

3. 自己免疫性膵炎

1) 診断基準

2) 治療と予後

自己免疫性膵炎の診断基準と活動度指標の評価に関する研究

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

共同研究者

内田一茂（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）
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近年の研究進歩を反映した自己免疫性膵炎臨床診断基準2006を作成，国内雑誌，英文雑誌に公表した。
- ②自己免疫性膵炎の画像アトラスを作成し公表した。
- ③自己免疫性膵炎の国際診断基準の策定に向け，国際シンポジウムにおいて発表し，今後の方向性を定めた。
- ④スコア化による自己免疫性膵炎の活動評価方法(案)を作成した，その意義を検討した．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．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．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

- ①近年の研究進歩を反映した自己免疫性膵炎診断基準の改訂を策定する。
- ②自己免疫性膵炎の画像アトラスを作成する。
- ③自己免疫性膵炎の国際診断基準を策定する。
- ④スコア化による自己免疫性膵炎の活動評価方法を検討する。

B. 研究方法

- ①自己免疫性膵炎の専門医によるワーキンググループ(WG)を組織して，従来の自己免疫性膵炎2002の診断基準を満たさない症例を検討しその病態を解析する．改訂試案作成後，公開討論会を経て診断基準の改訂をする。
- ②WGの施設における典型的な自己免疫性膵炎症例を集めて画像検査，病理組織を検討のうえ，アトラスとしてまとめる。

③韓国，米国，日本の診断基準の文献的に比較検討するとともに国際シンポジウムなどで意見交換する。

④年齢，性別，画像所見，検査所見，ステロイド反応性などのスコア化による自己免疫性膵炎の活動評価方法を検討する。

(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医療情報を用いて解析する．また，病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得るとともに解析にあたっては年齢と性別のみ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研究班の作成した自己免疫性膵炎診断基準の改訂試案に対して日本膵臓学会との公開討論

表1 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006

1. 膵画像検査で特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める.
 2. 血液検査で高 γ グロブリン血症, 高IgG血症, 高IgG4血症, 自己抗体のいずれかを認める.
 3. 病理組織学的所見として膵にリンパ球, 形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める.
- 上記の1を含め2項目以上を満たす症例は, 自己免疫性膵炎と診断する.
- 但し, 胆管癌・膵癌を除外することが必要である.

表2 各診断基準の比較

	臨床診断基準 2006 (日本)	HISORT (Mayo Clinic)	Ansan criteria (Korea)
画像検査	必須	必須ではない	必須
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

(文献1, 3, 4より)

会を経て臨床診断基準2006(表1)を公表した¹⁾.

②アトラスを以下の項目立てで作成した²⁾.

1. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006

- ①疾患概念
- ②診断基準
- ③解説

2. ERCP像

- ①びまん性膵管狭細像
- ②限局性膵管狭細像

3. US画像

4. CT画像

5. MRI画像

6. FDG-PET

7. 膵外病変・周辺疾患との関連

- ①胆管病変
 - i) ERC・PTC像
 - ii) 管腔内超音波像(IDUS)
- ②胆嚢病変
- ③後腹膜線維症
- ④炎症性肝偽腫瘍
- ⑤涙腺偽腫瘍
- ⑥縦隔リンパ節腫張

8. 病理組織学的所見

- ①膵

②胆管

③胆嚢

④唾液腺

⑤後腹膜線維症

⑥肝・炎症性偽腫瘍

③国際化にむけて, 日本, 韓国, 米国の研究者と2回の日韓シンポジウム(2007年3月23日小倉, 2007年8月31日ソウル), 国際コンセンサス会議(2007年10月17日神戸)を開催し, 議論を重ねた。(表2)

④自己免疫性膵炎の診断・活動度スコアと評価

i) 活動評価方法の検討を目的として, スコア化による試案(表3)を作成した.

ii) 診断スコアの検討

関西医大での自験例の検討では10点以上をAIPと診断すると感度81.3% 特異度100%であった。(図1)

iii) 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)

表3 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 134mg/dl)		
1,000以上	+2	+2
135-1,000	+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,C β ,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、病理所見の特徴についてはlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LSPS)として、ほぼコンセンサスが得られつつある。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。硬化性胆管炎や唾液腺炎の病理も膵所見と類似しており、これらの臓器炎は一連の疾患群である可能性があり、全身疾患である可能性も指摘されている。しかしながら、疾患の原因はもちろんのことIgG4の病態生理における意義も不明である。以上の点を考慮して、ワーキンググループで自己免疫性膵炎診断基準の改訂試案をもとに、日本膵臓学会との公開討論会を経て臨床診断基準2006が公表された。本アトラスにより、診断に寄与するだけでなく、今後、疾患への理解が高まることが期待される。

E. 結論

①近年の研究進歩を反映した自己免疫性膵炎臨床診断基準2006を作成、国内雑誌、英文雑誌に公表した。

②自己免疫性膵炎の画像アトラスを作成し公表した。

③自己免疫性膵炎の国際診断基準の策定に向け、国際シンポジウムにおいて発表し、今後の方向性を定めた。

④スコア化による自己免疫性膵炎の活動評価方法(案)を作成した、その意義を検討した。

⑤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。

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; 2: 395-397.
2. 大槻 眞, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎アトラス. アークメディア, 東京, 2007; 1-54.
3. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 48: 1010-1016.

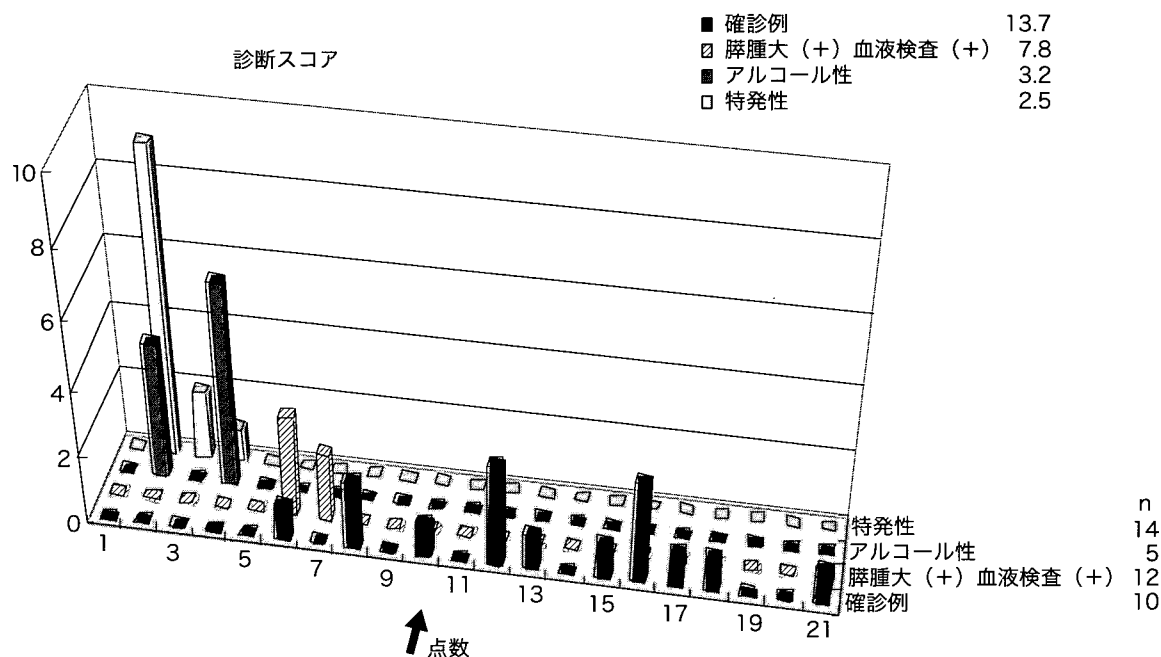


図1 各疾患における診断スコア比較

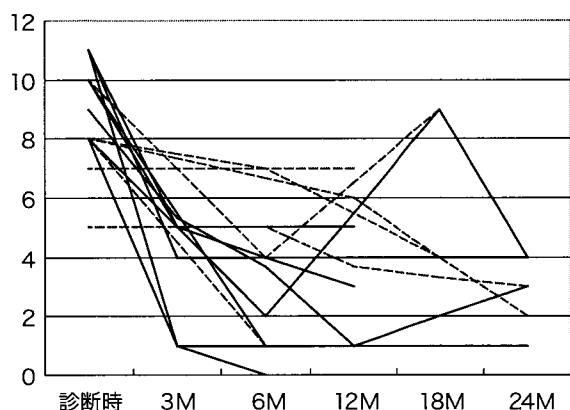


図2 長期経過例における活動度スコアの変化

4. 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) 国内

1. 論文発表

- 1) 岡崎和一, 内田一茂, 高岡 亮. 自己免疫性膵炎の診断基準 臨床に役立つ消化器疾患の診断基準・病型分類・重症度の用い方. 日本メディカルセンター, 東京 2006; 343-348.
- 2) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎 Annual Review 消化器 2007. 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹 編. 中外医学社, 東京 2007; 201-207.
- 3) 岡崎和一, 高御堂祥一郎, 池浦 司, 松下光伸, 山本 伸, 久保田佳嗣. 自己免疫性膵炎とは

- その現状と治療 -. 日本医師会雑誌 2005; 133: 361-364.

- 4) 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 一厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性水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.

- 5) 大槻 眞, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎アトラス 自己免疫性膵炎アトラス. アークメディア, 東京 2007; 1-54.

2. 学会発表

- 1) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎 - 日本からの発信 - 4) 診断(診断基準 & 病型分類). 日本消化器病学会特別企画, 小倉 2006 年 4 月 19-22 日
- 2) 内田一茂, 三好秀明, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一. 当院における慢性水腫大を呈した若年者膵炎症例の検討. 第2回消化器病における性差医学・医療研究会, 小倉 2006 年 4 月
- 3) 内田一茂, 三好秀明, 池浦 司, 島谷昌明, 松下光伸, 高岡 亮, 岡崎和一. 自験自己免疫性膵炎とその周辺疾患に関する検討. 第43回日本消化器免疫学会総会, 青森 2006 年 8 月 3-4 日
- 4) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎とは? 平成 18 年度(第

- 30 回) 大阪府医師会医学会総会および第 38 回医療近代シンポジウム, 大阪 2006 年 11 月
- 5) 坂口雄沢, 稲葉宗夫, 津田雅庸, 福井淳一, 上田祐輔, 大前麻理子, 李 銘, 郭 可泉, 岡崎和一, 池原 進. Autoimmune mechanisms are involved in pancreatitis and sialoadenitis in WBN/Kob rats: Roles of CD4+/CD25+ cells. 第 95 回日本病理学会総会, 東京 2006 年 5 月 1 日
- 6) 坂口雄沢, 稲葉宗夫, 岡崎和一, 池原 進. WBN/Kob ラットの膵炎・耳下腺炎における自己免疫性機序の関与. 第 37 回日本膵臓学会総会, 横浜 2006 年 6 月 30 日
- 7) Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Fukui J, Ueda J, Omae M, Ando Y, Li M, Guo K, Okazaki K, Ikehara S. Prevention of autoimmune chronic pancreatitis in WBN/Kob rats by intra bone marrow - bone marrow transplantation. 第 36 回日本免疫学会総会, 大阪 2006 年 12 月 12 日
- 8) 松下光伸, 内田一茂, 岡崎和一. ステロイド・ミニパルス療法が有効であった自己免疫性膵炎の 2 例, 一般演題. 第 37 回日本膵臓学会大会, 横浜 2006 年 6 月 30 日
- 9) 岡崎和一. 自己免疫性膵炎 DDW 教育講演 自己免疫による消化器疾患～診断と治療～. JDDW2007 神戸, 神戸 2007
- 2) 海外
1. 論文発表
- 1) Okazaki K. Autoimmune Pancreatitis: Etiology, Pathogenesis, Clinical Findings and Treatment. The Japanese Experience J Pancreas 2005; 6 (1 Suppl.) : 89-96.
- 2) Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis. Intern Med 2005; 44: 1215-1223.
- 3) Fukui T, Okazaki K, Yoshizawa H, Ohashi S, Tamaki H, Kawasaki K, Matsuura M, Asada M, Nakase H, Nakashima Y, Nishio A, Chiba T. A case of autoimmune pancreatitis associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and Sjogren's syndrome. ancreatology 2005; 5: 86-91.
- 4) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. OP. 2005; 13 (1 Suppl) : 89-96.
- 5) Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M, Seko S, Nagashima K, Yamada Y, Iwakura T, Seino Y. Autoantibodies against the exocrine pancreas in fulminant type 1 diabetes. Pancreas 2005; 30: 191-192.
- 6) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriyama S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. J Gastroenterol 2006; 41: 626-631.
- 7) Asada M, Nishio A, Uchida K, Kido M, Ueno S, Uza N, Kiriya K, Inoue S, Kitamura H, Ohashi S, Tamaki H, Fukui T, Matsuura M, Kawasaki K, Nishi T, Watanabe N, Nakase H, Chiba T, Okazaki K. Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis. Pancreas 2006; 33: 20-26.
- 8) Ohashi S, Nishio A, Nakamura H, Kido M, Kiriya K, Asada M, Tamaki H, Fukui T, Kawasaki K, Watanabe N, Yodoi J, Okazaki K, Chiba T. Clinical significance of serum thioredoxin 1 levels in patients with acute pancreatitis. Pancreas 2006; 32: 264-270.
- 9) Otsuki M, Hirota M, Arata S, Koizumi M, Kawa S, Kamisawa T, Takeda K, Mayumi T, Kitagawa M, Ito T, Inui K, Shimosegawa T, Tanaka S, Kataoka K, Saisho H, Okazaki K, Kuroda Y, Sawabu N, Takeyama Y. The Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. World J Gastroenterol 2006; 12: 3314-3323.
2. 学会発表 該当なし
- 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

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)には個人情報の保護のため、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ごと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 pancreatico-cholangitis 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-

tatitis 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回日本膵臓学会大会, 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部）、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、膵に腫瘤を形成する、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、膵に腫瘤を形成する、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。文献は読者が後々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要最低限とした。また、鑑別困難であった症例報告についても取り上げ、臨床的問題点を考察した。

（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%	71%	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: rheumatoid 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、実質の萎縮を来とし、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のに対し、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のに対し(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つけ狭窄のみならず、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. 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* 30:355-8, 2005.
 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 autoim-

mune 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共に、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