

## 自己免疫性膵炎の疫学調査，自己免疫性疾患に合併する 慢性膵炎の疫学調査

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】

全国の内科（消化器科を含む）、外科（消化器外科を含む）を標榜する診療科を対象に、層化無作為抽出法により自己免疫性膵炎の年間受療者数を推計した（有効回収率33.02%）。その結果、2002年の1年間に医療機関を受診した患者数は、①日本膵臓学会による診断基準を満たす自己免疫性膵炎：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：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：530人（同250～810人）であった。また、過去10年間における診断基準を満たす自己免疫性膵炎362症例の検討より、自己免疫性膵炎の男女比は2.5：1であった

### A. 研究目的

いわゆる膵管狭細型膵炎においてステロイド治療の奏効することが報告され、自己免疫性膵炎として注目されるようになった<sup>1)</sup>。2002年には日本膵臓学会から自己免疫性膵炎の臨床診断基準が発表され<sup>2)</sup>、本疾患概念は認知されつつある。しかし、本症には未だ不明の点が多く、多数の症例による臨床像の解析と病態の解明が望まれている。

平成11～13年度本研究班（班長：小川道雄）ではいわゆる自己免疫性膵炎の実態調査を行い、基本的な臨床像について検討した<sup>3-6)</sup>。本調査研究では新しく提示された診断基準をもとに、自己免疫性膵炎の全国調査（一次調査）を行い、年間受療者数を推計する。また、自己免疫性膵炎の診断基準を満たさないが同疾患が疑われる膵炎症例（いわゆる疑診例）、あるいは他の自己免疫性疾患に合併した慢性膵炎症例についても全国調査を行う。これらの症例の臨床像について二次調査を行い、自己免疫性膵炎の診断における問題点と合併病態を明らかにする。また、これまで系統的な検討がされていない治療と予後についても詳細な調査を行い、ステロイド治療の適応と投与方法についてのガイドラインの

構築をめざす。

### B. 研究方法

#### 1. 調査項目

平成14年1月1日から12月31日の1年間に医療機関を受診した膵炎症例（継続療養症例を含む）につき、次の項目に該当する症例数を調査した（資料10）。

- ①日本膵臓学会による診断基準<sup>2)</sup>を満たす自己免疫性膵炎症例
- ②日本膵臓学会による診断基準<sup>2)</sup>は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる膵炎症例
- ③上記以外で自己免疫疾患（膠原病）に合併した慢性膵炎症例

さらに、次の項目を満たす症例についても調査を行った。なお、項目⑤は共同研究「慢性膵炎の実態調査」の一環として行うものである。

- ④平成5年1月1日から平成14年12月31日の過去10年間において日本膵臓学会による診断基準を満たす自己免疫性膵炎症例
- ⑤過去1年間の慢性膵炎症例（確診、準確診で自己免疫性膵炎を含まない）

#### 2. 調査対象と方法

調査対象は全国の内科（消化器科を含む）、外

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科	—	2,971科	993科	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

階層	回答診療科	①診断基準による自己免疫性膵炎症例	②疑い症例	③膠原病に合併した慢性膵炎症例
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科	294例	153例	69例

科（消化器外科を含む）を標榜する診療科で層化無作為抽出法による調査を行った。抽出層は大学附属病院，一般病院500床以上，400～499床，300～399床，200～299床，100～199床，99床以下で，抽出率はそれぞれ，100%，100%，80%，40%，20%，10%，5%とした（表1）。特に症例が集中すると考えられる病院は特別階層病院として，全病院を調査対象とした。

調査は郵送法で第一次調査と第二次調査からなる。第一次調査で回答期限までに返送のなかった診療科には再度依頼を行った。第一次調査で「患者あり」と報告のあった診療科には，第二次調査票（患者個人票）を送付した。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<sup>7)</sup>を用いた。

（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<sup>8)</sup>）。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（資料10，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<sup>2)</sup>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年間にお

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)

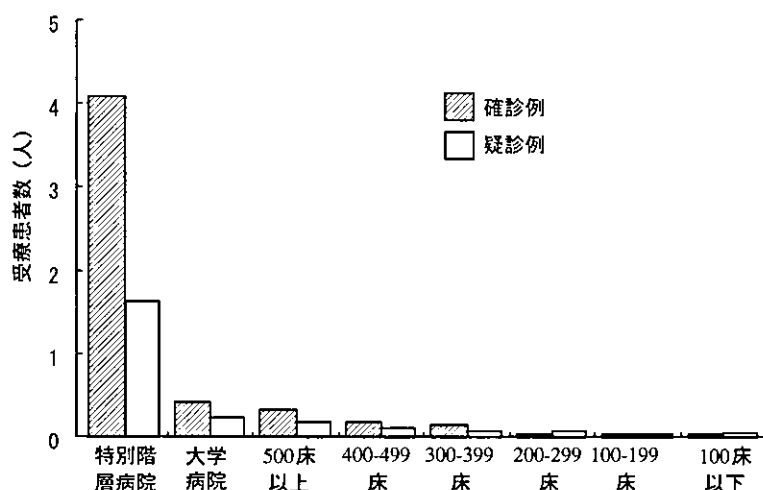


図 各階層1病院あたりの自己免疫性膵炎確診例および疑診例の年間受療患者数

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<sup>2)</sup>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年間にお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(資料11, 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日を回答期限とした。

## 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<sup>2)</sup>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らかとなった。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: 411-419.
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: 585-587.
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; 100-110.
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; 169-172.

## 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。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

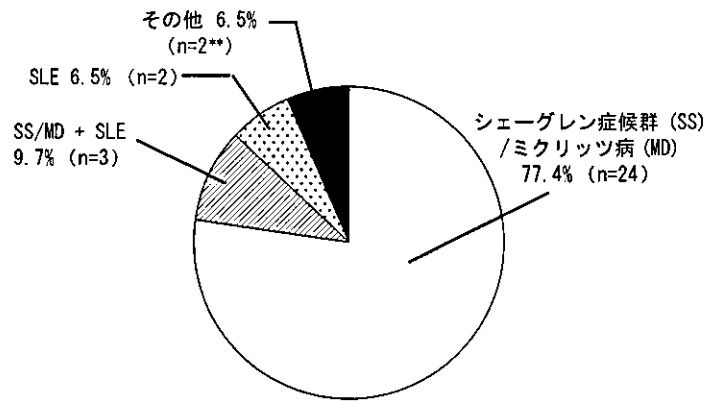
自己免疫性膵炎の全国調査<sup>4)</sup>により集められた301症例の個人調査票（二次調査票）を対象とし、記載に従い膠原病の合併と膵炎の臨床像について検討した。なお、シェーグレン症候群（Sjögren's syndrome: SS）とミクリッツ病（Mikulicz disease: MD）の異同については定説がなく、今回の調査では両者を併せて解析した。（倫理面への配慮）

第二次調査票（患者個人票）の患者氏名はインシタ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<sup>5)</sup>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）

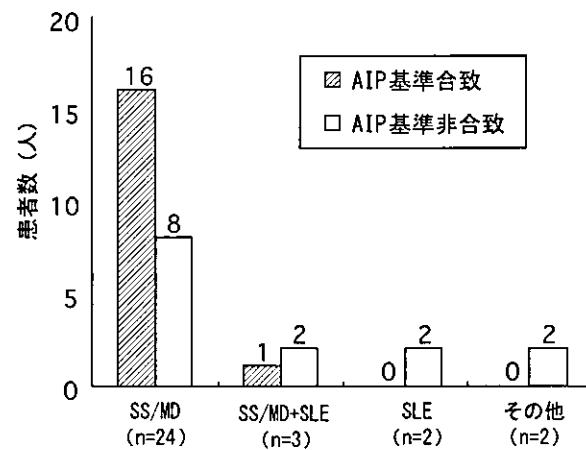


図2 自己免疫疾患（膠原病）に合併した慢性膵炎（n=31）  
 自己免疫性膵炎（AIP）診断基準（日本膵臓学会，2002年）  
 （SS：シェーグレン症候群/MD：ミクリッツ病）

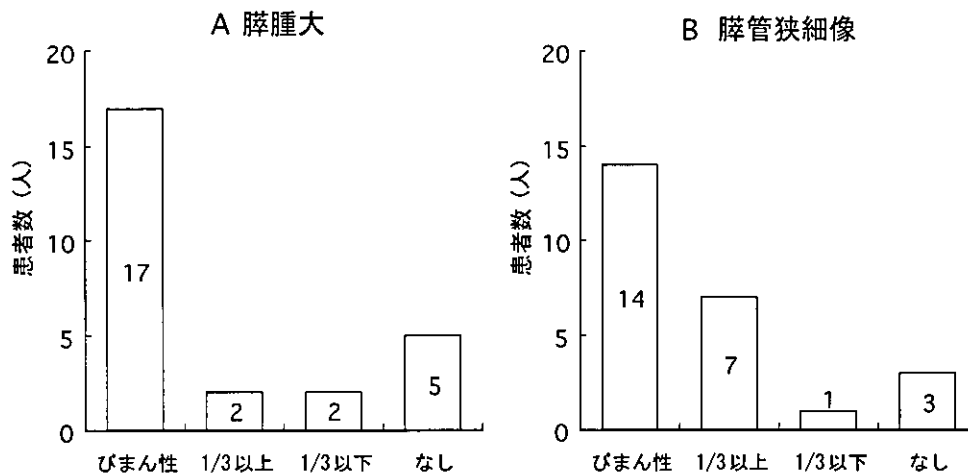


図3 シェーグレン症候群 (SS) / ミクリッツ病 (MD) に合併した慢性膵炎の腫画像所見

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<sup>6)</sup>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<sup>4)</sup>。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

く認められた (81%)。また、診断基準合致例ではSS-A/SS-B抗体が全例で陰性であった。一方、診断基準非合致例では原発性SS症例と同等の頻度でSS-A/SS-B抗体が検出された (原発性SSにおけるSS-A/SS-B抗体の陽性率: 各々35~88%, 46~77%<sup>7)</sup>)。従来より自己免疫性膵炎に合併するSS症例はSS-A/SS-B抗体の陰性例が多いことが報告されている<sup>8,9)</sup>。Kamisawaらは自己免疫性膵炎に合併した唾液腺炎ではIgG4陽性の形質細胞の浸潤が認められるが、いわゆるSSの唾液腺にはIgG4陽性の形質細胞が見られないことを示し、両者の病態の違いを指摘している<sup>8)</sup>。今後、両者の異同について検討が必要である。

## E. 結語

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かった。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に合致した。これらの症例では、膵部での総胆管の狭窄が認められたが、SS-A/SS-B抗体は陰性であった。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であることが示された。

## F. 参考文献

1. 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. 自己免疫性膵炎. 日消会誌 2000; 97: 1355-1363.
2. Nishimori I, Morita M, Kino J, et al. Pancreatic involvement in patients with Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis. *Int J Pancreatol* 1995; 17: 47-54.
3. 西森 功, 大崎純子, 森田雅範, 大西三朗, 山本泰猛. 自己免疫疾患・膠原病と膵障害 胆と膵 1996; 17: 529-535.
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. 若井建志, 大野良之, 川村 孝, 玉腰暁子, 青木利恵, 宮坂信之, 大田明英, 市川陽一, 橋本修二, 藍沢茂雄, 箕輪眞澄, 稲葉 裕. シェーグレン症候群・成人スチル病の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 平成6年度研究業績 1995; 34-40.
7. Nishimori I, Hollingsworth MA. Autoantigens of Sjögren's syndrome. In: Sudhir Paul, ed. *Autoimmune Reactions*. Humana Press: Totowa, 1999; 61-77.
8. 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: 683-687.
9. Dooreck BS, Katz O, Rarkin JS. Autoimmune pancreatitis in the spectrum of autoimmune exocrinopathy associated with sialoadenitis and anosmia. *Pancreas* 2004; 28: 105-107.

## 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を有していた症例の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による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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>、逆に糖尿病の悪化をきたす症例もある<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>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）<sup>5)</sup>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<sup>5)</sup>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 (21.0%)	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
あり	全症例	111 (66.5%)	63.9±9.4* (n=107)	82：26
	膵炎と同時に発症	48 (52%)	62.3±10.2 (n=48)	38：10
	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&lt;0.01, v.s. 糖尿病なし (全症例)

‡P&lt;0.05, v.s. 糖尿病なし (全症例)

‡P&lt;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%)

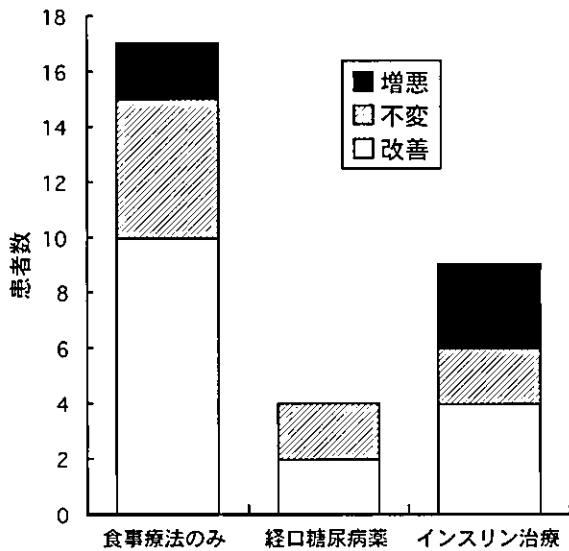


図1 糖尿病の治療内容と経過（膵炎と同時に糖尿病が発症しステロイド治療をした症例）

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<sup>1)</sup>、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

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	31 (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

～13年度の調査がステロイド治療の奏効した膵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<sup>9)</sup>。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<sup>9)</sup>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<sup>2,3,7)</sup>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<sup>9)</sup>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 $\beta$ 細胞の再生を抑制しており<sup>9)</sup>，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 $\beta$ 細胞の再生を促すとしている。また，伊藤ら<sup>9)</sup>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

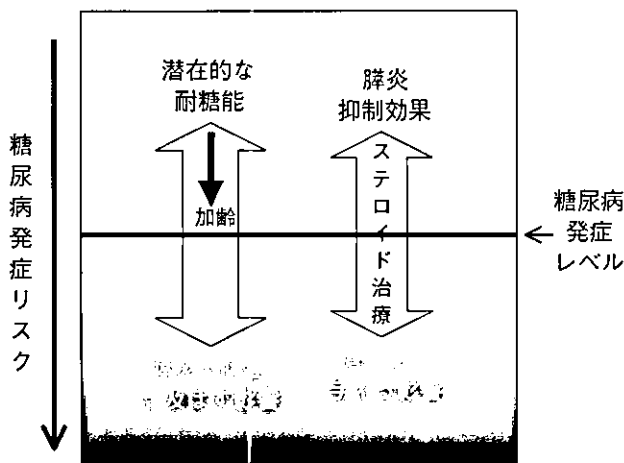


図2 自己免疫性膵炎において糖尿病発症に関与する因子

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、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

西森 功（高知大学医学部消化器病態学），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），須田耕一（順天堂大学医学部病理学第一）  
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），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】

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。以上に最近の知見を取り入れ，改訂案を作成した。

### 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，病理所見についてワーキンググループで検討しその病態を解析した。

（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ともに解析にあたっては年齢と性別のみ的人情報が対象となるため個人が特定されることはない。

表1 自己免疫性膵炎診断基準2002

- 膵画像検査にて膵管像の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 $\gamma$ 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）

### 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る<sup>8-13</sup>。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<sup>19</sup>。

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

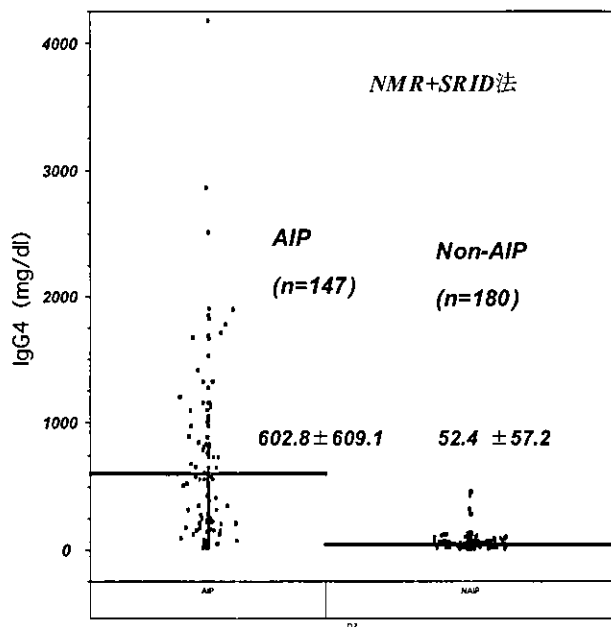


図1 自己免疫性膵炎と非自己免疫性膵炎の血清IgG4値 (NMR, SRID) の比較

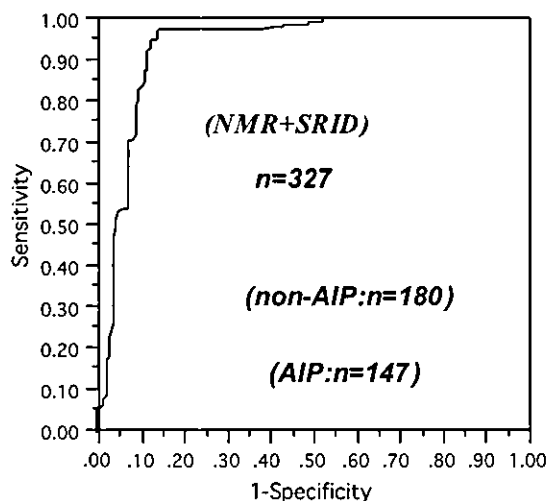


図2 NMR法とSRID法による血中IgG4値のROC曲線

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<sup>1-4)</sup>。

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<sup>45)</sup>。

5) IgG4のカットオフ値の検討

免疫比濁法 (immunonephelometry: NMR), 一

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 $\gamma$ グロブリン血症、高IgG血症や自己抗体の存在、ステロイド治療が有効など、自己免疫機序の関与を示唆する所見を伴う膵炎である。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 $\gamma$ グロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、自己抗体のいずれかを認める。
3. 病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記の1を含め2項目以上を満たす症例は、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)

元放射状免疫拡散法 (single radial immunodiffusion method: SRID) 法がある。

- ①NMRではAIP ( $547.7 \pm 707.6$  mg/dl,  $n=50$ ), 非AIP ( $51.2 \pm 80.9$  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 ( $631.2 \pm 553.4$  mg/dl,  $n=97$ ), 非AIP ( $51.9 \pm 44.1$  mg/dl,  $n=127$ ) であった。
- ③NMRまたはSRIDではAIP ( $602.8 \pm 609.1$  mg/dl,  $n=147$ ), 非AIP ( $52.4 \pm 57.2$  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  $\text{mean} + 2\text{SD} (> 166.8$  mg/dl) とした場合は0.877であり、ROCカー

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, 天狗瘡, 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)

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<sup>1,6,7)</sup>。

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<sup>1-3)</sup>。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<sup>4,5)</sup>。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<sup>1,8-13)</sup>．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ようにしている．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 : 1-4.
2. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan. *Gastroenterology* 2003; 125 : 1557- 1558.
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* 2003; 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- 738.
5. Kamisawa T. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38 : 982-984.
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 : 573-581.

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 : 235-238.
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 : 603-607.
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 : 683-687.
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 : 323-326.
12. Uchida K, Okazaki K, Asada M, Yazumi S, Ohara M, Chiba T, Inoue T. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas* 2003; 26 : 92-94.
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 : 1403-1404.

## 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 : 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 : 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 : 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

## 自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス

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

岡崎和一（関西医科大学内科学第三）， 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学）， 大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）  
白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科学）， 成瀬 達（名古屋大学大学院病態修復内科学）  
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（産業医科大学消化器・代謝内科）

### 【研究要旨】

層化無作為抽出法により全国から集計された自己免疫性膵炎症例（疑い例を含む）について、主治医による個人調査票の記載を依頼した結果、301例の調査票が回収された。日本膵臓学会による自己免疫性膵炎診断基準（2002年）に準じ、調査票の記載内容を再検討した結果、自己免疫性膵炎：確診例が167例あった。これらの症例における治療内容と寛解・再燃についての解析結果を踏まえ、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班「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」ワーキンググループにより、自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサスを以下のごとく集約した。

### 自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス

- ・経口プレドニン投与が治療の基本である、
- ・黄疸例では胆道ドレナージを考慮する。
- ・糖尿病合併例では血糖のコントロールを行う。
- ・自己免疫性膵炎の診断がつかない時点で、安易にステロイド治療を行ってはならない。また、ステロイド治療の経過から膵腫瘍が否定されない場合、膵癌を念頭においた再評価を行う。
- ・経口プレドニン30～40mg/日から投与を開始する。
- ・プレドニン初期量を2～4週間投与した後、臨床徴候の改善をみながら、2～3カ月を目安に維持量まで漸減する。
- ・寛解後は原則的に経口プレドニンの維持療法（目安として2.5～5 mg/日）を行う。
- ・維持療法の期間については今後の検討課題であるが、臨床徴候の改善をみて、一定期間（目安として6～12カ月間）投与後に中止し、再燃を念頭においた経過観察を行う。
- ・ステロイド治療の効果判定および再燃についての経過観察には、血清 $\gamma$ グロブリンやIgG, IgG4などの血液生化学検査所見、腹部画像所見、黄疸や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする。

### A. 研究目的

慢性膵炎臨床診断基準（2001年）では、膵腫大と膵管狭細像を示す膵炎症例は膵管狭細型膵炎として扱われている<sup>1)</sup>。これら膵管狭細型膵炎の症例では膵実質内に線維化とリンパ球および形質細胞の浸潤が認められ<sup>2,3)</sup>、血液検査で $\gamma$ グロブリンやIgG値の上昇、抗核抗体陽性を示し、ステロイド治療が奏効することより<sup>4)</sup>、自己免疫

性膵炎（autoimmune pancreatitis）の疾患概念が提唱されている。2002年には日本膵臓学会から自己免疫性膵炎の臨床診断基準が発表され<sup>5)</sup>、本疾患概念は広く認知されつつある。しかし、本症の病態にはいまだ不明の点が多く、多数の症例における臨床像の解析と病態の解明、さらには治療指針の策定が望まれている。

こういった状況を背景に、厚生労働省難治性

膵疾患に関する調査研究班では、平成11～13年度（班長：小川道雄）に「いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査」を行い、本症の基本的な臨床像について検討した<sup>3-5,7)</sup>。さらに、同研究班（平成14～16年度、班長：大槻眞）では日本膵臓学会から提示された診断基準をもとに自己免疫性膵炎の全国調査（一次調査）を行い、年間受療者数の推計を行った（約900人、95%信頼区間：670～1,110人）<sup>8,9)</sup>。本研究では一次調査で集計された症例において治療内容と臨床経過についての二次調査を行い、調査結果をもとに研究班のエキスパートによる議論を重ね、自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサスを集約した。

## B. 研究方法

### 1. 調査項目

#### 1) 一次調査

2002年1月1日～12月31日の1年間に医療機関を受診した膵炎症例（新規症例，継続療養症例を含む）につき，次の項目に該当する症例数を調査した。

- ①日本膵臓学会による診断基準<sup>6)</sup>を満たす自己免疫性膵炎症例
- 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症例

#### 2) 二次調査

年齢，性別などの基本情報（個人情報保護のため氏名はイニシャルで記載），発症年齢，家族歴，症状ならびに理学所見，併存症・既往症，糖尿病合併病態，膵内外分泌機能，免疫学的検査成績，膵画像所見（エコー，CT，MRI，ERCP，MRCP），病理学的所見，治療内容，寛解・再燃について調査した。特に治療内容と寛解・再燃については詳細な質問項目を設定した（個人調査票は難治性膵疾患に関する調査研究班：平成15年度報告書，添付資料2を参照<sup>9)</sup>）。

### 2. 調査対象と方法

調査対象は全国の内科（消化器科を含む），外科（消化器外科を含む）を標榜する診療科で層化無作為抽出法（難病の疫学調査班サーベイラ

ンス分科会：全国疫学調査マニュアル<sup>10)</sup>）による調査を行った。抽出層は大学附属病院，一般病院500床以上，400～499床，300～399床，200～299床，100～199床，99床以下で，抽出率はそれぞれ，100%，100%，80%，40%，20%，10%，5%とした。特に症例が集中すると考えられる病院は特別階層病院として，全病院を調査対象とした。

調査は郵送法で行い，第一次調査として2003年1月24日に依頼状，日本膵臓学会による自己免疫性膵炎診断基準<sup>6)</sup>，ならびに調査票を対象科に送付した。同年3月31日を解答期限とし，期限までに返送のなかった診療科には6月10日に再度依頼を行った。第一次調査で「患者あり」と報告のあった診療科に対し，10月3日第二次調査票（患者個人票）を送付した。2004年1月31日を二次調査の回答期限とした。

（倫理面への配慮）

調査は「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日文科科学省・厚生労働省 平成14年7月1日施行）に従い施行した。とくに第二次調査票（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, D. 研究結果および考察

### 1. 症例の集計

#### 1) 一次調査

一次調査の結果，993診療科から516症例の回答があった（特別階層病院を除いた回答率33%）。症例の内訳は，①日本膵臓学会による診断基準<sup>6)</sup>を満たす自己免疫性膵炎294症例，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慢性膵炎153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69症例であった（詳細は平成15年度，総括・分担研究報告書を参照<sup>9)</sup>）。

#### 2) 二次調査（図1）

一次調査で「症例あり」と回答のあった診療科に二次調査票を発送した。その結果，301症例の調査票が回収された。これらの症例の臨床像を日本膵臓学会による診断基準<sup>6)</sup>に照らし再検討した結果，診断基準を満たす症例が167例（55%）であった。一方，膵腫大や膵管狭細像が