

あり」と報告のあった診療科には、第二次調査票（患者個人票）を送付する。なお、第一次調査による受療患者数の推計には、難病の疫学調査班サーベイランス分科会の提唱する全国疫学調査マニュアル⁷⁾を用いる。

（倫理面への配慮）第二次調査票（患者個人票）の患者氏名はイニシャルで記載をお願いし、個人情報保護に努める。

C. 研究結果

1) 第一次調査

2003年1月24日に往復葉書にて一次調査票を全国2,971の診療科に発送した（調査票は平成14

年度研究報告書に掲載⁸⁾）。同年3月31日を回答期限としたが、有効回収率が21.09%と低率であったため、さらに同年6月10日に回答のなかった診療科に一次調査票を再発送した。回収率を上げるため、調査項目④「10年間の自己免疫性膵炎症例数」を削除した（添付資料、第一次再調査票）。

2003年7月31日の回答期限までに993診療科より回答があり、特別階層病院を除いた有効回収率は33.02%となった（表1）。各調査項目の症例の実数は①日本膵臓学会による診断基準²⁾を満たす自己免疫性膵炎が294症例、②診断基準を満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる膵炎が153

表1 自己免疫性膵炎の全国調査：第一次調査（層化無作為抽出法）

階層	*対象診療科	抽出率 (%)	調査診療科	回答あり	回収率
特別階層病院	37	100	37	24	64.86
大学病院	317	100	317	189	59.43
500床以上	702	100	702	236	33.62
400-499床	571	80	457	159	34.79
300-399床	1,147	40	459	126	27.45
200-299床	1,698	20	340	98	28.82
100-199床	3,919	10	392	92	23.47
99床以下	5,344	5	267	69	25.84
合計	13,735	-	2,971	993	33.41

*全国の「内科（消化器科）」、「外科（消化器外科）」を標榜する診療科

表2 自己免疫性膵炎の全国調査：第一次調査
各調査項目の症例数

階層	回答診療科	①診断基準による自己免疫性膵炎	②疑い例	③膠原病に合併した慢性膵炎
特別階層病院	24	98	37	14
大学病院	189	75	42	18
500床以上	236	74	40	14
400-499床	159	27	15	7
300-399床	126	16	8	8
200-299床	98	2	6	2
100-199床	92	1	2	5
99床以下	69	1	3	1
合計	993	294	153	69

表3 日本における推計年間受療患者数 (2002年)

調査項目	推計受療者数	95%信頼区間
① *診断基準を満たす自己免疫性膵炎症例	900 人	670-1,110
② *診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる膵炎症例	800 人	410-1,180
③上記以外で自己免疫性疾患 (膠原病) に合併した慢性膵炎症例	530 人	250-810

*日本膵臓学会による自己免疫性膵炎診断基準(2002年)

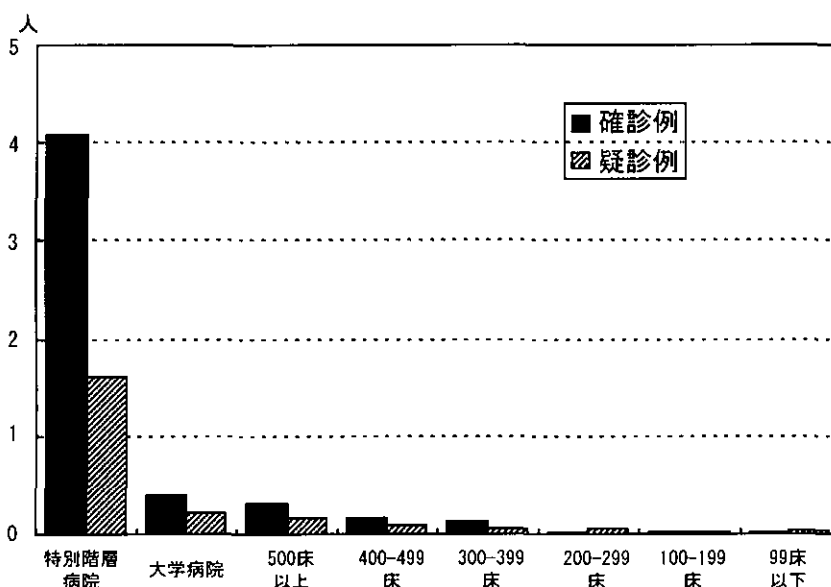


図1 自己免疫性膵炎-確定例および疑診例
各階層における1病院あたりの推計年間受療患者数

症例, ③上記以外で自己免疫疾患 (膠原病) に合併した慢性膵炎が 69 症例であった (表 2)。なお, 1 回目の第一次調査で④過去 10 年間に於いて診断基準を満たす自己免疫性膵炎が 362 症例報告された。

上記の回収率, 調査症例実数をもとに 2002 年の 1 年間における受療者数を推計した (表 3)。その結果, ①日本膵臓学会による診断基準²⁾を満たす自己免疫性膵炎が 900 人 (95%信頼区間: 670-1,110 人), ②診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる膵炎が 800 人 (同 410-1,180 人), ③上記以外で自己免疫疾患 (膠原病) に合併した慢性膵炎が 530 人 (同 250-810 人) と推計された。また, ④過去 10 年間に於いて診断基準を満たす自己免疫性膵炎 362 症例の検討より, 男女比は 2.5 : 1 であった。

2) 第二次調査

平成11-13年度本研究班 (班長: 小川道雄) の「いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査」で用いた個人調査票をもとに, 共同研究「自己免疫性膵炎の病態解明と診断基準の指針に関する研究」のワーキンググループの各委員による検討を加え, 二次調査票 (個人調査票) を作製した (添付資料, 二次調査票)。2003年10月3日, 第一次調査で1回目の調査項目①~④のいずれかに「症例あり」と記載のあった診療科に対し, 第二次調査票を発送した。2004年1月31日を回答期限とし, 現在各調査項目を解析中である。

D. 考察

今回の調査ではじめて自己免疫性膵炎の年間受療者数 (900 人) が明らかとなった。同じ調査方

法にて推計した自己免疫性膵炎および膠原病に合併した慢性膵炎以外の慢性膵炎症例の年間受療者数は約 44,700 人 (95%信頼区間: 35,400-54,000 人) であり (共同研究「慢性膵炎の実態調査」報告書を参照), 自己免疫性膵炎は慢性膵炎全体の 1.95%であった。

一方, 日本膵臓学会による診断基準²⁾は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる症例も年間 800 人が医療機関を訪れていることが示された。これら, いわゆる疑い例の臨床像の詳細については二次調査の結果を待たなければならないが, 自己免疫性膵炎の確診が得られなかった理由として, 膵管狭細像が膵全体の 1/3 以下であったことが挙げられる。明らかに自己免疫性膵炎と考えられる症例でも膵管狭細像が 1/3 以下の症例や膵管途絶を示す自己免疫性膵炎症例も報告されている。今回の調査の疑い例には自己免疫性膵炎以外の症例も含まれる可能性はあるが, 疑い例が確診例とほぼ同数であったことより, 今後疑い例を拾いあげる方向への診断基準の改訂が望まれる。

今回の調査で自己免疫疾患 (いわゆる膠原病) に合併した慢性膵炎症例の年間受療者数が 530 人と推計された。今後, 二次調査の解析を行い, これら膠原病に合併した慢性膵炎症例と自己免疫性膵炎の臨床像の異同について解析が必要である。

図 1 に各階層における 1 病院あたりの自己免疫性膵炎の確診例 (診断基準を満たす症例) と疑診例 (診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる症例) の数を示した。特別階層病院への症例の集中はある程度予想されたことではあるが, 他の階層における患者数との間に大きな較差がみられた。この結果は自己免疫性膵炎の疾患概念が一般の内科 (消化器科) および外科 (消化器外科) には依然として浸透していない可能性を示す。今後, 全国調査および診断基準の改訂と併せ, 自己免疫性膵炎について, さらなる啓蒙が必要と考えられる。

E. 結語

今回の全国調査により, はじめて自己免疫性膵炎の患者数の実態が明かとなった。また, 診断基準を満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる症例が多く存在することが示された。今後, 二次調査票 (個人調査票) の解析を行い, 診断基準における問題点, 自己免疫性膵炎と膠原病に合併する慢性膵炎の臨床像の異同を明らかにすることが必

要である。

F. 参考文献

- 1) 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.
- 2) 日本膵臓学会. 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) 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. 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.
- 4) 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. いわゆる自己免疫性膵炎の実体調査—ステロイド剤が奏効した症例における臨床像の検討— 厚生労働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12年度研究報告書 2001: 72-83.
- 5) 須田耕一, 西森 功, 大井 至, 小川道雄. いわゆる自己免疫性膵炎の臨床病理学的検討. 厚生労働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12年度研究報告書 2001: 84-91.
- 6) 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. いわゆる自己免疫性膵炎の実体調査—膵癌およびアルコール性慢性膵炎との対比— 厚生労働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13年度研究報告書 2002: 100-10.
- 7) 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋: 厚生省特定疾患難病の疫学調査班 1994: 12-24.
- 8) 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査, 自己免疫性膵炎の発症機序の解明と治療指針の作成. 厚生労働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14年度総括・分担研究報告書 2003: 169-72.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性肺炎の全国調査：一次調査票（再調査）

自己免疫性肺炎の全国調査ご協力のお願い

拝啓

初夏の候、先生方におかれましては益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。さて、近年、肺腫大と肺管状細嚢を呈し、ステロイド剤が奏効する肺炎症例が自己免疫性肺炎として報告されるようになり、2002年末には日本肺臓学会より初めての診断基準が策定されました（下記をご参照ください）。しかし、本症の病態には依然として不明な点も多く、また治療指針も明確なものはありません。

私ども研究班では全国の病院に調査票をお送りし、自己免疫性肺炎の真摯の解明を行っています。過日、貴施設にも調査票を送付させて頂きましたが、残念ながらお返事を頂いておりません。同症の罹患率、受療患者数の推計には、より多くのご施設からの回答が必要です。お忙しいところ大変恐縮ですが、本調査研究の意図をお返り頂き、ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

先生方ならびに貴施設の益々のご活躍をお祈り申し上げます。

敬具

平成15年6月吉日

厚生労働省特定疾患対策研究事業
難治性肺疾患に関する調査研究班
班長：大槻 眞（産科医学第三内科）
分担研究者：西森 功（高知医科大学第一内科）
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
Tel & Fax : 088-880-2338

*日本肺臓学会による自己免疫性肺炎診断基準（要約）

- ① 肺画像検査によって得られた肺管状で特徴的な主肺管状細嚢を肺全体の1/3以上の範囲で認め、さらに肺腫大を認める。
② 血液検査で高γグロブリン血症(>2 g/dL)、高IgG血症(>1,800 mg/dL)、自己抗体(抗核抗体、リウマチ因子)のいずれかを認める。
③ 病理組織学的所見として肺にリンパ球、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①を含んで2項目以上満たす症例を自己免疫性肺炎と診断する。
なお、詳しくは肺臓学会ホームページ
(<http://www.kojin.or.jp/suizou/index.html>)をご参照ください。

厚生労働省特定疾患対策研究事業
難治性肺疾患に関する調査研究班
自己免疫性肺炎の全国調査：一次調査票（再調査）

御所属： _____ 病院 _____ 科

御氏名： _____

御住所： _____

記載年月日：平成15年 _____ 月 _____ 日

お手数ですが、過去1年間（平成14年1月1日～平成14年12月31日）に貴科を受診された肺炎症例（新規症例、継続療養症例を含む）につき、以下の質問事項にお答えください。

- ① 診断基準を満たす自己免疫性肺炎症例
 なし、 あり（症例数 _____ 人）
- ② 診断基準を満たさないが自己免疫性肺炎と考えられる肺炎症例
 なし、 あり（症例数 _____ 人）
- ③ 上記以外で自己免疫性疾患（膠原病）に合併した慢性肺炎症例
 なし、 あり（症例数 _____ 人）
- ④ 自己免疫性肺炎以外の慢性肺炎症例（確定、準確定例）
 なし、 あり（男性 _____ 人、女性 _____ 人）

記入上の注意事項

- ・1. 日本肺臓学会による自己免疫性肺炎診断基準(2002年)
(注：信はがきの要約、詳しくは日本肺臓学会ホームページをご参照ください。)
2. 後日、各症例について二次調査を行いますので御協力お願いいたします。
3. 平成15年7月31日までにご返送頂けますようお願いいたします。

御協力ありがとうございました。

登録番号： _____ 施設番号： _____

厚生省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に対する調査研究班
**自己免疫性膵炎（確診、疑い例）、自己免疫疾患（膠原病）合併膵炎
 二次調査票**

施設名： _____ 記載者： _____
 記載年月日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 住所：〒 _____
 電話： _____ FAX: _____

患者氏名（イニシャル、姓・名）： _____ ・ _____ カルテ番号： _____
 生年月日：明・大・昭・平 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 性別： 男・ 女 年齢： _____ 歳

発症年齢（推定） _____（ _____ ）歳
 診断時年齢 _____ 歳

家族歴

自己免疫性膵炎	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明	原発性硬化性胆管炎	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
慢性膵炎	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明	後腹膜線維症	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
急性膵炎	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明	シェーグレン症候群	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
膵癌	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明	その他（ _____ ）	

症状・理学所見

腹痛 なし あり 不明
 黄疸 なし あり 不明
 発熱 なし あり 不明
 圧痛 なし あり 不明
 その他（ _____ ）

自己免疫性膵炎診断基準（日本膵臓学会2002年） 参照、事務局用

1-a	膵管狭細像（膵臓全体の1/3以上）	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
1-b	膵腫大（膵臓全体の1/3以上）	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
2-a	血中 γ グロブリン値 >2.0 g/dL	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
2-b	血中IgG値 $>1,800$ mg/dL	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
2-c	抗核抗体	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
2-d	リウマチ因子	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
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	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明

1-aかつ1-bがあり、2のいずれか、あるいは3を満たす場合、自己免疫性膵炎と診断する

腹部エコー検査

A. 膵臓

- 膵腫大 なし あり 不明
 *ありの場合 びまん性 膵全体の1/3以下 膵全体の1/3以上
 **腫大部位 びまん性 頭部 体部 尾部
 ***膵腫大部エコー像 正常 低エコー 粗大高エコー
 膵萎縮 なし あり 不明
 膵管拡張 なし あり 不明
 *ありの場合 びまん性 膵腫大部の尾側 膵腫大部の乳頭側
 膵石エコー なし あり 不明
 膵嚢胞 なし あり 不明

B. 胆道

- 胆管拡張 なし あり 不明
 胆管壁肥厚 なし あり 不明
 胆嚢壁肥厚 なし あり 不明

C. その他

腹部CT検査

A. 膵臓

- 膵腫大 なし あり 不明
 ありの場合
 *腫大部位 びまん性 頭部 体部 尾部
 **腫大の範囲 びまん性 膵全体の1/3以下 膵全体の1/3以上
 ***腫大の程度 膵頭部で 1椎体以上 1椎体以下
 膵体尾部で 2/3椎体以上 2/3椎体以下
 ****膵腫大部造影効果 正常（早期より正常膵組織と同等に造影される）
造影効果なし
早期では造影効果なし、晩期で造影される
早期より正常膵組織以上に造影される
 膵萎縮 なし あり 不明
 膵管拡張 なし あり 不明
 *ありの場合 びまん性 膵腫大部の尾側 膵腫大部の乳頭側
 膵石 なし あり 不明
 膵嚢胞 なし あり 不明

B. 胆道

- 胆管拡張 なし あり 不明
 胆管壁肥厚 なし あり 不明
 胆嚢壁肥厚 なし あり 不明

C. その他

- 後腹膜線維化 なし あり 不明
 *ありの場合 大動脈～腹腔動脈に限局 線維化が膵臓に及ぶ
その他（ ）

腹部MRI検査

- 膵腫大 なし あり 不明
 *ありの場合 びまん性 膵全体の1/3以下 膵全体の1/3以上
 **腫大部位 びまん性 頭部 体部 尾部
 ***膵腫大部Intensity T1 同等 低い 高い
 （膵臓と比較して） T2 同等 低い 高い

ERCP (MRCP)

- 主膵管の狭細像 なし あり 不明
 *ありの場合 びまん性 膵全体の1/3以下 膵全体の1/3以上
 **狭細部位 びまん性 頭部 体部 尾部
 ***狭細のタイプ thumb-printing 針金様 枯れ枝状
その他 ()
- 主膵管の途絶 なし あり 不明
 *ありの場合 頭部 体部 尾部
- 主膵管拡張 なし あり 不明
 *ありの場合 びまん性 狭細部の尾側 狭細部の乳頭側
- 胆管の狭窄 なし あり 不明
 *ありの場合 膵部総胆管 膵外～肝門部 肝内胆管
- 胆管の閉塞 なし あり 不明
 *ありの場合 膵部総胆管 膵外～肝門部 肝内胆管
- 胆管の拡張 なし あり 不明
 *ありの場合 狭窄部より肝側 狭窄部より乳頭側
- その他特記事項があればご記入下さい。

膵病理所見 なし あり 不明

膵組織採取方法

- 経皮的膵生検 腹腔鏡下膵生検 超音波内視鏡下膵生検
開腹膵生検 膵切除術

- 膵実質の減少 なし 軽度 中等度 高度
 線維化 なし 軽度 中等度 高度
 脂肪置換 なし 軽度 中等度 高度
 リンパ球浸潤 なし 軽度 中等度 高度
 形質細胞浸潤 なし 軽度 中等度 高度
 好中球浸潤 なし 軽度 中等度 高度
 好酸球浸潤 なし 軽度 中等度 高度
 静脈炎(閉塞性) なし 軽度 中等度 高度
 リンパ濾胞形成 なし 軽度 中等度 高度

総胆管病理所見 なし あり 不明

- 総胆管周囲炎症細胞浸潤 なし 軽度 中等度 高度
 総胆管(周囲)線維化 なし 軽度 中等度 高度
 膵病変との連続性 なし 軽度 中等度 高度

肝内胆管病理所見 なし あり 不明

- 小葉間胆管周囲炎症細胞浸潤 なし 軽度 中等度 高度
 小葉間胆管(周囲)線維化 なし 軽度 中等度 高度

その他特記事項があればご記入下さい。

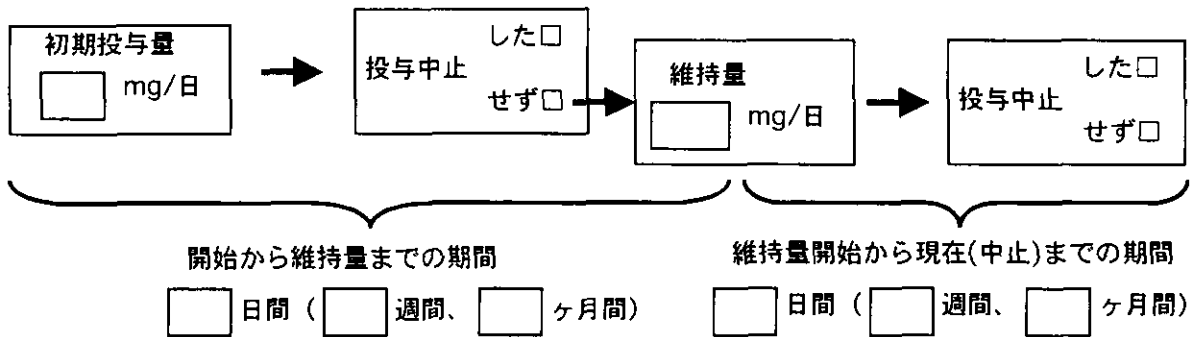
治療 (複数解答可)

- 経過観察 (下記の治療なし、経過観察期間 _____ ヶ月)
- 通常の慢性膵炎の治療 通常の急性膵炎の治療
- 胆管ドレナージ (経皮経肝的、経乳頭的)
- 開腹手術 (膵切除術; 胆管再建術を含む)
- ステロイド治療 ウルソデオキシコール酸 その他 (_____)

*ステロイド治療ありの場合

開始から中止までの期間 日間

*ステロイドはプレドニン換算量をご記入ください。



緩解 した せず (治療の有無、種類を問わず)

*緩解ありの場合 発症から緩解までの期間 日間 (週間、 ヶ月間)

**緩解した項目

- | | | | | |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 黄疸 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| 腹痛・背部痛 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| 免疫関連検査 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| US・CT- 膵臓所見 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| US・CT- 胆道所見 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| ERCP- 膵管所見 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| ERCP- 胆管所見 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| 膵外分泌機能 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| 糖尿病 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |

再燃 した せず (治療の有無、種類を問わず)

*再燃ありの場合 緩解後再燃までの期間 日間 (週間、 ヶ月間)

**再燃の時期・形態

- ステロイド治療なしで自然緩解後、経過観察中に再燃
- 膵切除術後、異所性に再燃
- ステロイド減量中再燃 ステロイド維持療法中再燃
- ステロイド中止後再燃 その他 (_____)

***再燃した項目

- | | | | | |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 黄疸 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| 腹痛・背部痛 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| 免疫関連検査 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| US・CT- 膵臓所見 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| US・CT- 胆道所見 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| ERCP- 膵管所見 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| ERCP- 胆管所見 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| 膵外分泌機能 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |
| 糖尿病 | <input type="checkbox"/> 改善 | <input type="checkbox"/> 不変 | <input type="checkbox"/> 増悪 | <input type="checkbox"/> 不明 (判定不能) |

本調査全体を通じ、特記事項があればご記入下さい。

ご協力ありがとうございました。

厚生労働省特定疾患対策研究事業
難治性痔疾患に関する調査研究班
班長 大槻 真
〒807-8555
北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1
産業医科大学第三内科
電話：093-603-1611
FAX：093-692-0107

(本調査の内容に関するお問い合わせ)
〒783-8505
高知県南国市岡豊町小蓮
高知医科大学第一内科
西森 功
電話&FAX：088-880-2338
E-mail：nisao@kochi-ms.ac.jp

自己免疫性膵炎の病態解明と診断基準の指針に関する研究

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学第三内科 教授

共同研究者

須田耕一(順天堂大学医学部病理学第一), 川 茂幸(信州大学医学部内科学第二)
神澤輝実(東京都立駒込病院内科), 田中滋城(昭和大学医学部第二内科)
西森 功(高知大学医学部消化器病態学), 大原弘隆(名古屋市立大学大学院臨床機能内科)
伊藤鉄英(九州大学大学院病態制御内科学), 小泉 勝(大原総合病院附属大原医療センター)
大槻 眞(産業医科大学第三内科)

【研究要旨】

近年急増している自己免疫性膵炎の病態を明らかにすると共に, 自己免疫性膵炎診断基準 2002 を満たさないものの本症の疑われる症例を検討した. 膵画像においては, 異常領域が 1/3 未満の限局性病変でも, 血液学的所見や病理組織学的に典型的な自己免疫性膵炎と矛盾しない症例が存在する. 血液所見においては, 病態生理における意義は不明であるが, IgG のサブクラスである IgG4 高値例を高頻度に認める. 疾患特異的自己抗体の存在は不明であるものの, 膵に存在する蛋白に対する自己抗体が時に検出される. 診断基準項目のうち画像所見のみを満たすものの, ステロイドの奏功する症例が見られる. 膵以外の臓器病変(胆管病変, 唾液腺炎, 後腹膜線維症, 肺門リンパ腺腫大, 閉塞性静脈炎など)の合併を認め, 全身疾患の可能性もある. 硬化性胆管炎は原発性硬化性胆管炎と異なる病態である. 以上を背景に今後, より良い診断基準の策定のための論議が必要である.

A. 研究目的

近年, 急増している自己免疫性膵炎の病態を明らかにすると共に, 現在の自己免疫性膵炎診断基準 2002 に対して, 最近の知見を加味した見直しを行う.

B. 研究方法

自己免疫性膵炎が強く疑われるものの, 現在の自己免疫性膵炎診断基準 2002(表 1)を満たさない症例を対象にその検査所見, 病理所見について検討しその病態を解析する.
(倫理面への配慮)本研究のために新たな検査はせず, 通常の診療で得られる所見を用いて解析する. また, 病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては年齢と性別のみの人情報が対象となるため個人が特定されることはない.

C. 研究結果

共同研究参加施設の症例解析により以下の点が明らかになった.

1. 病理組織学的所見のコンセンサスはほぼ得ら

れつつある. 浸潤リンパ球はT細胞が有位である場合が多い^{1,4)}.

- 膵画像においては, 異常領域が 1/3 未満の限局性病変の症例でも, 血液学的所見や病理組織学的に典型的な自己免疫性膵炎と矛盾しない症例が存在する.
- 血液所見においては, 病態生理における意義は不明であるが, IgG のサブクラスである IgG4 高値例を高頻度に認める^{4,5)}.
- 疾患特異的自己抗体の存在は不明である. 膵に存在する蛋白に対する炭酸脱水酵素^{2,4)}やラクトフェリンなどに対する自己抗体も時に見られる^{1,6,7)}.
- 診断基準項目のうち画像所見のみを満たすものの, ステロイドの奏功する症例が見られる.
- 膵以外の臓器病変(胆管病変, 唾液腺炎, 後腹膜線維症, 肺門リンパ腺腫大, 閉塞性静脈炎など)の合併を認め, 全身疾患の可能性もある⁸⁻¹³⁾. 硬化性胆管炎は原発性硬化性胆管炎(PSC)と異なりステロイドが奏功する^{1,9)}.

表1 自己免疫性膵炎診断基準 2002

1. 膵画像検査で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。

(日本膵臓学会)

表2 自己免疫性膵炎の概念と定義(改訂試案)

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 γ 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。しばしば、硬化性胆管炎、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、硬化性胆管炎や下部胆管狭窄による閉塞性黄疸、上腹部不快感、糖尿病を認めることが多い。中高年の男性に多く、予後は比較的良好である。

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鑑別診断は避ける。

(下線部は現診断基準の変更箇所)

D. 考察

近年、自己免疫性膵炎の報告は急増しており、症例の集積につれて、病理所見の特徴についてはほぼコンセンサスが得られつつある¹⁻³⁾。また膵以外の臓器疾患の合併、IgG4 高値例などの特徴が明らかにされつつある^{4,5)}。硬化性胆管炎や唾液腺炎の病理も膵所見と類似しており、病態から見れば、これらの臓器炎は一連の疾患群である可能性がある^{1,8-13)}。しかしながら、疾患の原因は勿論のこと IgG4 の病態生理における意義は不明である。特に唾液腺炎の所見は IgG4 高値と併せてシェーグレン症候群の亜型である Mikulicz 症候群に酷似しているが、一方で Mikulicz 症候群においては膵炎や胆管炎の合併は典型的ではない。本疾患の取り扱いで最大の問題点は膵癌や胆管癌との鑑別であり、自己免疫性膵炎と診断された膵癌症例も散見される。現在の診断基準は基本的に

膵癌をなるべく排除するために、必ずしも疾患の病態生理を反映しているとは言えないものの、あえて画像所見上 1/3 以上という制限を設けている。多くの施設でこの制限により、実際の自己免疫性膵炎が 20~30% 排除されている。以上の点を考慮して、現在ワーキンググループで自己免疫性膵炎診断基準の改定のための議論がなされているところであり、現在議論されている疾患概念を表 2 に示した。またステロイドの効果を診断基準に入れるとの考え方もあるが、ステロイドによる治療効果を診断基準に入れることの是非やステロイドの安易な使用を助長しかねないなどより、慎重な意見が大勢を占めている。以上の点を踏まえた 2 つの考え方(表 3 A・B)と補足説明(表 4)を示した。表 3 B は病態生理を中心にしたもの、表 3 A は現診断基準と B 案の妥協案である。

表3 A 自己免疫性膵炎診断基準 A (改訂試案)

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 γ 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 の膵画像異常を膵全体の 1/3 以上の範囲で認め、さらに 2 または 3 のいずれかの項目を満たす症例を自己免疫性膵炎の確診とする。

上記の 1 の膵画像異常を膵全体の 1/3 未満の範囲で認め、さらに 2 を満たすもの、あるいは上記の 3 のみを認めるものを自己免疫性膵炎の準確診とする。

(下線部は現診断基準の変更箇所)

表3 B 自己免疫性膵炎診断基準 B (改訂試案)

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 γ 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。

但し、他の原因による膵炎や胆管癌・膵癌が除外されていることが必要である。

表4 補足説明(改訂試案)

A. 画像診断

1. 膵の腫大

腹部 US 検査, 腹部 X 線 CT 検査, 腹部 MRI 検査などで膵のびまん性あるいは限局性の腫大を認める。

- 1) US: 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もある。
- 2) CT: 造影 CT では正常膵とほぼ同程度の造影効果を示すことが多い。
- 3) MRI: びまん性あるいは限局性の膵腫大を示す

2. 膵管の狭細像

主膵管にびまん性、あるいは限局性に狭細像を認める。

- 1) 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像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少なくとも約3分の1以上を占める。狭細像が3分の1以下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の認められないことが多い。
- 2) 膵画像異常を膵3分の1以上に認めるものの、血液所見での異常項目を認めず、病理組織学的検査がなされていない場合には自己免疫性膵炎の含まれる可能性もあるが、現状では膵癌との鑑別が極めて困難である。
- 3) 膵管像は基本的には ERCP、その他に術中造影や標本造影などの直接膵管造影による膵管像が必要である。MRCP による膵管像を診断に用いるのは現状では困難である。

B. 血液検査

1. 血清γグロブリン、IgG または IgG のサブクラス IgG4 の上昇を認めることが多い。IgG4 高値は、他疾患(アトピー、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。今のところ、病因・病態生理における IgG4 高値の意義は不明である。今後検討を要するが高γグロブリン血症(2.0g/dl 以上)、高 IgG 血症(1800mg/dl 以上)、高 IgG4 血症(135mg/dl 以上)が一つの基準である。

2. 自己抗体では抗核抗体、リウマチ因子が陽性になることがある。

C. 膵の病理組織学的所見

1. リンパ球、形質細胞を主とする細胞浸潤と線維化が著明である。またリンパ濾胞の形成がみられることがある。リンパ球浸潤はT細胞優位が多いが、IgG4 高値例では IgG4 陽性形質細胞浸潤が多いとの報告がある。

2. 細胞浸潤は小葉内より膵管周囲に高度であり、小葉間線維化部分にもみられる。

3. 膵管狭細像は膵管周囲の細胞浸潤による。また小葉は萎縮性である。

4. 閉塞性静脈炎の見られることがある。

D. 膵内外分泌機能

自己免疫性膵炎では膵外分泌機能の低下および糖尿病を認めることがある。ステロイド投与により膵内外分泌機能障害は改善することがある。慢性経過例の中には、膵石合併の報告がある。

II. 治療指針

自己免疫性膵炎ではステロイド治療が有用なことが多い。ステロイドの投与法に定まったものはない。ステロイドの初期投与量はプレドニゾロン 30~40mg/日から開始し、2~4 週間投与し、1~2 週間ごとに 5mg で減量し、維持量(2~10mg/日)にする方法が行われている。この際に血清γグロブリン値・IgG 値、腹部画像所見、黄疸、腹部不快感などの臨床症状などの経過が参考になる。経過より膵腫瘍が否定されないときはステロイドを早期に減量し、膵癌を念頭において再度、鑑別診断を行う必要がある。

III. 他の膵外病変との関係

本症にはシェーグレン症候群類似の唾液腺炎、硬化性胆管炎、閉塞性静脈炎、後腹膜線維症、リンパ節腫大などの合併することがある。唾液腺炎のほとんどは抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体陰性である。原発性硬化性胆管炎(Primary Sclerosing Cholangitis)と本症にみられる硬化性胆管炎ではステロイドに対する反応・予後が異なり、別の病態の可能性が高い。自己免疫性膵炎における自己免疫機序の解明は今後の課題である。

(下線部は現診断基準の変更箇所)

E. 結語

今後の議論を深めよりよい診断基準を策定する必要がある。

F. 参考文献

1. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 1-4.
2. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan. *Gastroenterology* 2003; 125: 1557-8.
3. 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.
4. 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* 2001; 344: 732-8.
5. 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* 2003; 38: 982-4.
6. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, Matsushima Y, Katamura K, Ohmori K, Chiba T. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573-81.
7. Nishimori I, Fujikawa-Adachi K, Onishi S, Hollingsworth MA. Carbonic anhydrase in human pancreas: hypotheses for the pathophysiological roles of CA isozymes. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 880: 5-16.
8. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, Nakamura T, Matsukawa M. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27: 235-8.
9. Kojima E, Kimura K, Noda Y, Kobayashi G, Itoh K, Fujita N. Autoimmune pancreatitis

and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid. J Gastroenterol 2003; 38: 603-7.

10. 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 2003; 52: 683-7.
11. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Sakaki N, Inokuma S, Kamata N. Salivary gland involvement in chronic pancreatitis of various etiologies. Am J Gastroenterol 2003; 98: 323-6.
12. Uchida K, Okazaki K, Asada M, Yazumi S, Ohana M, Chiba T, Inoue T. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. Pancreas 2003; 26: 92-4.
13. 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 2002; 359: 1403-4.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uchida K, Okazaki K, Asada M, Yazumi S, Ohana M, Chiba T, Inoue T. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. Pancreas 2003; 26: 92-4.
- 2) Asada M, Yazumi S, Hisatsune H, Kodama Y, Hasegawa K, Okazaki K, Egawa H, Tanaka K, Chiba T. Endoscopic retrieval of broken external biliary stents from the bile duct after right-lobe living-donor liver transplantation. Gastrointest Endosc 2003; 57: 611-4.
- 3) Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M, Seko S, Tanaka J, Uchida K, Nagashima K, Kurose T, Yamada Y, Chiba T, Seino Y. High prevalence of autoantibodies against carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes: concept of autoimmune

exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. Pancreas 2003; 27: 26-30.

- 4) Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, Cavallini G. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? Pancreas 2003; 27: 1-13.
 - 5) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan. Gastroenterology 2003; 125: 1557-8.
 - 6) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎. 最新医学 2003; 58: 2092-7.
 - 7) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎の病態とその基礎. 内科 2003; 92: 734-6.
 - 8) 岡崎和一. 慢性膵炎. 成人病と生活習 2004; 34: 107-9.
 - 9) 岡崎和一. 良性閉塞性黄疸の治療の進歩—膵炎. 消化器内視鏡 2004; 16: 69-76.
 - 10) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎. 老年消化器病 2003; 15: 59-65.
 - 11) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎(1)病因と発症機序. 臨床消化器内科 2003; 19: 1771-8.
 - 12) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎. 現代医療 2003; 11: 137-43.
 - 13) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎の内科的治療. 先端医療シリーズ 25 肝・胆・膵疾患の最新医療 2003; 302-8.
 - 14) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎の診断基準は? 医薬の門 2003; 43: 20-1.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Uchida K, Okazaki K, Yoshizawa H, Ohashi S, Chiba T. Involvement of Th1 type cytokines and chemokines in the induction of murine autoimmune pancreatitis. 104th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Orlando May 17-22, 2003
 - 2) Okazaki K, Uchida K, Asada M, Chiba T. Analysis of clinical phenotypes of autoimmune pancreatitis with special reference to immunological markers. 104th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Orlando May 17-22, 2003
 - 3) 河南知晴, 八隈秀二郎, 岡崎和一. 当院で経

験した原発性硬化性胆管炎症例における大腸・膵疾患の合併. 第 89 回日本消化器病学会総会 (ワークショップ) さいたま 2003 年 4 月 24-26 日

- 4) 浅田全範, 岡崎和一, 千葉 勉. 自験例より見た自己免疫性膵炎の実態と病態生理の解析. 第 89 回日本消化器病学会総会 (ワークショップ) さいたま 2003 年 4 月 24-26 日

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

2) 各個研究プロジェクト

自己免疫性膵炎における炭酸脱水酵素アイソザイム IV に対する 血中抗体の測定

研究報告者 西森 功 高知大学医学部消化器病態学 講師
共同研究者 森本香理, 宮地永輝, 岡本宣人, 耕崎拓大, 大西三朗
高知大学医学部消化器病態学

【研究要旨】

我々は自己免疫性膵炎の病態における標的抗原の解明のため、膵管に存在する炭酸脱水酵素(carbonic anhydrase; CA) アイソザイムに対する血中抗体のスクリーニング検査を行い、自己免疫性膵炎で血中抗 CA IV 抗体が見られることを報告した。本年度はさらに多くの自己免疫性膵炎症例および対照疾患において、ELISA 法による同抗体の測定を行った。健常人 26 人の平均値+2S.D. をカットオフ値とした場合、日本膵臓学会による診断基準を満たす自己免疫性膵炎 15 例中 4 例 (26.7%)、診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎が疑われる膵炎 14 例中 6 例 (42.9%)、およびシェーグレン症候群 20 例中 9 例 (45%) で血中抗 CA IV 抗体が検出された (対健常人 $P < 0.05$)。一方、アルコール性慢性膵炎では 2/15 (13.3%)、膵癌では 2/14 (14.3%) の陽性率であり、健常人 0/26 との間に有意差は見られなかった。以上の結果より、CA IV が自己免疫性膵炎の病態における標的抗原である可能性が示された。

A. 研究目的

膵臓に対する自己免疫応答が原因と考えられる膵炎、すなわち自己免疫性膵炎の疾患概念が提唱され、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班でも全国調査が行なわれている¹⁾。しかし、その病態はほとんど解明されておらず、膵臓における自己免疫反応の標的抗原は未だ不明である。

我々は以前より、特発性慢性膵炎の一部あるいはシェーグレン症候群患者において、炭酸脱水酵素(Carbonic anhydrase; CA)アイソザイム II に対する血中抗体(抗 CA II 抗体)が検出されることを報告してきた²⁾。他の施設からも自己免疫性膵炎において血中抗 CA II 抗体が報告されている^{3, 4)}。しかし、抗 CA II 抗体は特発性慢性膵炎やシェーグレン症候群以外にも、種々の疾患で検出される⁵⁾。また、生理的な CA II の存在部位は外分泌腺導管に限らず、ほぼすべての組織にあることより⁶⁾、膵特異性の点からも自己免疫性膵炎の病態における CA II の意義には疑問があった。

我々は「自己免疫性膵炎では膵臓により特異性の高い他の CA アイソザイムに対する免疫応答が存在し、CA II に対する血中抗体はこの CA アイソザイムに対する交差反応の結果として検出された」という仮設に基づき、CA IV, IX, XII に対する血中抗体を Western blot 法により検討した⁵⁾。その結果、自己免疫性膵炎において CA IV に対する血中抗体が確認された。本年度はさらに多くの

自己免疫性膵炎症例および対照疾患で ELISA 法による血中抗 CA IV 抗体の測定を行い、同抗体の感度および特異性を検討した。

B. 研究方法

N 末端シグナルペプチドと C 末端 glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカーを失する遺伝子組み換え CA IV 蛋白を作製した(平成 14 年度研究報告書⁵⁾を参照)。作製した蛋白は変性、refolding 後に水溶化され、ELISA 法により抗体を検出することが可能であった。同蛋白 10 $\mu\text{g/mL}$ (50 μL) を ELISA プレートに固相化後、200 倍に希釈した被験血清 (50 μL) を加えた。さらに、peroxidase 標識抗ヒト IgG 抗体を加え、azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) で発色後、吸光度 (405 nm) を測定した。なお、抗原 (+) での吸光度から抗原 (-) での吸光度を差し引き測定結果とした。

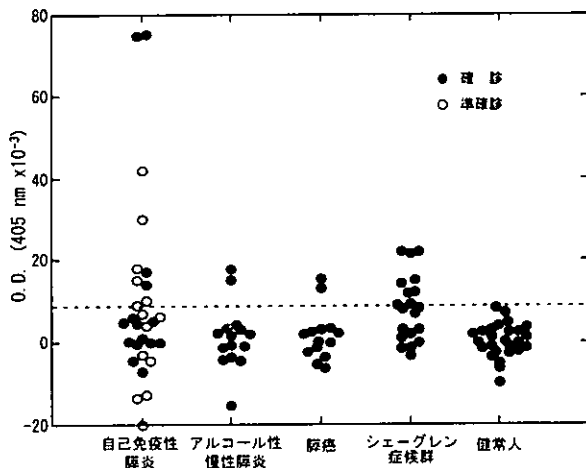
対象として日本膵臓学会による診断基準⁷⁾を満たす自己免疫性膵炎(確診例) 15 例、診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎が疑われる膵炎(準確診例) 14 例、アルコール性慢性膵炎 15 例、膵癌 14 例、シェーグレン症候群 20 例、健常人 26 人の血清を用いた。準確診例の基準として、膵腫大および膵管狭細像はあるが膵臓全体の 1/3 以下であり、 γ グロブリン $> 2.0 \text{ g/dL}$ 、IgG $> 1,800 \text{ mg/dL}$ 、抗核抗体陽性のうちいずれか、あるいは

表1 炭酸脱水酵素アインザイムIVに対する血中抗体 (ELISA)

疾患	n	陽性	陽性 %	P (対健常人)
自己免疫性膵炎 (確診)	15	4	26.7	<0.05
自己免疫性膵炎 (準確診)	14	6	42.9	<0.01
アルコール性慢性膵炎	15	2	13.3	n. s.
膵癌	14	2	14.3	n. s.
シェーグレン症候群	20	9	45.0	<0.01
健常人	26	0	0	-

N. S.

図1 炭酸脱水酵素アインザイムIVに対する血中抗体 (ELISA)



診断基準に定める膵組織所見陽性を示す症例とした。

(倫理面への配慮) 血清の採取に際し、炭酸脱水酵素に対する血中抗体測定を説明し同意を得た。

C. 研究結果

血中抗 CA IV 抗体を ELISA 法により測定した。健常人 26 人の平均+2S. D. をカットオフ値とした場合、自己免疫性膵炎の確診 15 例中 4 例 (26.7%)、準確診 14 例中 6 例 (42.9%)、およびシェーグレン症候群 20 例中 9 例 (45%) が陽性となった (表 1)。一方、アルコール性慢性膵炎では 15 例中 2 例 (13.3%)、膵癌では 14 例中 2 例 (14.3%) の陽性率であり、健常人 0/26 との間には有意差は見られなかった。なお、自己免疫性膵炎の確診例と準確診例との間で抗体の陽性率に有意差は見られなかった。図 1 に ELISA 法による血中抗 CA IV 抗体価を示す。自己免疫性膵炎の確診例で高値を示す症例が見られた。

D. 考察

自己免疫性膵炎において血中抗 CA II 抗体が検出され、疾患標識マーカーとしての可能性が指摘されている²⁻⁴⁾。しかし、自己免疫性膵炎の病態における CA II の意義についてはいくつかの疑問点がある。我々は自己免疫性膵炎では CA I および CA II 以外の第 3 の CA アインザイムに対する免疫応答が primary に存在するという仮説をたて、膵管に存在する CA アインザイムに対する血中抗体の検索を行ってきた。今回 ELISA 法による検討で、健常人に対し自己免疫性膵炎において血中抗 CA IV 抗体の陽性率が有意に高いことが示された (図 1)。また、健常人に比しシェーグレン症候群でも同抗体の陽性率が有意に高値であった。一方、アルコール性慢性膵炎や膵癌での陽性率は健常人との有意差がなく、同抗体が自己免疫性膵炎を含む多発性外分泌腺炎の疾患標識抗体となる可能性が示された。

今回の検討では自己免疫性膵炎を日本膵臓学会の診断基準を満たす確診例と診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる準確診例の 2 群に分け、血中抗 CA IV 抗体の測定を行った。しかし、両群間で陽性率に有意差は見られなかった。現行の自己免疫性膵炎の診断基準は膵癌鑑別のため感度が低くなっており、膵癌鑑別のための検査指標が望まれている。今回、膵癌でも 2 例の血中抗 CA IV 抗体陽性者が認められたが、高いカットオフ値の設定により特異度を上げ、他の検査所見と組み併せることにより、自己免疫性膵炎の診断への応用が期待される。

本研究により自己免疫性膵炎で血中抗 CA IV 抗体が認められたことは、CA IV が同疾患における自己免疫応答の標的抗原となっている可能性を示唆する。今後、CA IV に対する細胞性免疫応答の検討や、マウスへの CA IV 免疫による実験的膵

炎の作製などにより，自己免疫性膵炎の病態の解明が望まれる。

E. 結語

本研究により自己免疫性膵炎で CA IV に対する血中抗体の存在が明らかとなった。今後，自己免疫性膵炎の病態における CA IV の意義について検討が必要と考えられた。

F. 参考文献

1. 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. いわゆる自己免疫性膵炎の実体調査—ステロイド剤が奏効した症例における臨床像の検討—厚生労働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12年度研究報告書 2001: 72-83.
2. Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, Okazaki K, Yamamoto Y, Onishi S, Hollingsworth MA. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Gastroenterology* 1996; 110: 1579-86.
3. Frulloni L, Bovo P, Brunelli S, Vaona B, Di Francesco V, Nishimori I, Cavallini G. Elevated serum levels of antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 382-8.
4. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, Matsushima Y, Katamura K, Ohmori K, Chiba T. Autoimmune-related pancreatitis is associated with auto-antibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573-81.
5. 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査, 自己免疫性膵炎の発症機序の解明と治療指針の作成. 厚生労働科学研究費補助金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 14 年度総括・分担研究報告書 2003: 175-80.
6. Nishimori I, Onishi S. Carbonic anhydrase isozymes in the human pancreas. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 68-74.

7. 日本膵臓学会. 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.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) Morimoto M, Nishimori I, Miyaji E, Okamoto N, Nagao K, Kamada M, Onishi S. Serum antibody to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. 6th International Conference on Carbonic Anhydrases. Smolenice, Slovakia June 20-25, 2003
- 2) 森本香理, 宮地永輝, 耕崎拓大, 岡本宣人, 西森 功, 大西三朗. 自己免疫性膵炎における炭酸脱水酵素アイソザイム IV に対する自己抗体の測定. 第 34 回日本膵臓学会 千葉 2003 年 7 月 10-11 日

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし