

綜 説

自己免疫性膵炎

川 茂 幸

信州大学医学部第2内科学教室

Autoimmune Pancreatitis

Shigeyuki KAWA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

Key words: autoimmune pancreatitis, IgG4, IgG4-type immune complex
自己免疫性膵炎, IgG4, IgG4型免疫複合体

I 慢性膵炎の危険因子分類

自己免疫学的機序が発症に関与すると考えられる慢性膵炎が注目されてきた。自己免疫学的機序を「慢性膵炎の分類」のなかに明確に位置づけていこうという試みがなされている¹⁾²⁾。

慢性膵炎とは、膵臓の内部に、不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織、などの慢性病変を生じ、腹痛などの臨床症状あるいは膵外・内分泌機能不全にもとづく臨床徴候がみられる病態である。従来、慢性膵炎の分類ならびに診断基準は、様々な膵疾患に共通する終末期に特徴的な臨床像、機能像、形態像および組織像に基づいてなされており、一般臨床医には親しみにくい面があった。つまり、これらの分類では成因の異なった慢性膵炎を鑑別できないし、成因別に患者や機能異常を鑑別するには役立たない。しかし、最近の画像診断や遺伝子診断の進歩により慢性膵炎の危険群を正確かつ早期に明らかにできる可能性がでてきたことから、発症に関与する危険因子に基づいて①毒物・代謝産物 (toxic-metabolic)、②特発性 (idiopathic)、③遺伝性 (genetic)、④自己免疫性 (autoimmune)、⑤再発性重症急性膵炎 (recurrent severe acute pancreatitis)、⑥閉塞性 (obstructive) に分類する方法が提唱された (TIGAR-O risk factor classification system version 1.0, 表1)²⁾。この分類方法は、成因別頻度に基づいており、自己免疫性が成

因として明確に規定された。

II 自己免疫学的機序が関与する膵炎

上記の分類では自己免疫が関与する慢性膵炎は① isolated autoimmune chronic pancreatitis、② syndromic autoimmune chronic pancreatitis に分類されている。最近注目されている、いわゆる自己免疫性膵炎 (膵管狭細型慢性膵炎) は isolated autoimmune chronic pancreatitis に相当すると考えられ、独立した疾患単位として認められた。一方、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患に合併する膵障害は syndromic autoimmune chronic pancreatitis として扱われるようになった。膵障害を合併する自己免疫疾患としてはシェーグレン症候群³⁾⁴⁾、炎症性腸疾患³⁾⁵⁾、原発性胆汁性肝硬変⁴⁾、が挙げられているが、SLE⁶⁾なども含まれると考えられる。

III 自己免疫性膵炎 autoimmune pancreatitis

A 概念

1992年に Toki ら⁷⁾は、主膵管がびまん性に不整狭細像を呈する4症例を「びまん性膵管狭細型慢性膵炎」として発表した。その後、Yoshida ら⁸⁾はこれら症例の臨床的特徴を整理し (表2)、高 γ グロブリン血症、抗核抗体陽性、ステロイドに反応して臨床症状、検査所見が改善することから「自己免疫性膵炎」という疾患概念を提唱した。本疾患は「びまん性膵管狭細型慢性膵炎」という印象的な病名、ならびに画像所見が明確に示された点で一般臨床医には親しみやすく、

別刷請求先: 川 茂幸 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部第2内科

表1 慢性膵炎の危険因子分類
(TIGAR-O classification system)

| |
|--|
| Toxic-metabolic |
| Alcoholic |
| Tobacco smoking |
| Hypercalcemia |
| Hyperparathyroidism |
| Hyperlipidemia (rare and controversial) |
| Chronic renal failure |
| Medications |
| Phenacetin abuse (possibly from chronic renal insufficiency) |
| Toxins |
| Organotin compounds (e.g., DBTC) |
| Idiopathic |
| Early onset |
| Late onset |
| Tropical |
| Tropical calcific pancreatitis |
| Fibrocalculous pancreatic diabetes |
| Other |
| Genetic |
| Autosomal dominant |
| Cationic trypsinogen (Codon 29 and 122 mutations) |
| Autosomal recessive / modifier genes |
| CFTR mutations |
| SPINK 1 mutations |
| Cationic trypsinogen (codon 16, 22, 23 mutations) |
| α_1 -Antitrypsin deficiency (possible) |
| Autoimmune |
| Isolated autoimmune chronic pancreatitis |
| Syndromic autoimmune chronic pancreatitis |
| Sjögren syndrome - associated chronic pancreatitis |
| Inflammatory bowel disease-associated chronic pancreatitis |
| Primary biliary cirrhosis-associated chronic pancreatitis |
| Recurrent and severe acute pancreatitis |
| Postnecrotic (severe acute pancreatitis) |
| Recurrent acute pancreatitis |
| Vascular diseases / ischemic |
| Postirradiation |
| Obstructive |
| Pancreatic divisum |
| Sphincter of Oddi disorders (controversial) |
| Duct obstruction (e.g., tumor) |
| Preampullary duodenal wall cysts |
| Posttraumatic pancreatic duct scars |

表2 自己免疫性膵炎の臨床的特徴

| |
|-----------------------------------|
| 1 膵炎症状はないかあっても軽度 |
| 2 黄疸が高率 |
| 3 高 γ グロブリン血症 (2.0g/dl 以上) |
| 4 自己抗体陽性 |
| 5 膵のびまん性腫大 |
| 6 膵管像で主膵管のびまん性狭細化 |
| 7 膵組織像で高度の膵萎縮, 線維化, および小円形細胞浸潤 |
| 8 膵石・膵嚢胞を認めない |
| 9 膵胆管下部 (膵内胆管) の狭窄 |
| 10 自己免疫性疾患の合併 (Sjögren 症候群など) |
| 11 ステロイド治療が奏効する |

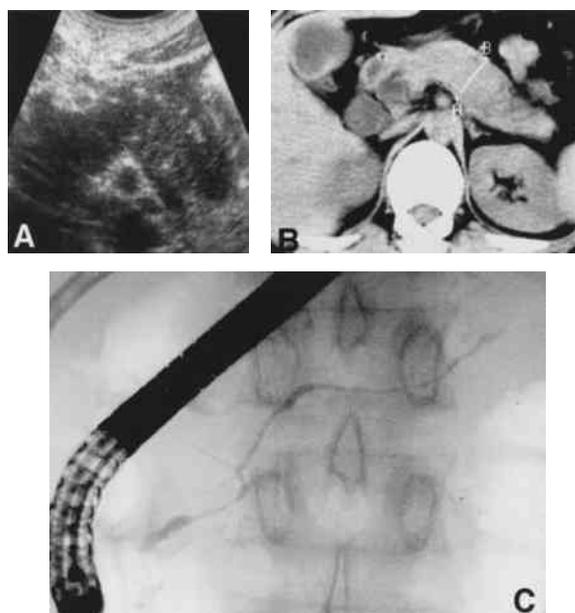
図1 自己免疫膵炎患者の(A)膵臓の超音波画像, (B)膵臓のCT画像, (C)膵管造影所見
超音波, CTにて膵臓の腫大を, 膵管造影にて主膵管の不整狭細像を認める。

表2の項目を診断の手掛かりとしてその後多くの症例が報告された⁹⁾⁻¹⁶⁾。本疾患の概念は表2の臨床的特徴に集約されている。膵臓の変化として, 膵臓の腫大ならびに膵管が周囲から圧迫され不整狭細像を呈する(図1)。病理組織学的には, リンパ球, 形質細胞の著明な浸潤を伴う炎症性変化と線維化が認められる。また膵内胆管の狭窄ならびに胆管壁の肥厚により, 閉塞性黄疸を呈する。検査所見はこれら炎症ならびに膵, 胆道系の病理学的・解剖学変化を反映したものである。本疾患が自己免疫疾患か否かについては, いまだ特異的自己抗体など免疫異常の詳細が明らかになっていな

い。しかし、Mackayが自己免疫疾患の条件として挙げた、高 γ グロブリン血症、自己抗体（抗核抗体等）の存在、ステロイドに対する良好な反応性、時に他の自己免疫性疾患の合併、という項目はほぼ満たしていると考えられる。

B 歴史

本疾患の存在は以前から知られていた。1961年、Sarlesら¹⁷⁾は chronic inflammatory sclerosis of the pancreasとして表2とほぼ同様の臨床的特徴を呈する症例を報告している。1978年にはNakanoら¹⁸⁾がシェーグレン症候群合併例を、1991年にはKawaguchiら¹⁹⁾が病理所見の詳細ならびに閉塞性静脈炎の合併を報告している。これら過去の報告を詳細に検討すれば、今日知られている本疾患の病態が、すでにかんがりの部分明らかになっていたことが分かる。1992年以降、本疾患に対する関心が本邦で高まってきた理由は、前述したごとく特徴的な画像所見が一般臨床医にアピールされたためと考えられる。

C 臨床症状

信州大学病院ならびに関連施設で診療された本疾患27例の臨床像を検討する¹⁶⁾と男性22例、女性5例で年齢は38歳から75歳まで分布し、平均年齢は62.3歳であった。従って、本疾患は高齢者、男性に好発する特徴がある。初診時の臨床所見としては、膵内胆管の狭窄を反映して黄疸を高率に認めた（74%）。その他、体重減少（37%）、腹痛（37%）、腹部不快感（30%）、口喝感（19%）を認めた。しかし、急性膵炎や膵癌で認められるような高度の腹痛を呈する症例はほとんど認めなかった。合併症として糖尿病を41%に認めた。橋本病を2例（7%）に認めたが、明らかなシェーグレン症候群や炎症性腸疾患の合併は認めなかった。高齢者に好発し、閉塞性黄疸を高率に認めることより、初診時の段階では通常の慢性膵炎よりも、膵癌との鑑別が問題となった。

D 検査所見

血液検査所見にて膵内胆管の狭窄・閉塞を示すビリルビンの上昇や胆道系酵素の上昇を70～80%に認めた。CA19-9の上昇は54%に認め、胆汁鬱滞を反映していると考えられた。膵機能の検討では、HbA1cの上昇は41%に、外分泌機能検査PFD（Bentiromide test）の低下は91%に認められた¹⁶⁾。

E 免疫学的検査

各種自己抗体の検討では抗核抗体80倍以上を43%に認めたが、リウマチ因子は13%、炭酸脱水酵素に対

する自己抗体は56%（5/9）であった。SS-A、SS-B抗体、ANCAなどは全例陰性であった。従って、本疾患では既存の自己抗体に対する陽性率はそれほど高くはないと考えられた。

F 治療・予後

本疾患27例中、ステロイド治療を行った23例で、投与後2～4週間にて臨床症状ならびに各種検査所見の改善を認めた。胆道系酵素やIgGの正常化、CA19-9値も著明に低下した。ステロイド治療により外分泌機能検査PFD値が改善し、糖尿病10例で3例が軽快した。ステロイド治療によりUSで計測した膵横径が縮小し、主膵管の狭細像が改善した。経過観察中に3例で硬化性胆管炎、1例でシェーグレン症候群を発症した。硬化性胆管炎を発症した3例ではステロイド治療によりすみやかに胆管像の軽快を認めた。

G IgG4との関連

1 β - γ ブリッジング

自己免疫性膵炎患者の蛋白電気泳動所見で、 β グロブリンと γ グロブリンのピーク間の境界が不明となり、両ピークがなだらかに移行する β - γ ブリッジングが認められた（図2）¹⁴⁾²⁰⁾²¹⁾。これは、fast- γ グロブリン分画に存在するIgA、IgM、IgG2、IgG4などの蛋白量が増加していることを示している。自己免疫性膵炎患者の β - γ ブリッジングは免疫固定法によりIgG4分画に起因することが明らかとなった。IgG4は健常人では全IgG分画の4～6%にすぎず、また後述するごとく、ごく限られた疾患においてしか上昇しないので、本疾患で特異的に上昇しているのではないかと考えられた。

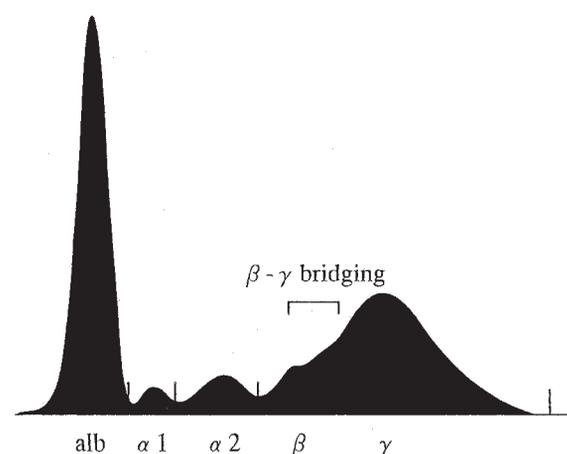


図2 本疾患に特徴的な血清蛋白電気泳動における β - γ bridging

2 自己免疫性膵炎と血清 IgG4 値

自己免疫性膵炎患者でどの程度 IgG4 値が増加しているか明らかにする目的で、20例の患者と年齢、性をマッチさせた健常人の間で IgG4 を含む IgG サブクラスの値を比較検討した。その結果、自己免疫性膵炎患者では血清 IgG4 値が平均値で健常人の10倍以上に増加していた。その他の IgG1, IgG2, IgG3 については有意な上昇を認めなかった。また IgA, IgM, IgE の値についても有意な上昇を認めなかった。このことより本疾患では血清 IgG4 値が上昇することが明らかとなった¹⁴⁾²⁰⁾²¹⁾。

3 関連疾患患者の血清 IgG4 値との比較

本疾患での血清 IgG4 値の上昇が特異的なものであるか検討するため、関連疾患である膵癌、通常の慢性膵炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、シェーグレン症候群患者の血清 IgG4 値と比較した。結果は血清 IgG4 値は本疾患以外ではほとんど上昇を認めなかった¹⁴⁾。従って、血清 IgG4 の上昇は本疾患に特異な病態であり、このことは本疾患が通常の慢性膵炎などとは異なった病態を有する、独立した疾患であることを示唆している。

4 膵癌との鑑別能

前述したごとく、本疾患は膵癌との鑑別が困難な症例があり、実際膵癌として手術が施行された症例が存在する。本疾患はステロイド剤が奏効するので、不必要な膵手術は回避されなければならない。また、最近本疾患に対する関心が高まってきたが、それ故に、逆に膵癌症例を本疾患と診断し漫然とステロイド治療を続け、手術時期を逸してしまうことが危惧される。このようなことを避けるためにも両者を鑑別しうる有効な検査手段の開発が急務と考えられてきた。血清 IgG4 値が自己免疫性膵炎患者で特異的に上昇することが明らかになったので膵癌との鑑別能を検討した。血清 IgG4 値のカットオフ値135mg/dl を用いると、本疾患と膵癌との鑑別能は正確度97%、感度95%、特異性97%と非常に良好であった。従って、血清 IgG4 値の測定は膵癌と本疾患の鑑別に有用と考えられた¹⁴⁾²⁰⁾²¹⁾。

5 自己免疫性膵炎の活動性と IgG4

自己免疫性膵炎における血清 IgG4 の上昇が、病気の活動性を反映しているか否かについてステロイド治療前後の値を比較検討した。IgG4 値ならびに、全 IgG に対する IgG4 の比率もステロイド治療により有意に低下した。従って、血清 IgG4 値は自己免疫性膵炎の病態の活動性を反映していることを示唆している。

このことはまた、血清 IgG4 値の測定が、治療効果の判定や経過観察するうえで有効なマーカーであることを示している。

6 血清 IgG4 上昇と病因論

自己免疫性膵炎患者で血清 IgG4 値が病態の活動性を反映していることより、IgG4 が膵組織障害に何らかの役割を果たしているのではないかと考えられる。従来、血清 IgG4 値が上昇する疾患として、①アレルギー疾患、ある種の寄生虫感染症、②天疱瘡、類天疱瘡が報告されている。アレルギー性疾患、寄生虫感染症では IgG4 は IgE と平行して上昇し、外来抗原が肥満細胞上の IgE と結合するのを競合し、各種メディアエーターの放出を抑制し、病態が終息する方向にはたらくと考えられている²²⁾。自己免疫性膵炎においても IgE の上昇を認める症例は存在するが、約20%にすぎず、有意な上昇は認めなかった。従って、本疾患における IgG4 の上昇機序として、このような外来抗原に対する反応とは考えにくい。天疱瘡、類天疱瘡患者でも血清 IgG4 の上昇を認める。細胞接着に関与する蛋白、desmoglein-3, desmoglein-1 に対する IgG4 抗体が棘細胞離解 (acantholysis) を惹起し、これらの疾患に特有の水疱性病変が生ずると考えられている²³⁾⁻²⁶⁾。患者血清中の IgG4 型抗体を動物に注入することにより、同様の皮膚病変が生ずることが報告されている²⁶⁾。従って、これらの疾患に認められる IgG4 型抗体は組織障害に直接的に関与していると考えられる。自己免疫性膵炎においてこのような機序が存在するか、またその場合標的抗原は何かについては今後積極的に検討を進めていかなければならない。

7 自己免疫性膵炎と免疫複合体, IgG4 型免疫複合体

膜性腎症患者では IgG4 型免疫複合体が流血中に増加しており、糸球体基底膜に沈着し、これが組織障害に関与していると報告されている²⁷⁾⁻²⁹⁾。自己免疫性膵炎においても流血中に免疫複合体, IgG4 型免疫複合体が増加しているか、またそれらが本疾患の病態と直接的に関連しているか否かについて検討した。ほとんどの症例でステロイド治療直前の血清免疫複合体, IgG4 型免疫複合体の上昇を認め、治療により著明に低下した。このことより自己免疫性膵炎では IgG4 型免疫複合体が病態に関与している可能性が示唆された。

自己免疫性膵炎において IgG4 型免疫複合体がどのように病態に関与しているかについては、膜性腎症の発症機序に関する仮説²⁹⁾が参考になる。IgG4 と他の IgG サブクラスの違いは、① C1q との結合性がない、

② 抗原とのアフィニティが弱い、と考えられている。通常流血中の免疫複合体はC1qを結合しており、これを介して赤血球によって細網内皮系に運ばれて処理される。ところが、IgG4型免疫複合体の場合にはこのような処理機構がはたらかないで流血中の濃度が高くなると考えられる。また、抗原とのアフィニティが弱いことより、標的組織局所で免疫複合体のIgG4が抗原と容易に解離し、組織中の抗原と反応し、組織障害を生ずると考えられる。一般に免疫複合体が関与する病態には、腎炎と血管炎がある。本症では血管炎の合併については不明であり、明らかな腎障害を認めることはない。従って、本症で免疫複合体が病態に関与しているとしても、IgG4型免疫複合体の場合は他のIgGサブクラス免疫複合体とは異なった病像を示すのではないかと考えられる。

H 免疫遺伝学的背景

IgG4が上昇する自己免疫性疾患として天疱瘡、類天疱瘡が知られているが、天疱瘡ではHLA-DRB1*0402と強い相関を認める。抗原提示細胞においてHLA-DRB1*0402がdesmoglein-3の分解ペプチドを呈示し、これが天疱瘡における免疫応答の引き金になっていると考えられている³⁰⁾。自己免疫性膵炎では健常人、慢性石灰化膵炎と比較してDRB1*0405-DQB1*0401 haplotypeの頻度が有為に高かった³¹⁾。このことは自己免疫性膵炎ではこれらclass II抗原でpresentationされる特定の抗原ペプチドに対する免疫応答が発症の引き金になっているのではないかと考えられる。ただ日本人ではDRB1*0405とDQB1*0401は100%連鎖不平衡の関係にあり、どちらの抗原が自己免疫性膵炎と関連しているか特定できない。さらにDRB1*0405ないしはDQB1*0401近傍の抗原が真に病因と関連している可能性も否定できない。また、自己免疫性肝炎でもDRB1*0405-DQB1*0401 haplotypeと相関を認めるが、この場合DRB1*0405-DQB1*0401 haplotypeはB54とも相関を認めることが知られている³²⁾。自己免疫性膵炎ではDRB1*0405はB54と相関を認めず³¹⁾、自己免疫性肝炎とは免疫遺伝学的背景が異なっていると考えられる。

I 診断の手順

従来、自己免疫性膵炎の診断は主にYoshidaらにより提案された本疾患の臨床的特徴(表2)を手掛かりになされてきた。その後、多施設から多くの症例が報告され、これらを比較検討するためには、より客観的な診断基準を作成することが必要と考えられるよう

になってきた。そこで、平成14年春に膵臓学会から診断の手順(中間案)が提示された。これは画像診断が基本であり、補助診断として血液検査、病理組織所見から構成されている。

「自己免疫性膵炎診断の手順」

- 1 膵画像検査によって得られた膵管像で特徴的な主膵管狭細像を膵全体の1/3以上の範囲で認め、さらに膵腫大を認める。
- 2 血液検査で高 γ グロブリン血症、高IgG血症、自己抗体のいずれかを認める。
- 3 病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記の1を含んで2項目以上満たす症例を自己免疫性膵炎と診断する。

膵画像については膵癌との鑑別を重視し、膵管狭細の範囲を膵全体の1/3以上としている。高IgG血症にはIgG4の上昇も含まれる。ステロイド治療に対する良好な反応性については、今回の項目には含まれていない。今後、一定の基準で症例を診断し、比較検討、解析することにより、病態の詳細が明確になると考えられる。

IV 自己免疫性疾患に伴う膵炎

A シェーグレン症候群

シェーグレン症候群は乾燥性角結膜炎、口腔内乾燥、唾液腺の腫大を主症状とする自己免疫性疾患であるが、涙腺や唾液腺だけでなく全身の外分泌組織に病変がおよび、膵臓にも変化を認めることがある。機序については抗膵管抗体と抗唾液腺抗体との共通抗原性による交叉免疫機序³³⁾、膵管上皮のHLA抗原に対するTリンパ球の抗原抗体反応による細胞障害説³⁴⁾などが提唱されている。腹痛などの臨床症状や機能障害は比較的軽度と報告されている。膵は全体的に腫大し、膵管変化も軽度から中等度と様々である。過去の膵障害に関する報告例のなかには自己免疫性膵炎と考えられるものもあるが、シェーグレン症候群ではIgG4の上昇は認められず、両者は異なった病態と考えられる。

B 炎症性腸疾患

潰瘍性大腸炎やクローン病に膵炎が合併することがあるが、多くは原疾患と関連した胆道病変や薬剤によるものと考えられる。しかし、原疾患と直接関連した、もしくは共通の免疫学的異常による膵炎も存在すると考えられる³⁵⁾。このような膵炎では臨床症状や機能障害は比較的軽度であり、導管内の蛋白栓や仮性嚢胞を

認めることはないと報告されている。潰瘍性大腸炎では線維化と腺房細胞の破壊、クローン病では肉芽腫性変化を認めたという報告がある。免疫学的異常が膵障害に関連していると考えられ、膵組織に対する自己抗体の関与が考えられている³⁶⁾³⁷⁾。

C PBC, Dry Gland Syndrome

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) に慢性膵炎が合併することがある。多くはシェーグレン症候群を合併していると考えられ、このような涙腺、唾液腺、膵臓の外分泌機能が低下した状況に対して Dry Gland Syndrome という概念が提唱されている³⁸⁾。PBC では血清 IgG3 の上昇が特徴的とされており、自己免疫性膵炎とは背景に存在する病態が異なっていると考えられる。

V 自己免疫性膵炎を全身性疾患の視点から捉える

A 後腹膜線維症

自己免疫性膵炎22例の経過観察中に、後腹膜線維症による尿管狭窄、水腎症を3例に認めた³⁹⁾。自己免疫性膵炎と後腹膜線維症は同様の組織像を呈しており、両者は関連した疾患であると考えられる。両組織で IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤を認め、さらに後腹膜線維症を呈した時点で IgG4 値が上昇している症例を認めた点より、両疾患の病態に IgG4 が関与していると考えられる。自己免疫性膵炎と後腹膜線維症の間に強い関連が存在することより、両者は multifocal idiopathic fibrosclerosis (MIF) という疾患概念に包括される可能性が考えられる。

B MIF

Comings ら⁴⁰⁾は、後腹膜線維症、縦隔線維症、硬化性胆管炎、リーデル硬化性甲状腺炎、眼窩内偽腫瘍といった、全身組織に広範囲な線維増生を認める症例

を multifocal idiopathic fibrosclerosis (MIF) として報告した。Clark ら⁴¹⁾は硬化性胆管炎と膵の線維化を合併した症例を報告し、MIF の線維化が膵にも生じうることを示した。これらの疾患は自己免疫性膵炎と同様、高齢、男性に好発する。自己免疫性膵炎を MIF という全身性疾患の視点から捉えることにより、本疾患の多彩な臨床像が理解しやすくなる⁴²⁾。自己免疫性膵炎が MIF の膵病変に包括されると考えれば、本疾患に認められる涙腺、唾液腺病変、硬化性胆管炎、後腹膜線維症も MIF に包括されると考えられる。しかし、膵病変のみの症例も存在し、MIF をも包括しうる幅広い疾患概念の確立が必要である。

C PSC との関連

自己免疫性膵炎では硬化性胆管炎を合併することがある。一方、本邦における primary sclerosing cholangitis (PSC) は20歳代と50~60歳代に二つのピークがあり、膵炎合併例は高齢群に多いと報告されている⁴³⁾。従って、従来高齢者の PSC と考えられた疾患群には、自己免疫性膵炎に合併した胆管病変が含まれていたのではないかと推察される。これらは若年群に多い欧米型の PSC とは区別すべきで、IgG4 がその鑑別に有用と考えられる。また、これらは前述したごとく MIF として包括される病態と考えられる。

VI まとめ

自己免疫性膵炎が独立した疾患概念として認められてきた。臨床像の多様性にもかかわらず、IgG4 の上昇という特異な共通の病態が存在することから、われわれはこのような病態を IgG4 関連膵炎と呼称するのが適当ではないかと考えている。さらに、全身性疾患の視点から解析していくことが重要であるとする。

文 献

- 1) 大槻 眞：診療ガイドラインレビュー、慢性膵炎。日本内科学会誌 91：709-721, 2002
- 2) Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 120: 682-707, 2001
- 3) Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchard F, Lankisch P, Stolte M, Luttges J, Kremer B, Kloppel G: Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. Gut 41: 263-268, 1997
- 4) Epstein O, Chapman RW, Lake-Bakaar G, Foo AY, Rosalki SB, Sherlock S: The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 83: 1177-1182, 1982
- 5) Barthet M, Hastier P, Bernard JP, Bordes G, Frederick J, Allio S, Mambrini P, Saint-Paul MC, Delmont JP, Salducci J, Grimaud JC, Sahel J: Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? Am J Gastroenterol 94: 2141-2148, 1999

- 6) Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, Chuong JH, Kovacs JE, Walsh MB: Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 61: 25-32, 1982
- 7) Toki F, Kozu T, Oi I: An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP-A report of four cases. *Endoscopy* 24: 640, 1992
- 8) 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
- 9) Horiuchi A, Kaneko T, Yamamura S, Nagata A, Nakamura T, Akamatsu T, Mukawa K, Kawa S, Kiyosawa K: Autoimmune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma. *Am J Gastroenterol* 91: 2607-2609, 1996
- 10) 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
- 11) Motoo Y, Minamoto T, Watanabe H, Sakai J, Okai T, Sawabu N: Related Articles Sclerosing pancreatitis showing rapidly progressive changes with recurrent mass formation. *Int J Pancreatol* 21: 85-90, 1997
- 12) Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T, Aoki Y, Mukawa K, Furuya N, Ochi Y, Kiyosawa K: Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: a case report and review of the Japanese literature. *Am J Gastroenterol* 93: 260-263, 1998
- 13) Wakabayashi T, Motoo Y, Kojima Y, Makino H, Sawabu N: Chronic pancreatitis with diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. *Dig Dis Sci* 43: 2415-2425, 1998
- 14) 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
- 15) Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K: Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 53: 518-522, 2001
- 16) Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K: ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 55: 494-499, 2002
- 17) Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Gulen C: Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous pancreatitis disease? *Am J Dig Dis* 6: 688-698, 1961
- 18) Nakano S, Takeda I, Kitamura K: Vanishing tumor of the abdomen in patients with Sjogren's syndrome. *Dig Dis Sci* 23: 75-79, 1978
- 19) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tobata I, Fujita N: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 22: 387-395, 1991
- 20) 川 茂幸, 浜野英明, 海野 洋, 三枝久能, 越知泰英, 堀内 朗: 膵管狭細型慢性膵炎における免疫学的検討-IgG4の関与を中心として-. *胆と膵* 22: 603-608, 2001
- 21) 浜野英明, 川 茂幸, 越知泰英, 海野 洋, 三枝久能, 高山真理, 堀内 朗, 清澤研道: 自己免疫性膵炎をめぐる最近の話題-免疫生化学検査-. *肝胆膵* 43: 225-231, 2001
- 22) Hussain R, Poindexter RW, Ottesen EA: Control of allergic reactivity in human filariasis. Predominant localization of blocking antibody to the IgG4 subclass. *J Immunol* 148: 2731-2737, 1992
- 23) Rock B, Martins CR, Theofilopoulos AN, Balderas RS, Anhalt GJ, Labib RS, Futamura S, Rivitti EA, Diaz LA: The pathogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem). *N Engl J Med* 320: 1463-1469, 1989
- 24) Shirakata Y, Shiraishi S, Sayama K, Miki Y: Subclass characteristics of IgG autoantibodies in bullous pemphigoid and pemphigus. *J Dermatol* 17: 661-666, 1990
- 25) Bhol K, Mohimen A, Ahmed AR: Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris.

- Dermatology 189 (Suppl 1) : 85-89, 1994
- 26) Ding X, Diaz LA, Fairley JA, Giudice GJ, Liu Z : The anti-desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris sera are pathogenic. *J Invest Dermatol* 112 : 739-743, 1999
 - 27) Doi T, Kanatsu K, Mayumi M, Hamashima Y, Yoshida H : Analysis of IgG immune complexes in sera from patients with membranous nephropathy : Role of IgG4 subclass and low-avidity antibodies. *Nephron* 57 : 131-136, 1991
 - 28) Imai H, Hamai K, Komatsuda A, Ohtani H, Miura AB : IgG subclasses in patients with membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and lupus nephritis. *Kidney Int* 51 : 270-276, 1997
 - 29) Oliveira DB : Membranous nephropathy : an IgG4-mediated disease. *Lancet* 351 : 670-671, 1998
 - 30) Wucherpfennig KW, Yu B, Bhol K, Monos DS, Argyris E, Karr RW, Ahmed AR, Strominger JL : Structural basis for major histocompatibility complex (MHC)-linked susceptibility to autoimmunity : Charged residues of a single MHC binding pocket confer selective presentation of self-peptides in pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 11935-11939, 1995
 - 31) Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K : HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 122 : 1264-1269, 2002
 - 32) Seki T, Kiyosawa K, Inoko H, Ota M : Association of autoimmune hepatitis with HLA Bw54 and DR4 in Japanese patients. *Hepatology* 12 : 1300-1304, 1990
 - 33) Sundkvist G : Pancreatic autoantibodies and pancreatic function in Sjögren's syndrome. *J Intern Med* 229 : 61-66, 1991
 - 34) Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL, Randall S, Kahn E, McKinley MJ : Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjögren's syndrome : a syndrome complex. *Am J Surg* 147 : 822-826, 1984
 - 35) Barthet M, Hastier P, Bernard JP, Bordes G, Frederick J, Allio S, Mambrini P, Saint-Paul MC, Delmont JP, Salducci J, Grimaud JC, Sahel J : Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease : true or coincidental association ? *Am J Gastroenterol* 94 : 2141-2148, 1999
 - 36) Seibold F, Mork H, Tanza S, Muller A, Holzhueter C, Weber P, Scheurlen M : Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease : a family study. *Gut* 40 : 481-484, 1997
 - 37) Targan SR, Landers CJ, Cobb L, MacDermott RP, Vidrich A : Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies are spontaneously produced by mucosal B cells of ulcerative colitis patients. *J Immunol* 155 : 3262-3267, 1995
 - 38) Epstein O, Chapman RW, Lake-Bakaar G, Foo AY, Rosalki SB, Sherlock S : The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 83 : 1177-1182, 1982
 - 39) 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
 - 40) Comings DE, Skubi KB, Van Eyes J, Motulsky AG : Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med* 66 : 884-892, 1967
 - 41) Clark A, Zeman RK, Choyke PL, White EM, Burrell MI, Grant EG, Jaffe MH : Pancreatic pseudotumors associated with multifocal idiopathic fibrosclerosis. *Gastrointest Radio* 13 : 30-32, 1988
 - 42) 神澤輝実, 屠 聿揚, 江川直人, 榎 信廣, 石渡淳一, 鶴田耕二, 岡本徳武, 高橋俊雄, 小池盛雄 : 膵管狭細型慢性膵炎の臨床病理学的検討. *日消誌* 98 : 15-24, 2001
 - 43) 滝川 一, 高森頼雪 : わが国における原発性硬化性胆管炎の疫学. *肝胆膵* 32 : 13-17, 1996

(H 14. 5. 7 受稿)