

図3 膵腫大の改善度

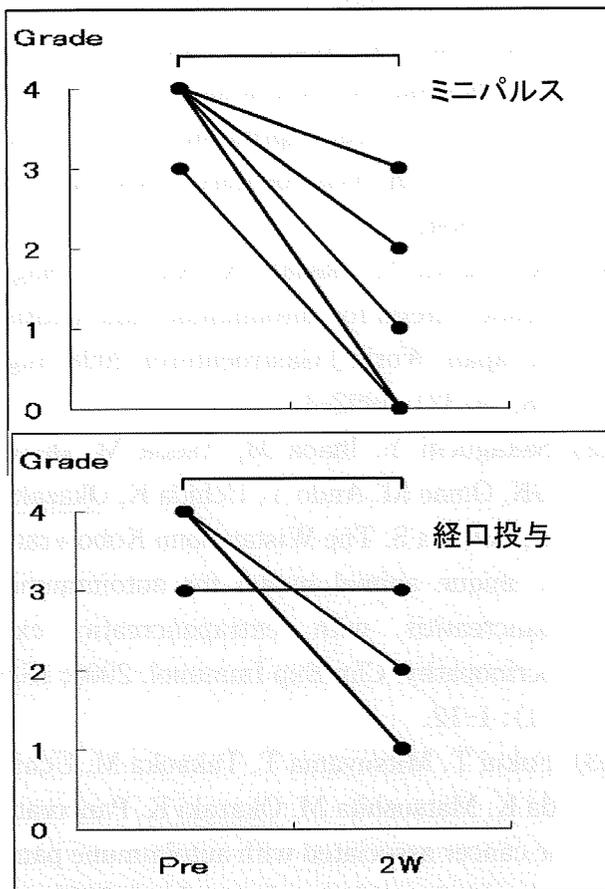


図4

多いため、治療開始後、外科的治療を再考する場合に、ステロイドの休止の可能なステロイドミニパルスの治療効果について検討した。その結果、ミニパルスによるステロイド投与は、経口ステロイド投与と同等以上の治療効果が得られたことより、経口ステロイドの代替療法になる可能性があると考えられた。

## E. 結論

ミニパルスによるステロイド投与は、経口ステロイド投与と同等の治療効果が得られ、経口ステロイドで効果不十分な胆管病変例ではパルス療法により改善した。今後症例を重ねることが必要であるが、経口ステロイドの代替療法になる可能性があると考えられた。

## F. 参考文献

1. Yoshida K, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-8
2. 日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診断基準2002年膵臓 2002; 17: 585-7.
3. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 膵臓 2006; 21: 395-7
4. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2009. 膵臓 2009; 24(Supl): 1-54
5. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guideline for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009; 38(8): 849-66.
6. Fitch K, Bernstein SJ, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica CA: RAND: 2001.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Asada M, Nishio A, Akamatsu T, Tanaka J, Saga K, Kido M, Watanabe N, Uchida K, Fukui T, Okazaki K, Chiba T. Analysis of Humoral Immune Response in Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2009 Oct 2. [Epub ahead of print]
- 2) Koyabu M, Uchida K, Fukata N, Kusuda T, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Uemura Y, Kaibori M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or in-

- filtration of abundant IgG4-positive plasma cells. *J Gastroenterol.* 2009 Sep 18. [Epub ahead of print]
- 3) Uchida K, Yazumi S, Nishio A, Kusuda T, Koyabu M, Fukata M, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2009 Apr 25. [Epub ahead of print]
  - 4) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko S, Omata M. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009 Apr 26. [Epub ahead of print]
  - 5) Matsushita M, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Atypical retroperitoneal fibrosis associated with biliary stricture: IgG4-related sclerosing disease? *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44(9): 1146–1147.
  - 6) Yoshida K, Yang GX, Zhang W, Tsuda M, Tsuneyama K, Moritoki Y, Ansari AA, Okazaki K, Lian ZX, Coppel RL, Mackay IR, Gershwin ME. Deletion of interleukin-12p40 suppresses autoimmune cholangitis in dominant negative transforming growth factor beta receptor type II mice. *Hepatology.* 2009; 50(5): 1494–500.
  - 7) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2009; 38(8): 849–66.
  - 8) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan–Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2008; 43(6): 403–8.
  - 9) Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol.* 2008; 43(6): 409–18.
  - 10) Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. Refractory autoimmune pancreatitis: azathioprine or steroid pulse therapy? *Am J Gastroenterol.* 2008 Jul; 103(7): 1834;
  - 11) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan. *World J Gastroenterol.* 2008 Aug 28; 14(32): 4992–4.
  - 12) Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Ando Y, Uchida K, Okazaki K, Ikehara S. The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. *Clin Exp Immunol.* 2008; 152(1): 1–12.
  - 13) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Intern Med.* 2008; 47(3): 151–5.
  - 14) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(3): 595–6.
  - 15) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2008; 36(2):

## 2. 学会発表

## 国際学会

- 1) Kazushige Uchida, Hideaki Miyosi, Masanori Koyabu, Takeo Kusuda, Norimasa Fukata, Katsunori Yoshida, Yutaku Sakaguchi, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Analysis of Regulatory T cells in Patients with Autoimmune pancreatitis. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
- 2) Y Sakaguchi, T Kusuda, M Koyabu, M Fukata, H Miyoshi, T Fukui, K Uchida, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. AN ANIMAL MODEL FOR ACUTE, CHRONIC, AND SEVERE PANCREATITIS WITH THE ANALYSES OF REGENERATION MECHANISMS. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
- 3) Kazuichi Okazaki. How Do We Diagnose AIP? 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
- 4) Kazuichi Okazaki. Subtypes of AIP (LPSP AND IDCP). 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009 / 05. Honolulu
- 5) Kazuichi Okazaki. ANATOMY of a FRIENDSHIP Gunter Kloppel & the Verona Pancreatic Team. 2009/09. Verona
- 6) Kazushige Uchida, Hideaki Miyoshi, Masanori Koyabu, Takeo Kusuda, Norimasa Fukata, Yutaku Sakaguchi, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. European Pancreatic

Club Meeting 2009, Szeged, Hungary

- 7) Kazushige Uchida, Hideaki Miyosi, Masanori Koyabu, Takeo Kusuda, Norimasa Fukata, Yutaku Sakaguchi, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Analysis of CD4 + CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. International Pancreatic Research Forum. 2009, Tokyo

## 国内学会

- 1) 内田一茂, 楠田武生, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性 T 細胞に関する検討. 第51回日本消化器病学会大会, 京都, 2009年11月
- 2) 内田一茂, 小藪雅紀, 楠田武夫, 三好秀明, 坂口雄沢, 西尾彰功, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性 T 細胞と IgG4 に関する検討. 日本消化器免疫学会, 松山, 2009年 9 月
- 3) 内田一茂, 高岡 亮, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎診断基準2006の再評価 診断基準の国際化にむけて 自験例における自己免疫性膵炎臨床診断基準2006と海外診断基準との前向き比較検討. 東京, 2009年 7 月
- 4) 内田一茂, 小藪雅紀, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎患者における制御性 T 細胞と IgG4 陽性細胞に関する検討. 札幌, 2009年 5 月
- 5) 坂口雄沢, 深田憲将, 三好秀明, 楠田武生, 福井寿朗, 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一. WBN/Kob ラットの慢性膵炎・膵外病変における自己免疫性機序の関与及び制御性 T 細胞の免疫応答. 札幌, 2009年 5 月

## 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

## 自己免疫性膵炎患者における 血清 IgM, 及び IgA 低値の臨床的意義

研究報告者 木原康之 産業医科大学第3内科学 講師

共同研究者

田口雅史, 永塩美邦, 山本光勝, 原田 大 (産業医科大学第3内科学)

### 【研究要旨】

自己免疫性膵炎は膵腫大, 膵管の不整狭細像を呈し, 自己免疫の関与が示唆される特異な膵炎である. 血清中の $\gamma$ グロブリンの上昇を認め, 特に IgG のサブクラスである IgG4 の上昇が診断する上で重要である. しかしながら, IgG 以外の $\gamma$ グロブリン分画の異常については不明である. そこで今回我々は, 自己免疫膵炎患者のステロイド治療前後の血清 IgG, IgG4, IgM, 及び IgA について測定し, その他の肝膵疾患として, 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変, 慢性膵炎, 膵癌患者と比較検討した. 自己免疫膵炎患者では血清 IgM, IgA 値は低下しており, 特に IgM は IgG 及び IgG4 と有意な負の相関を認めた. また, 自己免疫性患者の IgM/IgG 及び IgA/IgG 比はその他の疾患に比較し有意に上昇しており, ROC 曲線から求めた自己免疫性膵炎診断のための感度は IgM/IgG, IgA/IgG でそれぞれ, 0.800, 0.950 であり, 特異度は 0.703, 0.728 であった. 自己免疫性膵炎患者の血清 IgM 値はステロイド治療後も変化なかったが, IgG, IgG4, IgA については低下した. 以上より IgM/IgG 及び IgA/IgG 比は自己免疫性膵炎を診断する上で新たなマーカーになる可能性が示唆された. また血清 IgM 及び IgA 低値が自己免疫性膵炎の病態に関与している可能性が示唆された.

### A. 研究目的

慢性膵炎は, 膵の不可逆的な障害を特徴とする慢性疾患であり, 組織学的には炎症細胞浸潤や線維化によって膵実質が破壊され, 膵内外分泌機能不全をきたすものである<sup>1~2)</sup>. 慢性膵炎の原因は様々であり, その30~40%が特発性と考えられている<sup>3~4)</sup>. 慢性膵炎のうち自己免疫が原因で起こる膵炎がわが国の吉田らによってはじめて提唱された<sup>5)</sup>. 自己免疫性膵炎(以下 AIP)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り, 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<sup>6~9)</sup>. 一方, 本疾患には様々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, 全身性疾患可能性も示唆されている<sup>7,8)</sup>. また, 自己免疫性膵炎の中には, 膵癌や胆管癌との鑑別が困難な例もありこれらの症例では血清中の IgG4 が, 診断に有用であるとされる. また IgG4 は疾患活動性と密に関連するとの報告もある<sup>6)</sup>.

しかしながらその免疫システムの異常は不明な点が多く特に血清 IgG4 の上昇や全身各臓器に浸潤する IgG4 陽性形質細胞の意義については未だ不明である. 今回我々は, 本研究においてステロイド投与前後での免疫状態についてとくに $\gamma$ グロブリンの分画を中心に検討し, その他の肝膵疾患と比較検討した. 更にこれら結果が, AIP の病態解明および新たな診断マーカーの開発につながるかどうかについて検討した.

### B. 研究方法

対象は産業医科大学病院第3内科にて, 2001年7月~2008年7月の期間に, 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2006<sup>10)</sup>により診断された AIP 患者20例で男性15例, 女性5例である. 比較する疾患として, 自己免疫性肝炎(以下 AIH)(30例), 原発性胆汁性肝硬変(以下 PBC)(26例), 慢性膵炎(以下 CP)(16例がアルコール性, 5例が特発性), 膵癌(以下 PC)(35例)について行った.

AIP の治療としては0.5 mg/kg のプロドニゾロンを2週間投与し、その後2週間ごとに5 mg ずつ減量し5 mg を維持量とした。16人のAIP 患者が5 mg の維持療法を継続した。その他の4人については8 から16ヶ月の投与にて一旦中止され外来経過観察された。その内5例が腓または腓外病変で再発した。

AIH, PBC の診断はそれぞれ国際ガイドライン<sup>11)</sup>, AASLD のガイドライン<sup>12)</sup>に沿って行った。CP の診断は日本膵臓学会の慢性膵炎臨床診断基準の確診例を用いた。PC の診断は、10例は手術標本を用いて行い、その他の25例は画像や臨床経過にて判断した。血清中のIgG4 はネフロメトリー法を、IgG, IgM, IgA は免疫比濁法を用いて測定した。

解析データは means ± standard error (SE) で表現し、統計解析は、Mann-Whitney test, Pearson correlation coefficient, Wilcoxon matched-pairs signed rank test を用い、 $p < 0.05$  を有意とした。

侵襲度の高い検査については目的ならびに危険性について充分説明し、承諾書を得て施行した。

(倫理面への配慮)

対象は2001年7月～2008年7月の期間に診断されたAIP 患者の日常診療において得られた検査値であり、遺伝子の検討はなされてないことから、特に倫理面には問題ないと判断した。

### C. 研究結果

患者背景では、治療前AIP 患者では、AIH, PBC 患者に比べ有意にCRP の値が高かったが、CP, PC 患者との比較では有意差がなかった。また、それ以外年齢、白血球数、併存するアレルギーや自己免疫性疾患の数についてはいずれの群とも有意差がなかった。

治療前AIP 患者の血清IgG 値は、PBC, CP, PC 患者に比し有意に上昇していたが、AIH とは有意差がなかった (Table 1)。治療前AIP 患者の血清IgM 値は、AIH, PBC 患者に比し有意に低値であったが、CP, PC 患者とは有意差がなかった (Table 1)。治療前AIP 患者の血清IgA 値は、AIH, PBC, CP, PC 患者に比し有意

Table 1 自己免疫性膵炎とその他の肝膵疾患での血清免疫グロブリン値の比較

| 疾患               | IgM (mg/dl) | IgG (mg/dl) | IgA (mg/dl) |
|------------------|-------------|-------------|-------------|
| 自己免疫性膵炎 (N=20)   | 85 ± 11     | 2,556 ± 262 | 212 ± 12    |
| 自己免疫性肝炎 (N=30)   | 362 ± 59*   | 2,567 ± 153 | 391 ± 39*   |
| 原発性胆汁性肝硬変 (N=26) | 527 ± 76*   | 1,997 ± 93* | 371 ± 43*   |
| 慢性膵炎 (N=21)      | 122 ± 15    | 1,245 ± 82* | 294 ± 24*   |
| 膵癌 (N=35)        | 91 ± 6      | 1,336 ± 60* | 314 ± 24*   |

\*  $P < 0.05$  vs AIP (Mean ± SE)

に低値であった (Table 1)。また、AIP 患者の血清IgG4 は、762 ± 182 mg/dl であり、血清中のIgM とIgG 及びIgG4 は有意な負の相関を認めた ( $R = -0.547$ ;  $P < 0.05$  及び  $R = -0.577$ ;  $P < 0.05$ )。しかしながらIgA との間には相関関係はなかった。ここでAIP 患者のIgG/IgM 比及びIgG/IgA 比をとったところIgG4 と更に強い正の相関を認めた ( $R = 0.835$ ;  $P < 0.05$  及び  $R = 0.911$ ;  $P < 0.05$ )。またそれ以外の疾患では、AIH においてIgM とIgG に弱い正の相関 ( $R = 0.379$ ,  $P < 0.05$ ) を認める以外に相関関係はなかった。AIP 患者のIgG/IgM 比及びIgG/IgA 比は、AIH, PBC, CP 及びPC 患者に比し、いずれも有意に高値であった (Figure 1)。ROC 曲線から求めたAIP 鑑別のためのカットオフ値は、IgG/IgM 比で15.51, IgG/IgA 比で6.51であり、その時の感度、特異度はそれぞれIgG/IgM 比で0.800, 0.703であり、IgG/IgA 比でそれぞれ0.950, 0.728であった。また、135 mg/dl をカットオフ値にした場合のIgG4 の感度は0.823であった<sup>6)</sup>。AIP 患者においてステロイド治療後に血清中のIgG 及びIgG4 が低下することはよく知られている<sup>9)</sup>。ステロイド治療後のIgM 及びIgA について調べるためステロイド維持療法を継続している12例について検討してみたところ、IgG と同様にIgA は有意に低下したがIgM は変化なかった (Figure 2)。IgG/IgM 比とIgG/IgA 比はともにステロイド治療後に有意に低下した。

### D. 考察

本研究において、われわれは、AIP 患者に

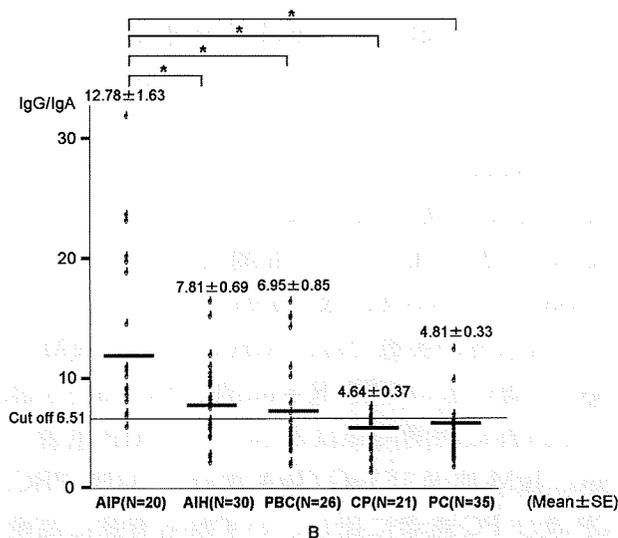
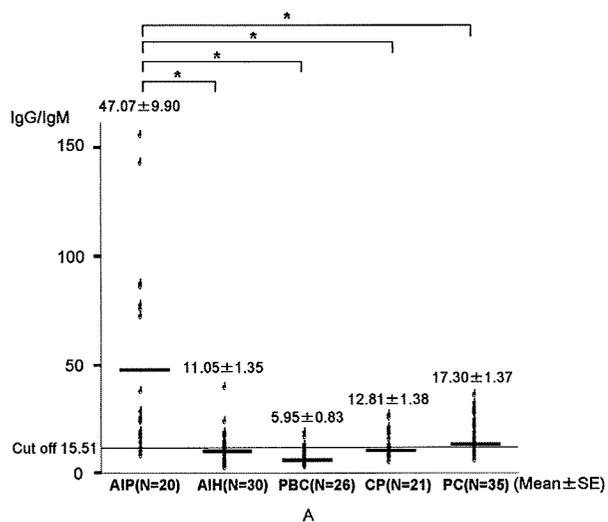


Figure 1 疾患別の血清IgG/IgM比(A), 血清IgG/IgA比(B). AIP: 自己免疫性膵炎, AIH: 自己免疫性肝炎, PBC: 原発性胆汁性肝硬変, CP: 慢性膵炎, PC: 膵癌, \*P<0.05 vs. 自己免疫性膵炎

においてIgM及びIgAが低下しており, IgMは疾患活動性を反映すると考えられているIgG及びIgG4と有意に負の相関を示した。

IgMは, サブクラスとして分泌型IgMを含んでおり, 感染などに伴って最初に血中に出現する免疫グロブリンの一種である. 血清IgMのみの低値を示す異常ガンマグロブリン血症である選択的IgM欠損症は, 小児では20 mg/dl以下, もしくは年齢調整の平均値の2SD以下と定義される<sup>13)</sup>. AIP患者の25%がこの範疇に入り, 一般入院患者平均の0.1%から3.8%に比し非常に高頻度である<sup>14,15)</sup>. 選択的IgM欠損症の合併症は, 繰り返す呼吸器感染症(77%), 気管支喘息(47%), アレルギー性鼻炎(36%)が報告されていて, 血清学的には13%

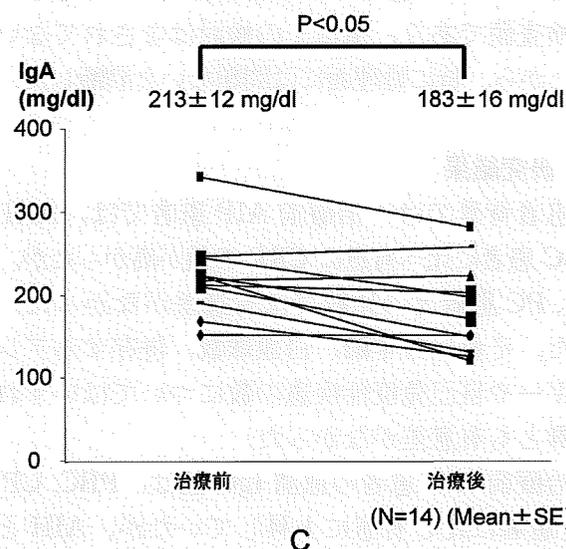
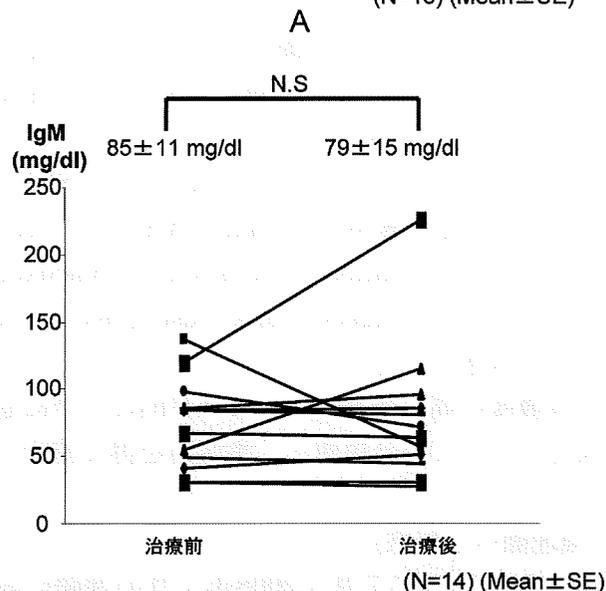
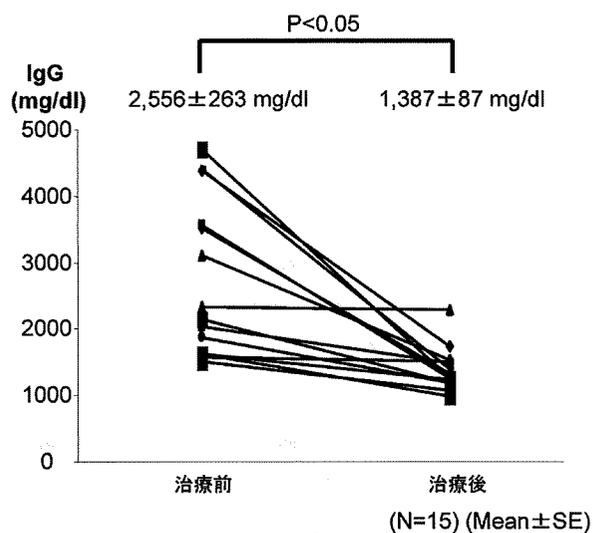


Figure 2 ステロイド治療前後の血清IgG(A), 血清IgM(B), 血清IgA(C).

が抗核抗体陽性を示す<sup>13)</sup>。アレルギー性鼻炎や気管支喘息に IgG4 が上昇が伴うことはよく知られている<sup>6)</sup>。さらに選択的 IgM 欠損症に、高 IgG 血症と硬化性胆管炎を伴った症例があり、この症例は AIP の膵外病変の可能性が考えられる<sup>13)</sup>。

後天性選択的 IgM 欠損症は、先天性の約 20 倍程度の頻度と報告されている<sup>15)</sup>。後天性選択的 IgM 欠損症は、セリアック病や橋本病との関連が示唆されており、グルテン除去食や甲状腺ホルモンの補充にて IgM 値が改善する例がある<sup>15~17)</sup>。さらに、AIP では抗サイログロブリン抗体が 34%、甲状腺機能低下が 27% 認めるとの報告があり、このことは選択的 IgM 欠損症と AIP との関連を示唆するものと考えられる<sup>18)</sup>。なお、本例では抗サイログロブリン抗体を 1 例で認めたが、機能低下例はなかった。

選択的 IgM 欠損症は SLE にも見られ、IgM 低値が罹患期間や疾患活動性と相関するとの報告がある<sup>19,20)</sup>。また、SLE 疾患マウスにおいて分泌型 IgM を欠損させると IgG のサブクラスである IgG2a が上昇し、DNA やヒストンに対する自己抗体が出現する<sup>21)</sup>。IgM は、補体を活性化することが知られており、分泌型 IgM の欠損は、補体活性低下に伴い、外的もしくは自己抗原に対する抗体産生に何らかの影響を与えている可能性がある<sup>22)</sup>。AIP でも補体や免疫複合体の異常が報告されている<sup>23)</sup>。しかしながら、IgG4 自体は直接補体を活性化しない。分泌型 IgM は、様々な自己活性化した分子を含んでおり、これら分子が骨髄での活性化した B 細胞の不活化に関与しているとされる<sup>21)</sup>。つまり分泌型 IgM の欠損によりこれら不活化過程が障害され、結果的に AIP では様々な臓器に IgG4 陽性形質細胞浸潤をもたらすのではとの仮説が成立する。本研究では直接分泌型 IgM の低値を示していないが、血清 IgM は、疾患活動性と密に関連する IgG4 と負の相関が認められている。

AIP 患者の血清 IgA は、他の肝膵疾患に比べ有意に低値であった。IgM 同様 IgA にも分泌型が存在し、様々な外的抗原から粘膜で自己

を防御する免疫システムの中心的な役割を果たしている<sup>24)</sup>。血清 IgA のみの低値を示す異常ガンマグロブリン血症である選択的 IgA 欠損症も、選択的 IgM 欠損症と同様にセリアック病や橋本病の合併が報告されている<sup>25)</sup>。IgA 欠損と自己免疫現象との関連については様々な報告があり、粘膜での IgA の欠損は様々な環境抗原の吸収を容易にし、食事由来の蛋白が自己抗原とクロスリアクトする。実際 IgA 欠損患者では、牛乳に対する抗体や自己抗体の上昇が見られる<sup>25)</sup>。自己免疫現象は、その他の異常ガンマグロブリン血症でも報告されている<sup>26)</sup>。したがって、ガンマグロブリン低値そのものが AIP の病態に深く関与している可能性がある。免疫グロブリンが 300 mg/dl 以下になる分類不能型免疫不全症でも自己免疫疾患の合併はあるが、形質細胞はほとんど認めず、これらの病態と AIP は違うものと考えられる<sup>27,28)</sup>。

AIP は、特に腫瘤形成性慢性膵炎や膵癌との鑑別が困難な例がある<sup>1,2)</sup>。IgG4 が鑑別に有用であるが、保険収載されておらず、高価である<sup>6)</sup>。本研究では、IgG のみでは AIP 診断のための感度、特異度は 0.45 及び 0.397 と低かったが、IgG/IgM 及び IgG/IgA と通常診療で測定可能項目を組み合わせることにより感度、特異度とも上昇し、IgG4 の同等であることを示した。これらマーカーが簡易で安価な新規マーカーの可能性が示唆された。

ステロイドは、安価で広域な免疫抑制剤として様々な自己免疫性疾患の治療に用いられている<sup>29)</sup>。AIP 患者においてステロイドは、血清学的、形態学的異常をすみやかな改善とともに臨床症状も改善する<sup>6~9)</sup>。本研究においてもステロイド治療後には IgG、IgG4、IgG/IgM、IgG/IgA、IgA ともに低下したが IgM のみ変化なかった。このことは IgM 低値そのものが AIP 病態形成の上流にある可能性を示唆しているかもしれない。

## E. 結論

AIP 患者で血清 IgM 及び IgA 低値が認められた。また IgG/IgM 及び IgG/IgA が新たな

新規診断マーカーの可能性が示唆された。これらの結果は、AIPの病態解明の一助になる可能性が考えられた。

#### F. 参考文献

1. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol* 2003; 38: 315-326.
2. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. *Pancreatology* 2004; 4: 28-41.
3. Steer M L, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1482-1490.
4. Whitcomb D C. Mechanisms of disease: Advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004; 1: 46-52.
5. 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.
6. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
7. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683-687.
8. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 1-4.
9. Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 409-418.
10. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-631.
11. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
12. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31: 1005-1013.
13. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 717-730.
14. Chandra RK, Kaveramma B, Soothill JF. Generalised non-progressive vaccinia associated with IgM deficiency. *Lancet* 1969; 1: 687-689.
15. Hobbs JR. IgM deficiency. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11: 112-116.
16. Blecher TE, Brzechwa-Ajdukiewicz A, McCarthy CF, Read AE. Serum immunoglobulins and lymphocyte transformation studies in coeliac disease. *Gut* 1969; 10: 57-62.
17. Kimura S, Tanigawa M, Nakahashi Y, Inoue M, Yamamura Y, Kato H, et al. Selective IgM deficiency in a patient with Hashimoto's disease. *Intern Med* 1993; 32: 302-307.
18. Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Muraki T, Yoshizawa K, et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1052-1057.
19. Raziuddin S, Danial HB, Kelley M. OKT4+ T cell abnormality in patients with active systemic lupus erythematosus: HLA-DR antigen expressions. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 48: 42-49.
20. Takeuchi T, Nakagawa T, Maeda Y, Hirano S, Sasaki-Hayashi M, Makino S, et al. Functional defect of B lymphocytes in a patient with selective IgM deficiency associated with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2001; 34: 115-122.
21. Boes M, Schmidt T, Linkemann K, Beaudette BC, Marshak-Rothstein A, Chen J. Accelerated

development of IgG autoantibodies and autoimmune disease in the absence of secreted IgM. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97: 1184-1189.

22. Botto M, Dell' Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. Nat Genet 1998; 19: 56-59.
23. Muraki T, Hamano H, Ochi Y, Komatsu K, Komiyama Y, Arakura N, et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system. Pancreas 2006; 32: 16-21.
24. Mestecky J, Russell MW, Elson CO. Intestinal IgA: novel views on its function in the defence of the largest mucosal surface. Gut 1999; 44: 2-5.
25. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. J Clin Immunol 2008; 28 Suppl 1: S56-61.
26. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Tolerance and autoimmunity: lessons at the bedside of primary immunodeficiencies. Adv Immunol 2007; 95: 51-82.
27. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Pediatric selective IgM immunodeficiency. Clin Dev Immunol 2008; 2008: 624850.
28. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 2000; 120: 225-231.
29. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005; 353: 1711-1723.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Taguchi M, Kihara Y, Nagashio Y, Yamamoto M, Otsuki M, Harada M. Decreased production of immunoglobulin M and A in autoimmune pancreatitis. J

Gastroenterol. 2009; 44: 1133-9.

##### 2. 学会発表

- 1) 田口雅史, 木原康之, 原田 大. 自己免疫性膵炎患者における血清 IgM 及び IgA 低値の臨床的意義 第51回消化器病学会大会, 京都 2009年10月14-17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

## ステロイド非使用・長期的変化について

研究報告者 宮川宏之 札幌厚生病院第二消化器科 主任部長

共同研究者

岡村圭也, 長川達哉, 平山敦, 松永隆裕 (札幌厚生病院第二消化器科)

### 【研究要旨】

内視鏡的膵胆管造影(ERCP)や画像診断により自己免疫性膵炎(AIP)と診断されたステロイドを投与せず経過をみた, 10例(男7例, 女3例 平均69.4 yr.)の臨床像を検討し, CTやERCPにて経過を観察した. 1ヶ月では膵頭部は38.6 mmから32.6 mm(84.4%)へ体部では22.9 mmから19 mm(83.8%)へと腫大は減少し, 長期経過では6カ月で約75%, 12カ月で70%, 24カ月で65%へと縮小した. 現在AIPは, ステロイド治療が原則となっているためステロイドの投与されない経過をみることは難しいが, 自然経過を見ることができた症例を検討した.

### A. 研究目的

ステロイドの投与することなく自然経過を見ることができたAIP症例を検討した.

### B. 研究方法

自己免疫性膵炎の特にステロイド非投与例での経過と臨床像を明らかにするために, 当科で臨床像や生化学検査, 内視鏡的膵胆管造影(ERCP)や画像診断により自己免疫性膵炎と診断した10例の臨床像を検討した. ステロイドが投与されなかったのは過去の症例で腫瘤形成性膵炎や膵癌疑いとされ経過中にAIPと診断されたものと比較的新しい例では患者の拒否などのため経過を見られた例である.

(倫理面への配慮)

今回の検討はすでに同意を得て行った通常検査の保存画像の検討が対象であり倫理面で問題ない.

### C. 研究結果

検討症例10例(男7例, 女3例 平均69.4 yr.)で, 臨床症状や主にCTにて膵画像の経過を平均7.3年(1-11年)観察した(表1). さらに膵背腹方向径の変化をステロイドの投与された13例平均4年6カ月经過と対比した.

#### 1) 臨床経過

経過の観察したのは10例でありそのうち3

表 1

| 症例 | 年齢  | 経過/steroid 治療開始 |
|----|-----|-----------------|
| 1  | 66F | 7年6カ月/-         |
| 2  | 60M | 11年9カ月/-        |
| 3  | 82M | 6年10カ月/-        |
| 4  | 64M | 8年2カ月/-         |
| 5  | 73M | 7年10カ月/-        |
| 6  | 65M | 2年2カ月/+         |
| 7  | 77M | 5カ月/+           |
| 8  | 65F | 11年2カ月/-        |
| 9  | 70F | 3年3カ月/-         |
| 10 | 72M | 2年/+            |

例が5カ月から24カ月後, 両側顎下腺腫脹や膵炎再燃でステロイド治療が導入された. 糖代謝は異常なし2例, 元来糖尿3例, 境界型が1例みられこれらは大きな変化なかった. 残りの4例は糖尿の既往がなく受診時高血糖で, 1例は経過中に血糖降下剤不要となりその後長期にわたり異常ない. 2例は治療不要が1.5-2年続いたあと糖尿治療必要となる. 1例は入院中のみ治療不要以後すぐ外来で治療必要となった. 経過中に黄疸を伴う硬化性胆管炎(SC)所見を呈した1例は入院検査中にステロイドを投与することなく黄疸は消失し以後黄疸の出現はない. このほかには肝障害, 肝門部胆管壁肥厚を伴う膵石出現, シェーグレン病, 胆石, 大腸癌

表2 重複有り

|                   |    |
|-------------------|----|
| ステロイド非投与(7例)      |    |
| 膵腫大の改善・膵萎縮        | 6例 |
| 糖尿改善(初診時悪化・発症4例中) | 4例 |
| 黄疸・肝障害            | 2例 |
| 胆管壁不整・肥厚, 膵石出現    | 2例 |
| シェーグレン病発現         | 1例 |
| SC発症              | 1例 |
| 胆石発生              | 1例 |
| 大腸癌手術             | 1例 |
| 胆嚢炎               | 1例 |
| 後にステロイド投与3例       |    |
| 膵炎再発              | 2例 |
| 糖尿悪化              | 1例 |
| 顎下腺腫脹             | 1例 |

発見, 胆嚢炎が1例ずつみられた(表2).

## 2) 膵頭・体部径の変化

CTによる膵の厚さの計測は頭部・体部の膵管に直行する腹背方向の径とした. ステロイド非投与7例で膵腫大の経過を観察した. 3年以上観察例は似たような径の縮小を認める(図1). 膵の平均径は初回検査後のCT検査日が症例によりばらばらであるため, 個々の経過グラフ上での1カ月から5年の交点値を用い近似値として全体の平均をとった. 膵の厚さの変化をみると1年まででCT上腫大は急速に改善し体部では厚さは腫大時の62%となり, 以後穏やかに縮小している. 平均の縮小率を経時的にみると1カ月で頭部では95%体部は90%, 2カ月で91%と84%, 3カ月で89%と81%と縮小し6カ月で82%と68%, 以後1年で78%と62%, 2年で63%と48%, 5年で64%と48%となり2年目以降はほとんど変化がない(図2). 次にステロイド治療された群との比較では, 今回当科でステロイド治療された13例の推移と対比した. これによると頭体部径は受診直後よりステロイド群は頭体部径の減少が強い. しかし2年を過ぎると逆に頭体部径はステロイド治療をしない群の減少が大きい傾向があった(図3). これはステロイド群で膵実質の炎症が早期に鎮静化し頭体部径の減少(腫大の改善)は自然経過例(ステロイド非投与群)より早い, 自然経過例では炎症はただらと続き鎮静化する前に腺房細胞の脱落がより多くおこり, 1.5から2年を超え症状が固定した時期には腺房細胞が減少し, 残存する腺房細胞の多寡により非投与群でより萎縮傾向を示すのではないかと考えられた.

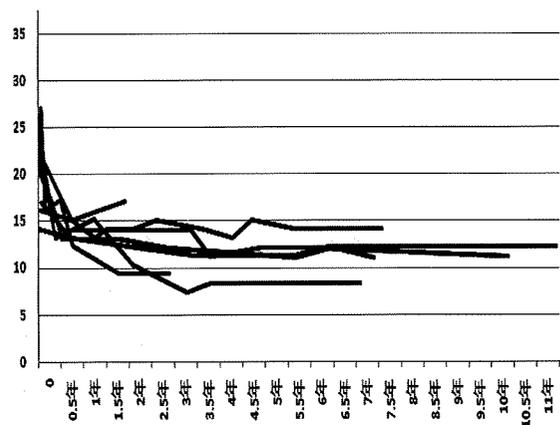


図1 ステロイド非投与例の膵体部径の推移

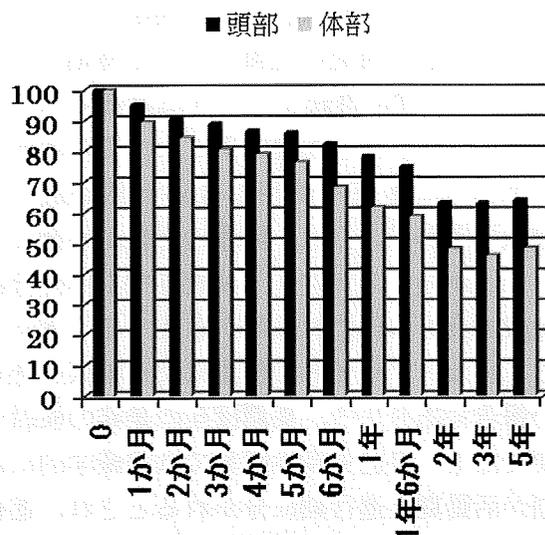


図2 膵頭体部径の推移

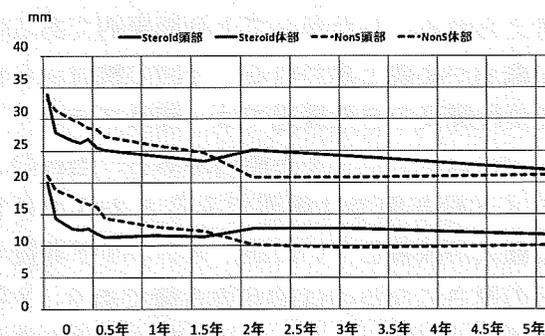


図3 ステロイド治療有無による頭体部径の推移

胞が減少し, 残存する腺房細胞の多寡により非投与群でより萎縮傾向を示すのではないかと考えられた.

## D. 考察

ステロイド非投与の多数例で膵炎の経過を見た報告は多くはない. 従来より一部は自己免疫性膵炎と診断されずに手術されたり経過を見ら

れたものも多いと考えられる。今回の症例は10年前後の経過例に、当初は腫瘍形成性膵炎として経過中に自己免疫性膵炎が判明した例が多く、他に膵頭部癌や既往疾患でステロイドの投与できない症例であった。本邦では1978年のNakanoら<sup>1)</sup>の最初の自己免疫性膵炎と思われる例でもステロイドが投与されて効果が認められており、ステロイドにより膵腫大や膵管像が改善することは明かである。またこの治療により内分泌能(耐糖能異常)の改善例も多く、さらに外分泌の改善する例もみられる<sup>2,3)</sup>。ステロイドは通常30-40 mg/日から開始して以後漸減するが再燃や再発の危惧から中止時期が問題となり<sup>4)</sup>、一律に継続とする報告もみられる<sup>3,5,6)</sup>。われわれの経験例やこれまでの報告から<sup>7-10)</sup>ステロイドを使用しない自然経過でも膵管像の改善がえられ、糖尿の悪化が必発ではないことから、ステロイド非投与でも内外分泌は比較的良好に保たれる例が存在すると考えられる。またステロイドの使用による糖尿の悪化例の報告もあり<sup>11,12)</sup>、長期投与の是非の検討が必要である。自己免疫性膵炎では組織学的には病期が活動期と進行期に分かれるとされ、進行期のものはラ島や腺房細胞が消失しているものが多く<sup>13,14)</sup>これらにはステロイドの反応が弱いと考えられる。したがってより効果的である症例の鑑別が必要と思われる。今回の検討から自己免疫性膵炎の自然経過では一部はステロイドなしではコントロール不能例がある。当科のステロイド投与例では体部でみると2-3カ月までで腫大が改善していたが、ステロイド非投与でその厚さになるのは約6カ月後であり、2年まで穏やかに縮小した。それ以降はあまり変化しなかった。ステロイドの必要になった例(5-24カ月後)3例はステロイド投与開始前には膵の厚さにあまり変化が見られなかった。これらの例は膵実質の炎症が治まらずついには悪化してステロイドが必要になったと思われる。この3例を除くと再発は見られなかった。ステロイドが必要になったものと投与されなかった7例では初発の黄疸の有無やCRP、膵酵素値、IgG4値などに差はなかった。これらから類推するとステロイド治療を行った場合減量が済み

継続する場合再発しない例はステロイドの継続は2年程度までが妥当かもしれない。投与群との比較で1.5から2年以降で膵頭部部の径の差がある傾向があったことは、ステロイドの早期治療が膵実質細胞の温存を示唆する可能性があり、ステロイド治療を支持する結果と考えられる。ステロイド治療の継続に関しては今後多数例での長期継続と中止例の前向き比較検討により必要な期間が設定されると考えられる。

## F. 参考文献

1. Nakano S, Takeda I, Kitamura K et al: Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjogren's syndrome pancreatitis. *Am J Dig Dis* 23: 75-79, 1978
2. 伊藤鉄英, 有田好之, 大越恵一郎他: 合併症・随伴疾患 糖尿病(2): 自己免疫性膵炎 概念と病態 up-to-date 診断と治療社: 87-90, 2001
3. Ito T, Nakano I, Koyanagi S, et al: Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity-three cases of autoimmune pancreatitis, in which steroid therapy was dramatically effective. *Dig Dis Sci* 42: 1458-1468, 1997
4. Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T, et al: Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune pancreatitis: A case report and review of the Japanese literature. *Am J Gastroenterol* 93: 260-263, 1998
5. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K et al: Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet* 356: 910-911, 2000
6. 岩部千佳, 渡辺伸一郎, 土岐文武, 他: Sjogren症候群を合併し、ステロイド療法が奏効したびまん性狭細型慢性膵炎の一例。膵臓 11: 45-55, 1996
7. 岡崎和一, 千葉 勉: 自己免疫(関連)性膵炎。別冊 日本臨床 領域別症候群 31: 230-235, 2000
8. 浅原新吾, 有山 襄, 須山正文他: 膵管狭細型膵炎の3例。胆と膵 18: 439-443, 1997
9. 八木眞太郎, 伊佐地秀司, 川原田嘉文: 治療と予後 外科医からみた自己免疫性慢性膵炎: 自

己免疫性膵炎 概念と病態 up-to-date 診断と治療社：128-133, 2001

10. 宮川宏之, 須賀俊博, 藤永明他：自己免疫性膵炎の治療と長期経過：消化器画像 4: 91-95, 2002
11. 吉田 仁, 田中滋城, 高橋章他：自己免疫性膵炎—自験例 2 例に学ぶ自己免疫性膵炎の診断と治療の問題点—：自己免疫性膵炎 概念と病態 up-to-date 診断と治療社：156-162, 2001
12. Taniguchi T, Seko S, Okamoto M et al: Association of autoimmune pancreatitis and type1 diabetes: autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. Diabetes Care 23: 1592-1594, 2000
13. 神澤輝実, 屠 聿 揚, 江川直人他：膵管狭細型膵炎の臨床病理学的検討. 日消誌 98: 15-24, 2000
14. 須田耕一, 西森 功, 小川道雄他. 自己免疫性膵炎の病理. 自己免疫性膵炎 概念と病態 up-to-date 診断と治療社：79-82, 2001

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山敦, 松永隆裕, 道上 篤. 自己免疫性膵炎自然改善例の検討 肝胆膵 2010(1) 印刷中
- 2) 宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山敦, 松永隆裕, 道上 篤. EUS による慢性膵炎の早期診断 胆と膵 2009; 30(11), 1357-1360.
- 3) 宮川宏之, 岡村圭也 膵炎に必要な画像検査は何か, どのような患者にいつ行うか? medicina, 2009; 46(3), 398-400.
- 4) 宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山敦, 松永隆裕, 奥大 樹. 早期慢性膵炎の画像所見 膵臓 2009; 24(6)印刷中
- 5) 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川 徹. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009 膵臓 2009; 24(5), 571-593.

### 2. 学会発表

- 1) 道上 篤, 宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕. 自己免疫性膵炎のステロイド非投与例における経過と臨床像 第104回日本消化器病学会北海道支部例会 札幌2009. 9
- 2) 岡村圭也, 宮川宏之, 長川達哉, 平山敦, 松永隆裕. 自己免疫性膵炎における再燃例の検討 JDDW 2009 KYOTO 京都 2009, 10
- 3) 宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山敦, 松永隆裕 慢性膵炎臨床診断基準改訂案 2-2 症例提示 第95回日本消化器病学会総会 札幌 2009. 5

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

## 自己免疫性膵炎の胃排出能への影響についての検討

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

共同研究者

安食 元, 宅間健介, 田畑拓久, 江川直人（東京都立駒込消化器内科）

### 【研究要旨】

自己免疫性膵炎患者6名において、活動期とステロイド治療後の寛解期に<sup>13</sup>C呼気試験を行い、胃排出曲線および胃排出パラメータより胃排出能を評価し、さらにコントロール群と比較した。自己免疫性膵炎患者の内視鏡下生検胃粘膜組織には軽度～高度のIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められた。ステロイド治療によって全例寛解に至り、寛解期の胃粘膜組織では活動期に比べてIgG4陽性形質細胞の浸潤の程度は減少した。胃排出能は、全例で寛解期において活動期と比較して促進傾向を認めた。また、寛解期の胃排出パラメータは健常人コントロールの胃排出パラメータに近づいた。自己免疫性膵炎の活動性と胃排出能に関連性が認められ、胃もIgG4関連硬化性疾患の標的臓器である可能性が示唆された。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎は、胆管や涙腺、唾液腺など様々な臓器に膵外病変を認め、IgG4が関連した全身性疾患(IgG4関連硬化性疾患)の可能性がある<sup>1)</sup>。一方、自己免疫性膵炎患者の胃粘膜にも多数のIgG4陽性形質細胞浸潤が確認され、その浸潤はステロイド治療により減少することが報告されている<sup>2)</sup>。しかし、胃がIgG4関連硬化性疾患の標的臓器かどうかは検討されていない。そこで<sup>13</sup>C呼気試験を用いての胃排出能を評価することで、機能面から自己免疫性膵炎の胃への影響について検討した。

### B. 研究方法

未治療の自己免疫性膵炎患者6名(男性3例・女性3例, 平均53歳, 56～73歳)を対象に、活動期とステロイド治療後の寛解期にそれぞれ<sup>13</sup>C呼気試験を行い、胃排出能の変化を比較し、さらにコントロール群(健常人男性13名, 31～41歳)とも比較した。全例でステロイド治療前に上部消化管内視鏡検査を施行し、生検した胃粘膜組織におけるIgG4陽性形質細胞の局在を免疫組織化学的に検索した。

【胃排出能検査(<sup>13</sup>C酢酸呼気試験<sup>3)</sup>)】液体食(ラコール®, 大塚, 300 kcal/300 ml)に<sup>13</sup>C

酢酸100 mgを混じた物を検査食とし、一晩絶飲食後に検査食を摂取させ、試験前と試験食摂取後4時間まで15分おきに呼気を採取した。採取した呼気中の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度を測定し、<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>比の経時的变化から胃排出曲線を求めた。胃排出曲線から胃排出パラメータ(T max, T 1/2)を算出し、胃排出能を評価した。得られた胃排出パラメータを、統計学的に検討し、P<0.05を有意とした。

(倫理面への配慮)

<sup>13</sup>C酢酸呼気試験は、非侵襲的で広く用いられる胃排出検査であり、また研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面に問題はないと考える。

### C. 研究結果

自己免疫性膵炎は全例、ステロイド治療で自覚症状、画像検査および血液検査で寛解に至った。ステロイド治療前の胃粘膜の生検組織には軽度～高度のIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められたが、治療後ではその浸潤の程度は減少した(表1)。自己免疫性膵炎6例の活動期のT maxとT 1/2は、 $1.1 \pm 0.2$  (mean  $\pm$  SD)と $1.89 \pm 0.21$ であり、寛解期ではそれぞれ $0.96 \pm 0.2$ と $1.69 \pm 0.15$ と明らかに低下し(p = 0.0277, p

表 1 対象の自己免疫性膵炎患者の臨床病理学的所見

|      | 症状        | 画像 | IgG4 値   | 糖尿病        | 胃生検組織の IgG4 免疫染色 |
|------|-----------|----|----------|------------|------------------|
| ①66女 | 上腹部不快感→消失 | 改善 | 1230→598 | —          | +                |
| ②69男 | なし        | 改善 | 780→374  | —          | ++               |
| ③73男 | なし        | 改善 | 2490→250 | HbA1c: 7.3 | +                |
| ④58女 | なし        | 改善 | 184→142  | —          | +/-              |
| ⑤56女 | 上腹部不快感→消失 | 改善 | 374→334  | —          | +/-              |
| ⑥56男 | なし        | 改善 | 293→193  | HbA1c: 9.0 | +/-              |

症状、画像、IgG4 値(mg/dl)はステロイド治療による変化を示す。

胃生検組織の IgG4 免疫染色：

++：高度(≥10/強拡大)，+：中等度(9-5/強拡大)，+/-：軽度(4-1/強拡大)

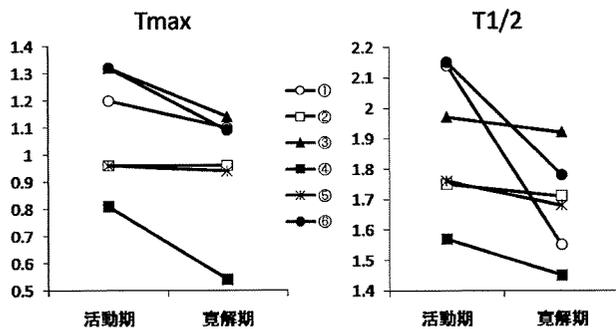


図 1 自己免疫性膵炎 6 例の活動期と寛解期における胃排出パラメータ (T max, T 1/2) の変化

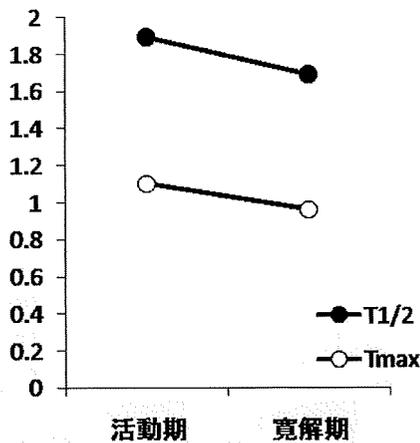


図 2 自己免疫性膵炎 6 例の活動期と寛解期における平均胃排出パラメータ (T max, T 1/2) の変化

=0.0464), 胃排出能はステロイド治療により促進傾向を示した(図 1, 2). また, 自己免疫性膵炎の寛解期の T max と T 1/2 は, 健常人コントロールの値 ( $0.98 \pm 0.15$ ,  $1.66 \pm 0.17$ ) に近づいた(図 3).

#### D. 考察

自己免疫性膵炎患者の胃排出能は活動期ではコントロール群より低下し, ステロイド治療後

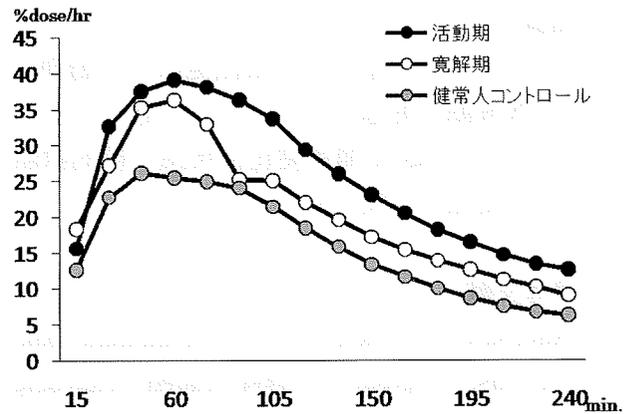


図 3 自己免疫性膵炎 6 名の活動期と寛解期とコントロール群の平均胃排出曲線

には促進傾向を認めコントロール群に近づいた. 自己免疫性膵炎は, 胆管や涙腺, 唾液腺など様々な臓器に膵外病変を認め, IgG4 が関連した全身性疾患 (IgG4 関連硬化性疾患) の可能性がある. 胃が IgG4 関連硬化性疾患の標的臓器かどうかは今まで検討されていなかったが, 今回の検討より自己免疫性膵炎患者では, その疾患活動性と胃排出能に関連性があることが分かった.

自己免疫性膵炎患者では胃排出能の低下しステロイド治療後改善する機序に関して, 以下の事項を推察した. 自己免疫性膵炎患者の切除胃の病理組織学的検討では, 粘膜固有層を中心に IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤と軽度の線維化を認めたが, 胃の筋層や神経には明らかな異常所見はみられなかった. 今回の検討では, 胃粘膜の生検組織における IgG4 陽性形質細胞の浸潤の程度はステロイド治療後減少したことより, これらの胃粘膜の細胞浸潤と線維化が胃排出能へ何らかの影響を与えている可能性が考え

られた。また、自己免疫性膵炎の膵臓の神経内および周囲には著しい炎症性細胞浸潤を認めることより、神経系ホルモンの関与も考えられた。さらに、膵外分泌機能の低下が胃排出に影響を与えることが報告されており<sup>4,5)</sup>、ステロイド治療による自己免疫性膵炎の外分泌機能の改善が胃排出の促進傾向に影響した機序も推測された。一方、対象者の耐糖能はステロイド治療前後で変化なく、胃排出能の変化に耐糖能の影響はなかったと思われた。

- 2. 実用新案登録 該当なし
- 3. その他 該当なし

#### E. 結論

自己免疫性膵炎患者の胃排出能は、活動期に低下し寛解期に促進しコントロール近づいたことより、胃もIgG4関連硬化性疾患の標的臓器である可能性が示唆された。

#### 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. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Hayashi Y, Funata N. *Endoscopy* 2005; 37: 1127-1130.
- 3. Barden B, Adam S, Duan L. The (<sup>13</sup>C) acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology* 1995; 108: 1048.
- 4. Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE. Effect of exogenous pancreatic enzymes on gastrointestinal and pancreatic hormone release and gastrointestinal motility. *Digestion* 1993; 54: 15-20.
- 5. Maes BD, Ghoo YF, Geypens BJ, Hiele MI, Rutgeerts PJ. Relation between gastric emptying rate and of intraluminal lipolysis. *Gut* 1996; 38: 23-27.

#### G. 研究発表

- 1. 論文発表 該当なし
- 2. 学会発表 該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1. 特許取得 該当なし

## 腫瘍形成性自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別について

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, 伊藤哲也, 尾崎弥生, 高山真理, 新倉則和 (信州大学消化器内科)  
藤永康成, 杉山由紀子, 角谷眞澄 (信州大学放射線科)

### 【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. 膵全体に病変が及びびまん性腫大を呈するのは50%程度で, 限局性腫瘍を形成する場合は特に膵癌との鑑別が困難である. 今回はパイロット研究として信州大学自己免疫性膵炎症例のなかから特にCT, MRIなどの画像検査で膵癌との鑑別困難な腫瘍形成症例を抽出し, 本邦ならびに諸外国の診断基準の鑑別能について検討し, 問題点の抽出を試みた. 画像所見では, 膵管狭細像はERCPにて描出可能であり, MRCPでは十分な判定はできず, 現行ではERCPは診断基準に必須と考えられ, MRCPは補助的診断法として有用と考えられた. 血清所見では, IgG4の診断能が最も優れていたが, IgG+ANA+RFはIgG4に相当し, IgG4の保健適応がない現状ではこれらの項目で代用することも必要と考えられた. 組織所見, ステロイド反応性において膵外病変所見は高い陽性率を示したが, 診断基準の項目として導入するには十分な検討が必要である. 今後は症例数を増やして, より客観的な検討が必要である.

### 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<sup>1-5)</sup>. 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<sup>3-6)</sup>. 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<sup>6)</sup>.

自己免疫性膵炎症例のなかで膵全体に病変が及びびまん性腫大を呈するのは50%程度で<sup>7)</sup>, 膵頭部, 膵体部, 膵尾部に限局し, 限局性腫瘍を形成する場合は特に膵癌との鑑別が困難である. 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年<sup>8)</sup>, 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006<sup>9)</sup>は, 本症の臨床診断を目的としたものであるが, 同時に膵癌との高い鑑別能を目指して作成

された. 一方, 米国, 韓国など諸外国より独自の診断基準が提案され, ステロイド反応性, 膵外病変などが項目に取り込まれている<sup>10,11)</sup>. 今後, 自己免疫性膵炎のinternational diagnostic criteria作成が検討されると考えられるが, 膵癌との鑑別能について十分に考慮されなければいけない. そして自己免疫性膵炎全体として鑑別能を検討するだけではなく, 画像的に鑑別が困難とされる腫瘍形成性自己免疫性膵炎についても特に検討する必要がある.

多くの腫瘍形成性症例について検討することが望ましいが, 今回はパイロット研究として信州大学自己免疫性膵炎症例のなかから特にCT, MRIなどの画像検査で膵癌との鑑別困難な腫瘍形成症例を抽出し, 本邦ならびに諸外国の診断基準の鑑別能について検討し, 問題点の抽出を試みた.

### 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, 2002年~2007の期間に, 放射線科膵疾患

のデータベースより CT, MRI にて限局性膵腫瘍を呈した27例を抽出した。27例中14例は膵癌で13例は自己免疫性膵炎もしくは疑い例(本邦の診断基準は満たさないが臨床的には自己免疫性膵炎と診断し、治療された症例)であった。

今回は自己免疫性膵炎もしくは疑い13例について検討した。男性10例, 女性3例, 平均年齢66歳(47-79歳)。腫瘍の部位は頭部11例, 体部1例, 尾部1例。これらについて1) MRCP を含む画像所見, 2) 血清所見, 3) 組織所見, 4) 膵外病変, 5) ステロイド反応性, について検討した。

(倫理面への配慮)

侵襲性の高い生検や膵管造影などの施行に際しては文書で同意を得た。遺伝子的検討は含まれておらず, 特に倫理面に問題ないと判断した。

### C. 研究結果

#### 1) 画像所見

ERCP にて主膵管の限局性不整狭細像を12例に確認した。1例で閉塞像を呈していた(表1)。

MRCP では7例に膵管像を描出可能であったが, ERCP で確認された不整狭細像の詳細な判定は困難であった。しかし, これら7例

で skip lesion を認め, また ERCP にて膵管閉塞を認めた1例では末梢膵管の描出が可能であった。

Capsule-like rim は自己免疫性膵炎に特異的な所見で診断的価値が高いが, 限局性腫瘍を呈する13例では1例に認めたのみであり, それも腫瘍形成部位ではなく, 体尾部に認めた。

#### 2) 血清所見

13例中12例で IgG4 が陽性であり, 陰性例1例では ANA が陽性であった。また, IgG + ANA + RF の陽性例は IgG4 の陽性例に相当した(表1)。

#### 3) 組織所見

膵組織が得られ評価し得たのは2例のみで, 1例は切除例であった。膵外病変では9例で組織学的検討が可能で, 胆管生検7例, 口唇生検3例(重複1例)であった。これらの膵外病変組織で IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた(表1)。

#### 4) 膵外病変

涙腺・唾液腺炎を10例, 硬化性胆管炎を4例, 後腹膜線維症を2例, その他の膵外病変を4例, いずれかの病変を10例に認めた(表1)。

#### 5) ステロイド反応性

12例でステロイドを使用し, 全例良好に反

表1 腫瘍形成性自己免疫性膵炎13例における各種診断項目の検討

| 症例 | 血清所見 |      |     |    | ERCP<br>不整狭細像 | ステロイド<br>反応性 | 組織所見 |        | 膵外病変        |            |            |     |
|----|------|------|-----|----|---------------|--------------|------|--------|-------------|------------|------------|-----|
|    | IgG4 | IgG  | ANA | RF |               |              | 膵臓   | 膵外病変   | 涙腺・<br>唾液腺炎 | 硬化性<br>胆管炎 | 後腹膜線<br>維症 | その他 |
| 1  | 1620 | 2741 | 0   | 11 | ○             | ○            | ×    | 胆管     | ○           | ×          | ○          | ○   |
| 2  | 427  | 1592 | 160 | 33 | ○             | ○            | ○切除  | ×      | ○           | ×          | ×          | ×   |
| 3  | 1705 | 2528 | 80  | 40 | ○             | ○            | ×    | ×      | ×           | ×          | ×          | ×   |
| 4  | 663  | 2139 | 40  | 0  | 閉塞            | ○            | ×    | 口唇     | ○           | ×          | ×          | ○   |
| 5  | 336  | 1629 | 40  | 46 | ○             | ○            | ○    | ×      | ○           | ○          | ○          | ×   |
| 6  | 119  | 1717 | 40  | 0  | ○             | ○            | ×    | 胆管     | ○           | ○          | ×          | ×   |
| 7  | 247  | 1420 | 80  | 8  | ○             | ○            | ×    | 胆管     | ×           | ×          | ×          | ×   |
| 8  | 282  | 1595 | 0   | 4  | ○             | ×            | ×    | 胆管     | ×           | ×          | ×          | ×   |
| 9  | 1110 | 2791 | 40  | 8  | ○             | ○            | ×    | 胆管, 口唇 | ○           | ×          | ×          | ×   |
| 10 | 640  | 2298 | 0   | 6  | ○             | ○            | ×    | 胆管     | ○           | ×          | ×          | ○   |
| 11 | 2520 | 3996 | 160 | 33 | ○             | ○            | ×    | 胆管     | ○           | ○          | ×          | ○   |
| 12 | 248  | 1420 | 40  | 9  | ○             | ○            | ×    | ×      | ○           | ○          | ×          | ×   |
| 13 | 730  | 2373 | 40  | 8  | ○             | ○            | ×    | 口唇     | ○           | ×          | ×          | ×   |
| 計  | 12   | 7    | 10  | 5  | 12            | 12           | 2    | 9      | 10          | 4          | 2          | 4   |

応した(表 1).

#### D. 考察

画像所見では、限局性腫瘍を呈する自己免疫性膵炎例においても膵管の狭細像は ERCP にて描出可能であり、MRCP では十分な描出はできなかった。従って現行では ERCP は診断基準に必須と考えられた。MRCP は ERCP に比較して描出能が低いが、MRCP での skip lesion は参考所見として有用であり、また ERCP で閉塞像を呈する症例でも末梢膵管の描出が可能であったので、補助的診断法として有用と考えられた。Capsule-like rim sign は自己免疫性膵炎に特異的で診断的価値が高いとされるが<sup>12)</sup>、限局性腫瘍を呈する例での陽性率は低く、有用性を認めなかった。

血清所見では、限局性腫瘍を呈する自己免疫性膵炎例においても IgG4 の診断能が最も優れていた<sup>4)</sup>。IgG4 陰性例では ANA が陽性であり、ANA を診断項目に入れることは有用と考えられた<sup>13)</sup>。IgG + ANA + RF は IgG4 に相当し、IgG4 の保健適応がない現状では IgG, ANA, RF で代用することも必要と考えられる。また、IgG, ANA, RF 陽性例について、IgG4 を追加測定することも考えられる。しかし、IgG4 は膵癌でも陽性例が報告されており<sup>14)</sup>、膵癌を否定できるわけではない。

組織所見では、限局性腫瘍を呈する自己免疫性膵炎例において膵組織を得られる機会が少なく、組織学的診断は EUS-TCB 例や切除例に限局されると考えられる。胆管生検、口唇生検などで IgG4 陽性形質細胞の検索は組織診断に有用と考えられる。しかし、本邦の診断基準では膵外病変を組織学的検討の評価対象としていない。また、IgG4 陽性形質細胞の浸潤は膵癌でも認められることがあるので注意が必要である。

膵外病変は自己免疫性膵炎全体でも 90% に認められるが<sup>15)</sup>、限局性腫瘍を呈する自己免疫性膵炎例において 10 例で認められ、高頻度であった。諸外国の診断基準では膵外病変の存在が、項目に採用されているが<sup>10,11)</sup>、本邦の基準では、膵外病変の定義が未だそれぞれの臓器

で確定していないので、採用されていない。ステロイド反応性を含めて今後の検討課題である。

ステロイド反応性は限局性腫瘍を呈する自己免疫性膵炎例において、使用例全例で良好な反応性を認めた。Asian diagnostic criteria では option で診断項目に採用されているが<sup>16)</sup>、膵癌例に施行して手術時期を逸する可能性があり、慎重に検討する必要がある。

#### E. 結論

限局性腫瘍を呈する自己免疫性膵炎例において、自己免疫性膵炎の診断項目の有用性を検討した。今後は症例数を増やして、より客観的な検討が必要である。

#### 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. P779-86.
6. Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boitnott, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple Resection) in

- patients without malignancy. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 110-20.
7. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, & Kiyosawa K: ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, 2002; 55: 494-499.
  8. 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.
  9. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会：自己免疫性膵炎臨床診断基準2006. *膵臓* 2006; 21: 395-397.
  10. Kim KP, Kim MH, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 2487-96.
  11. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1010-6.
  12. 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: 1323-7.
  13. 川 茂幸, 浜野英明：自己免疫性膵炎診断基準の解説 2. 血清学的診断. *膵臓* 2002; 17: 607-610.
  14. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Clain JE, Pearson RK, Pelaez-Luna M, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1646-53.
  15. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol*. 2009 Jul 4.
  16. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2008; 4: 403-8.
- ## G. 研究発表
1. 論文発表
    - 1) 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入江裕之, 入澤篤志, 久保恵嗣, 能登原憲司, 長谷部修, 藤永康成, 大原弘隆, 田中滋城, 西野隆義, 西森 功, 西山利正, 須田耕一, 白鳥敬子, 下瀬川徹, 田中雅夫. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009 *膵臓* 24: S1-S54, 2009.
    - 2) Ito M, Yasuo M, Yamamoto H, Tsushima K, Tanabe T, Yokoyama T, Hamano H, Kawa S, Uehara T, Honda T, Kawakami S, Kubo K. Central airway stenosis in a patient with autoimmune pancreatitis. *Eur Respir J*. 2009; 33: 680-3.
    - 3) Tsushima K, Tanabe T, Yamamoto H, Koizumi T, Kawa S, Hamano H, Honda T, Uehara T, Kawakami S, Kubo K. Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39: 714-22.
    - 4) Umemura T, Katsuyama Y, Hamano H, Kitahara K, Takayama M, Arakura N, Kawa S, Tanaka E, Ota M. Association analysis of Toll-like receptor 4 polymorphism with autoimmune pancreatitis. *Hum Immunol*. 2009; 70: 742-6.
    - 5) Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoim-