

図2 DBTC慢性膵炎に対するIS-741投与による膵組織の変化 (HE染色)

A : DBTC慢性膵炎14日目 B : IS-741治療群14日目 C : DBTC慢性膵炎28日目 D : IS-741治療群28日目

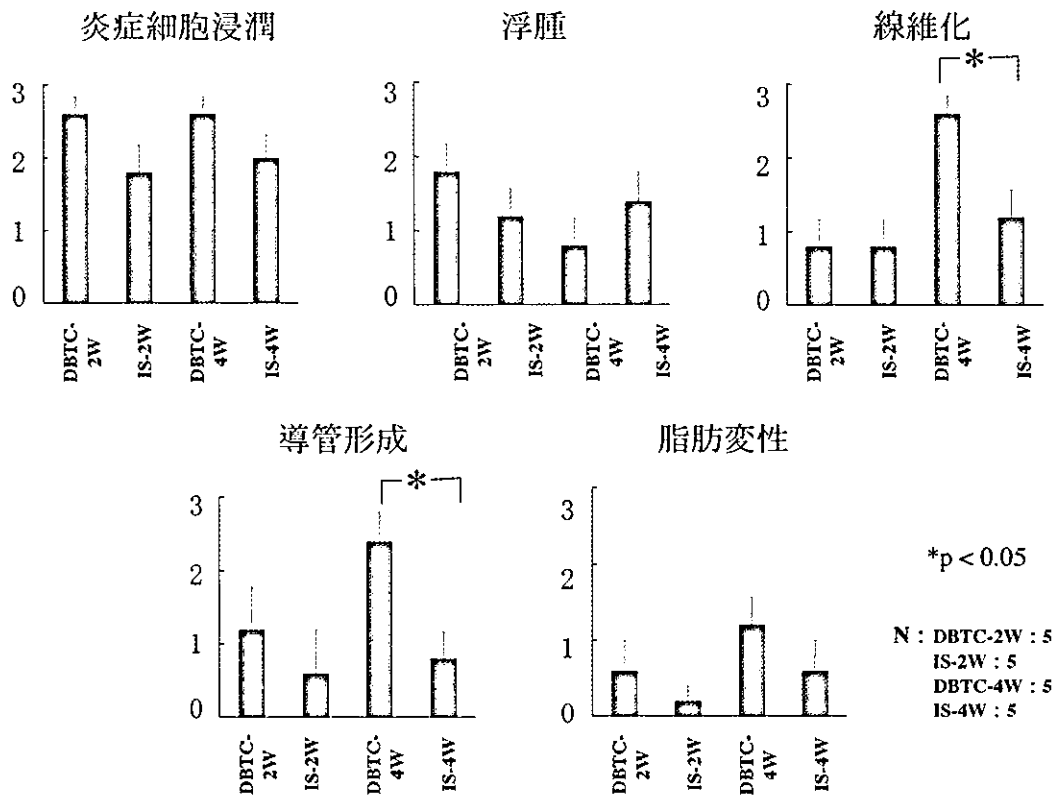


図3 組織学的スコアリング

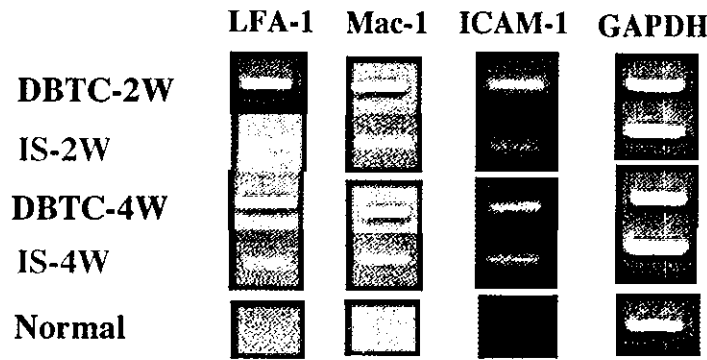


図4 膵組織中の接着因子のmRNA発現 (RT-PCR)

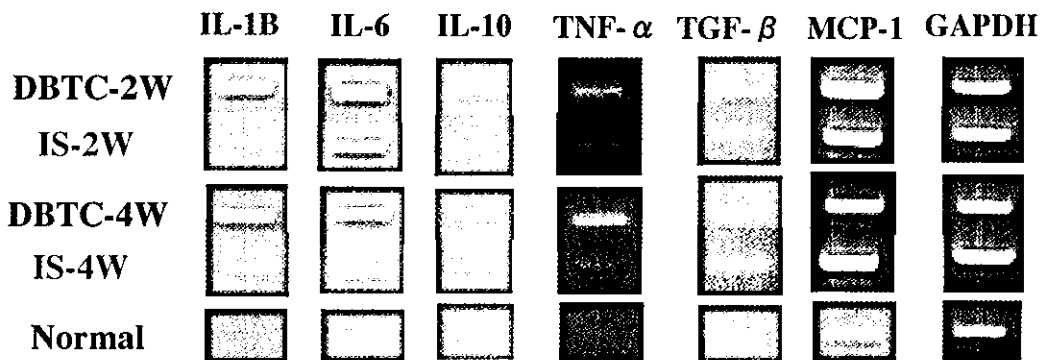


図5 膵組織中のサイトカイン、ケモカインのmRNA発現 (RT-PCR)

C. 研究結果

1. 膵内蛋白およびアミラーゼ含有量 (図1)

膵内蛋白含有量は、正常膵では 244.3 ± 16.2 mg/g・pancreas に対し、DBTC慢性膵炎群では 205.4 ± 12.1 (14日目)、 136.4 ± 26.6 (28日目) と有意に低下を認めた。それに対し、IS-741治療群ではそれぞれ 225.4 ± 11.3 (14日目)、 180.4 ± 24.4 (28日目) と改善傾向を認めたが、有意差はなかった。また、膵内アミラーゼ含有量では、正常膵では $78,559.9 \pm 9,633.5$ SU/g・pancreas に対しDBTC慢性膵炎群では $14,346.7 \pm 4,785.5$ (14日目)、 $12,316.7 \pm 2,928.3$ (28日目) と低下し、IS-741治療群で $29,559.9 \pm 8,703.2$ (14日目)、 $42,774.9 \pm 13,283.8$ (28日目) と改善傾向があるものの、これも有意差を認めず、酵素学的には改善効果を認めなかった。

2. 組織学的検討 (図2, 図3)

DBTC慢性膵炎群では14日目より線維化が始まり28日目には著明な線維化および腺房脱落を認めるが、IS-741治療群では28日目で線維化が有意に抑制された。しかし、治療群においても14日目と28日目を比較すると線維化が進行しており、経時的観点からは線維化進展阻止効果は

薄いと思われた。

3. 膵組織中の接着因子の発現 (図4)

DBTC慢性膵炎群ではLFA-1, Mac-1, ICAM-1はともに正常群と比較して発現が増強していたが、IS-741治療群では特にLFA-1の発現が低下した。

4. 膵組織中のサイトカイン、ケモカイン (図5)

DBTC慢性膵炎群では28日目と比較すると14日目で各種サイトカイン、ケモカインが高値を示していた。IS-741治療群においてもほぼ同様の傾向を示していたが、DBTC慢性膵炎群と比較すると、特に14日目での抑制効果を認めた。

5. 免疫組織学的検討 (ED-1染色) (図6)

28日目のDBTC慢性膵炎群では残存した小葉間を取り囲むようにED-1陽性細胞 (単球) の浸潤が著明であったが、IS-741治療群では浸潤陽性細胞数の有意な抑制を認めた。

6. 免疫組織学的検討 (α SMA染色) (図7)

DBTC慢性膵炎群では線維化およびその周辺に α SMA陽性細胞を認め、IS-741治療群で陽性細胞の減少を認めた。

7. 膵組織中の α SMA蛋白発現の検討 (図8)

DBTC慢性膵炎群 (28日目) では α SMAの強

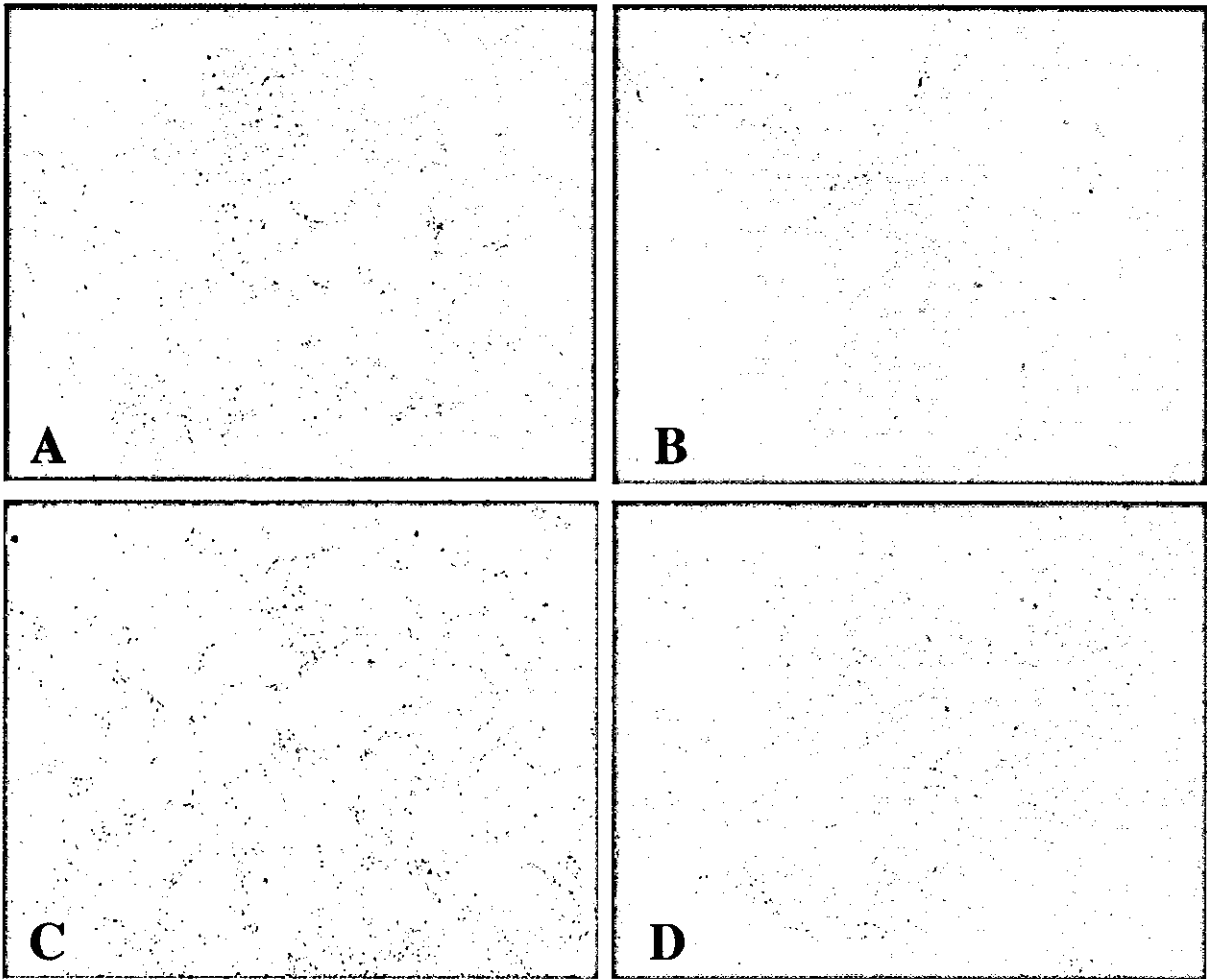


図6 膵組織免疫染色 (ED-1)

A : DBTC慢性膵炎14日目 B : IS-741治療群14日目 C : DBTC慢性膵炎28日目 D : IS-741治療群28日目

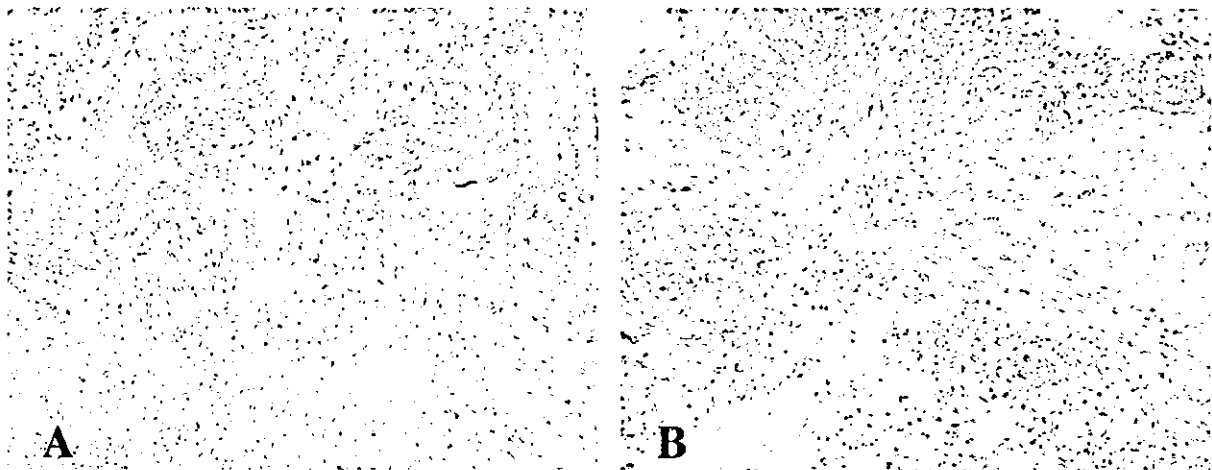


図7 膵組織免疫染色 (α SMA)

A : DBTC慢性膵炎28日目 B : IS-741治療群28日目

い発現を認めた。IS-741治療群では発現が減弱していたが、正常群より強い発現を認めた。

8. PSCにおける接着因子の発現と刺激による変化 (*in vitro*) (図9)

PSCではLFA-1およびMac-1の発現を認めず、

IL-1 β , IL-6, MCP-1の刺激にても発現が誘導されることはなかった (data not shown). 反対に, ICAM-1, VCAM-1, VLA-4は無刺激状態でも強い発現を認めた。

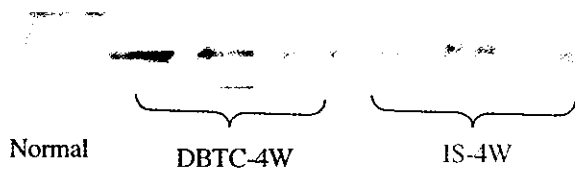


図8 膵組織中の α SMA 蛋白の発現 (Western blot法)

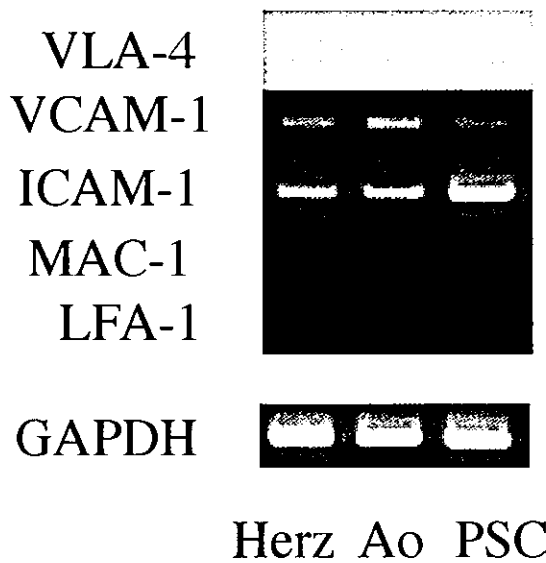


図9 PSCでの接着因子のmRNA発現 (RT-PCR)

Herz: ratの心臓 (positive control)
Ao: ratの大動脈 (positive control)
PSC: pancreatic stellate cell

9. PSC増殖能に及ぼすIS-741の効果 (in vitro) (図10)

IS-741添加によるPSC増殖抑制効果は認めなかった。

D. 考察

慢性膵炎では単球、リンパ球を主体とする炎症細胞浸潤によりPSCが活性化され、かつ相互作用により線維化が進展し、次第に膵内外分泌が低下していくことが想定されている。一般的に、炎症細胞の組織浸潤の過程では接着因子を介した血管内皮細胞との結合がfirst stepとして必須とされる。IS-741は β_2 integrin, 特にLFA-1の阻害作用を持つ薬剤であり、これまでに各種急性膵炎モデルにおいて、好中球の組織浸潤を抑制することで炎症の軽減効果が報告⁷⁾されてきた。 β_2 integrinは好中球のみでなく、単球およびリンパ球にも存在し、細胞間の結合に重要な役割を担っている。好中球の浸潤抑制にて急性炎症が軽減するならば、同様に単球およびリ

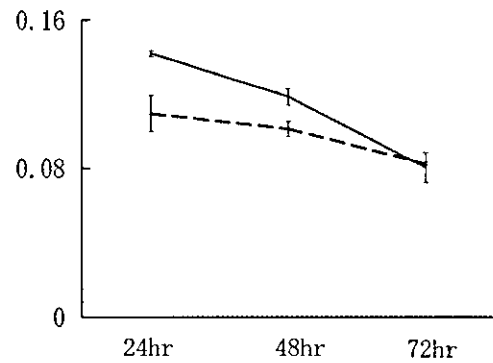


図10 PSC増殖能に及ぼすIS-741の効果

----- LPS (10 ng/ml), IS-741 (-)
—— LPS (10 ng/ml), IS-741 (20 μ g/ml)

ンパ球浸潤を抑制すれば、慢性炎症抑制さらには線維化が抑制できるのではないかと考え、接着因子に注目してDBTC慢性膵炎モデルを使用して検討を行った。

DBTC慢性膵炎モデルでは、DBTC投与後3日目までは浮腫性の急性膵炎の所見を呈し組織学的には顆粒球優位の炎症細胞浸潤が著明であるが、その後7日目には単球優位の炎症細胞浸潤に変化し、線維化が出現する⁵⁾。DBTC投与28日目では組織学的にも酵素学的にも慢性膵炎像を呈し、著明な単球浸潤を認め、線維化領域に一致して α SMA陽性細胞を認めた。DBTC慢性膵炎群では膵組織中の接着因子 (特にLFA-1, Mac-1)の発現と浸潤単球数が相関して経時的に増加した。また、in vitroの結果から、PSCにはMac-1およびLFA-1の発現がなく、刺激による誘導も認めなかった。しかし、そのligandであるICAM-1およびVCAM-1が高発現しているため、白血球と直接結合して活性化を受ける可能性も想定された。実際に免疫染色では、線維化周囲に単球の浸潤が強く、同部位にも α SMA陽性細胞を認めるため、両者の直接的な関連が予想された。

そこでわれわれは、単球浸潤が優位となるDBTC投与後7日目より β_2 integrin阻害作用を有するIS-741を連日経口投与して膵線維化に対する効果を検討した。DBTC群と比較すると、IS-741治療群では組織学的に線維化は軽減したが、外分泌機能の改善は不十分であり、また、経時的観点からも膵線維化進展抑制効果は不十分であった。浸潤単球数はIS-741治療群にて有為に減少を認めた。また、接着因子の発現はIS-741治療群で減弱したが、完全には抑制できなかつ

た。α SMAの発現は免疫染色および臍内蛋白量ともにIS-741治療群で低下を認めたが、正常群よりは増強していた。また、IS-741自体にPSC増殖抑制作用は認めなかった。

現在まで、IS-741の慢性膵炎に対する効果に関して、WBN Kob ratを用いた報告⁸⁾があり、PAP, P8, CINC, IL-6を抑制し、結果的に線維化の改善を認めたとの報告がある。亜急性期のサイトカイン、ケモカインの抑制効果に関しては同様の結果が得られた。しかし、本実験ではDBTC慢性膵炎群と比較すると、IS-741治療群にて線維化抑制を認めたが、経時的観点で見ると、IS-741治療群においても14日目より28日目の方が線維化の程度は進展しており、また、外分泌機能的にも慢性膵炎進展に対する阻止効果は低いという結果となった。線維化が軽減した原因の一つとして、炎症初期のstepであるβ₂ integrinを介した炎症細胞浸潤抑制効果やそれに伴うサイトカイン抑制効果が考えられた。*in vitro*の結果から、PSCにはIS-741のtarget moleculeであるLFA-1の発現がないため、IS-741による直接的な作用は期待できないと思われるが、活性化PSCにはLFA-1のligandであるICAM-1が高発現しており、浸潤細胞側のintegrinを介した相互作用をIS-741が阻害して線維化の軽減に参与した可能性も想定され得た。腎線維芽細胞での検討では、ICAM-1を介した単核球との直接結合により、線維芽細胞でのAP-1およびNF-κBを活性化させRANTESおよびICAM-1の発現を増強させ炎症を増幅させることが報告¹¹⁾されており、また、両者の結合により線維化に重要な役割を果たすMCP-1の遺伝子発現が誘導されるとの報告があり、PSCと単核球においても同様の現象が十分に予測される。

線維化進展阻止効果が低い原因としては、IS-741のみでは接着因子の抑制が不十分であること、さらには、DBTC慢性膵炎モデルでは7日目には既に線維化が始まっておりIS-741には一旦活性化したPSCに対する直接的作用がないことが考えられる。また、炎症細胞浸潤以外の要素、例えばTh1/Th2のサイトカインバランスなどの影響などがより重要であるのかもしれない。

反対に、PSCにはVCAM-1やICAM-1が高発現

しているため、これらをtargetとすることで、何らかの直接的作用が期待でき、線維化治療の新たなtargetとなり得る可能性も考えられた。

E. 結語

慢性膵炎進展における接着因子の関与に関して検討した。IS-741によるβ₂ integrin阻害作用は不完全であり、臍線維化進展の阻止効果は不十分であった。また、ICAM-1およびVCAM-1は活性化PSCに高発現しており、新たな線維化治療へのtargetとなり得る可能性が考えられた。

F. 参考文献

1. Robert B, Eleni S, Aled C, Robert S. Selective regulation of ICAM-1 and RANTES gene expression after ICAM-1 ligaton on human renal fibroblasts. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 116-127.
2. Lirong H, Hirokazu O, Yoshihiko K, Tsutomu I, Tatsuya K, Yusuke W, Frank S, Hiromichi S. Direct contact between human peripheral blood mononuclear cells and renal fibroblasts facilitates the expression of monocyte chemoattractant protein-1. *Am J Nephrol* 2003; 23: 208-213.
3. Masamune A, Sakai Y, Kikuta K, Satoh A, Shimosegawa T. Activated rat pancreatic stellate cells express intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) *in vitro*. *Pancreas* 2002; 25: 78-85.
4. Shikama H, Yotsuya S, Satake S, Sugi H, Kato M. Effect of IS-741 on cell adhesion between human umbilical vei endothelial cells and HL-60 cells. *Biol Pharm Bull* 1999; 22: 127-131.
5. Sparmann G, Merkord J, Jaschke A, Nizze H, Jonas L, Lohr M, Liebe S, Emmrich J. Pancreatic fibrosis in experimental pancreatitis induced by dibutyltin dichloride. *Gastroenterology* 1997; 112: 1664-1672.
6. Inoue M, Ino Y, Gibo J, Ito T, Hisano T, Arita Y, Nawata H. The role of monocyte chemoattractant protein-1 in experimental chronic pancreatitis model induced by dibutyltin dichrolide in rats. *Pancreas* 2002; 25: e64-e70.
7. Yamauchi J, Sunamura M, Shibuya K, Takeda K, Kobari M, Matsuno S. A novel diamino-pyridine

derivative prevents excessive leukocyte infiltration in aggravation of acute necrotizing pancreatitis. Digestion 1999; 60 (Suppl 1): 40-46.

8. Min-Jue X, Yoshiharu M, Shi-bing S, Juan LI, Norio S. Effect of carboxamide derivative IS-741 on rat spontaneous chronic pancreatitis. Digestive Disease and Science 2002; 47: 139-147.

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

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1) 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

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三 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）、若林時夫（済生会金沢病院消化器内科）
澤武紀雄（金沢大学がん研究所腫瘍内科）、田中滋城（昭和大学医学部第二内科学）
西森 功（高知大学医学部第一内科）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）、伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科学）、小泉 勝（大原総合病院附属大原医療センター）
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【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ともに、自己免疫性膵炎診断基準2002の改定案を作成した。本症は膵以外の臓器病変（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、全身疾患の可能性がある。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、IgGのサブクラスであるIgG4高値例を高頻度に認める。以上の最近の知見を取り入れ、自己免疫性膵炎診断基準2005を作成した。

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ともに、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い、診断基準改定案を策定する。

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2002の診断基準（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した。平成16年度は平成15年度のワーキンググループの討議を踏まえ、平成16年4月に試案作成にとりかかり、平成16年10月に公開討論会を経て最終的に自己免疫性診断基準2005（厚生労働省難治性膵疾患調査研究班（大槻班））として提唱する。（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

表1 自己免疫性膵炎診断基準2002

- 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。
 - 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。
 - 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）

いては患者本人の承諾を得るととも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) 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

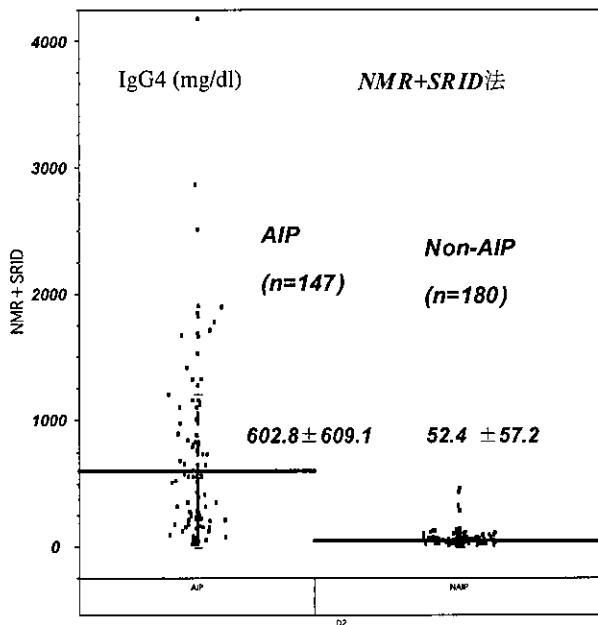


図1 自己免疫性膵炎と非自己免疫性膵炎の血清IgG4値 (NMR, SRID) の比較

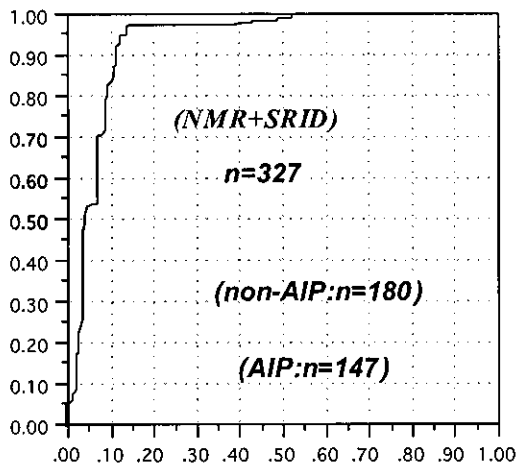


図2 NMR法とSRID法による血中IgG4値のROC曲線

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¹⁹⁾。

2) 病理組織学的所見のコンセンサスはほぼ得られつつあり, lymphoplasmacytic sclerosing cholangitisの病理所見に相当する。すなわち, リンパ球, 形質細胞浸潤とともに, 閉塞性静脈炎を認める。また浸潤リンパ球はT細胞が優位であることが多い¹⁻⁴⁾。

3) 膵画像においては, 異常領域が1/3未満の限局性膵病変の症例でも, 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。

4) 血液所見においては, 病態生理における意

表2 自己免疫性膵炎の概念と定義 (改訂案)

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, 硬化性胆管炎様病変, 硬化性唾液腺炎, 後腹膜線維症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。

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。

(下線部は現診断基準の変更箇所)

表3 自己免疫性膵炎診断基準 (改訂案)

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を含め2項目以上を満たす症例は, 自己免疫性膵炎と診断する。

ただし, 他の原因による膵炎や胆管癌・膵癌を除外することが必要である。

(下線部は現診断基準の変更箇所)

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)}。

5) IgG4のカットオフ値の検討

免疫比濁法 (immunonephelometry: NMR), 一元放射状免疫拡散法 (single radial immunodiffusion method: SRID) 法がある。

- ①NMRではAIP (547.7 ± 707.6 mg/dl, $n=50$), 非AIP (51.2 ± 80.9 mg/dl, $n=53$) であり $\text{mean}+2\text{SD} > 213.0$ mg/dlの感度は62.0%, 特異度は94.3%であった。
- ②SRIDはAIP (631.2 ± 553.4 mg/dl, $n=97$), 非AIP (51.9 ± 44.1 mg/dl, $n=127$) であった。
- ③NMRまたはSRIDではAIP (602.8 ± 609.1 mg/dl, $n=147$), 非AIP (52.4 ± 57.2 mg/dl, $n=180$) であった (図1)。
- ④ROCカーブの検討ではNMRでは123~147 mg/dl, SRIDでは127~128 mg/dl, NMR+SRIDでは127~128 mg/dlが最も (感度+特異

表4 補足説明(改訂案)

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) 典型的な膵画像所見を認めるものの, 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IgG4の上昇を認めることが多い。IgG4高値は, 他疾患(アトピー性皮膚炎, 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(1,800mg/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陽性形質細胞浸潤が多い。
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多い。

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。長期経過例の中には, 膵石合併の報告がある。

II. 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, 硬化性胆管炎様病変, 後腹膜線維症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様病変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)

度)/2が高かった(図2)。

- ⑤以上から, NMRまたはSRID法の(感度+特異度)/2はcut off値をmean+2SD(>166.8 mg/dl)とした場合は0.877であり, ROCカーブから求めた127~128 mg/dlの0.918より低値となり, ROCカーブからの方がより感度・特異度が良好であった。ROCからのcut off値は現在の134 mg/dlに極めて近い値であり, evidenceのある現在の134 mg/dlを使用するのが妥当と考えられた。

- 6) 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(Ⅱ, Ⅳ)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)}。

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。

8) 以上の点を踏まえ, 自己免疫性診断基準2005(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(大槻班))として提唱する(表2~4)。

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LSPSとして、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高値例などの特徴も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、これらの臓器炎は一連の疾患群である可能性があり、全身疾患である可能性も指摘されている^{1,8-13)}。しかしながら、疾患の原因はもちろんのことIgG4の病態生理における意義も不明である。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、現在の診断基準は基本的に膵癌をなるべく排除するスタンスをとっている。そのため、多くの施設で実際の自己免疫性膵炎の20～30%が排除されているのが現状である。以上の点を考慮して、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きたところであり、改定案での疾患概念を表2に示す。改定案では画像による1/3領域の制限をなくしたことで、IgG4の因子を加味したことである。各施設での本症と各疾患とのIgG4値を比較した結果、カットオフ値としてはROC曲線より求めた値が現在使用されている134 mg/dlに近く、この値が妥当であると考えられた。

E. 結語

自己免疫性膵炎の診断基準改定案を作成した。今後この案についての論議が望まれる。

F. 参考文献

1. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51 (1) : 1-4.
2. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan. *Gastroenterology* 2003, 125 (5) : 1557-1558.
3. Pearson RK, Longnecker DS, Okazaki K, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 27: 1-13,
4. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 8: 344 (10) : 732-738.

5. Kamisawa T, A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38 (10) : 982-4.
6. 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 (3) : 573-581.
7. Nishimori I, Fujikawa-Adachi K, Onishi S, et al. Carbonic anhydrase in human pancreas: hypotheses for the pathophysiological roles of CA isozymes. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 30; 880: 5-16.
8. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27 (3) : 235-238.
9. Kojima E, Kimura K, Noda Y, et al. Autoimmune pancreatitis and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid. *J Gastroenterol* 2003; 38 (6) : 603-607.
10. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52 (5) : 683-687.
11. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. Salivary gland involvement in chronic pancreatitis of various etiologies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (2) : 323-326.
12. Uchida K, Okazaki K, Asada M, et al. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas* 2003; 26 (1) : 92-94.
13. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 20: 359 (9315) 1403-1404.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Taniguchi T, Okazaki K, Seko S, Okamoto M.

Association of HLA and autoantibodies against the exocrine pancreas in type 1 diabetes. *Pancreas* 2004; 29 (3): 245-246.

- 2) Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, Sonomura K, Umemura S, Kishimoto N, Nose A, Tokoro T, Kijima Y, Yamahara H, Nagata T, Masaki H, Umeda Y, Okazaki K, Iwasaka T. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (3): 18-25.
- 3) Okazaki K. Autoimmune Pancreatitis: Etiology, Pathogenesis, Clinical Findings and Treatment. The Japanese Experience *J Pancreas* 2005; 6 (1 Suppl.): 89-96.
- 4) Mori S, Matsuzaki K, Yoshida K, Furukawa F, Tahashi Y, Yamagata H, Sekimoto G, Seki T, Matsui H, Nishizawa M, Fujisawa JI, Okazaki K. TGF-beta and HGF transmit the signals through JNK-dependent Smad2/3 phosphorylation at the linker regions. *Oncogene* 2004; 23 (44): 7416-7429.
- 5) 岡崎和一, 高御堂祥一郎, 松下光伸, 山本 伸, 久保田佳嗣. 自己免疫性膵炎 医学と医療の最前線. *日本内科学会雑誌* 2004; 93: 192-198.
- 6) 岡崎和一. フローチャートでみる生活習慣病診療指針1 慢性膵炎. *成人病と生活習慣病* 2004 ; 34: 107-109.
- 7) 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.
- 8) 岡崎和一. 慢性膵炎の成因と臨床像. *消化器の臨床* 2004; 7: 466-471.
- 9) 岡崎和一. 膵炎. *産科と婦人科* 2004; 71: 1682-1690.

2. 学会発表

- 1) Okazaki K. Immunological analysis of autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the 11th Meeting of the International Association of pancreatology and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society. Sendai, July 11-14, 2004
- 2) Okazaki K. Autoimmune Pancreatitis: Etiology, Pathogenesis, Clinical Findings and Treatment. The Japanese Experience AISP -28th National Congress. Verona (Italy). October 28-30, 2004

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

自己免疫性膵炎における糖尿病の合併

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

大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

全国調査により集められた個人調査票をもとに、自己免疫性膵炎における糖尿病の合併とステロイド治療の影響について検討し以下の結果を得た。(1) 自己免疫性膵炎の約2/3で糖尿病の合併が見られた。(2) 糖尿病合併例の中で、膵炎の発症前から糖尿病のあった症例が33%，膵炎と同時に糖尿病の発症した症例が52%，プレドニン投与後に膵炎の発症した症例が14%であった。(3) 膵炎と同時に糖尿病の発症した症例の55%，および膵炎の発症前から糖尿病のあった症例の36%において、ステロイド治療による糖尿病の改善が認められた。(4) 膵炎の発症前から糖尿病のあった症例の18%，および膵炎と同時に糖尿病の発症した症例の16%において、ステロイド治療による糖尿病の増悪が認められた。(5) 糖尿病の合併，ステロイド治療による糖尿病の増悪には加齢の因子が関与していた。(6) ステロイド治療により糖尿病が改善した症例は全例で膵形態像の改善を認め、逆にステロイド治療で膵形態像が不変（無効）であった症例には糖尿病の改善例が見られなかった。

以上の結果より、自己免疫性膵炎に合併する糖尿病ではステロイド治療による改善が期待されるが、増悪する症例も少なからず認められ、ステロイド治療後は糖尿病に対する経過観察が重要であることが再確認された。ステロイド治療による糖尿病の改善には膵形態像の改善が必要要件であり、ステロイド治療が糖尿病の病態を改善する機序として<ステロイド剤による膵臓の炎症の抑制→糖代謝の改善>が示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎では膵内外分泌能の低下がみられる。平成11～13年度本研究班（班長：小川道雄）「いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査」では、52例中40例（77%）の症例に糖尿病の合併が報告された¹⁾。自己免疫性膵炎に合併する糖尿病はステロイド治療により改善することが報告されているが²⁾、逆に糖尿病の悪化をきたす症例もある³⁾。ステロイドが耐糖能を改善する機序も不明であり、自己免疫性膵炎に合併した糖尿病に対しステロイド治療が及ぼす影響について多数例での検討が望まれている。

本研究では自己免疫性膵炎の全国調査により収集された個人調査票をもとに、自己免疫性膵炎に合併する糖尿病の病態と、糖尿病の経過に及ぼすステロイド治療の影響を検討した。

B. 研究方法

自己免疫性膵炎の全国調査⁴⁾により集められ

た301症例の個人調査票（二次調査票）の中で、日本膵臓学会による診断基準（2002年）⁵⁾を満たす自己免疫性膵炎症例（167例）を対象とした。（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た。

C. 研究結果

1. 糖尿病の合併率

診断基準⁵⁾を満たす自己免疫性膵炎167例中、糖尿病の合併ありと回答のあった症例は111例（66.5%）であった（表1）。糖尿病合併例の平均発症年齢は非合併例に比べ有意に高かった（ $p<0.01$ ）。調査表の記載によると、1型糖尿病が6例、2型糖尿病が90例、その他が15例であった。

2. 糖尿病の発症時期

自己免疫性膵炎の経過における糖尿病の発症

表1 糖尿病の有無と発症時期

糖尿病	発症時期	症例数 (%)	膵炎発症年齢 平均±SD (年)	男性：女性
なし	全症例	56 (33.5%)	58.7±12.5 (n=54)	39：16
	PSL 投与例	35	56.7±11.0 (n=54)	25：9
	膵炎の発症前から	31 (33%)	64.7±7.9* (n=28)	23：8
	膵炎と同時に発症	48 (52%)	62.3±10.2 (n=48)	38：10
あり	全症例	111 (66.5%)	63.9±9.4* (n=107)	82：26
	PSL 投与後	13 (14%)	66.9±8.7 ^{*,‡} (n=13)	9：3
	膵切除後	1 (1%)	64 (n=1)	1：0

*P<0.01, v.s. 糖尿病なし (全症例)

‡P<0.05, v.s. 糖尿病なし (全症例)

‡P<0.01, v.s. PSL投与後も糖尿病の発症なし

時期を検討した (表1). その結果, 膵炎の発症前から糖尿病のあった症例が31例 (33%), 膵炎と同時に糖尿病を発症した症例が48例 (52%), プレドニン投与後に糖尿病を発症した症例が13例 (4%), 膵切除後に糖尿病を発症した症例が1例 (1%) であった.

糖尿病の発症時期別に膵炎発症年齢を比較検討すると, 糖尿病合併のない症例に対し, 膵炎の発症前から糖尿病のあった症例およびプレドニン投与後に糖尿病の発症した症例の平均年齢が有意に高かった (各々 $p<0.01$, $p<0.05$). 一方, 糖尿病合併のない症例と膵炎と同時に糖尿病の発症した症例の間に有意差は認められなかった. プレドニン投与後に糖尿病の発症した症例の平均年齢は, プレドニン投与後にも糖尿病の発症しなかった症例のそれに比し有意に高かった ($p<0.01$).

3. ステロイド治療と糖尿病の経過

膵炎の発症前から糖尿病のあった症例および膵炎と同時に糖尿病の発症した症例の中で, 糖尿病の経過について記載のある症例について検討した (表2).

膵炎の発症前から糖尿病がありステロイド治療が行われた22例のうち, 8例 (36%) で糖尿病の改善が見られ, 10例 (45%) が不変, 4例

表2 ステロイド治療の有無と糖尿病の経過

糖尿病の発症時期	PSL治療	改善	不変	増悪
膵炎の発症前から	あり (n=22)	8 (36%)	10 (45%)	4 (18%)
	なし (n=3)	0	1 (33%)	2 (67%)
膵炎と同時に発症	あり (n=31)	17 (55%)	9 (29%)	5 (16%)
	なし (n=5)	1 (20%)	4 (80%)	0

表3 ステロイド治療と糖尿病の経過

糖尿病	経過	膵炎発症年齢 平均±SD (年)	男性：女性
膵炎の発症前から (n=22)	改善	63.1±6.4 (n=7)	6：3
	不変	64.9±9.3 (n=10)	9：1
	増悪	70.0±7.1 (n=29)	3：1
膵炎と同時に発症 (n=31)	改善	60.9±10.6 (n=17)	12：5
	不変	62.8±13.1 (n=9)	7：2
	増悪	63.6±7.6 (n=5)	5：0

(18%) が増悪を示した. 一方, ステロイドが投与されなかった3症例中 2例で糖尿病は増悪した.

膵炎と同時に糖尿病が発症しステロイド治療が行われた31例のうち, 17例 (55%) が改善, 9例 (29%) が不変, 5例 (16%) が増悪を示した. 一方, ステロイドが投与されなかった5例中, 1例は改善, 4例は不変であり, 増悪を示した症例は認められなかった.

ステロイド治療後の糖尿病の経過と膵炎発症年齢との相関を検討した (表3). 改善例に対し増悪例の平均年齢が高い傾向にあったが, いずれの群間でも有意差は見られなかった ($p>0.05$).

4. ステロイド投与下における糖尿病に対する治療法と経過

膵炎と同時に糖尿病が発症しステロイド治療をおこなった症例において, 糖尿病に対する治療法と経過を検討した (図1). 食事療法のみで治療された17例中, 10例 (59%) が改善, 5例 (29%) が不変, 2例 (12%) が増悪を示した. また, インスリン治療を行った9例中, 4例 (4%) が改善, 2例 (22%) が不変, 3例 (33%)

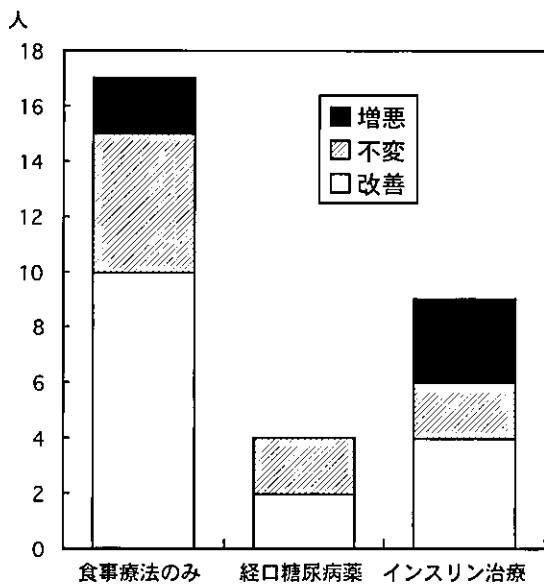


図1 糖尿病の治療内容と経過（膵炎と同時に糖尿病が発症しステロイド治療をした症例）

が増悪を示した。一方、経口糖尿病薬で治療された4例は改善と不変が各2例であり、増悪を示した症例は認められなかった。糖尿病に対する治療法により、糖尿病の経過に有意な差は認められなかった ($p > 0.05$)。

5. ステロイド投与下における膵炎と糖尿病の経過

膵炎と糖尿病が同時に発症した症例において、ステロイド治療による糖尿病の経過と膵臓の形態変化の関連を検討した（表4、表5）。プレドニンの投与により膵管狭細像あるいは膵腫大の改善した症例の中で、糖尿病も改善した症例は各々15例（60%）、17例（55%）であった。プレドニンの投与にもかかわらず膵形態像が不変（無効）であった症例では糖尿病の経過も不変あるいは増悪を示した。一方、プレドニンの投与により糖尿病が改善した症例では、全例が膵形態像の改善を示した。なお、プレドニンの投与により膵形態像が増悪した症例はなかった。

D. 考察

今回の調査では自己免疫性膵炎の約2/3で糖尿病の合併が見られた。平成11～13年度本研究班「いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査」における糖尿病の合併率は77%（40/52）であり¹⁾、今回の調査結果と若干の違いが見られた。この原因として症例の選択基準の違い、すなわち平成11～13年度の調査がステロイド治療の奏効した膵

表4 糖尿病の経過と膵管狭細像の経過（膵炎と同時に糖尿病が発症しプレドニン治療を行った症例）

経過	症例数	糖尿病の経過		
		改善	不変	増悪
*膵管像	改善	25 (60%)	8 (32%)	2 (8%)
	不変 (無効)	3	2	1

*膵管像、内視鏡的逆行性膵管造影による膵管狭細像

表5 糖尿病の経過と膵腫大の経過（膵炎と同時に糖尿病が発症しプレドニン治療を行った症例）

経過	症例数	糖尿病の経過		
		改善	不変	増悪
*膵腫大	改善	17 (55%)	10 (32%)	4 (13%)
	不変 (無効)	2	1	1

*膵腫大、腹部エコーあるいはCT検査

炎症例を対象としたのに対し、今回の調査は自己免疫性膵炎の診断基準を満たす症例を対象としたことが原因のひとつと考えられた。

過去の報告は膵炎の発症時期によらず糖尿病合併の有無を調査したが、今回の検討では膵炎の発症時期と糖尿病の合併について調査した。その結果、膵炎と同時に糖尿病が発症した症例は糖尿病合併例の約半数であった。糖尿病ありと回答のあった症例の中には経過について記載のない症例もあり、自己免疫性膵炎全体における膵炎—糖尿病同時発症例の正確な数は不明である。しかし、自己免疫性膵炎における糖尿病の合併率（66.5%）と糖尿病発症時期について記載のあった症例の検討から、膵炎—糖尿病同時発症例は自己免疫性膵炎の約1/3（34.3%）と推定される。これらの症例では自己免疫性膵炎と糖尿病の病態が密接に関連している可能性が高い。

一方、膵炎の発症前より糖尿病のあった症例は糖尿病合併例の33%であり、自己免疫性膵炎全体では22%の症例が発症以前から糖尿病に罹患していたと推定される。膵炎の発症前より糖尿病のあった症例の平均年齢は64.7歳であり、同じ年齢層（60歳台）における日本人の糖尿病の罹患率は男性で17.9%、女性で11.5%と報告

されている⁶⁾。従って、自己免疫性膵炎では糖尿病の既往が多いと言える。注目すべき点として、膵炎の発症前から糖尿病が認められた症例でも、36%の症例がステロイド治療により糖尿病の改善を示したことが挙げられる。これらの症例では自己免疫性膵炎の臨床像が顕性化する以前より膵炎に起因した糖尿病があった可能性があり、自己免疫性膵炎が直接原因の糖尿病は膵炎—糖尿病同時発症例から推計した値(34.3%)よりさらに多いと考えられる。

糖尿病の合併要因として膵炎発症年齢を検討した結果、糖尿病を合併した自己免疫性膵炎の膵炎発症年齢は合併のない症例のそれに比し平均で5歳高齢であった($p < 0.01$)。また、膵炎の発症前から糖尿病のあった症例の膵炎発症年齢は糖尿病合併のない症例に比べ平均で6歳高齢であり($P < 0.01$)、ステロイド治療後に糖尿病の発症した症例の膵炎発症年齢はステロイド治療後も糖尿病の発症のなかった症例に比べ有意に高かった($p < 0.01$)。以上の結果は加齢に従い耐糖能が低下する⁶⁾ことに合致しており、自己免疫性膵炎における糖尿病の合併、ステロイド治療後の糖尿病の発症については、高齢者ほど注意が必要であることが確認された。一方、膵炎と糖尿病を同時に発症した症例の膵炎発症年齢は、糖尿病の合併のない症例に対し高い傾向にあったものの、有意差は認められなかった。従って、自己免疫性膵炎における糖尿病合併の危険因子は、加齢に伴う耐糖能低下に加え、膵炎が糖代謝に与える影響など、他の要因も重要である可能性が示された。

膵炎—糖尿病同時発症例においてステロイド治療が糖尿病の経過に与える影響を検討した結果、ステロイド治療の行われた症例の55%が糖尿病の改善を示し、これまでの報告^{2,3,7)}を支持する結果が得られた。また、ステロイド治療により糖尿病の改善を示した症例は全例で膵形態像の改善が認められ、逆にステロイド治療で膵形態像が不変(無効)であった症例には糖尿病の改善例が見られなかった。すなわち、ステロイド治療による糖尿病の改善には、同治療による膵形態像の改善が必要要件と言える。ステロイド治療下での糖尿病の経過は糖尿病に対する治

療方法に関連しない(図1)。以上の結果より、自己免疫性膵炎ではステロイド治療による膵炎の病態改善が糖尿病の改善に深く関与していると考えられる。

一方、膵炎—糖尿病同時発症例の16%、および膵炎発症前から糖尿病のあった症例の18%において、ステロイド治療後の糖尿病の増悪が見られた。また、膵炎発症後にステロイド治療を行い、糖尿病が後発した症例は糖尿病を合併した全症例の14%に認められた(自己免疫性膵炎全体の9%と推定される)。ステロイドはインスリンのカウンターホルモンであり、一般にステロイド治療では糖尿病は増悪の方向に向かう。従って、糖尿病の増悪例では、膵炎の改善による糖代謝の改善をステロイドの悪影響が凌駕したと考えられる。

ステロイド剤が糖尿病の病態を改善する機序は不明であるが、いくつかの説が提唱されている。Tanakaら⁸⁾は自己免疫性膵炎では膵導管周囲に浸潤したTリンパ球やマクロファージから放出された種々のサイトカインが β 細胞の再生を抑制しており⁹⁾、ステロイドはこのサイトカインの放出を抑制することにより β 細胞の再生を促すとしている。また、伊藤ら³⁾はステロイドによる膵血流の改善が膵ラ氏島機能の回復を促す可能性を指摘している。急性膵炎時に一過性の耐糖能異常をきたすことは周知のことであり、ステロイドが膵臓の炎症を抑えた結果、糖尿病が改善すると考えられる。自己免疫性膵炎における糖尿病の合併およびステロイド治療後の糖尿病の改善と増悪には、潜在的な耐糖能と膵内分泌能(膵島)に及ぼす膵炎の影響に加え、ステロイドの膵炎抑制効果と糖代謝に及ぼす影響のバランスが重要と考えられる(図2)。今後、糖尿病発症に与える各因子について、より詳細な検討が必要である。

E. 結語

自己免疫性膵炎に合併する糖尿病ではステロイド治療による改善が期待されるが、増悪する症例も少なからず認められ、ステロイド治療後は糖尿病に対する経過観察が重要であることが再確認された。ステロイド治療による糖尿病の

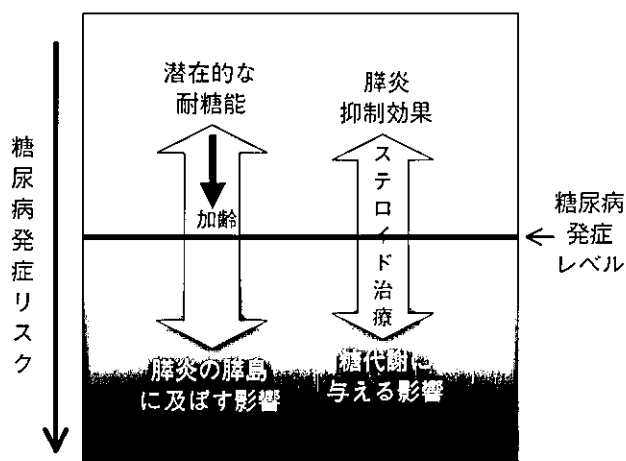


図2 自己免疫性膵炎において糖尿病発症に関与する因子

改善には膵形態像の改善が必要要件であり、自己免疫性膵炎においてステロイド剤が糖尿病の病態を改善する機序には、同薬剤による膵炎の鎮静化が重要であることが示唆された。

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. 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* 1997; 42: 1458-1468.
3. 伊藤鉄英, 明石哲郎, 井上直子, 河邊 顕, 小島瑞穂, 宜保淳也, 久野晃聖, 有田好之, 大越恵一郎, 澄井俊彦, 木村寿成, 名和田新. 自己免疫性膵炎における膵内外分泌機能. 自己免疫性膵炎とその周辺. *消化器画像* 2002; 4: 85-90.
4. 西森 功, 大槻 眞. 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. 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15年度 総括・分担当研究報告書 2004; 183-194.
5. 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: 585-587.

6. 伊賀千賀子. 2型糖尿病の疫学. *医学のあゆみ: 糖尿病・代謝病症候群* 2004; 177-180.
7. 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: 235-238.
8. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Hashimoto M, Takeuchi K. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet* 2000; 356: 910-911.
9. Mandrup-Poulsen T, Helqvist S, Wogensen LD, Molvig J, Pociot F, Johannesen J, Nerup J. Cytokine and free radicals as effector molecules in the destruction of pancreatic beta cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990; 164: 169-193.

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

自己免疫疾患（膠原病）に合併する慢性膵炎の実態調査

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

大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎および膠原病に合併する慢性膵炎の全国調査を行った。慢性膵炎を合併する膠原病としてシェーグレン症候群/ミクリッツ病が最も多く認められた。シェーグレン症候群/ミクリッツ病に合併する膵炎症例の約2/3は自己免疫膵炎の診断基準を満たした。これらの症例では膵部での総胆管の狭窄が高頻度に見られ（81%）、SS-A/SS-B抗体は全例で陰性であった。シェーグレン症候群/ミクリッツ病に合併する慢性膵炎症例の中には、自己免疫性膵炎とは病態の異なる一群の存在があり、今後両者の異同についての検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎の約1/4の症例にはシェーグレン症候群を合併する¹⁾。一方、シェーグレン症候群の30～40%に膵管像の異常がみられ²⁾、全身性エリテマトーデス（Systemic lupus erythematoses: SLE）にも膵炎の合併が報告されている³⁾。自己免疫性膵炎は新しい疾患概念であり、これら自己免疫疾患（膠原病）に合併した膵炎との異同については不明の点が多い。本調査研究では自己免疫性膵炎および膠原病に合併した慢性膵炎についての全国調査を行い、いわゆる膠原病に合併した慢性膵炎の実態解明を目指した。

B. 研究方法

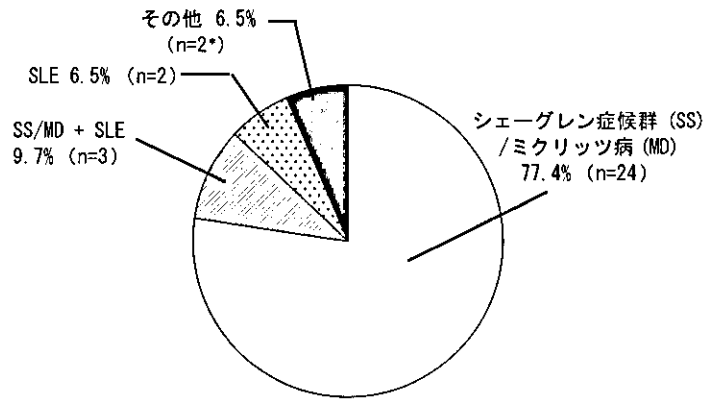
自己免疫性膵炎の全国調査⁴⁾により集められた301症例の個人調査票（二次調査票）を対象とし、記載に従い膠原病の合併と膵炎の臨床像について検討した。なお、シェーグレン症候群（Sjögren's syndrome: SS）とミクリッツ病（Mikulicz disease: MD）の異同については定説がなく、今回の調査では両者を併せて解析した。（倫理面への配慮）

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た。

C. 研究結果

調査票が回収された301症例のうち、膠原病に合併した慢性膵炎症例は31例（10%）であった。なお、原発性硬化性胆管炎あるいは硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、潰瘍性大腸炎など、自己免疫が病因に関与している可能性はあるものの、いわゆる膠原病の範疇以外の疾患は除外した。

合併した膠原病の内訳は、SS/MDが24例、SLEとSS/MDの合併例が3例、SLEが2例（うち1例は結節性動脈周囲炎の重複合併）、全身性硬化症が1例、慢性関節リウマチが1例であった（図1）。これらの症例の臨床像を日本膵臓学会による自己免疫性膵炎の診断基準⁵⁾に照らした結果、17例が診断基準に合致した。診断基準を満たした症例の内訳はSS/MDが16例、SLEとSS/MDの合併が1例であり、全例にSS/MDの合併が見られた（図2）。一方、SS/MDの合併のないSLE2例、および全身性硬化症、慢性関節リウマチの各1例は自己免疫性膵炎の診断基準には合致しなかった。SLEの合併例を含めSS/MD症例の膵形態像を図3に示す。自己免疫性膵炎の診断に必須である「びまん性あるいは膵臓の1/3以上にわたる膵腫大あるいは膵管狭細像」を示す症例は各々73%、84%であった。また、診断基準には合致しないが膵腫大や膵管狭細像を示す症例が少数見られた。



“いわゆる膠原病”以外の以下の疾患の合併例は除外した：
 原発性硬化性胆管炎あるいは硬化性胆管炎，原発性胆汁性肝硬変，
 潰瘍性大腸炎
 *全身性硬化症，慢性関節リウマチ 各1例

図1 慢性膵炎を合併した自己免疫疾患（膠原病）(n=31)

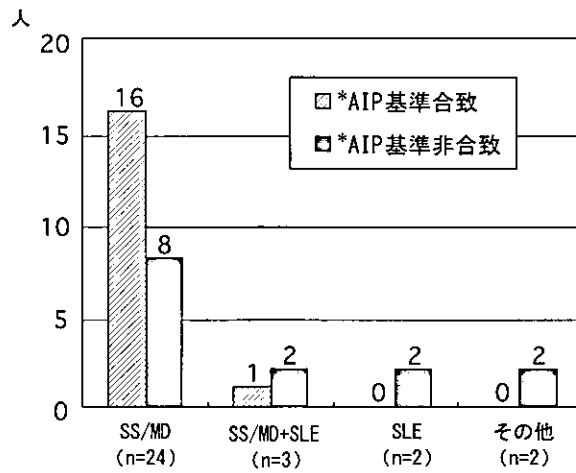


図2 自己免疫疾患（膠原病）に合併した慢性膵炎 (n=31)

*自己免疫性膵炎 (AIP) 診断基準

(日本膵臓学会, 2002年) (SS: シェーグレン症候群/MD: ミクリッツ病)

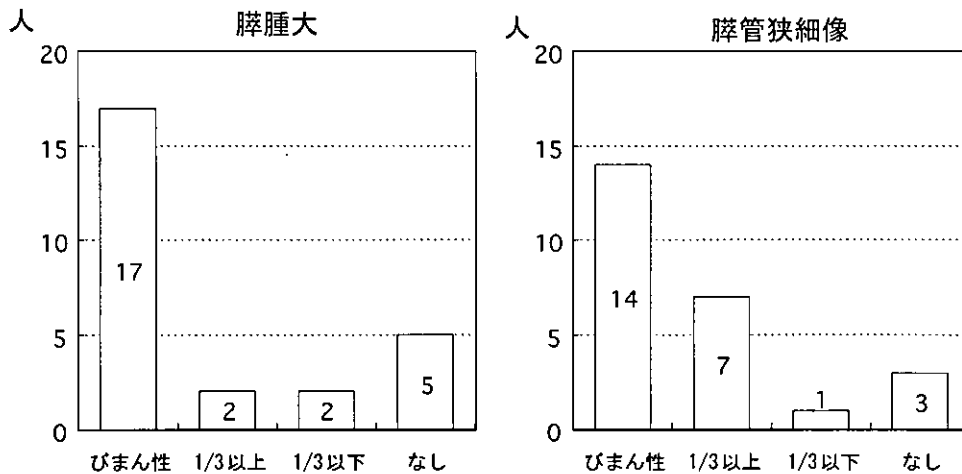


図3 シェーグレン症候群 (SS) / ミクリッツ病 (MD) に合併した慢性膵炎の膵画像所見

表1 シェーグレン症候群/ミクリッツ病に合併した慢性膵炎の臨床像 (I)

臨床項目	*AIP診断基準 合致例	*AIP診断基準 非合致例	有意差
男性	8/17 (47%)	4/10 (40%)	n.s.
発症年齢 (歳)	61.3 ± 10.5 (n=16)	57.9 ± 9.9 (n=8)	n.s.
腹痛 (+)	6/17 (35%)	4/10 (40%)	n.s.
黄疸 (+)	5/17 (29%)	2/10 (20%)	n.s.
PFD < 70%	9/11 (82%)	5/7 (71%)	n.s.
糖尿病 (+)	14/17 (82%)	6/10 (60%)	n.s.
膵部での総胆管狭窄	13/16 (81%)	0/7 (0%)	P<0.005

*自己免疫性膵炎診断基準 (日本膵臓学会, 2002年)

表2 シェーグレン症候群/ミクリッツ病に合併した慢性膵炎の臨床像 (II)

臨床項目	*AIP診断基準 合致例	*AIP診断基準 非合致例	有意差
ANA (+)	8/17 (47%)	7/9 (78%)	n.s.
RA (+)	4/12 (33%)	3/6 (50%)	n.s.
SS-A (+)	0/15 (0%)	2/6 (33%)	n.s.
SS-B (+)	0/14 (0%)	4/8 (50%)	P<0.02
γ-globulin (g/dL)	2.29 ± 0.71 (n=14)	2.10 ± 0.92 (n=8)	n.s.
IgG (mg/dL)	2,512 ± 846 (n=17)	2,416 ± 1029 (n=9)	n.s.

*自己免疫性膵炎診断基準 (日本膵臓学会, 2002年)

SS/MD以外の症例は少数であるため、SS/MDの27例 (SLEの合併例を含む) を自己免疫性膵炎の診断基準に合致する例 (合致例) と診断基準に合致しない例 (非合致例) に大別し、臨床像を比較検討した (表1, 2)。男女比に有意差はなかったがいずれも全国調査⁹⁾によるSSの男女比 (1:13.7) に比べ男性例が多かった。膵炎の発症年齢、腹痛、黄疸、PFD試験低値 (<70%)、糖尿病の合併について両者間で有意差はなかった。一方、合致例の16例中13例 (81%) で膵部での総胆管狭窄が認められたのに対し、非合致例は7例全例で同所見は見られず、両者間で有意差があった (p<0.005)。血清免疫学的検査所見 (表2) では、抗核抗体 (ANA)、リウマチ因子 (RA)、γグロブリン値、IgG値に有意差は認められなかった。特記すべき所見として、合致例ではSS-A抗体およびSS-B抗体が全例で陰性であったのに対し、非合致例では各々33%、50%に同抗体が認められた (SS-Bについては有意差あり: p<0.02)。

D. 考察

自己免疫性膵炎—全国調査の一次調査では、

自己免疫性膵炎の診断基準を満たさず、膠原病に合併した慢性膵炎は69症例であり、年間の受療者数は約530人 (95%信頼区間: 250~810人) と推計された⁹⁾。一次調査で該当症例ありと回答のあった施設に個人調査票を送付したが (二次調査)、自己免疫性膵炎の診断基準に合致する症例を含め、個人調査票の回収された症例は33例と少数であった。この理由として、今回の全国調査が自己免疫性膵炎に主眼を置いたものであったことが挙げられる。また、今回の調査では内科 (消化器科) あるいは外科 (消化器外科) を調査対象としたが、膠原病症例の受療が多いリウマチ科や膠原病科が対象に含まれていなかった。今後、これらの診療科を含めた全国調査が必要と考えられる。

全体の症例数は少なかったが、SS/MDに合併した慢性膵炎症例は27例の調査票が収集された (SLEの重複合併例を含む)。これらの症例の解析の結果、SS/MDに合併した慢性膵炎の約2/3の症例が自己免疫性膵炎の診断基準を満たした。自己免疫性膵炎の診断基準に合致する症例と合致しない症例の臨床像の比較検討より、診断基準合致例では膵部での総胆管の狭窄が有意に多