

作成，治療についてのガイドライン策定を目指す。

F. 参考文献

1. 伊藤鉄英，大越恵一郎，河辺 顕，久野晃聖，有田好之，名和田新．膵性糖尿病—慢性石灰化膵炎における耐糖能異常—．肝胆膵 2002; 44: 177-182.
2. 伊藤鉄英，宜保淳也，加来豊馬，藤森 尚，井上直子，大野隆真，有田好之，大越恵一郎，河辺 顕，名和田新．慢性膵炎の合併症とその取り扱い 糖尿病—慢性膵炎における耐糖能異常—．消化器の臨床 2004; 17: 528-533.
3. Okuno G, Oki A, Kawakami F, Doi K, Baba S. Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan: A study by questionnaire. Diabetes Res Clin Pract 1990; 10: 65-71.
4. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, Shimosegawa T, Toyota T. Pancreatic diabetes in Japan. Pancreas 1998; 16: 385-391.
5. 日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会．糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告．糖尿病 1999; 42: 385-404.
6. 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.
7. 小泉 勝，志賀伯弘，豊田隆謙．膵性糖尿病の概念と現状．胆と膵 1995; 16: 643-649.
8. Vinik AI. Insulin secretion in chronic pancreatitis. In: Diabetes secondary to pancreatopathy. Excerpta Medica Amsterdam 1988; pp33-50.
9. 大槻 眞，田代充生，西森 功，伊藤鉄英，須賀俊博，下瀬川徹，神澤輝実，吉田 仁，丸山勝也，岡崎和一，成瀬 達，税所宏光．慢性膵炎の全国疫学調査．厚生労働科学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 総合研究報告書 2005; 125-129.
10. 伊藤鉄英，大槻 眞．膵性糖尿病の全国疫学調査．厚生労働科学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 総括・分担研究

報告書 2006; 98-102.

11. 野田光彦．糖尿病合併症の分子医学—基礎と臨床．糖尿病合併症の疫学．現代医療 2003; 35: 2190-2200.
12. 伊藤鉄英，安田幹彦，河辺 顕，大野隆真，加来豊馬，久野晃聖．慢性膵炎の栄養療法．日消誌 2007; 104: 1722-1727.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 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

慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討

研究報告者 大槻 眞 産業医科大学消化器・代謝内科 教授
共同研究者 藤野善久 産業医科大学公衆衛生学 准教授

【研究要旨】

1994年に登録された慢性膵炎患者1,373例を対象に、2006年に転帰調査を行い、予後および死因に関して検討した。

慢性膵炎の罹病期間と相関して糖尿病合併率が増加した。

慢性膵炎の治療として手術を受けた症例では糖尿病合併率が高く、内科的治療の約1.8倍であった。

慢性膵炎の標準化死亡比(SMR)は1.56、悪性新生物によるSMRは2.01と一般集団よりも有意に高率であった。特に膵癌では、SMR 7.33と著しく高かった。

A. 研究目的

慢性膵炎とは、膵臓の内部に、不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性変化が生じ、膵臓の外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。しかし、予後に関してはいまだ不明の点も多い。

本研究では、1994年に厚生省難治性膵疾患調査研究班(松野正紀班長)によって実施された慢性膵炎の全国調査で集められた患者の2006年の実態を調査し、慢性膵炎患者の転帰および死因を解析した。慢性膵炎患者の全死亡および各疾患群についての死亡率を、日本人一般集団と比較した。

B. 研究方法

1994年に登録された慢性膵炎患者のうち2002年の調査症例2,346例から重複症例と慢性膵炎が否定された症例448例、過去2回の調査(1998年、2002年)で未回答であった242例、1995～2006年の間に死亡が確認された283例を除いた1,373例に調査票を送付し、1,111例(80.9%)から回答を得た(図1)。の時点において2006年の状態が追跡確認できた1,656例を対象に、予後および死因に関して検討した。1,656例の抽出条件については示した。

本解析においては、追跡期間の把握には月、日の情報は使用せず、年単位の情報で処理した。追跡不明・転医症例については、最終受診年が

判明しているものは、最終受診年までの情報を用い、最終受診年が不明な症例については、受診が把握できていた時点の調査年と最新(2006年)の中間までを追跡したものとし、それ以降は打ち切りとした。

膵癌リスクの推定については、膵臓の手術の有無については考慮していなかった。標準化死亡率(standardized mortality rate; SMR)の推定には、追跡期間の中間にあたる1998年の人口動態統計を基準として用いた。膵癌死亡に関するリスク要因は、コックス比例ハザードモデルを用いて検討した。

(倫理面への配慮)

今回の慢性膵炎予後調査は主任研究者の所属する機関の倫理委員会の承認を得て実施した(産業医科大学倫理委員会承認：第03-22号)。使用した臨床調査票ではイニシアル、年齢、男女別で患者を同定し、個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

生存が確認できた症例のみにおいて糖尿病の合併頻度をみると、1994年では38.2%であったが、その後調査毎に増加し、2006年には54.3%に達した(図2)。すなわち、慢性膵炎の糖尿病合併率は罹病期間と相関して増加していた。2006年に生存が確認された慢性膵炎患者で1994年登録時には糖尿病を合併していなかった68例において、2006年の糖尿病有病率を治療法別に見る

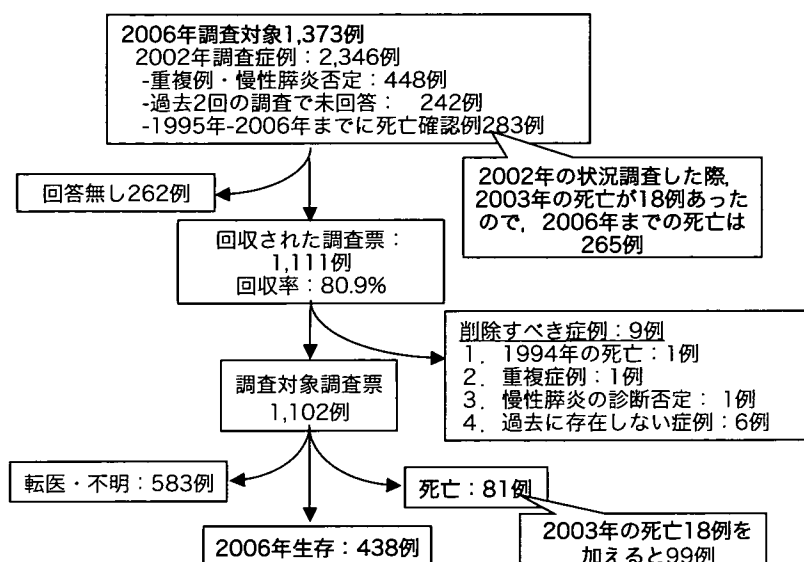


図1 1994年に登録した慢性膵炎の12年後の転帰調査

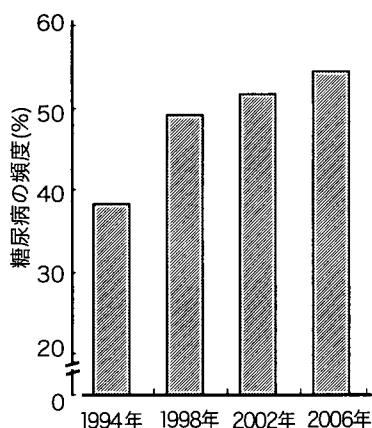


図2 慢性膵炎糖尿病の合併頻度の推移

と、手術治療をされた症例では43.5%に糖尿病を合併していたが、内科的治療の症例で糖尿病の合併が確認されたのは24.4%のみであった(表1)。

1994年から2006年の間に364例の慢性膵炎患者の死亡が確認された。死亡時年齢は 67.3 ± 11.6 歳(mean $\pm$ SD)で、男女差はなく男性 67.2 ± 11.1 歳、女性 68.7 ± 14.8 歳であった(表2)。慢性膵炎の成因別に死亡時年齢を見ると、アルコール性は歳で、非アルコール性に比べて若かった(表3)。特に、女性のアルコール性は男性のアルコール性比べて13歳、女性の特発性に比べると20歳若かった。

慢性膵炎患者の死因では悪性新生物が43.1% (364例中157例)と最も多く、次いで肺炎・感染症であった(表4)。悪性新生物の中では膵癌が最も多く、21.7%を占め、男性では21.9%、女性で

も20.0%と性差はなかった(表5)。慢性膵炎発症年齢と膵癌による死亡時年齢を見ると、女性の方が高齢であった(表6)。

慢性膵炎患者の1994年から2006年までの追跡期間中の死亡364例の死因別SMRを人年法を用い、1998年全国人口動態統計を基準に算出した(表7、図3)。全死亡については、男女合計でSMR1.56と一般集団に比べ高い死亡率であった。男女別に見ると、男性の全死亡SMRは1.72 (95%信頼区間：1.54-1.92)と一般集団に比べて有意に高かったが、女性ではSMR0.94 (95%信頼区間：0.72-1.41)で一般集団と差異を認めなかった。女性については観察人年および死亡例数が少なかったことが影響している可能性がある。本解析においては、追跡期間の把握には月、日の情報は使用せず、年単位の情報で処理した。今後の正式な解析においては、月までの情報を用いた詳細な追跡情報を用いる予定である。

死因別に見ると悪性新生物が157例と最も多く、SMRは2.01 (95%信頼区間：1.71-2.36)と一般集団よりも有意に高率であった。悪性新生物の臓器別では、肝臓、胆嚢・胆管、膵臓でSMRが高かった。特に膵臓癌では、SMR7.33と著しく高かった。特に男性ではSMRは8.07 (95%信頼区間：5.64-11.54)にも達したが、女性ではSMR4.36 (95%信頼区間：1.63-11.61)であった。また、肝疾患、消化器疾患によるSMRも高かった(表7)。

表1 2006年に生存が確認された慢性膵炎患者で1994年に糖尿病を合併していなかった68例の治療法別糖尿病発症率

1994年調査	治療方法	2006年調査
糖尿病(－)	手術(＋) 23例 (33.8%)	糖尿病(＋) 10例(43.5%)
		糖尿病(－) 11例(47.8%)
	手術(－) 45例 (66.2%)	不明 2例(8.6%)
		糖尿病(＋) 11例(24.4%)
		糖尿病(－) 11例(71.1%)
		不明 2例(4.4%)

表2 慢性膵炎364例の死亡時年齢
12年間の追跡調査(1995年～2006年)

	死亡平均年齢	平均寿命*
男性(319例)	67.2 ± 11.1	77.7歳
女性(45例)	68.7 ± 14.8	84.6歳
全体(364例)	67.3 ± 11.6	
(mean ± SD)		
*厚生労働省「人口動態統計」による2000年の平均寿命 (2006年の日本人の平均寿命は、男性79.00歳、女性85.81歳)		

表3 慢性膵炎364例の成因別死亡時年齢
12年間の追跡調査(1995年～2006年)

	アルコール性	非アルコール性
男性	65.6 ± 11.0 (247)	72.5 ± 9.7 (72)
女性	52.9 ± 14.6 (9)	72.6 ± 12.2 (36)
全体	65.1 ± 11.4 (256)	72.5 ± 10.5 (108)
(mean ± SD)		
成因は2006年時調査票を基準とし、未記載は1998年、1994年のデータを参考とした。		
*厚生労働省「人口動態統計」による2000年の平均寿命 男性77.7歳、女性84.6歳(2006年；男性79.0歳、女性85.8歳)		

D. 考案

慢性膵炎患者における糖尿病の合併頻度は慢性膵炎の罹病期間と相関して増加しており、慢性膵炎における糖尿病の合併率を横断的調査で規定することは困難である。実際、慢性膵炎の治療法によっても糖尿病の出現頻度が異なり、外科的治療を受けた症例では、内科的治療を受けた症例よりも糖尿病合併頻度が高く、約2倍であった。したがって、慢性膵炎の疼痛に対して外科的治療を選択する場合には、糖尿病合併頻度が高いことを念頭に置いておかねばならない。

1994年に登録された慢性膵炎患者を対象に、転帰および死因に関して解析した。1995年から

表4 慢性膵炎患者364例の死因

死 因	症例数(%)
悪性新生物	157 (43.1)
肺炎・感染症	30 (8.2)
脳血管障害	26 (7.1)
腎不全	22 (6.0)
栄養障害	19 (5.2)
肝不全・肝硬変	18 (4.9)
心不全・心筋梗塞	17 (4.7)
糖尿病	12 (3.3)
事 故	9 (2.5)
肺炎以外の肺疾患 (肺線維症など)	6 (1.6)
膵 炎	4 (1.1)
消化管出血	4 (1.1)
その他	40 (11.0)
合 計	364 (100)

表5 慢性膵炎患者の死因となった悪性新生物臓器別分類

臓 器	症例数(%)
膵 癌	34 (21.7)
肺 癌	23 (14.6)
肝 癌	20 (12.7)
食道癌	16 (10.2)
大腸癌	13 (8.3)
胃 癌	11 (7.0)
胆管・胆嚢癌	10 (6.4)
咽頭・喉頭癌	10 (6.4)
悪性リンパ腫	6 (6.4)
白血病	5 (3.2)
前立腺癌	3 (1.9)
その他	3 (1.9)
部位不明	3 (1.9)
合 計	157 (100)

表6 膵癌34例の慢性膵炎発症時年齢と膵癌死亡時年齢

	男性(30)	女性(4)	総計(34)
膵炎発症年齢	60.4 ± 10.8	68.8 ± 3.2	61.4 ± 10.6
死亡時年齢	69.6 ± 9.0	73.5 ± 3.7	70.1 ± 8.6
Mean ± SD			
括弧内は症例数			

表7 慢性肝炎の標準化死亡比 (SMR)

死 因	観察値	期待値	SMR	95% 信頼区間
全死亡	364	232.94	1.56	1.54- 1.92
悪性新生物	157	77.95	2.01	1.71- 2.36
肝 癌	20	10.30	1.94	1.19- 3.00
胆嚢・胆管癌	10	3.58	2.79	1.34- 5.13
膵臓癌	34	4.64	7.33	5.08-10.24
胃 癌	11	14.48	0.76	0.38- 1.36
大腸癌	13	8.92	1.46	0.78- 2.49
肺 癌	23	16.05	1.43	0.91- 2.15
肝硬変	10	2.75	3.64	1.74- 6.69
肝疾患	20	4.29	4.67	2.85- 7.21
消化器疾患	28	9.26	3.02	2.01- 4.37

肝疾患：肝硬変，肝膿瘍，肝不全，硬化性胆管炎含む
消化器疾患：肝硬変，肝膿瘍，肝不全，硬化性胆管炎，重症急性膵炎，消化管出血含む

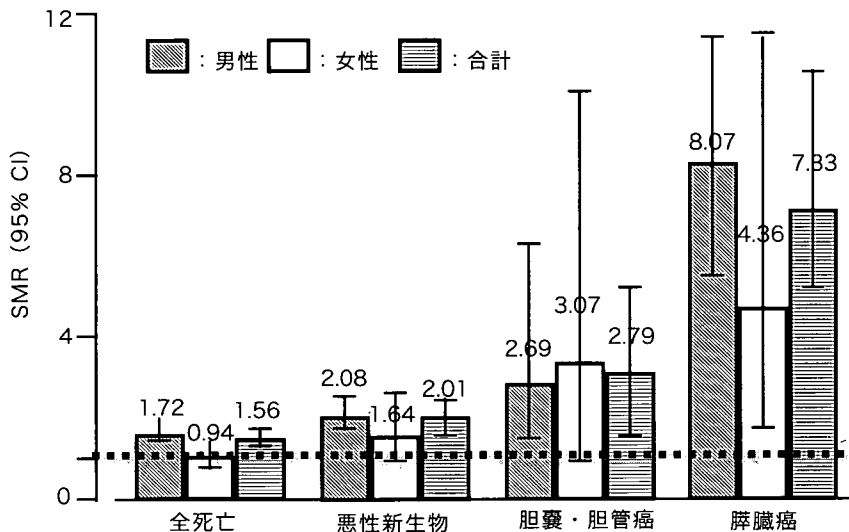


図3 慢性肝炎の標準化死亡比－ 2006 (standardized mortality ratio: SMR)

2006年までの間に男女合計で364例の死亡があり，SMRは1.56となり，一般集団に比べ高い死亡率であった。男女別に見ると，男性慢性肝炎患者ではSMRは1.72（95%信頼区間：1.54-1.92）と一般集団に比べて有意に高かったが，女性では一般集団と差異を認めなかった。しかし，女性については観察人年および死亡例数が少なかったことが影響している可能性がある。

1998年の第一回転帰調査では慢性肝炎患者の死亡例は127例で，SMR 2.07と報告されていたが¹⁾，1998年の調査票を再検討した結果，1994年以前に死亡していた62例が含まれており²⁾，1995年から1998年の間の死亡例は65例のみであった。2002年の第2回転帰調査では慢性肝炎

患者の死亡例は265例でSMRは1.55（95%信頼区間：1.37-1.75）であり³⁾，今回の2006年の結果とほぼ同じであった。死因別に見ると悪性新生物のSMRは2.02（95%信頼区間：1.67-2.43）と一般集団よりも有意に高率であったが，これも前回の2002年の結果とほぼ同じであった。膵癌では，SMR 7.84と著しく高かったが，2002年の調査時も慢性肝炎患者の膵癌SMRは7.33と高かった。このような結果から，慢性肝炎患者の膵癌による死亡比は期待値の7倍程度と考えるのが適当である。

症例数は少ないが膵癌を発症した女性の慢性肝炎患者の成因を見ると，2例はアルコール性，1例は特発性，1例は胆石性であり，特発性以外

は慢性膵炎診断後膵癌死まで5年以上経過していたし、発症年齢は男性よりも高齢であった。女性のアルコール性慢性膵炎症例の死亡年齢は若かったが、発症が遅い症例では膵癌の可能性があると考えられる。

膵癌リスクの推定においては、膵臓の手術の有無は考慮していなかった。すなわち、膵癌のリスク推定に際しては、膵摘された症例は、膵摘時点で打ち切りとして扱うべきであるが、本解析においては膵摘以後も膵癌リスクがあるものとして計算しており、今回の調査した症例の中に膵摘症例が含まれていた場合には、本来の膵癌リスクよりも結果を過小評価している可能性がある。さらに、膵癌リスクの推定においては、慢性膵炎が原因ではなく、膵癌が原因で慢性膵炎と診断されていた因果の逆転の可能性を考慮して、登録時(1994年)から2～3年以内に発症した膵癌症例は除外して解析する方法が望ましいが、今回は考慮していない。したがって、膵癌に続発した慢性膵炎患者も解析集団に含まれている可能性があり、今回の解析結果の解釈には注意を要する。

膵石の有無別では性別、年齢、成因、および背部痛に関しては、HRの大きな違いはなく、膵石との交互作用を示唆する結果は得られなかった。膵石を有しない層では糖尿病はHR3.99と有意な膵癌リスクであったが、膵石を有する群では逆に糖尿病はHR 0.72と膵癌リスクを減少させる傾向が認められた。さらに、糖尿病の有無で層化すると、糖尿病を有する層では、膵石はHR 0.17と膵癌死亡リスクを有意に減少させていた。すなわち、糖尿病と膵癌との関連において、膵石が作用修飾因子となっている可能性を示している。

E. 結論

慢性膵炎患者における糖尿病合併率は罹病期間と相関して増加する。また、外科的治療が行われた症例では糖尿病発症率が高かった。慢性膵炎患者の標準化死亡率(SMR)は1.56と一般集団に比べ高く、悪性新生物、特に膵癌のSMRは7.33と著しく高かった。

F. 参考文献

1. 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 早川哲夫, 玉腰暁子, 大野良之, 武田和憲, 松野正紀, 広田昌彦, 小川道雄, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 大槻眞, 加嶋 敬, 小泉 勝, 原田英雄, 山本正博, 西森 功. 慢性膵炎の予後. 膵臓 1999; 14: 74-79.
2. 大槻 眞, 黒田嘉和, 上田 隆, 白鳥敬子, 成瀬 達, 北川元二, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 下瀬川徹. 慢性膵炎の転帰調査. 難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005; 146-150.
3. 大槻 眞, 藤野善久. 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討. 難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究平成 18 年度総括・分担研究報告書 2007; 91-97.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) Otsuki M. Key Note Lecture: Relationship between exocrine and endocrine pancreas. Falk Symposium 161: Future Perspectives in Gastroenterology, Dresden, Germany, October 12, 2007.

H. 知的所有権の出願・取得状況(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

3. 自己免疫性脾炎

1) 診断基準

2) 治療と予後

自己免疫性膵炎-共同研究プロジェクト 自己免疫性膵炎診断基準と治療指針の国際化にむけて －日本の立場より－

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科） 教授
神澤輝実 東京都立駒込病院内科 医長

共同研究者

川 茂幸（信州大学健康安全センター）、伊藤敏文（関西労災病院第7内科）
西森 功（高知大学医学部光学医療診療部）、伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）
小泉 勝（栗原市立栗原中央病院）、田中滋城（昭和大学医学部第二内科）
成瀬 達（三好町民病院）、能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）
須田耕一（東京西徳洲会病院病理科）、大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

1) 日本、韓国、米国の自己免疫性膵炎診断基準の比較検討を行った。①膵外病変、②ステロイド効果、③ERCPの必要度、④血中自己抗体、⑤病理所見での単独診断の各項目に相違が認められる。

2) 自己免疫性膵炎21例の診断率の前向き検討では、臨床診断基準2006（日本）では15/21（71.4%）、HISORt（Mayo Clinic）では11/21（53.2%）、韓国診断基準（2007）では16/21（76.2%）であり、本邦と韓国の基準率の差は、ステロイド治療による診断的治療の有無に、またHISORtの診断率が低いことは、IgG4のみを免疫学マーカーとして使用していることによるものと思われた。

3) ワーキンググループでは、①自己抗体も診断基準に入れる、②悪性疾患でIgG4が上昇したとしても診断的価値を損なうものではない、③IgG4陽性形質細胞浸潤がなくてもLPSPがあれば診断可能、④ステロイドの治療的診断は認められない、を日本の基本的立場とした。しかし、⑤IgG4陽性形質細胞浸潤を伴う膵外病変、⑥MRCP、⑦ステロイド効果、の3点を診断項目に入れる是非については継続議論が必要である。

A. 研究目的

1) 日本、韓国、米国の自己免疫性膵炎診断基準の比較検討を行う。

2) 自己免疫性膵炎の診断基準の国際化にむけて日本と韓国の診断基準をもとにアジアにおける自己免疫性膵炎の診断基準を作成する。

B. 研究方法

1) H18年に厚生労働省難治性膵疾患調査研究班と日本膵臓学会の作成した自己免疫性膵炎臨床診断基準2006¹⁾、米国Mayo Clinicから報告された診断基準²⁾、H19年に韓国胆膵学会の新診断基準³⁾が報告された。各診断基準の陽性率を

2005～2007年に関西医大消化器肝臓内科膵臓外来を受診した275名の膵疾患の新患者のうち、血中膵酵素高値、膵画像診断にて膵腫大、自己抗体などの免疫学的異常のうち少なくとも2項目以上を認めた30症例について前向きに検討した。

2) 自己免疫性膵炎に関する日韓シンポジウムの議論を経て、日本韓国の研究者が共同で、アジア診断基準の案を作成する。

（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、画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用に

表1 各診断基準の比較

	臨床診断基準 2006 (日本)	HISORt (2006) (Mayo Clinic)	Korean criteria (2007)
画像検査	必須(ERCPのみ)	必須ではない	必須(MRCPも可)
血液検査	γ -glob / IgG / IgG4の上昇 自己抗体の存在	IgG4の上昇	IgG / IgG4の上昇 自己抗体の存在
組織学的検査	線維化と著明なリンパ球 ・形質細胞の浸潤	LPSP IgG4陽性 形質細胞の浸潤	リンパ球, 形質細 胞の浸潤
ステロイド反応性	含まない	含む	含む
多臓器病変	含まない	含む	含む

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

1. 臨床診断基準の比較(表1)

各国の診断基準の相違点は以下のように要約された。

- 膵外病変を診断基準に入れるかどうか？
- ステロイドの効果を診断基準に入れるかどうか？
- 膵画像診断でERCPを必須とするか？
- 血液所見でIgG4以外に自己抗体は必要か？
- 臨床情報なくて病理所見だけで診断できるか？

以上の点に関して、ワーキンググループでは日本の立場について議論し(H19年6月28日, 福岡), 以下の方針を確認した。

- 自己抗体も診断基準に入れるべき。
- 悪性疾患でIgG4が上昇したとしても診断的価値を損なうものではない。
- IgG4陽性形質細胞浸潤がなくてもLPSPがあれば診断可能。
- ステロイドの治療的診断は認められない。

また、以下の3点については現在の日本の診断基準には取り入れられていないが、国際化に向けては今後の議論を継続する必要がある。

- IgG4陽性形質細胞浸潤を認める膵外病変の存在を診断基準に入れてもよいか？
- ERCPは画像診断として必須であるが、high quality MRCPを画像所見に入れてもよいか？
- 結果的にステロイドにより軽快した症例も

表2 各診断基準の診断率

	診断基準を満たす症例	
臨床診断基準2006 (日本)	15/21	71.4%
HISORt (Mayo Clinic)	11/21	53.2%
韓国診断基準(2007)	16/21	76.2%

考慮するか？

2. 各国の診断基準の前向き検討

275名の膵疾患の新患者のうち、血中膵酵素高値、膵画像診断にて膵腫大、自己抗体などの免疫学的異常のうち少なくとも2項目以上を認めた30症例のうち最終的に自己免疫性膵炎と診断された症例は21例であった。各診断基準の診断率を表2に示す。臨床診断基準2006 (日本)では15/21 (71.4%), HISORt (Mayo Clinic)では11/21 (53.2%), 韓国診断基準(2007)では16/21 (76.2%)であった。また、1例(80歳, 男性)において自己免疫性膵炎と膵癌の合併症例を認めた。

3. 診断基準の国際化

自己免疫性膵炎に関する2回にわたる日韓シンポジウムの議論(第1回平成19年3月23日小倉, 第2回平成19年8月31日, ソウル)と国際コンセンサスシンポジウム(平成19年10月17日, 神戸)での議論を経て、第3回日韓シンポジウム(平成20年1月26日小倉)日本と韓国の研究者が共同で、アジア診断基準(案)を作成した(表3)。

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た。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。硬化性胆管炎

表3 自己免疫性膵炎アジア診断基準(案)

Criterion I. Imaging (Both required)

1) Imaging of pancreatic parenchyma;

Diffusely/segmentally/focally enlarged gland, occasionally with mass and/or hypoattenuation rim

2) Imaging of pancreaticobiliary ducts;

Diffuse/segmental/focal pancreatic ductal narrowing, often with the stenosis of bile duct

Criterion II. Serology (One required)

1) Elevated level of serum IgG or IgG4

2) Detected autoantibodies

Criterion III. Histopathology of pancreatic biopsy lesion

1) Lymphoplasmacytic infiltration in fibrosis, common with abundant IgG4-positive cell infiltration

* Option: Response to Steroids

Diagnostic trial of steroid therapy could be done carefully in patients fulfilling criterion I alone with negative work-up for pancreatobiliary cancer by experts.

Diagnosis of AIP is made when any two criteria including criterion I are satisfied or histology of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis is present in the resected pancreas.

(日韓自己免疫性膵炎シンポジウム小倉2008)

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としての全身疾患である可能性も指摘されている。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も不明である。診断基準2006と海外との診断基準の比較を行ったが、本邦の臨床診断基準とKorea criteriaの差は、ステロイド治療による診断的治療の有無に起因するものと思われた。HISORTによる診断率が低いことは、IgG4のみを免疫学マーカーとして使用していることによるものと思われた。各種国際シンポジウムの議論を経てよりよい診断基準の国際化が望まれる。

E. 結論

1) 本邦と韓国の臨床診断基準の診断率の差は、ステロイド治療による診断的治療の有無に起因するものと思われた。

2) HISORTによる診断率が最も低いことは、IgG4のみを免疫学マーカーとして使用していることによるものと思われた。

3) 診断基準の国際化にむけた第一歩として日韓合同による診断基準が提唱された。

F. 参考文献

1. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会：自己免疫性膵炎臨床診断基準2006。膵臓2006; 21: 395–397.
2. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4: 1010–1016.
3. Kim MH, Lee TY. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: A proposal of revised Kim criteria. J Gastroenterol Hepatol. 2007; 22: A104

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsushita M, Yamashina M, Ikeura T, Shimatani M, Uchida K, Takaoka M, Okazaki K. Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. Am J Gastroenterol 2007; 102: 220–221.
- 2) Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. How to diagnose autoimmune pancreatitis by the revised Japanese clinical criteria. J Gastroenterol 2007; 42 Suppl 18: 32–38.
- 3) Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, Okazaki K, Takayanagi R, Otsuki M. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2007; 42 Suppl 18: 50–58.
- 4) Uchida K, Satoi S, Miyoshi H, Hachimine D, Ikeura T, Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Takai S, Ashida K, Okazaki K. Inflammatory pseudotumors of the pancreas and liver with infiltration of IgG4-positive plasma cells. Intern Med 2007; 46: 1409–1412.
- 5) Ikeura T, Kataoka Y, Wakabayashi T, Mori T, Takamori Y, Takamido S, Okazaki K, Yamada H. Effects of sensory denervation by neonatal capsaicin administration on experimental pancreatitis induced by dibutyltin dichloride. Med Mol Morphol 2007; 40: 141–149.
- 6) Circulating Naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis.

Pancreas. (in press) .

2. 学会発表

- 1) Okazaki K. Clinical diagnostic criteria in Japan compared with that in Korea. Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis (KOKURA 2007)- It is time to make international consensus of diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis! – Kokura, March 23, 2007
- 2) Ito T, Nishimori I, Okazaki K., Kawa S, Koizumi M, Kamisawa T, Otsuki M. Japanese criteria: comparison with those of Korea and USA. Korea-Japan Symposium for Autoimmune Pancreatitis. Korian, August 31, 2007
- 3) Ito T, Nishimori I, Okazaki K., Kawa S, Koizumi M, Kamisawa T, Otsuki M. Other Organ Involvement in Autoimmune Pancreatitis. Korea-Japan Symposium for Autoimmune Pancreatitis. Korian, August 31, 2007
- 4) Miyoshi H, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Analysis of regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. APDW 2007. Kobe, October 17, 2007

H. 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

自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の実態調査

研究報告者 川 茂幸 信州大学健康安全センター 教授

共同研究者

西森 功（高知大学医学部光学医療診療部），岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科），大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）
元雄良治（金沢医科大学腫瘍治療学），能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎には多彩な膵外病変の合併が報告されており，本疾患の病態が全身性疾患の視点から検討されるようになった．しかし膵外病変については不明な点が多いので，ワーキンググループを組織し全国調査を施行した．自己免疫性膵炎臨床診断基準2006に合致する108症例について検討した結果，硬化性胆管炎の頻度が最も高く（39％），次に肺病変（縦隔リンパ節腫大と間質性肺炎を含む）（30％），涙腺・唾液腺病変（21％），後腹膜線維症（16％）の順であった．涙腺・唾液腺病変を有する症例で血清IgG4値が有意に高く病変を合併する症例では疾患活動性が高いと考えられた．また合併病変のなかでは糖尿病合併例で有意にIgG4が高く，膵病変の活動性が高いために機能障害を呈していることが示唆された．膵癌を2例に認め自己免疫性膵炎の膵発癌に関して今後，十分に注意が必要である．

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は高齢者，男性に好発し，膵腫大，膵管の不整狭細像を呈する特異な膵炎である．血清IgG4の上昇が特徴的で，自己免疫学的機序が背景に存在すると考えられる¹⁻⁵⁾．一方，本疾患にはさまざまな膵外病変が合併することが報告されている．代表的なものとして涙腺・唾液腺炎，硬化性胆管炎があり，以前はSjögren症候群，原発性硬化性胆管炎の合併と考えられていた^{2,3,6,7)}．しかしこれらの病変の病理組織像は膵組織と同様の所見を呈し，またステロイド治療に良好に反応することより，膵病変と同様の病態が背景に存在すると考えられるようになってきた．さらに後腹膜線維症⁸⁾，肺門リンパ節腫大⁹⁾，甲状腺機能低下症¹⁰⁾，尿細管間質性腎炎¹¹⁾，前立腺炎¹²⁾，下垂体炎¹³⁾，乳腺・肺・肝臓の炎症性偽腫瘍¹⁴⁾，などが膵外病変として報告されてきた．病変が全身諸臓器に及ぶことが明らかとなってきた．自己免疫性膵炎を包括する全身性疾患の存在が想定されるようになってきた．しかし，これらの報告は症例報告もしくは特定の病変に限定しており，自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の正確な頻度や分布，臨

床的特徴については十分検討されていない¹⁵⁾．

自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の病態を明らかにするために，本研究班では膵外病変について調査研究を施行した．

B. 研究方法

これまで報告された自己免疫性膵炎の膵外病変を参考にし，調査票の合併症の項目を設定した．実際の調査は，自己免疫性膵炎の活動性の評価方法・診断のスコア化（分担：岡崎和一），ステロイド治療の可否と再発に関する検討（分担：西森 功），の2つのテーマと合同で行った．（倫理面への配慮）

本研究は分担研究者（西森 功）の所属する高知大学医学部倫理委員会の承認を受け，「疫学研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号）」に従い施行する．特に，第二次調査票（患者個人票）には個人情報保護のため，患者氏名（イニシャルを含む）および患者ID番号を記載せず，代わりに各施設で連結可能匿名化した番号あるいは記号の記入をお願いした．

表1 自己免疫性膵炎に合併する膵外病変と合併病変の頻度と血清IgG4値との関連

	症例数(頻度%)	IgG4 値 (mg/dl)		
		陽性例中央値	陰性例中央値	p
涙腺・唾液腺病変	23 (21%)	658.0	380.0	0.037
硬化性唾液腺炎	19 (18%)	895.0	380.0	0.036
涙腺腫脹	9 (8%)	1390.0	416.0	0.017
シェーグレン症候群	6 (6%)	280.0	450.0	0.805
慢性甲状腺炎	6 (6%)	696.5	434.0	0.616
肺病変	32 (30%)	502.5	417.0	0.939
縦隔リンパ節腫脹	28 (26%)	502.5	417.0	0.915
間質性肺炎	7 (6%)	825.0	418.0	0.190
硬化性胆管炎	42 (39%)	497.5	360.0	0.066
後腹膜線維症	17 (16%)	758.0	450.0	0.310
間質性腎炎	4 (4%)	407.5	450.0	0.845
前立腺病変	4 (4%)	730.0	434.0	0.252
炎症性偽腫瘍	6 (6%)	660.0	434.0	0.323
特発性血小板減少性紫斑病	3 (3%)	655.5	434.0	0.556
アレルギー疾患	24 (22%)	600.0	380.0	0.112
アトピー性皮膚炎	2 (2%)	997.5	434.0	0.428
喘息	22 (20%)	600.0	380.0	0.074
糖尿病	56 (52%)	601.5	353.5	0.038
膵・胆道癌	2 (2%)	1182.5	434.0	0.151
膵癌	2 (2%)	1182.5	434.0	0.151
胆管癌(胆嚢癌)	1 (1%)	825.0	418.0	0.454

C. 研究結果

全国21施設より125症例を集積した。必要なデータが十分記載されており、自己免疫性膵炎臨床診断基準2006に合致する108症例について検討した。男性88名、女性20名(男性比率81.5%)、発症年齢中央値65歳(27～86歳)であった。

1. 膵外病変と合併病変の頻度

膵外病変では硬化性胆管炎の頻度が最も高く(39%)、次に肺病変(縦隔リンパ節腫大と間質性肺炎を含む)(30%)、涙腺・唾液腺病変(硬化性唾液腺炎、涙腺腫脹、シェーグレン症候群を含む)(21%)、後腹膜線維症(16%)の順であった(表1)。自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺病変は本来のシェーグレン症候群とは異なって

いるが、今回SS-A, SS-B抗体も陰性であり、同一の病態とみなした。慢性甲状腺炎(6%)、間質性腎炎(4%)、前立性病変(4%)、特発性血小板減少性紫斑病(3%)、炎症性偽腫瘍(6%)の頻度は少なかった。

合併病変としては糖尿病を半数に認め(52%)、アトピー性皮膚炎や喘息などアレルギー疾患を22%に認めた。膵癌を2例、胆道癌を1例認めた。

2. 膵外病変とIgG4との関連

膵外病変の中で硬化性唾液腺炎、涙腺腫脹を有する症例で血清IgG4値が有意に高く、両者を併せた涙腺・唾液腺病変でも有意に高かった。IgG4は疾患活動性を反映していると考えられ、これらの膵外病変を合併する症例では疾患活動性が高いと考えられた。また合併病変のなかで

表2 腭外病変数ごとの症例数とIgG4値

腭外病変数	症例数	IgG4中央値(mg/dl)
0	40	394
1	32	380
2	21	407
3	11	635
4	2	758
5	1	3,660
6	0	
7	0	
8	1	825

は糖尿病合併例で有意にIgG4が高く、疾患活動性が高いと考えられた。

3. 腭外病変数ごとの症例数とIgG4値

涙腺・唾液腺病変、慢性甲状腺炎、肺病変、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、間質性腎炎、前立腺病変、炎症性偽腫瘍、特発性血小板減少性紫斑病の9種類の腭外病変の病変数毎に症例数を検討したが、合併病変数なしが40例、1病変が32例、2病変が21例、3病変が11例で、それ以上の合併病変数ではそれぞれなしか数症例であった。合併病変数が多くなるほどIgG4値は高くなる傾向にあったが有意差を認めなかった(表2)。

D. 考察

自己免疫性腭炎では多彩な腭外病変の合併が報告されているが、硬化性胆管炎、涙腺唾液腺炎、後腹膜線維症の頻度が多かった。これらの病変は実際に頻度が多いと考えられるが、自覚症状、他覚所見が顕著で、認識されやすいことも大きな理由と考えられる。慢性甲状腺炎、間質性腎炎、前立腺炎、特発性血小板減少性紫斑病などは自己免疫性腭炎の腭外病変として十分認知されていない可能性があり、今回の調査からはずれてしまった可能性がある。また肺門リンパ節腫大についてはガリウムシンチグラフィーで検討されているか否かで頻度が大きく異なる。また胆管病変については腭内胆管狭窄を含めるか否か、その定義が一定しておらず施設間で頻度が異なる。多施設を対象に調査を施行する場合には、腭外病変という共通認識を有すること、検討手段の詳細についても調査すること、病変の定義を統一することが必要と考えられる。

今回の調査で涙腺・唾液腺病変合併例で血中IgG4値の有意な上昇を認め、疾患活動性が高いことを示唆している。これはわれわれの施設での調査と同様の結果であった¹⁶⁾。われわれの調査では肺門リンパ節腫大合併例でも血中IgG4値の上昇を認めたが、今回の調査で確認できなかった理由としては前述したごとく、本病変の検出方法としてガリウムシンチグラフィーを多くの施設で採用していないからと考えられる。他病変で血中IgG4値が有意に上昇を認めない理由として、それぞれの病変の急性期を過ぎてしまっている、症例数が少ないなどが考えられる。

腭外病変数では3病変の合併までの報告がほとんどであった。その理由としては前述したごとく、顕著な症状を認めない病変では、腭外病変として広く認知されていないことが考えられる。われわれの調査では腭外病変数が増えるほど血中IgG4値が高くなり、活動性の高い病態と考えられたが、今回の調査ではそのような傾向は認めるものの有意差を認めなかった。

過去に自己免疫性腭炎の腭外病変として多くの病変が報告されてきたが、関連性を支持する根拠としては、①組織所見でリンパ球・形質細胞浸潤と線維化、閉塞性静脈炎、IgG4陽性形質細胞の浸潤、②ステロイド治療にて改善する、または腭病変と当該病変の出現と消退(治療による)が同期している、③多数例の調査で自己免疫性腭炎に合併することが多い、④各臓器の対応疾患との鑑別が明確である、などが考えられる。しかしすべての病変でこれらを確認することは困難と考えられ、特に組織所見を得ることが困難な病変もある。

臨床的には当該臓器の関連疾患との鑑別点を明確にすることが重要と考えられる。涙腺・唾液腺炎はSjögren症候群と、胆管病変は原発性硬化性胆管炎や胆管癌、炎症性偽腫瘍は肺癌、乳癌、肝臓癌などと診断されて適切に加療されていなかった可能性がある。自己免疫性腭炎に伴う腭外病変は、腭病変と同様ステロイド治療に良好に反応すると考えられるのでこれら対応病変とは確実に鑑別しなければならない。涙腺・唾液腺腫大は、以前はSjögren症候群の合併と考えられていたが、ほとんどの腫大が対称性

で、IgG4陽性形質細胞の著明な浸潤が認められること、ステロイド治療に良好に反応すること、SS-A,SS-B抗体が陰性より異なった病態と考えられ、従来Mikulicz病と診断された病態に相当すると考えられる。甲状腺病変については組織所見の検討がされていないので、IgG4陽性形質細胞の浸潤が存在するか不明であるが、抗サイログロブリン抗体、抗TPO抗体が陽性となることより橋本病が合併した可能性は否定できない¹⁰⁾。肺門リンパ節腫大のガリウムシンチグラフィー所見はサルコイドーシスと類似しており、ステロイド治療に良好に反応する点、血清ACE値が正常である点で両者の鑑別が可能と考えられる⁹⁾。胆管病変は胆道系の悪性疾患、原発性硬化性胆管炎との鑑別が必要であり、胆管壁の生検にてIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤が存在すること、ステロイド治療に良好に反応することが鑑別に有用である¹⁰⁾。

糖尿病合併例で血中IgG4値が有意に高く、活動性の高い膵病変では機能障害を呈しやすいことを示唆している。また膵癌を2例に認め自己免疫性膵炎の膵発癌に関して今後、十分に注意が必要である。

E. 結論

自己免疫性膵炎には多様な膵外病変が存在し、症状の顕著な病変は頻度が高く、また涙腺・唾液腺病変合併例では血中IgG4が高値で活動性の高い病態を示していると考えられる。

F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality, proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568.
2. Erkelens GW, Vleggar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD. Sclerosing pancreaticholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-44.
3. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 518-522.
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. *New Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
5. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, editors. *The autoimmune diseases*. 4th ed. St Louis: Academic Press 2006; P779-786.
6. Nakano S, Takeda I, Kitamura K, Watahiki H, Iinuma Y, Takenaka M. Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjögren's syndrome. *Am J Dig Dis* 1978; 23: Suppl: 75S-79S.
7. Nakazawa T, Ohara H, Yamada T, Ando H, Sano H, Kajino S, Hashimoto T, Nakamura S, Ando T, Nomura T, Joh T, Itoh M. Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 625-630.
8. 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.
9. Saegusa H, Momose M, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Kiyosawa K, Kadoya M. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 20-25.
10. Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Muraki T, Yoshizawa K, Sakurai A, Ota M, Kawa S. High Prevalence of Hypothyroidism in Patients with Autoimmune Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1052-1057.
11. Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C, Takazakura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 474-476.
12. Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y, Takazakura E, Koizumi H, Takagawa K. IgG4-associated pros-

- tatititis complicating autoimmune pancreatitis. Intern Med 2006; 45: 897–901.
13. van der Vliet HJ, Perenboom RM. Multiple pseudotumors in IgG4-associated multifocal systemic fibrosis. Ann Intern Med 2004 Dec 7; 141: 896–897.
 14. Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Tsuneyama K, Haratake J, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, Niwa H, Morimoto H, Miwa A, Uchiyama A, Portmann BC, Nakanuma Y. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? Am J Surg Pathol 2004; 28: 1193–1203.
 15. Ohara H, Nakazawa T, Sano H, Ando T, Okamoto T, Takada H, Hayashi K, Kitajima Y, Nakao H, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. Pancreas 2005; 31: 232–237.
 16. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2006; 41: 1197–1205.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and Distribution of Extra-Pancreatic Lesions Complicated with Autoimmune Pancreatitis. J Gastroenterol 2006; 41: 1197–1205.
- 2) Matsuda M, Hamano H, Yoshida T, Gono T, Uehara T, Kawa S, Ikeda S. Seronegative Sjogren syndrome with asymptomatic autoimmune sclerosing pancreatitis. Clin Rheumatol 2007; 26: 117–119.
- 3) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, editors. The autoimmune diseases. 4th ed. St Louis: Academic Press 2006; P779–786.
- 4) Kawa S, Hamano H. Clinical features of autoim-

mune pancreatitis. J Gastroenterol 2007; 42: 9–14.

- 5) Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, Arakura N, Muraki T, Kiyosawa K, Momose M, Miyata K, Aizawa T, Kawa S. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by FDG-PET. J Gastroenterol 2008; 43: 144–151

2. 学会発表

- 1) 浜野英明, 越知泰英, 川 茂幸. 「原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎の血清学的, 病理学的鑑別」 硬化性胆管病変の診断と問題点. 第92回消化器病学会総会, 小倉 (シンポジウム) 2006年4月20–22日
- 2) 尾崎弥生, 村木 崇, 浜野英明, 新倉則和, 越知泰英, 清澤研道, 川 茂幸. 「6年間の経時変化を追えた自己免疫性膵炎の一例」, 第37回日本脾臓学会大会, 横浜 2006年6月29–30日
- 3) 尾崎弥生, 浜野英明, 北原 桂, 高山真理, 新倉則数, 川 茂幸, 宮田和信, 相澤孝夫. FDG-PETによる自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別について. 第93回消化器病学会総会, 青森 2007年4月19–21日
- 4) Notohara K, Fujisawa M, Wani Y, Tsukayama C. IgG4-related lymphadenopathy: a type of reactive lymphadenopathy that may be etiologically related to autoimmune pancreatitis. 96th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. San Diego, USA March 2007

H. 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

膵癌との鑑別の向上と診断指針の作成

研究報告者 川 茂幸 信州大学健康安全センター 教授
神澤輝実 東京都立駒込病院内科 医長

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、伊藤敏文（関西労災病院第7内科）
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）、入澤篤志（福島県立医科大学内科学第二講座）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）、小泉 勝（栗原市立栗原中央病院）
須賀俊博（札幌厚生病院）、田中滋城（昭和大学医学部第二内科）
能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）、羽鳥 隆（東京女子医科大学消化器外科）
広田昌彦（熊本大学大学院消化器外科学）、船越顕博（国立病院機構九州がんセンター消化器内科）
水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科）、須田耕一（東京西徳洲会病院病理科）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎は、ステロイド治療が奏功することより、不必要な外科的処置を避けるためにも、膵癌との鑑別が肝要である。しかし、自己免疫性膵炎は、中高齢者に多い、閉塞性黄疸を呈する、膵に腫瘍を形成する、糖尿病を伴うことが多い、しばしば腫瘍マーカーの上昇を伴う、など膵癌との類似点が多く、両者の鑑別は困難なことが多い。膵生検は容易ではなく、また自己免疫性膵炎に特異的な診断方法が明らかでないことより、現時点では自己免疫性膵炎の診断は、その特徴的な臨床像、血清学的所見、画像所見、病理所見などを組み合わせて行われる。自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に資するために、自己免疫性膵炎と膵癌の臨床病理学的な差異を明らかにして、両者の鑑別診断指針を作成した。本報告書では鑑別診断指針に記載してある要点を示す。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は、ステロイド治療が奏功することより、不必要な外科的処置を避けるためにも、膵癌との鑑別が肝要である。しかし、自己免疫性膵炎は、中高齢者に多い、閉塞性黄疸を呈する、膵に腫瘍を形成する、糖尿病を伴うことが多い、しばしば腫瘍マーカーの上昇を伴う、など膵癌との類似点が多く、両者の鑑別は困難なことが多い。膵生検は容易ではなく、また自己免疫性膵炎に特異的な診断方法が明らかでないことより、現時点では自己免疫性膵炎の診断は、その特徴的な臨床像、血清学的所見、画像所見、病理所見などを組み合わせて行われる。自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に資するために、自己免疫性膵炎と膵癌の臨床病理学的な差異を明らかにして、両者の鑑別診断指針を作成した。本報告書では鑑別診断指針全てを記載

することはできないので、各項目の要点を示す。

B. 研究方法

国内外の「自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別」に関して報告してある49文献をまとめ、分担研究者、共同研究者の施設で経験した、鑑別に有用な症例の画像を呈示した。文献は読者がのちのち参照できやすいように、邦文の総説を多く採用し、英文の原著論文の引用は必用最低限とした。また、鑑別困難であった症例報告についても取り上げ、臨床の問題点を考察した。

（倫理面への配慮）

本研究は文献的検索であり、遺伝子検体の検討は含まれておらず、特に倫理面には問題ないと判断した。

表1 同一検体を用いた各種血清マーカーの診断能の比較

	感度 (AIP n=100)	特異度 (v.s. PaCa n=80)	正確度 (v.s. PaCa)	Positive predictive value	Negative predictive value
IgG4	86%	96%	91%	97%	85%
IgG	69%	75%	72%	78%	66%
ANA	58%	79%	67%	77%	60%
RF	23%	94%	54%	82%	49%
IgG4+ANA	95%	76%	87%	83%	92%
IgG+ANA	85%	63%	75%	74%	77%
IgG4+IgG+ANA	95%	63%	81%	76%	91%
IgG4+RF	90%	90%	90%	92%	88%
IgG+RF	78%	73%	76%	78%	73%
IgG4+IgG+RF	91%	7%	82%	80%	86%
ANA+RF	69%	60%	78%	78%	66%
IgG4+ANA+RF	97%	73%	86%	82%	95%
IgG+ANA+RF	91%	61%	78%	75%	84%
IgG4+IgG+ANA+RF	97%	61%	81%	74%	94%

ANA: anti-nuclear antibody 抗核抗体, RF: rhumatoid factor リウマトイド因子

C. 研究結果

1. 臨床所見

① 腹痛

自己免疫性膵炎例では強度の腹痛を呈することは稀であり、一方、膵癌例では腹痛は頑固で進行性であることが多く、しばしば麻薬製剤を必要とする。

② 体重減少

膵癌例では体重減少を高頻度に認めるが、自己免疫性膵炎例ではほとんど認められない。

③ 閉塞性黄疸

自己免疫性膵炎、膵頭部癌例で膵内胆管の狭窄、閉塞による黄疸を高頻度に認める。膵癌例の黄疸は進行性であるが、自己免疫性膵炎例では動揺性、さらには自然軽快を呈する例もあり、ステロイド治療により劇的に改善する。

④ 膵外病変

自己免疫性膵炎には種々の膵外病変の合併を認める。膵癌では、肝外胆管狭窄による閉塞性黄疸以外は一般的に認められない。

2. 血液検査所見

① IgG4ならびに各種血清マーカー

自己免疫性膵炎では血清IgG4が高率に上昇し、膵癌との鑑別に有用と考えられる。同一検体で各種マーカーを測定し、比較検討したがIgG4の

診断能が最も優れていた(表1)。また血清IgG4値は自己免疫性膵炎の活動性も反映しており、病勢の把握に有用である。

自己免疫性膵炎では、血清 γ -グロブリンとIgG値の上昇をそれぞれ50～60%、70%程度に認め、経過観察、活動性の評価に有用である。自己免疫性膵炎における非特異的自己抗体の陽性率は抗核抗体30～60%、リウマトイド因子(RF)30%程度である。抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗ミトコンドリア抗体が自己免疫性膵炎で陽性となることはほとんどなく、これらが陽性の場合には自己免疫性膵炎以外の病態を考慮する必要がある。これら自己抗体測定の自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別における有用性は乏しい。

② 腫瘍マーカー

膵癌では血中の膵腫瘍マーカーCA19-9、DUPAN-2、CEAなどの上昇を認める。特にCA19-9は陽性率が80%以上と高率で、ときに著明な上昇を認める。自己免疫性膵炎でも約50%にCA19-9の上昇を認めるが、これは合併する閉塞性黄疸、胆汁うっ滞に起因すると考えられる。しかし、自己免疫性膵炎ではCA19-9が異常高値となることは少ない。自己免疫性膵炎におけるCA19-9の上昇は減黄術後やステロイド投与後に低下する。

③ その他 HLA

自己免疫性膵炎では HLA class II 抗原 DR4, DQ4, DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype の頻度が高い。膵癌ではこれら HLA との関連は報告されていない。

3. 画像所見

① US

膵腫大や膵腫瘤が US により最初に発見されることが多い。自己免疫性膵炎では低エコーの著明な膵腫大、いわゆるソーセージ様の膵腫大と表現される特徴的な像を認める。限局性の膵腫大の場合には膵癌との鑑別が困難であるが、自己免疫性膵炎を含む炎症性腫瘤の場合には主膵管が腫瘤内を貫通あるいは腫瘤内に入り込む像 (penetrating duct sign) を認めることがあり、鑑別に有用である。高齢で、もともと加齢による膵の萎縮があった場合、膵腫大が著明でなくともステロイド治療後に著しい大きさの変化が認められることがある。

② CT

自己免疫性膵炎の特徴的 CT 所見として、びまん性の膵腫大、造影 CT における膵実質の遅延性増強 (delayed enhancement)、膵周囲の被膜様構造物 (capsule-like rim) があげられる。

膵の一部のみに腫瘤を形成する症例など非典型例も多く報告されるようになってきたが、病期の違いによる可能性が考えられる。膵に限局性の腫瘤を形成する疾患としては膵癌が圧倒的に多いので、自己免疫性膵炎の診断は慎重でなければならない。自己免疫性膵炎では早期相で造影効果が乏しく、後期相で均一に十分造影される delayed enhancement が認められ、これは膵腺房の広範な脱落と高度線維化を反映した所見と考えられている。膵癌でも同様な所見が認められるが、腫瘍内部の壊死・出血などを反映して、自己免疫性膵炎ほど均一な造影効果が認められないことが多く、造影後期相で均一に濃染されるか否かが自己免疫性膵炎と膵癌の有力な鑑別点と考えられる。自己免疫性膵炎の好発年齢となる高齢者の正常膵実質は、辺縁が分葉状で内部は敷石状を呈する。自己免疫性膵炎では辺縁の分葉状構造が消失して直線化しているのが認められ、これらの変化は発症早期に出現

している可能性がある。側副血行路の発達を伴った門脈系の閉塞や狭窄は、両疾患でしばしば認められる。動脈系の変化については、膵癌では動脈閉塞や鋸歯状変化を自己免疫性膵炎より高率に認める。膵癌では辺縁は不整で膵周囲への浸潤が高率に認められる。膵周囲の被膜様構造物 (capsule-like rim) は自己免疫性膵炎に特徴的な所見であり診断的価値が高い。自己免疫性膵炎では、胆嚢壁や造影上狭窄のない胆管壁の肥厚を認めることがあるが、膵癌ではこのような所見を認めることはほとんどない。これらの CT 所見は自己免疫性膵炎の活動期に認められるが、再燃増悪を繰り返すことにより膵管内に結石を生じ、膵液うっ滞と高度な膵石灰化、線維化、実質の萎縮をきたし、通常の慢性膵炎と同様の所見を呈するようになることがある。

③ MRI, MRCP

膵の MRI 診断においては T1 強調像が重要で、さらに脂肪抑制法を T1 強調像に併用すると、膵実質の微細な変化が観察可能となる。正常膵実質は脂肪抑制併用下 T1 強調像では肝実質と同等以上の高信号を呈するが、自己免疫性膵炎では正常膵組織の脱落を反映して低信号を呈する。T2 強調像では多くの場合高信号を呈し、リンパ球、形質細胞などの著明な細胞浸潤を反映している。Dynamic MRI では遅延性増強 (delayed enhancement) を認め、線維化を示している。膵周囲の脂肪織に混濁などの炎症性変化を認めないことも特徴的である。辺縁は CT と同様に整で、capsule-like rim を認め、CT よりも描出率が高い。Capsule-like rim は膵頭部よりも体尾部で認めることが多く、高度の線維化に起因すると考えられている。MRCP は非侵襲的に膵管像を描出できるが、その解像度は ERCP に劣る。しかし、MRCP は ERCP で狭窄部より末梢膵管の造影が困難な場合でも、良好な膵管像を得ることができる。ERCP 所見と同様に、自己免疫性膵炎では狭窄の上流主膵管径に拡張はないか、あっても軽度にとどまるに對し、膵癌では上流膵管の著明な拡張を認める。MRI でも自己免疫性膵炎を含む炎症性腫瘤の場合には主膵管が腫瘤内を貫通あるいは腫瘤内に入り込む像 (penetrating duct sign) を認めることがあり、鑑別に有用であ

る。

④ ERCP, EUS, IDUS

膵管造影での閉塞所見は膵癌で多く認められる。自己免疫性膵炎でも閉塞所見を認めることがあるが、造影の圧を上昇させると、上流の膵管が造影されることが多い。狭窄所見は膵癌と自己免疫性膵炎両者で認められるが、自己免疫性膵炎では狭窄範囲が膵癌より長く、多くは30mm以上であり、狭窄範囲が30mm未満であれば膵癌の可能性が高くなる。自己免疫性膵炎では、狭窄部がスキップして数箇所認められることがあり、また狭窄部に分枝膵管を認めることが多い。また自己免疫性膵炎では狭窄の上流主膵管径に拡張はないか、あっても軽度にとどまるに対し(多くは5mm以下)、膵癌では上流膵管の著明な拡張を認める。自己免疫性膵炎で認められる膵管の狭窄所見は膵管狭細像と表現される。膵管狭細像とは土岐らによれば「主膵管が正常より径が小さく、壁の不整像を伴い、この異常像が一定以上の範囲(長さ)に認められる膵管像」と定義されている。

自己免疫性膵炎では膵頭部癌と同様に膵内(下部)の胆管狭窄を認めるが、下部胆管狭窄像のみでなく、上部～肝門部胆管や肝内胆管にも壁不整像や狭窄像を認めることがある。また自己免疫性膵炎の胆管狭窄部は、EUS, IDUSで胆管壁の肥厚を認め、しばしば非狭窄部の胆管壁にも肥厚を認める。自己免疫性膵炎で認められる膵内(下部)胆管の狭窄所見は膵実質からの締め付け狭窄のみならず、胆管壁肥厚に起因する。膵癌と比較して胆管の途絶像を示す頻度は低く、高度な狭窄を示す場合であっても上流域が造影されることが多い。膵癌ではこのような多発性の胆管病変、胆管非狭窄部の壁肥厚はほとんどなく、胆管の高度な左方変位を認めることが多い。

⑤ FDG-PET

FDG-PETは膵癌診断に有用であり、FDGが高率に膵癌局所に集積する。一方、自己免疫性膵炎でも発症期には病巣に一致してFDGが高集積し、SUV (standardized uptake value)が高値である。ステロイド治療が奏効し炎症が消退するとFDGの集積は完全に消失し、自己免疫性膵炎で

は治療前後の変化が特徴的である。集積パターンに着目すると、自己免疫性膵炎では集積が多発性、膵全体、不均一、辺縁不整であるのに対し、膵癌では単発性、均一、辺縁整の傾向がある。また自己免疫性膵炎ではガリウムシンチと同様、涙腺・唾液腺腫大、肺門リンパ節腫大、後腹膜線維症、前立腺腫大などの膵外病変部にも集積を認め、鑑別に有用である。

⑥ ガリウムシンチ

自己免疫性膵炎では67%に膵局所にガリウムの集積を認めるが、膵癌では稀である。また自己免疫性膵炎では涙腺・唾液腺腫大、肺門リンパ節腫大、後腹膜線維症などの膵外病変部にガリウムの集積を認めることがある。これらの膵外病変は腫大が軽度の場合にはCTのみでは評価が困難である。

4. 病理所見

① 生検(FNAを含む)

自己免疫性膵炎では膵実質が破壊され、リンパ球・形質細胞の著明な浸潤を伴った線維化巣に置換される。線維化はしばしばstoriform patternを呈する。膵実質の破壊、線維化には閉塞性膵炎も関与し、組織学的には膵周囲脂肪組織に炎症が波及していることも稀ではない。閉塞性膵炎を合併しない限り、好中球浸潤は稀である。炎症細胞浸潤を伴った線維化は膵管壁、静脈にもみられ、膵管を取り巻くような炎症像や閉塞性静脈炎など特徴的な組織像を形成するが、針生検で認められることは稀である。免疫染色ではリンパ球はT細胞優位で、IgG4陽性形質細胞を高倍率で10個以上、もしくはIgG1陽性形質細胞と同等数以上認めることが多い。膵癌においても炎症細胞浸潤や線維化を伴うことがしばしばある。特に膵癌症例の生検では膵癌周囲の反応性あるいは炎症性病変のみが採取されることもあるため、これを自己免疫性膵炎と誤診しないよう注意を要する。鑑別のポイントは、1)膵癌における細胞浸潤はしばしばリンパ球主体であるが、自己免疫性膵炎では形質細胞が目立つこと、2)膵癌では腫大した線維芽細胞の増生(desmoplastic reaction)をしばしば伴うこと、3)小葉における閉塞性膵炎の所見は膵癌でより高頻度、強度であり、強い浮腫や好中球浸潤がみ