

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

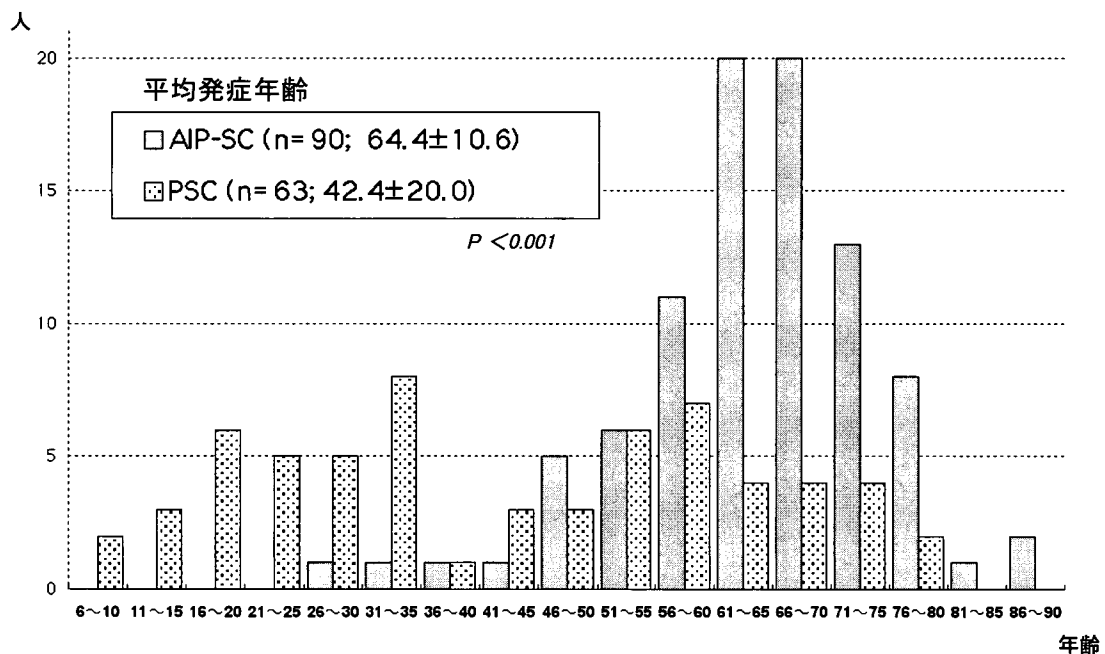


図1 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎(AIP-SC)と原発性硬化性胆管炎(PSC)の発症年齢と男女比

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(大槻真)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・厚生労働省告示

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 / μ l (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 / μ l	7/62 (11%)	8/87 (9%)	0.675
好酸球 / μ l (mean $\pm$ SD)	342 $\pm$ 624 (n=63; 0-4143)	298 $\pm$ 383 (n=91; 0-2600)	0.619
好酸球 >500 / μ l	10/63 (16%)	14/91 (15%)	0.935
血小板 / μ l (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

第1号)」に従い施行した。個人情報保護のため、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載のあった症例は91例であった。一方、PSCで

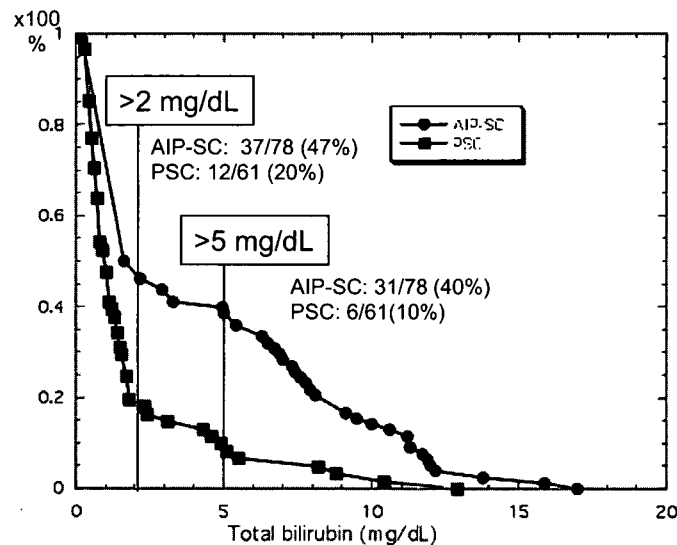


図2 血中ビリルビン値：累積陽性率

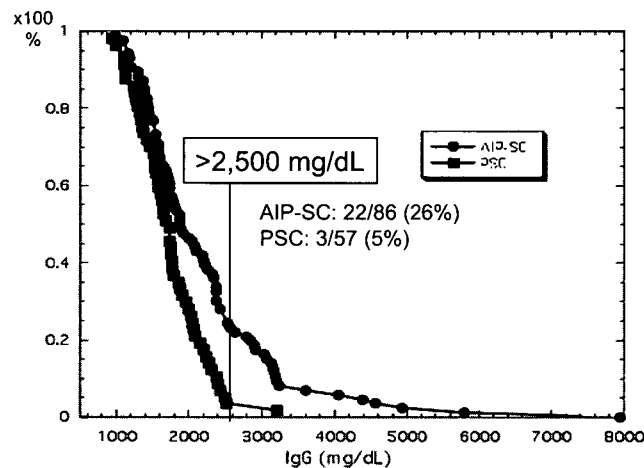


図3 血中IgG値：累積陽性率

は脾腫大と膵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, 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

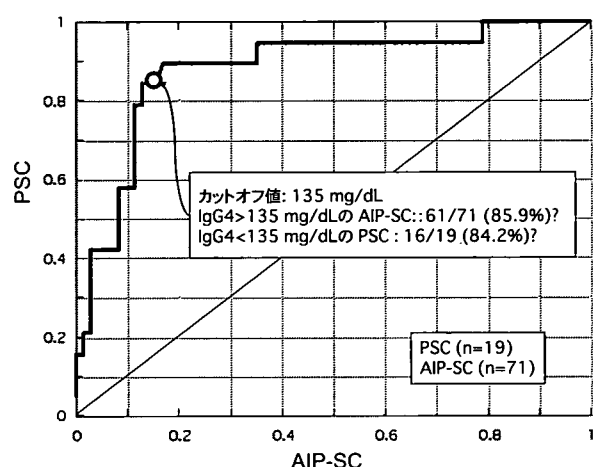


図4 血中IgG4値：ROC (receiver-operator characteristic curve) 解析

表3 画像診断による胆管像

項目	小項目	PSC (腓炎所見なし)	AIP-SC (腓画像確診)	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
	腓外胆管のみ	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	带状狭窄(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

例はγ-GTPおよびALPともに両方で有意差はなかった。AIP-SCでは腓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では腓外のすべての胆管の罹患が有

表4 病理組織所見

項目	小項目	PSC (腭炎所見なし)	AIP-SC (腭画像確診)	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 (腭炎所見なし)	AIP-SC (腭画像確診)	有意差
AIP以外の腭炎	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

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。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

表6 治療と予後

項目	小項目	PSC (膵炎所見なし)	AIP-SC (膵画像確診)	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, 膵切除8人, 肝切除1人, ⁱ死因 ; 肝不全3人, 敗血症1, ⁱ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

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あるいは膵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, 作成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、あるいは膵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⁾、自己免疫性膵胆管炎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となり得るものではなく、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つ

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

- 一. 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.
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

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

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(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,自己免疫性膵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膵炎に合併するが,膵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。	主に自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎(膵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(膵内)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(膵内)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	自己免疫性膵炎	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ロン30～40 mg/日から投与を開始し、臨床徴候の改善をしながら漸減する。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いった再評価を行う。

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。

自己免疫性膵炎のステロイド治療と再燃に関する検討

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】

本研究班が平成16年度に発表した「自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)の治療コンセンサス」において未解決であった問題点、すなわち、①黄疸合併AIP症例の初期治療、②AIPにおけるステロイド維持療法(維持量と期間)と再燃についての指針を策定するため、研究班の参加施設を対象に調査を行った。

まず、初診時に黄疸を示したAIP58例の初期治療と臨床像を検討した。ステロイド単独治療が18例(31%)、胆道ドレナージ開始後ステロイド治療併用(併用治療)が24例(41%)、胆道ドレナージ単独治療が5例(9%)、無治療で経過観察された症例が2例(3%)、最終的に開腹手術が施行された症例が9例(16%)であった。AIPの診断基準が示された2002年以降の症例では、ステロイド単独治療(43%)と併用治療(48%)がほぼ同じ頻度で施行されていた。経口プレドニゾロン(PSL)の初期投与量は、ステロイド単独治療群と併用治療群で差がなく、平均0.60 mg/kgであった。初診時に発熱、肝・胆道酵素上昇、CRPおよび末梢白血球の高値を示す例では胆道ドレナージが施行されていたが、ステロイド単独治療群と併用治療群の比較で臨床像に有意な違いはなかった。

次に、ステロイド治療開始から2年以上の経過をみたAIP96例について、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検討した。38例で再燃を認め、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。再燃はステロイド治療中止例に多く、ステロイド治療開始から3年までの間にみられた。一方、ステロイド治療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。PSLの維持投与量0～2.5 mg/日と5.0～7.5 mg/日の2群間、0～2.5 mg/日と5.0～10 mg/日の2群間で再燃率に有意差がみられた。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。

以上の結果を踏まえ、既報のAIP治療コンセンサスに以下の項目を追加した。黄疸を伴うAIPに対する初期治療として、胆道感染のある場合には胆道ドレナージを行う。胆道感染のない場合、胆道ドレナージは必須ではないが、AIP診断のための内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査時には胆道ドレナージの留置が推奨される。一方、AIPにおけるステロイド治療は3年間を目安とし、PSLの維持量として5.0～7.5 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。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)}や治療^{6～9)}について報告してきた。

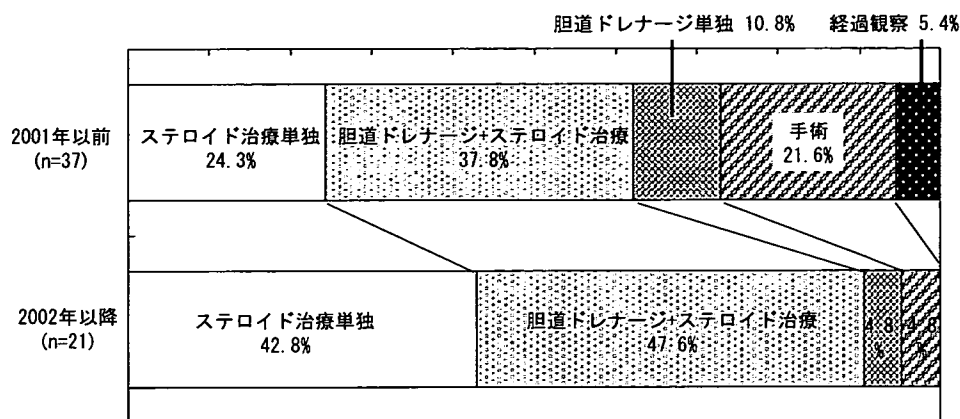


図1 黄疸を合併した自己免疫性膵炎に対する治療

本研究では平成16年度に発表したAIPの治療コンセンサスにおいて未解決であった問題点、すなわち、①黄疸合併例の初期治療、②ステロイド維持療法(維持量と期間)と再燃についての指針を策定するため、研究班の参加施設を対象に調査を行った。

B. 研究方法

1. 黄疸合併例の初期治療についての調査

本研究班の参加施設を対象とし、AIP診断基準2006¹⁰⁾を満たす自己免疫性膵炎症例のうち、治療前に黄疸を呈した症例の臨床像と治療について調査した。

調査は郵送法にて行い、調査票には下記の項目についての質問を設定した：年齢、性別、身長、体重、発熱、腹痛、圧痛などの入院時自他覚所見、血液検査所見(末梢白血球数、CRP、ビリルビン値、肝・胆膵酵素値、 γ グロブリン値、IgG・IgG4値)、画像所見(胆管拡張および狭窄の有無と部位)、胆道細菌感染(化膿性胆管炎)の有無についての主治医の見解(感染なし、おそらく感染なし、感染が疑われる、感染あり、わからない)、初期治療(絶食・輸液、抗酵素製剤投与、抗菌薬投与、胆道ドレナージ、ステロイド治療、ウルソデオキシコール酸投与、その他)。平成17年11月29日に各施設に調査票を送付し、同年12月26日を回答期限とした。

2. ステロイド維持療法と再燃についての調査

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¹¹⁾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)、および主任研究者(大槻 眞)の所属する産業医科大学倫理委員会の承認(承認番号：第03-21号)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)」に従い施行した。特に、調査票には個人情報の保護のため、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

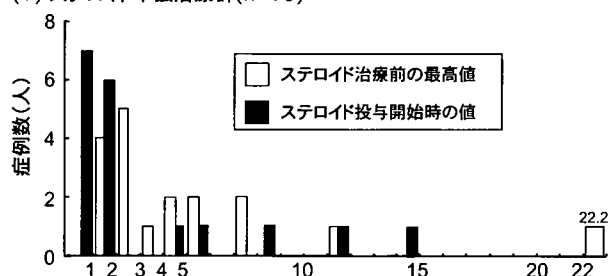
1. 黄疸合併例の初期治療についての調査

1) 症例の集計

調査の結果、17施設より72症例の調査票が収集された。このうち前医で胆道ドレナージが挿入されていた症例(5例)とデータ欠損のある症例(9例)を除き、58症例で臨床像、治療内容を検討した。

2) 治療法の選択

(1) ステロイド単独治療群(n=18)



(2) 併用治療群(n=24)

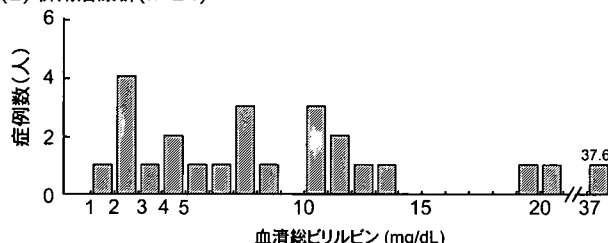


図2 治療前の血清総ビリルビンの最高値別症例数

(1) ステロイド単独治療群ではステロイド投与開始時には血清総ビリルビン値が2 mg/mL以下に低下していた(13/18).

(2) 併用群では血清総ビリルビン値の高い症例が多かった.

併用治療：胆道ドレナージ開始後ステロイド治療を併用

58症例の治療法を検討した結果、ステロイド単独治療が18例(31%)、胆道ドレナージ開始後ステロイド治療併用(併用治療)が24例(41%)、胆道ドレナージ単独治療が5例(9%)、無治療で経過観察された症例が2例(3%)、最終的に開腹手術が施行された症例が9例(16%)であった。併用治療群では全例で胆道ドレナージがステロイド投与に先行して施行されていた。

治療法をAIPの診断基準が発表された2002年の前後で検討してみると、胆道ドレナージ単独治療例と手術症例が、2001年まではそれぞれ11%と22%あったが、2002年以降ではともに5%に低下していた(図1)。一方、ステロイド治療はステロイド単独治療群と併用治療群を合わせると、2001年以前の62% (23/37)から2002年以降には91% (19/21)に増加していた。なお、58症例全例がこれらの治療にて臨床像の改善を示した。

3) 経口プレドニゾロンの初期投与量

ステロイド単独治療群と併用治療群におけるプレドニゾロン投与量はほぼ同じで、1日当たり30~40mgで治療が開始されていた。体重あたりに換算すると、両群とも0.5~0.6 mg/kg体重/日で治療を開始された症例が多く、両群間の投与量に有意差はなかった(0.60 ± 0.12 vs 0.60 ±

0.17 mg/kg体重/日, n.s.)。全症例の経口プレドニゾロンの平均初期投与量は0.60 ± 0.15 mg/kg体重/日であった。

4) 胆道ドレナージ

経乳頭的ドレナージが21例で施行され、ドレナージチューブの留置期間は1日から101日以上であった。101日以上の長期ドレナージ症例では(3例)、胆道ステントを定期的に交換していた。3例で経皮経肝のドレナージが施行され、ドレナージチューブ留置期間が41~80日であった。長期ドレナージ症例と経皮経肝のドレナージの6症例を除き、経乳頭的ドレナージが施行された18例のドレナージチューブの平均留置期間は40.7 ± 22.6日であった。

5) 血清ビリルビン値

治療前の血清総ビリルビンの最高値をみると、併用治療群ではビリルビン値の高い症例が多く平均9.36 ± 7.86 mg/dLで、ステロイド単独治療群(4.95 ± 5.05 mg/dL)に比べ有意に高値であった(P<0.05)。しかし、ステロイド単独治療群においてステロイド投与開始時の血清ビリルビン値は、72%の症例(13/18)で2 mg/dL未満に低下していた(図2)。ステロイド投与開始時に血清ビリルビン値が2 mg/dL以上であった症例でも、ステロイド投与により血清ビリルビンは速やか

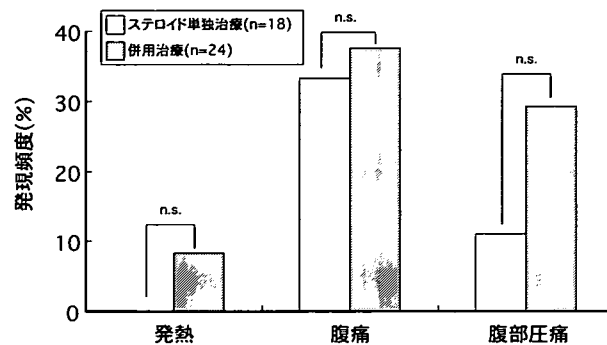


図3 ステロイド単独治療群と併用治療群における臨床像の比較
発熱、腹痛、腹部圧痛の出現率に有意差はなかった。発熱は併用群の2例でみられ、ステロイド単独治療群ではなかった。
併用治療：胆道ドレナージ開始後ステロイド治療を併用

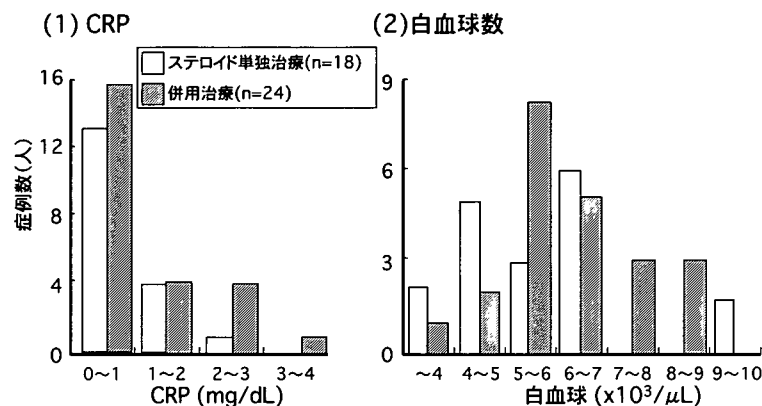


図4 ステロイド単独治療群と併用治療群におけるCRPと末梢白血球数の比較
ステロイド単独治療群と併用治療群間に有意差はなかったが、併用治療群ではCRP、白血球数共高い傾向にあった。
併用治療：胆道ドレナージ開始後ステロイド治療を併用

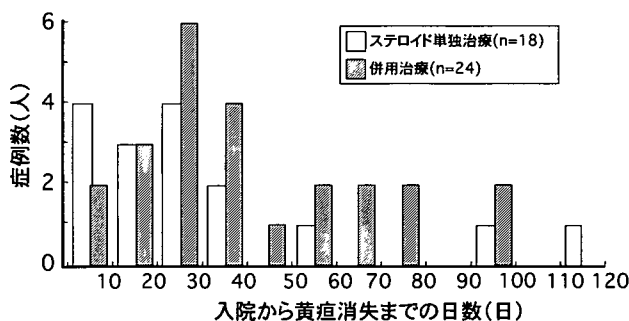


図5 ステロイド単独治療群と併用治療群における入院から黄疸消失までの日数の比較
胆道ドレナージを入れると黄疸消失までの期間が長い傾向にある。
併用治療：胆道ドレナージ開始後ステロイド治療を併用

に低下した。

6) 臨床徴候

発熱、腹痛、腹部圧痛の陽性率をステロイド単独治療群と併用治療群で比較検討したが、いずれも有意差を認めなかった(図3)。併用治療群の2例で発熱が見られたが、ステロイド単独治療群で発熱をきたした症例はなかった。

7) 炎症所見

ステロイド単独治療群と併用治療群でCRPと末梢白血球数を比較検討した(図4)。併用治療群で炎症反応の高い症例が認められたが有意差はなかった(CRP: 0.99 ± 0.91 vs 0.77 ± 0.60 mg/dL, $p=0.38$, 白血球数: $6,120 \pm 1,300$ vs $5,680 \pm 1,730/\mu\text{L}$, $p=0.34$)。

8) 肝胆道系酵素レベル

血中肝胆道系酵素レベルとして alanine aminotransferase (ALT) と alkaline phosphatase (ALP) 値を検討した。ALPについては各施設における正常値が異なるため、正常上限値の倍数で示した。併用治療群でALT (335 ± 256 vs 247 ± 198 IU/L, $p=0.23$) とALP値の高い症例が多かった (4.24 ± 2.23 vs 4.67 ± 3.34 倍, $p=0.67$) が両群間で有意差を認めなかった。

9) 胆管狭窄部位

胆管狭窄部位による胆道ドレナージの適応の

表1 再燃の有無と患者背景, 初診時の臨床症状

項目種	項目	再燃あり	再燃なし	有意差 (p*)
患者背景	男性	30/38 (78.9%)	48/58 (82.8%)	0.640
	発症年齢(年)	62.2 ± 7.5 (48-74; n=38)	64.4 ± 10.3 (27-79; n=58)	0.230
	飲酒歴(>25g/日)	7/37 (18.9%)	4/57 (7.0%)	0.079
臨床症状	上腹部痛・背部痛	16/34 (47.1%)	20/43 (46.5%)	0.962
	黄疸	15/36 (41.7%)	20/43 (46.5%)	0.666
	発熱	2/35 (5.7%)	2/44 (4.5%)	0.814
	腹部圧痛	9/34 (26.5%)	7/44 (15.9%)	0.252

* χ^2 検定, Student's t-test, Welch's t-test

表2 再燃の有無と検査所見

項目種	項目	再燃あり	再燃なし	有意差 (p*)
血液検査	白血球(/ μ L)	6,118 ± 1,688 (3,500-10,900; n=38)	5,899 ± 1,411 (3,480-10,700; n=48)	0.655
	好酸球>5%	16/35 (45.7%)	16/44 (36.4%)	0.400
	CRP>0.7 mg/dL	5/35 (14.3%)	6/47 (12.8%)	0.842
	総ビリルビン>1.2 mg/dL	17/38 (44.7%)	25/48 (52.1%)	0.499
	ALT >35 IU/L	20/38 (52.6%)	28/48 (58.3%)	0.597
	ALP高値	30/38 (78.9%)	33/48 (68.8%)	0.289
	Amylase 高値	12/37 (32.4%)	15/57 (26.3%)	0.522
	Lipase 高値	11/22 (50.0%)	17/35 (48.6%)	0.916
	γ -globulin (g/dL)	2.19 ± 0.60 (1.38-3.72; n=29)	2.04 ± 0.82 (1.14-4.60; n=40)	0.383
	IgG (mg/dL)	2,403 ± 808 (1,300-3,880; n=36)	2,127 ± 782 (1,010-4,272; n=45)	0.124
	IgG4 (mg/dL)	779 ± 1,396 (106-6,700; n=21)	841 ± 877 (142-4,580; n=39)	0.855
	抗核抗体($\geq$ 80倍)	14/36 (38.9%)	22/58 (37.9%)	0.926
	リウマチ因子	4/28 (14.3%)	13/51 (25.5%)	0.246
	可溶性IL-2レセプター (IU/mL)	1,185 ± 613 (806-2,260; n=5)	822 ± 301 (440-1,440; n=9)	0.269
	β 2 microglobulin (mg/dL)	2.65 ± 1.32 (1.39-4.44; n=6)	2.69 ± 0.99 (1.52-4.40; n=7)	0.951
	補体活性(<30 CH ₅₀ /mL)	4/14 (28.6%)	2/24 (8.3%)	0.099
画像検査	脾腫大>1/3	32/33 (97.0%)	36/48 (75.0%)	0.008
	脾管狭細>1/3	32/35 (91.40%)	37/48 (77.1%)	0.085
	ガリウムシンチ, 脾臓への集積	11/14 (78.6%)	9/14 (64.3%)	0.403
	ガリウムシンチ, 脾外臓器への集積	12/14 (85.7%)	7/14 (50.0%)	0.043
病理検査	LPSP**	11/11 (100%)	13/15 (86.7)	0.207
	(脾臓) IgG4陽性形質細胞浸潤	8/8 (100%)	7/9 (77.8)	0.156
	閉塞性静脈炎	2/6 (33.3)	2/11 (18.2)	0.482

* χ^2 検定, Student's t-test, Welch's t-test. **LPSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

違いを見るため, ステロイド単独治療群と併用治療群で比較検討した。多くの症例では下部胆管(脾部)での狭窄を示しており(各72%, 75%), 肝門部あるいは肝内胆管狭窄の有無で胆道ドレ

ナーズの施行頻度に違いは認められなかった。

10) 併用治療

絶食・輸液と抗菌薬投与を検討したが, ステロイド単独治療群と併用治療群の間で有意差は

表3 再燃の有無と脾外合併症

脾外合併症	再燃あり	再燃なし	有意差 (p ^{**})
硬化性胆管炎*	21/36 (58.3%)	18/58 (31.0%)	0.009
硬化性唾液腺炎 (Mikulicz病, Kuttner腫瘍)	6/38 (15.8%)	12/57 (21.1%)	0.521
涙腺腫脹(Mikulicz病)	3/38 (7.9%)	5/58 (8.6%)	0.900
後腹膜線維症	7/38 (18.4%)	7/57 (12.3%)	0.408
縦隔・肺門リンパ節腫脹	11/36 (30.6%)	14/58 (24.1%)	0.525
慢性甲状腺炎	1/38 (2.6%)	4/58 (6.9%)	0.244
間質性肺炎	2/37 (5.4%)	4/58 (6.9%)	0.771
間質性腎炎	1/37 (2.7%)	2/58 (3.4%)	0.839
炎症性偽腫瘍(肝, 肺など)	4/37 (10.8%)	2/58 (3.4%)	0.150
喘息	10/37 (27.0%)	8/58 (13.8%)	0.108
アトピー性皮膚炎	2/37 (5.4%)	2/58 (3.4%)	0.643

*疑診例を含む, 下部総胆管狭窄は除く

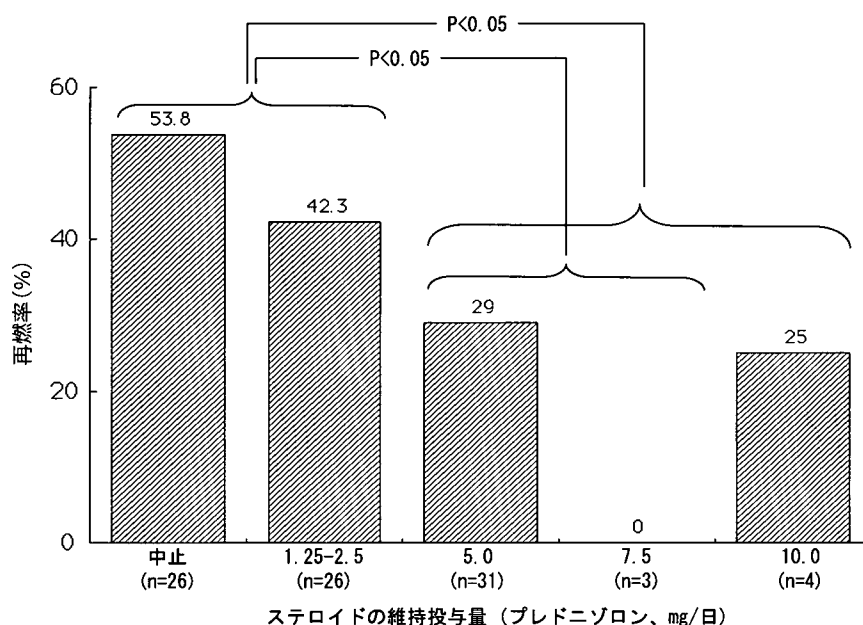
^{**} χ^2 検定, Student's t-test, Welch's t-test

図6 スteroid維持量と再燃率

見られなかった。なお、絶食・輸液あるいは抗菌薬投与が行われた症例は全体の1/4以下であった。

11) 治療期間

入院から黄疸消失までの期間を検討した。併用治療群ではステロイド単独治療群に比べ黄疸消失までの期間が長い症例が多かったが有意差はなかった(40.5 ± 26.2 vs 30.8 ± 31.1 日, $p=0.29$) (図5)。また、入院からステロイド減量開始までの期間にも有意差はなかった。しかし、ステロイド単独治療群の中には入院から3週間以内にステロイドの減量を開始できた症例があったが、

併用治療群におけるステロイド減量開始はすべて入院後3週以降であった。

2. ステロイド維持療法と再燃についての調査

1) 症例の集計

研究班の参加21施設より125症例の調査票が収集された。このうち、重複例(1例)、2006年のAIP診断基準項目についての記載が不十分な症例、あるいは基準を満たさない症例、さらに臨床データ記載に不備のある症例を除外し、残りの96例について解析を行った。

2) 再燃の有無と再燃形態

解析対象とした96例は全例で経口プレドニ

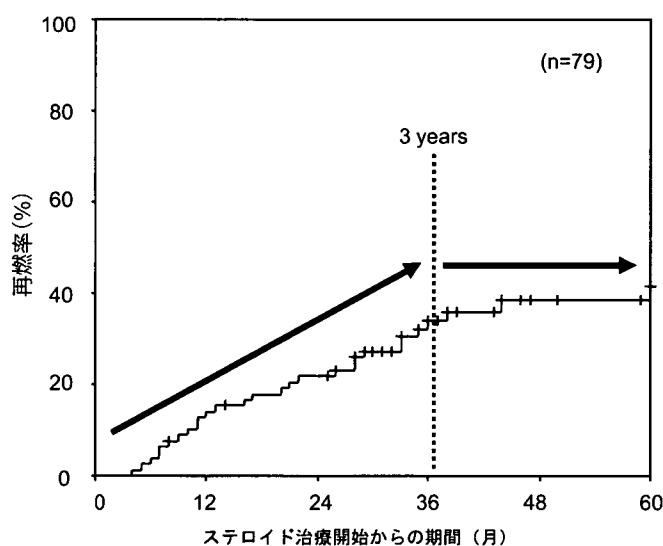


図7 ステロイド治療開始から再燃までの期間(全症例)

ゾロン(PSL)による治療が行われており、38例(40%)で再燃を認めた。胆道ドレナージの併用は再燃例の55% (21/36, 2例で記載なし)、非再燃例の48% (28/54, 4例で記載なし)で施行されていた(有意差なし)。

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%)にみられ、約7割の症例で膵病変の再燃をきたしていた。

3)再燃をきたしやすい症例の臨床的特徴

再燃例と非再燃例において、患者背景、初診時の臨床症状(表1)、初診時の検査成績(表2)、合併症(表3)について比較検討した(χ^2 検定, Student's t-test, Welch's t-test)。その結果、患者背景と初診時の臨床症状には有意差はなかったが、画像検査において、再燃例では1/3以上の膵腫大を示す例($p=0.008$, odds ratio: 10.7)、ガリウムシンチにおける膵外臓器へのガリウムの集積を示す例($p=0.043$, odds ratio: 6.0)が有意に多かった。また、合併症では下部総胆管を除く硬化性胆管炎の合併率が有意に高かった($p=0.009$, odds ratio: 3.1)。

4)維持療法におけるPSL投与量と再燃

PSLの維持投与量別に再燃率を検討した結果、ステロイド療法を中止した症例が最も再燃率が高く(53.8%; $n=26$)、PSLの維持投与量が多いほど再燃率は少なかった(図6)。再燃率に統計学的な有意差が出る維持投与量のカットオフ値を検討した結果、維持投与量0~2.5 mg/日の

群($n=52$, 再燃率: 48.1%)と5~7.5 mg/日の群($n=34$, 再燃率: 26.5%)および0~2.5 mg/日の群と5~10mg/日の群($n=38$, 再燃率: 26.3%)の各2群間の比較で有意差があった(各 $p=0.045$, $p=0.036$)。

5)再燃の時期

ステロイド治療開始から再燃までの期間を検討した結果($n=79$, Kaplan-Meier法)、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、3年以後に再燃を示した症例は少なかった(図7)。ステロイド維持量別に再燃率を検討すると、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ている群において3年以降の再燃はほとんどなかった(図8)。さらに、ステロイド治療を中止した例において($n=26$)、治療中止から再燃までの期間を検討した結果、再燃例14例中12例(85.7%)が治療中止から1.5年までの間に再燃していた(図9)。なお、維持療法を含むステロイド治療期間について、再燃群(12.8 ± 8.9 カ月, 1~30カ月, $n=14$)と非再燃群(13.5 ± 10.5 カ月, 1~31カ月, $n=11$)の間で有意差はなかった。

D. 考察

平成14~16年度に行ったAIPの全国調査では、胆道ドレナージなしにステロイド単独治療が行われている黄疸例が46%にみられ、軽度の黄疸ではステロイド投与で減黄可能であると推察された⁹⁾。しかし、同調査では実際のビリルビ

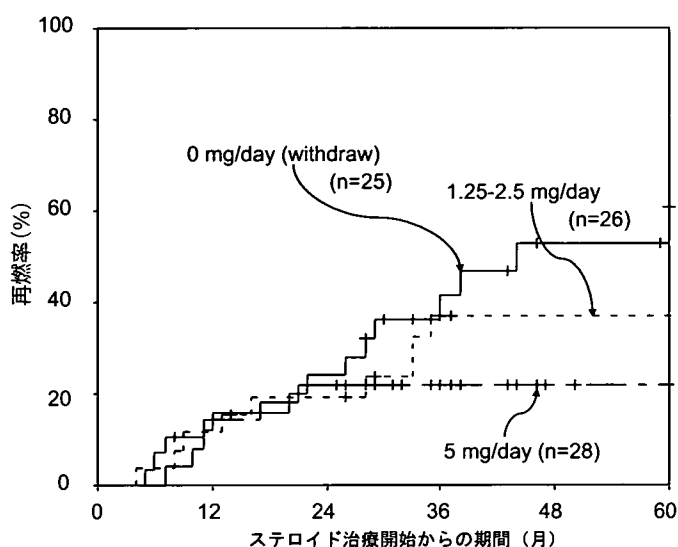


図8 ステロイド治療開始から再燃までの期間
(維持療法ステロイド投与量による比較)

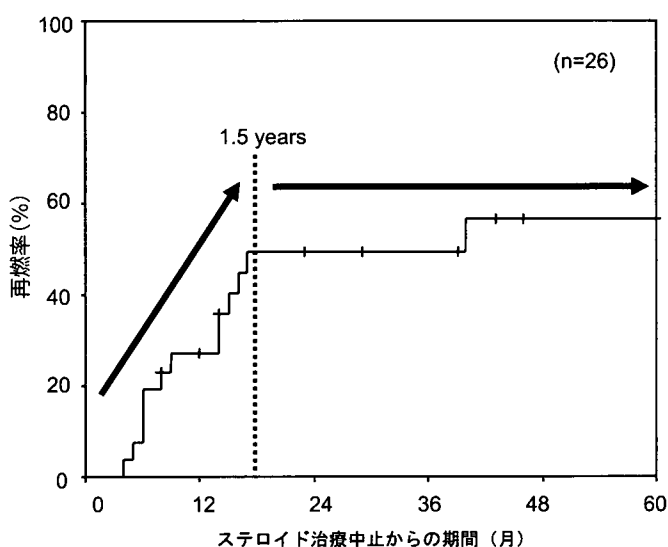


図9 ステロイド治療中止から再燃までの期間
(ステロイド治療中止例)

ン値を調査しなかったため、黄疸の程度や感染の有無など、ステロイド投与のみで治療可能な黄疸例の臨床像については明らかにできなかった。

今回、研究班の参加施設を対象とした調査によりAIPで黄疸を合併した58症例の臨床情報が収集された。2002年にAIPの診断基準が初めて示される以前には、胆道ドレナージのみで経過観察された症例や開腹手術が施行された症例が多かったが、2002年以降には胆道ドレナージ施行の有無とは別に、ほとんどの症例(19/21, 91%)でステロイド治療が施行されており、ステロイド投与がAIPの治療の基本であることが確

認された。また、2002年以降にはAIPの黄疸例に対し、ステロイド単独治療と併用治療がほぼ同数の症例で施行されていた。したがって、本研究ではこの両者を比較することにより、ステロイド単独治療が可能な黄疸症例の臨床像を検討した。

投与された経口プレドニゾロンの初期量はステロイド単独治療群と併用治療群においてほぼ同じであった。すべての症例における平均が0.60mg/kgであり、この量が標準的なステロイドの初期投与量と考えられた。

胆道ドレナージはほとんどの症例で経乳頭的に留置されており、それらの症例における平均

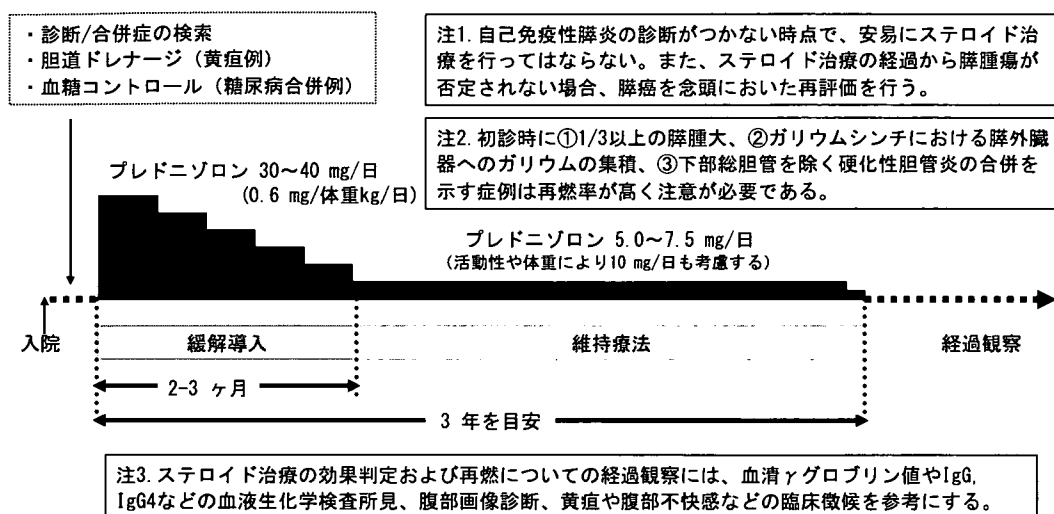


図10 自己免疫性膵炎の治療

厚生労働省難治性膵疾患調査研究班，自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス(2005年)⁶⁾を改変

留置期間は約40日であった。なお、胆管の狭窄部位と胆道ドレナージ施行の有無に、関連は認められなかった。

予想された結果ではあるが、治療前の血清総ビリルビンの最高値はステロイド単独治療群に比し、併用群で有意に高かった。興味深いことに、ステロイド単独治療群の72%の症例では、ステロイド投与開始時には血清総ビリルビン値は2.0 mg/dL未満に低下していたことから、AIPにおける黄疸はある程度は自然に軽快すると考えられる。一方、ステロイド投与開始時に総ビリルビン値が2.0 mg/dL以上の症例でも、ステロイド投与により血清総ビリルビン値は速やかに低下したことから、黄疸の程度はステロイド単独治療の適否には関係ないといえる。

免疫抑制作用のあるステロイド治療では、胆道感染の有無が最も重要である。ステロイド単独治療群と併用治療群で、発熱、腹痛、腹部圧痛などの臨床徴候の出現率に有意差は見られなかった。しかし、併用治療群に発熱を示した症例が2例あったのに対し、ステロイド単独治療群では発熱を示した症例が見られなかったことは注目される。さらに、有意差はなかったが、ステロイド単独治療群に比べ、併用治療群においてCRPや末梢白血球数などの炎症反応や肝・胆道系酵素値の高い症例があった。胆道感染の有無についてのアンケート調査でも、ステロイド単独治療群では「感染なし」との回答が83%と圧倒的に多く、残りの回答も「おそらく感染なし」

(11%)あるいは「わからない」(6%)で、「おそらく感染あり」は全くなかった。一方、併用治療群では「感染なし」との回答が63%とステロイド単独治療群に比べて少なく、逆に「おそらく感染なし」は33%と多く、さらに「おそらく感染あり」の回答が4%も見られた。この結果から、胆道感染のない黄疸例に対してステロイド単独治療を行い、胆道感染が疑われる症例では、ステロイド投与を開始する前に乳頭的胆道ドレナージの施行が一般的に行われている治療法であるといえる。しかし、高齢者では臨床症状に乏しいこともあり、胆道感染についての判断が困難な症例もある。AIPの診断には内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)が必須であり、同検査時に胆道ドレナージを留置することは比較的容易である。したがって、ステロイド治療時の胆道感染の管理の点から、ERCP検査時には胆道ドレナージの留置が推奨される。なお、ステロイド単独治療に際し、絶食・輸液あるいは抗菌薬投与が行われた症例は1/4以下であり、胆道感染に対する予防的治療は必ずしも必要ではないと考えられる。

これまでAIPでは6~26%の症例に再燃がみられると報告されている¹²⁾。今回の調査ではAIPの40%に再燃がみられ、既報の再燃率より高い結果であった。この理由として、本調査の目的がステロイド治療の方法と再燃との関連を検討することであり、特に再燃例についての調査票の収集に主眼をおいたバイアスのためと考えられる。

臨床像の比較から、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が、これらはいずれもAIPの活動性を反映するものであり、ステロイド治療に際し注意が必要と考えられる。

PSLの維持投与量については、10.0 mg/日の維持投与量で再発する症例もあったが(1例)、ステロイド長期投与の副作用を考慮すると、5～7.5mg/日が適量と推察された。なお、活動性の高い症例や体重により、10.0 mg/日の維持投与量も考慮する必要がある。

AIPではステロイドの抗炎症作用と免疫抑制作用が疾患の活動性を抑えていると考えられる。したがって、ステロイド治療中止あるいは少ないPSL維持投与量で再燃率が上昇することは予想された結果であり、再燃の抑制には維持療法の継続が有効である。しかし、AIPは基本的に予後良好な疾患であることに加え、高齢者の多いAIP症例におけるステロイド長期投与の副作用を考慮した場合、一定の維持療法後にはPSL投与の中止が望まれる⁷⁾。ステロイドの投与期間を一概に規定することは難しいが、ステロイド治療開始3年以後の再燃例は少なかったことより(図3)、少なくとも3年間のステロイド治療の継続がひとつの目安であり、ステロイド治療中止後は慎重な経過観察をすることが重要と考えられる。

E. 結論

黄疸を伴うAIPに対する初期治療として、胆道感染のある場合には胆道ドレナージを行う。胆道感染のない場合、胆道ドレナージは必須ではないが、AIP診断のための内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査時には胆道ドレナージの留置が推奨される。一方、AIPにおけるステロイド治療は3年間を目安とし、PSLの維持量として5.0～7.5 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。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。

今回、新たに得られた治療指針を踏まえ、平成16年度に本研究班が「自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス」⁷⁾を改変した(図10)。

F. 参考文献

1. 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫性疾患に合併する慢性膵炎の実態調査. 平成15年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 秀文社, 北九州 2003; 183–194.
2. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18): 6–8.
3. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2006; 32: 244–248.
4. Suda K, Nishimori I, Takase M, et al. Autoimmune pancreatitis can be classified into early and advanced stages. *Pancreas* 2006; 33: 345–350.
5. 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.
6. 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.
7. 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 他. 自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成16年度総括・分担研究報告書. アークメディア, 東京 2005; 223–231.
8. 西森 功, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 他. 自己免疫性膵炎: 黄疸合併例の初期治療の実態調査. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成17年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. アークメディア, 東京 2006; 110–117.