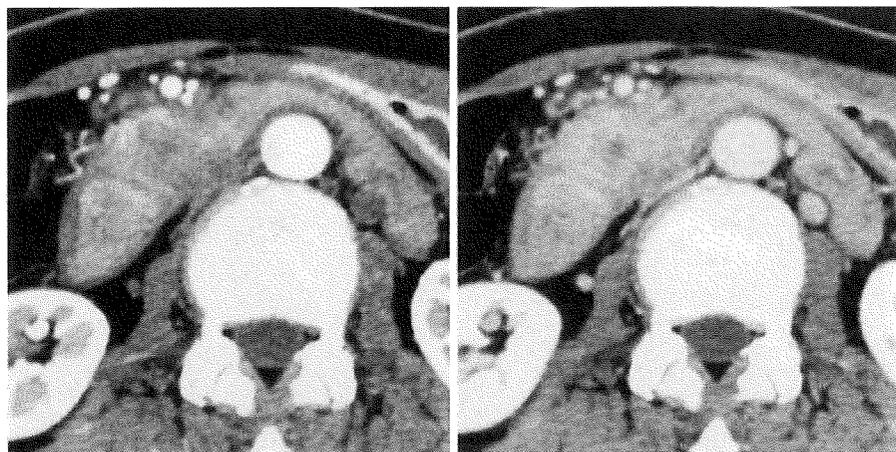


a, 造影早期相

b, 造影後期相

図 30 限局性自己免疫性膵炎の CT 像



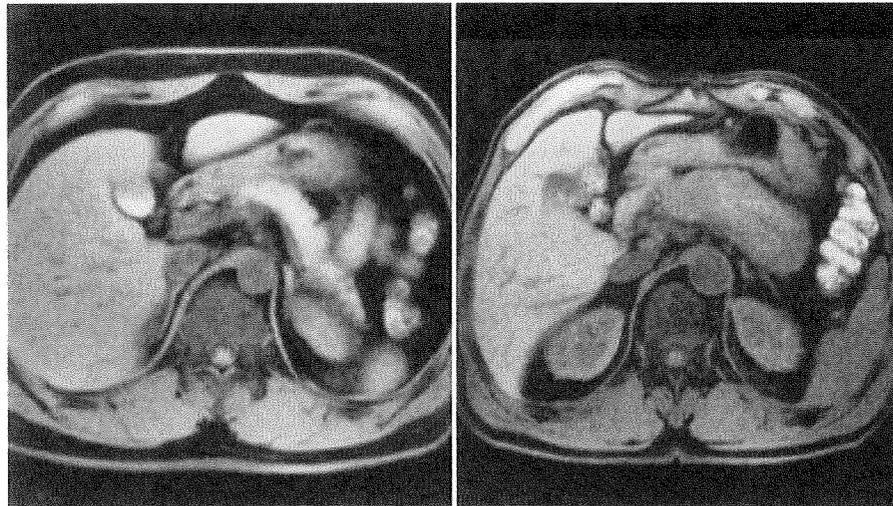
a, 造影早期相

b, 造影後期相

図 31 膵頭部癌の CT 画像

態となった時相で、濃染域は病理所見の線維化巣とよく一致すると考えられている。自己免疫性膵炎では早期相で造影効果が乏しく、後期相で均一に充分造影される 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(図 30)。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(図 31)、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<sup>54)</sup>。

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炎症細胞浸潤や正常膵組織の脱落を反映して低信号を呈する(図 32)。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。自己免疫性膵炎を含む炎症性腫瘍の場合には主膵管が腫瘍内を貫通あるいは腫瘍内に入り込む像(duct pene-



a. 正常例 35 歳 男性

b. 自己免疫性膵炎(76 歳 男性)

図 32 膵の MRI 像 (脂肪抑制 T1 強調像)

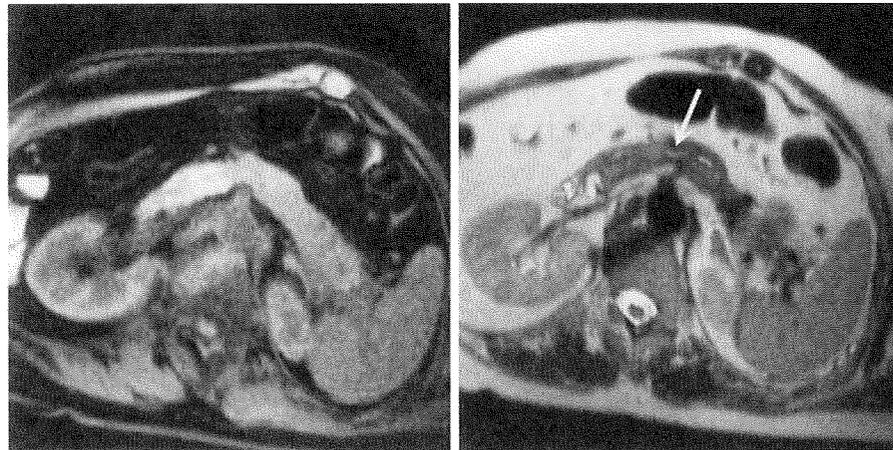


図 33 自己免疫性膵炎の膵 MRI 像 (duct-penetrating sign 陽性)

trating sign) を認めることがあり、鑑別に有用である<sup>56)</sup>(図 33)。自己免疫性膵炎では CT, MRI で胆嚢壁肥厚や狭窄を伴わない胆管壁の肥厚を認めることがあるが<sup>54,55)</sup>(図 34)、膵癌ではこのような所見を認めることはほとんどない。これらの所見は自己免疫性膵炎の活動期に認められる。しかし、本疾患は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、実質の萎縮をきたし、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<sup>57)</sup>(図 35)。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。自己免疫性膵炎では、主膵管レベルの拡張像は明瞭に描出可能であるが、膵管狭細像もしくは分枝膵管の描出については ERCP の方が優れる。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(図 36)、膵癌では上流膵管の著明な拡張を認める(図 37)。

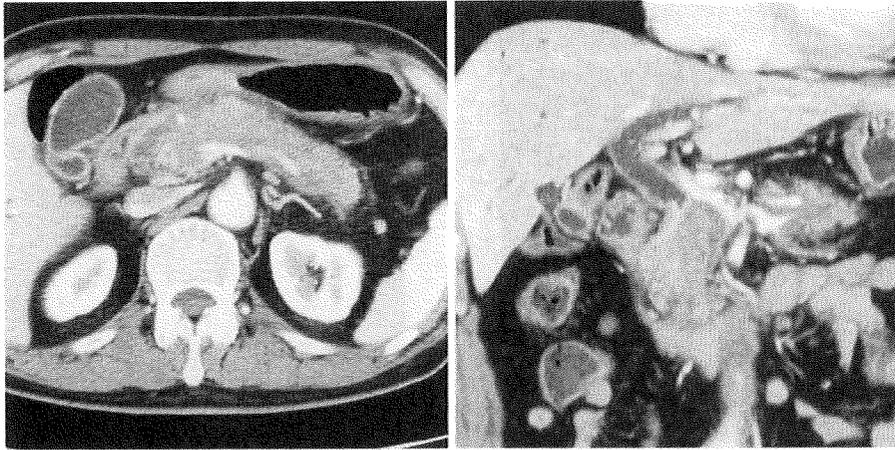
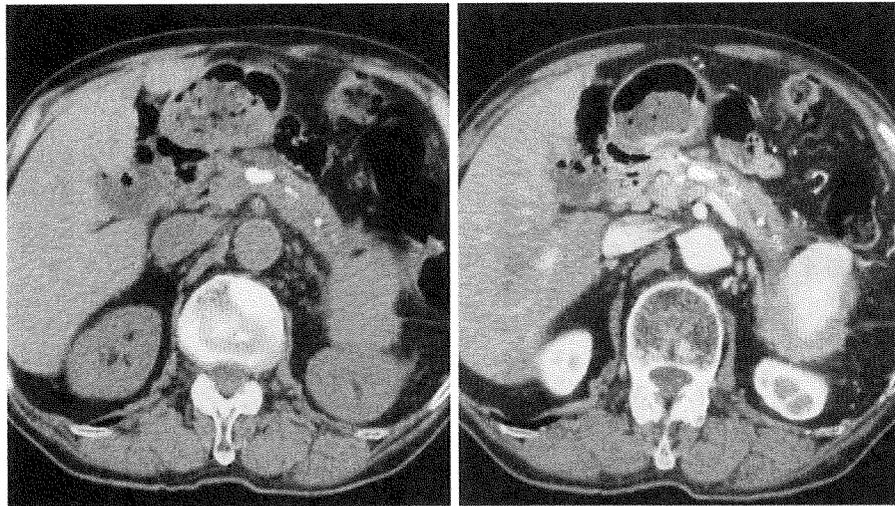


図 34 自己免疫性膵炎の CT (胆嚢および胆管壁肥厚を伴っている)



a, 単純 CT

b, ダイナミック CT (動脈優位相)

図 35 膵石を伴う自己免疫性膵炎の CT

CQ-III-4) 自己免疫性膵炎と通常の慢性膵炎, 膵癌との鑑別に有用な EUS 所見は?

- 自己免疫性膵炎の典型的な超音波内視鏡 (EUS) 所見は, 比較的均一なびまん性低エコーで膵全体が観察される. 内部には線維化を表す線状や網状(亀甲状)の高エコーがみられる場合がある(推奨度 B).
- 通常の慢性膵炎に比して, 膵実質はより均一な低エコーに観察され, 慢性膵炎の EUS 像としてあげられる所見のうち, 内部エコーの不均一, 辺縁の分葉形状, 石灰化, 膵管辺縁の高エコー化などはほとんどみられない(推奨度 B).
- 限局性膵腫大の場合でもその領域は全体的に低エコーを呈する. 膵癌との鑑別は困難であるが, 内部に線状・亀甲状高エコーパターンや, 主膵管が腫瘤内を貫通あるいは腫瘤内に入り込む像が膵癌との鑑別点になる場合がある(推奨度 B).
- 超音波内視鏡下穿刺生検(EUS-FNA)は, 膵癌の否定といった観点からは有用性が高い(推奨度 B).



図 36 自己免疫性膵炎の MRCP  
狭窄の上流主膵管径の拡張は軽度

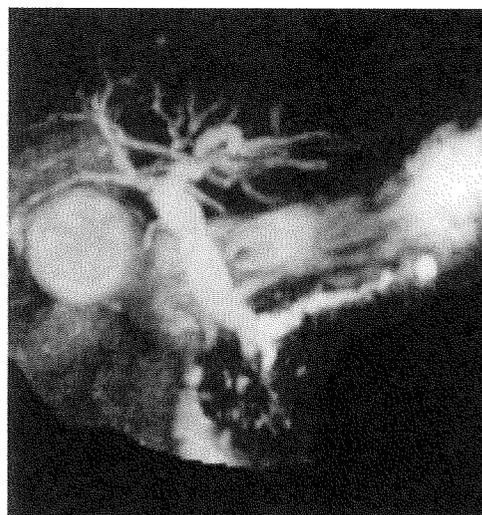


図 37 膵癌の MRCP  
上流膵管の著明な拡張

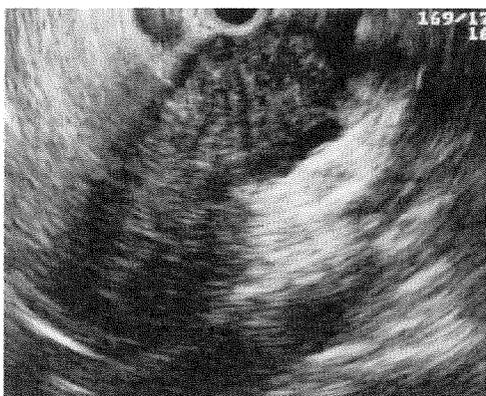


図 38 自己免疫性膵炎の EUS 像  
慢性膵炎では通常認められない膵全体のびまん性低エコー像

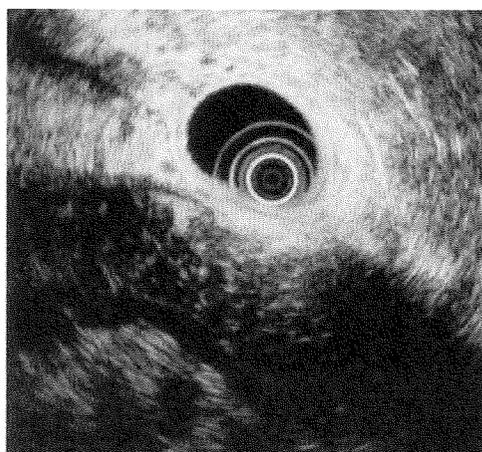


図 39 自己免疫性膵炎の EUS 像  
通常の慢性膵炎のような点・線状もしくは網状（亀甲状）の高エコーがみられる場合がある。

<解説>

自己免疫性膵炎の EUS 診断については、これまでにいくつか報告されているが、通常の慢性膵炎や膵癌との鑑別診断について EUS 所見から詳細に比較検討されたものはない。各疾患の EUS 所見や体表超音波所見に関する報告<sup>57-62)</sup>から考えられる鑑別点について述べる。自己免疫性膵炎の典型例では、膵全体がびまん性に低エコー（diffuse hypoecho）を呈する（図 38）。これは、高度の炎症性細胞浸潤を反映しているものと考えられ、通常の慢性膵炎ではこのような像を呈することはほとんどなく、炎症が強い場合でも内部エコーは不均一に観察（heterogeneous echo-pattern）されることが多い。また、いずれの病態も線維化を表す高エコー所見がみられるが、自己免疫性膵炎では通常の慢性膵炎に比してその出現頻

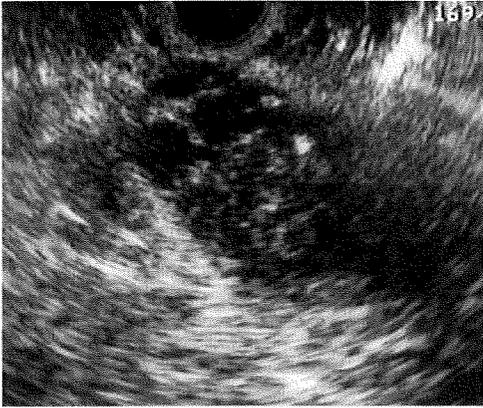


図 40 自己免疫性膵炎の EUS 像 (限局性腫大型)  
限局性膵腫大を示す自己免疫性膵炎. 低エコー腫瘤  
様内部には点状, 線状, および網状の高エコーを認め  
る.

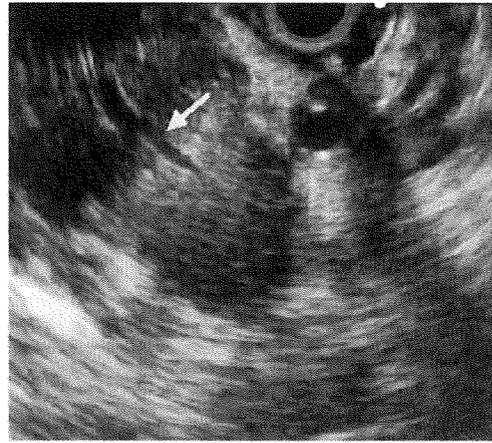


図 41 自己免疫性膵炎の EUS 像 (duct-penetrating  
sign を認める)  
比較的均一な低エコーを呈する膵腫大内部に膵管が  
認められる (矢印).

度は低く, 発症から若干経過した症例では通常の慢性膵炎のような点・線状もしくは網状 (亀甲状) の高エコー (hyperechoic foci, hyperechoic strands, lobularity) がみられる場合がある (図 39). いずれの病態も小葉間の線維化を呈するため, EUS でもこの所見を反映して高エコーな異常所見が観察されるが, これらの所見が比較的均一な低エコーを背景として観察されることが自己免疫性膵炎の EUS 像の特徴といえる. また, 通常の慢性膵炎で見られる, 辺縁の分葉形状 (lobular out gland margin), 膵管辺縁の高エコー化 (hyperechoic ductal margin), 石灰化 (calcification), 嚢胞 (cyst) などはほとんどみられない. さらに自己免疫性膵炎では, 高エコー異常所見がステロイド治療で劇的に改善する過程がみられることがある. 一方, 限局性の膵腫大を呈する自己免疫性膵炎は膵癌との鑑別が困難となる. いずれも比較的境界明瞭な低エコー腫瘤として観察される. 鑑別点としては, 低エコー腫瘤内に線状や亀甲状の高エコーパターン (図 40) や, 主膵管が腫瘤内を貫通あるいは腫瘤内に入り込む像 (duct penetrating sign) (図 41) が膵癌との鑑別点になる場合がある. また, 膵周囲の腫大リンパ節や血管浸潤を疑う所見が観察されることがあるが, このような場合は画像だけの鑑別診断はきわめて困難であり EUS-FNA の施行が考慮される<sup>63)</sup>. EUS-FNA は, その検体採取量の少なさから自己免疫性膵炎診断に直接的には結びつかないことが多いが, EUS-FNA の膵腫瘤診断<sup>64,65)</sup>におけるきわめて高い特異度 (98~100%) を考えると, 膵癌の否定といった観点からは施行意義は高いと考えられる.

#### CQ-III-5) 自己免疫性膵炎と膵癌の病理学的鑑別点は?

- 組織学的に癌細胞が同定できれば膵癌の診断が確定できる (推奨度: A).
- 膵癌の周囲にはしばしば炎症を伴う (推奨度: A).
- 好中球浸潤, 小葉内の浮腫を伴った炎症細胞浸潤, 腫大した線維芽細胞の増生, 形質細胞の乏しいリンパ球主体の炎症細胞浸潤は, 自己免疫性膵炎ではまれで膵癌において高頻度に認められる所見で, 自己免疫性膵炎の診断根拠としてはならない (推奨度: B).

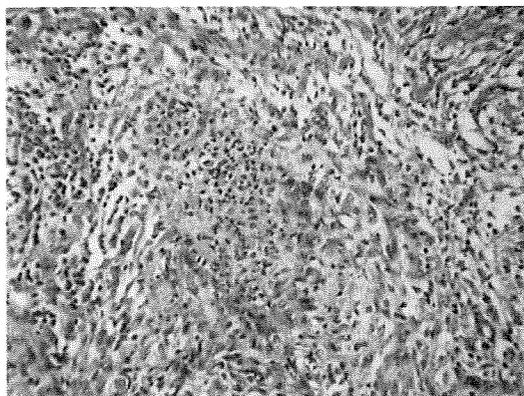


図 42 腺癌周囲にみられる腫大した線維芽細胞の増生 (いわゆる desmoplastic reaction) (HE 染色). 中心には好中球の集簇集 (微小膿瘍) が形成されている.

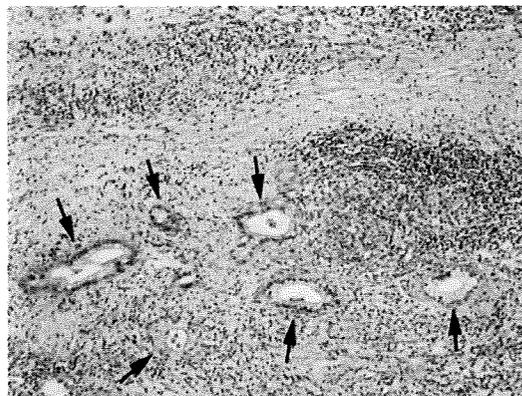


図 43 腺癌 (矢印) の周囲にみられる, 高度のリンパ球浸潤 (HE 染色). 右方にはリンパ濾胞も形成されている.

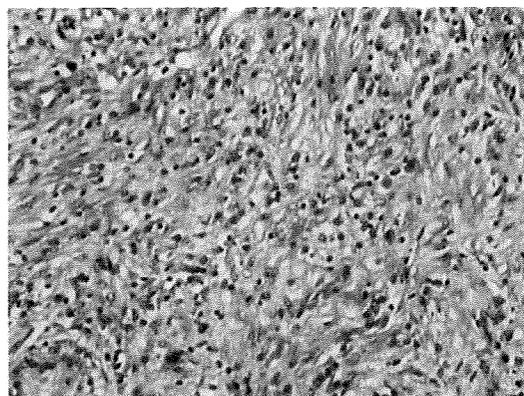


図 44 腺癌周囲にみられる, 高度のリンパ球, 形質細胞浸潤を伴う線維化巣 (HE 染色). 組織学的に自己免疫性膵炎 (LSPF) に類似する.

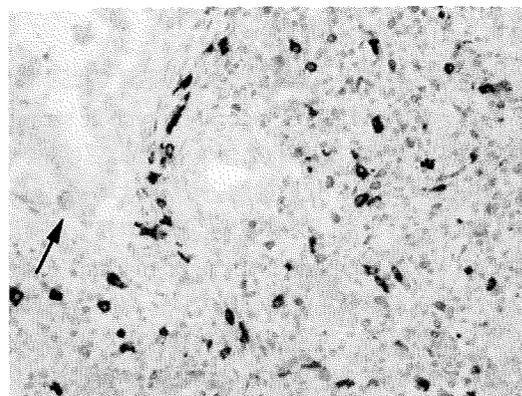


図 45 免疫染色 (IgG4). 腺癌 (矢印) 周囲にみられる多数の陽性形質細胞.

<解説>

腺癌の病理診断は, 組織学的に癌細胞が同定されることにより確定される. したがって通常, 切除材料での自己免疫性膵炎と腺癌の病理学的鑑別は容易である.

腺癌の周囲にはしばしば炎症を伴っているため, 生検でこのような部分が採取された場合には自己免疫性膵炎との鑑別が問題になる. しかし自己免疫性膵炎と腺癌に随伴する変化の病理学的鑑別については未だ十分な検討がない.

自己免疫性膵炎ではまれで, 腺癌に随伴して (腺癌に対する反応と腺癌に随伴する炎症を含む) しばしばみられる組織学的所見として, 好中球浸潤, 小葉内の浮腫を伴った炎症細胞浸潤, 腫大した線維芽細胞の増生があげられる<sup>6)</sup> (図 42). また, 自己免疫性膵炎においては高度の形質細胞浸潤が特徴とされるが, 腺癌では形質細胞の乏しいリンパ球主体の炎症細胞浸潤をきたすことも多い (図 43). したがって以上の所見はいずれも, 自己免疫性膵炎の診断根拠としてはならない. さらにリンパ濾胞の形成は自己

免疫性膵炎, 膵癌いずれにおいてもしばしば認められ, この所見のみで自己免疫性膵炎と診断してはならない. 膵管上皮を取り巻く炎症層や閉塞性静脈炎は自己免疫性膵炎に特徴的であるが, 自己免疫性膵炎の生検材料でみられることは少ない<sup>67)</sup>.

#### CQ-III-6) 自己免疫性膵炎に特徴的な病理所見は膵癌に認められないか?

- 膵癌の周囲にはまれに, 自己免疫性膵炎 (LPSP) 類似の組織所見を伴う (推奨度: B).
- 膵癌においても, 多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めることがある (推奨度: B).

#### <解説>

膵癌周囲に自己免疫性膵炎と鑑別困難な組織所見を伴う症例がまれに報告されている<sup>66)</sup>(図 44). このような病変では IgG4 陽性形質細胞も非常に多い. また, このような組織所見の有無にかかわらず, 膵癌の病変内および周囲において, 多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めることがある<sup>67-69)</sup>(図 45).

#### 文 献 (II, III 共通)

- 1) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683-7.
- 2) Saegusa H, Momose M, Kawa S, et al. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 20-5.
- 3) Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-4.
- 4) Nakazawa T, Ohara H, Yamada T, et al. Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. *Hepato-gastroenterology* 2001; 48: 625-30.
- 5) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359: 1403-4.
- 6) Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C, Takazakura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 474-6.
- 7) van der Vliet HJ, Perenboom RM. Multiple pseudotumors in IgG4-associated multifocal systemic fibrosis. *Ann Intern Med* 2004; 141: 896-7.
- 8) Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1052-7.
- 9) Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y, Takazakura E, Koizumi H, Takagawa K. IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2006; 45: 897-901.
- 10) Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. How to diagnose autoimmune pancreatitis by the revised Japanese clinical criteria. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18): 32-8.
- 11) Ohara H, Nakazawa T, Sano H, et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 232-7.
- 12) 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: 1197-205.
- 13) Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 432-3.
- 14) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 227-34.
- 15) Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjogren syndrome. In: Rose NR, MacKay IR, eds. *The autoimmune diseases*. 4th ed. St Louis: Academic Press, 2006: 401-16.
- 16) Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2003; 52: 683-7.
- 17) Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y, et al. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Intern Med J* 2006; 36: 58-61.
- 18) Takato H, Yasui M, Ichikawa Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration,

- which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. *Intern Med* 2008; 47: 291-4.
- 19) Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, et al. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* 2007; 12: 455-7.
  - 20) Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* 2005; 36: 710-7.
  - 21) Saegusa H, Momose M, Kawa S, et al. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 20-5.
  - 22) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006; 32: 229.
  - 23) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 20-5.
  - 24) Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 550-9.
  - 25) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.
  - 26) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 937-44.
  - 27) 中沢貴宏, 大原弘隆, 佐野 仁, 他. 自己免疫性膵炎に合併する胆管病変と原発性硬化性胆管炎の鑑別. *肝胆膵* 2005; 50: 635-44.
  - 28) 長島夏子, 小山里香子, 平良淳一, 今村綱男, 奥田近夫, 竹内和男. 自己免疫性膵炎における胆管病変の経過. *肝胆膵* 2005; 50: 603-10.
  - 29) Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. 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: 1193-203.
  - 30) Aoki S, Nakazawa T, Ohara H, et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera. *Histopathology* 2005; 47: 147-58.
  - 31) Uehara T, Hamano H, Kawa S, Sano K, Honda T, Ota H. Distinct clinicopathological entity 'autoimmune pancreatitis-associated sclerosing cholangitis'. *Pathol Int* 2005; 55: 405-11.
  - 32) 全 陽, 吉川成一, 中沼安二. 硬化性胆管炎の病理学的鑑別. *肝胆膵* 2007; 54: 249-59.
  - 33) Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 2007; 46: 463-71.
  - 34) Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 152-7.
  - 35) Hayashi K, Nakazawa T, Ohara H, et al. Autoimmune sclerosing cholangiopancreatitis with little pancreatic involvements by imaging findings. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 2146-51.
  - 36) Tamada K, Kanai N, Wada S, et al. Utility and limitations of intraductal ultrasonography in distinguishing longitudinal cancer extension along the bile duct from inflammatory wall thickening. *Abdom Imaging* 2001; 26: 623-31.
  - 37) Kitajima Y, Ohara H, Nakazawa T, et al. Usefulness of transpapillary bile duct brushing cytology and forceps biopsy for improved diagnosis in patients with biliary strictures. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1615-20.
  - 38) Nakazawa T, Ohara H, Ando T, et al. Clinical evaluation of primary sclerosing cholangitis, sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4 related sclerosing cholangitis without autoimmune pancreatitis. *GUT* 2008; 57 (suppl 2): A52.
  - 39) 自己免疫性膵炎アトラス. 大槻 眞, 岡崎和一編. 東京: アークメディア, 2007: 25-7.
  - 40) 長谷部修, 新倉則和, 今井康晴, 他. 自己免疫性膵炎の画像診断—IDUS でみた胆管病変—. *消化器画像* 2002; 4: 41-8.
  - 41) Hyodo N, Hyodo T. Ultrasonographic evaluation in patients with autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1155-61.
  - 42) Hyodo T, Hyodo N, Yamanaka T, Imawari M. Contrast-enhanced intraductal ultrasonography for thickened bile duct wall. *J Gastroenterol* 2001; 36: 557-9.
  - 43) Tamada K, Tomiyama T, Oohashi A, et al. Bile duct wall thickness measured by intraductal US in patients who have not undergone previous biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 1999; 48: 199-203.
  - 44) 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: 1561-8.
  - 45) Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 1-4.
  - 46) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, eds. *The autoimmune diseases*. 4th ed. St Louis:

- Academic, 2006; 779-86.
- 47) Kawa S, Hamano H. Clinical features of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18) : 9-14.
  - 48) 川 茂幸, 藤永康成, 入澤篤志, 他. 自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別のポイント. *膵臓* 2008 ; 23 : 555-68.
  - 49) Choi EK, Kim MH, Lee TY, et al. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience. *Pancreas* 2007; 35: 156-61.
  - 50) Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1646-53.
  - 51) 川 茂幸, 浜野英明. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 の解説 血清学的診断. *膵臓* 2007 ; 22 : 641-5.
  - 52) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-31.
  - 53) Irie H, Honda H, Baba S, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1323-7.
  - 54) Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, Hough DM, Kawashima A, Chari ST. Dual-phase CT of autoimmune pancreatitis : a multireader study. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 280-6.
  - 55) Kawamoto S, Siegelman SS, Hruban RH, Fishman EK. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis) : evaluation with multidetector CT. *Radiographics* 2008; 28: 157-70.
  - 56) Ichikawa T, Sou H, Araki T, et al. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology* 2001; 221: 107-16.
  - 57) Takayama M, Hamano H, Ochi Y, et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 932-7.
  - 58) Farrell JJ, Garber J, Sahani D, Brugge WR. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 927-36.
  - 59) Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233: 345-52.
  - 60) 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: 2694-9.
  - 61) Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 18-25.
  - 62) Rösch T, Lorenz R, Braig C, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 347-52.
  - 63) Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge WR, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic criteria and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1464-71.
  - 64) Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999; 44: 720-6.
  - 65) Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2663-8.
  - 66) 能登原憲司, 和仁洋治, 津嘉山朝達, 他. 膵癌周囲にみられる組織学的変化と自己免疫性膵炎の比較検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 2008 : 246-50.
  - 67) Bang SJ, Kim MH, Kim do H, et al. Is pancreatic core biopsy sufficient to diagnose autoimmune chronic pancreatitis? *Pancreas* 2008; 36: 84-9.
  - 68) Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007; 20: 23-8.
  - 69) Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1537-45.

## IV. 治療, 予後

## CQ-IV-1) 自然軽快するか？

●一部の自己免疫性膵炎は自然軽快する（推奨度：B）。

## &lt;解説&gt;

自己免疫性膵炎はステロイドが奏功するが、ステロイド治療なしでも自然軽快する例が報告されている。岡村ら<sup>1)</sup>の報告では、16例の自己免疫性膵炎患者のうち経過観察のみあるいは胆道ドレナージのみで5例（31%）に自然軽快を認め、胆道ドレナージを抜去できた1例の抜去までの期間は4ヶ月で、その5例中1例が再発した。Wakabayashiら<sup>2)</sup>は、自己免疫性膵炎37例中9例（24%）でステロイド無治療の内科的治療のみで膵腫大の消失を認め、膵管狭細像はその9例中4例（3～60ヶ月）で改善、3例で不変、2例で増悪し、膵管狭窄像が改善した4例は胆管狭窄がなかったと報告している。一方Kamisawaら<sup>3)</sup>の報告では、自己免疫性膵炎21例中黄疸のない2例（10%）に自然軽快を認めた。Ozdenら<sup>4)</sup>は胆道ドレナージ施行2ヶ月後に胆管狭窄の改善を認めた自己免疫性膵炎の1例を報告しているが、胆道狭窄は残存している。Arakiら<sup>5)</sup>は膵鉤部と膵尾部の限局性の自己免疫性膵炎を経過観察し、膵鉤部の腫瘍は徐々に縮小し9ヶ月後消失したが、膵尾部の腫瘍は増大した1例を報告している。Kubotaら<sup>6)</sup>は、自己免疫性膵炎20例中8例（40%）で、ステロイド無治療で軽快を認め（うち1例が再発）、これらの例では血中IgG4値の上昇がない、閉塞性黄疸や糖尿病の合併がない、限局性病変であるなどの特徴があると報告している。

以上、自己免疫性膵炎の一部では、ステロイド無治療で膵腫大や膵管狭細像が自然軽快するが、自然軽快例では胆管狭窄がない例が多く報告されている。

## CQ-IV-2) ステロイド治療の適応は？

●自己免疫性膵炎患者のうち、胆管狭窄による閉塞性黄疸例、腹痛・背部痛を有する例、膵外病変合併例などがステロイド治療の適応となる（推奨度：A）。

## &lt;解説&gt;

厚生労働省の難治性膵疾患調査研究班が施行した全国調査では、全体の3/4の症例でステロイドが投与されていた。寛解率はステロイド治療例（98%）でステロイド無治療例（88%）より明らかに高く、寛解までの期間はステロイド治療例で平均98日と、ステロイド無治療例の平均142日より明らかに短く、ステロイド治療の有用性が示され、ステロイド治療は自己免疫性膵炎の標準治療であることが支持された<sup>7)</sup>。

自己免疫性膵炎では、膵病変だけでなく硬化性胆管炎などの膵外病変にもステロイドが著効する。自己免疫性膵炎では、硬化性胆管炎による胆管狭窄を高率に伴い、それによる閉塞性黄疸が初発症状となることが多い<sup>8)</sup>。全国調査では、2002年以降黄疸を呈した症例の91%にステロイド治療が行われており<sup>7)</sup>、胆管狭窄による黄疸例はステロイド治療の第一の適応である<sup>37-11)</sup>。自己免疫性膵炎では、急性膵炎でみられる高度の腹痛を呈する膵炎発作はほとんどみられないが、持続する腹痛や背部痛もステロイド治療の適応と考える<sup>57,9-11)</sup>。そのほか、臨床的に問題となる症状や徴候を示す後腹膜線維症、間質性肺炎、尿細管間質性腎炎や肝や肺の偽腫瘍などの膵外病変の合併例もステロイド治療の対象となる<sup>38,11)</sup>。自己免疫性膵炎はしばしば膵内分泌、膵外分泌障害を合併するが、これらの膵内外分泌機能はステロイド治療によ

り改善する例がみられることより, 著明な膵内外分泌障害もステロイド治療の適応とする意見もある<sup>8,10-12)</sup>. 典型的な慢性膵腫大例では, 症状がなくてもステロイド治療を行うことがある<sup>3)</sup>.

一方, 自然寛解例が存在することより, 自己免疫性膵炎診断後, ステロイド治療開始まで1~2週間経過をみたほうが良いとする意見もある<sup>11)</sup>.

ステロイド治療は, 原則として自己免疫性膵炎と診断された症例に施行すべきであり, 膵腫瘍の膵臓癌との鑑別を目的に安易なステロイドの試験投与をしてはいけない<sup>13)</sup>.

#### CQ-IV-3) ステロイドの初期治療はどのようにすべきか?

●黄疸例では胆道ドレナージを考慮し, 糖尿病合併例では血糖のコントロールをまず行う. ステロイド寛解導入治療としては, 経口プレドニゾロンを0.6mg/体重kg/日から投与を開始し, 2~4週間の継続投与後漸減する (推奨度: B).

#### <解説>

ステロイド治療を開始する前に, 可能な限り画像および内視鏡的な病理組織学的アプローチを行って, 膵や胆道の悪性腫瘍との鑑別診断をする必要がある<sup>11)</sup>.

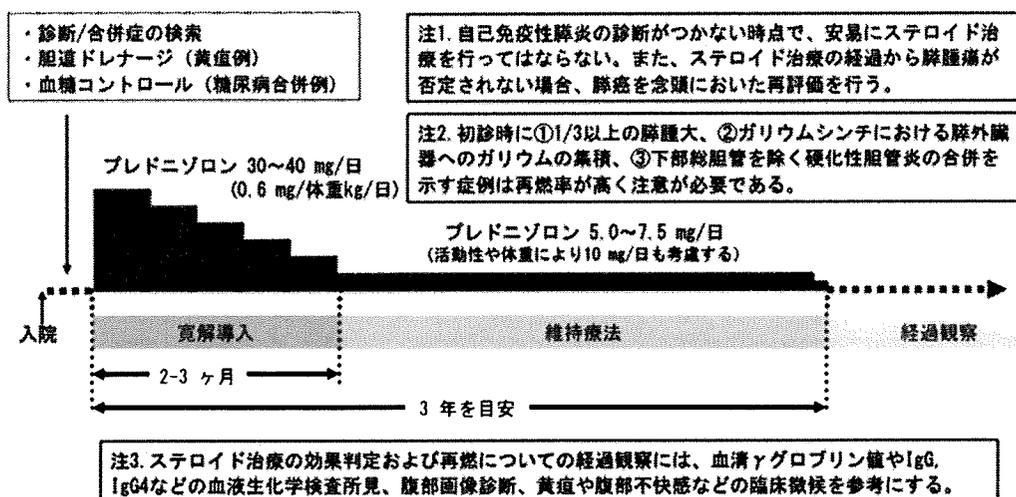
胆管狭窄を伴う閉塞性黄疸例では, 内視鏡的膵胆管造影(ERCP)に引き続き, 内視鏡的経鼻胆道ドレナージ術(ENBD)を施行し, 減黄をはかるとともに胆汁細胞診を繰り返し施行する. その後, 必要に応じて胆道チューブステントに交換する. 内視鏡的アプローチが困難な例では, 経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD)を行う場合もある. 但し, 軽度の黄疸例では, 胆道ドレナージなしでステロイド投与のみで減黄可能とされる. 糖尿病合併例では血糖のコントロールを行う<sup>9,11)</sup>.

厚生労働省の全国調査では, ステロイド単独治療を行った自己免疫性膵炎患者93例の多くは, 経口プレドニゾロン40mg/日(n=32)あるいは30mg/日(n=54)の投与量で治療が開始されていた. 寛解までの期間は40mg初期投与群(平均91日)と30mg初期投与群(平均70日)で明らかな差はなかった. 黄疸を呈した症例の調査において体重あたりのプレドニゾロンの初期投与量を検討すると, ステロイド単独治療群(0.60±0.12mg/kg)と胆道ドレナージとステロイド治療の併用群(0.60±0.17mg/kg)とも同等量であった. これらの結果より, 自己免疫性膵炎に対するステロイド寛解導入治療として, 経口プレドニゾロンを0.6mg/体重kg/日から投与を開始し, 2~4週間の継続投与後漸減する方法が標準的とされる<sup>7,9)</sup>. 海外では, 初期投与量として, 経口プレドニゾロン50~75mg/日<sup>14)</sup>, 40mg/日<sup>15,16)</sup>, 0.5mg/kg/日<sup>17)</sup>などが報告されている.

最近Kamisawaら<sup>18)</sup>は, 経口プレドニゾロン初期投与量が30mg/日と40mg/日の例を比べて, 膵管および胆管の改善の度合いに差がないことより, 初期投与量として30mg/日を推奨した. Matsushitaら<sup>19)</sup>は, 早急に治療効果の判定が必要な場合には, ステロイドパルス療法が有用であり, 不必要な手術を避けられると報告している.

#### CQ-IV-4) ステロイドの量はどのように減らしていくか?

●経口プレドニゾロンの初期投与量を2~4週間の継続投与後, 1~2週間ごとに血液生化学検査, 血清γグロブリン・IgG・IgG4値, 画像所見(US, CT, MRCP, ERCPなど), 臨床症状などを参考にしつつ, 5mgずつ減量し, 2~3ヶ月を目安に維持量まで漸減する (推奨度: B).

図 46 自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス<sup>9)</sup>

## &lt;解説&gt;

自己免疫性膵炎に対するステロイド寛解導入治療として経口プレドニゾンの初期投与量を2~4週間の継続投与後、1~2週間ごとに血液生化学検査、血清γグロブリン・IgG・IgG4値、画像所見(US, CT, MRCP, ERCPなど)、臨床症状などを参考にしつつ5mgずつ減量していく。ステロイド投与開始後2~3ヶ月を目安に維持量まで漸減する方法が推奨される。最終的にプレドニゾン5mg~10mg/日を維持量とする例が多い(図46)<sup>7,9,11,20)</sup>。プレドニゾン15mg/日以降は、少し間隔をあけて慎重に漸減することを薦める報告もある<sup>11)</sup>。

Mayo clinicでは、経口プレドニゾンを40mg/日で4週間治療後、5mg/週で減量を行い、計11週間で治療を終える<sup>15)</sup>。韓国のParkらは、経口プレドニゾンを0.5mg/kg/日で1~2月投与後、2.5mg~7.5mg/日の維持量まで月に5~10mgずつ漸減し、維持療法は6ヶ月行い終了すると述べている<sup>21)</sup>。

画像上の改善は通常ステロイド投与開始後1~2週間後には認められるので、ステロイド投与開始1~2週後にUSやCTなどで画像評価を行い、ステロイド治療の経過から膵や胆道の悪性腫瘍が否定されない場合は、ステロイドを早期に減量・中止し、悪性腫瘍を念頭においた再評価が必要である<sup>9,11)</sup>。

## CQ-IV-5) ステロイドの維持療法は必要か?

- ステロイドの維持療法は自己免疫性膵炎の再燃の抑制に有効で、経口プレドニゾンを少なくとも5mg/日で維持する(推奨度:B)。

## &lt;解説&gt;

これまで、自己免疫性膵炎に対するステロイド治療について、維持療法の可否を含め、前向きな症例対照研究はない。わが国の自己免疫性膵炎に対するステロイド治療では、一定期間の維持療法後に投与が中止されることが多い。維持療法を継続した場合の再燃率について、Kamisawaら<sup>19)</sup>は1年以上観察した自己免疫性膵炎22例中4例(18%)で、Hiranoら<sup>22)</sup>は平均観察期間23ヶ月(4~45ヶ月)の自己免

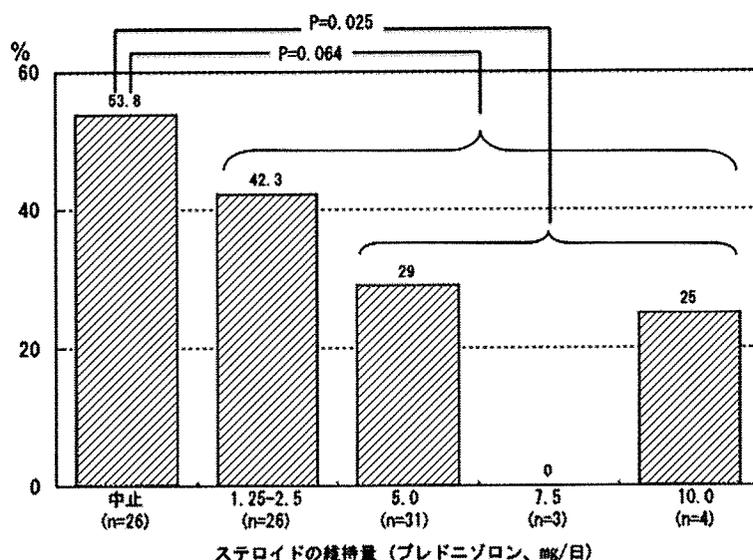


図 47 ステロイド維持量と再燃率

疫性膵炎 19 例中 6 例 (32%) で再燃がみられたと報告している (膵外病変の再燃を含む)。

一方, Mayo Clinic では維持療法のないステロイド治療プロトコルを採用している。すなわち, 経口プレドニゾロン (PSL) 40mg/日を 4 週間投与後, 5mg/週で減量し合計 11 週間で投与を終了する<sup>23)</sup>。このプロトコルで硬化性胆管炎を合併した自己免疫性膵炎症例 (n=30) を治療した結果, 16 例 (53%) が再燃を示したと報告されている (観察期間中央値 29.5 ヶ月)<sup>23)</sup>。

維持療法の可否について直接のエビデンスではないが, 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療について比較的まとまった後向き研究として, 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班の報告がある<sup>24)</sup>。この報告ではステロイド治療開始から 2 年以上観察した 96 例の自己免疫性膵炎症例を対象に, 治療と予後を解析した。96 例全例で経口プレドニゾロンによる初期治療後に維持療法が行われ, 38 例 (40%) で再燃を認めた。再燃の形態として, 膵病変のみの再燃が 19 例 (50%), 膵外病変の再燃が 11 例 (29%), 両者の再燃が 8 例 (21%) であった。維持療法におけるプレドニゾロンの投与量別に再燃率を検討した結果, 一定の維持療法後にステロイド療法を中止した症例が 53.8% (n=26) と最も再燃率が高く (図 47), Mayo Clinic から報告された維持療法のない場合の再燃率と同じであった。また, 維持投与量が多いほど再燃率は少なく, 維持療法中止群と 5mg/日以上ステロイド維持投与群における再燃率 (26.3%; n=38) に有意差がみられた (p=0.025)。

無作為化比較対照試験などのエビデンスはないが, 以上の報告より自己免疫性膵炎における再燃の抑制には維持療法の継続が有効であるといえる。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, 少なくとも 5mg/日の維持与量が推奨される。しかし, 維持療法なしでも再燃をきたさない症例があること, 逆に, ステロイドの減量中<sup>23,25)</sup>あるいは比較的高用量 (10mg/日) のステロイド維持療法中にも再燃をきたす例があることより (図 47), 維持療法の適用には個々の症例における活動性を見極めることが重要である。厚生労働省難治性膵疾患調査研究班では再燃例と非再燃例を比較し, 再燃をきたしやすい初診時の臨床徴候として, 膵全体の 1/3 以上の腫大, ガリウムシンチによる膵外臓器への浸潤, 膵外硬化性胆管病変の合併をあげている<sup>24)</sup>。また, Mayo Clinic の報告では自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の場合, 血中 IgG4 高値, 膵外胆管に病変のある場合, 再燃率が有意に高い

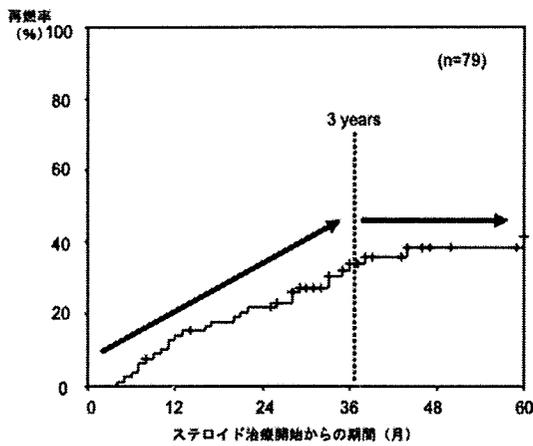


図 48 ステロイド治療開始から再燃までの期間

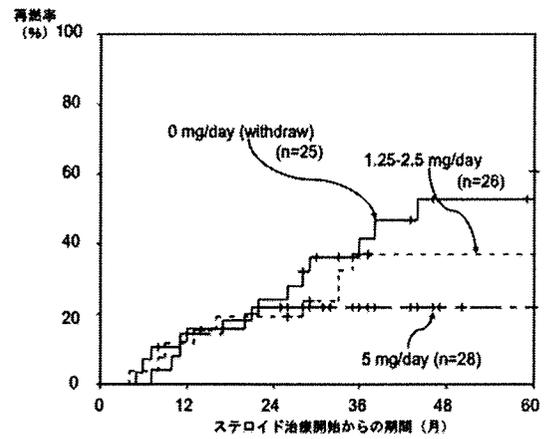


図 49 ステロイド治療開始から再燃までの期間 (維持療法ステロイド投与量による比較)

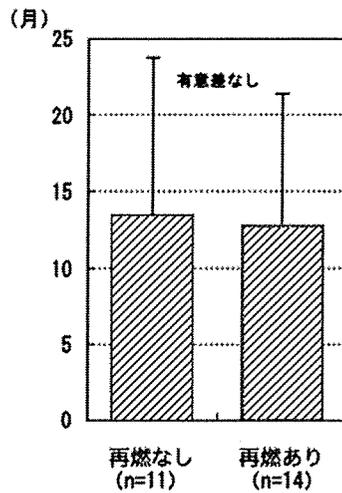


図 50 ステロイド治療期間と再燃率 (ステロイド治療中止例)

と報告している<sup>23)</sup>。また、Hirano らも再燃をきたしやすい臨床徴候として腓外胆管病変の存在を指摘しており<sup>22)</sup>、これらの臨床徴候を示す症例では維持療法が必要である可能性が高い。

CQ-IV-6) ステロイド治療はいつ中止するか？

- 個々の症例における活動性を見極め、ステロイド治療を中止する (推奨度: B)。
- 画像診断および血液検査で完全な改善が得られた症例では、ステロイド治療の期間として3年間がひとつの目安である (推奨度: B)。

<解説>

自己免疫性膵炎におけるステロイド維持療法の可否と同様(CQ-IV-5 参照)、ステロイドの投与期間についてコンセンサスはない。Kamisawa らは1~2年間ステロイド治療を行った後、画像診断学的、血清

学的に完全な改善が得られた9症例でステロイド治療を中止し、19.5(±6.5)ヶ月の平均投与期間で再発はなかったと報告している<sup>18)</sup>。

厚生労働省難治性脾疾患調査研究班ではステロイド治療開始から再燃までの期間を調査検討した(n=79)<sup>24)</sup>。多くの症例はステロイド治療開始から3年の間に再燃を示していた(図48, Kaplan-Meier法)。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みられなかった(図49, Kaplan-Meier法)。なお、ステロイド治療を中止した症例中、再燃群(12.8±8.9ヶ月, 1~30ヶ月, n=14)と非再燃群(13.5±10.5ヶ月, 1~31ヶ月, n=11)の間でステロイド治療期間に有意差はみられなかった(図50)。

自己免疫性脾炎における再燃の抑制には維持療法の継続が有効であるが、自己免疫性脾炎は基本的に予後良好な疾患であることに加え、高齢者の多い自己免疫性脾炎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プレドニゾロン投与の中止が望まれる。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48)、画像診断および血液検査で完全な改善が得られた症例では3年間の継続がひとつの目安と考えられる。維持療法の適用と同様、個々の症例における活動性を見極め、ステロイド治療を中止する。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である。

#### CQ-IV-7) 再燃の早期発見・チェック法はあるか？

- 再燃時には画像検査による脾腫大、血清IgG/IgG4値の上昇、血中胆道系酵素の上昇、血中脾酵素の上昇、脾外病変の再燃、可溶性IL-2レセプターの上昇、補体の消費、免疫複合体の上昇などがみられる(推奨度:B)。

#### <解説>

厚生労働省難治性脾疾患調査研究班では自己免疫性脾炎の活動性をスコア化した<sup>26)</sup>。スコアには画像検査による脾腫大、血清γグロブリン/IgG値、IgG4値、抗核抗体、血中胆道系酵素の上昇、血中脾酵素の上昇または低下、脾外分泌能の低下、種々の脾外病変・糖尿病・他の自己免疫疾患合併、血中β2ミクログロブリン/可溶性IL-2レセプター高値、補体の消費、免疫複合体の上昇などが含まれる。自己免疫性脾炎再燃例35例のステロイド治療前後における臨床経過と活動性スコアを対比検討した結果、ステロイド治療前には12.2であったが、維持療法導入時には1.88と低下した。さらに、再燃時に活動性スコアは7.43と再上昇し、最終評価時には1.83と低下した。以上の結果より、同スコアリングシステムは自己免疫性脾炎の活動性を反映していると考えられる。しかし、再燃を早期に発見することが可能かどうか、あるいは再燃を示唆するカットオフ値の設定など、今後の検討課題である。

#### CQ-IV-8) 再燃例の治療はどうするか？

- ステロイド剤の再投与あるいは増量を行う(推奨度:B)。
- 多くの症例では初回治療開始時と同じステロイド投与量(経口プレドニゾロンで0.6mg/体重kg/日)で寛解が得られるが、漸減のスピードを初回治療時より遅くする(推奨度:B)。

## &lt;解説&gt;

自己免疫性膵炎再燃時のステロイド治療についてコンセンサスは得られていないが、多くの症例ではステロイドの増量により、再度の寛解が得られている。Kimisawaらによると、2.5~5mg/日のプレドニゾロン維持療法中に4人が膵病変あるいは膵外病変（後腹膜線維症）で再燃したが、プレドニゾロン増量（30mg/日）により寛解を示した<sup>18)</sup>。Nishinoらの報告では、維持療法中に胆管狭窄の再発した1例、プレドニゾロン漸減中に唾液腺腫脹の再発した3例でステロイド剤を増量した結果、臨床徴候の寛解が得られた<sup>25)</sup>。彼らは、再燃後の治療の工夫として、初回治療時に比べ（2.5mg/4~8週）遅いスピード（1mg/2週）で漸減するとしている。しかし、Mayo Clinicの報告では再燃を示した11例でステロイドの漸減スピードを遅くしたが、4例が再々燃をきたした<sup>23)</sup>。Mayo Clinicでは最近、再燃あるいは再々燃を示す7症例に2~2.5mg/日のアザチオプリン（イムラン<sup>®</sup>、アザニン<sup>®</sup>）あるいは750mg×2/日のミコフェノール酸モフェチル（セルセプト<sup>®</sup>）などの免疫抑制剤を投与し、これまでのところ再発はないと報告している（観察期間中央値：6ヶ月、2~19ヶ月）<sup>23)</sup>。これら免疫抑制剤の投与が自己免疫性膵炎の再燃を抑えることは、自己免疫性膵炎の病態と薬剤の作用機序からも予想された結果であるが、副作用を鑑み、その適応は慎重に判断すべきである。

## CQ-IV-9) 膵内外分泌機能はステロイド治療により改善するか？

- 自己免疫性膵炎患者にステロイド治療を行うと、膵内外分泌機能の改善を認める場合もある。ただし、2型糖尿病の既往がある症例ではステロイド治療で耐糖能は悪化する場合が多い（推奨度：A）。

## &lt;解説&gt;

自己免疫性膵炎の多くの症例で膵外分泌障害および膵内分泌障害（糖尿病）の合併を伴う（CQ-I-5参照）<sup>12,25,27,28)</sup>。自己免疫性膵炎患者にステロイド治療を行うと、膵内外分泌能の改善を認める場合もある。ステロイド治療にて、Nishinoら<sup>25)</sup>は38%に、Itoら<sup>28)</sup>は50%に膵外分泌障害の改善を、糖尿病に関してはそれぞれ25%および45%に耐糖能の改善を認めたと報告している。ステロイド治療により膵内外分泌機能が改善するのは、炎症細胞浸潤および線維芽細胞の消退による酵素分泌の改善、膵管狭細化に基づく膵液流出障害の改善<sup>29,30)</sup>、さらには膵局所のサイトカイン産生抑制によりランゲルハンス島の再生が生じる可能性<sup>31)</sup>が考えられているが、今後の検討が必要である。ただし、2型糖尿病の既往がある症例の75%の症例がステロイド治療で糖尿病は悪化しており、耐糖能の改善を認めた症例はなかったと報告されている<sup>28)</sup>。したがって、すべての自己免疫性膵炎患者の膵内外分泌機能が改善するわけではない。また、自己免疫性膵炎の発症時に糖尿病が存在しなくても、長期ステロイド投与に起因する糖尿病の発症の報告もあり<sup>27,28)</sup>、ステロイド継続投与の患者においては糖尿病の発症を念頭においた診療が必要である。

## CQ-IV-10) 予後は良好か？

- 自己免疫性膵炎はステロイド治療により短期的には比較的良好な予後（転帰）が期待できる（推奨度：B）。
- 長期の予後（転帰）に関しては再燃、膵機能面、悪性腫瘍併発など未だ不明な点が多く、長期予後（転帰）は良好か否かについての科学的根拠は未だ十分ではない（推奨度：C）。

## &lt;解説&gt;

本邦での全体の再燃率は6.3%~52.4%と報告されている<sup>1,2,5,9,18,22,25,28,32,33</sup>。治療別にみると、ステロイド治療例5.6%~50.0%、無治療例20%<sup>2)</sup>、71.4%<sup>28)</sup>、69.6%<sup>33)</sup>。外科治療例0%~69.6%である。無治療例の再燃が高率であるが、ステロイド治療例においても50.0%と高い再燃率の報告もある<sup>6)</sup>。

自己免疫性膵炎と膵臓癌以外の悪性腫瘍の同時性あるいは発症後の併発例は、転移性膵癌<sup>23)</sup>、喉頭癌<sup>14)</sup>、Hodgkin病<sup>34)</sup>、肺癌2例と食道癌<sup>35)</sup>、早期胃癌と直腸癌<sup>25)</sup>、肺癌と白血病<sup>22)</sup>、乳癌と胃癌<sup>6)</sup>、腎盂癌・膀胱癌・早期胃癌と前立腺癌<sup>36)</sup>などの報告がなされている。また、尿管癌<sup>37)</sup>および膀胱癌<sup>38)</sup>症例においては、癌治療中に自己免疫性膵炎が発症している。発生部位別には、喉頭癌1例、食道癌1例、肺癌3例、乳癌1例、胃癌3例、直腸癌1例、腎盂癌1例、尿管癌1例、膀胱癌2例、前立腺癌1例と症例数は少ないが泌尿器系および消化器系に多い。併発率は1.9%~27.8%と報告され、平均10.0%である<sup>6,14,22,23,25,34~39)</sup>。

本邦での自己免疫性膵炎の実態調査<sup>40)</sup>において治療あるいは軽快したものは93%(57/61例)であった。さらに、全国調査の解析<sup>9)</sup>では、経口プレドニゾロン投与が行われた73例の検討を行っている。減量中に4例が再燃し、プレドニゾロンを減量そのまま中止した8例中1例に再燃を認めている。61例(84%)が維持療法に移行し、一定期間投与後に中止した22.7%(5/22例)に再燃が認められる。維持療法を継続できた39症例の中で5.1%(2/39例)に再燃が認められている。

自己免疫性膵炎の長期経過観察の報告が2006年以降散見される<sup>6,18,22,25)</sup>。Nishinoら<sup>25)</sup>は観察期間中央値41ヶ月で8.3%に再燃を認め、ステロイド治療13~29ヶ月後に直腸癌および早期胃癌併発を認め、ステロイド治療にて37.7%に膵外分泌機能改善を報告している。Hiranoら<sup>22)</sup>はステロイド治療の有無による有害事象の検討を行い、ステロイド治療平均観察期間41ヶ月およびステロイド治療なし平均観察期間61ヶ月でそれぞれ31.6%、69.6%に有害事象を認めている。また、ステロイド治療例で、急性白血病による死亡、ステロイド治療のない例で膵癌と肺癌の併発を報告している。Kubotaら<sup>6)</sup>は観察期間中央値22ヶ月で、ステロイド治療例において50%に再燃を認め、膵癌2例、乳癌および胃癌の併発を報告している。また、Kamisawaら<sup>18)</sup>は1年以上の経過観察をprospectiveに行い、9.8%で維持療法中(4ヶ月~2年)に再燃を認め、29.3%に著明な膵萎縮を認めたと報告している。また、韓国および米国からの報告では、Parkら<sup>21)</sup>は観察期間中央値40ヶ月で(13/40例)32.5%に再燃を認めたと報告している。13例の内訳は7例が2.5~7.5mgの維持療法中で、6例がステロイド中止例である。Ghazaleら<sup>23)</sup>は観察期間中央値29.5ヶ月で、ステロイド治療例(16/30例)53.3%に再燃を認めたと報告している。また、全53例中7例に死亡を認め、膵癌および転移性膵癌が報告されている。

さらに、外科治療例においては、観察期間中央値33ヶ月では再燃は認めず、68%の患者が手術前よりQOLの改善を認めたとする報告がある<sup>41)</sup>。一方、観察期間中央値38ヶ月で27.6%に再燃が認められ、再燃時の中央値は11ヶ月であったとの報告もある<sup>42)</sup>。さらに、QOLの改善を認めるが25%に再燃を認めたとする報告も認められる<sup>34)</sup>。

## CQ-IV-11) 膵癌と関連性があるか?

●自己免疫性膵炎に膵癌を併発した少数の報告はあるが、自己免疫性膵炎と膵癌が関連あるとするだけの十分な科学的根拠はない(推奨度:C)。

## &lt;解説&gt;

膵癌の危険因子には家族歴、合併疾患として糖尿病、慢性膵炎、遺伝性膵炎および嗜好としての喫煙があげられている。特に、慢性膵炎の膵癌発生の相対的危険度は4~8といわれている。一方最近、自己

免疫性膵炎症例の経過観察中に膵萎縮・膵石症の合併など通常型慢性膵炎と同様な経過をとる報告がなされてきている。また、自己免疫性膵炎に膵癌および他の悪性腫瘍併発の報告が近年増加してきている。膵癌併発の報告例では体尾部に発生が多い傾向を認めるが、今後の検討課題である。腫瘍マーカーの上昇が診断のきっかけとなる症例もあり、定期的な腫瘍マーカーのチェックが必要である。自己免疫性膵炎は比較的高齢の男性に多く、慢性炎症および線維化を認める自己免疫性疾患である。免疫監視機構の破綻が背景に存在する可能性があり、免疫抑制効果のあるステロイド長期治療例では膵癌および他の悪性腫瘍併発についても十分に注意が必要と考えられる。さらに、高齢発症の疾患であるため年齢を考慮したコントロールとの比較が必要であるが、現在までのところ詳細な検討は行われていないため、膵癌が本疾患に有意に多く発生するかは明らかではない。

自己免疫性膵炎に膵癌を併発した報告は、6編が報告されている<sup>35-40)</sup>。発生部位別には、体部3例、尾部2例である。男女比は、6:0、年齢は62歳~80歳で平均72歳であった。また、診断に関しては、同時性に診断されたものが3例、他の3例は自己免疫性膵炎発症3~5年後の診断である。さらに、腫瘍マーカーの上昇が診断のきっかけとなる症例もある<sup>40,41)</sup>。併発率は2.4%<sup>22)</sup>、5.6%<sup>41)</sup>、10%<sup>6)</sup>および3.3%<sup>15)</sup>と報告されている。また、中国からの報告<sup>42)</sup>では、平均観察期間46ヶ月間に膵癌の併発は認められていない。

#### 文 献

- 1) 岡村圭也, 宮川宏之, 須賀俊博, 他. 自己免疫性膵炎の長期予後—自然寛解例・再燃例—. 胆と膵 2005; 26: 787-92.
- 2) Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Watanabe H, Motoo Y, Sawabu N. Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis. Strategy for steroid treatment. *Pancreas* 2005; 30: 31-9.
- 3) Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatol* 2005; 5: 234-40.
- 4) Ozden I, Dizdaroglu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 300-3.
- 5) Araki J, Tsujimoto F, Ohta T, Nakajima Y. Natural course of autoimmune pancreatitis without steroid therapy showing hypoechoic masses in the uncinate process and tail of the pancreas on ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 1063-7.
- 6) Kubota K, Iida H, Fujisawa T, et al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1142-51.
- 7) 西森 功, 岡崎和一, 川 茂幸, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の治療についての実態調査. 胆と膵 2007; 28: 961-6.
- 8) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-25.
- 9) 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: 343-8.
- 10) 伊藤鉄英, 河邊 顕, 小島瑞穂, 有田好之, 澄井俊彦, 名和田新. 自己免疫性膵炎の治療と予後. 肝胆膵 2001; 43: 239-45.
- 11) 神澤輝実, 兩宮こずえ, 江川直人. 自己免疫性膵炎診断基準の解説 4. 治療. 膵臓 2002; 17: 615-8.
- 12) Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27: 235-8.
- 13) 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.
- 14) Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology. Autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1-13.
- 15) Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2007; 56: 1650-2.
- 16) Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2670-6.
- 17) Park DH, Kim MH, Oh HB, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQβ1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 440-6.
- 18) Kamisawa T, Okamoto A, Wakabayashi T, Watanabe H, Sawabu N. Appropriate steroid therapy for autoimmune pancreatitis based on long-term outcome. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 609-13.
- 19) Matsushita M, Yamashina M, Ikeura T, et al. Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 220-1.
- 20) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Morphological changes after steroid therapy in autoimmune

- pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 11: 1154-8.
- 21) Park DH, Kim MH, Oh HB, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQ $\beta$ 1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 440-6.
  - 22) Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719-24.
  - 23) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.
  - 24) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎のステロイド治療の可否と再発に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 東京: アークメディア, 2008: 137-44.
  - 25) Nishino T, Toki F, Oyama H, Shimizu K, Shiratori K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 2006; 45: 497-501.
  - 26) 岡崎和一, 西森 功, 内田一茂, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の治療適応と再発に関する検討—活動性評価法に対する治療効果の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 東京: アークメディア, 2008: 133-6.
  - 27) Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, et al; Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases, the Ministry of Health and Welfare of Japan. 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: 244-8.
  - 28) Ito T, Nishimori I, Inoue N, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18): 50-8.
  - 29) 高瀬 優, 須田耕一. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 の解説—4. 病理診断—. *膵臓* 2007; 22: 646-50.
  - 30) Ito T, Kawabe K, Arita Y, et al. Evaluation of pancreatic endocrine and exocrine function in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 254-9.
  - 31) 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. 自己免疫性膵炎の実態調査. *膵臓* 2002; 17: 619-27.
  - 32) Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237: 853-9.
  - 33) Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: Inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 129-37.
  - 34) Schnelldorfer T, Lewin DN, Adams DB. Long-term results after surgery for autoimmune sclerosing pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 56-8.
  - 35) 坂下文夫, 棚橋利行, 山口和也, 長田真二, 杉山保幸, 安達洋祐. 自己免疫性膵炎に併発した膵尾部癌の 1 例. *日消外会誌* 2006; 39: 78-83.
  - 36) Inoue H, Miyatani H, Sawada Y, Yoshida Y. A case of pancreatic cancer with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 208-9.
  - 37) Fukui T, Mitsuya T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Inter Med* 2008; 47: 151-5.
  - 38) Ghazale A, Chari S. Is autoimmune pancreatitis a risk factor for pancreatic cancer? *Pancreas* 2007; 35: 376.
  - 39) Witkiewicz AK, Kennedy EP, Kennedy L, Yeo CJ, Hruban RH. Synchronous autoimmune pancreatitis and infiltrating pancreatic ductal adenocarcinoma: case report and review of the literature. *Human Pathology* 2008; 39: 1548-51.
  - 40) 飯田 洋, 窪田賢輔, 馬渡弘典, 他. 自己免疫性膵炎に併発した膵尾部癌の 1 例. *膵臓* 2008; 23: 608-14.
  - 41) 田中滋城, 吉田 仁, 池上覚俊, 北村勝哉. 自己免疫性膵炎の治療と予後. *膵臓* 2007; 22: 663-71.
  - 42) Song Y, Lui QD, Zhou NX, Zhang WZ, Wang DJ. Diagnosis and management of autoimmune pancreatitis: Experience from China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 601-6.

---

謝辞 本ガイドラインは, 平成 20~21 年度, 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) を受け, 実施した研究の成果である.

# 慢性膵炎臨床診断基準 2009

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班  
 日本膵臓学会  
 日本消化器病学会

## 慢性膵炎の定義と分類

<p><b>定義：</b>                  膵臓の内部に不規則な線維化，細胞浸潤，実質の脱落，肉芽組織などの慢性変化が生じ，進行すると膵外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。膵内部の病理組織学的変化は，基本的には膵臓全体に存在するが，病変の程度は不均一で，分布や進行性も様々である。これらの変化は，持続的な炎症やその遺残により生じ，多くは非可逆性である。                  慢性膵炎では，腹痛や腹部圧痛などの臨床症状，膵内・外分泌機能不全による臨床症候を伴うものが典型的である。臨床観察期間内では，無痛性あるいは無症候性の症例も存在し，このような例では，臨床診断基準をより厳密に適用すべきである。慢性膵炎を，成因によってアルコール性と非アルコール性に分類する。自己免疫性膵炎と閉塞性膵炎は，治療により病態や病理所見が改善する事があり，可逆性である点より，現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。</p>
<p><b>分類：</b>                  ・アルコール性慢性膵炎                  ・非アルコール性慢性膵炎（特発性，遺伝性，家族性など）</p>

注1. 自己免疫性膵炎および閉塞性膵炎は，現時点では膵の慢性炎症として別個に扱う。

## 慢性膵炎臨床診断基準

<p><b>慢性膵炎の診断項目</b></p> <table border="0"> <tr> <td>①特徴的な画像所見</td> <td>③反復する上腹部痛発作</td> </tr> <tr> <td>②特徴的な組織所見</td> <td>④血中または尿中膵酵素値の異常</td> </tr> <tr> <td></td> <td>⑤膵外分泌障害</td> </tr> <tr> <td></td> <td>⑥1日80g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴</td> </tr> </table>	①特徴的な画像所見	③反復する上腹部痛発作	②特徴的な組織所見	④血中または尿中膵酵素値の異常		⑤膵外分泌障害		⑥1日80g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴
①特徴的な画像所見	③反復する上腹部痛発作							
②特徴的な組織所見	④血中または尿中膵酵素値の異常							
	⑤膵外分泌障害							
	⑥1日80g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴							
<p>慢性膵炎確定：a, bのいずれかが認められる。                  a. ①または②の確定所見。                  b. ①または②の準確定所見と，③④⑤のうち2項目以上。                  慢性膵炎準確定：                  ①または②の準確定所見が認められる。                  早期慢性膵炎：                  ③～⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。</p>								

注2. ①, ②のいずれも認めず，③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち，他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3か月以内にEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。

注3. ③または④の1項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち，他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり，注意深い経過観察が必要である。

付記. 早期慢性膵炎の実態については，長期予後を追跡する必要がある。