

日付をご記入ください。

エレンタールを飲み始めてから1週間(200 〇年 〇月 〇日)の状況
についてご記入下さい。

腹部の痛みの強さに応じた位置に線を引いて下さい。(可能な限り毎日)

〈痛みに対する質問〉

1日目

全く痛まない

予測される中で最も痛い

2日目

全く痛まない

予測される中で最も痛い

3日目

全く痛まない

予測される中で最も痛い

図1 ビジュアルアナログスケール(VAS)による疼痛レベルの患者用調査表の例

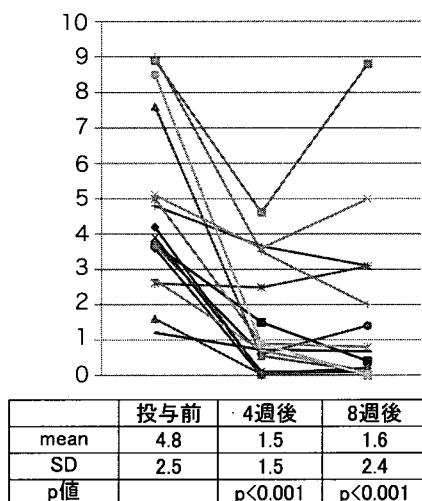


図2 ED治療によるVASによる疼痛レベルの変動

用いて評価した。京都府立医科大学およびその関連施設における22例の慢性膵炎において共同臨床研究が行われた。成因別にはアルコール性、特発性、胆石性はそれぞれ9例、10例、3例であり、男女比は9:13であった。年齢は25歳~78歳、平均年齢は 58.9 ± 16.7 (mean $\pm$ SD) 歳であった。慢性膵炎臨床診断基準での確診例は8例、準確診例は8例であった。残り6例は1年以上前から慢性膵炎と診断をしながらも診断基準のうえでは疑診例であり、ED内服前に疼痛と血中膵酵素上昇を伴う症例であった。

(倫理面への配慮)

エレンタールは膵疾患での保険適応があり、臨床評価はすべて保険診療範囲内で行った。十分なインフォームド・コンセントのもとに患者の全面的協力を得てVASの記入表を回収した。患者氏名はイニシャルで記載し、個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

22例中16例において8週間(56日間)EDの内服が可能であった。16例のVSAは治療前は 4.8 ± 2.5 であったが、4週後は 1.5 ± 1.5 、8週後は 1.6 ± 2.4 とそれぞれVSAの有意な軽減(治療前に比して4週後、8週後ともに $p<0.0001$)を認めた(図2)。個々の症例についての検討では、4週後には1例を除き15例にVSAの低下を認め、8週後では13例にVSAの軽減継続を認めたが、3例ではVASのリバウンド現象が認められた。この3例はいずれもアルコール性の症例であった。

ED内服開始前とED内服8週後での血中膵酵素および血中脂質について測定した、(図3)。アミラーゼ、リパーゼ、総コレステロールおよびトリグリセリドについては、それぞれ有意な変動は認められなかった。しかし、総タンパクは軽度ながらも有意な上昇($p<0.05$)を認め、body mass index (BMI) は 18.0 ± 3.4 から 19.0 ± 3.0 と

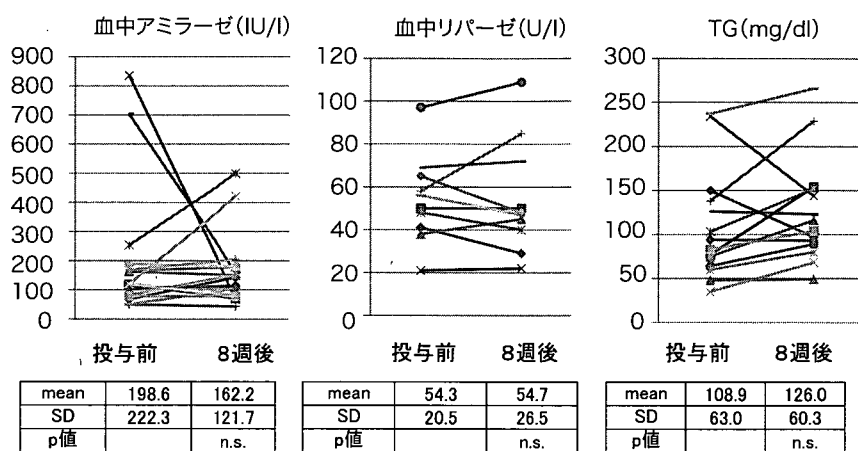


図3 ED治療による血中アミラーゼ、リパーゼおよびTGの変化

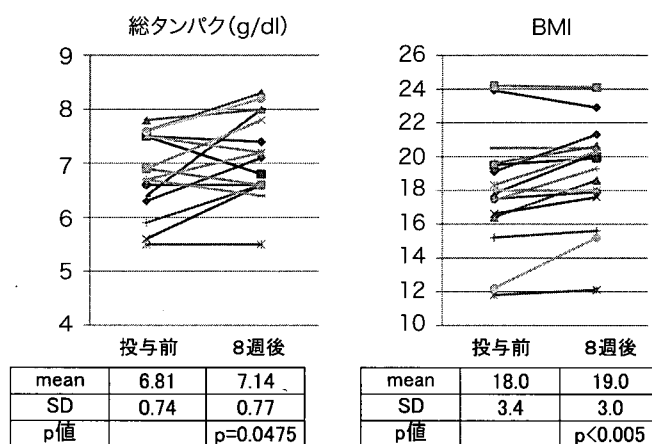


図4 ED治療による血中総タンパクとBody Mass Index (BMI)の変化

ED内服8週後には有意な改善($p<0.005$)を認めた(図4)。

22例中6例は患者の希望で脱落・中止となった。中止例の内服平均期間は 25 ± 16 日(最短7日から最長49日目)で、その理由としてほとんどが異味、下痢誘発などによるコンプライアンス低下であった。ED内服期間中、疼痛増悪・再燃にて入院管理を必要とする症例はなく、新たな鎮痛薬を必要とする症例もなかった。患者自身へのアンケート評価では、疼痛に対して「楽になった」、すなわち改善以上が54.6% (12/22)、やや改善以上が72.3% (16/22)、栄養状態の改善以上が31.8% (7/22)、やや改善以上が59.1% (13/22)であった。

8週間のED療法を行った16例中8例は、その後も内服継続を自ら希望し、長期間ED治療継続中である。

D. 考察

反復する疼痛発作を有する慢性膵炎症例では、しばしば入院での管理を必要とする場合もあるが、この時期の経腸栄養剤とくにED内服療法は今回の臨床成績から明らかのように、患者自身によるVAS法による客観的評価において有意な疼痛軽減効果が認められた。しかも、低下しているBMIが有意に改善し、栄養状態のみならず患者のQOLを改善することが確認できた。海外では別の経腸栄養剤で同様の試みが2003年 shea JCら⁴⁾により報告されている。わが国では使用できないが、中鎖脂肪酸と加水分解ペプチドを含む膵低刺激性の経腸栄養剤(Peptamen[®])の1日3回経口(750kcal) 10週間内服と1日20g以下の脂肪制限食の組み合わせで、CCKの分泌を抑え、慢性膵炎患者の難治性食後疼痛に8例中6例で顕著な効果を認め、鎮痛薬減量も可能であったと報告している。以前、秋山らは⁵⁾健康者8名において各種市販されている経腸栄養剤の中で

エレンタールがCCK分泌と胆嚢収縮作用が最も低く、膵外分泌刺激作用が最も少ない可能性を報告している。今回、この膵外分泌刺激作用の少ないエレンタール内服を有痛性の慢性膵炎に選択した結果、疼痛を軽減し、内服期間中の疼痛軽減の持続と各種鎮痛薬を要せず、また入院を回避できる可能性のあることが実証できた。

慢性膵炎症例の疼痛の程度やその頻度は個人差も大きく、制酸剤と消化酵素薬の内服で軽減する例から、各種鎮痛薬ときには麻薬系鎮痛薬の必要な例や向精神薬の必要な例、あるいは内視鏡的治療、外科的治療の選択が必要な例まで多種多様である²⁾。慢性膵炎における疼痛の多くは食後の上腹部痛で背部痛を伴うことが特徴的で、食事摂取特に脂肪食、過食あるいは飲酒により誘発される場合が多い。疼痛発作の再燃から救急受診や入退院の繰り返しにより、摂食不良から栄養障害をきたす例が多いのも特徴であり、症例によっては各種鎮痛薬の濫用に陥るリスクも高い。疼痛を繰り返す例では中長期的展望からみれば、摂食障害—栄養障害およびQOLの低下から社会生活への支障をきたすが、膵の炎症を伴う疼痛の反復はその後の慢性膵炎進展増悪を加速度的に進める可能性もあり、非代償期への進展阻止対策として疼痛および慢性膵炎再燃対策は重要な問題である⁶⁾。

最近、重症急性膵炎診療では早期腸管対策としての経管的ルートでの早期経腸栄養ENが注目されている^{6,7)}。EDは経腸栄養剤の中で脂肪含有量が少なく膵外分泌刺激作用が最も低いことから、急性膵炎治療において最近では経管的投与方法での早期EDの有効性評価から再認識されるようになってきた。EDとしてのエレンタール[®]はわが国の保険診療枠内で消化管特殊疾患時(クローン病や消化吸収障害など)の栄養管理として保険適応がある。その中で他の経腸栄養剤と異なり唯一、以前から膵疾患での保険適応が認められている医薬品である。特有の味と香りから敬遠されがちで、コンプライアンスの悪さから忘れられてきた感があるが、2006年から各種フレーバーとともに本体自体の味覚が改善され、従来の袋製品にペットボトル・タイプ製剤が追加され、今回の検討からも内服継続のコンプラ

イアンスは向上していることが確認された。

今回、入院を必要としない疼痛の慢性膵炎症例に対してED治療を行ったが、全例が脂肪制限を目指した食事療法—調理献立法の困難性を自覚する中で、基本的にはこのED160g(600kcal)による栄養補給を1日栄養源の最低基本量として、これに食事を上乘せする形で患者指導し、各種味付けフレーバー添加、ゼリームース調整やペットボトル式の常時携帯など個々の生活様式に合わせると継続のコンプライアンスが高まることも確認された³⁾。8週以降もED治療を継続する例はまだ8例と少ないが、患者自身が疼痛時にED単独で、絶食・入院を避けることのできるメリットを十分理解するケースも増えている。今回の検討から、疼痛を有する慢性膵炎に対するED治療の有効性を客観的に確認できた。米国における慢性膵炎疼痛管理のガイドラインやわが国でも現在作成中の慢性膵炎診療ガイドラインの中で、経腸栄養に関する項目はないのが実情であるが、実地診療のオプションの一つとして経口的ED内服は新たな臨床的意義のある治療法として提案する。今後は長期展望に立った慢性膵炎再燃対策および進展阻止対策としての有効性についての検証が望まれる。

E. 結論

既存の食事療法と内科的保存的治療でも疼痛を有する慢性膵炎22例に対して、8週間のED内服治療を行った。8週間内服継続が16例に可能であり、疼痛増強にて入院を要した症例はなく、新規に鎮痛薬を必要とした症例もなかった。患者自らの表記によるVAS法から評価した疼痛スコアは治療開始時に比して、4週目および8週目において明らかな改善を認め、8週後評価のBMIを含めた患者のQOLも明らかな改善が認められた。

F. 参考文献

1. 片岡慶正, 金光大石, 阪上順一, 光藤章二, 岡上 武. II. 慢性膵炎 1. 臨床症状・診断基準. 特集「膵疾患: 診断と治療の進歩」. 日本内科学会雑誌 2004; 93: 29-37.
2. American Gastroenterological Association.

American Gastroenterological Association medical position statement: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 763-764.

3. 片岡慶正, 谷口浩也, 阪上順一. 膵炎における経腸栄養剤の選択とその実際. 栄養評価と治療 2007; 24: 261-268.
4. Shea JC, Bishop MD, Parker EM, Gelrud A, Freedman SD. An enteral therapy containing medium-chain triglycerides and hydrolyzed peptides reduces postprandial pain associated with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 36-40.
5. 秋山俊治, 田代充生, 白原 咏, 福満健一郎, 大槻 眞. 各種経腸栄養剤がCCK分泌および胆嚢収縮に及ぼす影響. *Digestion & Absorption* 2001; 24: 106-109.
6. Kataoka K. Specialized nutrition support corresponding to pathophysiological changes in acute and chronic pancreatitis. *J Kyoto Pref Univ Med* 2006; 15: 625-647.
7. 大槻 眞, 真弓俊彦, 荒田慎寿, 伊藤鉄英, 乾和郎, 岡崎和一, 片岡慶正, 神澤輝実, 川茂幸, 北川元二, 黒田嘉和, 小泉 勝, 税所宏光, 澤武紀雄, 下瀬川徹, 武田和憲, 竹山宜典, 田中滋城, 広田昌彦. 厚生労働省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班編. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス. アークメディア, 東京 2005; pp1-30.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 片岡慶正, 谷口浩也, 阪上順一. 膵炎における経腸栄養剤の選択とその実際. 栄養評価と治療 2007; 24: 261-268.
- 2) 阪上順一, 片岡慶正, 十亀義生, 高田龍介, 元好朋子, 伊藤令子, 泰井敦子, 馬場武彦, 土佐正俊, 信田みすみ, 谷口浩也, 保田宏明, 光藤章二, 岡上 武. 急性膵炎における腸管合併症の解析と経腸管的治療の功罪. 特集「急性膵炎重症化の予知と予防・治療の進歩」. *消化器科* 2007; 44: 324-330.

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

慢性膵炎の長期予後と問題点

研究報告者 乾 和郎 藤田保健衛生大学第二教育病院内科 教授

共同研究者

芳野純治, 奥嶋一武, 三好広尚, 中村雄太, 中井喜貴, 塩田國人（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）

【研究要旨】

慢性膵炎膵石症治療後の予後を検討した。対象はESWLならびに内視鏡的治療を用い治療した膵石症94例である。経過観察可能であったものは89例で平均観察期間46カ月（3～202カ月）であった。結石の治療は89%で可能であった。37%に結石の再発を認めた。結石再発までの期間は平均23カ月（3～132カ月）であった。経過中の外科的治療移行例は4例（5%）であった。早期再発因子では主膵管狭窄が有意に多く認められた。膵外分泌機能は治療後1年以降においても2/3の症例で機能維持が認められた。死亡例は14例（16%）と高率であり、死亡時の平均年齢は66歳（63～79歳）であった。死因では悪性腫瘍が最も多く、発癌例は11例（12%）であった。

A. 研究目的

慢性膵炎膵石症は時に頑固な腹痛を有し治療に難渋することもある疾患であるが、体外式衝撃波結石破碎療法（ESWL）や内視鏡治療を用いることにより、外科的治療に比べると低侵襲的に治療ができるようになってきた。しかしながら、治療後の長期予後においては結石再発を含め治療を繰り返す症例も経験され、また、膵癌の合併などその臨床経過には注意を要する疾患である。本研究では慢性膵炎、膵石症自験例の治療後の予後と問題点につき検討した。

B. 研究方法

対象は平成元年から平成19年8月までに当科で治療した主膵管内結石症94例で、男女比4.5：1、平均年齢は55歳（22～78歳）であった。結石数は単発が50例、多発が44例で、平均最大結石径は12.1mm（3～28mm）であった。成因ではアルコール性が69例、特発性が19例、その他が6例であった。有症状例は81例（86%）であった。

結石の治療法は第一選択としてESWL（水中スパーク方式）を実施し、自然排石が得られなかったものに内視鏡的治療を行った。ESWLの治療回数は平均3.9回（1～19回）、1回の平均衝撃波数は2,876回（1,800～4,939回）であった。

治療後の経過が観察可能であったものは89例

であり、平均観察期間は46カ月（3～202カ月）であった。

検討項目として

- ①治療成績
- ②結石再発率
- ③早期結石再発因子

1年以内の早期再発群と1年以降の晩期再発群に分け、両群間において主膵管狭窄、膵萎縮、びまん性分枝内結石、アルコール摂取、喫煙の有無につき多変量解析を行い早期結石再発の危険因子を検討した。

- ④治療後の膵外分泌機能（PFD試験）の推移

治療前のPFD試験値と比較して10%以上回復したものを改善例、10%以上悪化したものを悪化例、それ以外のものを不変例とした。治療後3カ月以内の短期成績が比較できたものが59例、1年以降で対比できたものが30例であった。

- ⑤膵外分泌機能の増悪因子

1年以降で対比可能であった30例のうち改善例、不変例を機能維持群とし、悪化した群との両群間において、機能悪化因子として結石数ならびにアルコール摂取、主膵管狭窄、膵萎縮、びまん性分枝内結石の有無において χ^2 検定を用い機能増悪因子を検討した。

- ⑥生命予後

表1 早期結石再発因子の検討(n=84)

独立因子	従属因子	再発 OR (95%信頼区間)
	主膵管狭窄	38.5 (3.6～43.4)
	膵萎縮	0.9 (0.4～4.6)
	びまん性分子内結石	1.0 (0.6～8.3)
	アルコール摂取	0.9 (0.3～3.1)
	喫煙	0.9 (0.5～13.3)

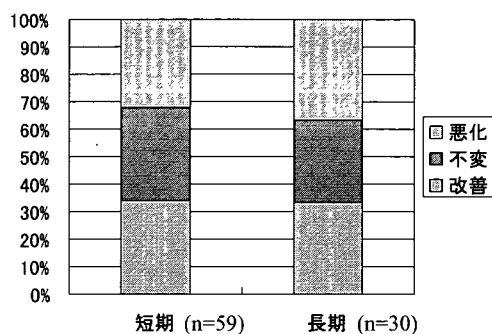


図1 治療後の膵外分泌機能(PFD試験値)の推移

表2 長期的な機能悪化因子の検討

	維持群	悪化群	
アルコール	14/19 (74%)	8/11 (73%)	NS
多発結石	8/19 (42%)	8/11 (73%)	NS
主膵管狭窄	5/19 (26%)	3/11 (27%)	NS
膵萎縮あり	2/19 (11%)	5/11 (45%)	P<0.05
びまん性分枝内結石	6/19 (32%)	9/11 (82%)	P<0.05

治療後の死亡例，死因，発癌の有無につき検討した。

(倫理面への配慮)

治療するにあたり倫理面には十分に配慮し，全症例に対して治療によってもたらされる不利益，危険性について文章と図を使って説明し，インフォームドコンセントが得られた後に実施した。また，本研究による新たな検査は行わなかった。

C. 研究結果

1. 結石治療成績

ESWLによる結石の破砕率は96% (90/94)であり，ESWLのみで自然排石が得られたものは53% (50/94)であった。自然排石が得られなかった44例に内視鏡治療を実施し，結石が除去できたものは34例であり，ESWL単独，または内視鏡的治療の併用により全体で89% (84/94)に結石消失が得られた。治療前に腹部症状を有した81例中76例(94%)で症状の消失または緩和が得られた。

2. 結石再発

結石消失が得られた84例中31例(37%)に結石の再発を認めた。結石の再発までの期間は平均

23カ月(3～132カ月)であった。経過中の外科的治療移行例は4例(5%)であった。

3. 結石早期再発因子

1年以内の早期再発は19例，1年以降の晚期再発は12例であった。結石早期再発の危険因子について多変量解析を行った結果，主膵管狭窄が有意な危険因子であった(表1)。

4. 治療後の膵外分泌機能の推移

治療後3カ月以内の短期成績では改善(20/59)，不変(20/59)，悪化(19/59)であった。1年以降の長期の成績では改善(10/30)，不変(9/30)，悪化(11/30)であり，長期の成績でも約2/3の症例で機能維持が可能であった(図1)。

5. 膵外分泌機能の増悪因子

膵萎縮のあるもの，びまん性分枝内結石が膵外分泌機能を有意に増悪させる因子であった(表2)。

6. 生命予後

臨床経過が観察できた89例中死亡例は14例(16%)と高率であった。死亡時の平均年齢は66歳(63～79歳)，死亡までの平均観察期間は5.6年であった。死因の内訳では悪性腫瘍が最も多く，その他脳血管障害，糖尿病性腎症であった(図4)。発癌例は11例(12%)であり，膵癌，胃癌，

表3 慢性膵炎患者の死因の内訳

悪性腫瘍	4例(4.4%)
糖尿病性腎症	2例(2.2%)
慢性膵炎急性増悪	2例(2.2%)
脳血管障害	3例(3.3%)
心不全	1例(1.1%)
不慮の事故	2例(2.2%)

表4 発癌部位の内訳

膵癌(*2例)	: 2例(2.2%)
胃癌	: 2例(2.2%)
肺癌(*1例)	: 2例(2.2%)
大腸癌	: 2例(2.2%)
咽頭癌(*1例)	: 1例(1.1%)
尿管癌	: 1例(1.1%)
縦隔カルチノイド	: 1例(1.1%)

*は死亡例

大腸癌, 肺癌各々2例であった(図5)。

D. 考察

慢性膵炎膵石症に対するESWLの有用性は主に内視鏡治療と併用することにおいて結石除去率42～75%の成績が報告されている¹⁻⁴⁾。自験例においても89%の症例で主膵管結石の除去が可能であった。慢性膵炎自体は進行性で不可逆性の病態と考えられているが、今回の検討では膵石症の治療後の予後と問題点を検討した。

結石再発は平均観察期間46カ月で37%と比較的高率であった。結石再発例に対してはESWLまたは内視鏡的治療で対処可能であったが、主膵管狭窄と仮性嚢胞を合併したものでは手術が必要となった。1年以内の早期結石再発の要因として主膵管狭窄があげられた。主膵管狭窄に対しては当科では膵管stentingを試みてきたが良好な成績が得られておらず、現在、インフォームド・コンセント得てメタリックステントの短期留置を実施している⁵⁾。今後症例を重ねて長期予後を検討していく予定である。

治療後の膵外分泌機能の変化では1年以降の成績において約2/3の症例で機能改善または維持が認められた。これは進行性の病態である慢性膵炎を考えると、結石治療によって膵機能の荒廃をある程度は抑えることが期待できるものと考えられた。機能が悪化する因子を検討した

ところ、治療前に膵萎縮を認めるもの、びまん性に分枝内に結石を認めるものであった。無症状の結石治療の適応を考えるうえでは、膵萎縮やびまん性分枝内結石がない症例では、治療による膵機能維持が期待されるため、治療を勧めるか否かにおいて参考になるものと考ええる。

これまでに慢性膵炎の予後は標準化死亡率に比し1.55と高いことが報告されている⁶⁾。今回の膵石治療後の検討においても同様に経過観察中に16%のものが死亡していた。死亡時平均年齢は66歳と日本人の平均寿命よりかなり若い結果であった。これは糖尿病やアルコール大酒家などが対象に多く含まれることと、悪性腫瘍の発生率が高いことがその要因と考えられる。大槻ら⁶⁾の全国調査に基づく報告では、悪性新生物による死因が最も多く、標準化死亡率は2.02と一般集団より有意に高率であったとしている。自験例の膵石治療後検討でも同様に悪性死亡による死因が最も多く、対象患者における発癌例は12.3%と高率であった。発癌部位は膵臓をはじめ、胃、肺、大腸とはほぼ全身臓器に認められ、慢性膵炎患者においては膵のみならず、全身諸臓器の定期的な検索が必要であるものと考えられた。

E. 結論

慢性膵炎膵石症の治療後の予後を検討した。結石再発は37%に認められたが、長期的に膵外分泌機能は2/3の症例で維持可能であった。また経過観察時は膵臓のみならず全身の悪性腫瘍の発生に注意が必要である。

F. 参考文献

1. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology* 1992; 102: 610-620.
2. Sauerbruch T, Holl J, Sackmann M, et al. Extracorporeal lithotripsy of pancreatic stones in patients with chronic pancreatitis and pain: a prospective follow up study. *Gut* 1992; 33: 969-972.
3. Ohara H, Hoshino M, Hayakawa T, et al. Single application extracorporeal shock wave lithotripsy is the first choice for patients with pancreatic duct

stones. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1388-1394.

4. Adamek HE, Jakobs R, Buttmann A, et al. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. Gut 1999; 45: 402-405.
5. Inui K, Yoshino J, Okushima K, Miyoshi H, Nakamura Y. Merits and demerits of metallic stent for treatment of pancreatic duct stricture in patients with chronic pancreatitis. Dig Endosc 2004; 16: S54-57.
6. 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. 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) 塩田國人, 乾 和郎, 奥嶋一武. ESWL を中心とした膵石治療の現状と長期予後. 第 49 回日本消化器病学会大会, 神戸 2007 年 10 月 18-21 日

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

3. 自己免疫性脾炎

自己免疫性膵炎におけるオステオポンチンの発現

研究報告者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学 准教授

共同研究者

中沢貴宏, 安藤朝章, 高田博樹, 城 卓志 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎には長期的な経過中に膵臓の萎縮や石灰化をきたし、通常の慢性膵炎と同様の画像所見を呈する症例があることが報告された。そこで自己免疫性膵炎の石灰化の機序を明らかにするために、オステオポンチンに着目した。免疫組織染色を用いてオステオポンチンの発現を検討すると、central acinar cellと導管細胞にその発現を強く認めた。正常コントロール群、石灰化慢性膵炎群と比較検討すると、自己免疫性膵炎群は石灰化慢性膵炎群と同様に正常コントロール群に対して有意にオステオポンチンの発現をcentral acinar cellに強く認めた。以上の結果より、オステオポンチンの発現から検討すると、自己免疫性膵炎は通常の慢性膵炎と同様に石灰化が出現し得る病態と考えられた。

A. 研究目的

吉田ら¹⁾が自己免疫性膵炎の疾患概念を初めて報告して以来、多くの症例が報告されてきた。一般的に、自己免疫性膵炎の画像上の特徴は、びまん性の膵腫大と膵管狭細像である。また通常の慢性膵炎と比較すると、のう胞の形成や石灰化を認めないことが自己免疫性膵炎の特徴的な画像所見であるとされてきた。しかし、自己免疫性膵炎には長期的な経過中に膵臓の萎縮や石灰化をきたし、通常の慢性膵炎と同様な画像所見を呈する症例があることが報告された²⁾。

一方、骨基質に存在してカルシウムとの結合能が高いオステオポンチンは骨代謝の制御のみでなく³⁾、炎症の場においてマクロファージのadhesionやmigrationに深く関わっていることが報告されている⁴⁾。さらに最近では尿路結石、動脈硬化による石灰化にも関与していることが報告されている^{5,6)}。そこで、自己免疫性膵炎の石灰化の機序を明らかにするために、オステオポンチンに着目した。本研究はオステオポンチンが自己免疫性膵炎における石灰化に関与しているか免疫組織染色を用いて検討することを目的とした。

B. 研究方法

1976年9月から2006年5月までに名古屋市立大学病院およびその関連施設で切除された31例の膵臓組織を用いた。他疾患で手術を施行した9例(平均年齢60歳, 男性4例, 女性5例)を正常コントロールとして、石灰化慢性膵炎10例(平均年齢47歳, 男性10例, 女性0例)、自己免疫性膵炎12例(平均年齢64歳, 男性10例, 女性2例)におけるオステオポンチンの発現を比較検討した。なお自己免疫性膵炎の診断は日本の診断基準に基づき診断した⁷⁾。

ホルマリンで固定後、パラフィン包埋された標本を用いてオステオポンチンの発現をimmunoperoxidase法にて検討した。EDTAバッファーで処理した後にモノクローナル抗オステオポンチン抗体(10A16, IBL, Fujioka, Japan)を用いてDISCOVERY HX system automated immunostainer (Ventana)で免疫染色を施行した。×100の視野にてオステオポンチン陽性の細胞数をカウントして全体の細胞数に対する比で表した。

統計的解析にはOne-way layout analysis of varianceとBonferroni-type multiple comparisonを用いた。p値<0.05を統計学的に有意差ありと判定した。

表1 Central acinar cellにおけるオステオポンチンの発現

	0%	10%	20%	30%以上
正常群 (n=9)	8	1	0	0
石灰化慢性膵炎群* (n=10)	2	4	2	2
自己免疫性膵炎群* (n=12)	2	5	3	2

*: p<0.05 V.S. 正常群

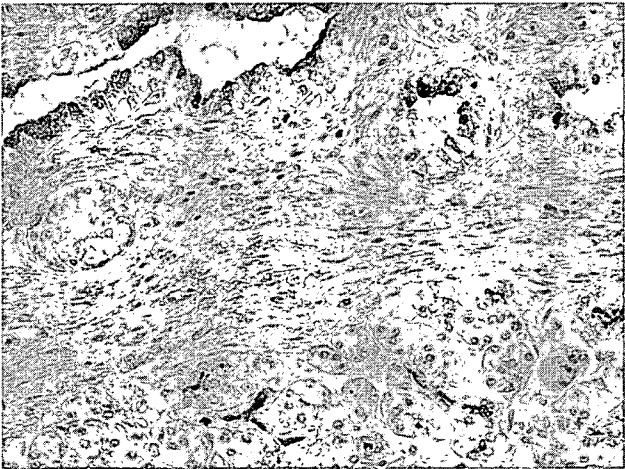


図1 抗オステオポンチン抗体による膵の免疫組織染色像
(自己免疫性膵炎症例) ×100

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認のもとに施行された。切除されたパラフィン切片を用いた免疫組織学的検索であり、研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面の問題は無いと考える。

C. 研究結果

オステオポンチンの発現は主に central acinar cell と導管細胞に認めた。

1. central acinar cell におけるオステオポンチンの発現(表1)

正常コントロール群では central acinar cells におけるオステオポンチンの発現はわずか1例のみに認めた。石灰化慢性膵炎群ではオステオポンチンの発現を10例中8例に、自己免疫性膵炎群では12例中10例(図1)に認めた。統計学的には石灰化慢性膵炎群、自己免疫性膵炎群は正常コントロール群に対して有意にオステオポンチンの発現を central acinar cell に強く認めた。

表2 導管細胞におけるオステオポンチンの発現

	0%	10%	20%	30%以上
正常群 (n=9)	9	0	0	0
石灰化慢性膵炎群* (n=10)	4	4	0	2
自己免疫性膵炎群 (n=12)	7	2	2	1

2. 導管細胞におけるオステオポンチンの発現(表2)

正常コントロール群では導管細胞においてオステオポンチンの発現を認めなかった。石灰化慢性膵炎群ではオステオポンチンの発現を10例中6例に、自己免疫性膵炎群では12例中5例に認めた。しかし統計学的には3群間に有意差を認めなかった。

D. 考察

本研究においては、オステオポンチンは central acinar cell と導管細胞に発現していた。そこで、central acinar cell と導管細胞におけるオステオポンチンの発現の強さを比較検討すると、central acinar cell において、正常群に対して石灰化慢性膵炎群、自己免疫性膵炎群でより強い発現を認めた。石灰化の強い慢性膵炎においてオステオポンチンの発現が強くみられたことは、オステオポンチンの発現が膵臓の石灰化にも関与している可能性が示唆された。さらに自己免疫性膵炎においても石灰化慢性膵炎と同程度にオステオポンチンの発現を認めるため、自己免疫性膵炎も通常の石灰化慢性膵炎と同様に石灰化が出現する可能性がある病態と考えられた。

E. 結論

オステオポンチンの発現から検討すると、自己免疫性膵炎は通常の慢性膵炎と同様に石灰化が出現し得る病態と考えられた。

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. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, Arakura N, Imai Y, Hasebe O, Kawa S. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 932-937.
3. Oldberg A, Franzen A, Heinegard D. Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8819-8823.
4. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, Whitsitt JS, Davidson JM, Hogan BL. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (spp1). *J Clin Invest* 1998; 101: 1468-1478.
5. Kohri K, Nomura S, Kitamura Y, Nagata T, Yoshioka K, Iguchi M, Yamate T, Umekawa T, Suzuki Y, Shinohara H. Structure and expression of the mRNA encoding urinary stone protein (osteopontin). *J Biol Chem* 1993; 268: 15180-15184.
6. Bini A, Mann KG, Kudryk BJ, Schoen FJ. Noncollagenous bone matrix proteins, calcification, and thrombosis in carotid artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1852-1861.
7. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準 2002 年. *膵臓* 2002; 17: 585-587.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Imai H, Takada H, Hayashi K, Kitajima Y, Joh T. Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imaging findings. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 99-108.
- 2) Hayashi K, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Takada H, Tanaka H, Sasaki M, Kataoka H, Nkao H, Joh T. Autoimmune sclerosing cholangiopancreatitis with little pancreatic involvements by Imaging Findings. *Hepato-Gastroenterology* 2007; 54: 2150-2155.
- 3) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 今井英人, 林香月, 田中創始, 小川観人, 内藤 格, 野尻俊輔, 中尾春壽, 高橋 智, 佐野 仁, 城 卓

志. 自己免疫性膵炎の病理組織学的診断, 胆と膵 2007; 28: 951-956.

- 4) 中沢貴宏, 大原弘隆, 城 卓志. 自己免疫性膵炎の胆管像. *Gastroenterol Endosc* 2007; 49: 1105-1117.
- 5) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 林 香月, 田中創始, 小川観人, 内藤 格, 今井英人, 中尾春壽, 佐野 仁, 城 卓志. 硬化性胆管炎の臨床的検討. *消化器科* 2007; 45: 554-560.
- 6) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 林 香月, 田中創始, 小川観人, 中尾春壽, 城 卓志. 原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の臨床像の検討. *消化器科* 2007; 44: 213-217.
- 7) 大原弘隆, 中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 田中創始, 小川観人, 今井英人, 中尾春壽, 城 卓志, 高田博樹, 妹尾恭司, 佐野 仁. 臨床像からみた自己免疫性膵炎に合併する胆管病変と原発性硬化性胆管炎の鑑別. *肝胆膵* 2007; 54: 231-236.
- 8) Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterology* 2007; 42: 15-21.

2. 学会発表

- 1) Ohara H. Cholangiogram of sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. First biennial congress of the Asian-Pacific Hepato-pancreato-Biliary association. Fukuoka 2007年3月21-23日.
- 2) 中沢貴宏, 安藤朝章, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の再発および悪化に関する検討. 第 38 回日本膵臓病学会大会. 福岡 2007 年 6 月 28-29 日
- 3) 高田博樹, 大原弘隆, 中沢貴宏. 膵石症における内視鏡的膵管ステンティング (EPS) の有効性の検討. 第 49 回日本消化器病学会大会. 神戸 2007 年 10 月 18-21 日

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

年齢別にみた自己免疫性膵炎の臨床像の差異に関する検討

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 医長

共同研究者

今井光穂, 陳 鵬羽, 雨宮こずえ, 来間佐和子, 屠 聿揚, 江川直人（東京都立駒込病院内科）

【研究要旨】

本邦の自己免疫性膵炎は高齢の男性に多く発症するが、欧米では若年～壮年発症の自己免疫性膵炎の報告も散見される。自検自己免疫性膵炎患者を診断時の年齢が49歳以下の若年発症群と50歳以上の高齢発症群に分け、両群における臨床所見、画像所見、血清学的所見、膵外病変などを比較検討した。自己免疫性膵炎43例は、若年群4例、高齢群39例であった。両群間で、性別、膵における病変の占拠部位、血中IgG4値、自己抗体陽性頻度、閉塞性黄疸の頻度、硬化性の膵外病変の合併頻度などに差を認めなかった。しかし、若年群では、高齢群に比べて、初発症状として腹痛の頻度が高く($p<0.05$)、血中アミラーゼ値の上昇が高頻度($p<0.05$)に認められた。若年発症の自己免疫性膵炎は、本邦で通常認められる自己免疫性膵炎と異なり、欧米で報告されている膵に好中球の浸潤を認める自己免疫性膵炎に類似していた。

A. 研究目的

本邦の自己免疫性膵炎は高齢の男性に多く発症するが¹⁾、欧米では若年～壮年発症の自己免疫性膵炎の報告も散見される^{2~4)}。本邦の自己免疫性膵炎の病理組織像はlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitisであるが¹⁾、欧米では好中球の浸潤する組織像の自己免疫性膵炎もあり、これらは比較的若年に発症し、膵炎症状を呈することが多いと報告されている^{2~4)}。自検自己免疫性膵炎例において、若年～壮年発症群と高齢発症群で臨床的な差があるか否かを検討した。

B. 研究方法

当院で経験した自己免疫性膵炎患者43例を、診断時の年齢が49歳以下の若年発症群と50歳以上の高齢発症群に分け、両群における臨床所見、画像所見、血清学的所見、膵外病変などを比較検討した。統計学的検定は、Fisher's exact probability testにより行い、 $p<0.05$ を持って有意差ありと判断した。

(倫理面への配慮)

対象は当院で経験した自己免疫性膵炎症例の臨床データであり、遺伝子検体の検討はなく、特に倫理面に問題ないと判断した。

C. 研究結果

当院で経験した自己免疫性膵炎43例は、若年群4例、高齢群39例であった。両群間で、性別、膵における病変の占拠部位、血中IgG4値上昇頻度、自己抗体陽性頻度、閉塞性黄疸の頻度、硬化性の膵外病変や潰瘍性大腸炎の合併頻度に明らかな差を認めなかった。しかし、若年群では、高齢群に比べて、初発症状として腹痛の頻度が高く($p<0.05$)、血中アミラーゼ値の上昇が高頻度($p<0.05$)に認められた(表1)。

D. 考察

本邦における自己免疫性膵炎は、高齢の男性に好発し、症状は黄疸が多く、急性膵炎を呈する例は少ない。病理組織学的には、膵臓には著明なリンパ球と形質細胞の浸潤と線維化を認めlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)と呼ばれている¹⁾。通常線維化層では炎症性細胞浸潤は減少するが、LPSPでは線維化層にリンパ球と形質細胞の強い浸潤を認める。時に好酸球の浸潤を認めるが、好中球の浸潤は乏しい。炎症性細胞の膵管上皮への浸潤はほとんどなく、上皮細胞は保たれている。また高率に閉塞性静

表1 自己免疫性膵炎における若年発症例と高齢発症例との比較

	若年発症群(n=4)	高齢発症群(n=39)	p value
男性/女性	3/1	32/7	NS
病変主座	3/1	22/17	NS
びまん性/限局性	2/2	29/6	NS
血中IgG4値上昇 +/-	2/2	20/19	NS
自己抗体 +/-	4/0	15/24	0.27
腹痛 +/-	1/3	29/10	NS
血中アミラーゼ値上昇 +/-	3/1	8/31	0.45
硬化性膵外病変 +/-	0/4	15/24	NS
潰瘍性大腸炎 +/-	1/3	0/39	NS

膵炎を認める。さらに、硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎などの種々の硬化性の膵外病変をしばしば合併するが、炎症性腸疾患の合併はほとんどみられない。血中IgG4は高率に上昇し、多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤を膵をはじめとする諸臓器に認める¹⁾。

しかし、ヨーロッパのグループによる病理組織学的な検索からの報告²⁾では、自己免疫性膵炎53例中24例に好中球の膵管上皮への浸潤(granulocytic epithelial lesion (GEL))を認め、これらの例では発症年齢が若く、男女差がなく、炎症性腸疾患の合併が多くみられたが、GELのない例は本邦の自己免疫性膵炎と同様な様相を呈した。またイタリアにおける自己免疫性膵炎は、発症年齢が本邦より約20歳若く、男女差がなく、膵炎や炎症性腸疾患の合併がそれぞれ24%と35%に認められている³⁾。さらに、Mayo Clinicの病理では、炎症細胞浸潤の強い特発性慢性膵炎切除例を検討し、従来のLPSPの他に膵小葉内を中心に多くの好中球の浸潤を認める例をidiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)と呼称した⁴⁾。IDCPでは、膵管上皮内への好中球の浸潤を認めるが、線維化層における炎症性細胞浸潤は少なく、閉塞性静脈炎の合併も稀で、IgG4陽性形質細胞の浸潤はLPSPより明らかに少ない。この例では上記のGEL陽性の例とほぼ類似の臨床像を呈することを報告している⁴⁾。

本邦では、このような例の報告はほとんどないが、今回の自検例の検討では、若年発症の自己免疫性膵炎患者では高齢発症群に比べて、症状として疼痛が多く、血中アミラーゼ値の上昇が高頻度に認められ、有意差はないが黄疸例は少なく、硬化性の膵外病変を有する例はなく、

潰瘍性大腸炎合併例を1例認めた。これらの若年発症群は、欧米のGEL陽性例やIDCPと類似しており、本邦でも今後、若年発症の自己免疫性膵炎例や炎症性腸疾患に合併する膵炎例などに注目して検討していく必要がある。

E. 結論

若年発症の自己免疫性膵炎例では、高齢発症例に比べて、疼痛の頻度と血中アミラーゼ値の上昇例が多かった。若年発症例は、欧米で報告されている膵に多数の好中球の浸潤を認める自己免疫性膵炎例(GEL陽性例ないしIDCP)に類似していた。

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. J Gastroenterol 2006; 41: 613-625.
2. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Kloppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchowa Arch 2004; 445: 552-563.
3. Pearson RK, Longnecker DS, Chari S, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, Cavallini G. Controversies in clinical pancreatology. Pancreas 2003; 27: 1-13.
4. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. Am J Surg Pathol 2004; 27: 1119-1127.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎の疾患概念と診断.
BIO Clinica 2007; 22: 948-952.

2. 学会発表

- 1) Kamisawa T. Clinical features and diagnosis of autoimmune pancreatitis. First Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreatico-Biliary Association, Fukuoka, Japan, March 22-23, 2007
- 2) 神澤輝実. IgG4 関連硬化性疾患. 第 104 回北陸肝胆膵勉強会, 金沢 2007 年 6 月 13 日
- 3) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎の診断から治療まで. 第 9 回 Shin-yokohama Digestive Disease Meeting. 新横浜 2007 年 6 月 26 日
- 4) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎 最近の話題. 第 31 回熊本消化器治療内視鏡研究会. 熊本 2007 年 8 月 2 日
- 5) Kamisawa T. Autoimmune pancreatitis –clinico-pathological features and differentiation from pancreatic cancer. Asian Pacific Digestive Week 2007. Kobe, October 15-18, 2007
- 6) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎の病態と治療. 第 18 回日本消化器病学会甲信越支部教育講演会. 甲府 2007 年 11 月 17 日

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

超音波内視鏡を用いた自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別

研究報告者 水野伸匡 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部 医長

共同研究者

伯耆徳之, 澤木 明, 石川英樹, 高木忠之, 山雄健次（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎（AIP）の臨床診断基準2006では膵癌との鑑別が必須であるが、困難なことも多く、膵癌と診断されて切除される症例が存在する。AIPに特徴的な超音波内視鏡（EUS）像を7項目（びまん低エコー（DH）、びまん腫大（DE）、限局低エコー（FH）、限局腫大（FE）、肝外胆管壁肥厚（BWT）、リンパ節腫大（LN）、膵周囲低エコー（PHM））を設定し、診断基準を満たしたAIP 25例と切除した膵癌30例とで比較検討した。DH、DE、BWT、PHMが膵癌と比較しAIPに有意に高頻度に認められた。今回われわれが提唱したAIPのEUS像は、膵癌との鑑別に有用と考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis: AIP）は2002年に診断基準が提唱され¹⁾、若干の疾患概念の変遷の後に、新たな「臨床診断基準2006」が作成された²⁾。しかしこの中でも超音波内視鏡（EUS）の記述はない。EUSは膵癌や慢性膵炎の診断に有用であり多くの報告があるが、AIP診断における有用性や膵癌との相違点についての検討はほとんどない。本研究では、AIPに特徴的なEUS所見と膵癌との鑑別点を明らかにすることを目的とした。

表1 自己免疫性膵炎における慢性膵炎のEUS所見(1)

Ductal Features	
Duct dilation	3 (12%)
Irregularity	10 (40%)
Hyperechoic wall	9 (36%)
Side branch visible	0 (0%)
Parenchymal Features	
Hyperechoic foci	8 (32%)
Hyperechoic strands	14 (56%)
Lobularity	2 (8%)
Cysts	4 (16%)
Caliculi	4 (16%)

慢性膵炎のEUS所見はSahaiらの基準に従った（文献4より）

B. 研究方法

対象患者

1997～2006年までに当院で経験したAIP 25例と、2004年および2005年に切除された膵癌30例を対象とした。

EUS所見

慢性膵炎のEUS所見は膵実質および導管の変化を含むSahaiらの分類³⁾に準じて記載した。さらに今回新たにAIPに特徴的なEUS所見と考えられる、びまん低エコー、びまん腫大、限局低エコー、限局腫大、肝外胆管壁肥厚、リンパ節腫大、膵周囲低エコーの7項目を設定し、AIPと膵癌で比較検討した。

（倫理面への配慮）

患者の資料を使用する場合は、愛知県がんセ

ンター中央病院の検査・治療同意書で研究のために資料などを使用することにすでに同意されている患者に限り使用した。

C. 研究結果

1. AIPにおける慢性膵炎のEUS所見（表1, 2）

AIPでは25例中14例がSahaiらの基準で2項目以下であり、重症な慢性膵炎症例はなく、平均陽性項目数は2.0であった。

2. AIPと膵癌とのEUS所見の比較（表3）

AIPにおけるびまん低エコー、びまん腫大、限局低エコー、限局腫大、肝外胆管壁肥厚、リンパ節腫大、膵周囲低エコーの陽性率は各々 88, 60, 48, 40, 53, 68, 16%であった。一方膵癌では、

表2 自己免疫性膵炎における慢性膵炎のEUS所見(2)

Sahai 基準の有所見数	
<3	14 (56%)
3	8 (32%)
4	3 (12%)
>4	0 (0%)

表3 自己免疫性膵炎と膵癌のEUS所見の比較

EUS所見	AIP (%) n=25	PC (%) n=30	
DH	22 (88%)	7 (23%)	P<0.001
DE	15 (60%)	0 (0%)	P<0.001
FH	12 (48%)	30 (100%)	P<0.001
FE	10 (40%)	22 (74%)	P<0.05
BWT*	9/17 (68%)	1/16 (6%)	P<0.01
LN	17 (68%)	15 (50%)	NS
PHM	4 (16%)	0 (0%)	P<0.05

* スtent挿入例は除外 chi square test
AIP, 自己免疫性膵炎; PC, 膵癌; DH, びまん低エコー; DE, びまん腫大; FH, 限局低エコー; FE, 限局腫大; BWT, 肝外胆管壁肥厚; LN, リンパ節腫大; PHM, 膵周囲低エコー

びまん低エコー, びまん腫大, 限局低エコー, 限局腫大, 肝外胆管壁肥厚, リンパ節腫大, 膵周囲低エコーの陽性率は各々 23, 0, 100, 74, 6, 50, 0%であった。びまん低エコー, びまん腫大, 肝外胆管壁肥厚, 膵周囲低エコーは膵癌に比べてAIPで有意に高頻度であり, 限局低エコー, 限局腫大は膵癌で有意に高頻度に観察された。リンパ節腫大の頻度は両群で差はなかった。

D. 考察

EUSは膵疾患の診断には非常に有用な検査法であり, 特に小腫瘍の描出にはCTやMRIと比較して優れている^{4,5)}。一方慢性膵炎, 特に早期慢性膵炎の診断についてこれまでいくつかの試みがあるが, いまだ十分ではない⁶⁾。Sahaiらの診断基準を用いた慢性膵炎の病期分類がいくつかあるが, どれもが4項目以上の有所見がある場合, 慢性膵炎と定義している。今回のわれわれの検討では, AIP症例の平均有所見数は2.0であり, Sahaiらの基準では慢性膵炎と診断できなかった。

そこで本研究では, AIPに特徴的なEUS所見として, びまん低エコー, びまん腫大, 限局低

エコー, 限局腫大, 肝外胆管壁肥厚, リンパ節腫大, 膵周囲低エコーを設定し検討したところ, 限局低エコーおよび限局腫大はAIP症例の半分以上にしか認めず, リンパ節腫大はAIPと膵癌で頻度に差がなかった。これらの所見は, これまで膵癌と診断され切除されてきた原因と考えられる。一方, びまん低エコー, びまん腫大, 肝外胆管壁肥厚, 膵周囲低エコーはAIPに高頻度にみられ, AIPに特徴的な所見と考えられた。

また臨床的に膵癌が疑われ膵切除された症例の5~10%には切除標本に膵癌が証明されず, その多くがAIPであったという報告がある^{7,8)}。膵癌術前検査のEUS等でAIPも鑑別にあがった場合には, EUS下穿刺吸引生検(EUS-FNA)などで積極的に膵癌の除外診断を行い, 不必要な手術をさけることも必要と考えられる。

E. 結論

今回われわれが提唱したAIPのEUS像は, 通常の慢性膵炎のEUS像とは異なっていた。またそのEUS像は膵癌と比較しても特徴的であり, EUSは膵癌との鑑別に有用な検査法であると考えられた。

F. 参考文献

1. Members of the criteria committee for autoimmune pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis 2002 by the Japan Pancreas Society. Suizou 2002; 17: 585-587.
2. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. J Gastroenterol 2006; 41: 626-631.
3. Sahai AZ, Zimmerman M, Aabakken L, et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastrointest Endosc 1998; 48: 18-25.
4. Shimizu Y, Yasui K, Matsueda K, Yanagisawa A, Yamao K. Small carcinoma of the pancreas is curable: new computed tomography finding, patho-

logical study and postoperative results from a single institute. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 1591-1594.

5. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. Gastrointest Endosc 1999; 50: 786-791.
6. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? JOP 2004; 5: 1-7.
7. Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? Am J Surg Pathol 2003; 27: 110-120.
8. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. J Gastrointest Surg 2003; 7: 129-137; discussion 137-139.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 伯耆徳之, 水野伸匡, 山雄健次. 自己免疫性膵炎(AIP)の診断・治療における超音波内視鏡検査(EUS)の有用性. シンポジウム6「超音波内視鏡による診断・治療の最前線」, 第73回日本消化器内視鏡学会総会, 東京 2007年5月
 - 2) 水野伸匡, 伯耆徳之, 山雄健次. 自己免疫性膵炎(AIP)長期経過観察における超音波内視鏡(EUS)の有用性. パネルディスカッション4「自己免疫性膵炎の長期予後」, 第38回日本膵臓学会大会, 福岡 2007年6月
 - 3) B.H. Ko S, Mizuno N, Yatabe Y, Ishiguro H, Yoshikawa T, Yamamoto A, Naruse S, Muallem S, Yamao K, Goto H. Aquaporin1 (AQP1) water channel protein is overexpressed in the plasma membranes of pancreatic ducts in patients with autoimmune pancreatitis. The 5th International Conference of Aquaporin, Nara, Japan Jul 2007
 - 4) 水野伸匡, 洪 繁, 山雄健次. 自己免疫性膵炎(AIP)に対するステロイド治療(PSL)効果

判定における機能検査の重要性. シンポジウム14「消化器の機能と治療をめぐって」, JDDW 2007, 神戸 2006年10月

- 5) Mizuno N, B.H. Ko S, Yatabe Y, Muallem S, Goto H, Yamao K. Aquaporin1 (AQP1) water channel protein is overexpressed in the plasma membranes of pancreatic ducts in patients with alcoholic chronic pancreatitis. The 2nd International Symposium on Alcoholic Liver & Pancreatic Diseases and Cirrhosis. Kobe, Japan Oct 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

FDG-PET による膵癌と自己免疫性膵炎の鑑別について

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

浜野英明, 北原 桂, 尾崎弥生, 高山真理, 新倉則数 (信州大学医学部消化器内科)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎は高齢者・男性に好発し、閉塞性黄疸と膵腫大、膵管の不整狭細像を呈する特異な膵炎であり、種々の血清所見、画像所見を総合的に検討しても膵癌との鑑別困難例を認める。一方、FDG-PETは膵癌診断に有用性が広く認められている。本研究ではFDG-PETが膵癌と自己免疫性膵炎の鑑別に有用か否かを明らかにすることを目的とし、15例の自己免疫性膵炎例と26例の膵癌例についてFDG-PET所見を比較検討した。FDGの取り込みは、自己免疫性膵炎では全例で、膵癌では73%に認めた。集積の数については、膵癌は単発例がほとんどであるのに対し自己免疫性膵炎では多発例も認めた。集積の形状は、膵癌は結節状が多く自己免疫性膵炎は縦長状からびまん性も認められた。集積状態は、膵癌は均一なパターンが多く、自己免疫性膵炎は不均一なパターンが多かった。自己免疫性膵炎では特徴的な膵病変への集積を認めた。自己免疫性膵炎においてもFDGの集積を認めるが、集積パターンや膵外病変への集積状態を総合的に考慮することにより、FDG-PETを施行された症例の中から、自己免疫性膵炎が疑われる症例を選別可能であると考えられる。

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、本疾患は閉塞性黄疸、糖尿病を高率に呈し、胆汁うっ滞によりCA19-9値の上昇を認めるなど、膵癌と同様の臨床像を呈し、過去には切除術を施行された症例も存在する^{3~6)}。膵頭十二指腸切除術を施行された症例の2.6%に自己免疫性膵炎の病理所見である lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を認めたという報告もある⁶⁾。

膵癌診断におけるFDG-PETの有用性は広く認められてきた⁷⁾。またFDG-PETは膵癌と慢性膵炎の鑑別にも有用であると報告されている^{8,9)}。自己免疫性膵炎でのFDG-PET所見に関する研究も散見され、自己免疫性膵炎でもFDGの集積を認めると報告されている^{10~12)}。しかしながら膵癌と自己免疫性膵炎でFDG-PET所見に違いが存在するのか、またFDG-PETが両者の鑑別に有用であるのか明らかにされていない。FDG-PET

は膵癌を疑われた症例に施行されることが多く、それらの症例には自己免疫性膵炎例が含まれている可能性がある。もし自己免疫性膵炎に特徴的なFDG-PET所見が明らかになれば、自己免疫性膵炎の可能性が高い症例をFDG-PET施行症例の中から選別することができる。それらの症例に対して血清IgG4測定やその他の画像診断により自己免疫性膵炎の診断が可能になると考えられる。このような背景から本研究ではFDG-PETが膵癌と自己免疫性膵炎の鑑別に有用か否かを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

信州大学医学部附属病院ならびに関連施設にて、1994年9月～2005年6月の期間に、日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準により診断された自己免疫膵炎患者64例で男性53例、女性11例、年齢38～79歳(中央値62.4歳)である。そのうち2003年6月から2006年2月までの間に、15例、男13女2、55～75歳(中央値63.0歳)にFDG-PETが施行された。また同期間に26例の膵癌患者がFDG-PETを施行された。

表1 自己免疫性膵炎と膵癌でのFDG集積の比較

	自己免疫性膵炎 n=15	膵癌 n=26	p
集積陽性例数(%)	15 (100%)	19 (73%)	0.0353
SUV max			
early median	4.6	5.3	0.2112
(range)	(3.7-6.6)	(3.1-11.0)	
delayed median	5.4	6.5	0.3203
(range)	(3.2-9.1)	(2.8-9.9)	

FDG集積に影響を与えると考えられる、血糖、CRPなどを全例で測定した。PET scanはdedicated PET scanner (Advance Nxi, GE, Milwaukee, US)にて施行した。4時間の絶食後、患者さんは5 MBq/kgのF-18FDGを注射され、early whole body scanは60分後、delayed scanは120分後に撮像した。FDG画像は2人の放射線専門医が、集積パターンについて独自に判定した。

統計解析は、Chi-square analysis, Fisher's exact test, Mann-Whitney testを用い、p<0.05を有意とした。

検査の目的ならびに危険性について十分説明し、承諾書を得て施行した。また膵癌を疑われた自己免疫性膵炎を対象としてFDG-PETを施行した。

(倫理面への配慮)

遺伝子的検討は含まれておらず、膵癌の疑い症例にFDG-PETを施行することに対しては特に倫理面に問題ないと判断した。

C. 研究結果

自己免疫性膵炎症例と膵癌症例の間で背景因子を検討した結果、膵癌例で女性の比率が有意に高かった。しかし、FDG集積に影響を与えている血糖値、CRP値については両郡間に有意差を認めなかった。

FDG集積は自己免疫性膵炎全例に認めたのに対して、膵癌例では73.1%に認めた(表1)。SUVmax値はealryとdelay両時相とも両郡間で有意差を認めなかった(表1)。

集積パターンについては、辺縁の性状については両郡間で有意差を認めなかった(表2)。形状については結節状が膵癌で、びまん性が自己免疫性膵炎で有意に多かった(表2)。集積パターンについては膵癌で均一な集積が有意に多かった

表2 自己免疫性膵炎と膵癌での集積様式の比較

	自己免疫性膵炎 n=15	膵癌 n=19	p
1)辺縁の性状			
平滑	2 (13%)	7 (37%)	
不整	13 (87%)	12 (63%)	0.2401
2)形状			
結節性	7 (47%)	16 (84%)	
びまん性	8 (53%)	3 (16%)	0.0310
3)集積パターン			
均一	1 (7%)	8 (42%)	
不均一	14 (93%)	11 (58%)	0.0468
4)局在			
単発	7 (47%)	18 (95%)	
多発	8 (53%)	1 (5%)	0.0042

表3 膵外集積部位の比較検討

	自己免疫性膵炎 n=15	膵癌 n=26	p
涙腺	1	0	0.3659
唾液腺	2	0	0.1280
肺門リンパ節	9	3	0.0030
胆管	1	0	0.3659
後腹膜組織	1	0	0.3659
前立腺	2	0	0.1280
肝	0	3	0.5377
骨	0	3	0.5377
膵外集積陽性例	10 (67%)	9 (35%)	0.0597

(表2)。局在については膵癌で単発が多く、自己免疫性膵炎では多発が多かった(表2)。

膵外病変のFDG集積については肺門リンパ節への集積は自己免疫性膵炎で有意に多かった(表3)。涙腺・唾液腺、胆管、後腹膜腔への集積は自己免疫性膵炎にみに認められた(表3)。

自己免疫性膵炎での典型的なFDG集積は辺縁不整で、びまん性で、不均一で、多発であり、膵癌での典型的なFDG集積は辺縁整で、結節状で、均一で、単発であった(図1)。また自己免疫性膵炎では多彩な膵外病への集積を認めた(図1)。

D. 考察

自己免疫性膵炎と膵癌でFDG-PET所見を比較検討した結果、1) FDG集積は自己免疫性膵炎の方が有意に高頻度であった、2) FDG集積パターンが両者の鑑別に有用であった、3)膵外病変へのFDG集積所見は両者の鑑別に有用であった、の3点が明らかとなった。