

綜 説

## 自己免疫性膵炎/IgG4関連疾患

浜 野 英 明

信州大学医学部内科学第2講座

### Autoimmune Pancreatitis / IgG4-Related Disease

Hideaki HAMANO

*Department of Internal Medicine, Gastroenterology, Shinshu University School of Medicine*

**Key words:** IgG4, autoimmune pancreatitis, Mikulicz's disease, sclerosing cholangitis

IgG4, 自己免疫性膵炎, ミクリッツ病, 硬化性胆管炎

#### I はじめに

「自己免疫性膵炎」(Autoimmune pancreatitis, Autoimmune-related pancreatitis: AIP) は膵癌との鑑別を要する膵の炎症性疾患である。この名称は1995年東京女子医大の吉田らによって提唱されたが<sup>1)</sup>, 近年になりようやく clinical entity を確立してきた。

一方, 本邦には「腫瘤形成性膵炎」という疾患名がある。英文では tumor-forming pancreatitis あるいは mass-forming pancreatitis であるが, この名称を英文誌で使用していたのはほとんどが本邦からであり, 和製英語の感を否めない。1995年日本膵臓学会の「慢性膵炎の臨床診断基準」では注に「腫瘤形成性膵炎, 形態上腫瘤を形成する膵炎を認める。多くは慢性膵炎確診, 正確診に合致するが, 該当しない例も認められる」とあるが<sup>2)</sup>, 結局は「腫瘤形成性膵炎という名称は, 元来膵癌との鑑別診断が困難な炎症性の膵腫瘤を意味するもので, 臨床上の慣用的な呼称であって, 明確な定義や臨床病理学的な位置付けはない」<sup>3)</sup>というのが本当である。膵臓は未だ暗黒の臓器である。医学や医療技術は飛躍的に進んできていると一般的には考えられているかもしれないが, 膵臓に関してはまだまだ非常に遅れており, 腫瘍か炎症かとはっきりしない症例が存在するというのが現状である。腫瘤形成性膵炎という名称は, 癌と区別しづらい特殊な膵の炎症性

病変がかつてから存在していたことを物語っている。

#### II 自己免疫性膵炎の歴史の変遷

AIP の病態を最初に報告したとして引用される文献は1961年の Sarles H らによる<sup>4)</sup>。自己免疫の関与が考えられる10例の chronic inflammatory sclerosis of the pancreas の検討であるが, この中に AIP が何例かは存在しているかもしれないが, AIP 以外のさまざまな病態と思われる症例もまとめて報告したという印象である。

本邦初の AIP で, ステロイド治療著効例として世界初の報告は1978年, 当時大垣市民病院の中野らによるものである<sup>5)</sup>。たった1例の症例報告であるが, 典型的な AIP の臨床像を詳細にかつ忠実に記載した臨床医のバイブルである。タイトルは Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjögren's syndrome, 日本語にすれば「シェーグレン症候群に併発した腹部の一過性腫瘍」ということになろうか。症例は52歳男性で初発症状は両側上眼瞼と顎下腺腫脹であり, 最初は Sjögren 症候群 (SjS) に特徴的な乾燥症状はなかった。その8カ月後に上腹部に腫瘤を認めた。血清 IgG は著明に高値であり, 膵外分泌能は低下していた。この時点で涙腺分泌能の低下が出現している。そしてステロイド治療にて軽快するが, プレドニゾロン10 mg まで漸減中に再燃したという症例である。後述のように AIP に高率に合併する涙腺・唾液腺病変をも併せてその特徴を的確に描出している。因みに中野は

別刷請求先: 浜野 英明 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第2講座



図1 自己免疫性膵炎患者の膵管像  
膵管はびまん性に不整狭細像を認め、自己免疫性膵炎に典型的な膵管像である。

膵臓を専門とする消化器内科医である。

中野らの報告が臨床医のバイブルとするならば、AIPの病理医のバイブルは1991年、当時東京都立駒込病院の川口研二（本大学旧病理学第1教室出身、現JA長野厚生連篠ノ井総合病院臨床病理科部長）らの報告である<sup>6)</sup>。AIPの病理組織学的特徴はリンパ球・形質細胞の浸潤を伴う著明な線維化であるとして、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis ; LPSPと表現した。また特徴的な閉塞性静脈炎の所見にも言及しており、川口の記載した病理組織学的特徴は現在もAIPの特徴としてどれも揺るぎないものである。

AIPが本邦で多く症例報告されるようになったのは、1992年土岐らによる diffuse irregular narrowing of the entire main duct という膵管像（図1）を呈する特殊な慢性膵炎の報告によるところが大きい<sup>7)</sup>。その後、「膵管狭細型慢性膵炎」という名称が1995年の日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準の中で特殊型として取り入れられ<sup>2)</sup>、これには、「膵管系全体が狭窄を示し、自己免疫異常の関与が疑われる。病態については今後検討を要する」とある。その後吉田、土岐らは autoimmune pancreatitis の概念を提唱し<sup>1)</sup>、伊藤らも同様の病態である3症例をAIPとして報告し<sup>8)</sup>、本邦からは ERCP に携わる内視鏡医によって多くのAIP症例が報告されるようになった。

吉田らはAIPの特徴として以下の11項目を挙げた。

- ① 血清ガンマグロブリン、IgG 上昇
- ② 自己抗体の存在
- ③ 膵のびまん性腫大
- ④ 主膵管のびまん性不整狭細像
- ⑤ 病理所見はリンパ球浸潤を伴う線維化
- ⑥ 症状は、無症状か軽微な腹痛のみ
- ⑦ 膵内胆管狭小化・上流胆管拡張
- ⑧ 膵石灰化なし
- ⑨ 膵嚢胞なし
- ⑩ 時に、他の自己免疫疾患を合併
- ⑪ ステロイド治療が著効

概ねこれらの特徴はAIPの臨床像をいいあてている。

### III 自己免疫性膵炎とIgG4

筆者らがAIPでは血清IgG4の上昇を高率に認めるとの報告をしたのは2001年である<sup>9)</sup>。しかし、この貴重な発見は既に1997年7月には信州大学医学部附属病院の優秀な中央検査部臨床検査技師によりみつけられ、報告書として臨床医に提出されていた。詳細は以下の如くである。

血清IgGが4,000 mg/dl を超す異常高値で当時入院中のAIP患者がいた。膵管狭細型慢性膵炎といえる典型的な膵管像であった。血液検査で血清蛋白電気泳

動を依頼したところ、 $\beta$ 分画と $\gamma$ 分画が連続的に増加していた( $\beta$ - $\gamma$  bridging)。M蛋白ではなく、IgG2かIgG4の高値によると思われ、IgGサブクラスを追加で検討した優秀な技師がいた。実にその患者のIgG4は2,090 mg/dlと異常高値であった。すぐにこの歴史的な1枚の報告書は臨床医に提出されたが、この大変な発見に気づかないまま、2年近くこの報告書はカルテの中に眠ることになった。

1998年4月筆者が大学に戻って1年以上したところでAIPの患者血清で高頻度に $\beta$ - $\gamma$  bridgingを認めることに気づいた。そしてカルテに眠っていた1997年7月の報告書をたまたま目にした。大変な驚きであった。すぐにすべてのAIP患者に関してIgGサブクラス測定にとりかかった。その結果はさらに驚くべきものであった。AIPの95%で血清IgG4が上昇しており、検定するまでもなく、健常人と比べて明らかに異常高値であった。

興味深い症例は自然に集まってくるものである。2002年には後腹膜線維症合併例で病理学的に膵組織と後腹膜組織が異時性でありながら同様の病理像を認め、両組織ともにIgG4陽性形質細胞の浸潤を多く認めることを報告した<sup>10)</sup>。この特異な病理所見に直ちに賛同してくれたのが都立駒込病院の神澤であった。その後神澤らはAIPの唾液腺病変とSjSの唾液腺病変がIgG4陽性形質細胞の浸潤程度が全く異なることを報告し<sup>11)</sup>、IgG4免疫染色を強く印象づけることになった。

さらにAIPとそれに関連する多彩な膵外病変をまとめてIgG4関連自己免疫疾患<sup>12)</sup>、IgG4関連硬化性疾患などの名称を提唱した。最近では単にIgG4関連疾患と呼ばれることも多い。

2004年にはMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerの外科医グループより膵頭部癌の疑いで膵頭十二指腸切除術を施行する患者に全例IgG4を測定すべきであると余りにも大胆な提言まで出てきている<sup>13)</sup>。

#### IV 自己免疫性膵炎に対する欧米の立場

ヨーロッパでAIP症例を積極的に報告していたのは主にイタリアであった。しかし本邦とは異なり、イタリアのAIPは他の様々な自己免疫性疾患に合併する膵炎を意味していた<sup>14)</sup>。具体的にいえば潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis; UC)、クローン病(Crohn disease; CD)、原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis; PBC)など既に規定されたいろいろな自己

免疫性疾患に合併した膵炎がイタリアのAIPであった。

内科学のバイブルと呼ばれる「ハリソン内科学」では2005年第16版に初めてAIPが記載された<sup>15)</sup>。しかし、この記載は当時としても決して正しいものではなかった。この中で主な内容は次の2つである。

- ① 一部の国、特にイタリアと日本で、AIPという疾患が興味を持たれているが、米国ではそれほど一般的な疾患ではない。
- ② 日本ではAIPを血清IgG上昇や自己抗体の存在、さらにPBCや炎症性腸疾患(UCやCD)など他の自己免疫性疾患に合併するものと考えられている。
  - ①はその記載内容の通りであり、当時米国はこの疾患について一部の臨床医が興味を示す程度であった。当然2001年に筆者らが報告したIgG4についてはとてもハリソン内科学に記載する価値すらないと判断されていた。しかし、②のAIPをPBCや炎症性腸疾患など他の自己免疫性疾患に合併するものであると考えていたのは日本ではなくイタリアであった。

日本でもUCやCDに合併した膵腫大・膵管狭細像を認める例は少数ながら報告されているがこれらは血清IgG4上昇を認めない。

実はこれらを区別して論ずるべきであるとの考えはIgG4の報告よりは遡るが、同じ年の2001年成因別にみた慢性膵炎の分類として提唱されたTIGAR-O分類に見事に凝縮されていた<sup>16)</sup>。毒性・代謝産物による(toxic-metabolic)、特発性(idiopathic)、遺伝性(genetic)、自己免疫性(autoimmune)、再発性・重症急性膵炎から進行した(recurrent and severe acute)、閉塞性(obstructive)慢性膵炎と6つの成因に分けて、その頭文字をとってTIGAR-O分類と呼ばれている。特筆すべきは自己免疫性が、さらにisolated autoimmune chronic pancreatitis (isolated AIP)とsyndromic autoimmune chronic pancreatitis (syndromic AIP)に2つに分類され、syndromic AIPにはSjS、UCやCDなどの炎症性腸疾患、PBCに合併するものがあるとした。SjSに合併するAIPと考えられていたものはSjSではなく、後述するMikulicz病(MD)に合併するものと考えられており、この点については異論があるものの、大筋ではisolated AIPとsyndromic AIPと分けて論ずるという姿勢には大賛成であり、大変先鋭的な考え方であった。isolated AIPでは高率に血清IgG4上昇を認め、syndromic AIPはIgG4上昇を認めないという違

いがあると思われる。

ハリソン内科学第16版の記述の如く、米国ではAIPは一般的な疾患ではなかった。しかしその後急速に米国はAIPという疾患の重要性に気づき、1-2年という短期間にAIPに対するスタンスを見事に変貌させた。この変化は最強の国、米国の実力そのものを垣間見せられたといえる。2005年マサチューセッツ総合病院の病理医Deshpande Vらは、北アメリカで臍頭十二指腸切除の術式であるWhipple切除を施行した臍の良性疾患で1/4はAIPであったと報告した<sup>17)</sup>。さらにIgG4を最も強調したAIPの診断基準が日本をさしおいて米国Mayo Clinicから2006年提唱された<sup>18)</sup>。診断基準についてはまとめて後述するが、2008年に刊行されたハリソン内科学第17版では自己免疫性膵炎の臨床像というテーブルが設けられ、その12項目の1つとして“Increased levels of serum gamma globulins especially IgG4”が取り上げられるに至った<sup>19)</sup>。

## V 自己免疫性膵炎と膵外病変

AIPは多彩な膵外病変を併発する。さらに別の臓器病変が異時性であることも少なくない。IgG4関連疾患は後腹膜線維症と異時性の膵病変を認めたAIPに代表されるように、時間的かつ空間的多発性を特徴とする。

### A 涙腺・唾液腺病変

歴史的にもAIPの膵外病変、IgG4関連疾患として重要な臓器は唾液腺・涙腺であるが、かつてはSjSの合併例として報告されてきた。先述の中野の報告もタイトルにはSjSに合併したとあったが、初発時の涙腺・唾液腺は腫脹症状が主で乾燥症状に乏しく、この時点ではMDと診断されたと詳細に記載されている<sup>5)</sup>。

MDは1888年にJohann von Mikulicz-Radeckiが両側性、無痛性、対称性の涙腺・耳下腺・顎下腺の腫脹を伴う症例をみつけ、報告したことからはじまる<sup>20)</sup>。一方、SjSは1933年乾燥性角結膜炎19例に2例の唾液腺腫脹を認めたとしてSjögrenが報告をしたことに発する<sup>21)</sup>。歴史的にはMDがSjSより半世紀ほど先に提唱された疾患概念であったが、1953年Morgan WSとCastleman Bという2人の著明な病理学者の“MDはSjSの亜型に過ぎない”という見解<sup>22)</sup>によって欧米ではMDの疾患概念は大きく後退した。しかし、MDは腺腫脹を、SjSは乾燥症状を主とし、この2つの病

態は異なるはずだと主張し続けたのは、耳鼻咽喉科の今野昭義<sup>23)</sup>と眼科の坪田一男<sup>24)</sup>らに代表される本邦の優れた臨床医たちであった。その先鋭たちに引き続かたちでMDとSjSの異同について本邦では精力的に検討されている。

AIPに合併する涙腺・唾液腺病変は殆どの例で抗SS-A抗体、抗SS-B抗体陰性、病理学的には神澤らの報告<sup>11)</sup>にもあるようにSjSとは異なりIgG4陽性形質細胞の浸潤が多く、さらにステロイド治療にて軽快する点が特徴であり、札幌医科大学の山本らもMDも全く同様の特徴を有すると報告している<sup>25)</sup>。また慢性硬化性唾液腺炎(Küttner腫瘍)と診断された症例でもIgG4陽性形質細胞の浸潤を多く認めたとの報告もあり<sup>26)</sup>、これら本邦の最近の研究は、MD自体の疾患概念としての復権をもたらすと共に、今野らがMDとKüttner腫瘍が同一の病因を有する可能性があるとした先駆者の素晴らしい説を後押しする意義ある報告である。

### B 硬化性胆管炎

原発性硬化性胆管炎(Primary sclerosing cholangitis; PSC)は原因不明の胆管の慢性炎症性疾患であり、胆管壁の線維性肥厚とそれに伴う内腔の著しい狭窄を来す疾患である。PSCという名称は1958年Schwartzにより提唱されたが<sup>27)</sup>、その後欧米で症例が蓄積され、若年男性に多く、潰瘍性大腸炎(UC)の合併が70~90%と多いのが特徴とされている。

従来、本邦ではPSCは極めて稀な疾患とされていたが、1995年滝川らにより全国調査が行われ、192例の症例が集計解析された<sup>28)</sup>。その結果、本邦のPSC報告例は、①欧米に比べUCの合併例が20%と少なく、欧米ではあまり報告のない慢性膵炎の合併が15%にみられる。②本邦のPSCでは発症年齢のピークが20代と60代の二峰性を示すことが特徴とされた。さらに40歳を境にその臨床像を比較すると40歳未満の群ではUC合併例が40%弱に上昇し、慢性膵炎合併例は4%と低率であり、逆に40歳以上ではUC合併例は10%以下と低率で、慢性膵炎は20%以上にみられた。これらのことから集計された40歳以上の症例の中に典型的(古典的)PSCとは異なる疾患群が存在している可能性が示唆された。現在ではその一部がAIPに関連する硬化性胆管炎(Sclerosing cholangitis with AIP; SC with AIP)であると考えられる。

一方、名古屋市立大学の大原や中沢らは、PSCの診断基準を満たす症例中に予後良好な一群があり、そ

表1 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006<sup>38)</sup>  
(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会)

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

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

#### 臨床診断基準

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

上記の1を含め2項目以上を満たす症例を、自己免疫性膵炎と診断する。

但し、膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

れを atypical PSC として以前より別のカテゴリーとしてきた<sup>29)</sup>。その atypical PSC が SC with AIP に該当すると思われる。両者 (PSC と SC with AIP) の鑑別にも血清 IgG4、IgG4免疫染色は有用であることもわかってきた<sup>30)31)</sup>。

AIP に伴う胆管病変は膵病変と必ずしも同時に認められるわけではない。全らの提唱した AIP のスペクトラムは各症例の多彩な臨床像をうまくいあてている<sup>32)</sup>。この spectrum of sclerosing pancreatitis では、病変の部位と形態により①膵に局限、②膵に局限し腫瘤形成を伴う、③膵と胆管両方、④膵胆管両方で膵に腫瘤形成を伴う、⑤胆管に局限、⑥胆管に局限し肝に腫瘤形成を認めるという6パターンを呈示している。この⑤と⑥のタイプが膵病変を有しない IgG4関連硬化性胆管炎である。これらの多くは以前に膵病変を認めた時期を経験しており、その時期を過ぎて膵病変が認められない時期に胆管病変が主体の病像を認識しているものが多いと予想されるが、以前に膵病変が本当にあったか否かを確かめることは実際には難しい。

筆者は以前に IgG4関連硬化性胆管炎として3例を報告したが<sup>33)</sup>、その後の検討では膵病変を伴わない IgG4関連硬化性胆管炎は肝門部胆管癌と鑑別を要する例が少ないことが判ってきており、臨床上極めて重要である。

IgG4関連疾患は、他に下垂体、肺野、肝臓、後腹膜、腎臓・腎盂、前立腺、リンパ節などにも認められ

ており<sup>34)–36)</sup>、ACE 正常のサルコイドーシス、尿細管間質性腎炎、IL-6正常のキャスルマン病などに IgG4関連疾患が含まれている可能性があり、今後の検討課題である。

#### VI 自己免疫性膵炎の診断基準

世界で初めての AIP 診断基準は2002年日本膵臓学会から発表された<sup>37)</sup>。4年後の2006年厚生労働省難治性膵疾患調査研究班と日本膵臓学会は AIP 臨床診断基準2006 (表1)<sup>38)</sup>を発表し、2002年の診断基準を短期間で改訂した。その大きな改訂点は①画像診断における膵の1/3以上という規定を外したこと、②血清学的所見として高IgG4血症を追加したことであった。しかし IgG4陽性形質細胞浸潤については基準には加えられず、解説にふれられているに留まった。血清学的には高ガンマグロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、他の自己抗体陽性のいずれでもいいという内容であり、イタリアの AIP とされる UC・CD など炎症性腸疾患、PBC など他の自己免疫疾患に合併するものも広く該当する可能性を秘めている。

最も IgG4を強調した AIP の診断基準は The HISORt Criteria (表2)<sup>18)</sup>として、日本ではなく米国の Mayo Clinic が2006年に提唱した。これによると病理組織でリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化に加えて、閉塞性静脈炎もしくは IgG4陽性形質細胞を多数 (高倍率で10個以上) 認めることのいずれかを確定診断の条件に挙げている。一方血清の Category では IgG4の上昇

表2 Mayo Clinic の自己免疫性膵炎診断基準 (The HISORt Criteria)<sup>18)</sup> 2006年

Category	Criteria
Histology	At least one of the following : (1) Periductal lymphoplasmacytic infiltrate with obliterative phlebitis and storiform fibrosis (LPSP) (2) Lymphoplasmacytic infiltrate with storiform fibrosis showing abundant (10 cells/HPF) IgG4-positive cells
Pancreatic imaging	Typical : diffusely enlarged gland with delayed (rim) enhancement ; diffusely irregular, attenuated main pancreatic duct Others : Focal pancreatic mass/enlargement ; focal pancreatic duct stricture ; pancreatic atrophy ; pancreatic calcification ; or pancreatitis
Serology	Elevated serum IgG4 level (normal, 8-140 mg/dL)
Other organ involvement	Hilar/intrahepatic biliary strictures, persistent distal biliary stricture, parotid/lacrimal gland involvement, mediastinal lymphadenopathy, retroperitoneal fibrosis
Response to steroid therapy	Resolution/ marked improvement of pancreatic/ extrapancreatic manifestation with steroid therapy

- With negative work-up for known etiologies for pancreatic disease, especially pancreatic/ biliary cancer.
- Radiologic evidence of organ involvement can be confirmed by biopsy showing lymphoplasmacytic infiltrate with abundant IgG4-positive cells or its resolution/improvement with steroid therapy.
- Steroid therapy should be given only to patients with negative work-up for known etiologies for pancreatic disease and only to those in whom response can be objectively assessed. It should not be used as a substitute for a thorough search for etiology.

(>140 mg/dl) のみを必須条件としている。これは、AIP での陽性率が IgG4 上昇の方が IgG 上昇と比べて有意に高頻度であったため、IgG は条件になく、無論他の自己抗体陽性という項目もない。

しかし、Mayo Clinic の考えでは AIP の診断基準として血清 IgG4 上昇よりも IgG4 陽性形質細胞の多数浸潤の方をはるかに高く評価している。これは IgG4 高値例の膵癌症例も少なからず経験しており、血清 IgG4 高値が必ずしも AIP 診断に特異性が高いはないとの考えがあるようだ。

2008年新たに Asian Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis として、アジア診断基準が発表された<sup>39)</sup>。この中には、基準 I (画像検査所見) が合致していれば、基準 II (血液検査所見) と基準 III (膵生検の病理検査所見) のどちらも合致しない場合も optional criterion としてステロイドの診断的

治療を膵臓専門医が注意深く進めるのであれば認めていいとの内容が加えられたが、この診断基準が臨床の現場にどんな変化をもたらすかは今後の重要な検討項目である。

## Ⅶ おわりに

AIP, IgG4 関連疾患は大変魅力あるテーマである。PSC, SjS などこれまで既知の疾患 (群) と診断されてきた中に IgG4 関連疾患が含まれていたことが明らかとなってきた。IgG4 関連疾患はさらに他の疾患概念にも変化を及ぼす勢いである。これまで本邦から多くのノイエスが発信され、当大学も大きな役割を果たしてきた。今後は筆者ら消化器内科の領域だけに留まらず、興味を有する各領域の臨床家・研究者らによって、本疾患の枠組みはドラマチックに拡大・変動していくと予想される。

## 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 40 : 1561-1568, 1995

- 2) 日本膵臓病学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会：慢性膵炎診断基準（日本膵臓病学会，1995）. 膵臓 10：XXXiii-XXvi, 1995
- 3) 鄭 容錫, 仲田文造, 澤田鉄二, 曾和融生：腫瘍形成性膵炎. 日本臨床社（編），膵臓症候群, pp 94-96, 日本臨床社, 東京, 1996
- 4) Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C: Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 6: 688-698, 1961
- 5) Nakano S, Takeda I, Kitamura K, Watahiki H, Inuma Y, Takenaka M: Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjögren's syndrome. *Digestive Disease* 23: 75S-79S, 1978
- 6) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 22: 387-395, 1991
- 7) Toki F, Kozu T, Oi I, Nakasako T, Suzuki M, Hanyu F: An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP- A report of four cases [abstract]. *Endoscopy* 24: 640, 1992
- 8) Ito T, Nakano I, Koyanagi S, Miyahara T, Migita Y, Ogoshi K, Sakai H, Matsunaga S, Yasuda O, Sumii T, Nawata H: Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity: three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 42: 1458-1468, 1997
- 9) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344: 732-738, 2001
- 10) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K: Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359: 1403-1404, 2002
- 11) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, Egawa N, Nakajima H: Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 52: 683-687, 2003
- 12) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H: A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38: 982-984, 2003
- 13) Hughes DB, Gtrobmyer SR, Brennan MF: Preventing pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: cost effectiveness of IgG4. *Pancreas* 29: 167, 2004
- 14) Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, Cavallini G: Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 27: 1-13, 2003
- 15) Greenberger NJ, Toskes PP: Acute and chronic pancreatitis. In: Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS (eds). *Harrison's principles of internal medicine*, 16th ed, pp 1895-1906, McGraw-Hill Companies, Inc, New York, 2005
- 16) Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 120: 682-707, 2001
- 17) Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge W, Lauwers GY: Autoimmune pancreatitis: more than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology. *Arch Pathol Lab Med* 129: 1148-1154, 2005
- 18) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB: Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 1010-1016, 2006
- 19) Greenberger NJ, Toskes PP: Acute and chronic pancreatitis. In: Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS (eds), *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed, pp 2005-2017, McGraw-Hill Companies Inc, New York, 2008
- 20) Mikulicz J: Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. In: *Beitr Z, Chir Festschr F* (eds), pp 610-630, Theodor Billroth, Stuttgart, 1892
- 21) Sjögren H: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis Sicca. *Acta Ophthalmol Suppl* II: 1-151, 1933
- 22) Morgan WS, Castleman B: A Clinicopathologic study of "Mikulicz's disease." *Am J Pathol* 29: 471-503, 1953

- 23) 今野昭義, 伊藤永子, 岡本美孝: Sjogren 症候群, Mikulicz 病およびその周辺疾患をめぐる問題点. 唾液腺シンポジウム 25: 1-33, 1984
- 24) Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, Takeuchi T: Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 41: 1666-1673, 2000
- 25) Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, Imai K: Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. Scand J Rheumatol 33: 432-433, 2004
- 26) Kitagawa S, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Minato H, Watanabe K, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, Niwa H, Tsuneyama K, Saito K, Haratake J, Takagawa K, Nakanuma Y: Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner's tumor). Am J Surg Pathol 29: 783-791, 2005
- 27) Schwartz SL, Dale WA: Primary sclerosing cholangitis. Review and reports of six cases. Arch Surg 77: 439-451, 1958
- 28) Takikawa H, Manabe T: Primary sclerosing cholangitis in Japan--analysis of 192 cases. J Gastroenterol 32: 134-137, 1997
- 29) Nakazawa T, Ohara H, Yamada T, Ando H, Sano H, Kajino S, Hashimoto T, Nakamura S, Ando T, Nomura T, Joh T, Itoh M: Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. Hepatogastroenterology 48: 625-630, 2001
- 30) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, Nomura T, Joh T, Itoh M: Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. Pancreas 30: 20-25, 2005
- 31) Uehara T, Hamano H, Kawa S, Sano K, Honda T, Ota H: Distinct clinicopathological entity 'autoimmune pancreatitis-associated sclerosing cholangitis'. Pathol Int 55: 405-411, 2005
- 32) Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Tsuneyama K, Haratake J, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, Niwa H, Morimoto H, Miwa A, Uchiyama A, Portmann BC, Nakanuma Y: 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 28: 1193-1203, 2004
- 33) Hamano H, Kawa S, Uehara T, Ochi Y, Takayama M, Komatsu K, Muraki T, Umino J, Kiyosawa K, Miyagawa S: Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? Gastrointest Endosc 62: 152-157, 2005
- 34) Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S: Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 41: 1197-1205, 2006
- 35) Uehara T, Hamano H, Kawakami M, Koyama M, Kawa S, Sano K, Honda T, Oki K, Ota H: Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity. Pathol Int 58: 118-125, 2008
- 36) Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y: Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. Eur J Radiol (in press) 2009
- 37) 日本膵臓学会自己免疫性膵炎検討委員会: 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
- 38) 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
- 39) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases: Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. J Gastroenterol 43: 403-408, 2008

(H 21. 10. 27 受稿)