

表 4. 遺伝性膵炎における CT および PSTI の遺伝子異常

家系番号	検索患者数	CT	PSTI
A	1	R122H	n.d.
B	2	R122H	n.d.
E	1	Wild type	N34S/R67C
F	1	R122H	n.d.
G	3	R122H	n.d.
H	3	R122H	n.d.
I	2	R122H	n.d.
J	1	N29I	n.d.
K	1	N29I	n.d.
M	2	Wild type	Wild type
R	2	N29I	n.d.
S	1	Wild type	n.d.
W	2	R122H	n.d.
X	3	R122H	n.d.

表 5. 家族性膵炎における CT および PSTI の遺伝子異常

家系番号	検索患者数	CT	PSTI
e	1	Wild type	n.d.
f	1	Wild type	n.d.
g	1	Wild type	Wild type
o	2	Wild type	Wild type
s	2	Wild type	n.d.
z	1	Wild type	Wild type
ab	2	Wild type	n.d.
ac	1	Wild type	n.d.

n.d.; not determined

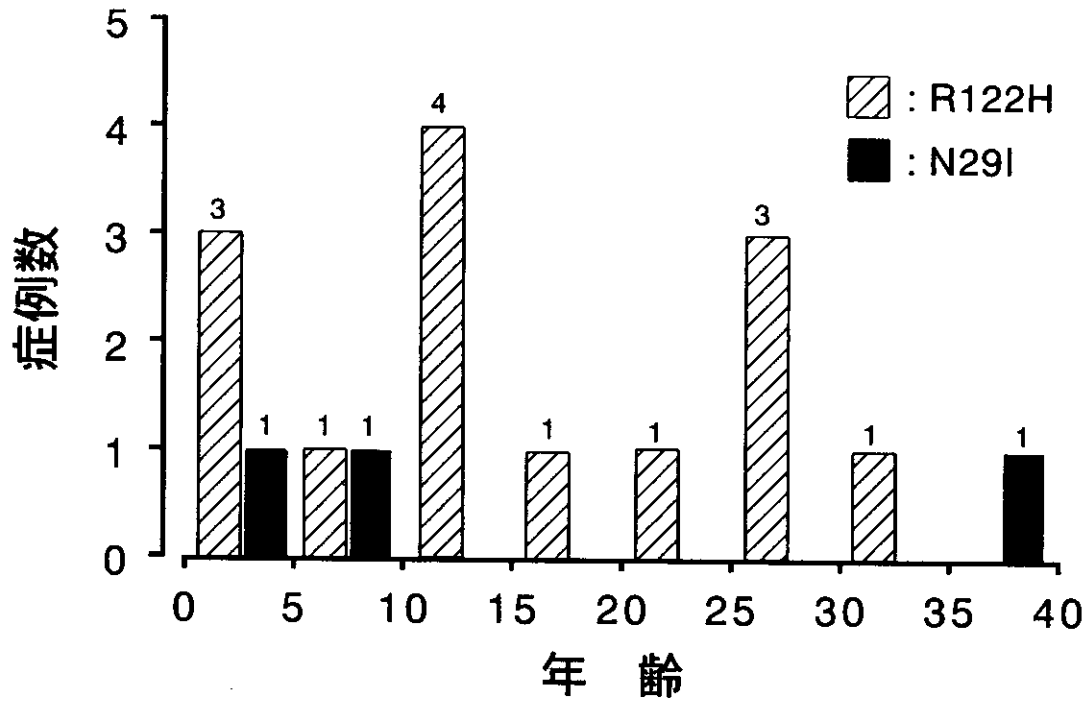


図4. カチオニックトリプシノーゲンの遺伝子変異型と推定発症年齢

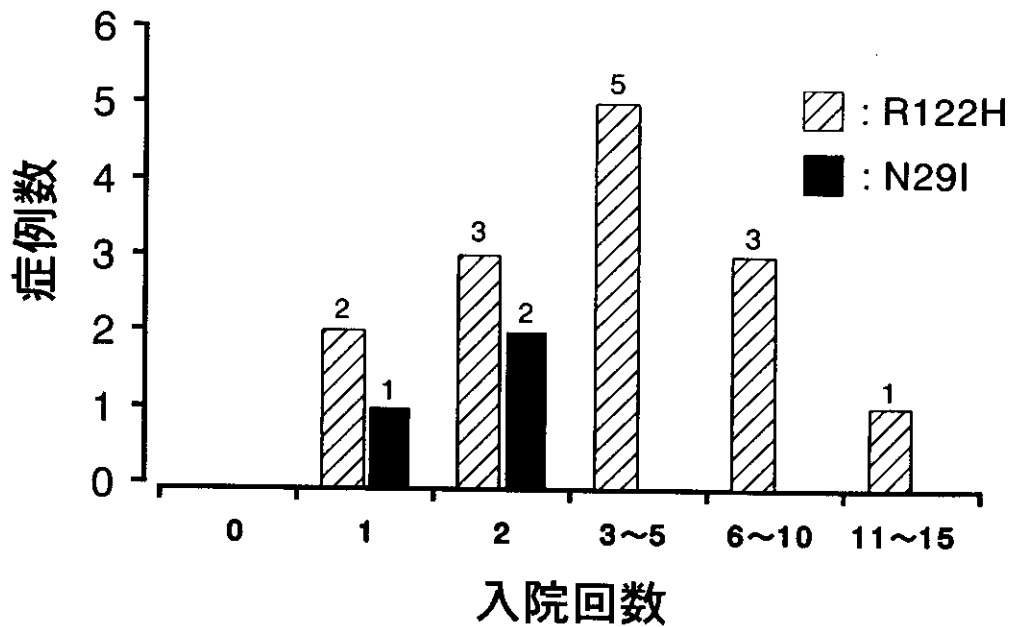


図5. カチオニックトリプシノーゲンの遺伝子変異型と入院回数

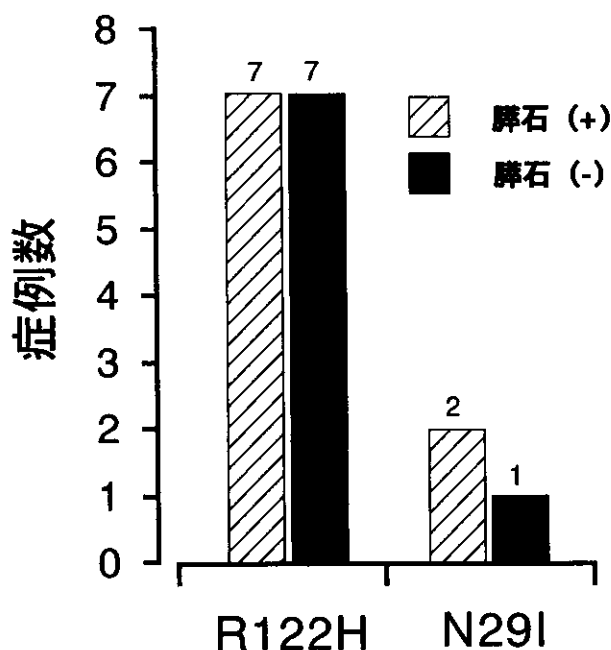


図6. カチオニックトリプシノーゲンの遺伝子変異型と胆石合併の有無

考 察

昨年度の予備調査に基づき、今年度は調査票を各診療科に送付して二次調査を行うことにより、家族性膵炎では33家系、66症例、遺伝性膵炎では23家系、35症例、特発性膵炎では104症例が集積された。調査表の回収率低下などにより、昨年度の報告と比較して遺伝性膵炎以外の家系数、症例数はともにかなり減少した。

多国間における遺伝性膵炎の集計による報告では、男性125例、女性126例と性差はみられず、膵炎発症年齢の平均は約14歳であったが⁸⁾、今回の遺伝性膵炎の集計結果でも明らかな性差はみられず、また発症年齢と異なるが、確定診断年齢は男女あわせると10歳代にピークを認めており、本邦の遺伝子膵炎の症例も欧米の症例と同様な性差と年齢分布がみられている。特発性膵炎の確定診断時年齢の分布では、10、20歳代にも少なからず症例が存在し、それらの症例では何らかの遺伝子異常がみられる可能性がある。

現在までの遺伝子解析検討で、CT 遺伝子に変異をもつ遺伝性膵炎が本邦で11家系集積された。遺伝子変異型の内訳は、R122Hが8家系、N29Iが3家系であり、欧米の遺伝性膵炎で報告されている変異型の頻度（R122Hが40家系以上、N29Iが約10家系）と類似していた。R122HとN29I以外のCT 遺伝子変異として、エクソン2に3つの変異（A16V、D22G、K23R）が欧米の遺伝性膵炎で報告されているが、いずれも1-2家系の報告である（A16Vについては家族歴のない膵炎症例での報告がある）⁹⁻¹¹⁾。本研究班では既に、遺伝性膵炎におけるCT 遺伝子変異の種類に人種差のないことを明らかにしたが¹²⁾、今回の検討ではさらに、遺伝子変異型の頻度も人種間で保存されていることを明らかにした。このことはCT 遺伝子変異の起源を考えるうえで重要であり、CT 遺伝子変異は人種が別れる以前に出現したものと想定される。この想定に基づけば、検討家系数の増加に伴い、いずれA16V、D22G、K23Rなど、稀

な変異も本邦の遺伝性膵炎家系で発見されると考えられる。

今回、症例数の集積により CT 遺伝子の変異型に関連した臨床像の検討が可能となった。発症年齢についての欧米での検討では、R122H は若年発症で N29I は成人発症傾向を示すことが報告されている¹³⁾。しかし、今回の検討では（推定）発症年齢について遺伝子変異型で明らかな特徴はみられなかった。一方、アメリカ合衆国の遺伝性膵炎家系における検討で、N29I に比し R122H は重症例が多いと報告されている¹³⁾。今回の検討でも R122H をもつ症例では入院回数の頻度が N29I に比し明らかに多かった。当初、本邦の遺伝性膵炎での検討において、N29I では膵石の合併が臨床的特徴の一つと考えられたが、今回の検討では膵石合併の有無について遺伝子変異型で差はみられなかった。今後はさらに症例数を集積し、遺伝子変異型に関連した臨床像を明らかにすることが、遺伝子診断に基づく治療法の決定に重要と考えられる。

CT 遺伝子に変異のみられなかった 3 家系の遺伝性膵炎のうち、1 家系で compound heterozygote を示す PSTI の遺伝子変異が見つかった。既報のごとく⁷⁾、本家系は本邦において PSTI の遺伝子変異が判明した唯一の膵炎家系である。2 つの遺伝子変異型の中で、N34S は欧米で最も多くみられる変異であるが¹⁴⁾、R67C は本家系が世界で初めての報告である。PSTI の遺伝子変異は散発性の慢性膵炎症例や健常人にも認められることより、膵炎の直接原因ではなく膵炎誘発因子と考えられている¹⁴⁾。今後、遺伝性および家族性膵炎家系（特に CT 遺伝子変異のない家系）、さらに散発性慢性膵炎症例や健常人における PSTI 遺伝子変異を検索すると共に、膵炎発症機序における役割についての検討が必要である。

今回の検討で CT および PSTI 遺伝子に異常のない遺伝性膵炎が 1 家系、家族性膵炎が 3 家系認められた。特に遺伝性膵炎家系番号 M（表 4）では、14 歳で発症した発端者を含み、3 世代にわたり 3 人の膵炎患者がみられる。発端者となった症例には膵炎の明らかな原因はみられず、現在まで提唱されている遺伝性膵炎のいずれの診断基準も満たす家系である。膵炎の疾患遺伝子候補として、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) が報告されている¹⁵⁾。本研究班でも CFTR 遺伝子変異について検討準備をしており、今後 CT および PSTI 遺伝子に異常のない家系において、CFTR の遺伝子変異を検索する予定である。また、既報の膵炎疾患遺伝子に異常のない家系において、インフォームドコンセントに基づく家系調査を行い、遺伝子多型マーカーとの連鎖分析をすることが望まれる。

遺伝性膵炎の診断基準は今まで明確な定義はなく、Gross が提唱する①同一家系に 3 例以上膵炎症例がみられること②発症年齢が若いこと③アルコール過飲や胆石など膵炎発症に関する成因がみられないこと④連続した世代で発症していることを満たせば遺伝性膵炎として取り扱われてきた¹⁶⁾。本邦では十分な家系調査が行われず、2 人以上の発病者を認めた場合にはたとえ大酒家であっても家族性膵炎と診断されており¹⁷⁾、今回の家族性膵炎の診断基準は今までの診断基準に添う形で定義した。今回の遺伝性膵炎の診断基準は、Gross の診断基準の“連続した世代で発症していること”は、本邦では家系調査が困難であることや出生数が低下して家族の構成人数が少ないことから、この項目を除外し、かわりに臨床上膵炎の症状がみられる症例を調査する目的で“腹痛発作を繰り返す再発性膵炎であること”の項目を加えた。さらに本邦の膵炎症例でも CT などの遺伝子異常が認められることが明らかになってきた状況を考慮して“遺伝子異常を確認すること”の項目を今年度から新たに加えた。将来的には遺伝子異常を認めることが診断基準の必須項目となっていくだろうが、これまでの診断基準を満たす遺伝性膵炎の中には、今回の結果からも CT 遺伝子や PSTI 遺伝子の異常以外に原因遺伝子の存在が予想される。今年度の報告では暫定的に昨年度まで家族性膵炎と診断していた症例に遺伝子異常が認められた場合、遺伝性膵炎と診断を変更したが、来年度には家族性膵炎、遺伝性膵炎の明確な診断基準を作成したいと考

えている。

昨年度から家族性膵炎と遺伝性膵炎の疫学調査に加えて、特発性膵炎の疫学調査も行った。特発性膵炎は慢性膵炎の30～35%と少なからずの割合を占めているが¹⁸⁾、原因の同定は今まで困難であった。しかしながら、膵炎と遺伝子異常について多くの新しい知見が得られるようになってきたことから、原因不明の特発性膵炎と診断されていた症例の中に遺伝子異常による膵炎の症例が含まれている可能性がある。事実、若年発症の特発性膵炎におけるCTの遺伝子解析により、家族歴を認めないが遺伝子異常を有する膵炎症例の報告がなされている^{9,19)}。

今後は十分なインフォームドコンセントに基づきながら、特発性膵炎の原因遺伝子の解明を行っていききたい。

結 語

1. 今年度は調査表を各診療科に送付して二次調査を行い、家族性膵炎では33家系、66症例、遺伝性膵炎では23家系、35症例、特発性膵炎では104症例が集積された。
2. 遺伝性膵炎におけるCT遺伝子変異の種類と頻度に人種差のないことが明らかとなった。
3. CT遺伝子の変異型に関連した臨床像の特徴として、N29Iに比しR122Hでは重症例が多いことが明らかになったが、発症年齢および膵石の有無については特徴がみられなかった。
4. CT遺伝子に変異のみられなかった遺伝性膵炎において、compound heterozygoteを示すPSTIの遺伝子変異が認められた。
5. CTおよびPSTI遺伝子に異常のない遺伝性膵炎の存在が明らかとなった。
6. 今後は二次調査の調査票の解析をすすめ、同時に家族性膵炎、遺伝性膵炎、特発性膵炎の原因遺伝子の解析もすすめて行く予定であり、将来的には発症機序の解明や治療法開発の可能性が期待される。

謝 辞

本アンケート調査にご協力くださいました諸先生方に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21: 54-63.
- 2) 小泉 勝, 長崎 裕, 森泉茂樹, 他. 世界における遺伝性膵炎, 胆と膵 1998; 19: 101-6.
- 3) 渡辺伸一郎, 他. 共同研究プロジェクトー臨床調査研究ー家族性膵炎. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会平成10年度研究報告書. 1999: 65-70.
- 4) Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-5.
- 5) Pandya A, Blanton SH, Landa B, Javaheri R, Melvin E, Nance WE, Markello T. Linkage studies in a large kindred with hereditary pancreatitis confirms mapping of the gene to a 16-cM region on 7q. *Genomics* 1996; 38: 227-30.
- 6) Nishimori I, Kamakura M, Fujikawa-Adachi K, Morita M, Onishi S, Yokoyama K, Makino I, Ishida H, Yamamoto M, Watanabe S, Ogawa M. Mutations in exon 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with

- hereditary pancreatitis. *Gut* 1999 ; 44 : 259-63.
- 7) 小川道雄, 広田昌彦, 桑田絹子. 膵炎症例における pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) 遺伝子の変異. 厚生省特定疾患難治性膵疾患に関する調査研究班平成11年度報告書. 2000 : 119-25.
 - 8) Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagna EP, Elitsur Y, Gates LK, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997 ; 89 : 442-6.
 - 9) Witt H, Luck W, Becker M. A single cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 7-10.
 - 10) Ferec C, Ragueneas O, Salomon R, Roche C, Bernard JP, Guillot M, Quere I, Faure C, Mercier B, Audrezet MP, Guillausseau PJ, Dupont C, Munnich A, Bignon JD, Le Bodic L. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med Genet* 1999 ; 36 : 228-32.
 - 11) Teich N, Ockenga J, Hoffmeister A, Manns M, Mossner J, Keim V. Chronic pancreatitis associated with an activation peptide mutation that facilitates trypsin activation. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 461-5.
 - 12) 大槻 眞, 早川哲夫, 西森 功, 他. 家族性膵炎, 若年性膵炎の疫学調査, および原因遺伝子の解析. 厚生省特定疾患難治性膵疾患に関する調査研究班平成11年度報告書. 2000 : 49-55.
 - 13) Gorry MC, Ghabbaizadeh D, Furey W, Gates LK Jr, Preston RA, Aston CE, Zhang Y, Ulrich C, Ehrlich GD, Whitcomb DC. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 1063-8.
 - 14) Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J, Furey WF, Whitcomb DC. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 615-23.
 - 15) Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 645-52.
 - 16) Gross JB, Gambill EE, Ulrich JA. Hereditary pancreatitis. description of a fifth kindred and summary of clinical features. *Am J Med* 1962 ; 33 : 358-64.
 - 17) 小泉 勝, 森泉茂樹, 高野英昭, 他. 家族性膵炎. 胆と膵. 1994 ; 15 : 553-8.
 - 18) 早川哲夫, 本間達二, 渡辺伸一郎, 他. 慢性膵炎の予後調査 (全国集計). 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班平成7年度研究報告書. 1996 : 10-3.
 - 19) 小泉 勝, 長崎 裕, 下瀬川徹, 他. 若年性膵炎の素因に関する基礎的検討. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会平成10年度研究報告書. 1999 : 132-6.

いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査 —ステロイド剤が奏効した症例における臨床像の検討—

西 森 功

高知医科大学第一内科

小 川 道 雄

熊本大学第二外科

須 田 耕 一

順天堂大学病理学第一

大 井 至

東京女子医科大学第二病院検査科

要 旨

質問表形式により「いわゆる自己免疫性膵炎」の実態調査を行い、40施設より118症例の調査票を回収した。ステロイド剤の投与された症例は59例であり、このうち臨床的効果のあった症例は54例(92%)であった。これらの症例において、調査票に記載された臨床像を解析した。その結果、自己免疫性膵炎に出現頻度の高い臨床項目が明らかとなった。しかし、多くはアルコール性など通常の慢性膵炎あるいは膵癌でもみられる臨床像であり、自己免疫性膵炎の特徴を明らかにするためには、これら対照疾患との比較検討が必要と考えられた。

背 景

古くよりその発生機序に自己免疫の関与が想定される膵炎、すなわち自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis)の可能性が指摘されている^{2,3)}。近年、膵腫大と膵管狭細像を示し、ステロイド剤の投与により臨床像の改善する症例が報告され、次第に自己免疫性膵炎としての臨床像が明らかになりつつある^{3,4)}。しかし、本症の疾患概念は確立されておらず、病因論的見地からは否定的な意見も認められる。また、限局性の膵腫大を認める症例⁵⁻¹¹⁾や後腹膜と一体となった線維化巣に膵臓が含まれる症例^{12,13)}などもあり、腫瘤形成性慢性膵炎や後腹膜線維症との異同も問題となっている。さらには、自己免疫性膵炎としてステロイド治療の行われる膵癌症例も潜在的な問題である。

目 的

「いわゆる自己免疫性膵炎」の実態調査を行い、本症の疾患概念を明らかにする。また、膵癌およびアルコール性慢性膵炎との比較検討により本症の臨床的特徴を明らかにし、自己免疫性膵炎の診断基準案と治療指針の策定を目指す。

調査研究方法

調査は質問表形式により行い、各主治医の先生方に記入をお願いした（調査票は平成11年度の報告書に掲載）¹⁴⁾。平成11年度の調査症例に、新たに1施設、3症例の調査結果を加え、合計40施設より118症例の調査票が回収された。昨年度は膵組織像の得られた症例を対象とし、自己免疫疾患としての膵病理学的所見について検討を行ったが、本年度はステロイド剤が奏効した症例を対象とし臨床像の検討を行った。ステロイド剤の投与された症例は59症例であり、このうち54症例（92%）に臨床的効果がみられた。対象症例のうち膵組織の得られたものは23症例であり、記載に従い病理学的所見を検討した。なお、ステロイド剤の投与されていない症例も併せ、現在まで合計31症例の膵組織スライドを研究班にお送り頂いており、これらの症例の膵病理所見については一括して再検討を行い、本報告書別稿「いわゆる自己免疫性膵炎の臨床病理学的検討」（須田ら）で報告する。

結果と考察

(1) 年齢、性差、症例背景（図1、図2、表1）

男性35例、女性19例（男女比、1.84）と男性に多く認められた。調査時年齢および発症年齢とも60歳代をピークに50-80歳で全体の約8割を占めていた。しかし、後述のごとく臨床症状に乏しい事より、炎症が長期間持続し膵機能不全あるいは胆管狭窄などの合併症に至って初めて自覚される可能性が考えられた。自己免疫性膵炎の性別と好発年齢は膵癌のそれとほぼ同じであり¹⁵⁾、両者を鑑別すべき症例の多いことが予想される。

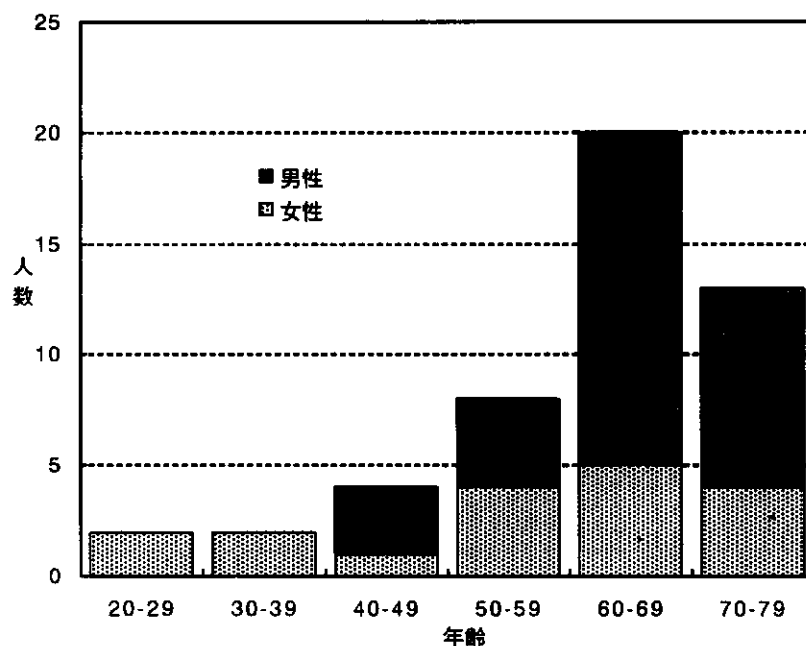


図1. 年齢と性別

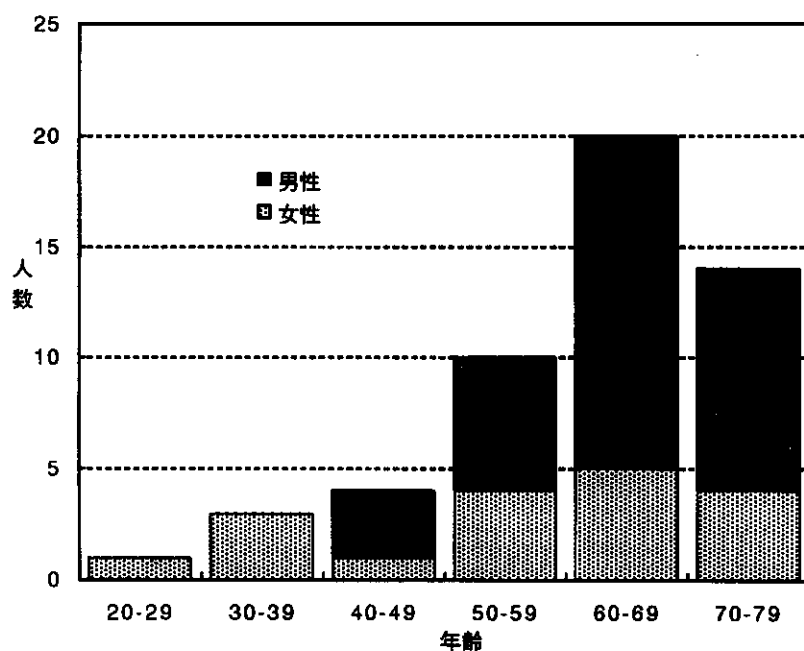


図 2. 発症年齢

表 1. 症例背景 (54症例)

項目	あり	なし
飲酒歴	13 (24%)	41 (76%)
喫煙歴	24 (44%)	30 (56%)
既往歴*	急性膵炎	1
	胆嚢結石	3
	胃十二指腸潰瘍	7
家族歴	膵炎	0
	膵癌	3 (6%)

*記載のあった消化器疾患のみ

飲酒歴および喫煙歴は54症例中、各々13例(24%)、24例(44%)にみられた。特に疾患名を特定せず記載をお願いしたため、既往歴についての正確な数字は不明であるが、急性膵炎が1例、胆嚢結石が3例、胃十二指腸潰瘍が7例みられた。家族歴については膵炎および膵癌のチェック項目を設け調査した結果、膵炎の家族歴はなかったが、膵癌が3例(6%)にみられた。

(2) 自覚症状 (表 2)

自覚症状として黄疸と腹痛を約3分の1の症例に認めた。その他の症状として、背部痛と体重減少が15%に認められた。以下頻度順に、食欲不振、全身倦怠感、便秘異常と続くが、他の膵炎に比し特徴的

な症状はなかった。発熱を3例に認めたが全身性エリテマトーデス，混合性結合組織病，潰瘍性大腸炎の合併例であり，合併症による発熱の可能性が考えられた。腹部の理学的所見として上腹部の圧痛が10例（19%）にみられたが，上腹部腫瘤を触知したものは1例のみであった。自覚症状を全く認めない例も15%にみられ，一般に症状は軽微と考えられた。

(3) 合併症 (表3)

シェーグレン症候群の合併頻度が最も高く，約1/4の症例に認められた。次いで原発性硬化性胆管炎の合併が13%にみられ，両者を重複合併した症例も3例あった。その他，全身性エリテマトーデス，自己免疫性肝炎，特発性血小板減少性紫斑病の合併が各々2例に，潰瘍性大腸炎，混合性結合組織病の合併が各1例にみられた。当初，合併症のひとつと考えられた原発性胆汁性肝硬変は認められなかった。シェーグレン症候群や自己免疫性膵炎を含む多発性（自己免疫性）外分泌腺炎の概念が提唱されているが¹⁾，同疾患群にみられる胆管病変は原発性硬化性胆管炎と考えられた。

(4) 一般血液検査 (図3)

一般血液検査として末梢血血球数，CRP，総ビリルビン値，肝胆道系酵素，腎機能を調査した（各項目の異常頻度は図中に示す）。今回，末梢血血球数の判定に用いた基準値を次に示す。赤血球減少：男性400万/ μ L以下，女性350万/ μ L以下，白血球増加：8500/ μ L以上，白血球減少：4000/ μ L以下，血小板減少：10万/ μ L以下，顆粒球増加：7500/ μ L以上，顆粒球減少：1500/ μ L以下，リンパ球増加：4500/ μ L以上，リンパ球減少：1,500/ μ L以下，好酸球増加：500/ μ L以上，好塩基球増加：100/ μ L以上。調査症例の20%以上に異常のみられた項目は，赤血球減少，リンパ球減少，好酸球増加，CRP陽性，GOT/GPT上昇，LDH上昇，総ビリルビン高値，ALP/ γ -GTP上昇であった。貧血の程度は多くの例で軽度であった。末梢血における好酸球増多は後述の膵組織における好酸球の浸潤と併せ，自己免疫性膵炎に特徴的な所見と考えられた。その他の検査異常は閉塞性黄疸あるいは胆汁うっ滞を反映したものと考えられた。

(5) 免疫血清学的検査 (図4)

検査結果の記載のあった全症例の検討に加え，合併症による免疫血清学的検査への影響を考慮し，シェーグレン症候群，全身性エリテマトーデス，混合性結合組織病の合併例（17例，表3）を除外して検討を行った。膠原病除外例では， γ -グロブリン値の上昇（2g/dL以上）が35例中15例（43%）にみられ，Igサブクラスの中ではIgGの上昇（2g/dL以上）が34例中21例（62%）と高頻度に認められた。一方，IgM（3%）あるいはIgA（6%）の上昇は低率であった。CH50の低下は25%（5/20）にみられ，C3およびC4の低下も各々12%（3/25），24%（6/25）の症例に認められた。1+以上陽性の抗核抗体は33例中12例（36%）に，RAテストは23例中6例（26%）に陽性と，非特異的自己抗体は比較的高率に認められた。一方，LEテスト（0/17），SS-A抗体（2/28），SS-B抗体（0/28），抗ミトコンドリア抗体（1/22）など，他の自己免疫性疾患に特異的な抗体の陽性率は低かった。陽性率30%以上の検査項目，すなわち γ -グロブリン高値，IgG高値，抗核抗体陽性などは自己免疫性膵炎の診断に有用と考えられた。

(6) 血中膵酵素 (図5)

血中膵酵素レベルの高値はアミラーゼ：22%（12/54），P型アミラーゼ：37%（12/32），リパーゼ：36%（16/45），エラスターゼI：50%（24/48），トリプシン：45%（10/22），膵フォスフォリパーゼA2：43%（6/14）にみられた。一方，低値を示したものはアミラーゼ：15%（8/54），P型アミラーゼ：13%（4/32），リパーゼ：16%（6/45），エラスターゼI：8%（4/48），トリプシン：14%

表 2. 自覚症状 (54症例, 重複あり)

症状	症例数
黄疸	18 (33%)
腹痛	17 (32%)
背部痛	8 (15%)
体重減少	8 (15%)
食欲不振	5 (9%)
全身倦怠感	4 (7%)
便通異常	4 (7%)
発熱*	3 (6%)
なし	8 (15%)

*発熱のみられた3例は全身性エリテマトーデス, 混合性結合組織病, 潰瘍性大腸炎の合併あり

表 3. 合併症 (54症例, 重複あり)

分類	病名	症例数
膠原病	シェーグレン症候群*	14 (26%)
	全身性エリテマトーデス	2 (4%)
	リウマチ性関節炎	0
	全身性進行性硬化症	0
	皮膚/多発性筋炎	0
	混合性結合組織病	1 (2%)
	結節性動脈周囲炎	0
自己免疫性 消化器疾患	原発性胆汁性肝硬変	0
	原発性硬化性胆管炎*	7 (13%)
	自己免疫性肝炎	2 (4%)
	クローン病	0
	潰瘍性大腸炎	1 (2%)
その他	慢性甲状腺炎	0
	特発性血小板減少性紫斑病	2 (4%)

*シェーグレン症候群と原発性硬化性胆管炎の重複合併3例

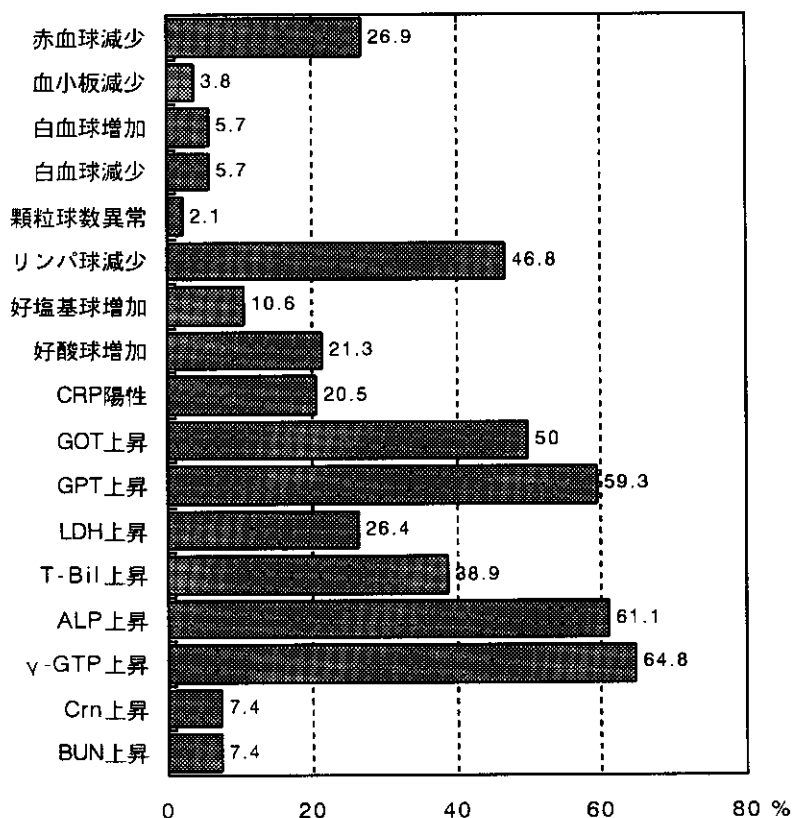


図 3. 一般血液検査

(3/22), 膵フォスホオリパーゼ A 2 : 21% (3/14) であった。正常値上限の 2 - 3 倍の上昇を示す例も多く、臨床症状は軽微であるが膵腺房細胞障害は確実に存在すると考えられた。

(7) 膵内外分泌機能 (図 6)

10例にセクレチン試験結果の記載があった。3因子低下を示したものが5例、重炭酸塩濃度と酵素分泌量の低下を示したものが2例であり、10例中7例が慢性膵炎の確診例に相当する機能低下を示した。残りの3例にも酵素分泌量と液量の低下がみられ、全例に慢性膵炎の準確診例以上に相当する膵外分泌機能の低下がみられた。BT-PABA 排出試験は36例中29例 (81%) に70%以下の低値がみられた。便中キモトリプシンについて記載のあったものは5例であり、2例が10U / g 以下、1例が10.4U / g、残りの2例は30U / g 以上であった。一方、糖尿病ありと解答のあった症例は77% (40/52) であり、経口糖負荷試験では68% (22/32) が糖尿病型、16% (5/32) が境界型を示した。以上の結果より、膵内外分泌能はかなりの症例で低下しているものと考えられた。

(8) 膵形態, 画像診断

54例中31例 (69%) が腹部超音波および CT 検査でび慢性の膵腫大を示した。一方、限局性の膵腫大を示す例 (膵頭部のみ11例, 膵体尾部のみ3例) もみられた。膵委縮を示すものはなかった。38例中22

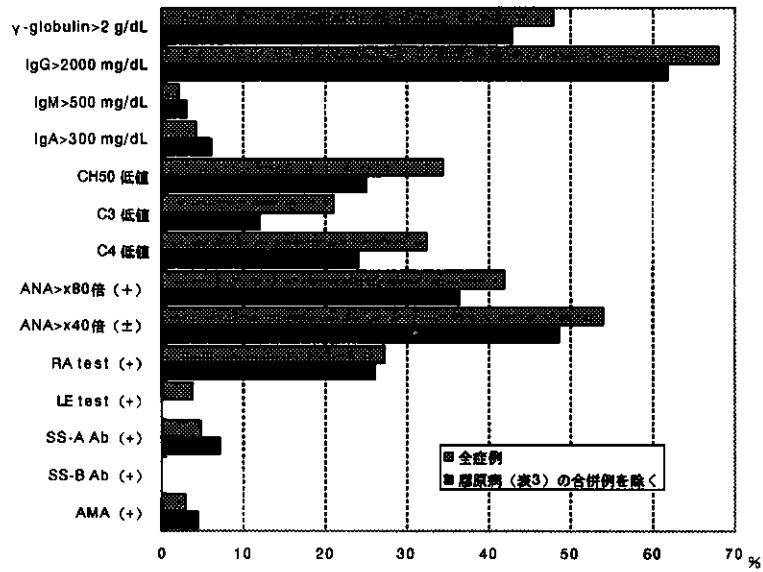


图 4. 免疫血清学的検査

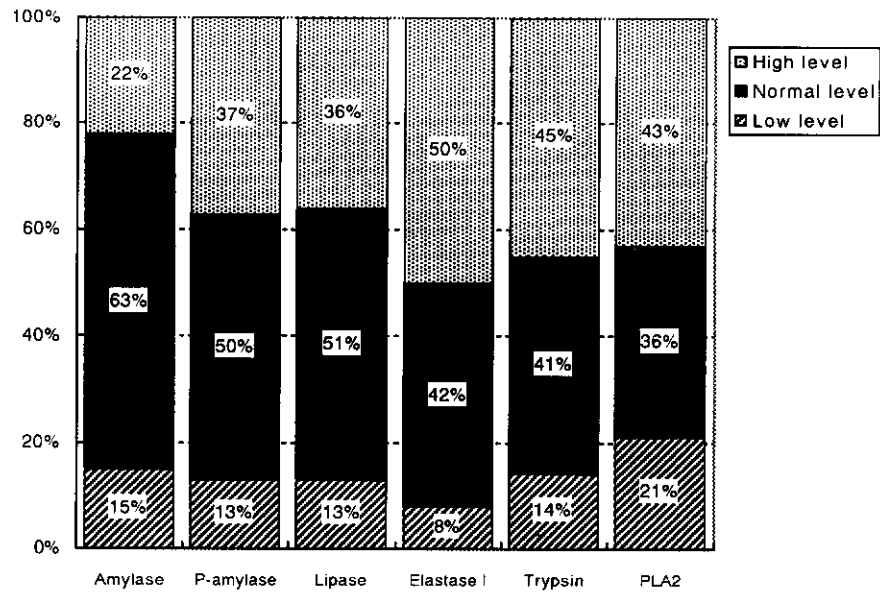


图 5. 血中膵酵素

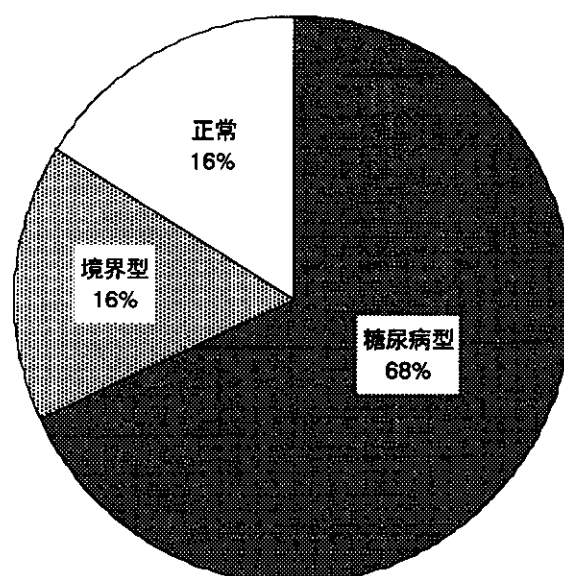


図 6. 経口糖負荷試験

例が粗造な膵実質エコー像を示し、26例で実質低エコー像の記載があった。膵石は9% (5/54)、膵嚢胞は7% (4/54) に認められた。なお、CT 検査における膵の density および造影効果については、今回の調査項目に含めていない。

ERCP では51例中46例 (90%) に主膵管の狭細像がみられた。主膵管狭細像の膵内分布については41例で記載があり、び慢性狭細像が25例 (61%) に、膵頭部のみが10例、体尾部の一部あるいは全部の狭細像が6例であった。また特別に項目を設けなかったので正確ではないが、腹部超音波およびCT 検査における膵腫大部に一致し限局性の膵管狭細像を認める例が多くみられた。一方、ERCP で主膵管や分枝膵管の拡張を示す例が各々27% (13/49)、31% (15/49) にみられた。この中には膵頭部主膵管の狭細に連続し体尾部膵管系に拡張のみられる、いわゆる慢性閉塞性膵炎を示す例や、膵管の狭細像と拡張が膵全体に交互にみられる例などが含まれていた。膵部での総胆管狭窄を示したものが82% (41/50)、総胆管拡張を示したものが58% (29/50) であった。

(9) 病理組織所見 (表 4)

25例で膵組織が採取されていた。採取方法は経皮的膵生検が18例と多く、以下腹腔鏡下膵生検が3例、開腹生検2例、膵切除および超音波内視鏡下膵生検が各1例であった。このうち、膵組織採取量が少なく病理学的検討に不適であったもの1例、プレドニン投与後に膵組織の採取されたもの1例を除く、23症例について記載に従い病理所見を検討した。すべての症例で膵実質の減少および線維化がみられ、特に高度の線維化を64%に認めた。脂肪置換はほとんどの症例で認められなかった。すべての症例でリンパ球の浸潤があり、自己免疫学的機序の病態への関与が想定された。しかし、57%の症例ではリンパ球の浸潤は軽度であった。また、形質細胞についても高度の浸潤を認める例 (2例) や、全く浸潤のない例 (7例) など様々であり、炎症性細胞浸潤と線維化とのバランスが病期の違いを反映している可能性が考えられた。好中球浸潤は1例に中等度、6例で軽度みられた。一方、好酸球浸潤が6例に認められ、

表 4. 膵組織所見 (23症例)

組織所見	なし	軽度	中等度	高度	
膵実質の減少	0	4	7	6	
線維化	0	2	6	14	
脂肪置換	11	1	0	0	
炎症細胞浸潤	リンパ球	0	12	4	5
	好中球	11	6	1	0
	形質細胞	7	6	4	2
	好酸球	13	4	2	0

このうちの2例における末梢血好酸球は約 $1,700/\mu\text{L}$ と著増していた。原発性硬化性胆管炎でも末梢血の好酸球増多と障害胆管周囲の好酸球浸潤が報告されており^{16,17)}、自己免疫性膵炎の診断における有用性が期待された。

(10) 治療, 転帰

慢性膵炎に対する一般的な治療(トリプシンインヒビター, 胃酸分泌抑制剤, 大量消化酵素補充)が42%(20/48)の症例に行われていた。また, 閉塞性黄疸に対し経皮経肝的あるいは内視鏡的胆管ドレナージが34%(18/53)に, 胆管空腸吻合術が1例に行われていた。膵切除は膵尾部切除の行われた1例のみであった。今回の検討はステロイド剤が奏効した症例を対象としたため, 54症例全例に経口プレドニンが投与され臨床的効果がみられた。プレドニンの初期投与量は $10\text{mg}/\text{日}$ が2例, $20\text{mg}/\text{日}$ が1例, $30\text{mg}/\text{日}$ が31例, $40\text{mg}/\text{日}$ が17例, $50\text{mg}/\text{日}$ が1例で, 92%の症例が $30-40\text{mg}/\text{日}$ の初期投与量で開始されていた。全身性エリテマトーデスに合併した1例でのみステロイドパルス療法に引き続き経口プレドニン投与が行われていた。ステロイド剤投与により改善した臨床項目は症状が14例, 検査所見が24例, 画像所見が28例であった(重複あり)。転帰は治癒および軽快と記載のあったものが各々19%, 81%であった。

まとめと今後の課題

今回, 対象の選定基準とした「ステロイド剤の奏効」以外の調査項目のうち, 30%以上の症例に陽性であった項目を表5に示した。多くは通常の慢性膵炎でも認められる所見であった。自己免疫性膵炎の診断基準の策定には, これらの臨床項目の感度と特異性について腫瘍形成性膵炎を含むアルコール性慢性膵炎および膵癌との比較検討が必要と考えられた。その他, 今後の検討課題および問題点を以下にまとめた。

(1) 後腹膜線維症との異同

自己免疫性膵炎において原発性硬化性胆管炎の合併が13%にみられたが, 原発性硬化性胆管炎からみても慢性膵炎の合併が高頻度にもみられると言われている(40歳以上で22%)¹⁶⁾。また, 胆管の炎症および線維化が膵管に連続してみられる症例も報告されており^{6,8)}, 両疾患が同一の病態を共有する可能性

は高いと考えられる。一方、後腹膜の線維化巣が膵臓を含み、胆管にまで及ぶ症例がOrmond病として報告されている³³⁾。本症はRiedel甲状腺炎をはじめとする多発性特発性線維症の一部症と考えられているが、自己免疫性膵炎と後腹膜線維症との合併¹²⁾、さらには全身性線維症との関連についての検討が必要である。

(2) 疾患標識抗体

現在まで自己免疫性膵炎に特異的な自己抗体は見つかっていない。特発性膵炎において炭酸脱水酵素アイソザイム II やラクトフェリンに対する血中抗体の報告があるが^{38, 19)}、自己免疫性膵炎の疾患概念が明らかでないため特異性や感度についての検討が不十分である。自己免疫性膵炎の疾患概念を明らかにし診断基準の策定を行った後、これら既報の自己抗体を含めた疾患標識抗体の研究が待たれる。

(3) 汎用されうる膵管狭細像の基準

日本膵臓病学会の慢性膵炎臨床診断基準に自己免疫異常の関与が疑われる膵炎の特徴として膵管狭細型慢性膵炎が取りあげられ²⁰⁾、自己免疫性膵炎の臨床的特徴と考えられている。しかし、膵管狭細像について明確な基準はない。土岐らは狭細型慢性膵炎とした10症例について、膵管径の多くは3 mm以下であったと報告しているが、膵管全体の印象から判断せざるを得ないこともあるとしている⁴⁾。文献報告例の多くは、膵実質の炎症性腫大を反映し、あたかも周囲膵実質により圧迫されたような膵管像を示している。膵腫大をsausage-like²¹⁾、膵管狭細像をthumb-printing appearance²²⁾とした報告もあるが、いずれも客観性に欠ける。膵管径には個人差と加齢の要素が関与し、また自然経過や病期により膵管狭細像の改善した例も報告されている²³⁾。今回の調査でも膵管所見の客観的な評価に問題があり、診断基準の策定における最大の課題と考えられる。

今回の調査ではステロイド剤の奏効した症例において、限局性の膵管狭細像を示す症例が39% (16例) みられた。文献的には、膵腫大と膵管狭細像の範囲が経時的に増大し、限局性からび慢性への移行が示唆される症例も報告されている^{7, 24, 25)}。当初、び漫性の膵管狭細像が自己免疫性膵炎の特徴とされ、限局性の狭細像を示す例については今後の検討課題とされた。今回の調査では限局性の変化を示す例も自己免疫性膵炎に含まれると考えられるが、引き続き今後の検討が必要である。

(4) 臨床的および病理学的病期

今回対象としたすべての症例でリンパ球の浸潤があり自己免疫学的機序の病態への関与が想定された。しかし、約半数の症例ではリンパ球の浸潤は軽度であり、形質細胞についても高度の浸潤を認める例や全く浸潤のない例など様々であった。他の自己免疫疾患の病理像では、初期には炎症性細胞浸潤が高度であり、病期が進むに従い線維化が目立つようになる。自己免疫性膵炎でも炎症性細胞浸潤と線維化とのバランスが病期の違いを反映している可能性があり、画像所見なども併せ、各病期での臨床像の把握が必要と考えられる。

(5) 膵生検組織における病理学的診断能

今回、吸引生検により膵組織が採取された症例の中に、採取組織量が少ないため病理学的検討のできなかったものが1例あった。膵組織スライドを研究班にお送り頂いた症例の中にも、同じ理由で標本不適とされた症例が1例みられた。採取量が少なく情報量の限られる膵生検組織について、病理学的診断の指針が必要となる可能性がある。

(6) プレドニンの投与方法、自然寛改と再燃

今回の調査項目にプレドニンの投与量と投与期間は含んでいないが、記載のあった例の多くは初期量の2-3週間投与により臨床上的改善がみられ、以後投与量を漸減している。文献的には膵機能の改善

表 5. 30%以上の症例に陽性であった項目

項目	検討症例数	陽性例数	頻度(%)
(発症) 年齢 60-69歳	53	20	38
男性	54	35	65
腹痛	54	17	32
黄疸 (高ビリルビン血症を含む)	54	21	39
貧血 (男<400万/μL、女<350万/μL)	52	28	54
リンパ球減少 (<1,500/μL)	47	22	47
GOT/GPT高値	54	32	59
ALP/γGTP高値	54	35	65
* γグロブリン>2 g/dL	35	15	43
*IgG>2,000 mg/dL	34	21	62
*抗核抗体陽性 (>1+)	33	12	36
血中膵酵素高値	48	24	50
BT-PABA排出試験低下 (<70%)	36	29	81
セクレチン試験 (慢性膵炎確診例に相当)	10	7	70
糖尿病	52	40	77
75 g OGTTによる糖尿病型反応	32	22	68
び慢性膵腫大 (CT/超音波検査)	45	31	69
限局性膵腫大 (CT/超音波検査)	45	14	31
び慢性主膵管狭細像 (ERCP)	41	25	61
限局性主膵管狭細像 (ERCP)	41	16	39
分枝膵管不整拡張 (ERCP)	49	15	31
(膵部) 総胆管狭窄/閉塞	50	41	82
(肝近位側) 総胆管拡張	50	29	58
膵実質減少 (中等度以上)	17	13	76
膵線維化 (中等度以上)	22	20	91
リンパ球浸潤 (中等度以上)	21	9	43
形質細胞浸潤 (中等度以上)	16	6	32

*シェーグレン症候群, 全身性エリテマトーデス, 混合性結合組織病の合併例 (17例) を除外

が得られた症例や^{22,26)}, ステロイド療法から離脱し得た症例がある²⁴⁾。一方, ステロイド中止後に膵炎の再燃をみた例もある²²⁾。プレドニンの投与方法, 中止の是非, 自然寛解と再燃を含む長期予後については継続した調査が必要である。

謝 辞

今回, 新たに調査票をお送り頂いた施設は以下のとおりです。附記して感謝の意を表します。
徳島大学医学部第2内科

参 考 文 献

- 1) 西森 功, 大崎純子, 森田雅範, 他. 自己免疫疾患・膠原病と膵障害. 胆と膵 1996; 17: 529-35.
- 2) 渡辺伸一郎. 自己免疫性膵炎. 胆と膵 1996; 7: 239-44.
- 3) 西森 功, 森田雅範, 大西三朗, 他. 自己免疫性膵炎. 現代医療 1997; 29: 2153-8.
- 4) 土岐文武, 岩部千佳, 今泉俊秀. 膵管狭細型慢性膵炎の概念. 胆と膵 1997; 18: 411-9.
- 5) 渋谷和彦, 古川 徹, 網倉克己, 他. 著明なリンパ球浸潤により膵管狭窄をきたした特異な膵病変の1例. 日消誌 1991; 88: 1384-7.
- 6) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis. Hum Pathol 1991; 22: 387-95.
- 7) 佐藤 公, 池田昌弘, 落合まさ子, 他. 著明なリンパ球浸潤を認め, 腫瘤の増大が観察された膵体・尾部の腫瘤形成性膵炎の1例. 膵臓 1993; 8: 219-24.
- 8) 松本 岳, 山並秀章, 高村弘宗, 他. 慢性膵炎と胃潰瘍を合併した原発性硬化性胆管炎の一例. 膵臓 1996; 11: 385-92.
- 9) 飯塚直彦, 成瀬 達, 北川元二, 他. シェーグレン症候群に合併した腫瘤形成性慢性膵炎の1例. 膵臓 1996; 11: 403-7.
- 10) 坂井潤太, 中谷智恵美マルシア, 阿依古麗, 他. 著明なリンパ球浸潤を認め, 膵癌との鑑別に苦慮した膵体尾部腫瘤形成性慢性膵炎の1手術例. 胆と膵 1996; 17: 1131-6.
- 11) 康 純明, 久保尚士, 新田敦範, 他. 腫瘤形成およびリンパ節腫大を伴った膵管狭細型慢性膵炎の1例. 胆と膵 1999; 20: 1043-7.
- 12) Chutaputti A, Burrell MI, Boyer JL. Pseudotumor of the pancreas associated with retroperitoneal fibrosis: a dramatic response to corticosteroid therapy. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1155-8.
- 13) DeJaco C, Ferenci P, Schober E, et al. Stenosis of the common bile duct due to Ormond's disease: case report and review of the literature. J Hepatol 1999; 33: 156-9.
- 14) 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 他. いわゆる自己免疫性膵炎の実体調査—膵組織の得られた症例における病理学的所見の検討—, 厚生省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成11年度研究報告書 2000: 56-65.
- 15) 松野正紀. 膵癌全国登録調査報告 (1997年度症例の要約). 膵臓 1999; 14: 163-95.
- 16) Takikawa H, Manabe T. Primary sclerosing cholangitis in Japan-analysis of 192 cases. J Gastroenterol 1997; 32: 134-7.
- 17) 中沼安二, 原田憲一, 佐々木素子. 原発性硬化性胆管炎の病理. 胆と膵 1996; 17: 799-804.
- 18) Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. Gastroenterology 1996; 110: 1579-86.
- 19) 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.
- 20) 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会. 慢性膵炎臨床診断基準. 膵臓 1995; 10: xxiii-xxvi.
- 21) Furuhashi N, Muranaka T, Yasumori K, et al. Autoimmune pancreatitis: radiologic findings in three histologically proven cases. J Comput Assist Tomogr 1998; 20: 880-3.
- 22) Ito T, Nakano I, Koyanagi S, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity -three cases of autoimmune pancreatitis, in which steroid therapy was dramatically effective. Dig Dis Sci 1997; 42: 1458-68.
- 23) 浅原新吾, 右山 襄, 須山正文, 他. 膵管狭細型慢性膵炎の3例. 胆と膵 1997; 18: 439-43.
- 24) Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T, et al. Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: A case report and review of the Japanese literature. Am J Gastroenterol 1998; 93: 260-3.
- 25) Ohana M, Okazaki K, Hajiro K, et al. Multiple pancreatic masses associated with autoimmunity. Am J Gastroenterol 1998; 93: 99-102.
- 26) 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.

いわゆる自己免疫性膵炎の臨床病理学的検討

須田 耕一

順天堂大学病理学第一

西森 功

高知医科大学第一内科

小川 道雄

熊本大学第二外科

大井 至

東京女子医科大学第二病院検査科

要旨：組織標本の得られた31例（切除12例，生検19例）で検討した。治療例，標本不適の各1例を除いた29例中28例は本症の病理像に相当したが生検の1例はアルコール性慢性膵炎との鑑別が困難であった。本症と診断された28例は病変部に腺房細胞の残存の有無により活動期と進行期の2つの病期に大別され，前者17例，後者11例であった。

目 的

いわゆる自己免疫性膵炎の組織標本を検討し，本症の病理組織像の特徴，鑑別点，成り立ちなどを明らかにする。

方 法

「いわゆる自己免疫性膵炎」の実態調査により集計された118症例（40施設）のうち，研究班に膵の病理組織標本をお送り頂いた31例を対象として検討した。標本の内訳は膵頭十二指腸切除術などの膵切除12例（1例につき標本1～9枚，平均3.4枚），および針生検19例（治療例と標本不適各1例含む）であった。いずれもHE染色標本で評価した。

結 果

膵切除例12例（表1）では，病変部における腺房細胞の残存の有無により活動期と進行期の2つの病期に大別された（表2）。すなわち，12例中9例では病変部に程度の差があるものの腺房細胞の残存を認めたのに対し，残りの3例ではほとんど認められなかった。

前者では線維化は小葉間・小葉内に分布しやや塊状なものもみられ，小葉が萎縮性であった（図1）。細胞浸潤は形質細胞，リンパ球などが膵管周囲を含む小葉間線維化巣内，および小葉内に認められ（図2），リンパ濾胞の形成もみられた。特に膵管周囲では，細胞浸潤が膵管を狭細化し（図3），病変周囲または非病変部にも波及していた。ランゲルハンス島は，様々で腫大から小型化～萎縮，脱落・消失までみられた。この他，膵内および膵周囲の静脈壁にリンパ球などの細胞浸潤，すなわち，静脈炎，特に閉塞性静脈炎 *obliterated phlebitis* が認められた（図4）。総胆管は壁に膵組織と同様の細胞浸潤と線維化がみられた（図5）。さらに膵周囲のリンパ節の腫大が認められ，1例では線維化も認められた（図

6)。

これに対し、後者の進行期例としたものは塊状 massive な線維化に置換され (図7), 細胞浸潤もリンパ球, 形質細胞などが膵管周囲を含め種々の程度に認められた。ラ鳥は同様に様々であったが, より萎縮性であった。総胆管は線維化が認められるも細胞浸潤がなく (図8), 静脈炎も比較的軽度で, リンパ節の腫大もなかった。

生検の治療例と標本不適の各1例を除いた17例は, 16例に細胞浸潤と線維化がみられて本症に相当し, 切除例と同様に腺房細胞の残存の有無で, 活動期と進行期各8例に分類された。残りの1例は小葉間の線維化と小葉の結節像^{1,2)}があり, アルコール性慢性膵炎との鑑別が困難であった。

以上より生検と切除例を合わせて, 活動期が17例, 進行期11例であった。なお, 活動期例にはアルコール過飲者が1例含まれ, アルコール性慢性膵炎像が混在していた。今回の検討より除いた治療例の1例は, 線維化があるも細胞浸潤が認められなかった。

表1. いわゆる自己免疫性膵炎切除例の病理組織学的所見

症 例	年 齢・性	膵切除術 (標本枚数)	病変部		線維化	細胞浸潤 (膵管周囲含む)	静脈炎	胆管病変部 (PSC 様)	リンパ節腫大
			腺房細胞残存	ラ鳥					
1	53 M	PD (9枚)	+	萎縮性、一部消失	やや塊状	L, P>E	+	+	+
2	69 M	PD (1枚)	+	萎縮性	小葉間・内	L, P>E	-	...	-
3	59 M	PD (3枚)	+	小型化～萎縮性	やや塊状	L, P>E	+	+	+
4	54 M	PD (5枚)	+	腫大、一部消失	小葉間・内	L, P	+	+	+
5	70 M	PD (1枚)	+	萎縮性	小葉間・内	L, P>E	±	+	-
6	71 M	DP (5枚)	+	腫大、一部消失	小葉間	L, P	+	...	-
7	71 M	DP (2枚)	+	萎縮性	やや塊状	L, P	-	...	+
8	67 M	DP (5枚)	+	腫大、萎縮性	小葉間・内	L, P>E	+	...	-
9	59 M	DP (4枚)	+	腫大、一部消失	小葉間・内	L, P	+	+	+
10	68 M	PD (4枚)	-	腫大、萎縮性	塊状	L, P>E	-	+	-
11	63 F	PD (1枚)	±	萎縮、消失	やや塊状	L, P, N, E	±
12	60 M	PD (1枚)	±	萎縮、消失	塊状	L, P>E	+	...	-

PD、膵頭十二指腸切除術； DP、膵体尾切除術； PSC、原発性硬化性胆管炎
L、リンパ球； P、形質細胞； E、好酸球； N、好中球

表2. 自己免疫性膵炎の病理組織学的病期分類

病 期	腺房細胞	ラ 鳥	線 維 化	細 胞 浸 潤	静脈炎	総 胆 管	リンパ節腫脹
活動期	残 存	腫大、萎縮、消失	小葉間、小葉内 やや塊状	形質細胞、リンパ球 (膵管周囲)	+	形質細胞、リンパ球 線維性肥厚	+
進行期	消 失	腫大、萎縮、消失	塊状	リンパ球、形質細胞 (膵管周囲)	+～-	線維性肥厚	-