

られること、などである。好酸球浸潤やリンパ濾胞の形成は自己免疫性膵炎、膵癌のいずれにおいても高頻度に認められ、このような所見の存在のみで自己免疫性膵炎と診断してはならない。稀に、膵癌に伴って自己免疫性膵炎と鑑別困難な組織反応を認めることがあり、さらには多数のIgG4陽性形質細胞が出現することもある。特に生検診断に際しては臨床像との慎重な対比が必要である。

最近では超音波内視鏡下穿刺吸引生検法(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy: EUS-FNAB)の有用性が認識され、膵腫瘍の診断確定に用いられている。しかし、この生検法では自己免疫性膵炎に特徴的な膵管壁の炎症や閉塞性静脈炎が採取されることは稀であり、自己免疫性膵炎の確定診断には限界がある。現行の診断基準の中に、「病理組織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」という項目があるが、前述のごとく、たとえこのような所見がみられても膵癌との鑑別は慎重に行うべきである。種々の画像診断法を駆使しても膵癌との鑑別困難例では、膵生検を含めた開腹術も必要である。

② 膵液・胆汁細胞診

膵癌との鑑別に、膵液・胆汁細胞診、あるいは膵管・胆管ブラシ細胞診が有用である。しかしながら、これらの検査が陰性であっても膵癌の可能性を否定することにはならない。また、自己免疫性膵炎の症例でこれら細胞診検査が疑陽性、陽性と判定されることもある。その原因としては、膵管上皮にみられるpancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)が関与している可能性がある。

5. 治療

自己免疫性膵炎ではステロイド治療が奏功し、臨床症状、検査所見が改善する。膵癌でもステロイド投与により随伴する炎症が抑制され、臨床症状や検査所見の改善を認めることがある。自己免疫性膵炎はステロイド治療に1~2週間で反応するので、ステロイド投与後の改善が著しくない例では、膵癌を念頭において再度鑑別診断を行う必要がある。

6. 膵外病変

自己免疫性膵炎には種々の膵外病変の合併が報告されている。代表的なものとして下垂体炎、涙腺・唾液腺炎、甲状腺機能低下症、肺門リンパ節腫大、肺野病変、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、後腹膜線維症による尿管狭窄、尿細管間質性腎炎、前立腺炎がある。膵病変と同時に認められることもあるが、膵病変に先行したり、出現後に認める場合もある。これら膵外病変でもIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤と線維化を認め、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。膵外病変の存在はCT, MRI, ガリウムシンチ, FDG-PETなどの画像診断法や血清ホルモン値測定などで推定されるが、確定診断には組織学的診断が必要である。膵病変が明らかでない場合にはそれぞれの臓器の疾患との鑑別が困難であるが、膵病変が存在する場合にはこれら膵外病変の存在は、自己免疫性膵炎を診断する助けとなる。膵癌の場合にも膵外病変として肝臓や肺、リンパ節に転移性病変、周囲臓器への浸潤性病変を認めるが、自己免疫性膵炎の膵外病変との鑑別は画像診断的にそれほど困難ではない。組織学的診断が可能であれば積極的に施行する。両者は経過、予後が異なり膵癌の膵外病変は適切な治療がなされなければ進行増悪を示し、自己免疫性膵炎の膵外病変は病状が変動しステロイド治療に良好に反応する。

D. 考察

自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別は、これら特徴的な臨床像、血清学的所見、画像所見、病理所見などを組み合わせて総合的に、施行されるべきである。

E. 結論

自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別指針を作成し、両者の鑑別に資することを試みた。

F. 参考文献

＜臨床像・血液所見＞

1. 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 成瀬 達, 田中 滋城, 西森 功, 大原弘隆, 伊藤鉄英, 桐山勢生,

- 乾 和郎, 下瀬川徹, 小泉 勝, 須田耕一, 大槻眞. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 (解説), 膵臓 2006; 21: 395-397.
2. 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.
3. 川 茂幸, 浜野英明, 海野 洋, 三枝久能, 越知泰英, 堀内 朗. 膵管狭細型慢性膵炎における免疫学的検討—IgG4 の関与を中心として—. 胆と膵 2001; 22: 603-608.
4. 西森 功, 大西三朗. 自己免疫性膵炎における自己抗体の発現と病態における意義, 最新医学 2007; 62: 1914-1918.
- <画像所見>
5. Irie H, Honda H, Baba S, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Tajima T, Jimi M, Sumii T, Masuda K. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1323-1327.
6. 若林時夫, 里村吉威, 渡辺弘之, 元雄良治, 澤武紀雄. 腫瘍形成性膵炎との関連および膵癌との鑑別. 肝胆膵 2005; 50: 619-633.
7. 入江裕之, 吉満研吾, 田嶋 強, 浅山良樹, 平川雅和, 石神康生, 中山智博, 柿原大輔, 本田 浩. 自己免疫性膵炎の CT・MR 所見. 肝胆膵 2005; 50: 573-581.
8. 藤永康成, 上田和彦, 角谷眞澄. 自己免疫性膵炎の画像診断, 画像診断 2006; 26: 54-63.
9. 桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠. 自己免疫性膵炎 (腫瘍形成型) と膵癌の鑑別点. 胆と膵 2005; 26: 773-779.
10. 渡邊祐司, 永山雅子, 奥村 明, 天羽賢樹, 勝部敬, 柿手 卓, 菅 剛, 小山新吾, 中谷航也, 百々義廣. 消化器 MRI の読み方 特殊型膵炎: 自己免疫性膵炎 治療による所見の変化, 膵癌との鑑別. 臨床消化器内科 2004; 19: 1667-1674.
11. 土岐文武. 特殊な慢性膵炎いわゆる自己免疫性膵炎 自己免疫性膵炎と膵癌. 消化器病セミナー 2003; 90: 161-169.
12. Ichikawa T, Sou H, Araki T, Arbab AS, Yoshikawa T, Ishigame K, Haradome H, Hachiya J. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology* 2001; 221: 107-116.
13. 土井隆一郎, 岡崎和一, 小西淳二, 今村正之. FDG-PET による自己免疫性膵炎の画像診断: 消化器画像 2002; 4: 36-40.
14. 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.
15. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2694-2699.
- <病理所見>
16. 西野隆義. 自己免疫性膵炎の病理. 胆と膵 2005; 26: 737-740.
17. 須田耕一, 高瀬 優, 福村由紀, 久米佳子, 柏木聡子. 自己免疫性膵炎の診断の手がかり—組織所見. 肝胆膵 2005; 50: 589-592.
18. 松本学也, 山雄健次, 石田廣次, 澤木 明, 原和生, 大久保賢治, 中村常哉, 鈴木隆史, 加藤哲哉, 田中匡介, 森山一郎, 葛原正樹, 河合宏紀, 横井太紀雄. 慢性膵炎における超音波内視鏡下穿刺吸引生検法 (EUS-FNAB) による生検診断の検討 自己免疫性膵炎の鑑別診断を中心に. 膵臓 2003; 18: 473-478.
19. 須田耕一, 高瀬 優, 福村由紀. 自己免疫性膵炎診断基準の解説 病理診断. 膵臓 2002; 17: 611-614.
20. Suda K, Takase M, Fukumura Y, Ogura K, Ueda A, Matsuda T, Suzuki F. Histopathologic characteristics of autoimmune pancreatitis based on comparison with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 355-358.
21. 水野伸匡, 岡本泰幸, 高橋邦之, 澤木 明, 中村常哉, 田近正洋, 河合宏紀, 井上宏之, 青木雅俊, 伊藤聡子, 石井紀光, 村瀬貴之, 山雄健次. 自己免疫性膵炎における膵生検の有用性. 胆と膵 2005; 26: 745-749.

<治療>

22. 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬 達, 伊藤鉄英, 小泉 勝. 大槻眞自己免疫性膵炎の治療 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス. 膵臓 2005; 20: 343-348.
23. 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.

<膵外病変>

24. 平野賢二, 谷口 誠, 田川一海, 伊佐山浩通, 多田 稔, 川邊隆夫, 小俣政男, 片本哲郎, 中田良, 川瀬建夫. 自己免疫性膵炎の膵外病変. 胆と膵 2005; 26: 761-768.
25. 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.
26. 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) 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) Suda K, Takase M, Fukumura Y, Kashiwagi S. Pathology of autoimmune pancreatitis and tumor-forming pancreatitis. J Gastroenterol 2007; 42: 22-27.
- 3) Kawa S, Hamano H. Clinical features of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2007; 42: 9-14.
- 4) Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, Nakajima H, Egawa

N, Tsuruta K, Okamoto A, Hishima T. Pancreatic cancer with a high serum IgG4 concentration. World J Gastroenterol 2006; 14: 12: 6225-6228.

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) Kamisawa T. Clinical features and diagnosis of autoimmune pancreatitis. First Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association, Fukuoka, Japan March 22-23, 2007
- 3) Kawa S. IgG4 and Extra-pancreatic lesions First Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association, Fukuoka, Japan March 22-23, 2007
- 4) Kamisawa T. Pancreatic cancer showing high serum IgG4 concentration. Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis (KOKURA 2007). Kokura, Japan March 23, 2007
- 5) Kawa S. Steroid therapy and long-term prognosis of autoimmune pancreatitis. Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis (KOKURA 2007). Kokura, Japan March 23, 2007
- 6) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis -clinicopathological features and differentiation from pancreatic cancer. Asian Pacific Digestive Week 2007, Kobe, Japan October 15-18, 2007
- 7) Kawa S, Hamano H. Extra-pancreatic lesions and long-term prognosis of autoimmune pancreatitis Asian Pacific Digestive Week 2007, Kobe, Japan, October 15-18, 2007
- 8) Kamisawa T. Which combinations of pancreas Imaging are most useful for diagnosis of ERCP? International Consensus Meeting of Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis In Kobe. Kobe, Japan October 17, 2007
- 9) Kawa S. Can high serum IgG4 differentiate AIP from pancreatic or biliary malignancy? International Consensus Meeting of Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis In Kobe. Kobe, Japan October 17, 2007

- 10) Kawa S. Are extra-pancreatic lesions definitive for diagnosis? International Consensus Meeting of Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis In Kobe. Kobe, Japan 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硬化性胆管炎の病態の解明

研究報告者 西森 功 高知大学医学部光学医療診療部 准教授

共同研究者

伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）、川 茂幸（信州大学健康安全センター）
能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）、大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）
小俣政男（東京大学大学院消化器内科学）、中沼安二（金沢大学大学院形態機能病理学）
滝川 一（帝京大学医学部内科）、栗山茂樹（香川大学医学部消化器・神経内科）
向坂彰太郎（福岡大学医学部第三内科）、大西三朗（高知大学医学部消化器内科）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管病変はステロイド治療が奏効し良好な予後が期待される。一方、いわゆる典型的な原発性硬化性胆管炎はステロイド治療が奏効せず予後の悪い疾患である。これまで原発性硬化性胆管炎として包括されてきた原因不明の硬化性胆管炎の中からステロイド治療の奏効する硬化性胆管炎を鑑別し、同胆管炎症例の予後を改善する目的にて、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）による難治性肝・胆道疾患調査研究班（班長：大西三朗）との共同ワーキングにより、原因不明の硬化性胆管病変（二次性硬化性胆管炎を除く）の臨床像について調査した。調査の解析結果を共同ワーキンググループで検討し、「原因不明の硬化性胆管炎の分類と治療の指針」を作成した。指針ではステロイド治療に対する反応性の違いから、原因不明の硬化性胆管炎を2群に大別し（type 1/2）、各typeに特徴的な臨床項目を対比し表示した。さらにtype 2（多くは自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎）ではステロイド治療効果が見込められることより、推奨される治療指針を呈示した。本指針により、これまでPSCと診断されステロイド治療が行われなかったtype 2硬化性胆管炎の予後の改善が期待される。

A. 研究目的

硬化性胆管病変は自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)の膵外病変として最も多くみられる合併症である^{1,2)}。しかし、胆管像では原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis; PSC)との鑑別が困難で、いわゆるPSCとして扱われてきた症例も少なくない^{3,4)}。AIPに合併する硬化性胆管炎(AIP-sclerosing cholangitis; AIP-SC)はステロイド治療が奏効し良好な予後が期待される^{1,2)}。一方、いわゆる典型的なPSCはステロイド治療が奏効せず予後の悪い疾患であり^{3,4)}、これら2つの硬化性胆管病変の鑑別は臨床的に重要である。

本研究では厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）による難治性肝・胆道疾患調査研究班（班長：大西三朗）との共同で、二次性

硬化性胆管炎を除く原因不明の胆管病変について調査し、AIP-SC、PSC、あるいはこれら2つの病態に含まれない原因不明の硬化性胆管病変の臨床像を明らかにするとともに、診断と治療についての指針を策定した。

B. 研究方法

1. 共同ワーキンググループ

本研究班および難治性肝・胆道疾患調査研究班から、硬化性胆管病変の病態に詳しい専門医13人（両班の班長を含む）を選出し、共同ワーキンググループを組織した。共同ワーキンググループにおいて、鑑別すべき硬化性胆管病変について検討し、鑑別のための臨床調査票を作成した。

2. 臨床調査と指針の策定

両研究班の参加施設および多くの硬化性胆管

表1 性別, 年齢, 症状, 既往歴

項目		PSC (膵炎所見なし)	AIP-SC (膵画像確診)	有意差
性別, 年齢	性別: 男性	41/63 (65%)	69/90 (77%)	P=0.117
	診断時年齢	42.4 ± 20.0 (n=63; 6-78)	64.4 ± 10.6 (n=90; 24-87)	P<0.001
症状	上腹部・背部痛	13/62 (21%)	31/88 (35%)	0.059
	発熱	6/62 (10%)	9/88 (10%)	0.912
	顕性黄疸	14/62 (23%)	56/91 (62%)	P<0.001
	体重減少	6/54 (11%)	18/83 (22%)	0.112
	掻痒感	11/58 (19%)	28/85 (33%)	0.065
	腹水	2/59 (3%)	1/86 (1%)	0.355
	脳症	0/62 (0%)	1/90 (1%)	0.405
既往歴	アトピー性皮膚炎	5/59 (8%)	2/91 (2%)	0.075
	喘息	2/59 (3%)	7/91 (8%)	0.278

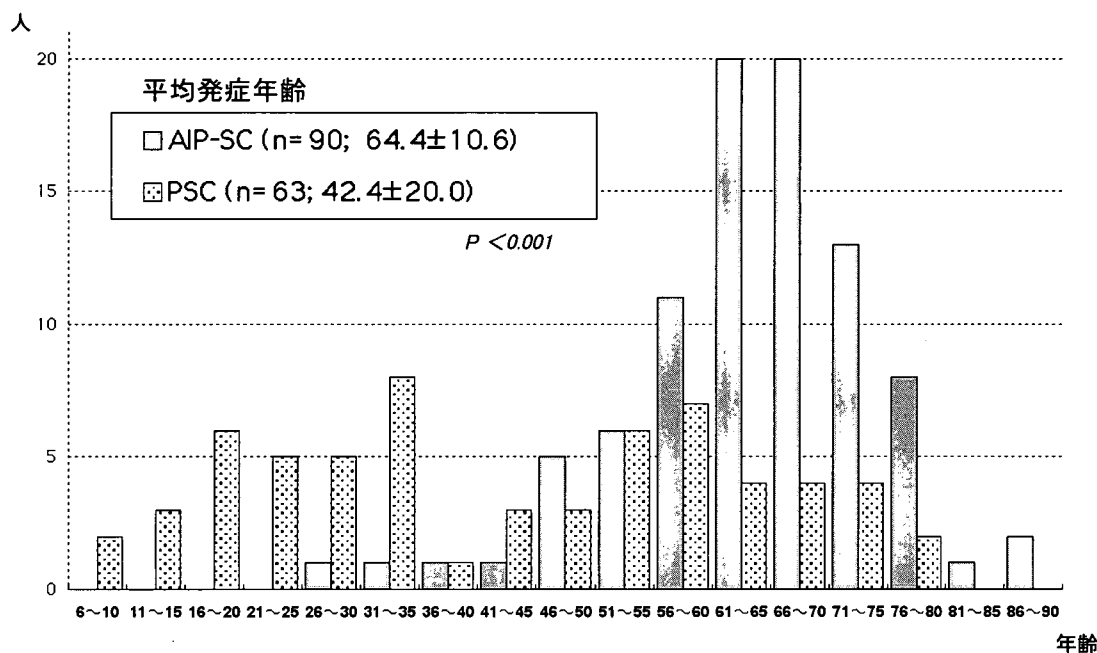


図1 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎(AIP-SC)と原発性硬化性胆管炎(PSC)の発症年齢と男女比

病変症例の診療に携わっている施設を対象に、ワーキンググループで作成した臨床調査票を送付し、原因不明の硬化性胆管病変の臨床情報を収集した(調査期間;平成19年3月1日より5月31日までの3カ月間)。調査により得られた臨床像を解析し、硬化性胆管病変の鑑別に有用な項目を抽出した。解析結果をワーキンググループで検討し、鑑別診断と治療についての指針を作成した。なお、調査対象症例は二次性硬化性胆管炎を除く硬化性胆管病変症例で、年齢16歳以上の症例(小児例を除く)とし、二次性硬化性胆管炎を以下のように定義した(調査票に記載):原因の明らかな硬化性胆管炎であり、原因としては総胆管結石、胆管癌(硬化性胆管炎の診断

前)、外傷、胆道系手術の既往、先天性胆道系異常、腐食性胆管炎、虚血性胆管狭窄、動注化学療法による胆管障害、AIDS関連の胆管炎⁵⁾。また、鑑別のためには胆管造影所見が重要であるため、硬化性胆管病変における胆管像のシェーマ⁶⁾を調査票に添付した。

(倫理面への配慮)

本研究は研究班主任研究者(大槻 眞)の所属する産業医科大学倫理委員会(硬化性胆管炎についての臨床調査:承認番号第07-26号)と分担研究者(西森 功)の所属する高知大学医学部倫理委員会(硬化性胆管炎についての臨床調査:承認番号第18-30号)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

表2 初診時血液検査所見

項目	PSC (膵炎所見なし)	AIP-SC (膵画像確診)	有意差
白血球 / μl (mean $\pm$ SD)	6,320 $\pm$ 2,000 (n=62; 1,040-12,000)	6,196 $\pm$ 1,803 (n=87; 800-11,200)	0.693
白血球 >8,500 / μl	7/62 (11%)	8/87 (9%)	0.675
好酸球 / μl (mean $\pm$ SD)	342 $\pm$ 624 (n=63; 0-4143)	298 $\pm$ 383 (n=91; 0-2600)	0.619
好酸球 >500 / μl	10/63 (16%)	14/91 (15%)	0.935
血小板 / μl (mean $\pm$ SD)	26.3 $\pm$ 8.3 (n=60; 7.0-46.8)	23.5 $\pm$ 8.8 (n=87; 0.7-45.0)	0.054
アルブミン g/dL (mean $\pm$ SD)	4.08 $\pm$ 0.54 (n=60; 2.2-5.1)	3.71 $\pm$ 0.49 (n=84; 2.5-5.0)	P<0.001
プロトロンビン時間 % (mean $\pm$ SD)	94.9 $\pm$ 17.5 (n=49; 37-148)	91.4 $\pm$ 13.0 (n=65; 59-141)	0.243
総コレステロール mg/dL (mean $\pm$ SD)	221 $\pm$ 68 (n=58; 91-392)	192 $\pm$ 52 (n=77; 104-340)	0.008
総ビリルビン mg/dL (mean $\pm$ SD)	1.9 $\pm$ 2.5 (n=61; 0.3-12.9)	4.3 $\pm$ 4.5 (n=78; 0.2-17.0)	P<0.001
総ビリルビン >2.0 mg/dL	12/61 (20%)	37/78 (47%)	P<0.001
AST IU/L (mean $\pm$ SD)	86 $\pm$ 106 (n=62; 10-746)	106 $\pm$ 88 (n=88; 12-385)	0.210
AST >40 IU/L	38/62 (61%)	64/88 (73%)	0.139
AST >80 IU/L	22/62 (35%)	43/88 (49%)	0.103
ALT IU/L (mean $\pm$ SD)	126 $\pm$ 153 (n=61; 5-833)	180 $\pm$ 189 (n=88; 8-1184)	0.057
ALT >40 IU/L	44/61 (72%)	71/88 (81%)	0.221
ALT >80 IU/L	32/61 (52%)	57/88 (65%)	0.132
ALP > 正常上限 $\times$ 1	51/60 (85%)	65/84 (77%)	0.255
ALP > 正常上限 $\times$ 2	36/60 (60%)	49/84 (58%)	0.841
γ GTP > 正常上限 $\times$ 1	57/60 (95%)	70/83 (84%)	0.046
γ GTP > 正常上限 $\times$ 2	48/60 (80%)	63/83 (76%)	0.562
アミラーゼ > 正常上限 $\times$ 1	9/56 (16%)	17/79 (22%)	0.429
アミラーゼ > 正常上限 $\times$ 2	2/56 (4%)	5/79 (6%)	0.476
リパーゼ > 正常上限 $\times$ 1	0/16 (0%)	21/46 (46%)	P<0.001
リパーゼ > 正常上限 $\times$ 2	0/16 (0%)	9/46 (20%)	0.056
血清 β 2microglobulin μ g/mL (mean $\pm$ SD)	none	2.42 $\pm$ 1.28 (n=4; 1.40-4.25)	NAN
HbA1c >6.0%	2/17 (12%)	28/54 (52%)	0.004
可溶性IL-2レセプター U/mL (mean $\pm$ SD)	532 $\pm$ 252 (n=4; 315-884)	1,106 $\pm$ 793 (n=23; 372-3351)	0.014
γ -グロブリン g/dL (mean $\pm$ SD)	1.99 $\pm$ 1.16 (n=11; 0.66-4.40)	2.19 $\pm$ 1.12 (n=63; 1.10-7.68)	0.588
γ -グロブリン >2.0 g/dL	4/11 (36%)	28/63 (44%)	0.618
IgG mg/dL (mean $\pm$ SD)	1772 $\pm$ 573 (n=57; 943-4345)	2228 $\pm$ 1099 (n=86; 984-7953)	0.002
IgG >2,000 mg/dL	21/57 (37%)	47/86 (55%)	0.037
IgA mg/dL (mean $\pm$ SD)	292 $\pm$ 158 (n=52; 99-855)	268 $\pm$ 105 (n=65; 71-709)	0.349
IgA >500 mg/dL	6/52 (12%)	1/65 (2%)	0.023
IgM mg/dL (mean $\pm$ SD)	161 $\pm$ 90 (n=56; 24-366)	127 $\pm$ 234 (n=65; 22-1920)	0.282
IgM >300 mg/dL	4/56 (7%)	2/65 (3%)	0.304
IgG4 mg/dL (mean $\pm$ SD)	114 $\pm$ 223 (n=19; 2-998)	605 $\pm$ 625 (n=71; 11-3730)	P<0.001
IgG4 >135 mg/dL	3/19 (16%)	61/71 (86%)	P<0.001
抗核抗体(ANA) $\geq$ + ($\geq$ x40)	19/56 (34%)	35/89 (39%)	0.513
リウマチ因子(RA)陽性	0/27 (0%)	17/81 (21%)	0.010

告示第1号)」に従い施行した。個人情報の保護のため、調査票にはイニシャルを含め患者氏名および患者ID番号を記載せず、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。

C. 研究結果

1. 調査結果

調査の結果、242症例の調査票が収集された。調査票に記入された硬化性胆管病変の診断名はAIP-SCが109例、PSCが126例、IgG4関連硬化性胆管炎が3例、診断不明が4例であった。AIP-SCの診断には、AIP診断基準2006⁷⁾の中の膵臓についての特異的な基準、すなわち膵腫大と膵管狭細像を示すことが必要条件である。109例のAIP-SCの中で、これらの画像検査所見ありと記

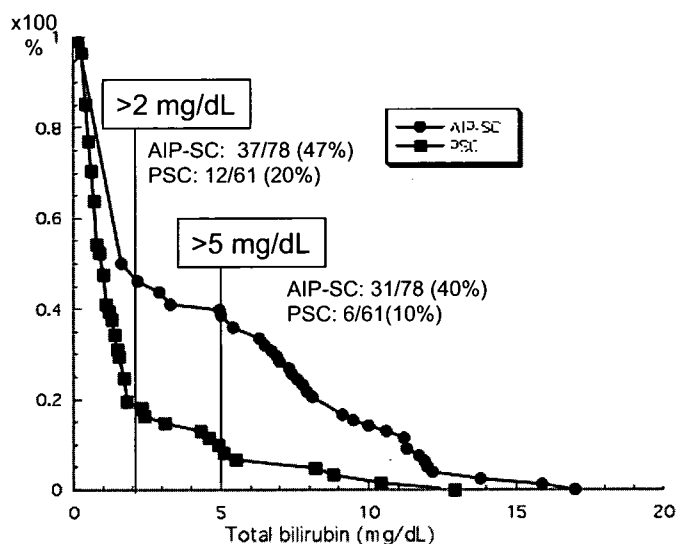


図2 血中ビリルビン値：累積陽性率

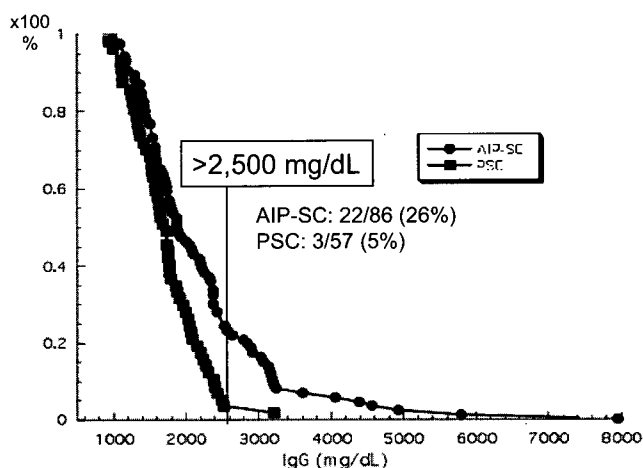


図3 血中IgG値：累積陽性率

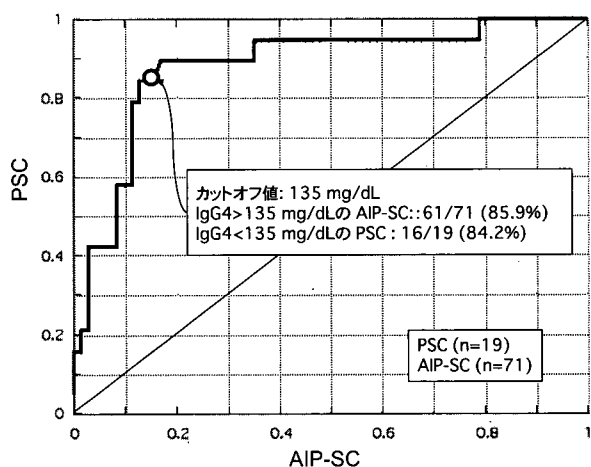


図4 血中IgG4値：
ROC (receiver-operator characteristic curve)解析

載のあった症例は91例であった。一方、PSCでは脾腫大と脾管狭細像のないことが必要であり、この基準を満たす症例は63例であった。これらAIP-SCの91例およびPSCの63例を対象とし、以下の検討を行った。

2. AIP-SC (n=91)とPSC (n=63)の臨床像の比較

(1)性別、年齢、症状、既往歴(表1)

図1に両疾患の発症年齢分布を示す。AIPと同様、AIP-SCの発症年齢のピークは60歳代にあり、多くは45歳以上で発症していた。一方、PSCは2峰性の発症年齢分布を示した。また、AIP-SCの平均発症年齢はPSCに比べ有意に高かったが、男女比に有意差はみられなかった(AIP-SC、

表3 画像診断による胆管像

項目	小項目	PSC (膵炎所見なし)	AIP-SC (膵画像確診)	有意差
検査法	ERC ^a	53/63 (84%) ^b	85/91 (93%) ^c	n.c.
罹患胆管	肝内胆管	52/58 (90%)	27/91 (30%)	P<0.001
	肝門部胆管	37/58 (64%)	31/91 (34%)	P<0.001
	中部胆管	24/58 (41%)	16/91 (18%)	P<0.001
	膵外胆管のみ	36/58 (62%)	9/91 (10%)	P<0.001
	下部胆管	21/58 (36%)	81/91 (89%)	P<0.001
胆管造影所見	帯状狭窄(長さ1-2 mmの狭窄)	34/56 (61%)	*8/87 (9%)	P<0.001
	分節状狭窄(長さ3-10mmの狭窄)	34/56 (61%)	39/88 (44%)	0.055
	末梢胆管の拡張を伴う長い狭窄	13/51 (25%)	20/88 (23%)	0.089
	数珠状所見	31/57 (54%)	2/87 (2%)	P<0.001
	枯れ枝状(肝内胆管分枝の減少)	35/51 (69%)	*8/87 (9%)	P<0.001
	憩室様突出	7/48 (15%)	*1/82 (1%)	0.002
エコー像 壁肥厚	肝内胆管	12/35 (34%)	18/55 (33%)	0.878
	肝門部胆管	9/34 (26%)	26/58 (45%)	0.080
	中部胆管	9/34 (26%)	33/57 (58%)	0.004
	下部胆管	6/31 (19%)	46/54 (85%)	P<0.001
	胆嚢	5/38 (13%)	28/62 (45%)	P<0.001

^aERC；内視鏡的逆行性胆管造影，^bPSCにおいてERC施行なしの症例の検査(n=10)；PTC/PTCD 3人，MRCP 6人，記載なし1人，^cAIP-SCにおいてERC施行なしの症例の検査(n=6)；PTC/PTCD 1人，MRCP 4人，記載なし1人

男:女 = 69:21 (3.29:1)；PSC，41：22 (1.86:1)，P=0.603)。症状の中ではAIP-SCで顕性黄疸が有意に多かった。一方，喘息とアトピー性皮膚炎の既往に有意差はなかった。

(2)初診時血液検査所見(表2)

AIP-SCで血中アルブミンとコレステロールの濃度が有意に低かったが，AIP-SCでは高齢者が多いことが要因の1つと推測された。上述の顕性黄疸の結果と一致して，血清総ビリルビンが2 mg/dL以上の症例はAIP-SCで有意に多く，特に5 mg/dL以上の症例はAIP-SCの40% (n=78) でみられたのに対し，PSCでは10% (n=61) と少なかった(図2)。また，80%のPSC症例の血清総ビリルビン値は2 mg/dL以下であり，血中ビリルビン値は両者の鑑別に有用と考えられた。 γ -GTPの高値(正常上限以上)はPSCで有意に多かったが，正常上限の2倍以上の高値を示す症例は γ -GTPおよびALPともに両者で有意差はなかった。AIP-SCでは膵炎の合併があるため，リパーゼ高値，HbA1c高値が多くみられた。

血清免疫学的検査ではIgG，IgG4，可溶性IL-2レセプターがAIP-SCで有意に高かった。特に2,500 mg/dL以上の高IgG血症はAIP-SCの40% (n=86)でみられたのに対し，PSCでは5% (n=57) と少なかった(図3)。また，血中IgG4値はAIP-

SCとPSCの鑑別において，良好なReceiver-operator characteristic curve (ROC) が得られた(図4)。AIP診断基準2006⁷⁾で用いられている135 mg/dLをカットオフ値とした場合，AIP-SCの診断についてのsensitivityは85.9%，specificityは84.2%であった。一方，500 mg/dL以上のIgA値を示す例がPSCで有意に多く，興味深い成績であった。なお， γ -グロブリン値に有意な差はみられなかった。AIP-SCの高IgG血症とPSCの高IgA血症が相殺されとことによると推測される。

(3)画像診断による胆管像(表3)

罹患胆管としてAIP-SCでは下部胆管が有意に多く，PSCでは膵外のすべての胆管の罹患が有意に多かった。また，長さ1～2 mmの帯状狭窄，長さ3～10 mmの分節状狭窄，数珠状所見，枯れ枝状所見(肝内胆管分枝の減少)はPSCで有意に多く，同症に特徴的な所見と考えられた。エコー検査による中下部胆管，胆嚢の壁肥厚はAIP-SCで有意に多かった。これらの画像所見は有意差検定でP<0.001を示すものが多く，両疾患の鑑別に際し，有用な所見と考えられた。

(4)病理組織所見(表4)

上述の画像診断による胆管像と同様，病理学的にもPSCでは中部総胆管および肝内胆管，AIP-SCでは下部胆管に異常所見が多くみられた。

表4 病理組織所見

項目	小項目	PSC（腓炎所見なし）	AIP-SC（腓画像確診）	有意差
採取方法	肝・針生検	39	19	n.c.
	胆管生検	3	6	n.c.
	楔状生検／外科手術	2	15	n.c.
	移植	8	0	n.c.
	剖検	0	1	n.c.
罹患胆管	肝内胆管	41/46（89％）	12/38（32％）	P<0.001
	肝門部胆管	12/44（27％）	12/38（32％）	0.609
	中部胆管	6/44（14％）	13/38（34％）	0.028
	下部胆管	4/44（9％）	24/38（63％）	P<0.001
	管内小型胆管	2/44（5％）	1/38（3％）	0.645
胆管病変	胆管周囲層状線維化	22/43（51％）	11/34（32％）	0.098
	胆管消失	10/41（24％）	0/33（0％）	0.002
	胆管炎	29/44（66％）	10/33（30％）	0.002
	IgG4陽性形質細胞浸潤	0/14（0％）	25/28（89％）	P<0.001
肝実質	胆汁栓	13/39（33％）	4/18（22％）	0.394
	慢性活動性肝炎	10/39（26％）	5/20（25％）	0.957
病期	Ludwig分類	I 17, II 10, III 2, IV 2	I 10, II 4	n.c

表5 併存疾患

項目	PSC（腓炎所見なし）	AIP-SC（腓画像確診）	有意差
AIP以外の腓炎	0/62（0％）	5/86（6％）	0.053
潰瘍性大腸炎	23/58（40％）	0/84（0％）	P<0.001
クローン病	0/59（0％）	0/84（0％）	NAN
非典型腸炎	6/60（10％）	2/84（2％）	0.049
シェーグレン症候群	0/63（0％）	0/85（0％）	NAN
硬化性唾液腺炎	0/61（0％）	16/81（20％）	P<0.001
涙腺腫脹	0/61（0％）	4/86（5％）	0.088
自己免疫性血小板減少性紫斑病	1/63（2％）	1/90（1％）	0.799
縦隔・腹部リンパ節腫脹	1/56（2％）	22/87（25％）	P<0.001
後腹膜線維症	1/62（2％）	11/91（12％）	0.018
間質性肺炎	1/63（2％）	10/90（11％）	0.025
間質性腎炎	0/63（0％）	2/87（2％）	0.226
炎症性偽腫瘍	0/61（0％）	3/87（3％）	0.143
アレルギー性肉芽腫性血管炎	1/60（2％）	0/87（0％）	0.227
糖尿病	4/62（6％）	49/89（55％）	P<0.001

興味深い成績として、肝門部胆管の罹患は両者で有意差はなかった。罹患胆管の病理学的所見として、PSCで胆管消失および胆管炎が有意に多かった。IgG4陽性形質細胞の浸潤はAIP-SCの89%でみられたのに対しPSCではみられず、両者の鑑別に有用と考えられた。

(5)併存疾患(表5)

PSCで有意に多い併存疾患は潰瘍性大腸炎と非典型腸炎であった。一方、AIP-SCで有意に多い併存疾患は硬化性唾液腺炎、縦隔・腹部リンパ節腫脹、後腹膜線維症、間質性肺炎、糖尿病

であった。

(6)治療と予後(表6)

AIP-SCではステロイド治療、PSCではウルソデオキシコール酸(UDCA)の投与で効果のみられた症例が有意に多かった。肝硬変およびその臨床徴候(腹水、脳症)の頻度、さらに肝移植が行われた頻度はPSCで有意に高かった。生命予後に有意差はなかったが、PSCでは3例が肝不全で死亡したのに対し(4.8%), AIP-SCにおいて肝不全で死亡した症例は1例のみであった(1.1%)。一方、AIP-SCは高齢者が多く、肝臓以外の原因

表6 治療と予後

項目	小項目	PSC (腽炎所見なし)	AIP-SC (腽画像確診)	有意差
ステロイド剤	使用歴あり	23/63 (37%) ^a	79/91 (87%) ^b	P<0.001
	効果あり	3/16 (19%)	*77/78 (99%)	P<0.001
UDCA	使用歴あり	55/63 (87%) ^c	10/89 (11%) ^d	P<0.001
	効果あり	24/46 (52%)	4/4 (100%)	0.186
ベザフィブラート	使用歴あり	12/62 (19%) ^e	1/90 (1%) ^f	P<0.001
	効果あり	4/8 (50%)	0/1 (0%)	0.906
胆管ドレナージ		17/60 (28%)	48/91 (53%)	0.003
内視鏡的胆管拡張術		10/60 (17%)	1/91 (1%)	P<0.001
手術		4/61 (7%) ^g	18/90 (20%) ^h	0.002
肝移植		8/62 (13%)	1/90 (1%)	0.002
肝機能の予後	肝硬変	7/60 (12%)	3/86 (3%)	0.054
	腹水あり	9/62 (15%)	5/87 (6%)	0.071
	脳症あり	2/59 (3%)	1/87 (1%)	0.349
生命予後	死亡	5/63 (8%)	6/91 (7%) ⁱ	0.750

^a最大投与量 (経口プレドニゾロンmg/day) ; 5-25 mg 7人, 30 mg 7人, 40 mg 4人, 50 mg 1人, ^b最大投与量 (経口プレドニゾロンmg/day) ; 5-25 mg 5人, 30 mg 53人, 40 mg 18人, ^c最大投与量 (mg/day) ; 300 mg 2人, 600 mg 3人, 900 mg 8人, 1,200 mg 2人, ^d最大投与量 (mg/day) ; 300 mg 4人, 600 mg 5人 ^e最大投与量 (mg/day) ; 200 mg 2人, 400 mg 8人 ^f最大投与量 (mg/day) ; 記載なし, ^g術式 ; 肝切除2人, 胆嚢摘出1人, ^h術式 ; 胆道バイパス5人, 胆嚢摘出2人, 腽切除8人, 肝切除1人, ⁱ死因 ; 肝不全3人, 敗血症1, ^j死因 ; 肺癌2人, 食道癌1人, 腹部大動脈瘤破裂1人, 肝不全1人, 敗血症1人

による死亡例が多かった。原疾患の予後についてはAIP-SCに比べPSCの方が悪いと考えられた。

3. 分類と治療の指針(案)

調査の解析結果を踏まえ「原因不明の硬化性胆管炎の分類(鑑別診断)と治療の指針」をワーキンググループで作成した(添付資料)。胆管炎の診断名についての混乱を避けるため、指針に用いた分類ではステロイド治療効果の乏しい「古典的なPSC」をtype 1とし、ステロイド治療効果の期待される硬化性胆管炎(主としてAIP-SC)をtype 2とした。現在のところ両typeの鑑別におけるgold standardはないため、PSCとAIP-SCの比較検討において有意差のみられた臨床徴候を参考に、合同ワーキンググループで検討し、type 1とtype 2を総合的に鑑別するための臨床像の特徴を表に示した。また、本研究班が提唱したAIPの治療コンセンサス⁸⁾をもとに、type 2が疑われる硬化性胆管炎症例に対するステロイド療法を示し、治療に際しての注意、特に胆道悪性腫瘍との鑑別についての注意を喚起した。

D. 考察

本研究の目的はこれまでPSCとして包括されてきた原因不明の硬化性胆管炎の中から、ステロイド治療の奏効する硬化性胆管炎を鑑別し、同胆管炎症例の予後を改善することにある。ステロイド治療の奏効する硬化性胆管炎の多くはAIP-SCであるが、AIPに硬化性胆管炎が先行する症例や⁹⁾、AIPあるいは腽炎の合併はないが血中IgG4値が高値を示し、ステロイド治療の奏効する症例もある¹⁰⁾。これら非典型的な症例も鑑別に含めるため、作製した指針では原因不明の硬化性胆管炎をtype 1、すなわち古典的なPSCでステロイド治療効果に乏しい症例と、type 2、すなわち多くはAIP-SCであるが、必ずしもAIPの診断基準を満たさない、あるいは腽炎の臨床徴候を示さない硬化性胆管炎の2群に大別した。なお、これまで原因不明の硬化性胆管炎に対し、IgG4関連硬化性胆管炎、自己免疫性硬化性胆管炎¹¹⁾、自己免疫性腽胆管炎¹²⁾など種々の疾患名が提唱されている。本指針では硬化性胆管炎の診断名についての混乱を避けるため、あえて硬化性胆管炎type 1/2と分類し、病因・病態の解明が進んだ時点で具体的な疾患名を付すことと

した。

上記で述べたように、type 2の多くはAIP-SCであることより、本研究では調査票が得られた症例の中で、明らかに膵病変のないPSCとAIP診断基準2006⁷⁾の中の特徴的な画像所見を示す硬化性胆管炎(AIP-SC)を対象とし、各臨床項目を比較検討した。有意差の得られた項目を抽出し、合同ワーキンググループで討議した後、鑑別のため重要な項目を対比させ表に示した。表に列挙した臨床項目の中には、血中ビリルビン値、IgG、IgG4、胆管造影所見、エコー・CTによる中下部胆管および胆嚢の壁肥厚、肝小葉胆管の消失や胆管へのIgG4陽性形質細胞の浸潤など、鑑別のために重要な項目も含まれる。しかし、いずれの項目も鑑別のためのgold standardとなり得るものはなく、指針ではあえて特徴的な臨床項目を示すにとどめた。また、指針中の表には鑑別のために参考となる併存病変やステロイド治療効果について記載した。硬化性胆管炎type 2ではステロイド治療の奏効が見込まれることより、指針中別項を設けて言及したが、胆道悪性腫瘍におけるステロイドの治療的診断を回避するよう注意を促した。

本研究で提示した「原因不明の硬化性胆管炎の分類と治療の指針」により、これまでPSC（硬化性胆管炎type 1）として包括されてきた原因不明の硬化性胆管炎の中から硬化性胆管炎type 2（多くはAIP-SC）が独立した疾患概念として認知され、実地臨床の場において両者の鑑別に役立つと考えられる。type 1とtype 2はステロイド治療に対する反応性が異なることより、これまでtype 1と診断されステロイド治療が行われなかった硬化性胆管炎type 2の予後の改善が期待される。

今回は原因不明の硬化性胆管炎を2つのtypeに分類し、特徴的な臨床徴候とtype 2の治療指針を呈示するにとどまった。今後、両硬化性胆管炎typeの病因や病態、治療と予後についてさらに詳細な調査を行い、両者に相応しい疾患名を規定する必要がある。また、好酸球性胆管炎やアレルギー性肉芽性血管炎(Churg-Strauss症候群)に合併する胆管炎など⁴⁾、今回示した2つのtype以外の稀な硬化性胆管炎についても調査、

研究が望まれる。

E. 結論

原因不明の硬化性胆管炎の臨床像について調査を行い、調査結果をもとに「原因不明の硬化性胆管炎の分類と治療の指針」を作成した。ステロイド治療に対する反応性の違いから、原因不明の硬化性胆管炎を大きく2つのtypeに分類し、各typeに特徴的な臨床項目を対比し表に示した。さらにtype 2（多くはAIP-SC）ではステロイド治療効果が見込まれることより、推奨される治療指針を呈示した。本指針により、これまでPSCと診断されステロイド治療が行われなかったtype 2硬化性胆管炎の予後の改善が期待される。

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613–615.
2. Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2005; 44: 1215–1223.
3. Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, Kurihara H, Nakanuma Y. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. *Hepatol Res* 2004; 29: 153–159.
4. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006; 44: 1063–1074.
5. 滝川 一. PSCの全国調査—診断基準を含めて—. *肝胆膵* 2004; 49: 193–198.
6. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, Imai H, Nomura T, Joh T, Itoh M. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 937–944.
7. 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; 21395–21397.
8. 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 他. 自己免疫性膵炎の治療 - 厚生労働省難治性疾患克服研究

事業 難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス. 膵臓 2005; 20: 343-348.

9. 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎における胆管病変—全国調査から. 肝胆膵 2007; 54: 173-178.
10. Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltration hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? Gastrointest Endosc 2005; 62: 152-157.
11. 滝川 一, 田中 篤. 原発性硬化性胆管 (PSC) —全国調査から. 肝胆膵 2007; 54: 179-183.
12. 尾崎弥生, 竹木 崇, 浜野英明, 他. 6年間の経時的変化を追えた自己免疫性膵胆管炎の一例. 膵臓 2006; 21: 285.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎における胆管病変—全国調査から. 肝胆膵 2007; 54: 173-178.

2. 学会発表

- 1) Nishimori I, Koizumi M, Otsuki M. Steroid responsiveness and recurrence. Korea-Japan symposium for autoimmune pancreatitis. Seoul, Korea August 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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
難治性脾疾患に関する調査研究(主任研究者：大槻 眞)
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究(主任研究者：大西 三朗)
硬化性胆管病変についての共同ワーキンググループ

1. 背景と目的

近年、自己免疫性脾炎に合併する硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis; PSC)の異同が注目されている。現在、原発性硬化性胆管炎(PSC)に対し有効な治療法はなく、肝移植に至る症例も稀ではない。一方、ステロイド治療に反応する硬化性胆管炎の多くは自己免疫性脾炎に合併するが、脾病変を認めない症例もある。本指針ではステロイド治療に対する反応性の観点より、二次性硬化性胆管炎を除く原因不明の硬化性胆管炎の分類と治療を示した。

2. 原因不明の硬化性胆管炎の分類

本指針は原因不明の硬化性胆管炎を対象とする。すなわち、総胆管結石、胆管癌(硬化性胆管炎の診断後あるいは早期の胆管癌は除く)、外傷、胆道系手術の既往、先天性胆道系異常、腐食性胆管炎、虚血性胆管狭窄、動注化学療法による胆管障害、AIDS関連の胆管炎など、原因の明らかな二次性硬化性胆管炎は除外する。

硬化性胆管炎の診断名についての混乱を避けるため、本指針の分類ではステロイド治療効果に乏しい「古典的な原発性硬化性胆管炎」をtype 1とし、ステロイド治療効果の期待される硬化性胆管炎をtype 2とした。現在のところ両typeの鑑別におけるgold standardはなく、両者を総合的に鑑別するための臨床像の特徴を示した。

3. 原因不明の硬化性胆管炎の分類と臨床的特徴

臨床項目		Type 1	Type 2
概念		古典的な原発性硬化性胆管炎。	主に自己免疫性脾炎に合併する硬化性胆管炎(脾病変を合併しない硬化性胆管炎を含む)。
発症年齢		40歳を境に2峰性の分布を示す。	ほとんど45歳以上で発症する。
血液検査	血中ビリルビン	高値を示すことは少ない。 (80%で2.0 mg/dL以下)	高値を示すことがある。 (40%で5.0 mg/dl以上)
	IgG	2,500 mg/dL以上を示すことは少ない(5%)。	2,500 mg/dL以上のことがある(26%)。
	IgG4	多くは135 mg/dL未満(84%)	多くは135 mg/dL以上(86%)。
画像検査	罹患胆管	肝内胆管に多い(90%)。	下部(脾内)胆管に多い(89%)。
	胆管像 *内視鏡的あるいは経皮 経肝的な直接造影が望 ましい	下記の所見は特異性が高い。 ①帯状狭窄(長さ1～2mmの狭窄) ②数珠状所見 ③枯れ枝状(肝内胆管分枝の減少) ④憩室様突出	特徴的な胆管像はないが、左記の所見のある 場合、本typeは否定的である。
	腹部エコー・CT	右記の所見を示すことは稀(13～ 26%)。	中部～下部胆管および胆嚢の壁肥厚を認める ことが多い(45～85%)。
病理	罹患胆管	肝内胆管に多い(89%)。	下部(脾内)胆管に多い(63%)。
	肝小葉間胆管の消失	みられることがある(24%)	極めて稀(0%)。
	胆管へのIgG4陽性形質 細胞の浸潤	稀。	みられることが多く(89%)、通常多数。
併存病変	自己免疫性脾炎	通常みられない。	大部分の症例で合併。
	炎症性腸疾患	多い(特に潰瘍性大腸炎)(40%)。	通常みられない。
	糖尿病	少ない(6%)。	多い(55%)。
	その他	炎症性腸疾患以外の合併は通常み られない。	唾液腺炎、肺門リンパ節の腫脹、後腹膜線維 症、間質性肺炎を合併することがある。
治療と 予後	ステロイド治療	効果に乏しい。	奏効する。
	予後	不良。肝移植が必要となることがあ る(13%)。	比較的良好。

()内は研究班における調査結果(Type 1, n=63; Type 2, n=91)での陽性率

4. 原因不明の硬化性胆管炎 type 2 の治療指針

上記3の鑑別点に照らし、type 2が疑われる硬化性胆管炎症例ではステロイド治療を考慮する。ステロイド治療は経口プレドニゾン30～40 mg/日から投与を開始し、臨床徴候の改善をみながら漸減する。ただし、胆道悪性腫瘍との鑑別がつかない時点で、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腫瘍性病変が否定されない場合、胆道悪性腫瘍を念頭においた再評価を行う。

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、ビリルビン、肝胆道系酵素、 γ グロブリンやIgG、IgG4などの血液生化学検査所見、胆管画像所見、黄疸や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする。ステロイドの維持療法の方法や期間については今後の検討課題である。

自己免疫性膵炎—共同研究プロジェクト 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する 検討活動評価法に対する治療効果の検討

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

共同研究者

西森 功（高知大学医学部光学医療診療部）、内田一茂（関西医科大学内科学第三講座）
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

- 1) 自己免疫性膵炎の活動評価方法の検討を目的として、スコア化による試案を作成し、その意義を検討した。
- 2) 自験例の診断スコアの検討では10点以上をAIPと診断すると感度81.3% 特異度100%であった。
- 3) 2年以上の自験長期経過15例での活動度スコアの検討では、活動度を反映していることが示唆された。
- 4) 自己免疫性膵炎合同調査による集計結果を解析中である。

A. 研究目的

近年、自己免疫性膵炎の報告は急増しており、ステロイドの治療効果についてのコンセンサスも得られつつあるが、再燃する症例も多く、疾患の活動度や再燃の評価、再燃の予測、再燃時の治療については、いまだコンセンサスが得られていない。本研究では、自己免疫性膵炎の診断・活動度スコアを作成することにより、自己免疫性膵炎の活動評価方法を検討することを目的とする。

B. 研究方法

1) スコア化による自己免疫性膵炎の診断能の評価を行うとともに活動評価能について2年以上の長期観察の自験例を対象に検討する。

2) 自己免疫性膵炎についての合同臨床調査(分担研究者：西森)のアンケート調査結果をスコア化して解析する。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、通常の治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ついては患者本人の承諾を得ると共に解析にあ

たっては年齢と性別のみの人情報が対象となるため個人が特定されることはない。

C. 研究結果

- 1) 自己免疫性膵炎の活動評価スコア(案)(表1)
- 2) 自験例にて診断スコアと活動度の検討を行った。

10点以上をAIPと診断すると感度81.3% 特異度100%であった(図1)。

- 3) 長期経過例での活動度スコアの検討

2年以上の自験長期経過15例での活動度スコアの検討を行い、活動度を反映していることが示唆された(図2)。

- 4) 全国調査125例中再燃時の検査データのあ
る113例を対象として活動度につき解析した。

①再燃例における活動度スコアの評価

再燃35例における活動度スコアを図3に示す。治療前の平均12.2から維持緩解導入時は1.88、再燃時7.43、最終評価時1.83であった

②非再燃例における活動度スコアの評価

非再燃例78例における活動度スコアを図4に示す。治療前10.06から維持療法導入時1.55、最終評価時1.82であった。

表1 自己免疫性膵炎の活動度・診断スコア(案)

項目／特徴	診断	活動度
年齢 50歳以上	+1	0
性 男性	+1	0
膵腫大		
びまん性	+2	+2
限局性	+1	+1
正常または萎縮	0	0
血清グロブリン /or IgG		
>2.0	+2	+2
1.5-2.0	+1	+1
<1.5	0	0
IgG4 (カットオフ値 134 mg/dl)		
500 以上	+2	+2
135-500	+1	+1
<135	0	0
ANA 陽性		
>1:80	+2	+2
1:40	+1	+1
<1:40	0	0
AMA, or SS-A (SS-B) 陽性	-1	0
胆道系酵素上昇または閉塞性黄疸	+2	+2
膵酵素上昇または低下	+2	+2
外分泌能低下	+2	+2
平均飲酒量		
<25g/day	+1	0
>60g/day	-1	0
膵組織所見		
線維化を伴うリンパ球形質細胞優位な浸潤 (LPSP)	+2	0
IgG4 陽性形質細胞浸潤	+2	0
閉塞性静脈炎	+2	0
膵外病変あり		
硬化性胆管炎	+2	+2
涙腺・唾液腺病変	+2	+2
後腹膜線維症	+1	+1
縦隔・腹部リンパ節腫大	+1	+1
慢性甲状腺炎	+1	+1
尿細管間質性腎炎	+1	+1
炎症性偽腫瘍(肝・肺など)	+1	+1
糖尿病あり	+2	+2
他の自己免疫疾患あり	+2	+2
付加的検査項目		
他の特定の自己抗体陽性	+2	0
HLA-DR4 or 陽性	+1	0
治療に対する反応 著効	+2	+1
再燃	+2	+2
β MG		
正常	0	0
高値	0	+1
sIL2R		
正常	0	0
高値	0	+1
補体系 (C3, C5, CH50) 異常活性	0	+1
免疫複合物 陽性	0	+1

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、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。また、ステロイドの治療効果についてもコンセンサスが得られつつあるが、活動度、再燃の予測、診断、再燃時の治療については、いまだコンセンサスが得られていない。今回の自験例の解析では、自己免疫性膵炎の診断・活動度スコアを作成し、診断感度は81.3%特異度100%であった。長期観察の自験例およびアンケート調査からは、活動期における活動度スコアは殆どで5点以上であり、平均スコアは10前後であること、また緩解期におけるスコアはほとんどで5点以下であり、平均スコアは1.8前後であった。以上より、長期経過例においても、活動度を反映していることが示唆された。今後、さらなる解析を要するが、治療指針や再燃の予知などへの応用が期待される。

E. 結論

1) 自己免疫性膵炎の診断・活動度スコア(案)を作成した。

2) 診断スコアについては、診断感度は81.3%特異度100%であった。

3) 活動度スコアは、長期経過例での活動度を反映していることが示唆された。

F. 参考文献

該当なし

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

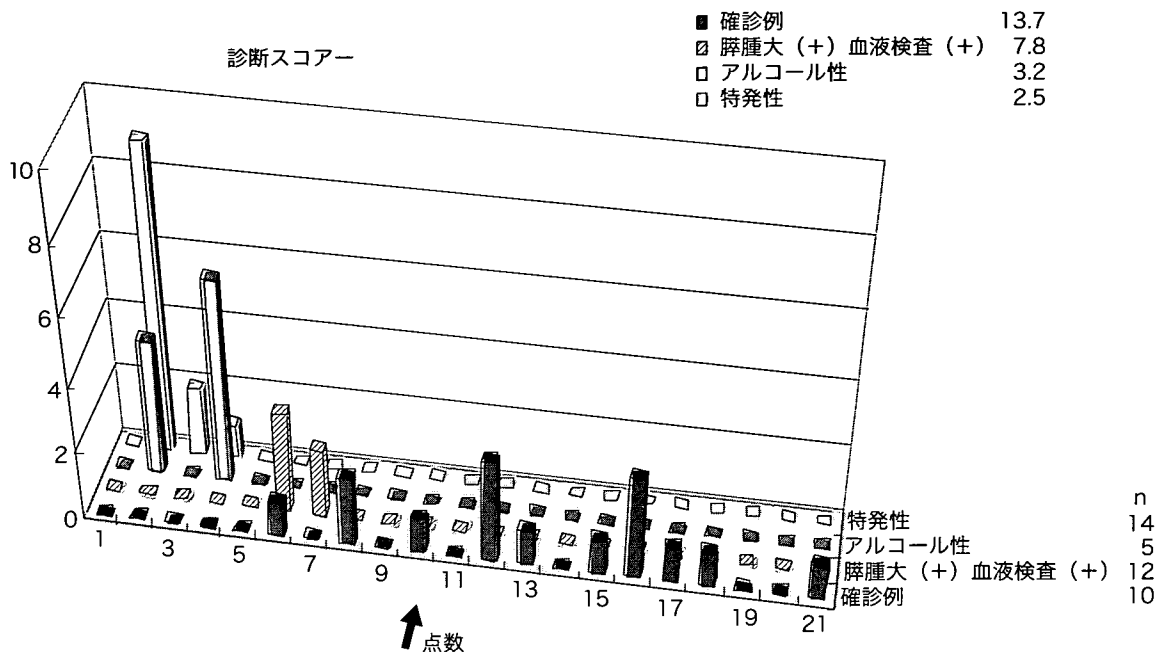


図1 各疾患における診断スコア比較

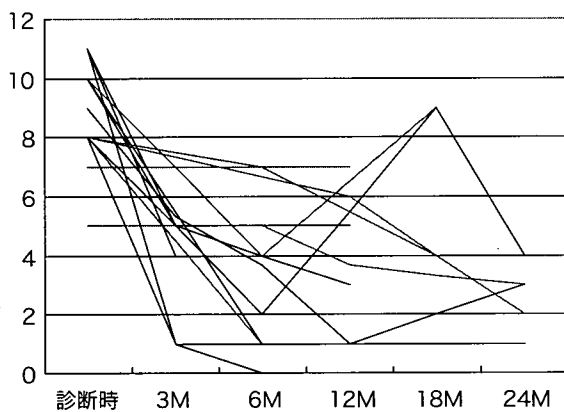


図2 長期経過例における活動度スコアの変化

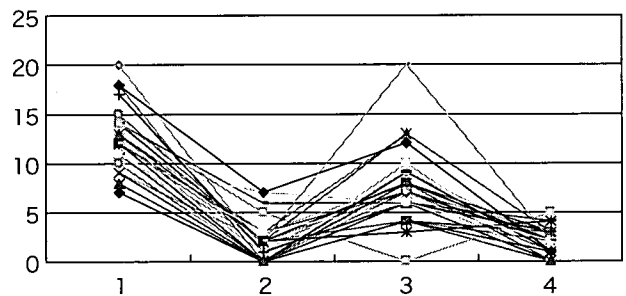


図3 再燃例における活動度スコアの変化

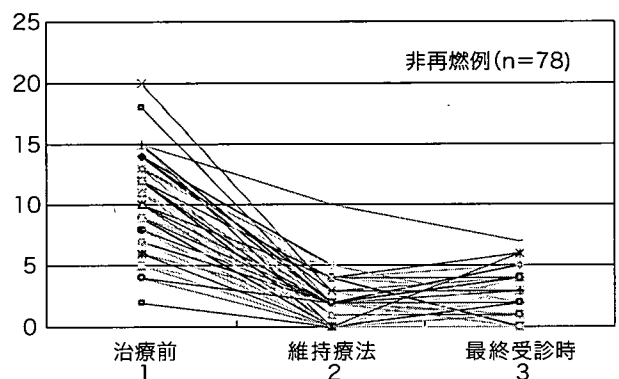


図4 非再燃例における活動度スコアの変化

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

自己免疫性膵炎のステロイド治療の可否と再発に関する検討

研究報告者 西森 功 高知大学医学部光学医療診療部 准教授

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】

研究班の参加施設を対象とし、ステロイド治療開始から2年以上の経過をみた自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis; AIP）症例の初診時の臨床像、ステロイド治療の方法、再燃の有無について調査を行った。解析可能な調査票の得られた96例中、38例で再燃を認めた。再燃の形態として、膵病変のみの再燃が19例（50%）、膵外病変の再燃が11例（29%）、両者の再燃が8例（21%）であった。多くの症例ではステロイド治療開始から3年までの間に再燃を示していた。3年以後に再燃をきたす症例はステロイド治療の中止例に多く、ステロイド維持療法を継続した群において3年以降の再燃はほとんど見られなかった。また、ステロイド治療中止後に再燃をきたした症例（14例）の多くは治療中止後1.5年の間に再燃していた（12例、85.7%）。なお、再燃群と非再燃群の間でステロイド治療期間に有意差はなかった。経口プレドニゾロン（PSL）の維持投与量について、0～2.5 mg/日と5.0～7.5 mg/日および0～2.5 mg/日と5.0～10 mg/日の各2群間で再燃率に有意差があった。臨床像の比較検討から、再燃をきたしやすい症例の特徴として、①1/3以上の膵腫大、②ガリウムシンチにおける膵外臓器へのガリウムの集積、③下部総胆管を除く硬化性胆管炎の合併が抽出された。

以上の結果より、AIPにおけるステロイド治療期間として3年間が一応の目安と考えられた。ステロイド長期投与の副作用を考慮した場合、PSLの維持投与量として5～7.5 mg/日が推奨される。ただし、AIPの活動性や体重により10 mg/日も考慮する必要がある。初診時に①1/3以上の膵腫大、②ガリウムシンチにおける膵外臓器へのガリウムの集積、③下部総胆管を除く硬化性胆管炎の合併を示す症例は再燃率が高く、ステロイド治療および経過観察に際し注意が必要である。

A. 研究目的

2002年、自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis; AIP）の診断基準が初めて提唱されてから5年が経過し、AIPの疾患概念は一般臨床医の間にも定着しつつある。また、膵外合併症や治療と予後についても徐々にエビデンスが蓄積されてきた。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班（班長：大槻 眞、平成14～16年度）ではAIPについてのさまざまな調査研究を行い、同症の病態^{1～5)}やステロイド療法を中心とした治療コンセンサス^{6～9)}を報告してきた。しかし、初期治療後のステロイド維持療法の実際や、再燃を含めた中期的な予後は不明である。

本研究では治療開始から2年以上の経過をみた症例の臨床経過について調査し、AIPにおけるステロイド維持療法の指針の策定を目指した。

B. 研究方法

研究班の参加施設を対象とし、ステロイド治療開始から2年以上の経過をみたAIP症例の初診時の臨床像、初期治療から維持療法を含むステロイド治療の方法、再燃の有無についての調査を行った。調査は郵送法で行い、医師による調査票への記入を依頼した（平成19年5月発送、7月末日提出期限）。調査票はAIPについての他の2つの調査、すなわち活動性の評価方法・診断のスコア化（分担研究者：岡崎和一）、膵外病変についての調査（分担研究者：川 茂幸）についての項目を含む合同調査票¹⁰⁾を作成した。

（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（課題名：「自己免疫性膵炎についての合同調査」、承認番号18-31；承認日：平成19年3月1日）、および主任