; 8: 50–7.
109）Detlefsen S, Joergensen MT, Mortensen MB. Microscopic findings in EUS–guided fine needle (SharkCore) biopsies with type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. Pathol Int 2017; 67: 514–20.
110）Kurita A, Yasukawa S, Zen Y, et al. Comparison of a 22–gauge Franseen–tip needle with a 20–gauge forward–bevel

Presented by Medical*Online

needle for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis: a prospective, randomized, controlled, multicenter study (COMPAS study). Gastrointest Endosc. 2020; 91: 373–81.
111）Ishikawa T, Kawashima H, Ohno E, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound–guided fine–needle biopsy for the diagnosis of autoimmune pancreatitis using a 22–gauge Franseen needle: a prospective multicenter study. Endoscopy 2020. Jun 24.［Epub ahead of print］
112）Wang KX, Ben QW, Jin ZD, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS–guided FNA: a systematic review. Gastrointest Endosc 2011; 73: 283–90.
113）Ikarashi S, Tsuchiya A, Hayashi K, Terai S. Delayed pancreatic ductal leakage after EUS–FNA for autoimmune pancreatitis. Endosc Ultrasound 2019; 8: 277–8.
114）Minaga K, Takenaka M, Katanuma A, et al. Needle tract seeding: an overlooked rare complication of endoscopic ultrasound–guided fine–needle aspiration. Oncology 2017; 93 Suppl 1: 107–12.
115）Unno H, Saegusa H, Fukushima M, Hamano H. Usefulness of endoscopic observation of the main duodenal papilla in the diagnosis of sclerosing pancreatitis. Gastrointest Endosc 2002; 56: 880–4.
116）Kubota K, Iida H, Fujisawa T, et al. Clinical significance of swollen duodenal papilla in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2007; 35: e51–60.
117）Kim MH, Moon SH, Kamisawa T. Major duodenal papilla in autoimmune pancreatitis. Dig Surg 2010; 27: 110–4.
118）Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. A new diagnostic endoscopic tool for autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2008; 68: 358–61.
119）Hirano K, Fukushima N, Tada M, et al. Diagnostic utility of biopsy specimens for autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2009; 44: 765–73.
120）Moon SH, Kim MH. Autoimmune pancreatitis: role of endoscopy in diagnosis and treatment. Gastrointest Endosc Clin N Am 2013; 23: 893–915.
121）Ectors N, Maillet B, Aerts R, et al. Non–alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. Gut 1997; 41: 263–8.
122）Suda K, Takase M, Fukumura Y, et al. Histopathologic characteristics of autoimmune pancreatitis based on comparison with chronic pancreatitis. Pancreas. 2005; 30: 355–8.
123）Suda K, Nishimori I, Takase M, Oi I, Ogawa M. Autoimmune pancreatitis can be classified into early and advanced stages. Pancreas 2006; 33: 345–50.
124）Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. Am J Surg Pathol 2006; 30: 1537–45.
125）Kojima M, Sipos B, Klapper W, et al. Autoimmune pancreatitis: frequency, IgG4 expression, and clonality of T and B cells. Am J Surg Pathol 2007; 31: 521–8.
126）Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1010–6.
127）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.
128）Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, et al. Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2014; 49: 715–26.
129）Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4–related autoimmune disease. J Gastroenterol 2003; 38: 982–4.
130）Aoki S, Nakazawa T, Ohara H, et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti–IgG4 antibody and patients' sera. Histopathology 2005; 47: 147–58.
131）Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4–positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Mod Pathol 2007; 20: 23–8.
132）Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement of the pathology of IgG4–related disease. Mod Pathol 2012; 25: 1181–92.
133）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.
134）Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4–related plasmacytic disease. Mod Rheumatol 2006; 16: 335–40
135）Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4–positive multi–organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4–related disorders. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 1310–5.
136）Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al; A novel clinical entity, IgG4–related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol 2012; 22: 1–14.
137）Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. IgG4–Related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations. Arthritis Rheum 2012; 64: 3061–7.

Presented by Medical*Online

138）Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al; The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4−related disease. Ann Rheum Dis 2020; 79: 77−87.
139）Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, et al; Randomised controlled trial of long−term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. Gut 2017; 66: 487−94.
140）Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2017; 17: 1−6.
141）Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, et al. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4−related disease: a multicentre study. Sci Rep 2018; 8: 10262. doi: 10.1038/s41598−018−28405−x.
142）Kawa S, Kamisawa T, Notohara K, et al. Japanese clinical diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis, 2018: revision of japanese clinical diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis, 2011. Pancreas 2020; 49: e13−4.
143）Kim K, Kim MW, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis revisited. World J Gastroenterol 2006; 12: 2487−96.
144）Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1010−6.
145）Moon SH, 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.

Presented by Medical*Online

II. 膵外病変

CQ II-1）どのような膵外病変があるか？

●自己免疫性膵炎には様々な膵外病変の合併が報告されており，涙腺・唾液腺病変，眼病変，呼吸器病変，胆管病変，腎病変，動脈病変や後腹膜病変は自己免疫性膵炎との関連性が広く認知されている（推奨度：B）.

＜解説＞

自己免疫性膵炎には様々な膵外病変の合併が報告されており，涙腺・唾液腺病変[1]（図 22，23），眼病変[2,3]，呼吸器病変[4,5]，胆管病変[6,7]，腎病変[8,9]，動脈病変や後腹膜病変[10,11]（図 24）は自己免疫性膵炎との

表 8　自己免疫性膵炎に合併する膵外病変

関連がほぼ認められている病変
涙腺・唾液腺病変 IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis
眼病変 IgG4-related ophthalmic disease
呼吸器病変 IgG4-related respiratory disease
胆管病変 IgG4-related sclerosing cholangitis
腎病変 IgG4-related kidney disease
動脈周囲，後腹膜病変 IgG4-related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis
関連が疑われるが今後さらに検討が必要な病変
下垂体炎 Hypophysitis
肥厚性硬膜炎 Pachymeningitis
副鼻腔炎 Rhinosinusitis
甲状腺病変 IgG4-related thyroid disease
偽腫瘍（乳腺，肺，肝臓）Pseudotumor（breast，lung，liver）
ファーター乳頭腫大 Swelling of papilla of Vater
自己免疫性肝炎 IgG4-related autoimmune hepatitis
前立腺炎 Prostatitis
皮膚病変 IgG4-related skin disease

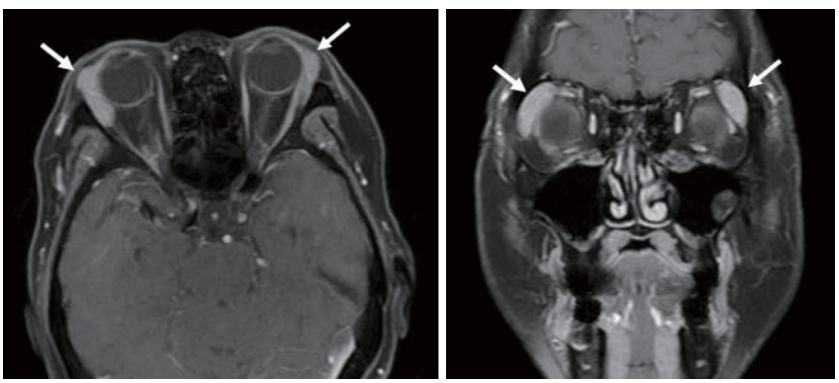


図 22　造影 MRI（T1 強調画像）で均一に造影される両側涙腺腫大を認める（矢印）.

Presented by Medical*Online

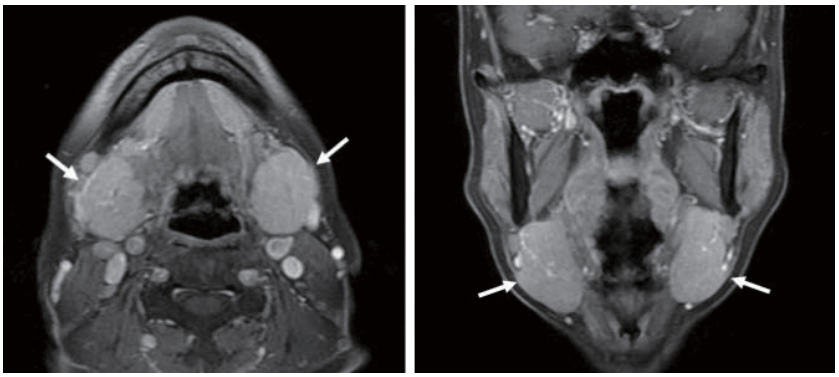


図 23　造影 MRI（T1 強調画像）で均一に造影される両側顎下腺腫大を認める（矢印）.

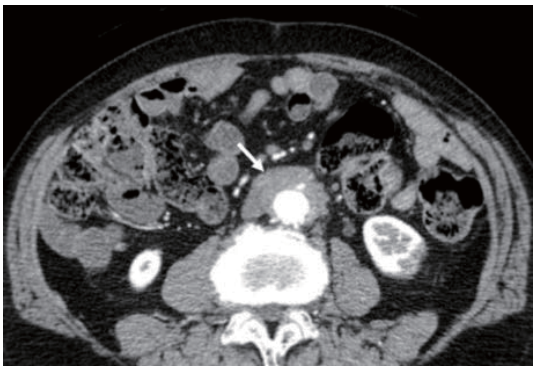


図 24　造影 CT（動脈相）で大動脈周囲に軟部濃度腫瘤を認める（矢印）.

関連性が広く認知されている．その他に下垂体炎[12]，肥厚性硬膜炎[13]，副鼻腔炎[14]，甲状腺病変[15]，偽腫瘍（乳腺，肺，肝臓）[16~18]，ファーター乳頭腫大[19]，自己免疫性肝炎[20,21]，前立腺炎[22]，皮膚病変[23]などの合併も報告されている．さらに 1 例報告も含めると非常に多彩な病態を合併している可能性がある[24~26]（表 8）．これらすべてが自己免疫性膵炎と関連しているか不明であるが，現在では自己免疫性膵炎は全身性疾患である IgG4 関連疾患（IgG4 related disease）の膵病変と考えられており，自己免疫性膵炎に関連する病変は全身の諸臓器に及ぶと予想される．また膵外病変は膵病変と同時に認める場合と異時性に認める場合があり[27]，多くの膵外病変にも膵病変と同様の病理所見である著明なリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤，線維化，閉塞性静脈炎を認め，またステロイド治療への良好な反応が見られる．自己免疫性膵炎では膵外病変を合併していることが多く，膵外病変の存在は自己免疫性膵炎診断の一助となる．

膵外病変は超音波，CT，MRI，ガリウムシンチグラフィ，FDG-PET などの画像検査[28~30]や血清ホルモン値の測定などで診断されるが，確定診断には組織学的な所見が必要である．また，それぞれの臓器に固有の疾患と臨床所見や画像所見，病態が類似することがあり，涙腺・唾液腺病変はシェーグレン症候群，肺病変はサルコイドーシスや肺癌，胆管病変は原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis：PSC）や胆管癌との鑑別が重要となる．

Presented by Medical*Online

CQ II–2）自己免疫性膵炎の膵外病変とする根拠は何か？

●IgG4 関連疾患の特徴を有している場合には膵外病変であることが推測される．IgG4 関連疾患包括診断基準または臓器別診断基準を満たす場合には膵外病変として診断可能であるが，各臓器特有の疾患との鑑別も十分におこなう必要がある（推奨度：B）．

＜解説＞

病変組織中にリンパ球や IgG4 陽性形質細胞浸潤，線維化，閉塞性静脈炎を認める場合やステロイド治療への良好な反応を認める場合，また病変の出現と消退が膵病変と同期している場合には膵外病変であることが推測される．膵外病変も IgG4 関連疾患の 1 臓器病変であり，IgG4 関連疾患包括診断基準[31]を満たす場合には，膵外病変として診断可能である．これまでに涙腺・唾液腺病変，眼病変，呼吸器病変，胆管病変，腎病変，動脈病変，後腹膜病変は膵外病変として認知されており，それぞれに臓器別診断基準が設定されている[32〜38]．IgG4 関連疾患包括診断基準で診断困難な場合には臓器別診断基準を用いた診断も可能である．また，膵外病変の診断に際しては各臓器特有の疾患との鑑別も十分におこなう必要がある．

CQ II–3）合併する涙腺・唾液腺炎とシェーグレン症候群の鑑別点は？

●自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺腫脹は 3 ヶ月以上持続し無痛性であるが，シェーグレン症候群による唾液腺腫脹は，片側性・有痛性で反復性であり自然消退することが多い（推奨度：B）．
●自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺炎では涙腺・唾液腺分泌機能の低下に起因する症状は乏しい，もしくは軽度であることが多い（推奨度：B）．
●自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺炎は抗 SS–A 抗体，抗 SS–B 抗体が陰性である（推奨度：A）．
●自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺炎はステロイド治療に良好に反応する（推奨度：A）．

＜解説＞

自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺腫大（図 22，23）の頻度は 14〜39％と報告されており[24〜26]，以前はシェーグレン症候群の合併と考えられていたが，シェーグレン症候群とは臨床像が異なっている[39]．現在ではミクリッツ病が IgG4 関連疾患の涙腺・唾液腺病変であることが明らかとなり[40, 41]，IgG4 関連涙腺・唾液腺炎として認識されている．シェーグレン症候群との鑑別点として，IgG4 関連涙腺・唾

表 9　IgG4 関連涙腺・唾液腺炎とシェーグレン症候群の鑑別

	lgG4 関連涙腺・唾液腺炎	シェーグレン症候群
罹患臓器	顎下腺多	耳下腺多
唾液腺分泌機能低下症状	（−）〜（+）	（+）〜（+ + +）
	軽度	高度
抗 SS–A 抗体，抗 SS–B 抗体	（−）	（+）
IgG4 陽性形質細胞浸潤	（+）	（−）
ステロイド治療への反応	（+）	（−）

Presented by Medical*Online

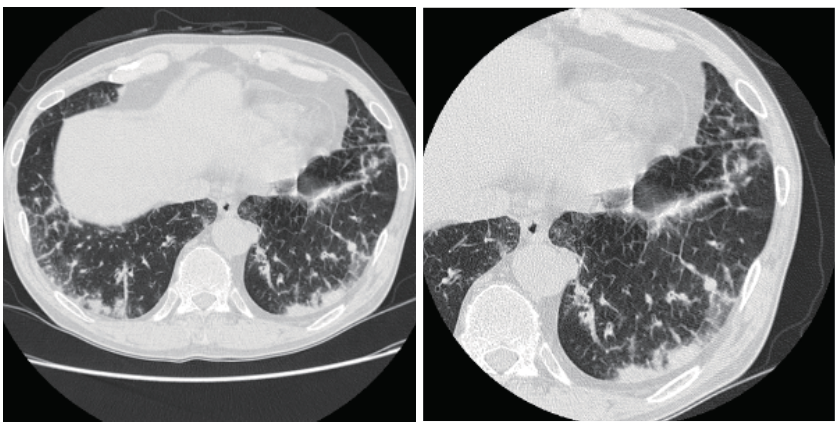
液腺炎は3ヶ月以上持続し無痛性であるが，シェーグレン症候群による唾液腺腫脹は，片側性・有痛性で反復性であり自然消退することが多い[42]. IgG4関連涙腺・唾液腺炎では顎下腺腫大を多く認め[29, 43]，乾燥性角結膜炎や口腔乾燥症状などの涙腺・唾液腺分泌機能の低下に起因する症状は乏しい，もしくは軽度であることが多い[40, 44, 45]（表9）．また，IgG4関連涙腺・唾液腺炎では抗SS-A抗体と抗SS-B抗体が陰性であり，病変部位にIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤を認め，ステロイド治療への良好な反応を認める[39, 40]．病理診断は大唾液腺からの生検が望ましいが，侵襲性が高いため口唇腺生検による小唾液腺の検索が行われることもあり，口唇腺生検による診断陽性率は60%ほどである[46]．涙腺・唾液腺病変を合併した自己免疫性膵炎例は非合併例と比較して，血清IgG4が高く，びまん性膵腫大を高頻度に認めることから活動性の高い病態と考えられている[26, 47]．

CQ II-4）合併する呼吸器病変は？

●自己免疫性膵炎に合併する呼吸器病変として喘息（もしくは喘息様症状），間質性肺疾患，肺炎症性偽腫瘍，気管支粘膜の浮腫・肥厚，気管支・気管支血管周囲束の肥厚，胸膜病変，肺門・縦隔リンパ節腫大が報告されている（推奨度：B）．
●これらはサルコイドーシス，多中心性キャッスルマン病，特発性間質性肺炎，肺腫瘍などとの鑑別が必要である（推奨度：B）．

＜解説＞

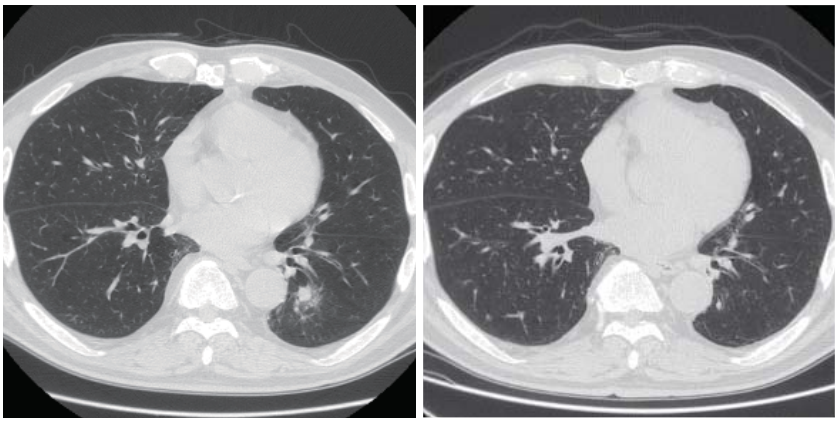
自己免疫性膵炎症例の13～54%に呼吸器病変の合併を認める[5, 29, 48, 49]．喘息（様）症状や咳嗽，労作時の息切れなどの症状を認める症例もあるが，無症状の症例も43～50%と少なくない[5, 48]．胸部CTではすりガラス様陰影，浸潤影（consolidation），小葉間隔壁の肥厚，結節影，気管支壁・気管支血管束の肥厚，胸膜肥厚などを呈することが報告されている[5, 29, 48, 49]．気管支壁の肥厚，浸潤影，小葉間隔壁の肥厚を同時に認める症例（図25）もあり，間質性肺疾患に分類される．肺炎症性偽腫瘍（inflammatory pseudotumor of the lung）[50, 51]では結節影を呈するため肺腫瘍との鑑別が重要で，悪性が否定できない場



両下葉病変　　左下葉病変拡大

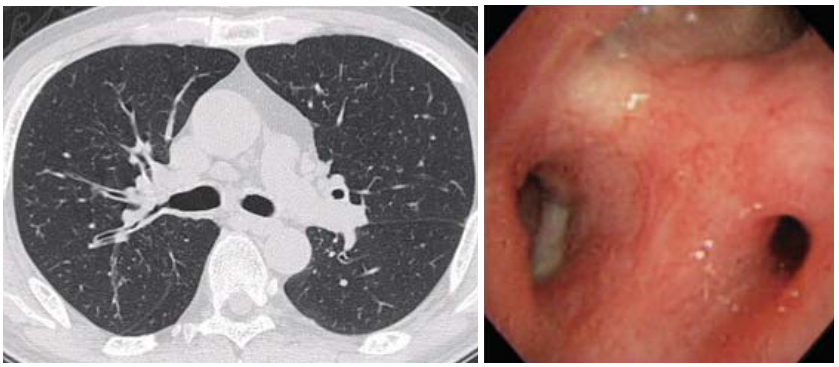
図25　自己免疫性膵炎に合併した肺病変（多彩な病変）
両肺下葉に，気管支壁の肥厚，小葉間隔壁の肥厚，浸潤影などが混在している．

Presented by Medical*Online



ステロイド治療前　　ステロイド治療後

図 26　自己免疫性膵炎に合併した肺病変（結節影）
左肺下葉に 12 mm 大の結節影が認められる．ステロイド治療後には消失している．



a | b

図 27　自己免疫性膵炎に合併した肺病変（サルコイドーシス類似症例）
a）肺門・縦隔リンパ節腫大と気管支・気管支血管束の肥厚を伴う．b）気管支鏡検査では気管支粘膜の浮腫・肥厚を認める．

合は手術切除を検討する必要がある．自己免疫性膵炎組織と同様に花筵様線維化，リンパ球と形質細胞の浸潤，閉塞性静脈炎に加えて，肺では閉塞性動脈炎も報告されており，IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤を認め，副腎皮質ステロイドの治療に良好に反応する（図 26）．

ガリウムシンチグラフィーでは自己免疫性膵炎症例の 67～75％に[28, 29]，胸部 CT では 37～78％に肺門・縦隔リンパ節腫大が認められる．気管支・気管支血管束の肥厚を伴う症例では[29, 48]，サルコイドーシスと類似した胸部 CT 所見，気管支内視鏡所見を呈することがある[29, 48]（図 27）．他臓器と同様に，自己免疫性膵炎の呼吸器病変はサルコイドーシスと比較して Th2 優位の病態であることが示されている[52]．血清の可溶性 IL-2 レセプターが高値であることは両疾患に共通するが，前者で血清 ACE 値が正常である点が鑑別に有用である[53]．

自己免疫性膵炎の呼吸器病変は，ステロイド治療に対して通常は良好な反応がみられる[5, 29, 48, 49]．自己

Presented by Medical*Online

免疫性膵炎に対するステロイド治療の漸減中に膵病変の再燃がみられた症例において，呼吸器病変の再燃は1例も認められなかったことが報告されており[48]，呼吸器病変の予後は良好と考えられる．

多中心性キャッスルマン病[54, 55]，特発性間質性肺炎[56]などで血清IgG4が高値で肺組織にIgG4陽性細胞浸潤が認められることがあり，鑑別が重要である．自己免疫性膵炎に間質性肺炎を合併した症例の報告もあるが[4, 5]，自己免疫性膵炎の呼吸器病変と考えて良いのか慎重な判断が必要である．多臓器病変を呈したIgG4関連呼吸器疾患を集積して解析した報告では，蜂巣肺を呈する特発性肺線維症に該当するような症例はなく，全例がステロイド治療に対して良好な反応がみられた[57]．ステロイド治療に対する反応が悪い症例や治療後に蜂巣肺などの肺病変が残存する症例では，自己免疫性膵炎に別の肺疾患が合併している可能性も考えられるため，各科と連携することが望ましい．

また，肺癌周囲の組織にIgG4陽性細胞浸潤が認められることが報告されており[58]，自己免疫性膵炎に肺癌が合併することも稀ではない[59, 60]．肺癌が否定できないときには積極的に手術切除を検討する必要がある．

CQ II–5）合併するIgG4関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎，胆道癌との鑑別点は？

●合併するIgG4関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎，胆道癌との鑑別には臨床像，胆管造影像，超音波像などの画像診断および病理組織像により総合的に診断する必要がある（推奨度：A）．
●IgG4関連疾患に特徴的な膵外病変を認める場合にはIgG4関連硬化性胆管炎の可能性が高い（推奨度：A）．

＜解説＞

自己免疫性膵炎に合併するIgG4関連硬化性胆管炎は膵内胆管の狭窄を特徴とするが，肝門部から肝外胆管に限局性の狭窄，肝内に多発性の狭窄をきたすことがあり[61]，その診断には「IgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準2012」を参照する[62]．IgG4関連硬化性胆管炎の胆管像は4つに大別され，下部胆管のみに狭窄をきたすType 1では膵癌，下部胆管癌および慢性膵炎との鑑別を要する（図28）．肝内胆管に狭窄が多発するType 2の症例は原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis以下PSC）との鑑別を要し，肝門部胆管に狭窄をきたすType 3とType 4では胆管癌や胆嚢癌との鑑別を要する．

表10　IgG4関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の臨床像の比較

	IgG4関連硬化性胆管炎	原発性硬化性胆管炎
年齢	高齢	若年と高齢の2峰性
性別	男性に多い	性差なし
主訴	閉塞性黄疸	肝機能異常
血清IgG4	高値	正常
合併疾患	糖尿病，IgG4関連疾患	特徴的な炎症性腸疾患
胆管像	長い狭窄，下部胆管狭窄	短い狭窄，数珠状所見 憩室様突出，剪定状所見
胆管壁の炎症部位	全層性の炎症 上皮の変化はまれ	内腔面に強い炎症 上皮の変化が強い
治療	ステロイド	UDCA，肝移植
臨床経過	良好	進行性

（文献66より引用一部改変）

Presented by Medical*Online

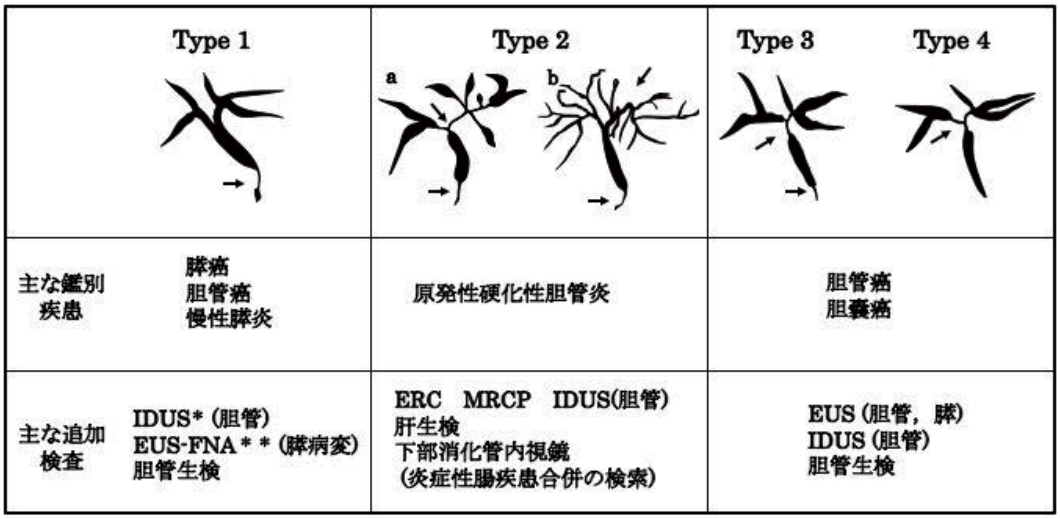


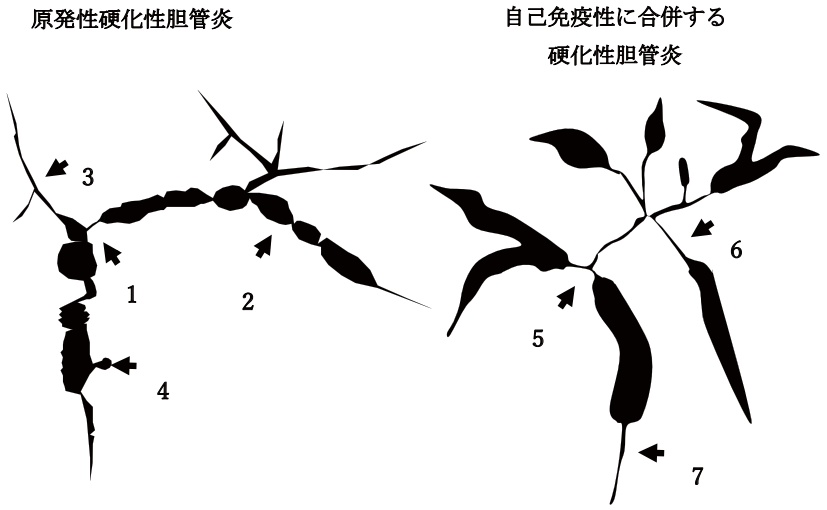
図 28　IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像の分類と鑑別疾患（文献 61 より引用一部改変）

IgG4 関連硬化性胆管炎と PSC との鑑別において，IgG4 関連硬化性胆管炎は高齢の男性に閉塞性黄疸で発症することが多く[63~66]，87～92％の症例にみられる自己免疫性膵炎をはじめ涙腺・唾液腺炎，後腹膜線維症，腎病変，肺病変，リンパ節病変，血管病変などの IgG4 関連疾患を同時性または異時性に合併する[65~68]（表 10）．一方，PSC は若年から中年に発症して炎症性腸疾患を比較的高率に合併するなど，臨床像が異なる[63~66]．両者の胆管像を比較検討すると，IgG4 関連硬化性胆管炎では下部胆管の狭窄と肝門部から肝内胆管にかけての比較的長い狭窄とその末梢側胆管の単純拡張が特徴であるが[63, 64]，PSC に多く認められることが多い所見として帯状狭窄（band-like stricture，1～2 mm 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）がある[63, 64, 69, 70]（図 29）．また，IgG4 関連硬化性胆管炎では腹部超音波で肝内外の胆管壁肥厚が高率に描出される[71]．切除標本では，IgG4 関連硬化性胆管炎の肝外胆管壁は肥厚してリンパ球，形質細胞の著しい浸潤と線維化を認める．また IgG4 陽性形質細胞を多数認め，閉塞性静脈炎が見られる[72~74]．IgG4 関連硬化性胆管炎は胆管壁全層に炎症を認めるが，PSC においては胆管内腔側で強い炎症があり，外膜側では炎症の程度は軽い[75]（表 10）．肝生検組織では，IgG4 関連硬化性胆管炎の肝内胆管には IgG4 陽性の形質細胞を多数認めるが，PSC においては少数しか認めない[64, 72~74, 76]．

一方，膵病変が明らかでなく，IgG4 関連硬化性胆管炎と同様の硬化性胆管炎のみを認める症例が存在する[65, 77, 78]．特に膵腫大も主膵管の狭細像も認めない症例は診断に難渋する．また，膵腫大はなくても主膵管に狭細像を認める症例が存在するため，膵管造影が診断に有用な場合がある[78]．

胆管像において限局性の狭窄を認める場合，IgG4 関連硬化性胆管炎と胆道癌との鑑別が必要である．胆管像のみから両者を鑑別することは容易ではない．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胆道癌を鑑別する必要がある[76, 79~81]（図 28）．経乳頭的な胆管生検による胆管癌診断の感度は 55～72％であり[76, 82]，IgG4 関連硬化性胆管炎における胆管生検の IgG4 染

Presented by Medical*Online



1. band-like stricture
2. beaded appearance
3. pruned-tree appearance
4. . diverticulum-like outpouching
5. segmental stricture
6. long stricture with prestenotic dilation
7. stricture of lower CBD

図 29　原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎，IgG4 関連硬化性胆管炎，の胆管像の特徴（文献 69 より引用一部改変）
原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像の特徴をシェーマで示した．
原発性硬化性胆管炎は band-like stricture，beaded appearance，pruned tree appearance，diverticulum-like outpouching が特徴的で，自己免疫性硬化性胆管炎は segmental stricture，long stricture with prestenotic dilation，stricture of lower CBD が特徴的である．

色による診断率も 18～52％と[76, 83]，いずれも良好ではない．そのため，乳頭部生検，狭窄部の擦過細胞診および胆汁細胞診を併用することが望ましい．IgG4 関連硬化性胆管炎の IDUS 所見の特徴は内側低エコー層の比較的均一な肥厚と，管腔側と外側高エコー層がともに smooth に保たれていることである[76]．また，EUS や IDUS を施行すると IgG4 関連硬化性胆管炎では胆管像で狭窄を認めない部位の胆管壁も広範囲に肥厚しているのが重要な鑑別点である[76, 84]（IDUS による胆管癌との鑑別点は次項に詳細に記載されているので参照のこと）．さらに IgG4 関連硬化性胆管炎においても胆管壁から外側に向かって腫瘤状に炎症性偽腫瘍を形成することがあり[72]，この所見により胆管癌と誤診される可能性があるので注意を要する．

血清 IgG4 値は IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に有用であり，約 90％の症例で 135 mg/dl 以上の高 IgG4 血症を認める[85, 86]．しかし，PSC で 9～22％[85, 87, 88]，胆管癌で 8～14％[85, 89]，において血清 IgG4 高値例が存在するため，その解釈には注意を要する[83]．

Presented by Medical*Online

CQ II–6）合併する IgG4 関連硬化性胆管炎の IDUS 所見は？

●全周性で対称性の壁肥厚を呈し，内側縁と外側縁は平滑で，内部は均一なエコーを呈することが多い（推奨度：B）．
●胆管造影で狭窄のない胆管にも広範囲にわたり胆管壁肥厚を認める（推奨度：B）．

＜解説＞

IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管狭窄部における IDUS 所見の特徴としては，全周性で対称性の壁肥厚を呈することが多く，内側縁と外側縁は平滑で，内部は均一なエコーを呈することが多いとされている（図 30a）[76,90]．また，胆管非狭窄部位においても胆管狭窄部と同様な壁の肥厚を認めることも IgG4 関連硬化性胆管炎の特徴的な所見とされている（図 30b）[76]．この IDUS 所見は，胆管粘膜下に胆管壁の全層性の炎症を認めるが，胆管粘膜は比較的保たれているという IgG4 関連硬化性胆管炎の病理組織像を反映していると考えられている[72]．胆道ドレナージにより，胆管壁肥厚を来すことがあるため，IDUS はドレナージ前に施行する必要がある．

胆管癌の胆管狭窄部における IDUS 所見の特徴は，壁の肥厚は全周性であるが非対称性であり，外側縁は癌の深達度によっては途絶を来し，内側縁は不整で内部エコーは不均一を呈することが多く，IgG4 関連硬化性胆管炎の IDUS 所見とは異なる（図 31）[91～95]．また，IgG4 関連硬化性胆管炎では前述のように胆管非狭窄部においても胆管壁肥厚を IDUS で認めるが，胆管癌では胆管非狭窄部における胆管壁肥厚を認めないことが多い（図 31）．両者の鑑別のために正診率が最も高くなる IDUS における胆管壁厚のカットオフ値は 0.8 mm であり，1.0 mm と設定すると胆管癌の除外が可能であるとの報告がある[76]．

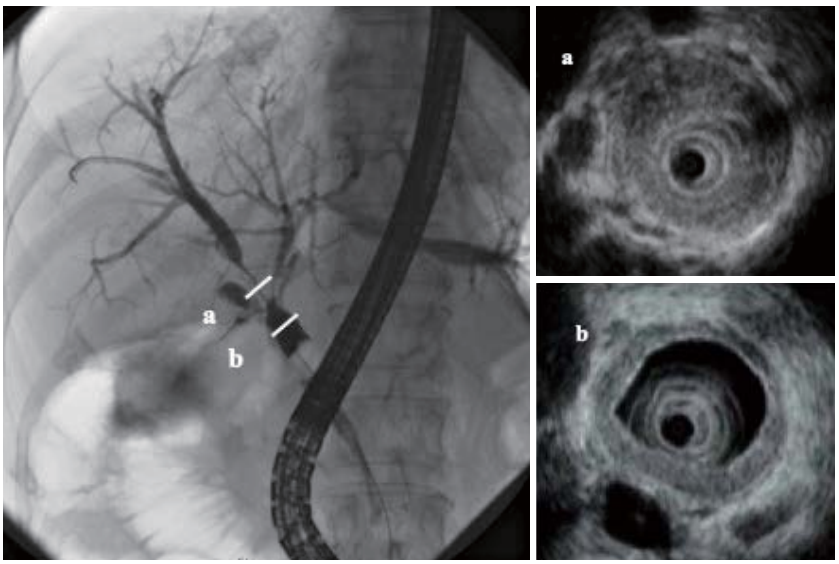


図 30　IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像と IDUS 所見
胆管像では肝門部を中心に狭窄を認める．a．胆管像の狭窄部における IDUS 所見．全周性，対称性の内部が均一なエコーを呈する壁肥厚を認める．b．胆管像の非狭窄部における IDUS 所見．狭窄部と同様に内部が均一なエコーを呈する壁肥厚を認める．内側縁と外側縁は平滑である．

Presented by Medical*Online

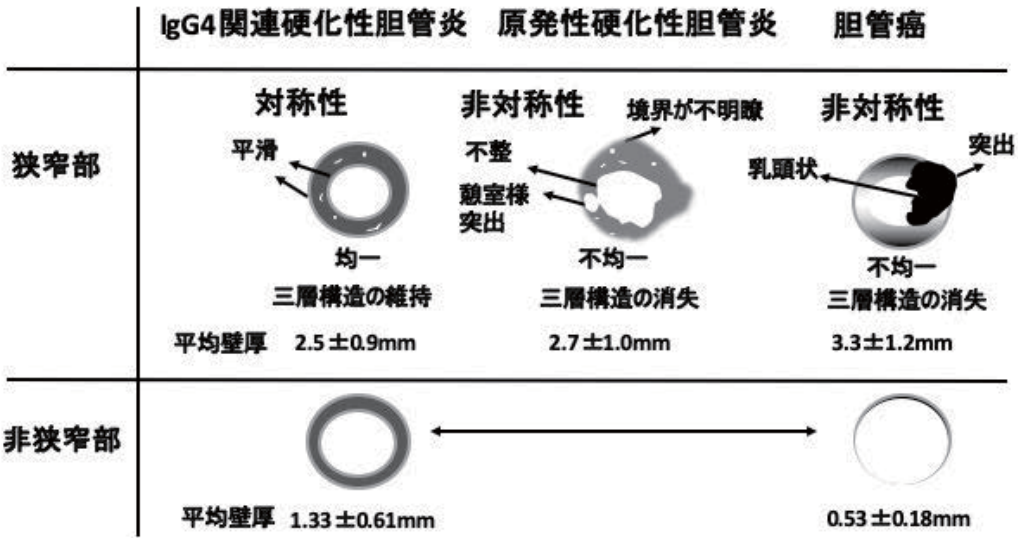


図 31　IDUS 所見による鑑別診断
IgG4 関連硬化性胆管炎では三層構造が維持され，全周性，対称性の内部が均一なエコーを呈する壁肥厚を認める．非狭窄部においても狭窄部と同様に内部が均一なエコーを呈する壁肥厚を認める．
原発性硬化性胆管炎では，非対称性の壁肥厚，不整な内側縁，外側縁の途絶，不均一な内部エコー，3 層構造の消失，憩室様突出を認める．
胆管癌では壁の肥厚は全周性であるが非対称性であり，外側縁は癌の深達度によっては途絶を来し，内側縁は不整で内部エコーは不均一を呈することが多い．胆管癌では胆管非狭窄部における胆管壁肥厚を認めないことが多い．

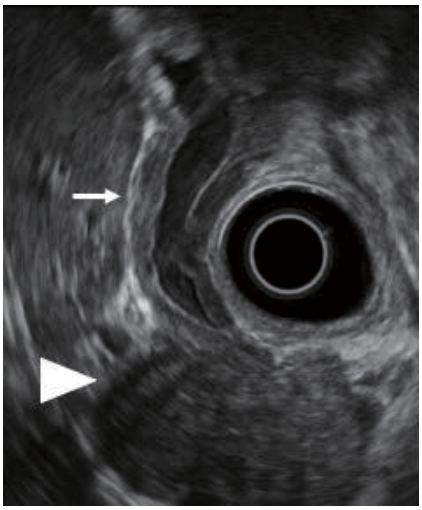


図 32　IgG4 関連硬化性胆管炎の EUS 所見
IgG4 関連硬化性胆管炎では三層構造が維持された全周性，対称性の内部が均一なエコーを呈する壁肥厚を広範囲に認める（矢印）．膵頭部は腫大し，自己免疫性膵炎の所見を認める（矢頭）．

Presented by Medical*Online

このように IgG4 関連硬化性胆管炎では胆管像において一見正常に見える非狭窄部の胆管壁も IDUS では膵内から上部胆管まで連続的に肥厚しており，胆管癌との鑑別において最も重要な所見であると考えられる．

下部胆管狭窄を来す IgG4 関連硬化性胆管炎では，IDUS 像において膵内胆管狭窄部の胆管壁そのものの肥厚も認めることが多いため，胆管壁外圧排のみを示す膵臓癌との鑑別に有用である[96, 97]．IgG4 関連硬化性胆管炎における膵内胆管狭窄の原因としては，膵炎によるしめつけ狭窄と IgG4 関連硬化性胆管炎そのものによる胆管壁肥厚の両者の要素からなると考えられ，どちらの要素がより強く影響しているかは症例によって異なると考えられる．また，IgG4 関連硬化性胆管炎では IDUS において上流の胆管壁肥厚を認めるが，膵臓癌ではほとんど認めないことも両者の鑑別には有用であると考えられている．

原発性硬化性胆管炎の IDUS 所見としては，非対称性の壁肥厚，不整な内側縁，外側縁の途絶，不均一な内部エコー，3 層構造の消失といった所見が特徴的であり，IgG4 関連硬化性胆管炎の IDUS 所見とは異なる（図 31）[98, 99]．原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の IDUS 像の比較では，不整な内側縁，憩室様突出所見，3 層構造の消失が原発性硬化性胆管炎に特異的な所見であるとされている[99]．

IDUS は ERC に引き続き施行可能な検査であり，特に ERC を施行する症例においては，胆管癌，膵癌，原発性硬化性胆管炎との鑑別診断に有用であることから，ERC に引き続いて施行することが推奨される．一方 ERC が不要な症例においては EUS（超音波内視鏡）を施行することにより IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な IDUS 所見と同様な所見を得ることができる（図 32）．

CQ II-7）合併する後腹膜線維症をどのように診断するか？

●合併する後腹膜線維症は CT, MRI などの画像検査で腎盂・尿管周囲，動脈周囲，骨盤腔の軟部陰影腫瘤として捉えられることが多い（推奨度：B）．

＜解説＞

自己免疫性膵炎に合併する後腹膜線維症は CT，MRI などの画像検査で動脈周囲（図 24），尿管周囲（図 33），椎体近傍（図 34），骨盤腔の軟部陰影腫瘤として捉えられてきた[11, 29]．動脈周囲病変は胸部大動

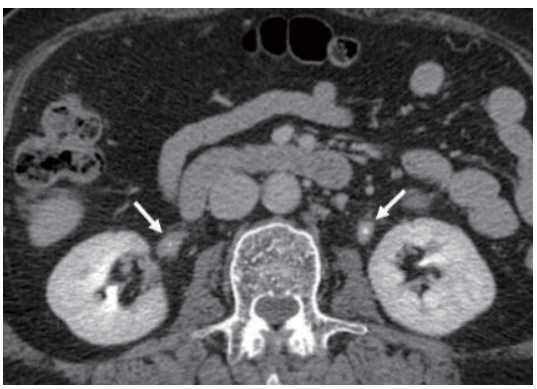


図 33　造影 CT（後期相）で左右尿管周囲に軟部濃度腫瘤を認める（矢印）．

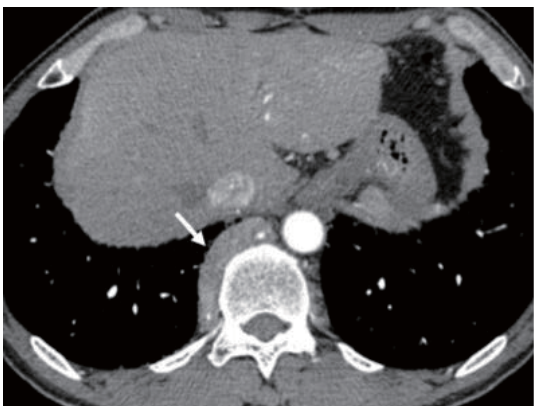


図 34　造影 CT（動脈相）で椎体前面に軟部濃度腫瘤を認める（矢印）．

Presented by Medical*Online

脈や冠動脈など全身の動脈に病変が分布することが明らかとなったことから[100, 101]，動脈病変として独自の診断基準が必要と考えられ，現在は「IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症の診断の指針」が提示されている（CQ II-9 参照）[102, 103]．後腹膜線維症では FDG-PET で FDG の強い集積を伴い[104]，組織中に IgG4 陽性形質細胞浸潤，閉塞性静脈炎を認める[11, 105]．尿管周囲の腫瘤により水腎症，不可逆的な腎不全を呈する場合もあるが[106]，通常はステロイド治療に対する良好な反応を認める[11]．尿管周囲病変はステロイド治療の絶対適応であるが，動脈周囲病変はステロイド投与後に罹患血管が瘤化，破裂した症例の報告が認められ[107, 108]，ステロイド治療を行う際には CT，MRI 画像による血管径の変化に留意した慎重な画像フォローアップが必要である[109]．

CQ II-8）合併する腎病変をどのように診断するか？

●合併する腎病変は IgG4 関連腎臓病と称され，主病変は尿細管間質性腎炎である（推奨度：B）．
●CT，MRI で腎皮質に円形やくさび状の造影不良域，腎腫大や腎腫瘤，腎盂壁肥厚を認める（推奨度：B）．

＜解説＞

自己免疫性膵炎に合併する腎病変は IgG4 関連腎臓病と称され，主病変は尿細管間質性腎炎である[8, 9, 110, 111]．自己免疫性膵炎と同様に中高年の男性に多く，ほとんどの症例が腎臓以外の臓器に IgG4 関連疾患病変を伴っている[111, 112]．全身症状に乏しく，間質性腎炎を反映した尿所見の異常は軽度であることが多い．腎機能は軽度低下から腎不全に至る症例も存在し，腎機能低下の進行も緩徐から急速に進行する症例まで様々である[111, 113, 114]．血液検査では高率に血清 IgG, IgG4, IgE が上昇しており，また半数以上に低補体血症を認める[111]．尿細管間質性腎炎以外に糸球体病変を合併することもあり，糸球体病変としては膜性腎症が多い[115]．画像所見では CT, MRI で両側腎皮質に多発する造影不良域が特徴であり（図 35），腎腫大や腎腫瘤，腎盂壁肥厚を認めることもある[113, 114]．造影剤を使用できない場合，MRI の拡散強調像は腎病変の認識に有用である[116]（図 36）．組織所見は尿細管間質にリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤，線維化を認め，病変部と非病変部の境界が明瞭であることが特徴であり[117, 118]，また尿細管基底

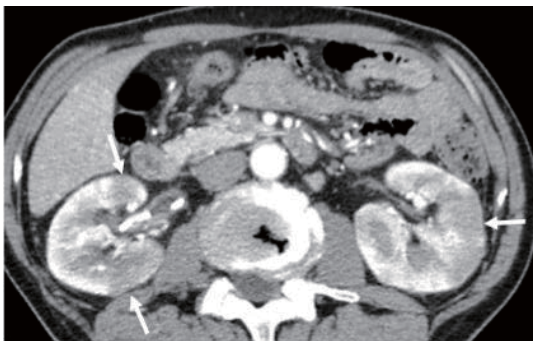


図 35　造影 CT（動脈相）で両腎皮質に多発する造影不良域を認める．

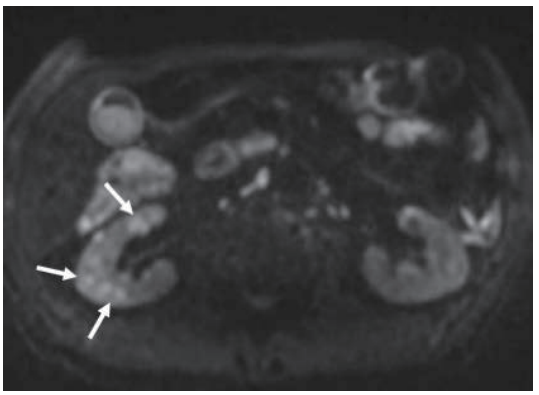


図 36　MRI 拡散強調像で右腎に複数の拡散低下所見を認める（矢印）．

Presented by Medical*Online

膜への IgG, IgG4，補体の顆粒状沈着所見は診断に有用である[117, 119]．腎病変の診断は尿所見異常，腎機能異常，高 IgG 血症，低補体血症，高 IgE 血症の有無，血清 IgG4 値，画像所見，病理組織所見などから「IgG4 関連腎臓病診療指針」を参考にしておこなう[112]．

CQ II–9）合併する大動脈病変は？

●合併する動脈病変は画像検査で動脈壁の肥厚もしくは動脈周囲に広がる軟部陰影として捉えられることが多く，瘤状の形態を呈している場合もある（推奨度：B）．
●ステロイド治療経過中に動脈瘤が破裂する場合があり，動脈瘤の形態や経時的変化によっては外科的治療を検討する必要がある（推奨度：B）．

＜解説＞

自己免疫性膵炎に合併する動脈病変は腹部大動脈に認めることが多く，以前は後腹膜線維症として取り扱われていたが，その後に胸部大動脈，上腸間膜動脈や冠動脈などの中小動脈にも病変を認め[100, 101]，全身の動脈に病変が分布することが明らかとなった．症状として疼痛や発熱などを呈するが，半数以上は無症状である[102]．画像所見では動脈壁肥厚もしくは動脈周囲に広がる軟部陰影を認める[120]（図 24, 37）．また動脈は拡張し瘤化を伴っている場合と，拡張や瘤化を伴わず動脈周囲に軟部陰影を伴い動脈周囲炎としての画像所見を呈する場合とがある．病変分布は Type1～5 に分類され，腹部大動脈から総腸骨動脈にかけて病変が連続することが多い[121]．病変の主座は動脈壁の外膜であり，外膜から周囲脂肪組織に及ぶリンパ球や IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維性増生[10, 122]を認めるが，胸部大動脈では中膜にも強い炎症を認める[100]．一方で，好中球浸潤や肉芽はほとんど認めない．診断は「IgG4 関連動脈周囲炎/後腹膜線維症の診断基準」を参考にする[102]．動脈病変のステロイド治療への反応も自己免疫性膵炎同様に良好であるが，治療前に血管径の拡張や瘤化を伴っている症例では，ステロイド治療後に血管径の拡張や瘤が増悪するリスクがあり[121]，またステロイド治療中に動脈瘤が破裂した症例を認めることから[107, 108]，自己免疫性膵炎に対しステロイドを投与する際にはあらかじめ CT や MRI 画像で動脈の精査を行っておくことが望ましい[109]．また動脈瘤の形態や経時的変化によっては人工血管置換術やステントグラフト内挿術などの外科的治療を検討すべきである．動脈病変との鑑別疾患として感染性大動脈瘤，大動脈炎症候

図 37　造影 CT（動脈相）で右内外総腸骨動脈周囲に軟部陰影を認める（矢印）．

Presented by Medical*Online

群，悪性腫瘍や薬剤による慢性動脈周囲炎がある．

文　献

1）Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. Gut 2003; 52: 683–7.
2）Kubota T, Moritani S, Katayama M, et al. Ocular adnexal IgG4–related lymphoplasmacytic infiltrative disorder. Arch Ophthalmol 2010; 128: 577–84.
3）Katsura M, Morita A, Horiuchi H, et al. IgG4–related inflammatory pseudotumor of the trigeminal nerve: another component of IgG4–related sclerosing disease? AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32: E150–2.
4）Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. Gut 2004; 53; 770; author reply 770–1.
5）Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y, et al. High–rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. Intern Med J 2006; 36: 58–61.
6）Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, et al. Sclerosing pancreato–cholangitis responsive to steroid therapy. Lancet 1999; 354: 43–4.
7）Nakazawa T, Ohara H, Yamada T, et al. Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. Hepatogastroenterology 2001; 48: 625–30.
8）Takeda S, Haratake J, Kasai T, et al. IgG4–associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 474–6.
9）Uchiyama–Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune–related pancreatitis. Am J Kidney Dis 2004; 43: e18–25.
10）Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4–related periaortitis. Am J Surg Pathol 2008; 32: 197–204.
11）Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. Lancet 2002; 359: 1403–4.
12）van der Vliet HJ, Perenboom RM. Multiple pseudotumors in IgG4–associated multifocal systemic fibrosis. Ann Intern Med 2004; 141: 896–7.
13）Riku S, Hashizume Y, Yoshida M, et al. [Is hypertrophic pachymeningitis a dural lesion of IgG4–related systemic disease?]. Rinsho Shinkeigaku 2009; 49: 594–6.
14）Takano K, Abe A, Yajima R, et al. Clinical Evaluation of sinonasal lesions in patients with immunoglobulin G4–related disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 2015; 124: 965–71.
15）Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 2005; 50: 1052–7.
16）Zen Y, Kasahara Y, Horita K, et al. Inflammatory pseudotumor of the breast in a patient with a high serum IgG4 level: histologic similarity to sclerosing pancreatitis. Am J Surg Pathol 2005; 29: 275–8.
17）Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4–related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. Am J Surg Pathol 2009; 33: 1886–93.
18）Zen Y, Fujii T, Sato Y, et al. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4–related disease. Mod Pathol 2007; 20: 884–94.
19）Unno H, Saegusa H, Fukushima M, et al. Usefulness of endoscopic observation of the main duodenal papilla in the diagnosis of sclerosing pancreatitis. Gastrointest Endosc 2002; 56: 880–4.
20）Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. Immunoglobin G4–hepatopathy: association of immunoglobin G4–bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. Hepatology 2007; 46: 463–71.
21）Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4–associated autoimmune hepatitis. J Gastroenterol 2011; 46 Suppl 1: 48–55.
22）Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y, et al. IgG4–associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. Intern Med 2006; 45: 897–901.
23）Takayama R, Ueno T, Saeki H: Immunoglobulin G4–related disease and its skin manifestations. J Dermatol 2017; 44: 288–96.
24）Ohara H, Nakazawa T, Sano H, et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. Pancreas 2005; 31: 232–7.
25）Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, et al. How to diagnose autoimmune pancreatitis by the revised Japanese clinical criteria. J Gastroenterol 2007; 42 Suppl 18: 32–8.
26）Hamano H, Arakura N, Muraki T, et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2006; 41: 1197–205.

Presented by Medical*Online

27）Takuma K, Kamisawa T, Anjiki H, et al. Metachronous extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. Intern Med 2010; 49: 529–33.
28）Saegusa H, Momose M, Kawa S, et al. Hilar and pancreatic gallium–67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. Pancreas 2003; 27: 20–5.
29）Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, et al. Characteristic findings in images of extra–pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. Eur J Radiol 2010; 76: 228–38.
30）Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine–18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Gastroenterol 2008; 43: 144–51.
31）岡崎和一，川　茂幸，神澤輝実，他．IgG4 関連疾患包括診断基準 2011．日本内科学会雑誌 2012；101：795–804.
32）竹山宜典，岡崎和一，新倉則和，他．IgG4 関連疾患包括診断基準 2018（IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 改訂版）．膵臓 2018；33：902–13.
33）岡崎和一，川　茂幸，乾　和郎，他．IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012．胆道 2012；26：59–63.
34）Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4–related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. J Rheumatol 2010; 37: 1380–5.
35）後藤　浩，高比良雅之，安積　淳．IgG4 関連眼疾患の診断基準．日本眼科学会雑誌 2016；120：365–8.
36）松井祥弘，山本　洋，源誠二郎，他．IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準．日本呼吸器学会誌 2015；4：129–32.
37）川野充弘，佐伯敬子，中島　衡，他．IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ報告　IgG4 関連腎臓病診療指針（解説）．日本腎臓学会誌 2011；53：1062–73.
38）水島伊知郎，笠島里美，藤永康成，他．IgG4 関連動脈周囲炎/後腹膜線維症の臨床像の解析と本疾患に対する特異的診断基準．脈管学 2018；58：117–29.
39）Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2005; 44: 227–34.
40）山本元久，高橋裕樹，苗代康可，他．ミクリッツ病と全身性 IgG4 関連疾患．Jpn J Clin Immunol 2008；31：1–8.
41）Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. Scand J Rheumatol 2004; 33: 432–3.
42）山本元久，高橋裕樹．リウマチ性疾患との鑑別．中村誠司，住田孝之，川　茂幸，川野充弘編．IgG4 関連疾患の実践的臨床から病因へ―IgG4 研究会モノグラフ．金沢市：前田書店，2015：51–60.
43）Manoussakis M, Mouttsopoulos H. Sjoegren syndrome. In: Rose N, MacKay I, eds. The autoimmune diseases. 4th ed. St Louis: Academic Press, 2006: 401–416.
44）Kamisawa T, Takuma K, Kuruma S, et al. Lacrimal gland function in autoimmune pancreatitis. Intern Med 2009; 48: 939–43.
45）Kamisawa T, Tu Y, Sasaki R, et al. The relationship of salivary gland function to elevated serum IgG4 in autoimmune pancreatitis. Intern Med 2007; 46: 435–9.
46）Abe A, Takano K, Seki N, et al. The clinical characteristics of patients with IgG4–related disease with infiltration of the labial salivary gland by IgG4–positive cells. Mod Rheumatol 2014; 24: 949–52.
47）Kubota K, Wada T, Kato S, et al. Highly active state of autoimmune pancreatitis with mikulicz disease. Pancreas 2010; 39: e6–10.
48）Ogoshi T, Kido T, Yatera K, et al. Incidence and outcome of lung involvement in IgG4–related autoimmune pancreatitis. Respirology 2015; 20: 1142–4.
49）Vlachou PA, Khalili K, Jang HJ, et al. IgG4–related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. Radiographics 2011; 31: 1379–402.
50）Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4–positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. Hum Pathol 2005; 36: 710–7.
51）Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, et al. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4–associated multifocal systemic fibrosclerosis. Respirology 2007; 12: 455–7.
52）Yamamoto H, Yasuo M, Ichiyama T, et al. Cytokine profiles in the BAL fluid of IgG4–related respiratory disease compared with sarcoidosis. ERJ Open Res 2015; 1.
53）Yamamoto H, Yasuo M, Komatsu M, et al. Comparison of the chemokine profiles in the bronchoalveolar lavage fluid between IgG4–related respiratory disease and sarcoidosis: CC–chemokine ligand 1 might be involved in the pathogenesis of sarcoidosis. Cytokine 2019; 120: 125–9.
54）Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4–positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. J Clin Pathol 2010; 63: 1084–9.
55）Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S, et al. Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4–related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease. Histopathology 2017, 70; 1114–24.
56）Ikeda S, Sekine A, Baba T, et al. Abundant immunoglobulin (Ig) G4–positive plasma cells in interstitial pneumonia

Presented by Medical*Online

without extrathoracic lesions of IgG4-related disease: is this finding specific to IgG4-related lung disease? Histopathology 2017; 70: 242-52.
57）Matsui S, Hebisawa A, Sakai F, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: clinicoradiological and pathological features. Respirology 2013; 18: 480-7.
58）Fujimoto M, Yoshizawa A, Sumiyoshi S, et al. Stromal plasma cells expressing immunoglobulin G4 subclass in non-small cell lung cancer. Hum Pathol 2013; 44: 1569-76.
59）Asano J, Watanabe T, Oguchi T, et al. Association between immunoglobulin G4-related disease and malignancy within 12 years after diagnosis: an analysis after longterm followup. J Rheumatol 2015; 42: 2135-42.
60）山本　洋，浅香志穂，上原　剛，他．【IgG4 関連疾患：全身から肝胆膵の病態に迫る】知っておくべき他臓器病変と鑑別疾患　肺病変はどこまで明らかになったのか？　肝胆膵 2016；73：567-76.
61）Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. Pancreas 2006; 32: 229.
62）Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19: 536-42.
63）Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. Pancreas 2005; 30: 20-5.
64）Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. J Gastroenterol 2007; 42: 550-9.
65）Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008; 134: 706-15.
66）中沢貴宏．硬化性胆管炎．岡崎和一，川　茂幸編．最新 IgG4 関連疾患 改訂第 2 版．東京：診断と治療社，2019：116-8.
67）Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Clinical features, response to treatment, and outcomes of IgG4-related Sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 920-6. e3.
68）Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2019; 26: 9-42.
69）Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc 2004; 60: 937-44.
70）中沢貴宏，大原弘隆，仁　　佐，他．自己免疫性膵炎に合併する胆管病変と原発性硬化性胆管炎の鑑別．肝胆膵 2005；50：635-44.
71）長島夏子，小山里香子，平良淳一，他．自己免疫性膵炎における胆管病変の経過．肝胆膵 2005；50：603-10.
72）Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? Am J Surg Pathol 2004; 28: 1193-203.
73）Aoki S, Nakazawa T, Ohara H, et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera. Histopathology 2005; 47: 147-58.
74）Uehara T, Hamano H, Kawa S, et al. Distinct clinicopathological entity 'autoimmune pancreatitis-associated sclerosing cholangitis'. Pathol Int 2005; 55: 405-11.
75）全　　陽，吉川成一，中沼安二．硬化性胆管炎の病理学的鑑別．肝胆膵 2007；54：249-59.
76）Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. J Gastroenterol 2009; 44: 1147-55.
77）Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? Gastrointest Endosc 2005; 62: 152-7.
78）Hayashi K, Nakazawa T, Ohara H, et al. Autoimmune sclerosing cholangiopancreatitis with little pancreatic involvements by imaging findings. Hepatogastroenterology 2007; 54: 2146-51.
79）Tamada K, Kanai N, Wada S, et al. Utility and limitations of intraductal ultrasonography in distinguishing longitudinal cancer extension along the bile duct from inflammatory wall thickening. Abdom Imaging 2001; 26: 623-31.
80）Kitajima Y, Ohara H, Nakazawa T, et al. Usefulness of transpapillary bile duct brushing cytology and forceps biopsy for improved diagnosis in patients with biliary strictures. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 1615-20.
81）Arikawa S, Uchida M, Kunou Y, et al. Comparison of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and infiltrative extrahepatic cholangiocarcinoma: multidetector-row computed tomography findings. Jpn J Radiol 2010; 28: 205-13.
82）Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. J Gastroenterol 2012; 47: 79-87.

Presented by Medical*Online

83）Kawakami H, Zen Y, Kuwatani M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis: histological assessment of biopsies from Vater's ampulla and the bile duct. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 1648–55.
84）厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班．管腔内超音波像．大槻　眞，岡崎和一他．自己免疫性膵炎アトラス．東京：アークメディア，2007：25–27.
85）Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 1247–51.
86）Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2014; 59: 1954–63.
87）Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014; 21: 43–50.
88）Zhang L, Lewis JT, Abraham SC, et al. IgG4+ plasma cell infiltrates in liver explants with primary sclerosing cholangitis. Am J Surg Pathol 2010; 34: 88–94.
89）Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. Hepatology 2011; 54: 940–8.
90）Hyodo N, Hyodo T. Ultrasonographic evaluation in patients with autoimmune-related pancreatitis. J Gastroenterol 2003; 38: 1155–61.
91）Moon SH, Kim MH. The role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2012; 76: 645–56.
92）Tabata T, Kamisawa T, Hara S, et al. Differentiating immunoglobulin g4-related sclerosing cholangitis from hilar cholangiocarcinoma. Gut Liver 2013; 7: 234–8.
93）Kuwatani M, Kawakami H, Zen Y, et al. Difference from bile duct cancer and relationship between bile duct wall thickness and serum IgG/IgG4 levels in IgG4-related sclerosing cholangitis. Hepatogastroenterology 2014; 61: 1852–6.
94）Kamisawa T, Okazaki K. Role of endoscopic retrograde cholangiography in autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2016; 16: 798–9.
95）Naitoh I, Zen Y, Nakazawa T, et al. Small bile duct involvement in IgG4-related sclerosing cholangitis: liver biopsy and cholangiography correlation. J Gastroenterol 2011; 46: 269–76.
96）Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2010; 71: 85–90.
97）Watanabe T, Maruyama M, Ito T, et al. Mechanisms of lower bile duct stricture in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2014; 43: 255–60.
98）Kubota K, Kato S, Uchiyama T, et al. Discrimination between sclerosing cholangitis-associated autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis, cancer using intraductal ultrasonography. Dig Endosc 2011; 23: 10–6.
99）Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, et al. Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. J Gastroenterol Hepatol 2015; 30: 1104–9.
100）Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. A clinicopathologic study of immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the thoracic aorta. J Vasc Surg 2010; 52: 1587–95.
101）Matsumoto Y, Kasashima S, Kawashima A, et al. A case of multiple immunoglobulin G4-related periarteritis: a tumorous lesion of the coronary artery and abdominal aortic aneurysm. Hum Pathol 2008; 39: 975–80.
102）水島　伊，笠島　里，藤永　康，他．IgG4 関連動脈周囲炎/後腹膜線維症の臨床像の解析と本疾患に対する特異的診断基準．脈管学 2018；58：117–29.
103）日本循環器学会 IgG4 関連疾患研究班合同ワーキンググループ．IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症の診断の指針．2018.
104）Otsuka H, Morita N, Yamashita K, et al. FDG-PET/CT findings of autoimmune pancreatitis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. Ann Nucl Med 2007; 21: 593–6.
105）Zen Y, Onodera M, Inoue D, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. Am J Surg Pathol 2009; 33: 1833–9.
106）Kuwatani M, Kawakami H, Makiyama H, et al. Autoimmune pancreatitis with retroperitoneal fibrosis which responded to steroid therapy but was complicated with refractory renal dysfunction. Intern Med 2007; 46: 1557–64.
107）Tajima M, Hiroi Y, Takazawa Y, et al. Immunoglobulin G4-related multiple systemic aneurysms and splenic aneurysm rupture during steroid therapy. Hum Pathol 2014; 45: 175–9.
108）Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, et al. Immunoglobulin G4-related periaortitis complicated by aortic rupture and aortoduodenal fistula after endovascular AAA repair. J Endovasc Ther 2014; 21: 589–97.

Presented by Medical*Online

109）Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis diagnosed based on experts' diagnosis. Ann Vasc Dis 2019; 12: 460-72.
110）Saeki T, Saito A, Yamazaki H, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. Clin Exp Nephrol 2007; 11: 168-73.
111）Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int 2010; 78: 1016-23.
112）川野　充，佐伯　敬，中島　衡，他．IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ報告　IgG4 関連腎臓病診療指針．日本腎臓学会誌 2011；53：1062-73.
113）Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol 2011; 15: 615-26.
114）Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 1343-52.
115）Saeki T, Imai N, Ito T, et al. Membranous nephropathy associated with IgG4-related systemic disease and without autoimmune pancreatitis. Clin Nephrol 2009; 71: 173-8.
116）Kim B, Kim JH, Byun JH, et al. IgG4-related kidney disease: MRI findings with emphasis on the usefulness of diffusion-weighted imaging. Eur J Radiol 2014; 83: 1057-62.
117）Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, et al. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. Hum Pathol 2012; 43: 536-49.
118）Yoshita K, Kawano M, Mizushima I, et al. Light-microscopic characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: distinction from non-IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 2755-61.
119）Cornell LD, Chicano SL, Deshpande V, et al. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease. Am J Surg Pathol 2007; 31: 1586-97.
120）Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related periaortitis and periarteritis: CT findings in 17 patients. Radiology 2011; 261: 625-33.
121）Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J, et al. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study. Arthritis Res Ther 2017; 19: 223.
122）Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 2009; 49: 1264-71; discussion 1271.

Presented by Medical*Online

III. 鑑別診断

CQ III-1）膵癌との鑑別で重要な臨床所見は？

●高度の腹痛やステロイド非反応性の閉塞性黄疸を認める場合には膵癌の可能性が高く，IgG4 関連疾患に特徴的な膵外病変を認める場合には自己免疫性膵炎の可能性が高い（推奨度：B）.

＜解説＞

膵癌に伴う腹痛は進行性かつ強固であり，鎮痛のために麻薬製剤を必要とすること多いが[1,2]，自己免疫性膵炎では 1/3 程度に腹痛を認めるのみで，強い腹痛を伴うことは少ない[1,3~6]．膵癌では体重減少を高頻度に認めるが，自己免疫性膵炎では少ない[1~6]．肝外胆管の狭窄による黄疸を伴った場合，膵癌では黄疸は自然軽快することはなく進行性であるが，自己免疫性膵炎では動揺性で自然軽快する場合もあり，またステロイド治療によって黄疸は改善する[1,3~6]．自己免疫性膵炎では涙腺・唾液腺炎による涙腺・唾液腺腫大，肝内・肝外胆管狭窄による黄疸，後腹膜線維症による水腎症など様々な膵外病変に伴う症状や身体所見を認めることがあり，これらの臨床所見は両者の鑑別に有用である（表 11）[1,4~6]．

CQ III-2）IgG4 が陽性であれば膵癌を否定できるか？

●血中 IgG4 値は I 型自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別において感度，特異度ともに優れた血清マーカーである．しかし，まれに膵癌でも高値を呈する場合があるので，血中 IgG4 高値のみでは膵癌を否定することはできない（推奨度：B）.

＜解説＞

川，浜野の報告[7]では，1 型自己免疫性膵炎 100 例を膵癌 80 例と比較した場合，血中 IgG4 値の感度 86%，特異度 96%，正確度 91%となり，膵癌との鑑別診断として血中 IgG4 値が有用であることが示された．1 型自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別における血中 IgG4 値の診断能について 2 個のメタ解析[8,9]がある．2015 年の Lian らのメタ解析[8]では 2014 年 10 月までの 14 論文において，1 型自己免疫性膵炎の膵癌との鑑別における IgG4 値の感度 0.73（95% CI：0.69～0.77），特異度 0.93（95% CI：0.91～0.95），陽性尤度比 11.70（95% CI：6.55～20.92），陰性尤度比 0.25（95% CI：0.17～0.35），診断オッズ比 60.6（95%

表 11　自己免疫性膵炎と膵癌の臨床所見の違い

	自己免疫性膵炎	膵癌
腹痛	（−）～（±） 軽度	（−）～（＋＋＋） 高頻度，進行性
体重減少	（−）～（±）	（＋）～（＋＋＋）
黄疸	高頻度，動揺性 ステロイド反応性	進行性 ステロイド非反応性
膵外病変	涙腺・唾液腺腫大 硬化性胆管炎 後腹膜線維症など	転移性病変 浸潤性病変

Presented by Medical*Online

CI：25.60～143.53）と膵癌との鑑別にも有用なマーカーであることが示された．また，2018年のDaiらによるメタ解析[9]では，症例数が10例以上，血中IgG4のcut-off値が130～140 mg/dlの2017年までの11論文を用い，1型自己免疫性膵炎532例，膵癌771例において，感度0.72（95% CI：0.66～0.76），特異度0.93（95% CI：0.91～0.94），陽性尤度比11.26（95% CI：6.12～20.72），陰性尤度比0.25（95% CI：0.17～0.36），診断オッズ比57.30（95% CI：23.17～141.67）と，やや感度は低いが両者の鑑別に有用であることが報告された．一方，英国Oxford Immunology LaboratoryではIgG4関連疾患との鑑別を要する1510例の患者の血中IgG4を測定し，前向きに長期追跡調査を行った結果，血中IgG4値140 mg/dl以上の高IgG4血症であった214例の最終診断は，IgG4関連疾患が48例，非IgG4関連疾患が166例であった．非IgG4関連疾患の内訳は，悪性腫瘍28例，原発性硬化性胆管炎36例，膵炎31例，肝硬変12例などで，悪性腫瘍は115例中28例（24.3%）に高IgG4血症が認められた[10]．また，膵癌症例45例のうち，IgG4値140 mg/dl以上が35.5%，280 mg/dl以上が6.67%に認められたとの報告もある[11]．1型自己免疫性膵炎19例と膵癌17例の後ろ向きの観察研究では，血中IgG4のcut-off値を109 mg/dl，125 mg/dl，140 mg/dl，280 mg/dlとした場合の陽性率は，1型自己免疫性膵炎ではそれぞれ68%，58%，58%，37%，膵癌ではそれぞれ12%，12%，12%，6%であった．これらのcut-off値におけるそれぞれの感度/特異度は68%/88%，58%/88%，37%/94%，37%/100%の結果であり，cut-off値が高値であるほど特異度が上がるが，血中IgG4値140 mg/dl以下では膵癌症例が少数含まれる可能性がある[12]．病理組織学的にはIgG4陽性形質細胞の浸潤が特徴的であるが，膵癌においても血清IgG4の上昇や膵癌組織へのIgG4陽性形質細胞の浸潤があり，膵癌の存在を否定できるものではない．Ghazaleら[13]の報告では，血中IgG4のcut-off値を280 mg/dlと設定すると，陽性率が1型自己免疫性膵炎の53%に比べ膵癌では1%であったことから，IgG4 cut-off値が2倍以上を呈する膵癌は稀と考えられる．

これらの報告から，血中IgG4値は1型自己免疫性膵炎の診断において特異度は高いが，一部の膵癌でもcut-off値以上の高IgG4値を呈することがあるので，診断には慎重でなくてはならない．2019年に制定されたIgG4関連疾患のACR/EULAR Classification criteriaでは血中IgG4値が正常上限の5倍以上の場合，1型自己免疫性膵炎の可能性が極めて高いとされている[14]．

CQ III-3）自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用なCT，MRI，FDG-PET所見は？

●自己免疫性膵炎例では膵辺縁像はCT，MRIで直線化し，被膜様構造を呈することがあり特徴的である（推奨度：A）．
●自己免疫性膵炎でみられる，dynamic CT・MRIの膵実質相での斑点状/点状濃染（speckled/dotted enhancement），膵周囲被膜様構造（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（推奨度：A）．
●自己免疫性膵炎の膵実質像では，MRI T2強調像で腫瘤内に主膵管貫通像（duct penetrating sign）を認めることがあるが，膵癌では通常認められない（推奨度：A）．
●限局性に膵腫大を呈する場合，膵癌との鑑別が困難な例が存在するが，ステロイド治療後に腫大は軽減する（推奨度：A）．
●自己免疫性膵炎でも高率にFDGの集積を認めるが，びまん性・多発生の集積，涙腺・唾液腺，肺門リンパ節など膵外病変への集積が膵癌との鑑別に有用である（推奨度：C）．

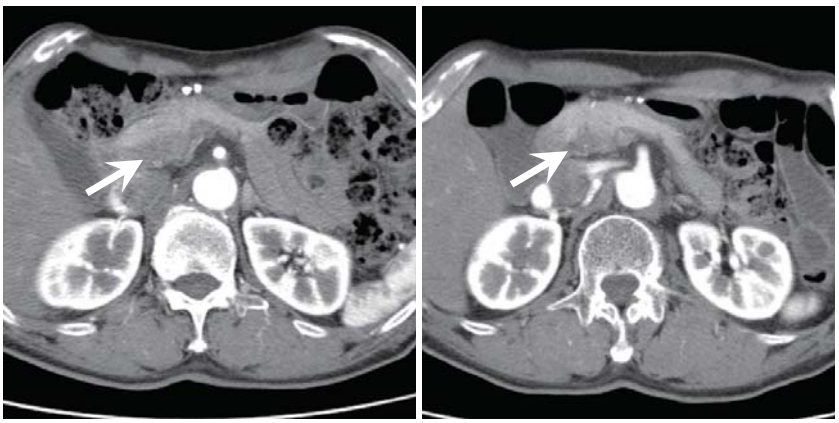
＜解説＞

自己免疫性膵炎では限局性の膵腫大を呈する場合もあり，膵癌との鑑別に難渋することがある（図

Presented by Medical*Online

表 12　限局性自己免疫性膵炎と膵癌の特徴的画像所見

	限局性自己免疫性膵炎	膵癌
ダイナミック CT・MRI		
膵実質相	乏血性腫瘤（内部に点状/斑状濃染域を伴う） 膵周囲被膜様構造（乏血性）	乏血性腫瘤（非特異的）
後期相	内部均一な遅延性濃染	内部不均一な遅延性濃染（target pattern）
脂肪抑制 T1 強調像	低信号（内部に点状/斑状高信号域）	低信号（非特異的）
T2 強調画像	内部均一な高信号 duct-penetrating sign 膵周囲被膜様構造は低信号	内部不均一な高信号（target pattern）
MRCP	skipped narrowing duct-penetrating sign 上流側の主膵管拡張は乏しい	上流側主膵管の著明な拡張
拡散強調像	高信号（非特異的） ADC は膵癌より低い（ただし cut-off 値は撮像条件により異なり，overlap も存在する）	高信号（非特異的）
FDG-PET	びまん性，多発性の集積 他臓器病変への集積 （自己免疫性膵炎に対しては保険適応外）	結節状の集積（非特異的）



a　　b

図 38　限局性膵腫大を呈する自己免疫性膵炎
a．ダイナミック CT（膵実質相）にて膵頭部に乏血性の腫瘤性病変を認める（矢印）．
b．ステロイド治療後のダイナミック CT（膵実質相）では，膵頭部病変は縮小している．

38a）．自己免疫性膵炎ではステロイド治療後にほぼ全例で腫大が軽減する（図 38b）．しかし，膵に限局性の腫瘤を形成する疾患としては膵癌が圧倒的に多いので，自己免疫性膵炎の診断は慎重でなければならない．自己免疫性膵炎の好発年齢となる高齢者では，CT，MRI にて正常膵実質の辺縁が分葉状で内部は敷石状を呈する．自己免疫性膵炎では辺縁の分葉状構造が消失して直線化している像が認められ，これらの変化は発症早期に出現している可能性がある．

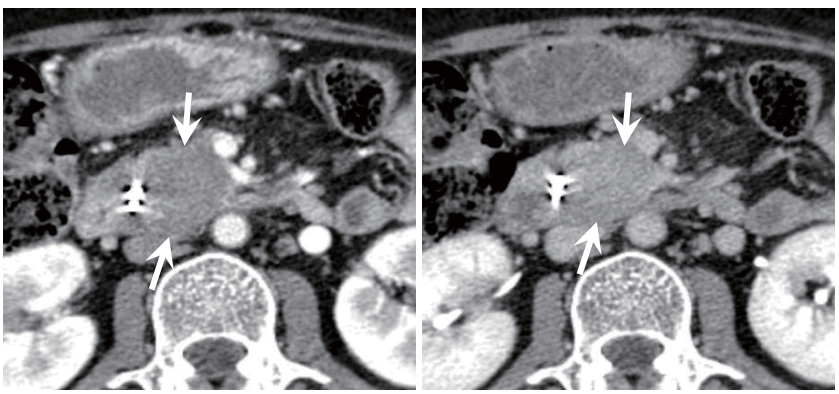
CT，MRI による自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別には造影剤急速静注によるダイナミック撮像が推奨される．自己免疫性膵炎に特徴的で膵癌との鑑別に有用な所見は，膵実質相での斑点状/点状濃染（speckled/dotted enhancement）[15〜17]，被膜様構造（capsule-like rim）[16, 18〜23]，後期相での均一かつ遅延性増強

Presented by Medical*Online

パターンである[15, 17, 18, 21, 23, 24]．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）[16〜18, 22, 23, 25]がみられることがある．自己免疫性膵炎に特徴的な膵辺縁の被膜様構造（capsule-like rim）は[26〜28]，頭部よりも体尾部で顕著である．高度の線維化に起因すると考えられ，特徴的な画像所見であり（図 39），その感度は 50〜88.9%，特異度は 48.6〜96%である．

後期相は血管内と細胞外液の造影剤濃度が平衡状態となった時相で，濃染域は病理所見の線維化巣とよく一致すると考えられている．自己免疫性膵炎では膵実質相で造影効果が乏しく，後期相で均一に充分造影される delayed enhancement が認められ，これは膵腺房の広範な脱落と高度線維化を反映した所見と考えられている（図 40）．膵癌でも delayed enhancement が認められるが，腫瘍内部の壊死・出血などを反映して，自己免疫性膵炎ほど均一な造影効果が認められないことが多く（図 41），自己免疫性膵炎診断における後期相での均一な濃染（homogeneous delayed enhancement）の感度は 66.7〜100%，

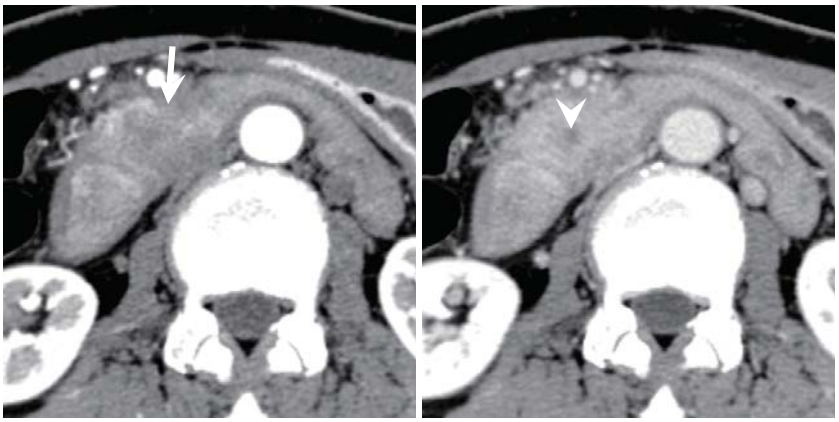
図 39　CT 像（膵腫大，辺縁直線化，被膜様構造）



a　b

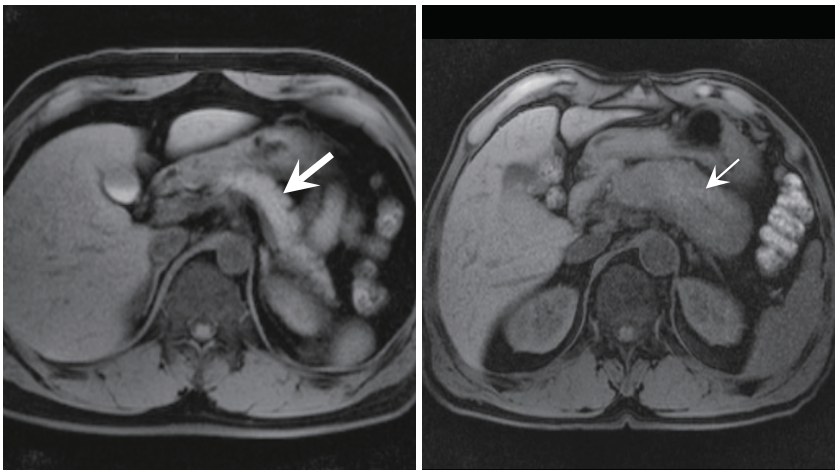
図 40　限局性自己免疫性膵炎の CT 像
a．ダイナミック CT（膵実質相）にて膵頭部に乏血性の腫瘤性病変を認める（矢印）．
b．ダイナミック CT（後期相）にて，膵頭部病変は均一に淡く濃染している（矢印）．

Presented by Medical*Online



a　　b

図 41　膵頭部癌の CT 画像
a. ダイナミック CT（膵実質相）にて膵頭部に乏血性の腫瘤性病変を認める（矢印）.
b. ダイナミック CT（後期相）にて病変は全体的に濃染しているが，中心部に濃染不良域を認める（矢頭）.



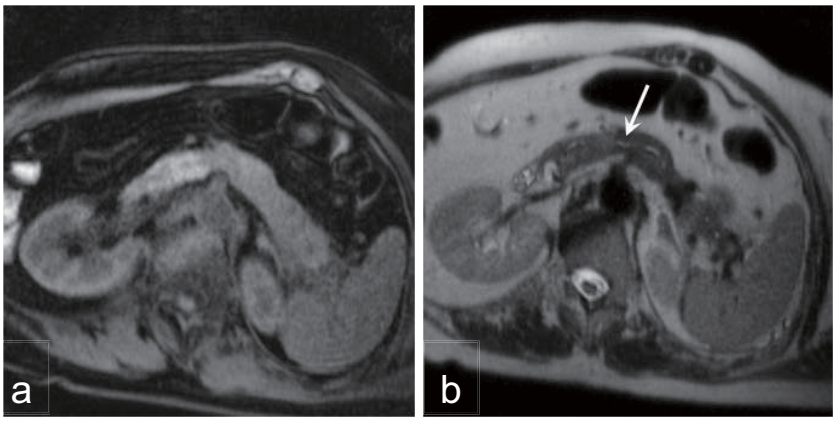
a　　b

図 42　膵の MRI 像（脂肪抑制 T1 強調像）
a. 正常像．膵は高信号を示し，辺縁には分葉状構造がみられる（矢印）.
b. 自己免疫性膵炎．膵は腫大し，信号は全体的に低下しているが，内部に点状の高信号域が認められる（小矢印）.

特異度は 65～94.9％であり，膵癌の有力な鑑別点と考えられる[15, 17, 18, 21, 23, 24, 27, 29]．

膵の MRI 診断においては T1 強調像が重要で，さらに脂肪抑制法を T1 強調像に併用すると，膵実質の微細な変化が観察可能となる．正常膵実質は脂肪抑制併用下 T1 強調像では肝実質と同等以上の高信号を呈するが，自己免疫性膵炎では炎症細胞浸潤や正常膵組織の脱落を反映して低信号を呈する（図 42）．自己免疫性膵炎切除例の報告では，炎症部と正常に近い膵組織が高頻度に混在していることが報告されている[30]．これを反映して，脂肪抑制 T1 強調像では病変内部に粒状高信号域が認められることがあ

Presented by Medical*Online



a　b

図 43　自己免疫性膵炎の膵画像（duct-penetrating sign 陽性）
a. 脂肪抑制 T1 強調像にて膵体部から尾部にかけて信号の低下が認められ，境界部に病変の存在が疑われる．
b. T2 強調画像にて境界部の主膵管が描出されており（矢印），病変内を主膵管が貫通していることが分かる．

a　b

図 44　自己免疫性膵炎の CT（胆嚢および胆管壁肥厚を伴っている）
a. ダイナミック CT（膵実質相）にて膵はびまん性に腫大し，胆嚢壁の肥厚を伴っている（矢印）．
b. ダイナミック CT（膵実質相）の再構成冠状断像にて胆管壁の肥厚が認められる（矢印）．

り，同部位は造影早期で濃染を示すことから，膵癌との鑑別に有用な所見と報告されている[15~17]．T2 強調像では多くの場合高信号を呈し，リンパ球，形質細胞などの著明な細胞浸潤を反映している．自己免疫性膵炎を含む炎症性腫瘤の場合には主膵管が腫瘤内を貫通あるいは腫瘤内に入り込む像（duct-penetrating sign）を認めることがあり，その感度は 38.9～85%，特異度は 95.1～98%で鑑別に有用である[25]（図 43）．ただし，病変が小さい限局性自己免疫性膵炎と膵癌との比較では，duct-penetrating sign の頻度に有意差がないという報告もある[15]．自己免疫性膵炎では CT, MRI で胆嚢壁肥厚や狭窄を伴わない胆

Presented by Medical*Online

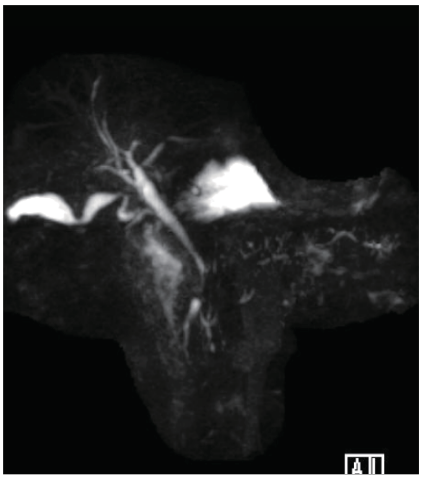


図 45　自己免疫性膵炎の MRCP
狭窄部の上流の主膵管径は軽度拡張

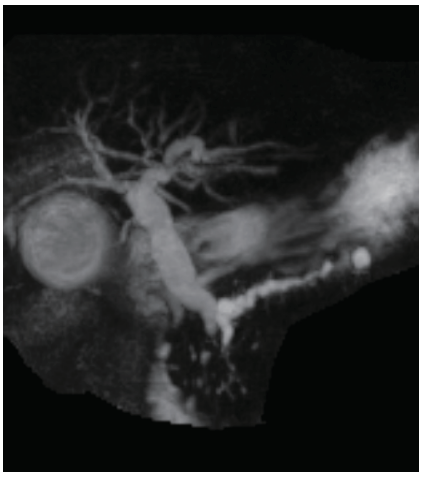


図 46　膵癌の MRCP
狭窄部の上流の主膵管径は著明に拡張

管壁の肥厚を認めることがあるが[25,27]（図 44），膵癌ではこのような所見を認めることは殆ど無い．MRCP は非侵襲的に膵管像を描出できるが，その解像度は ERCP に劣る．自己免疫性膵炎の特徴的な ERCP 所見として，狭窄部の範囲が 3 cm 以上，狭窄部に分枝を認める，狭窄後拡張が 4 mm 以下，が報告されていて膵癌との鑑別に有用であるが[31,32]，中断像を呈する場合には評価できない．しかし，MRCP は ERCP で狭窄部より末梢膵管の造影が困難な場合でも，良好な膵管像を得ることができる．MRCP における複数の狭窄像（skipped narrowing）の存在は自己免疫性膵炎に特徴的で，感度は 44.4%，特異度は 100%であり膵癌との鑑別に有用な所見である[19,20]．自己免疫性膵炎では，主膵管レベルの拡張像は明瞭に描出可能であるが，膵管狭細像もしくは分枝膵管の描出については困難である[33]．ただし，partial maximum intensity projection（MIP）法を用いることで，分枝膵管の描出が向上する[34]．ERCP 所見と同様に，自己免疫性膵炎では狭窄部の上流の主膵管径に拡張はないか，あっても軽度にとどまり，その感度は 30〜100%，特異度は 76〜83%である[16,20,21]（図 45）．一方，膵癌では上流の膵管の著明な拡張を認める（図 46）．

拡散強調像にて，自己免疫性膵炎の ADC（apparent diffusion coefficient）値は膵癌のものより低値を示し鑑別に有用であるという報告があり，その感度は 66.7〜100%，特異度は 79.2〜89%であるが[18,19,23,35]，撮像装置や撮像パラメーターの違いで cut-off 値が異なるため，実際の臨床では鑑別に用いることが難しい．

自己免疫性膵炎でも高率に FDG の集積を認めるが，びまん性・多発生であり，膵癌では孤立性が多い[36,37]．また涙腺・唾液腺，肺門リンパ節など膵外病変への集積を認め膵癌との鑑別に有用である[36〜38]．また自己免疫性膵炎ではステロイド治療後早期に FDG 集積が低下し，膵癌との鑑別に有用と報告されている[38,39]．一方で，FDG-PET は自己免疫性膵炎を含む IgG4 関連疾患に対して保険適応外検査である．

これらの自己免疫性膵炎を示唆し，膵癌との鑑別に有用な所見を認めた場合でも，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（表 12）．

Presented by Medical*Online

CQ III-4）自己免疫性膵炎と通常の慢性膵炎，膵癌との鑑別に有用な EUS 所見は？

●自己免疫性膵炎の典型的な超音波内視鏡（EUS）所見は，比較的均一なびまん性低エコーで膵全体が観察される．内部には線維化を表す線状や網状（亀甲状）の高エコー，腫瘤辺縁には低エコー帯が見られることなどが特徴的である（推奨度 B）．
●通常の慢性膵炎に比して，膵実質はより均一な低エコーに観察され，慢性膵炎の EUS 像として挙げられる所見のうち，内部エコーの不均一，辺縁の分葉形状，膵管壁の高エコー化などは殆ど見られない（推奨度 B）．
●限局型自己免疫性膵炎の場合でもその領域は全体的に低エコーを呈する．画像だけで膵癌との鑑別は困難であるが，びまん型同様に，線状・亀甲状高エコー，腫瘤辺縁には低エコー帯，主膵管が腫瘤内を貫通あるいは腫瘤内に入り込む像などが膵癌との鑑別点になる場合がある．（推奨度 B）
●造影 EUS はその造影態度から膵癌との鑑別に有用な場合がある（推奨度 B）．
●超音波内視鏡下穿刺生検は，近年の穿刺針の進歩により膵癌の否定のみならず自己免疫性膵炎そのものの診断にも有用である（推奨度 B）．

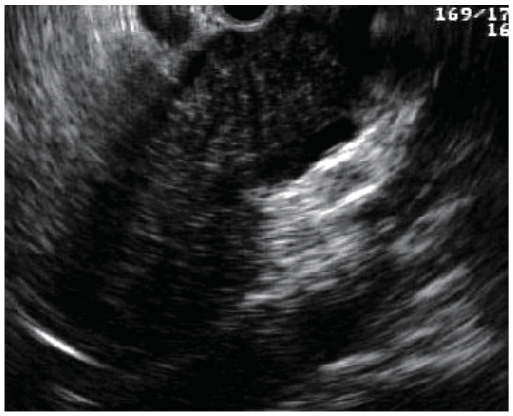
＜解説＞

自己免疫性膵炎の EUS 診断については，これまでにいくつか報告されている．しかしながら通常の慢性膵炎や膵癌との鑑別診断について EUS 所見から詳細に比較検討されたものはないため，各疾患の EUS 所見や体表超音波所見に関する報告[40~44]から考えられる鑑別点について述べる．びまん型の自己免疫性膵炎の典型例では，膵全体がびまん性に強めの低エコー（diffuse hypoecho）を呈する[45]（図 47）．これは，高度の炎症性細胞浸潤を反映しているものと考えられるが，通常の慢性膵炎ではこのような像を呈することはほとんどなく，炎症が強い場合でも内部エコーは不均一に観察（heterogeneous echo-pattern）されることが多い．時に CT における capsule-like rim 様の腫瘤辺縁の低エコー帯を認めることもある[45]（図 47）．また，自己免疫性膵炎，慢性膵炎ともに線維化を表す高エコー所見が見られるが，自己免疫性膵炎では通常の慢性膵炎に比してその出現頻度は低く，発症から若干経過した症例では通常の慢性膵炎のような点・線状もしくは網状（亀甲状）の高エコー（hyperechoic foci, hyperechoic strands, lobularity）がみられる場合がある[46]（図 48）．これらの所見が比較的均一な低エコーを背景として観察されることが自己免疫性膵炎の EUS 像の特徴といえる．また，通常の慢性膵炎でみられるような，内部エコーの不均一（heterogeneous echo-pattern），辺縁の分葉形状（lobular out gland margin），膵管壁境界の高エコー化（hyperechoic ductal margin），嚢胞（cyst）などは殆ど見られない．さらに自己免疫性膵炎では，前述の高エコー異常所見がステロイド治療で劇的に改善する過程を観察できることがある[46]．

一方で，限局性の膵腫大を呈する自己免疫性膵炎は膵癌との鑑別が難しい．いずれも比較的境界明瞭な低エコー腫瘤として観察されるが，低エコー腫瘤内に線状や亀甲状の高エコーパターン（図 49）や，主膵管が腫瘤内を貫通あるいは腫瘤内に入り込む像（duct-penetrating sign）（図 50），CT における capsule-like rim 様の腫瘤辺縁の低エコー帯（図 47），胆管壁の肥厚などが見られた際には膵癌よりも自己免疫性膵炎を疑う[45]．腫瘤に伴って，膵周囲の腫大リンパ節や血管浸潤を疑う所見などが認められた際には膵癌寄りに考えて良い．

また，近年では造影 EUS が自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別に有用であるとの報告が散見される．超音波造影剤投与下の EUS 観察においては，腫瘤の造影態度は hypervascular/isovascular/hypovascular pattern といった 3 つに分類される．多くの報告では，膵癌では hypovascular pattern を呈し，慢性膵炎や自己免疫性膵炎といった炎症性腫瘤では hyper-isovascular pattern を呈するとしている[47~49]．また，膵

Presented by Medical*Online



腫大した膵実質は、比較的均一なびまん性の低エコーを呈する。

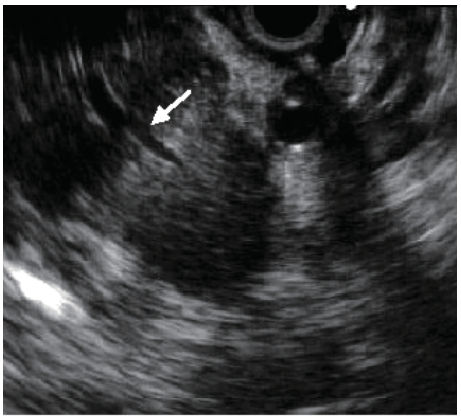
図 47　自己免疫性膵炎の EUS 像．慢性膵炎では通常認められない膵全体のびまん性低エコー像である．

限局性膵腫大を示す自己免疫性膵炎。低エコー腫瘤様内部には点状、線状、および網状の高エコーを認める。

図 49　自己免疫性膵炎の EUS 像（限局性腫大型）

びまん性の低エコーを呈する膵腫大。内部には線維化を示す高エコー（点状、線状、網状）を認める。

図 48　自己免疫性膵炎の EUS 像．通常の慢性膵炎のような点・線状もしくは網状（亀甲状）の高エコーがみられる場合がある．



比較的均一な低エコーを呈する膵腫大内部に膵管が認められる（矢印）。

図 50　自己免疫性膵炎の EUS 像（duct-penetrating sign を認める）

癌では造影早期よりも造影後期での hypovascular pattern が重要であり，炎症性腫瘤では造影早期から isovascular pattern を呈するとする報告[50]もあり，造影 EUS における経時的な観察の重要性が示唆されている．さらには，造影の均一性や異常血管の有無に着目した解析も行われている[51]．この報告では，自己免疫性膵炎は膵癌に比して動脈相で比較的均一に造影され，不規則な腫瘤内部血管を認めない場合が多いとしている．

このように自己免疫性膵炎の EUS 画像診断的特徴は様々報告されているが，実際には画像だけでの確定診断は困難であり，特に限局性の膵腫大を示す場合にはその確定診断のために超音波内視鏡下穿刺生検（EUS-guided fine-needle aspiration：EUS-FNA）の施行を考慮する必要がある[52]．EUS-FNA は膵

Presented by Medical*Online

腫瘤診断において高い診断能が示されており[53]，現在では膵腫瘤鑑別診断において必要不可欠な検査として施行されているが，自己免疫性膵炎診断における EUS-FNA は，その検体採取量の少なさから膵癌の否定といった観点からの施行意義が考えられてきた．一方，近年では穿刺針の進歩（core biopsy needle の開発）に伴い自己免疫性膵炎そのものを高い確率で確実に診断できるようになり[54,55]，その意義は大きく変わってきている．画像から自己免疫性膵炎を疑う場合は，core biopsy needle を用いて確実な組織採取に努めることが重要である．

CQ III-5）膵癌に随伴する組織学的変化と自己免疫性膵炎は鑑別可能か？

●生検材料で好中球浸潤，小葉内の浮腫を伴った炎症細胞浸潤，腫大した線維芽細胞の増生，リンパ球主体の炎症細胞浸潤を認めた場合には膵癌を否定できない（推奨度：C）．
●多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤は両者の鑑別に用いるべきではない（推奨度：B）．

＜解説＞

膵癌の病理診断は，組織学的・細胞学的に癌細胞が同定されることにより確定される．したがって通常，切除材料での自己免疫性膵炎と膵癌の病理学的鑑別は容易である．EUS-FNA 細胞診を用いた膵癌の診断は感度，特異度ともに高く，膵癌を除外する上で有用な検査であるが[56~58]，自己免疫性膵炎においては偽陽性になったり，異型細胞と判定されたりすることがある[52,59,60]．自己免疫性膵炎を含む炎症性腫瘤と膵癌を鑑別する上で，EUS-FNA の検査材料を用いた *KRAS* 遺伝子変異の解析が有用とする報告がある[61~63]．

膵癌の周囲にはしばしば炎症を伴っているため，このような部分が採取された生検組織では自己免疫性膵炎との鑑別が問題になりうる．自己免疫性膵炎では稀で，膵癌の周囲にしばしばみられる組織学的所見として，好中球浸潤，小葉内の浮腫を伴った炎症細胞浸潤，腫大した線維芽細胞の増生（いわゆる desmoplastic reaction）があげられる[64]（図 51）．また，自己免疫性膵炎においては高度の形質細胞浸潤

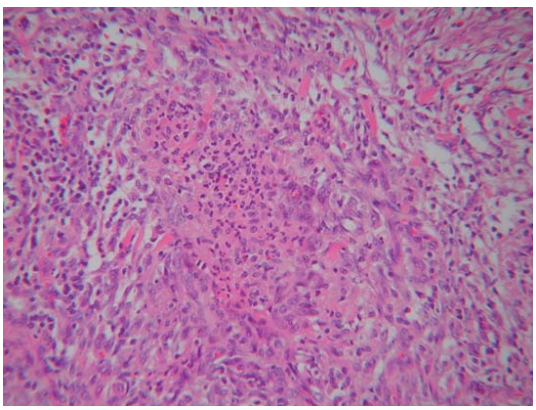


図 51　膵癌周囲にみられる腫大した線維芽細胞の増生（いわゆる desmoplastic reaction）（HE 染色）．中心には好中球の集簇巣（微小膿瘍）が形成されている．

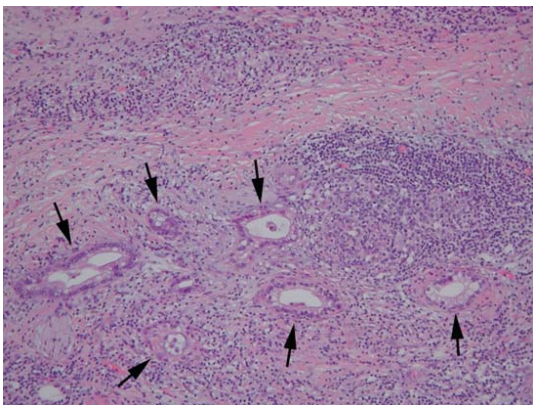


図 52　膵癌（矢印）の周囲にみられる，高度のリンパ球浸潤（HE 染色）．右方にはリンパ濾胞も形成されている．

Presented by Medical*Online

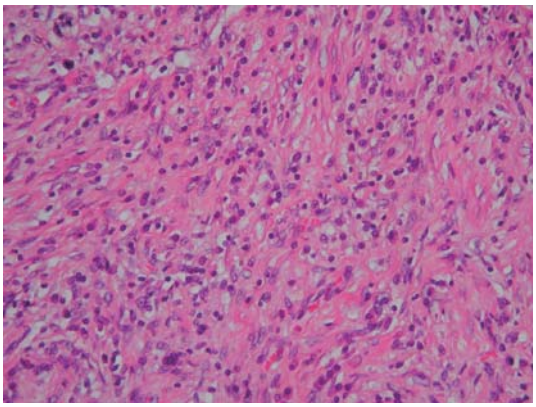


図 53　膵癌周囲にみられる，高度のリンパ球，形質細胞の浸潤を伴う線維化巣（HE 染色）．組織学的に自己免疫性膵炎（LPSP）に類似する．

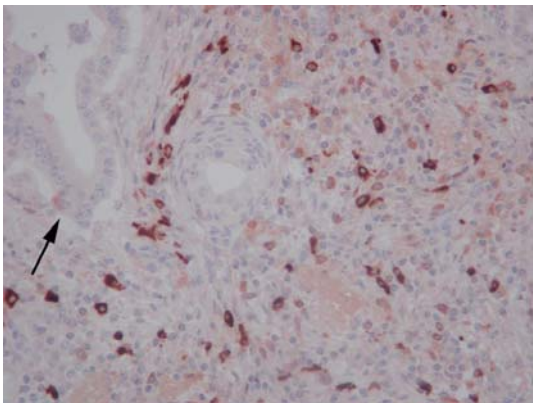


図 54　免疫染色（IgG4）．膵癌（矢印）周囲にみられる多数の陽性形質細胞．

が特徴とされるが，膵癌ではリンパ球主体で形質細胞が乏しいことも多い（図 52）．リンパ濾胞の形成は，自己免疫性膵炎，膵癌いずれにおいてもしばしば認められる．

膵癌周囲に自己免疫性膵炎（LPSP）を伴うことがあり，散発的に症例が報告されている[64~68]（図 53）．浸潤癌のみならず，上皮内癌（high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia）[69,70]や膵管内乳頭粘液性腫瘍[71~77]のような膵管内腫瘍に伴ってみられることや，粘液性嚢胞腫瘍[78,79]，充実性偽乳頭状腫瘍[80]，腺房細胞癌[81]においても報告がある．

LPSP を伴わない膵癌の病変内および周囲において，多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めることがある[82~86]（図 54）．通常は限局性に認められ，自己免疫性膵炎の合併とは区別される．びまん性かつ多数（＞50/強拡大 1 視野）の IgG4 陽性形質細胞の出現[84]や IgG4/IgG 陽性細胞比高値[86]を認める場合には，自己免疫性膵炎の可能性を考慮するべきと報告されている．

文　献

1）川　茂幸，藤永康成，入澤篤志，他．自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別のポイント．膵臓 2008；23：555–69.
2）Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990–2010. World J Gastroenterol 2011; 17: 867–97.
3）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.
4）Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. Gut 2002; 51: 1–4.
5）Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis and Immunoglobulin G4–related disease. In: NR R, IR M, eds, The autoimmune diseases. 6th ed. Cambridge, Massachusetts: Academic press, 2019: 1173–90.
6）Kawa S, Hamano H. Clinical features of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2007; 42 Suppl 18: 9–14.
7）川茂　幸，浜野英明．自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 の解説　血清学的診断．膵臓 2007；22：641–5.
8）Lian MJ, Liu S, Wu GY, et al. Serum IgG4 and IgG for the diagnosis of autoimmune pancreatitis: a systematic review with meta–analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016; 40: 99–109.
9）Dai C, Cao Q, Jiang M, et al. Serum immunoglobulin G4 in discriminating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer: a diagnostic meta–analysis. Pancreas 2018; 47: 280–4.
10）Culver EL, Sadler R, Simpson D, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4–related disease UK cohort. Am J Gastroenterol 2016; 111: 733–43.
11）Wojnarowska RT, Gasiorowska A, Olakowsk M, et al. Utility of serum IgG, IgG4 and carbonic anhydrase II antibodies in distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer and chronic pancreatitis. Adv Med Sci 2014;

Presented by Medical*Online

59: 288–92.
12) Detlefsen S, de Vos JD, Tanassi JT, et al. Value of anti–plasminogen binding peptide, anti–carbonic anhydrase II, immunoglobulin G4, and other serological markers for the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. Medicine (Baltimore) 2018; 97: e11641.
13) Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1646–53.
14) Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 american college of rheumatology/european league against rheumatism classification criteria for IgG4–related disease. Arthritis Rheumatol 2020; 72: 7–19.
15) Sugiyama Y, Fujinaga Y, Kadoya M, et al. Characteristic magnetic resonance features of focal autoimmune pancreatitis useful for differentiation from pancreatic cancer. Jpn J Radiol 2012; 30: 296–309.
16) Furuhashi N, Suzuki K, Sakurai Y, et al. Differentiation of focal–type autoimmune pancreatitis from pancreatic carcinoma: assessment by multiphase contrast–enhanced CT. Eur Radiol 2015; 25: 1366–74.
17) Kwon JH, Kim JH, Kim SY, et al. Differentiating focal autoimmune pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma: contrast–enhanced MRI with special emphasis on the arterial phase. Eur Radiol 2019; 29: 5763–71.
18) Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Mass–forming autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma: differential diagnosis on the basis of computed tomography and magnetic resonance cholangiopancreatography, and diffusion–weighted imaging findings. J Magn Reson Imaging 2012; 35: 827–36.
19) Hur BY, Lee JM, Lee JE, et al. Magnetic resonance imaging findings of the mass–forming type of autoimmune pancreatitis: comparison with pancreatic adenocarcinoma. J Magn Reson Imaging 2012; 36: 188–97.
20) Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, et al. Clinical differences between mass–forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. Scand J Gastroenterol 2012; 47: 607–13.
21) Sun GF, Zuo CJ, Shao CW, et al. Focal autoimmune pancreatitis: radiological characteristics help to distinguish from pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2013; 19: 3634–41.
22) Kim HJ, Kim YK, Jeong WK, et al. Pancreatic duct "Icicle sign" on MRI for distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma in the proximal pancreas. Eur Radiol 2015; 25: 1551–60.
23) Choi SY, Kim SH, Kang TW, et al. Differentiating mass–forming autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma on the basis of contrast–enhanced MRI and DWI findings. AJR Am J Roentgenol 2016; 206: 291–300.
24) Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, et al. Clinical study of chronic pancreatitis with focal irregular narrowing of the main pancreatic duct and mass formation: comparison with chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. Pancreas 2002; 25: 283–9.
25) Ichikawa T, Sou H, Araki T, et al. Duct–penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. Radiology 2001; 221: 107–16.
26) Irie H, Honda H, Baba S, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. AJR Am J Roentgenol 1998; 170: 1323–7.
27) Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, et al. Dual–phase CT of autoimmune pancreatitis: a multireader study. AJR Am J Roentgenol 2008; 190: 280–6.
28) Kawamoto S, Siegelman SS, Hruban RH, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis): evaluation with multidetector CT. Radiographics 2008; 28: 157–70.
29) Chang WI, Kim BJ, Lee JK, et al. The clinical and radiological characteristics of focal mass–forming autoimmune pancreatitis: comparison with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Pancreas 2009; 38: 401–8.
30) Chandan VS, Iacobuzio–Donahue C, Abraham SC. Patchy distribution of pathologic abnormalities in autoimmune pancreatitis: implications for preoperative diagnosis. Am J Surg Pathol 2008; 32: 1762–9.
31) Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, et al. Clinical and imaging features of autoimmune pancreatitis with focal pancreatic swelling or mass formation: comparison with so–called tumor–forming pancreatitis and pancreatic carcinoma. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2679–87.
32) Nishino T, Oyama H, Toki F, et al. Differentiation between autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma based on endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. J Gastroenterol 2010; 45: 988–96.
33) Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. Can MRCP replace ERCP for the diagnosis of autoimmune pancreatitis? Abdom Imaging 2009; 34: 381–4.
34) Yanagisawa S, Fujinaga Y, Watanabe T, et al. Usefulness of three–dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with partial maximum intensity projection for diagnosing autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2017; 17: 567–71.
35) Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by diffusion–weighted MRI. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1870–5.

Presented by Medical*Online

36）Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine−18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Gastroenterol 2008; 43: 144−51.
37）Lee TY, Kim MH, Park do H, et al. Utility of 18F−FDG PET/CT for differentiation of autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. AJR Am J Roentgenol 2009; 193: 343−8.
38）Matsubayashi H, Furukawa H, Maeda A, et al. Usefulness of positron emission tomography in the evaluation of distribution and activity of systemic lesions associated with autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2009; 9: 694−9.
39）Shigekawa M, Yamao K, Sawaki A, et al. Is (18) F−fluorodeoxyglucose positron emission tomography meaningful for estimating the efficacy of corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis? J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010; 17: 269−74.
40）Farrell JJ, Garber J, Sahani D, et al. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2004; 60: 927−36.
41）Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. Radiology 2004; 233: 345−52.
42）Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2694−9.
43）Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastrointest Endosc 1998; 48: 18−25.
44）Rösch T, Lorenz R, Braig C, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. Gastrointest Endosc 1991; 37: 347−52.
45）Hoki N, Mizuno N, Sawaki A, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using endoscopic ultrasonography. J Gastroenterol 2009; 44：154−9.
46）Okabe Y, Ishida Y, Kaji R, et al. Endoscopic ultrasonographic study of autoimmune pancreatitis and the effect of steroid therapy. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19: 266−73.
47）Kitano M, Sakamoto H, Matsui U, et al. A novel perfusion imaging technique of the pancreas: contrast−enhanced harmonic EUS (with video). Gastrointest Endosc 2008; 67: 141−50.
48）Kitano M, Kudo M, Yamao K, et al. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast−enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. Am J Gastroenterol 2012; 107: 303−10.
49）Dong Y, D'Onofrio M, Hocke M, et al. Autoimmune pancreatitis: Imaging features. Endosc Ultrasound 2018; 7: 196−203.
50）Yamashita Y, Kato J, Ueda K, et al. Contrast−Enhanced Endoscopic Ultrasonography for Pancreatic Tumors. Biomed Res Int 2015; 2015：491782.
51）Cho MK, Moon SH, Song TJ, et al. Contrast−enhanced endoscopic ultrasound for differentially diagnosing autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. Gut Liver 2019; 12: 591−6.
52）Deshpande V, Mino−Kenudson M, Brugge WR, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic criteria and pitfalls. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1464−71.
53）Yoshinaga S, Itoi T, Yamao K, et al. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound−guided fine needle aspiration for pancreatic masses: a prospective multicenter study. Dig Endosc 2020; 32: 114−26.
54）Bhattacharya A, Cruise M, Chahal P. Endoscopic ultrasound guided 22 gauge core needle biopsy for the diagnosis of Autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2018; 18: 168−9.
55）Detlefsen S, Joergensen MT, Mortensen MB. Microscopic findings in EUS−guided fine needle (SharkCore) biopsies with type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. Pathol Int 2017; 67: 514−20.
56）日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編．膵癌診療ガイドライン 2019 年版．東京：金原出版，2019
57）Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. Gut 1999; 44: 720−6.
58）Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoum IA, et al. Endoscopic ultrasound−guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30−day complications. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2663−8.
59）Holmes BJ, Hruban RH, Wolfgang CL, et al. Fine needle aspirate of autoimmune pancreatitis (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis): cytomorphologic characteristics and clinical correlates. Acta Cytol 2012; 56: 228−32.
60）Cai G, Bernstein J, Aslanian HR, et al. Endoscopic ultrasound−guided fine−needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic clues and pitfalls. J Am Soc Cytopathol 2015; 4: 211−7.
61）Khalid A, Dewitt J, Ohori NP, et al. EUS−FNA mutational analysis in differentiating autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. Pancreatology 2011; 11: 482−6.
62）Ogura T, Yamao K, Sawaki A, et al. Clinical impact of K−ras mutation analysis in EUS−guided FNA specimens from

Presented by Medical*Online

pancreatic masses. Gastrointest Endosc 2012; 75: 769–74.
63）Park JK, Paik WH, Song BJ, et al. Additional K–ras mutation analysis and Plectin–1 staining improve the diagnostic accuracy of pancreatic solid mass in EUS–guided fine needle aspiration. Oncotarget 2017; 8: 64440–8.
64）能登原憲司，和仁洋治，津嘉山朝達，他．膵癌周囲にみられる組織学的変化と自己免疫性膵炎の比較検討．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．平成 19 年度総括・分担研究報告書 2008; 246–50.
65）Witkiewicz AK, Kennedy EP, Kennyon L, et al. Synchronous autoimmune pancreatitis and infiltrating pancreatic ductal adenocarcinoma: case report and review of the literature. Hum Pathol 2008; 39: 1548–51.
66）Motosugi U, Ichikawa T, Yamaguchi H, et al. Small invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas associated with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. Pathol Int 2009; 59: 744–7.
67）Zhang X, Liu X, Joseph L, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma with autoimmune pancreatitis–like histologic and immunohistochemical features. Hum Pathol 2014; 45: 621–7.
68）Macinga P, Pulkertova A, Bajer L, et al. Simultaneous occurrence of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer in patients resected for focal pancreatic mass. World J Gastroenterol 2017; 23: 2185–93.
69）Takano Y, Nagahama M, Yamamura E, et al. A case of concurrent pancreatic intraepithelial neoplasia and type 1 autoimmune pancreatitis with marked pancreatic duct dilatation. Clin J Gastroenterol 2016; 9: 266–71.
70）Sugiyama T, Tajiri T, Hiraiwa S, et al. A case of high–grade pancreatic intraepithelial neoplasia concomitant with type 1 autoimmune pancreatitis: The process underlying both conditions. Pathol Int 2019; 69: 165–71.
71）Naitoh I, Nakazawa T, Notohara K, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm associated with autoimmune pancreatitis. Pancreas 2013; 42: 552–4.
72）Urata T, Naito Y, Izumi Y, et al. Localized type 1 autoimmune pancreatitis superimposed upon preexisting intraductal papillary mucinous neoplasms. World J Gastroenterol 2013; 19: 9127–32.
73）Bateman AC, Culver EL, Sommerlad M, et al. Intraduct papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a tumour linked with IgG4–related disease? J Clin Pathol 2013; 66: 671–5.
74）Tabata T, Kamisawa T, Hara S, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas and IgG4–related disease: a coincidental association. Pancreatology 2013; 13: 379–83.
75）Vaquero EC, Salcedo MT, Cuatrecasas M, et al. Autoimmune pancreatitis type–1 associated with intraduct papillary mucinous neoplasm: report of two cases. Pancreatology 2014; 14: 316–8.
76）Hedayat AA, Lisovsky M, Suriawinata AA, et al. Association of IgG4 response and autoimmune pancreatitis with intraductal papillary–mucinous neoplasms. Pancreatology 2017; 17: 263–6.
77）Koshita S, Noda Y, Ito K, et al. Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas involving type 1 localized autoimmune pancreatitis with normal serum IgG4 levels successfully diagnosed by endoscopic ultrasound–guided fine–needle aspiration and treated without pancreatic surgery. Intern Med 2017; 56: 1163–7.
78）Yakirevich E, Henriksen KJ, Miner T, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas with increased IgG4+ plasma cells and histopathologic features of autoimmune pancreatitis/IgG4–related disease. Pancreas 2015; 44: 674–6.
79）Kim MJ, Song TJ, Kim HJ, et al. Coexisting Mucinous Cystic Neoplasm of the Pancreas and Type 1 Autoimmune Pancreatitis. J Pathol Transl Med 2019; 53: 125–8.
80）Hatano Y, Kawashima K, Iwashita T, et al. A solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas associated with IgG4–related pancreatitis: a case report. Int J Surg Pathol 2017; 25: 271–5.
81）Matsumori T, Shiokawa M, Kodama Y: Pancreatic mass in a patient with an increased serum level of IgG4. Gastroenterology 2018; 155: 269–70.
82）Zhang L, Notohara K, Levy MJ, et al. IgG4–positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Mod Pathol 2007; 20: 23–8.
83）Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. Am J Surg Pathol 2006; 30: 1537–45.
84）Dhall D, Suriawinata AA, Tang LH, et al. Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis. Hum Pathol 2010; 41: 643–52.
85）Resheq YJ, Quaas A, von Renteln D, et al. Infiltration of peritumoural but tumour–free parenchyma with IgG4–positive plasma cells in hilar cholangiocarcinoma and pancreatic adenocarcinoma. Dig Liver Dis 2013; 45: 859–65.
86）Uehara T, Hamano H, Kawa S, et al. Comparison of histopathological features of pancreatic carcinoma and type 1 autoimmune pancreatitis. Pathol Int 2014; 64: 51–7.

Presented by Medical*Online

IV．治療，予後

CQ IV-1）自然軽快するか？

●一部の自己免疫性膵炎は自然軽快する．（推奨度：なし）

＜解説＞

自己免疫性膵炎はステロイドが奏功するが，ステロイド治療無しでも自然軽快する例が報告されている．岡村らの報告では，16 例の自己免疫性膵炎患者のうち経過観察のみあるいは胆道ドレナージのみで 5 例（31%）に自然軽快を認め，胆道ドレナージを抜去できた 1 例の抜去までの期間は 4 ヶ月で，その 5 例中 1 例が再発した[1]．Wakabayashi らは，自己免疫性膵炎 37 例中 9 例（24%）でステロイド無治療の内科的治療のみで膵腫大の消失を認め，膵管狭細像はその 9 例中 4 例（3〜60 ヶ月）で改善，3 例で不変，2 例で増悪し，膵管狭窄像が改善した 4 例は胆管狭窄が無かったと報告している[2]．一方 Kamisawa らの報告では，自己免疫性膵炎 21 例中黄疸のない 2 例（10%）に自然軽快を認めた[3]．Ozden らは胆道ドレナージ施行 2 ヶ月後に胆管狭窄の改善を認めた自己免疫性膵炎の 1 例を報告しているが，胆道狭窄は残存している[4]．Araki らは膵鉤部と膵尾部の限局性の自己免疫性膵炎を経過観察し，膵鉤部の腫瘤は徐々に縮小し 9 ヶ月後に消失したが，膵尾部の腫瘤は増大した 1 例を報告している[5]．Kubota らは，自己免疫性膵炎 20 例中 13 例（65%）で，ステロイド無治療で軽快を認め，これらの例では血中 IgG4 値の上昇がない例が明らかに多かったと報告している[6]．多施設共同研究では，ステロイド治療なしで経過観察された 97 例中 54 例（55.7%）で自然緩解が得られ，女性およびステント留置で治療可能な黄疸が自然緩解の予測因子であり，新規発症の糖尿病と 2 つ以上の他臓器病変の合併がそれらの再燃の予測因子であると報告している[7]．

以上，自己免疫性膵炎の一部では，ステロイド無治療で膵腫大や膵管狭細像などが自然軽快する．

CQ IV-2）ステロイド治療の適応は？

●自己免疫性膵炎患者のうち，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．（推奨度：A）

＜解説＞

2009 年に報告された多施設共同研究では，自己免疫性膵炎 563 例中 459 例（82%）でステロイドが投与され，寛解率はステロイド治療例（98%）でステロイド無治療例（74%）より明らかに高く，ステロイド治療の有用性が示され，ステロイド治療は自己免疫性膵炎の標準治療である事が支持された[8]．2017 年に報告された多施設共同研究でも，ステロイド治療例の緩解率は 98.4%（501/510）であった[9]．2016 年の全国調査では，自己免疫性膵炎 1449 例中 1223 例（84.4%）に初回ステロイド治療が行われ，有効率は 98.6%（1168/1184）であった[10]．2013 年に報告された国際調査では，自己免疫性膵炎 1 型の 74%の患者が初期治療としてステロイド治療がなされ，緩解率は 99.6%（681/684）であり経過観察された例の 55.2%（37/67）より明らかに高率であった[11]．

自己免疫性膵炎では，膵病変だけでなく硬化性胆管炎などの膵外病変にもステロイドが著効する．自己免疫性膵炎では，硬化性胆管炎による胆管狭窄を高率に伴い，それによる閉塞性黄疸が初発症状とな

Presented by Medical*Online

る事が多い[8,9]．多施設共同研究ではステロイド治療の適応として閉塞性黄疸が 60%[8]，国際調査でも黄疸が 63%と最も多く[11]，胆管狭窄による黄疸例はステロイド治療の第一の適応である[3,7~9,11,12]．閉塞性黄疸を呈した自己免疫性膵炎では，不可逆的な変化が起きないよう，できるだけ早期にステロイド治療を行ったほうが良いとされる[12~14]．自己免疫性膵炎では，急性膵炎でみられる高度の腹痛を呈する膵炎発作はほとんどみられないが，持続する腹痛や背部痛もステロイド治療の適応と考える[8,11,12]．そのほか，臨床的に問題となる症状や徴候を示す後腹膜線維症，間質性肺炎，尿細管間質性腎炎，肝や肺の偽腫瘍，肥厚性硬膜炎，心膜炎と眼窩病変による視力低下などの膵外病変の合併例もステロイド治療の対象となる[8,11~13]．自己免疫性膵炎はしばしば膵内分泌，膵外分泌障害を合併するが，これらの膵内外分泌機能はステロイド治療により改善する例がみられる事より，膵内外分泌障害もステロイド治療の適応とする意見もある[8,9,15,16]．び慢性膵腫大例や IgG4 関連硬化性胆管炎を合併して肝機能障害が持続する例では，症状がなくてもステロイド治療の適応になり得る[3,11,12]．

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018[17]では，膵腫瘤が存在した場合，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めることができる．悪性疾患との鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引（EUS–FNA）細胞診が必須であり，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なければならない．

CQ IV–3）ステロイドの初期治療はどのようにすべきか？

●黄疸例では胆道ドレナージを行い，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 0.6 mg/体重 kg/日から投与を開始し，2〜4 週間の継続投与後に漸減する．（推奨度：B）

＜解説＞

ステロイド治療を開始する前に，可能な限りの画像および内視鏡的な病理組織学的アプローチを行って，膵や胆道の悪性腫瘍との鑑別診断をする必要がある[8]．

胆管狭窄を伴う閉塞性黄疸例では，内視鏡的逆行性膵胆管造影（ERCP）に引き続き，内視鏡的経鼻胆道ドレナージ術（ENBD），または胆道ステント留置による内視鏡的胆道内瘻術（EBD）を施行し，減黄をはかるとともに胆汁細胞診を繰り返し施行する．その後，ENBD は抜去するか，胆道チューブステントに交換する．内視鏡的アプローチが困難な例では，経皮経肝胆道ドレナージ（PTBD）を行う場合もある．軽度の黄疸例，ERCP が不要の例では EBD が不要な例もある．通常，ステロイド治療に対する反応は，数日から 2 週間以内にみられ，ENBD やステントの抜去は短期間で可能となることが多い[18]．但し，軽度の黄疸例では，胆道ドレナージなしでステロイド投与のみで減黄可能とされる．糖尿病合併例では血糖のコントロールを行う[8,19]．

Kamisawa ら[8]は国内 17 施設，563 例の多施設共同研究の結果より，ステロイドによる 98%の高い寛解率と，ステロイドの初期投与量に関して 30 mg/day 投与群と 40 mg/day 投与群においては，寛解率，再燃率ともに差がないため，30 mg/day 投与（＝0.6 mg/kg）の妥当性を示した．その寛解はステロイド開始から，平均 6.8 ヶ月後に認められた．この研究では 563 例中 459 例（82%）にステロイド治療が行われ，その 459 例中 377 例（82%）にステロイド維持療法がおこなわれた．その結果，ステロイド投与例では再燃は 24%であった．一方，非ステロイド投与 104 例では，寛解は 74%に認められ，再燃は 42%と高率であった．Tomiyama らはステロイドパルス療法が早期の治療の効果判定や，胆道狭窄病変に対する代替としての有用性を報告した[20]．

Presented by Medical*Online

ステロイド導入に引き続いて行う維持療法は長期に及ぶため，導入時にステロイドによる消化性潰瘍の予防のため制酸剤の投与と，骨粗鬆症に伴う腰痛圧迫骨折や大腿骨骨頭壊死の予防のため骨密度測定をおこない，早期にビスフォスフォネート製剤などの導入を検討する[9]．免疫調節剤（アザチオプリン）やリツキシマブは自己免疫性膵炎の初期治療薬としては推奨されず，再燃例やステロイド治療抵抗例などで検討されるべきである[21]．海外では，初期投与量として，経口プレドニゾロン 50〜75 mg/日[22]，40 mg/日[23,24]，0.5 mg/kg/日[25]などが報告されている．

CQ IV-4）ステロイドの量はどのように減らしていくか？

●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（月 1 回程度），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，まず 10 mg まで減量する．その後は，症例に応じた維持量（5〜10 mg/day であることが多い）まで慎重に減量する．（推奨度：B）

＜解説＞

自己免疫性膵炎に対するステロイド寛解導入治療として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 ずつ減量していく．ステロイド投与開始後 2〜3 ヶ月を目安に維持量まで漸減する方法が標準的と考えられる．最終的にプレドニゾロン 5〜10 mg/日を維持量とする例が多い[8,19,26,27]．プレドニゾロン 15 mg/日以降は，少し間隔を開けて慎重に漸減することを勧める報告もある[11]．10 mg 以下では再燃しやすいため，2〜3 ヶ月を目安に維持量まで慎重に漸減する．維持量は 5 mg 以上が推奨される（図 55）[8,9]．

Mayo Clinic では，経口プレドニゾロンを 40 mg/日で 4 週間治療後，5 mg/週で減量を行い，計 11 週間で治療を終える[23]．韓国の Park らは，経口プレドニゾロンを 0.5 mg/kg/日で 1〜2 月投与後，2.5 mg〜7.5 mg/日の維持量まで月に 5〜10 mg ずつ漸減し，維持療法は 6 ヶ月行い終了すると述べている[28]．

画像上の改善は通常ステロイド投与開始より数日〜2 週間以内には認められるので，ステロイド投与開始より 1〜2 週後に US や CT などで画像評価を行い，ステロイド治療の経過から膵や胆道の悪性腫瘍が否定されない場合は，ステロイドを早期に減量・中止し，悪性腫瘍を念頭においた再評価が必要である[19,27]．

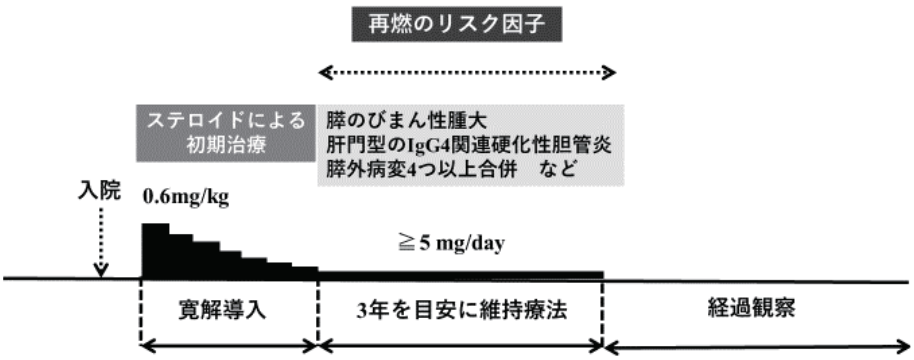


図 55　自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス

Presented by Medical*Online

CQ IV–5）ステロイドの維持療法は必要か？

●ステロイドの維持療法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．（推奨度：B）
●維持療法の適用には画像所見，血清 IgG4 値，膵外病変の有無などに基づき，個々の症例における活動性を見極めることが重要である．（推奨度：B）

＜解説＞

わが国や韓国ではステロイド維持療法を一定期間行った後に投与が中止されることが多い[8, 9, 29]．日本の多施設共同研究[9]によると，ステロイド初期治療により寛解を得た 510 例中，479 例（93.9%）の症例にステロイド維持療法が行われていた．158 例（31.0%）に再燃を認め，再燃率は，維持療法を行わなかった群での 45.2%（n＝31）ならびに 2.5 mg/日で維持療法を行った群での 43.4%（n＝106）に比べて，5 mg/日で行った群では 26.1%（n＝333）と有意に低かった．なお，7.5 mg/日では 26.3%（n＝19），10 mg/日では 28.6%（n＝21）と，再燃率のさらなる低下は認めなかった．

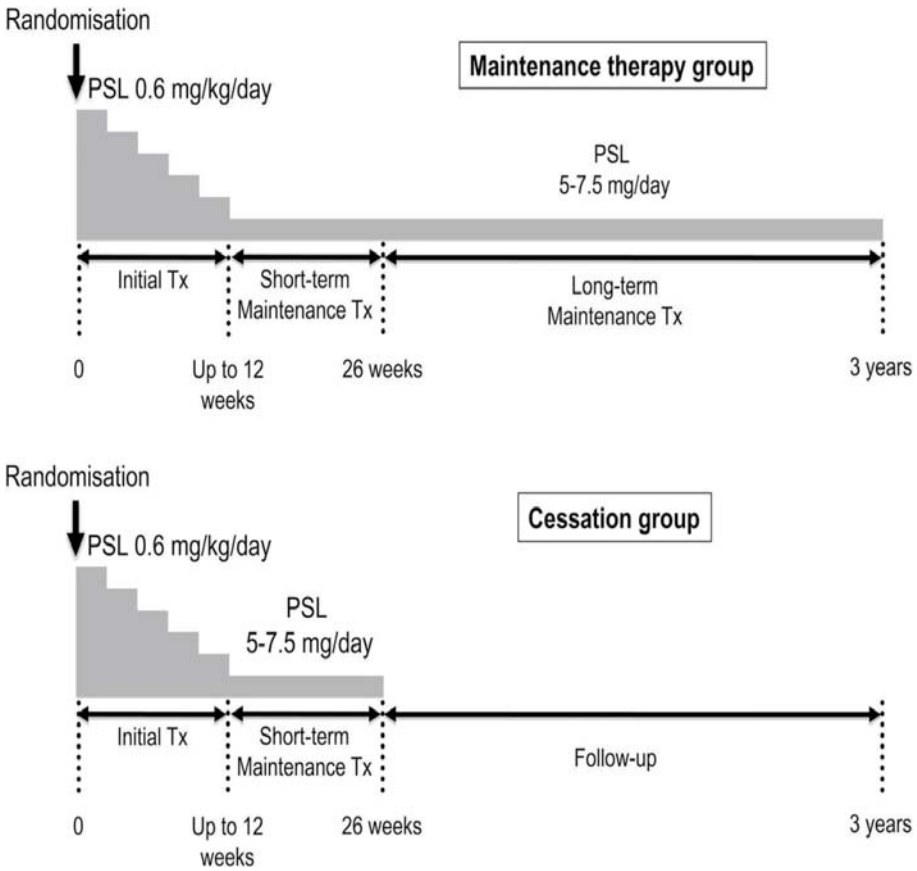
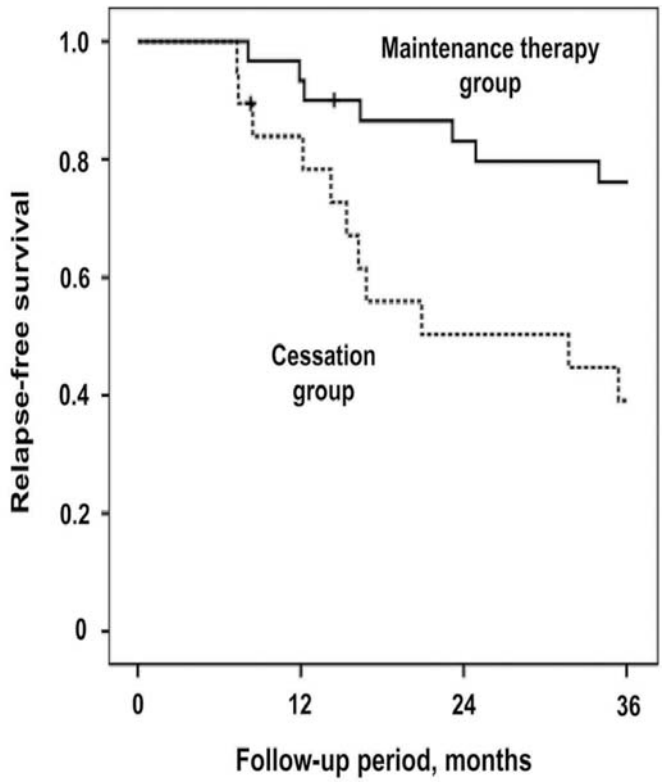


図 56　ステロイド維持療法の投与期間における再燃率比較のための無作為ランダム化比較試験プロトコール（文献 32 より引用）．

Presented by Medical*Online



Months	0	12	24	36
Maintenance therapy group, n	30	28	24	22
Cessation group, n	19	15	9	7

図 57　ステロイド維持療法の投与期間における再燃率比較のための無作為ランダム化比較試験の結果.

一方，欧米では維持療法のないステロイド治療プロトコールが採用されている．Mayo Clinic では経口プレドニゾロン 40 mg/日を 4 週間投与後，5 mg/週で減量し，合計 11 週間で投与を終了する[30]．この プロトコールを用い，硬化性胆管炎を合併した自己免疫性膵炎症例（n＝30）を治療した結果，16 例（53.3％）が再燃を示した（観察期間中央値 29.5 ヶ月）．また，ピッツバーグのグループ[31]も維持療法のない短期間（12 週間）のステロイド治療を行い，完全寛解を示した 15 例のうち 9 例（60％）が治療中止後 8〜12 週間後に再燃した.

維持療法の要否に関する無作為ランダム化比較試験が日本から報告されている[32]．日本膵臓学会自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006[33]で自己免疫性膵炎と診断された患者を対象に，初期治療として経口プレドニゾロンを 0.6 mg/kg/日から投与開始し，5〜7.5 mg/日の維持量まで漸減し 26 週まで継続，その後，維持療法を継続（維持療法群）あるいは中止（中止群）し，3 年後まで経過観察を行った．49 例がランダム化され，30 例が維持療法群に 19 例が中止群に割り付けられた．当初の割り付けに基づく intention-to-treat（ITT）解析を行ったところ，経過観察群の再燃率 57.9% に対して長期維持療法群では 23.3% と

Presented by Medical*Online

有意に低率であった（$P=0.003$）（図 56，57）．

これらの報告を含めた 36 研究のシステマティックレビュー/メタ解析[34]では，多変量解析により，長期のステロイド維持療法が再燃率を 11.6% 低下（95% 信頼区間：4.0〜19.2%，$P=0.003$）させることが示された（経過観察期間中央値：40.8 ヶ月）．

以上より自己免疫性膵炎における再燃の抑制には維持療法の継続が有効であるといえる．ステロイドの抗炎症作用と免疫抑制作用が疾患の活動性を抑えていると考えられ，少なくとも 5 mg/日の維持与量が推奨される．しかし，維持療法なしでも再燃をきたさない症例があることより，維持療法の適用には個々の症例における活動性を見極めることが重要である．国際コンセンサスでは，治療前のびまん性膵腫大，画像改善の遷延，治療後の血清 IgG4 上昇が正常上限の 2 倍以上持続，2 部位以上の膵外病変または近位胆管の IgG4 関連硬化性胆管炎の合併がみられる症例では，一定期間の維持療法を行うことが提唱されている[12]．

CQ IV–6）ステロイド治療はいつ中止するか？

●画像診断および血液検査で完全寛解が得られた症例では，ステロイド治療の期間として 3 年間がひとつの目安である．（推奨度：A）
●3 年以降の再燃例も少なくないため，継続的な経過観察が薦められる（推奨度：B）
●3 年以降の維持療法については，個々の症例における活動性を見極め，ステロイド継続の是非を検討し，継続する場合にはステロイドの有害事象に対する慎重な対応が必要である（推奨度：B）．

＜解説＞

わが国の 17 施設，563 例の自己免疫性膵炎を対象とした 2009 年の後ろ向き研究では，ステロイド治療 3 年以内の累積再燃率が 92%，ステロイド維持療法中止群では継続群より有意に再燃率が高いことから（34% vs 23%），3 年以内の維持療法が推奨された[8]．2011 年の Kubota らの報告でも，ステロイド維持療法 12 ヶ月以内では 12 ヶ月以上より有意に再燃率が高いことが報告された（80% vs 25.9%）[6]．また，2 年以上経過観察された 138 例を対象とした韓国の後ろ向き研究でも，6 ヶ月間の維持療法後にステロイド治療を中止した場合の再燃率は 47.8%，そのうち 3 年以内の累積再燃率が 74%，再燃期間の中央値 60 ヶ月との結果となり，短期間の維持療法後の再燃率が高いことが示された[29]．さらに，わが国の多施設共同後ろ向き試験[9]において，自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2009 で推奨された標準的ステロイド治療に準じて長期間のステロイド維持療法がおこなわれた 510 例において，再燃率は 1 年目 10%，2 年目 11%，3 年目 25.8%，4 年目 30.9%，5 年目 35.1%，7 年目 43% でその後はプラトーとなり（図 58），ステロイド投与量 2.5〜10 mg/日の維持療法を施行された場合の再燃率は 30.3%，中止群は 45.2% と維持療法継続群で有意に再燃率が低く，維持療法 5 mg/日の長期維持療法が再燃リスクの低下に有用であることが示された．一方，ステロイド長期投与による総投与量増加によるステロイド性糖尿病，骨粗鬆症，感染，脳梗塞，動脈硬化性疾患，筋症など重篤な有害事象が 20 例に発生し，そのうち 10 例はステロイド総投与量 10000 mg 以上，15 例が 5 年以上の投与期間であった．また，重篤な有害事象の発生例と非発生例のステロイド総投与量の比較では有意に有害事象発生例で高かった（11,307.8 mg vs 6139.7 mg p ＝0.001）．これらの結果から，再燃予防の有効性と安全性の観点から，ステロイド総投与量 6425 mg，投与期間 3 年間以内が推奨された．一方，欧米では長期間の維持療法を施行しないプロトコールが使用されている[30, 31]．その結論を出すべく，わが国においてステロイド維持療法 26 週間と 3 年間のランダム化比較試験が行われた[32]．49 例の自己免疫性膵炎を対象とし，寛解導入後 5〜7.5 mg/日のステロイド維

Presented by Medical*Online

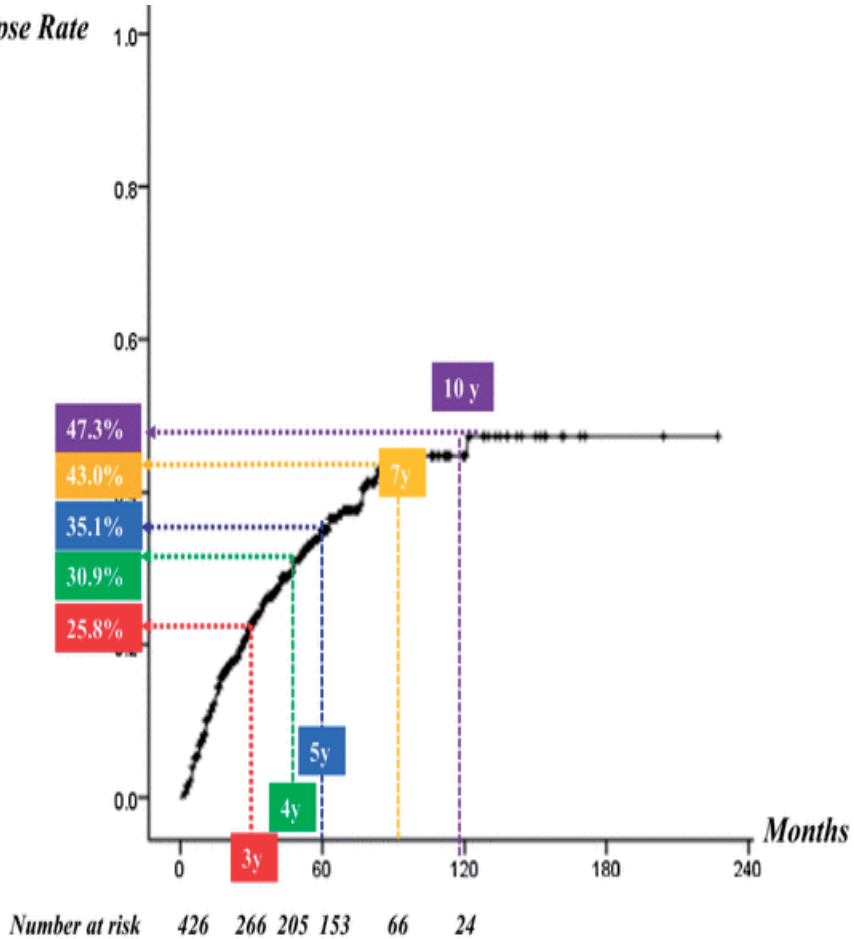


図 58　ステロイド維持療法後の長期的再燃率（文献 9 より引用）

持療法を 3 年間持続した群と 26 週間で中止した群で比較したところ（図 57），3 年以内の再燃率は前者で 23.3%，後者で 57.9% と有意に維持療法長期群において再燃リスクが低く，重篤なステロイドの有害事象も認められなかったことが報告された（図 58）．これらの結果から，再燃予防のためには維持量 5 mg/日前後で 3 年を目安とした長期投与が推奨されている．しかし，ステロイド長期投与による有害事象などの懸念がある場合には，個々の症例の活動性を見極め，ステロイド治療を中止することは考慮されてもよいと思われる．3 年後のステロイドの中止や減量についてのコンセンサスは得られていないが，Hirano ら[35]は 3 年間の維持療法後に中止した 21 例の前向き試験で，43 ヶ月の経過観察中に 48% の再燃を認め，3 年以降も維持療法の継続が望ましいとしている．Nakamura らはステロイド治療開始より 5 年以上の治療を継続した 38 例において，観察期間中央値 10.9 年の間で再燃 13 例，非再燃 25 例と，長期維持療法継続例においても再燃リスクがあり，4 か所以上の膵外病変，維持療法 3 年時の血中 IgG 値 1400 mg/dl 以上が 3 年以上の維持療法の再燃リスク因子と報告している[36]．現在までのところ，大規模な後ろ向き試験やランダム化比較試験などの結果から，ステロイド維持療法は 3 年間が治療終了の目安となる．しかし，3 年以上の長期維持療法後であっても再燃例が少なくなく，また，ステロイド依存性の症例ではステロイド治療中止が困難であるという問題がある．ステロイド療法中止困難例において

Presented by Medical*Online

は，漫然とステロイド維持療法を継続するのではなく，ステロイドの有害事象の発生に十分に注意しつつ，個々の症例において治療継続の必要性を慎重に検討するべきである．

CQ IV-7）再燃の早期発見は可能か？

●血液生化学検査，血中 IgG4 値，IgG4 関連疾患の膵外病変を含めた各種画像検査による定期的経過観察の継続が早期発見を可能とする．（推奨度：B）
●再燃予測因子として，短期間でのステロイド治療中止，診断時の血中 IgG4 高値，ステロイド治療後の血中 IgG4 持続高値，びまん性膵腫大，胆管病変合併，複数の膵外病変などが挙げられる．（推奨度：B）

＜解説＞

ステロイド漸減中，維持療法中，ステロイド中止後の再燃を早期に発見するための手段は，再燃リスクの高い症例に対する血液生化学検査，血中 IgG4 値，画像検査による定期的な経過観察である．再燃時には IgG4 関連の膵病変，膵外病変のいずれも発生しうるので，IgG4 関連疾患として膵外病変を含めて包括的に評価することが望ましい．再燃予測因子として，短期間でのステロイド治療中止，診断時の血中 IgG4 高値，ステロイド治療後の IgG4 値の高値，近位胆管病変，びまん性膵腫大，複数の膵外病変が挙げられる（表 13）．

表 13　再燃予測因子

再燃予測因子	筆頭著者	年			患者数
IgG4 持続高値・再上昇	Kamisawa T 8）	2009	Japan	retrospective	563
	Suzuki D 42）	2018	Japan	retrospective	73
診断時 IgG4 高値	Kubota K 6）	2011	Japan	retrospective	70
	Culver EL 40）	2016	UK	prospective	52
	Lopez-Serrano A 41）	2016	Spain	retrospective	45
維持療法の短期中止	Kamisawa T 8）	2009	Japan	retrospective	563
	Xin L 37）	2014	China	retrospective	100
	Shimizu S 38）	2015	Japan	retrospective	84
	Hirano K 35）	2016	Japan	prospective	21
	Masamune A 32）	2017	Japan	RCT	30
	Kubota K 9）	2017	Japan	retrospective	510
	Miyazawa M 39）	2017	Japan	retrospective	82
近位胆管狭窄	Sah RP 43）	2010	USA	retrospective	78
	Hart PA 11）	2013		International	978
	Xin L 37）	2014	China	retrospective	100
	Lee HW 29）	2018	Korea	retrospective	138
びまん性膵腫大	Sah RP 43）	2010	USA	retrospective	78
	Kubota K 9）	2017	Japan	retrospective	510
ステロイド反応性	Ohno Y 44）	2016	Japan	retrospective	32
	Shimizu K 45）	2016	Japan	retrospective	47
膵外病変	Nakamura A 36）	2018	Japan	retrospective	38
	Lee HW 29）	2018	Korea	retrospective	138
	Kubota K 7）	2018	Japan	retrospective	97

Presented by Medical*Online

ランダム化比較試験[32]においてステロイド導入後 26 週間で維持療法を終了した群は 3 年間継続した群と比較して有意に再燃率が高く，その他，前向き[35]，後ろ向き研究[8, 9, 37〜39]でも短期間でのステロイド治療の終了が再燃リスクという結果である．2018 年 6 月までの 31 論文を対象としたメタ解析の結果では再燃の定義や研究デザインの不統一性はあるが，長期ステロイド治療の不実施が独立した再燃リスクであった[34]．3 年間のステロイド治療をせず短期間で治療を終了した場合には，ステロイド中止後の早期の再燃を予測した経過観察が勧められる．

血中 IgG4 値に関するものとして，治療前の診断時の血中 IgG4 高値[6, 40, 41]，ステロイド治療後の血中 IgG4 値の持続高値，あるいは経過中の再上昇が再燃予測因子として報告されている[8, 42]．わが国の多施設共同後ろ向き研究の 510 例の検討[9]や Mayo Clinic での 78 例の 1 型自己免疫性膵炎の検討[43]では，びまん性膵腫大が独立した再燃リスクである．一方，アジア，欧米などの日本を含めた 978 例での検討[11]では，びまん性膵腫大は再燃予測との関連性はないが，IgG4 関連硬化性胆管炎が有意な再燃予測因子となり，近位胆管狭窄，黄疸など，胆管病変を有する症例において再燃リスクが有意に高いことが複数の検討で報告されている[11, 29, 37, 43]．また，膵外病変の存在も再燃予測因子として報告されている[7, 29, 36]．初回にステロイド治療を行わずに経過観察された例では，新規糖尿病の発生と 2 個以上の膵外病変が再燃リスクとなり[7]，3 年以上の経過では，4 個以上の膵外病変の合併例に再燃リスクが高かった[36]．また，ステロイド反応性の観点から，血中 IgG4 値の低下率，膵腫大の改善率が低いものが再燃リスクとなる可能性がある[44, 45]．

これらの再燃予測因子に該当する場合には，再燃の可能性を考慮しながら血液生化学検査，血中 IgG4 値，画像検査を用いて 3〜6 ヶ月毎の経過観察を行うことが，再燃の早期発見に有用であると思われる．

CQ IV-8）再燃例の治療はどうするか？

●ステロイド治療の再導入あるいは初回投与量への増量を行う．（推奨度：A）
●欧米ではステロイド不耐，抵抗，依存性の症例の再燃には，ステロイドと免疫抑制薬との併用あるいはリツキシマブが有効との報告があるが，わが国では保険適応外治療となるため，特定臨床研究の基準を遵守しなければならない．また，重篤な感染症や infusion reaction などの重篤な有害事象があるため，安易な施行は許可されない．（推奨度：なし）．

＜解説＞

再燃時の治療として，初回治療量まで増量することで 95％以上の症例で再寛解が得られるとの報告から[8]，わが国では再燃時の治療としても初回治療と同等量のステロイド再導入あるいはステロイドの増量が広く行われている．また，アジア・欧米の 10 カ国，23 施設の国際多施設共同後ろ向き試験における 978 例の 1 型自己免疫性膵炎の再燃時の治療の解析[11]でも，210 例にステロイド治療が行われ，そのうち 201 例（96％）に寛解が認められたことから，初回の再燃治療にはステロイド再導入あるいは増量が第一選択である．

ステロイド不耐性，抵抗性，依存性の症例に対しては，免疫抑制薬やリツキシマブ（抗 CD20 モノクローナル抗体）の使用が欧米を中心に行われている[21, 30, 31, 46〜51]．再燃後にステロイドと免疫抑制薬を 6〜8 週間併用投与した場合，ステロイド中止後の免疫抑制薬の寛解率は約 8 割であった[21]．ステロイド不耐，抵抗例に対して，初回再燃後のステロイド療法単剤とステロイド・免疫抑制薬併用療法では 2 回目再燃までの無再発生存期間に有意差はなかったが，免疫抑制薬単剤では 45％に再燃を認め，免疫抑制薬単剤では再燃抑制の効果は限定的と考えられた[21]．

Presented by Medical*Online

フランスの単施設での後ろ向き研究では，1型自己免疫性膵炎でステロイド治療後に再燃を繰り返した症例にアザチオプリンあるいはメトトレキサートでの2次治療を施行した場合の寛解維持には67％の有効率であったのに対し，リツキシマブ投与例では94.1％に寛解維持期間の中央値20ヶ月の有効性を認め，重篤な有害事象はなかったと報告している[50]．一方，IgG4関連疾患を対象としたフランスの多施設共同後ろ向き研究[51]では，リツキシマブで臨床的寛解93.5%を示し，ステロイド治療離脱は51.5％で可能であった．しかし，観察期間24.8±21ヶ月間で41.9％にリツキシマブ投与後の再燃が認められた．IgG4-RD responder index[52]が9点以上の症例では再燃リスクが高いので，無再発生存期間を維持するためにリツキシマブの維持療法が提案された．

欧米の研究では，ステロイド不耐，抵抗，依存例についてリツキシマブの有効性が示されたが，免疫抑制薬やリツキシマブには重篤な感染症やinfusion reactionなどの重篤な有害事象があり，B型肝炎ウイルス再活性化を誘発するため，安易な使用は勧められない．わが国では免疫抑制薬，リツキシマブともに自己免疫性膵炎に対する保険適応外治療であるため，臨床研究法の定める特定臨床研究の基準を遵守する義務がある．

CQ IV-9）膵内外分泌機能はステロイド治療により改善するか？

●自己免疫性膵炎患者にステロイド治療を行うと，膵内外分泌機能の改善を認める場合もある．自己免疫性膵炎と同時発症の糖尿病での改善率は高い．ただし，2型糖尿病の既往がある症例ではステロイド治療で耐糖能は悪化する場合が多い．（推奨度：B）

＜解説＞

自己免疫性膵炎の多くの症例で膵外分泌障害および膵内分泌障害（糖尿病）の合併を伴う（CQ I-5参照）[53~56]．自己免疫性膵炎患者にステロイド治療を行うと，膵内外分泌能の改善を認める場合もある．ステロイド治療にて，Nishinoら[54]は38％に，Itoら[56]は50％に膵外分泌障害の改善を，糖尿病に関してはそれぞれ25％および45％に耐糖能の改善を認めたと報告している．また，Miyamotoらは自己免疫性膵炎に合併した糖尿病はステロイド治療で約半数が改善し，改善率は自己免疫性膵炎と同時発症の糖尿病において高いと報告している[57]．ステロイド治療により膵内外分泌機能が改善するのは，炎症細胞浸潤および線維芽細胞の消退による酵素分泌の改善，膵管狭細化に基づく膵液流出障害の改善[58,59]，さらには膵局所のサイトカイン産生抑制によりランゲルハンス島の再生が生じる可能性[60]が考えられている．ステロイド治療前後の膵組織の検討で，消失していた腺房細胞の一部がステロイド治療により再生し，CD133陽性膵前駆細胞が関与している可能性が報告されている[61]．しかし，自己免疫性膵炎の多くはステロイド治療で改善するが，再燃を繰り返す症例ではいわゆる慢性膵炎へ移行するという報告[11,62]や，ステロイド治療後に膵萎縮をきたす症例も少なくない[8]．一方，2型糖尿病の既往がある症例のうち75％の症例ではステロイド治療で糖尿病は悪化しており，耐糖能の改善を認めた症例は無かったと報告されている[56]．したがって，全ての自己免疫性膵炎患者の膵内外分泌機能が改善するわけではない．また，自己免疫性膵炎の発症時に糖尿病が存在しなくても，長期ステロイド投与に起因する糖尿病の発症の報告もあり[55,56]，ステロイド継続投与の患者においては糖尿病の発症を念頭においた診療が必要である．

Presented by Medical*Online

CQ IV-10）予後は良好か？

●自己免疫性膵炎はステロイド治療により短期的には良好な予後（転帰）が期待できる（推奨度：A）.
●長期的には一定数の症例で再燃が認められる．また，一部の症例では慢性膵炎への移行が認められ，長期的な膵の機能的予後（転帰）が必ずしも良好ではない症例が存在する（推奨度：なし）.

＜解説＞

自己免疫性膵炎の予後に関しては，生命予後を論じた論文はなく，膵の機能的予後（外分泌能，内分泌能）及び再燃に関して論じる．本邦の全国調査では，自己免疫性膵炎症例のうち 84.4%（1223/1449 例）でステロイド療法が行われ，ステロイドの有効性が確認できた症例は 98.6%（1168/1184 例），治療の経過中に再燃をきたした症例が 23.4%（344/1471 例）と報告されている[10]．一方，国内外のデータを含むメタアナリシスによると，自己免疫性膵炎（2 型を含む）のステロイド治療後の再燃率は，平均 40.8 ヶ月の観察期間において 33% であった[34]．Kubota らは，ステロイド維持療法を 5 mg/day で行った症例の再燃率は経年的に増加し，7 年間で 41% のプラトーに達したと報告している[9]．また，近年 Masamune らが報告した RCT によると，ステロイド維持療法を 3 年間継続した群の再燃率は 23.3%（7/30 例）であったのに対し，維持療法を行わなかった群の再燃率は 57.9%（11/19 例）と高率であった[32]．ステロイド治療後の再燃予測因子に関しては，胆管狭窄をきたす症例において再燃率が有意に高いことが複数報告されている[7, 11, 29, 63, 64]．その他の再燃予測因子として，びまん性膵腫大や膵外病変の有無，血清 IgG4 値などが検討されている[9, 36, 45]．

自己免疫性膵炎における膵の機能的な予後に関しては，一部の症例において，再燃を繰り返すことにより慢性膵炎に移行し，膵機能が低下することが報告されている．Hart らは，自己免疫性膵炎患者の 7%（46/659 例）に膵石を認め，特に再燃をきたした症例に多いことを報告した[11]．本邦では，Ito らが自己免疫性膵炎の 5%（31/624 例）の症例で膵石を認め，特に膵頭部腫大を認める症例に多く認めることを報告した[56]．また，Lee らは 138 例の検討において平均 60 ヶ月の経過観察期間で 11.6% の患者に膵外分泌能あるいは内分泌能の異常を[29]，Vujasinovic らは，71 例の検討で 47%に膵外分泌不全，21%に糖尿病の発症を報告している[65]．自己免疫性膵炎によって引き起こされる耐糖能異常に対しては，短期的にはステロイド療法により改善する可能性が示唆されているが[32, 66]，ステロイド療法が慢性膵炎への移行による膵内分泌能，外分泌能の低下を改善するかどうかは明らかでなく，今後の検討課題である．Masuda らは，ステロイド治療後に膵萎縮をきたす症例に内分泌能の低下を認めることが多いことを報告している[67]．

このように自己免疫性膵炎は，ステロイド治療に対する反応性が期待でき，短期的な予後は良好である．一方，長期的な予後に関しては，ステロイド維持療法中であっても約 20〜40%に再燃を認め，一部の症例では再燃を繰り返すことにより慢性膵炎に移行する．膵外分泌能や内分泌能を含む長期的な膵の機能的予後という観点からは，必ずしも良好とは考えられなくなってきている．

CQ IV-11）膵癌と関連性があるか？

●自己免疫性膵炎に膵癌を併発した報告はあるが，自己免疫性膵炎と膵癌が関連あるとするだけの十分な科学的根拠はない（推奨度：なし）.

Presented by Medical*Online

＜解説＞

膵癌の危険因子には家族歴，合併疾患として糖尿病，慢性膵炎，遺伝性膵炎，および嗜好としての喫煙があげられている．特に，慢性膵炎の膵癌発生の相対危険度は 4〜8 といわれている．一方，自己免疫性膵炎症例の経過観察中に，膵萎縮・膵石症の合併など，通常の慢性膵炎と同様の経過をとる報告がなされてきている．従って，高齢の自己免疫性膵炎症例や，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．

自己免疫性膵炎には 0〜4.8% の頻度で膵癌を併発することが報告されている[11, 29, 68〜71]．Hart らは，659 例中 5 例（0.8%）に膵癌が発症したと報告しており，平均年齢は 77 歳で全例が男性，自己免疫性膵炎の診断後 1 年以内の発症が 1 例，残りの 4 例は診断 3 年後以降の発症であった[11]．Gupta らは，84 例中 2 例（2.4%）に膵癌が発症したと報告しており，年齢は 69 歳と 73 歳でいずれも男性，自己免疫性膵炎診断後 8 年と 10 年であった[68]．Ikeura らは 63 例中 3 例（4.8%）に膵癌が発症したと報告しており，61 歳女性，67 歳男性，39 歳女性で，それぞれ自己免疫性膵炎の診断後 31 ヶ月，67 ヶ月，186 ヶ月であった[69]．また，Hirano らは，95 例中 2 例（2.1%）に膵癌が発症したと報告しており，58 歳男性，70 歳男性で，それぞれ自己免疫性膵炎の診断後 119 ヶ月，162 ヶ月であった[70]．一方，Shiokawa ら[71]は 108 例（追跡期間中央値 3.3 年），Lee ら[29]は 138 例（追跡期間中央値 5 年）で膵癌の発症は認めなかったと報告している．最近の報告では，自己免疫性膵炎の診断 1 年後以降の膵癌発症が多いが，一方で，膵癌が自己免疫性膵炎と同時に診断された報告も散見される[72〜76]．

これまでの報告をまとめると，多くは自己免疫性膵炎診断後に膵癌が発症しており，慢性膵炎としての自己免疫性膵炎をベースにして膵癌が発症していることが推察される．しかしその頻度は一定せず，今後の症例の集積が必要である．Kamisawa ら[77]は自己免疫性膵炎の膵組織に KRAS 変異が，Kinugawa ら[78]はがん抑制遺伝子のメチル化が起こっていると報告しており，自己免疫性膵炎が膵癌発症の危険因子となりうる可能性を示唆している．一方で，自己免疫性膵炎と同時に膵癌が診断される症例も存在し，自己免疫性膵炎が腫瘍に随伴して発症している可能性も議論されている[71]．

文　献

1）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；26：787–92.
2）Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Watanabe H, Motoo Y, Sawabu N. Long–term prognosis of duct–narrowing chronic pancreatitis. Strategy for steroid treatment. Pancreas 2005; 30: 31–9.
3）Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long–term follow–up study. Pancreatology 2005; 5: 234–40.
4）Ozden I, Dizdaroglu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2005; 5: 300–3.
5）Araki J, Tsujimoto F, Ohta T, Nakajima Y. Natural course of autoimmune pancreatitis without steroid therapy showing hypoechoic masses in the uncinate process and tail of the pancreas on ultrasonography. J Ultrasound Med 2006; 25: 1063–7.
6）Kubota K, Watanabe S, Uchiyama T, et al. Factors predictive of relapse and spontaneous remission of autoimmune pancreatitis patients treated/not treated with corticosteroids. J Gastroenterol 2011; 46: 834–42.
7）Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, et al. Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2018; 25: 223–30.
8）Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut 2009; 58: 1504–7.
9）Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, et al. Low–dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long–term Japanese multicenter analysis of 510 patients. J Gastroenterol 2017; 52: 955–64.
10）Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol 2020; 55: 462–70.

Presented by Medical*Online

11）Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicenter, international analysis. Gut 2013; 62: 1771-6.
12）Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2017; 17: 1-6.
13）Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 1688-99.
14）Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. Gut 2007; 56: 1719-24.
15）Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. Pancreas 2003; 27: 235-8.
16）石黒　洋，洪　　繁．自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の意義　―膵組織再生と膵外分泌機能回復―．肝胆膵 2015；70：295-300.
17）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．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）．膵臓 2018；33：902-13.
18）Iwasaki S, Kamisawa T, Koizumi S, et al. Assessment in steroid trial for IgG4-related sclerosing cholangitis. Adv Med Sci 2015; 60: 211-5.
19）西森　功，岡崎和一，須田耕一，他．自己免疫性膵炎の治療　―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関するコンセンサス―．膵臓 2005；20：343-8.
20）Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, et al. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2011; 46: 696-704.
21）Hart PA,Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. Gut 2013; 62: 1607-15.
22）Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology. Autoimmune pancreatitis: does it exist? Pancreas 2003; 27: 1-13.
23）Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut 2007; 56: 1650-2.
24）Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. N Engl J Med 2006; 355: 2670-6.
25）Park DH, Kim MH, Oh HB, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQ β 1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2008; 134: 440-6.
26）Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Morphological changes after steroid therapy in autoimmune pancreatitis. Scand J Gastroenterol 2004；11: 1154-8.
27）神澤輝実，雨宮こずえ，江川直人．自己免疫性膵炎診断基準の解説　4．治療．膵臓 2002；17：615-8.
28）Park DH, Kim MH, Oh HB, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQ β 1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2008; 134: 440-6.
29）Lee HW, Moon SH, Kim MH, et al. Relapse rate and predictors of relapse in a large single center cohort of type 1 autoimmune pancreatitis: long-term follow-up results after steroid therapy with short-duration maintenance treatment. J Gastroenterol 2018; 53: 967-77.
30）Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008; 134: 706-15.
31）Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. Am J Gastroenterol 2009; 104: 2295-306.
32）Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. Gut 2017; 66: 487-94.
33）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.
34）Tacelli M, Celsa C, Magro B, et al. Risk factors for rate of relapse and effects of steroid maintenance therapy in patients with autoimmune pancreatitis: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17: 1061-72.e8.
35）Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Outcome of long-term maintenance steroid therapy cessation in patients with autoimmune pancreatitis. A prospective study. J Clin Gastroenterol 2016; 50: 331-7.
36）Nakamura A, Ozawa M, Watanabe T, et al. Predictive factors for autoimmune pancreatitis relapse after 3 years of maintenance therapy. Pancreas 2018; 47: 1337-43.
37）Xin L, Meng QQ, Hu LH, et al. Prediction and management for relapse of type 1 autoimmune pancreatitis after initial steroid treatment. A long-term follow-up from China. Pancreas 2018; 47: 1110-4
38）Shimizu S, Naitoh I, Nakazawa T, et al. Correlation between long-term outcome and steroid therapy in type 1 autoimmune pancreatitis: relapse, malignancy and side effect of steroid. Scand J Gastroenterol 2015; 50: 1411-8.

Presented by Medical*Online

39）Miyazawa M, Takatori H, Shimakami T, et al. Prognosis of type 1 autoimmune pancreatitis after corticosteroid therapy-induced remission in terms of relapse and diabetes mellitus. PLoS One 2017; 12: e0188549.
40）Culver EL, Sadler R, Simpson D, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. Am J Gastroenterol 2016; 111: 733-43.
41）Lopez-Serrano A, Crespo J, Pascual I, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis in Spain based on the International Consensus Diagnostic Criteria: A multi-centre study. Pancreatology 2016; 16: 382-90.
42）Suzuki D, Shimizu K, Tokushige K. Relative rise of serum IgG4 levels after steroid therapy for autoimmune pancreatitis predicts the likelihood of relapse. Pancreas 2018; 47: 412-7.
43）Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2010; 139: 140-8.
44）Ohno Y, Kumagi T, Yokota T, et al. Early pancreatic volume reduction on CT predicts relapse in patients with type 1 autoimmune pancreatitis treated with steroids. Orphanet J Rare Dis 2016; 11: 103.
45）Shimizu K, Tahara J, Takayama Y, et al. Assessment of the rate of decrease in serum IgG4 level of autoimmune pancreatitis patients in response to initial steroid therapy as a predictor of subsequent relapse. Pancreas 2016; 45: 1341-6.
46）Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, et al. Long-term follow up of autoimmune pancreatitis: characteristics of chronic disease and recurrence. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7 (11 Suppl): S18-22.
47）Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al. Autoimmune pancreatitis associated with various extrapancreatic lesions during a long term clinical course successfully treated with azathioprine and corticosteroid maintenance therapy. Intern Med 2009; 48: 2003-7.
48）Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 364-6.
49）Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. Arthritis Rheum 2010; 62: 1755-62.
50）Soliman H, Vullierme MR, Maire F, et al. Risk factors and treatment of relapse in autoimmune pancreatitis: Rituximab is safe and effective. united European Gastroenterol J 2019; 7: 1073-83.
51）Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab inIgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. PLoS One 2017; 12: e0183844.
52）Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, et al. Development of an IgG4-RD responder index. Int J Rheumatol. 2012; 2012: 259408.
53）Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. Pancreas 2003; 27: 235-8.
54）Nishino T, Toki F, Oyama H, Shimizu K, Shiratori K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. Intern Med 2006; 45: 497-501.
55）Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, et al. Research committee on intractable pancreatic diseases, the ministry of health and welfare of japan. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. Pancreas 2006; 32: 244-8.
56）Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2007; 42 Suppl 18: 50-8.
57）Miyamoto Y, Kamisawa T, Tabata T, et al. Short and long-term outcomes of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis after steroid therapy. Gut Liver 2012; 6: 501-4.
58）高瀬　優，須田耕一．自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 の解説 -4．病理診断 - 膵臓 2007；22：646-50.
59）Ito T, Kawabe K, Arita Y, et al. Evaluation of pancreatic endocrine and exocrine function in patients with autoimmune pancreatitis. Pancreas 2007; 34: 254-9.
60）西森　功，須田耕一，大井　至，小川道雄．自己免疫性膵炎の実態調査　膵臓 2002；17：619-27.
61）Ko S, Mizuno Y, Yatabe Y, et al. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2010; 138: 1988-96.
62）Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis can transform into chronic pancreatitis: a long-term follow-up study of 73 Japanese patients. Int J Rheumatol 2013; 2013: 272595.
63）Ishii Y, Serikawa M, Sasaki T, et al. Impact of sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis on relapse during steroid therapy in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. Scand J Gastroenterol 2019; 54: 259-64.
64）Huggett MT, Culver EL, Kumar M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. Am J Gastroenterol 2014; 109: 1675-83.

Presented by Medical*Online

65）Vujasinovic M, Valente R, Maier P, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. Pancreatology 2018; 18: 900–4.
66）Ito T, Kawa S, Matsumoto A, et al. Risk factors for pancreatic stone formation in type 1 autoimmune pancreatitis: a Long-term japanese multicenter analysis of 624 patients. Pancreas 2019; 48: 49–54.
67）Masuda A, Shiomi H, Matsuda T, et al. The relationship between pancreatic atrophy after steroid therapy and diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2014; 14: 361–5.
68）Gupta R, Khosroshahi A, Shinagare S, et al. Does autoimmune pancreatitis increase the risk of pancreatic carcinoma?: a retrospective analysis of pancreatic resections. Pancreas 2013; 42: 506–10.
69）Ikeura T, Miyoshi H, Uchida K, et al. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: a single-center experience. Pancreatology 2014; 14: 373–9.
70）Hirano K, Tada M, Sasahira N, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. Intern Med 2014; 53: 171–6.
71）Shiokawa M, Kodama Y, Chiba T, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; 108: 610–7.
72）Inoue H, Miyatani H, Sawada Y, Yoshida Y. A case of pancreas cancer with autoimmune pancreatitis. Pancreas 2006; 33: 208–9.
73）Witkiewicz AK, Kennedy EP, Kennyon L, Yeo CJ, Hruban RH. Synchronous autoimmune pancreatitis and infiltrating pancreatic ductal adenocarcinoma: case report and review of the literature. Hum Pathol 2008; 39: 1548–51.
74）Motosugi U, Ichikawa T, Yamaguchi H, et al. Small invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas associated with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. Pathol Int 2009; 59: 744–7.
75）Matsubayashi H, Matsunaga K, Uesaka K, et al. A case of pancreatic carcinoma with suspected autoimmune pancreatitis. Clin J Gastroenterol 2009; 2: 59–63.
76）Matsumori T, Shiokawa M, Kodama Y. Pancreas mass in a patient with an increased serum level of IgG4. Gastroenterology 2018; 155: 269–70.
77）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: 890–5.
78）Kinugawa Y, Uehara T, Sano K, et al. Methylation of tumor suppressor genes in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2017; 46: 614–8.

Presented by Medical*Online