

免疫

(4) IgG4 関連疾患

東京女子医科大学消化器内科

シミズ キョウコ
清水 京子

(受理 平成27年4月20日)

Immunity

(4) IgG4-related Disease

Kyoko SHIMIZU

Department of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

Autoimmune pancreatitis (AIP) is often associated with extrapancreatic diseases, including sclerosing cholangitis, sclerosing sialadenitis, and retroperitoneal fibrosis, that are characterized by pathological features similar to those of AIP. AIP and the associated extrapancreatic diseases are characterized by high serum immunoglobulin G4 (IgG4) levels, and lymphocyte and IgG4-positive plasma cell infiltration of the affected organs. AIP and the various extrapancreatic diseases associated with AIP are collectively referred to as IgG4-related disease (IgG4-RD). The “Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-RD, 2011” are the minimal consensus criteria that include the clinicopathological findings in the various affected organs needed for a diagnosis of IgG4-RD. IgG4-RD is clinically characterized by diffuse swelling of the affected organs and an elevated serum IgG4 level, and is histologically characterized by infiltration of lymphocytes and IgG4-positive plasma cells. The diagnostic criteria can be applied for each organ to help determine if the organ is affected. Steroid therapy is a considerably effective treatment for IgG4-RD, but the relapse rate is relatively high. The most critical factor in making the decision to institute steroid therapy is differentiating IgG4-RD from a malignancy. The decision to start steroid therapy should be made carefully.

Key Words: autoimmune pancreatitis, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, serum IgG4 level, IgG4-positive plasma cell

はじめに

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis : AIP) は1995年に当院の消化器内科の助教であった吉田憲司医師によって命名され、わが国から世界に発信された疾患である¹⁾。びまん性膵腫大、特徴的な膵管狭細像、リウマチ因子などの自己抗体陽性のほか、副腎皮質ステロイドが著効するという臨床的特徴を示す疾患として注目された。その後、2001年にHamanoらによってAIP患者の血清IgG4高値が報

告され²⁾、血清IgG4値がAIPの診断基準に用いられるようになった。AIP患者は膵病変以外に胆道系、涙腺・唾液腺、後腹膜、肺、腎など、全身性に臓器の硬化と腫大を伴うことがあり、組織学的にIgG4陽性形質細胞、リンパ球浸潤、線維化など共通した組織像を呈することが明らかとなった。これらはIgG4関連の全身性疾患と考えられ、KamisawaらによるIgG4-related autoimmune disease³⁾、IgG4-related sclerosing disease⁴⁾、Yamamotoら⁵⁾による

Table 1 IgG4 関連疾患の罹患臓器⁹⁾

頭頸部	漏斗下垂体炎, 肥厚性硬膜炎, 脳内炎症性偽腫瘍 涙腺炎・唾液腺炎 (Mikulicz 症候群), 眼窩病変, 慢性甲状腺炎
胸部	肺門部・縦隔リンパ節腫大, 間質性肺炎, 肺炎症性偽腫瘍 乳腺症・乳腺炎
腹部	自己免疫性膵炎, 硬化性胆管炎, 肝偽腫瘍, 肝炎, 消化管粘膜病変
泌尿器	間質性腎炎, 前立腺炎
後腹膜	後腹膜線維症
心血管系	炎症性腹部大動脈瘤, 動脈周囲炎
リンパ系	リンパ節症

Table 2 IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 (厚生労働省 岡崎班・梅原班)⁹⁾

【概念】

IgG4 関連疾患とは, リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により, 同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては膵臓, 胆管, 涙腺・唾液腺, 中枢神経系, 甲状腺, 肺, 肝臓, 消化管, 腎臓, 前立腺, 後腹膜, 動脈, リンパ節, 皮膚, 乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが, 単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し, 臓器腫大, 肥厚による閉塞, 圧迫症状や細胞浸潤, 線維化に伴う臓器機能不全などに重篤な合併症を伴うことがある。治療にはステロイドが有効なことが多い。

【臨床診断基準】

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大, 腫瘤, 結節, 肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認める。
3. 病理組織学的に以下の 2 つを認める。
 - ① 組織所見: 著明なリンパ球, 形質細胞の浸潤と線維化を認める。
 - ② IgG4 陽性形質細胞浸潤:
IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上, 且つ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える。

上記のうち, 1)+2)+3) を満たすものを確定診断群 (definite), 1)+3) を満たすものを準確定診断群 (probable), 1)+2) のみをみたすものを疑診群 (possible) とする。

但し, できる限り組織診断を加えて, 各臓器の悪性腫瘍 (癌, 悪性リンパ腫など) や類似疾患 (Sjogren 症候群, 原発性硬化性胆管炎, Castleman 病, 二次性後腹膜線維症, Wegener 肉芽腫, サルコイドーシス, Churg-Strauss 症候群など) と鑑別することが重要である。本基準により確診できない場合にも, 各臓器の診断基準により診断が可能である。

IgG4-related plasmacytic disease, Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome, Masaki ら⁹⁾による IgG4-multiorgan lymphoproliferative syndrome という概念がそれぞれの分野から提唱された。IgG4 関連疾患に関する厚生労働省難治性疾患克服研究事業の岡崎班, 梅原班の共同事業として作成されたものが 2011 年の包括診断基準である。IgG4 関連疾患は各臓器によって異なる特徴があるが, これらのミニマムコンセンサスとして「Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease, 2011」^{7,8)}が制定され, わが国の臨床医のために和訳の「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」(Table 1)⁹⁾が作成された。

1. 疾患概念

IgG4 関連疾患とは病理学的に IgG4 陽性形質細胞とリンパ球浸潤, 線維化を特徴とし, 同時性あるいは異時性に全身の諸臓器の腫大, 結節, 肥厚性病変を呈する原因不明の疾患である。罹患部位は膵臓, 胆道系, 涙腺, 唾液腺, 中枢神経系, 甲状腺, 肺,

肝臓, 消化管, 腎臓, 前立腺, 動脈, リンパ節, 皮膚, 乳腺など全身の単一臓器あるいは複数臓器に発症し (Table 2), 各臓器病変によって臓器機能不全や閉塞・圧迫症状など症状は異なる。治療は副腎皮質ステロイドが有効であるが原因は明らかではない。

2. 包括診断基準

IgG4 関連疾患包括診断基準⁹⁾では画像所見, 血清 IgG4 値, 病理所見が用いられる。

- 1) 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大, 腫瘤, 結節, 肥厚性病変を認める。
- 2) 血清学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認める。
- 3) 病理組織学的に以下の 2 つを認める。
 - (1) 著明なリンパ球, 形質細胞浸潤と線維化
 - (2) IgG4 陽性形質細胞浸潤 (IgG4/IgG 陽性細胞比が 40% 以上かつ IgG4 陽性形質細胞 10/HPF を超える)

上記のすべてを満たすものを確定診断群 (definite), 1 と 3 を満たすものを準確定診断群 (probable), 1 と 2 の場合は疑診群 (possible) とする。

罹患臓器によって異なる臨床病理学的特徴もあり, 線維化は膵, 胆道, 後腹膜では高度であるが, 涙腺・唾液腺では比較的軽度である。また, リンパ節病変では線維化や閉塞性静脈炎は認められない。そのためこの診断基準はあくまで包括的なものであり, 個々の臓器の IgG4 関連疾患の診断基準として十分ではなく, 各臓器別の専門的診断基準と併用することが勧められる。

3. 各臓器病変

1) 自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis : AIP)

日本では 2002 年に日本膵臓学会にて最初の自己免疫性膵炎診断基準 2002¹⁰⁾ が制定され, 2006 年の改訂¹¹⁾ を経て, 2010 年に韓国, アメリカ, イタリア, スペインの各国の診断基準を統一した International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC) が作成された¹²⁾。ICDC では組織学的に lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を示す type 1 AIP と, granulocytic epithelial lesion (GEL) を特徴とし, idiopathic duct-centric pancreatitis (IDCP) と呼ばれる type 2 AIP に分類される。わが国の AIP のほとんどは中高年の男性を中心とした type 1 が多いのに対し, type 2 AIP は欧米に多く若年者の割合が多い。

ここでは IgG4 関連疾患として type 1 AIP について解説する。

(1) 自他覚症状

Type 1 AIP は急性膵炎のような強い腹痛は稀で, 腹部症状はないかあっても軽度である。限局性膵管狭細により尾側膵の急性膵炎を呈することがある。1/3~半数の患者に閉塞性黄疸を認め, その他は背部痛, 体重減少, 食欲不振などの非特異的なものである¹³⁾¹⁴⁾。Type 1 AIP の発見の契機は, 硬化性胆管炎による閉塞性黄疸, 糖尿病の発症や増悪, 他の IgG4 関連疾患, 検診などであることが多い¹³⁾¹⁴⁾。

(2) 血液生化学, 免疫学的検査

病変がびまん性あるいは膵頭部にあり, 膵内胆管の狭窄をきたす場合や, 硬化性胆管炎を合併する症例では, 肝胆道系酵素上昇とビリルビン高値を示す。血中膵酵素は急性膵炎のような著しい高値を示すことは少なく, 正常である場合も多い^{15)~17)}。血清学的に最も特徴的なものは高 IgG4 血症で感度・特異度とも高く, AIP の診断基準として用いられる^{2)18)~20)}。高

IgG4 血症は IgG4 関連疾患に限らず, アトピー性皮膚炎, 天疱瘡, 気管支喘息, 多中心性 Castleman 病でも認められ, また, 膵癌でも IgG4 高値を呈する症例もあるので, 血中 IgG4 値のみで AIP と診断すべきではない。その他, 高 γ グロブリン血症, 高 IgG 血症, 抗核抗体陽性, リウマトイド因子陽性などの自己抗体を高頻度に認めるが, 抗 SS-A/B 抗体や抗ミトコンドリア抗体はほとんどの場合に陰性である³⁾⁵⁾。

(3) 画像所見

①膵腫大: 典型的なものは腹部超音波検査では全体に低エコーを呈し, びまん性膵腫大を呈し, “ソーセージ様” (sausage-like appearance) と表現される²¹⁾²²⁾。CT では膵実質相での増強効果は低下し, 門脈相で遅延性増強パターンを示す。膵周囲を取り囲むような被膜様構造 (capsule-like rim) は比較的特徴的な所見である²³⁾ (Fig. 1-A)。MRI では T1 強調像で低信号, ダイナミック MRI での遅延性増強パターンが特徴である²³⁾。限局性膵腫大は膵癌との鑑別が困難な場合もある。

②膵管狭細像: 膵管狭細像の診断は ERCP によって行われる。膵管狭細像は「閉塞や狭窄像と異なり, ある程度広い範囲に及び, 膵管径が通常より細く, かつ不整を伴っている膵管像」と定義される^{24)~26)} (Fig. 1-B)。典型例では狭細像が全膵管長の 1/3 以上を占めるが, 狭細像が 1/3 未満の限局性の病変でも, 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²⁷⁾²⁸⁾。また, 非連続性の複数の主膵管狭細像 (skip lesions) を呈する症例もある。MRCP では胆管下部の狭窄や膵管像の変化の経過観察には役立つが, 膵管狭細像の正確な評価には使用しない²⁹⁾。

(4) 組織学的所見

Type 1 AIP の典型的組織像は LPSP である^{30)~32)}。LPSP とは, 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 (Fig. 2-A), ②多数 (>10/ 強拡 1 視野) の IgG4 陽性形質細胞浸潤 (Fig. 2-B), ③花筵 (はなむしろ) 状線維化 (storiform fibrosis) (Fig. 2-C), ④閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) (Fig. 2-D), ⑤膵管上皮を取り巻く炎症細胞浸潤 (Fig. 2-A) で, 本邦診断基準では①~④のうちの 3 つが, 国際コンセンサス診断基準では②~⑤のうちの 3 つが認められれば, 病理所見のみで診断が確定する¹²⁾。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ではなく膵癌やアルコール性膵炎でもみられることがある³³⁾³⁴⁾。LPSP の診断に

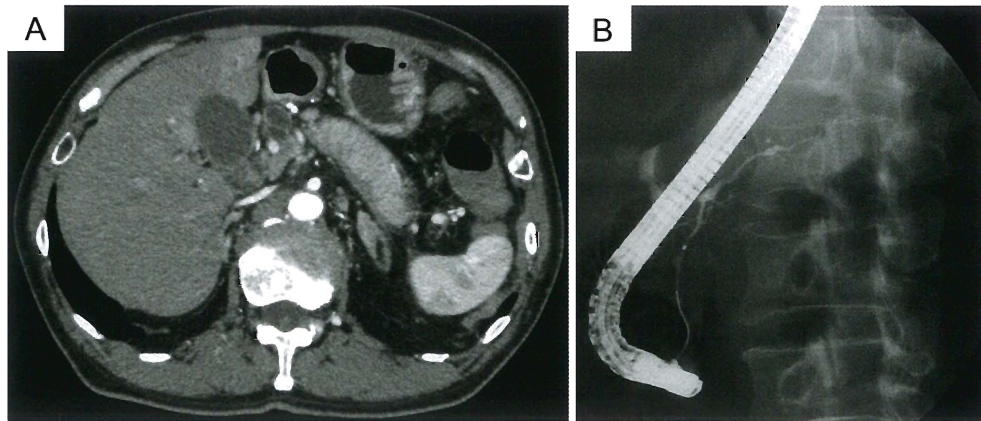


Fig. 1 Radiological features of autoimmune pancreatitis
 (A) diffuse pancreatic enlargement with a capsule-like rim on computed tomography (CT).
 (B) diffuse, irregular narrowing of the main pancreatic duct on endoscopic retrograde pancreatography.

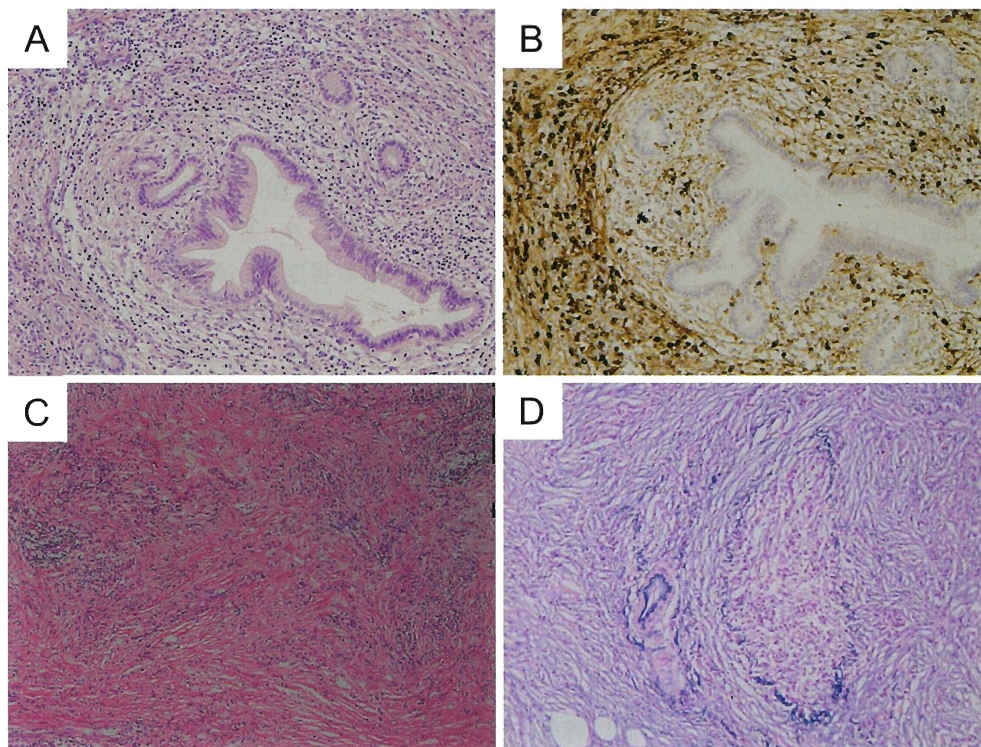


Fig. 2 Pathological features of autoimmune pancreatitis
 (A) significant infiltration of lymphocytes and plasma cells.
 (B) IgG4-positive plasma cells.
 (C) storiform fibrosis.
 (D) obliterative phlebitis.

は上記の項目を満たす総合的な判断が要求される。

(5) 診断基準

2011年に提唱されたICDC⁽²⁾は各国の診断基準に比べて最も感度・特異度が高く、専門家が使用するにはきわめて有用と思われるものの、一般医にとってはやや煩雑であること、type 2 AIPは我が国では

きわめて稀であることを踏まえ、実臨床に即した診断基準としてtype 1 AIP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 (Table 3)⁽⁵⁾。

(6) 治療

AIP治療の第一選択は副腎皮質ステロイドである。胆管狭窄による閉塞性黄疸や持続する腹痛や背

Table 3 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011³⁵⁾
(日本膵臓学会・厚生労働省難治性疾患に関する調査研究班)

A. 診断項目			
I. 膵腫大:			
a. びまん性腫大 (diffuse) b. 限局性腫大 (segmental/focal)			
II. 主膵管の不整狭細像: ERP			
III. 血清学的所見			
高 IgG4 血症 (≥135 mg/dl)			
IV. 病理所見: 以下の①~④の所見のうち,			
a. 3つ以上を認める. b. 2つを認める.			
①高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤と, 線維化			
②強拡大視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤			
③花筵状線維化 (storiform fibrosis)			
④閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)			
V. 膵外病変: 硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症			
a. 臨床的病変			
臨床所見および画像所見において, 膵外胆管の硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎 (Mikulicz 病) あるいは後腹膜線維症と診断できる.			
b. 病理学的病変			
硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症の特徴的な病理所見を認める.			
＜オプション＞ステロイド治療の効果			
専門施設においては, 膵癌や胆管癌を除外後に, ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる. 悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引 (EUS-FNA) 細胞診まで行っておくことが望ましいが, 病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく, ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである.			
B. 診断			
	びまん型	限局型	病理学的
確定	Ia + <III/IVb/V (a/b)>	Ib + II + <III/IVb/V (a/b)> の 2 つ以上 または Ib + II + <III/IVb/V (a/b)> + オプション	IVa
準確定		Ib + II + <III/IVb/V (a/b)>	
疑診	Ia + II + オプション	Ib + II + オプション	

部痛のある症例のほか, 硬化性胆管炎, 後腹膜線維症, 間質性肺炎, 間質性腎炎などの IgG4 関連疾患合併例もステロイドの適応となる^{36)~39)}. 典型的なびまん性膵腫大ではステロイド治療と行うことが多い. AIP は自然寛解がありうるもので, しばらく経過観察とすることが可能であるが, ステロイド治療施行例のほうが短期間で寛解が得られることが報告されている⁴⁰⁾. ステロイド治療は, 経口プレドニゾロンを 0.6 mg/体重 kg/日から投与を開始し, 2~4 週間の継続投与後漸減し, 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推奨される³⁷⁾³⁹⁾. 維持量としてプレドニゾロン 5 mg~7.5 mg/日を肝胆道系酵素, 画像所見, 血清 IgG4 値などの参考にしながら再燃がなければ 3 年を目安に中止する⁴¹⁾.

(7) 再燃

AIP はステロイド反応性がよく, 寛解が高率に得られる疾患であるが, 問題はステロイドの減量あるいは中止後の再燃率の高さである⁴²⁾. 再燃後の治療

としてもステロイド増量が有効であるが, 再燃前より慎重な減量が求められる. 再燃例およびステロイド治療抵抗例に対して近年, 欧米ではアザチオプリン, ミコフェノール酸モフェチル, 6-メルカプトプリン, メトトレキサートなどの免疫調節薬の投与が試みられている⁴³⁾⁴⁴⁾. 最近ではリツキシマブ (抗 CD20 抗体) が奏効した症例が報告されているが⁴⁵⁾⁴⁶⁾, AIP に対する保険適応とはなっていないため, その適応は慎重に判断すべきである.

2) IgG4 関連硬化性胆管炎

IgG4 関連硬化性胆管炎は, ①画像診断にて肝内・肝外胆管にびまん性あるいは限局性狭窄と壁肥厚を伴う硬化像⁴⁷⁾, ②高 IgG4 血症, ③病理学的特徴, ④ステロイドに奏功するという特徴をもつ比較的前後良好な疾患である. 他の IgG4 関連疾患を合併している場合には診断は比較的容易であるが, 胆管病変のみの場合には原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis: PSC) や胆道癌のほか, 総胆管

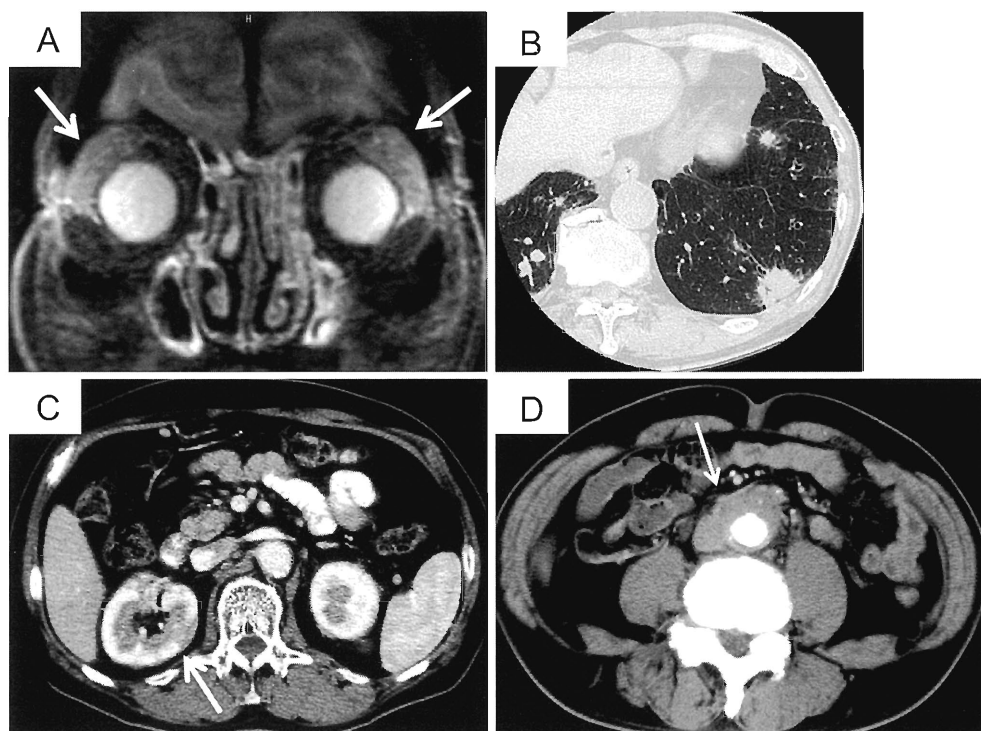


Fig. 3 IgG4-related diseases other than the pancreas and the bile duct
 (A) Mikulicz disease, lacrimal gland enlargement (arrow).
 (B) IgG4-related lung disease.
 (C) IgG4-related tubulointerstitial nephritis, hypodense lesions of the kidney on CT (arrow).
 (D) retroperitoneal fibrosis (arrow).

結石や虚血などによる二次性硬化性胆管炎との鑑別が必要となる。本疾患の診断には日本胆道学会により作成された「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」が用いられる⁴⁸⁾。形態学的に胆道の罹患部位により type 1 (下部胆管), type 2 (下部胆管, 肝内胆管), type 3 (下部胆管, 肝門部胆管) に分類される⁴⁸⁾。PSC と本疾患とは類似した胆管像を示すが, PSC が比較的短い帯状狭窄や数珠状狭窄のほか, 剪定状所見, 憩室様突出を示すのに対して, 本疾患では比較的長い胆管狭窄とその上流の単純拡張, 下部胆管の狭窄を示す傾向がある⁴⁹⁾。

3) 脾臓, 胆道以外の IgG4 関連疾患

IgG4 関連疾患として以下のものがある。

(1) IgG4 関連涙腺・眼窩および唾液腺病変⁵⁰⁾

両側性 (時に片側性) に涙腺, 唾液腺の腫脹を認め, 診断には IgG4 関連 Mikulicz 病診断基準が用いられる (Fig. 3-A)。また, 眼窩にも結節性浸潤性病変を認めることがある。

(2) IgG4 関連中枢神経系病変^{51)~53)}

漏斗下垂体炎, 肥厚性硬膜炎, 脳内炎症性偽腫瘍がある。

(3) IgG4 関連呼吸器病変⁵⁴⁾

画像所見では縦隔・肺門リンパ節腫大のほか, 肺の腫瘤陰影や浸潤影を示す (Fig. 3-B)。病変部位は気管支血管束, 小葉間隔壁・肺胞隔壁などの間質および胸膜に存在し, 症例によっては喘息様症状がある。鑑別診断として悪性腫瘍, サルコイドーシス, 膠原病肺, 感染症がある。

(4) IgG4 関連腎病変

間質性腎炎が主体であるが, 膜性腎症などの糸球体病変を伴うことがある。画像診断では腎実質の多発性造影不良域, びまん性腎腫大, 腎腫瘍, 腎盂壁肥厚病変を認める (Fig. 3-C)。IgG4 関連腎臓病診断基準が制定されている⁵⁵⁾。

(5) IgG4 関連後腹膜線維症/動脈周囲病変⁵⁶⁾⁵⁷⁾

腹部大動脈を取り囲むように後腹膜の軟部組織が肥厚し, 水腎症を伴うことがある (Fig. 3-D)。動脈周囲炎は大動脈および比較的太い分枝の外膜が肥厚する。鑑別には悪性腫瘍や感染症による二次性後腹膜線維症があるが, 生検は困難である。

(6) その他の病変⁵⁸⁾

乳腺, 肝, リンパ節などにも IgG4 関連病変として

の報告がある。

おわりに

IgG4 関連疾患は多くの臓器に共通した特徴を有するが、臓器によって異なる病態を呈する場合があるため、臓器別に診断基準が制定されている。しかし、すべての臓器に共通して言えることは、①悪性腫瘍などの他の疾患との鑑別をすること、②悪性腫瘍が否定できない場合には可能な限り組織診断を行うこと、③安易なステロイドの診断的治療は推奨されないことである。IgG4 関連疾患の成因や病態は未だ不明な点が多く、今後のさらなる検討が必要である。

開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) 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* **40**: 1561-1568, 1995
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al: High Serum IgG4 Concentrations in Patients with Sclerosing Pancreatitis. *N Engl J Med* **344**: 732-738, 2001
- 3) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al: A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* **38**: 982-984, 2003
- 4) Kamisawa T, Okamoto A: Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* **41**: 613-625, 2006
- 5) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M et al: A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod rheumatol* **16**: 335-340, 2006
- 6) Masaki Y, Dong L, Kurose N et al: Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* **68**: 1310-1315, 2009
- 7) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al: A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Modern Rheumatology* **22**: 1-14, 2012
- 8) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al: Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Modern Rheumatology* **22**: 21-30, 2012
- 9) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 症例研究分野, IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班, 新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究班: IgG4 関連疾患包括診断基準 2011. 日内会誌 **101**: 795-804, 2012
- 10) 日本膵臓学会: 自己免疫性膵炎診断基準 2002 年. 膵臓 **17**: 585-587, 2002
- 11) 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 **21**: 395-397, 2006
- 12) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al: International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* **40**: 352-358, 2011
- 13) Uchida K, Okazaki K, Konishi Y et al: Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol* **95**: 2788-2794, 2000
- 14) Okazaki K, Chiba T: Autoimmunrelated pancreatitis. *Gut* **51**: 1-4, 2002
- 15) 西森 功, 須田耕一, 大井 至ほか: いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査. 「厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 平成 13 年度研究報告書」, pp100-110 (2002)
- 16) Okazaki K, Uchida K, Ohana M et al: Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and aTh1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* **118**: 573-581, 2000
- 17) Okazaki K: Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *JOP. J Pancreas* **6**(1 Suppl): 89-96, 2005
- 18) 川 茂幸, 藤永康成, 入澤篤志ほか: 自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別のポイント. 膵臓 **23**: 555-569, 2008
- 19) Choi EK, Kim MH, Lee TY et al: The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience. *Pancreas* **35**: 156-161, 2007
- 20) 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* **102**: 1646-1653, 2007
- 21) 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 **22**: 629-633, 2007
- 22) 入江裕之, 吉満研吾, 田嶋 強ほか: 自己免疫性膵炎 病理, 画像所見から治療まで. 臨床画像 **23**: 524-534, 2007
- 23) Irie H, Honda H, Baba S et al: Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* **170**: 1323-1327, 1998
- 24) 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* **24**: 640, 1992
- 25) 土岐文武, 西野隆義, 小山祐康ほか: 自己免疫性膵炎診断基準の解説. 膵臓 **17**: 598-606, 2002
- 26) 土岐文武: 自己免疫性膵炎の膵管像. *Gastroenterol Endosc* **45**: 2071-2079, 2003
- 27) Nakazawa T, Ohara H, Sano H et al: Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imaging findings. *Gastrointest Endosc* **65**: 99-108, 2007
- 28) Nishino T, Oyama H, Toki F et al: Differentiation between autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma based on endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. *J Gastroenterol* **45**: 988-996, 2010
- 29) 下瀬川徹, 岡崎和一, 神澤輝実ほか: 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準. 膵臓 **26**: 684-698, 2011
- 30) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K et al: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* **22**: 387-395, 1991
- 31) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D et al: Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* **27**: 1119-1127, 2003
- 32) Zamboni G, Lüttges J, Capelli P et al: Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 re-

- section specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* **445**: 552-563, 2004
- 33) **Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y et al**: Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol* **47**: 553-560, 2012
- 34) **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* **98**: 2679-2687, 2003
- 35) **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* **27**: 17-25, 2012
- 36) **Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N et al**: Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatol* **5**: 234-240, 2005
- 37) **西森 功, 岡崎和一, 川 茂幸ほか**: 自己免疫性膵炎の治療についての実態調査. *胆と膵* **28**: 961-966, 2007
- 38) **Kamisawa T, Okamoto A**: Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* **41**: 613-625, 2006
- 39) **西森 功, 岡崎和一, 須田耕一ほか**: 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* **20**: 343-348, 2005
- 40) **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* **17**: 615-618, 2002
- 41) **西森 功, 大槻 眞**: 自己免疫性膵炎のステロイド治療の可否と再発に関する検討. 「厚生労働科学研究費補助金 難治性膵疾患に関する調査研究班平成19年度総括・分担研究報告書」, pp137-144, アークメディア, 東京 (2008)
- 42) **Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K et al**: Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* **58**: 1504-1507, 2009
- 43) **Ghazale A, Chari ST, Zhang L et al**: Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* **134**: 706-715, 2008
- 44) **Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH et al**: Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **7**: 1089-1096, 2009
- 45) **Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC et al**: Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **6**: 364-366, 2008
- 46) **Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V et al**: Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* **62**: 1755-1762, 2010
- 47) **Nakazawa T, Ohara H, Sano H et al**: Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* **32**: 229, 2006
- 48) **Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H et al**: Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **19**: 536-542, 2012
- 49) **中沢貴宏, 大原弘隆, 佐野 仁ほか**: 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* **50**: 635-644, 2005
- 50) **氷見徹夫, 金泉悦子, 小笠原徳子ほか**: ミクリツ病とキュットナー腫瘍 (慢性硬化性唾液腺炎) の新しい疾患概念. *耳鼻臨床* **101**: 73-82, 2008
- 51) **Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I et al**: Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr J* **56**: 1033-1041, 2009
- 52) **Lindstrom KM, Cousar JB, Lopes MB**: IgG4-related meningeal disease: clinico-pathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol* **120**: 765-776, 2010
- 53) **Katsura M, Morita A, Horiuchi H et al**: IgG4-related Inflammatory Pseudotumor of the trigeminal nerve: another component of IgG4-related sclerosing disease? *Am J Neuroradiol* **32**: E150-E152, 2011
- 54) **Inoue D, Zen Y, Abo H et al**: Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* **251**: 260-270, 2009
- 55) **Kawano M, Saeki T, Nakashima H et al**: Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* **15**: 615-626, 2011
- 56) **Zen Y, Onodera M, Inoue D et al**: Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol* **33**: 1833-1839, 2009
- 57) **Stone JR**: Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* **23**: 88-94, 2011
- 58) **Cheuk W, Chan JK**: Lymphadenopathy of IgG4-related disease: an underdiagnosed and overdiagnosed entity. *Semin Diagn Pathol* **29**: 226-234, 2012

免疫—掲載予定—

執筆者	所属	テーマ	掲載号
八木淳二	微生物学免疫学	1. 自然免疫と獲得免疫	85 (1)
有賀 淳	先端生命医科学研究所	2. 腫瘍と免疫—がんワクチン—	85 (2)
勝又康弘	リウマチ内科	3. 自己免疫性疾患の最近の知見	85 (3)
清水京子	消化器内科	4. IgG4 関連疾患	85 (4)
		5. アレルギー疾患と免疫異常	
檜垣裕子	皮膚科	①アトピー性皮膚炎	85 (5)
野中 学	耳鼻咽喉科	②アレルギー性鼻炎, 副鼻腔炎, 気管支喘息	85 (5)
田中榮一	リウマチ内科	6. 免疫学的治療法としての生物学的製剤	85 (6)