

*Human IgG4 binding for Animal IgGs.* Micro-ELISA plates (Nunc immunoplate 446612, Rochester, NY, USA) were coated with various animal IgGs with concentrations from 0.15 to 10  $\mu\text{g/ml}$ . Animal IgGs used to assess the binding capacity of human IgG4 were the following: pig (ICT F16031; Inter-Cell Technologies, Inc., FL, USA), chicken (ICT F18031), hamster (SC2713; Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, USA), guinea pig (SC 2711), goat (SC 2028), horse (SC2714), sheep (SC2717), bovine (SC2709), dog (SC2710), rat (SC2026), rabbit (SC3888) and finally mouse (SC3877). We also checked the reactivity of human IgG4 to mouse IgG subclasses, i.e. IgG1 (ANC 278010; Ancell Inc., Bayport, MN, USA), IgG2a (ANC 281010), IgG2b (ANC 284010) and IgG3 (ANC 287010). After overnight incubation at +4 °C, the animal IgG solution was discarded and plates were blocked with 1% bovine serum albumin (BSA) in phosphate-buffered saline (PBS) containing 10 mmole of ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA). After three washes with pH 6.8 PBS containing 0.01% Tween-20, immobilized animal IgG was then incubated with peroxidase-conjugated purified IgG4 in enzyme conjugate stabilizer solution (Stab-ELISA-rHRP Diluent/Stabilizer; Cygnus Technologies I-035, Southport, NC, USA) (1:2000 dilution). The enzyme bound to the wells was incubated in the dark with tetramethylbenzidine substrate solution (TMB One-component Microwell Peroxidase Substrate; Kirkegaard & Perry Laboratories 53-00-01, Gaithersburg, MD, USA). The reaction was stopped by adding stop solution (TMB One-Component Stop Solution; Kirkegaard & Perry Laboratories 50-85-05). The optical density was determined at 450 nm using an ELISA reader (Bio-Rad Model550 Microplate Reader; Bio-Rad, Hercules, CA, USA).

*Western blot.* For WB, rabbit IgG was resolved on 10% SDS-PAGE under reducing conditions, with transfer onto PVDF membrane (Bio-Rad 163-0181). After blocking with 5% non-fat milk, the blot was incubated overnight with IgG4, IgG4 Fc and IgG4 F(ab')<sub>2</sub> from patients with AIP. Lanes with IgG4 and IgG4 Fc were incubated with peroxidase-conjugated anti-human IgG4 Fc antibody (1:1000 dilution). The lane with IgG4 F(ab')<sub>2</sub> was incubated with peroxidase-conjugated anti-human  $\kappa$  antibody (1:1000 dilution). The blot was developed using enhanced chemiluminescence (ECL; Amersham Pharmacia Biotech). To exclude non-specific binding of peroxidase-conjugated antibodies to rabbit IgG, blocked membrane was incubated directly with peroxidase-conjugated anti-human IgG4 Fc antibody and anti-human  $\kappa$  antibody, respectively.

*Serum assays for IgG4 bound to rabbit IgG.* Micro-ELISA plates (Nunc immunoplate 446612) were coated with rabbit IgG (3  $\mu\text{g/well}$ ). After overnight incubation at +4 °C, the Ig solution was discarded and plates were blocked with 1% BSA in PBS containing 10 mmole of

EDTA. After the blocking solution was discarded, 1:5000-diluted serum samples were added. After three washes in pH 6.8 PBS containing 0.01% Tween-20, immobilized complexes were then incubated with peroxidase-conjugated anti-IgG4 monoclonal antibody in enzyme conjugate stabilizer solution (Stab-ELISA-rHRP Diluent/Stabilizer; Cygnus Technologies I-035) (1:2000 dilution). The enzyme bound to the wells was incubated in the dark with TMB substrate solution (TMB One-component Microwell Peroxidase Substrate; Kirkegaard & Perry Laboratories 53-00-01). The reaction was stopped by adding stop solution (TMB One-Component Stop Solution; Kirkegaard & Perry Laboratories 50-85-05). The optical density was determined at 450 nm using ELISA reader (Bio Rad Model550 Microplate Reader).

To construct the standard curve, pooled sera of patients with AIP were serially diluted from 39 to 10,000 ng/ml of IgG4, and the optical density for each IgG4 value was plotted. The optical density of bound IgG4 concentration in each serum sample was converted to an absolute IgG4 value using this standard curve. The concentrations of standards were expressed as IgG4 values from the pooled patient sera. The linear correlation was obtained for each assay system between the absorbance of IgG4 bound to rabbit IgG and the IgG4 value from the pooled sera. The intra-assay variation was less than 5.0%, and the inter-assay variation was less than 7.5%. The HRP-conjugated second antibody reacted minimally to coated myeloma proteins.

### Acknowledgment

The authors thank Professor Ian Mackay, Monash University, for his editorial assistance. This work was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan (12670471, 13557047, 15659167 and 16390205) and by a Research of Specific Diseases, Health and Labour Sciences Research Grant, Japan. SB's laboratory is supported by grants from the Agence Nationale pour la Recherche, Association pour la Recherche contre le Cancer, Ligue contre le Cancer and Fédération des Maladies Orphelines.

### Conflict of interest

None.

### References

- 1 Toki F, Kozu T, Oi I, Nakasato T, Suzuki M, Hanyu F. An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP—a report of four cases. *Endoscopy* 1992;24:640.

- 2 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.
- 3 Kawa S, Ota M, Yoshizawa K et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002;122:1264-9.
- 4 Ora M, Katsuyama Y, Hamano H et al. Two critical genes (HLA-DRB1 and ABCF1) in the HLA region are associated with the susceptibility to autoimmune pancreatitis. *Immunogenetics* 2007;59:45-52.
- 5 Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama Y, Kiyosawa K, Kawa S. Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients. *Gut* 2006;55:1567-8.
- 6 Umemura T, Ota M, Hamano H et al. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:588-94.
- 7 Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
- 8 Hamano H, Kawa S, Ochi Y et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359:1403-4.
- 9 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.
- 10 Beck LH Jr, Bonogio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11-21.
- 11 Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009;39:469-77.
- 12 van der Neut Kofschoten M, Schuurman J, Losen M et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science* 2007;317:1554-7.
- 13 Hennig C, Rink L, Kirchner H. Evidence for presence of IgG4 anti-immunoglobulin autoantibodies in all human beings. *Lancet* 2000;355:1617-8.
- 14 Cohen PL, Cheek RL, Hadler JA, Yount WJ, Eisenberg RA. The subclass distribution of human IgG rheumatoid factor. *J Immunol* 1987;139:1466-71.
- 15 Zack DJ, Sternpiak M, Wong AL, Weisbart RH. Localization of an Fc-binding reactivity to the constant region of human IgG4. Implications for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1995;155:5057-65.
- 16 Kawa S, Kitahara K, Hamano H et al. A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity. *PLoS ONE* 2008;3:e1637.
- 17 Rispens T, Ooievaar-De Heer P, Vermeulen E, Schuurman J, van der Neut Kofschoten M, Aalberse RC. Human IgG4 binds to IgG4 and conformationally altered IgG1 via Fc-Fc interactions. *J Immunol* 2009;182:4275-81.
- 18 Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940;17:172-88.
- 19 Winblad S, Hansen A, Jensen R. The reaction of rheumatoid factor with various animal IgG globulin. *Acta Rheumatol Scand* 1969;15:200-5.
- 20 Larsson A, Karlsson-Parra A, Sjoquist J. Use of chicken antibodies in enzyme immunoassays to avoid interference by rheumatoid factors. *Clin Chem* 1991;37:411-4.
- 21 Tao MH, Canfield SM, Morrison SL. The differential ability of human IgG1 and IgG4 to activate complement is determined by the COOH-terminal sequence of the CH2 domain. *J Exp Med* 1991;173:1025-8.
- 22 Nowak UM, Newkiirk MM. Rheumatoid factors: good or bad for you? *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:180-8.
- 23 Hogben DN, Devey ME. Studies on rheumatoid factor: I. The effect of rheumatoid factor on the clearance of preformed immune complexes in mice. *Clin Exp Immunol* 1986;66:648-53.
- 24 Cacoub P, Poynard T, Ghillani P et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.
- 25 Renaudineau Y, Jamin C, Saraux A, Youinou P. Rheumatoid factor on a daily basis. *Autoimmunity* 2005;38:11-6.
- 26 Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:626-31.

# 自己免疫性膝炎患者の維持療法は？ 再燃をどのように予測し、治療するのか？

川 茂幸・浜野 英明・新倉 則和

## ポイント

- 経口プレドニゾンによる初期投与後、維持量まで時間をかけてゆっくり漸減する。
- 初期投与後は維持投与施行が望ましい。
- IgG, IgG4, 補体の血清値変化などで活動性を評価しながら継続する。
- IgG4 の定期的測定が再燃予測に最も有用であるが、現状では IgG で代用する。

## 寛解導入後の治療法

### 寛解導入初期治療法

1995年にYoshida, Tokiらにより自己免疫性膝炎の疾患概念が提唱されて以後、多くの症例が本邦を中心に集積され、診療されてきた。本疾患に対するステロイド治療の有効性については、1978年にNakanoらにより最初に報告されて以後広く認められてきたが、その施行方法については当初定まったものではなく、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)など従来の自己免疫性疾患の投与方法に準じて各施設で試行されてきたのが現実である。厚生労働省難治性膝疾患調査研究班では従来各施設で独自に施行されていたステロイド治療方法を調査し、それらを解析して標準的な方法を提示した<sup>1, 2)</sup>。寛解導入を目的とした初期治療は、経口プレドニゾンを0.6 mg/体重kg/日を2~4週間継続投与後に漸減し、維持

量に移行する。具体的には30 mg/日もしくは40 mg/日の投与量で開始されることが多く、体重を考慮してどちらかが選択される。通常、ほぼ全例で2週間以内に臨床所見、検査所見、画像所見の改善を認め、初期量を2~4週間続けることが多い。もちろん、閉塞性黄疸、耐糖能障害合併例では減黄処置、糖尿病に対する治療を併用する。

### ステロイド漸減方法

標準的治療方法では、経口プレドニゾンを1~2週間ごとに臨床症状、血液生化学検査、血清γ-グロブリン・IgG・IgG4値、画像所見などを参考にしつつ5 mgずつ減量し、ステロイド投与開始より2~3カ月で維持量にまで漸減すると提示している<sup>1, 2)</sup>。しかし、20 mgから15 mgまでは2週間で5 mg程度の速さで減量し、それ以後維持量まではゆっくりと2~3カ月くらいかけて減量するほうが再燃をきたしにくいと考えられている。したがって、治療

かわしげゆき：信州大学健康安全センター ☎ 390-8621 長野県松本市旭 3-1-1  
はまの ひであき、あらから のりかず：信州大学医学部消化器内科

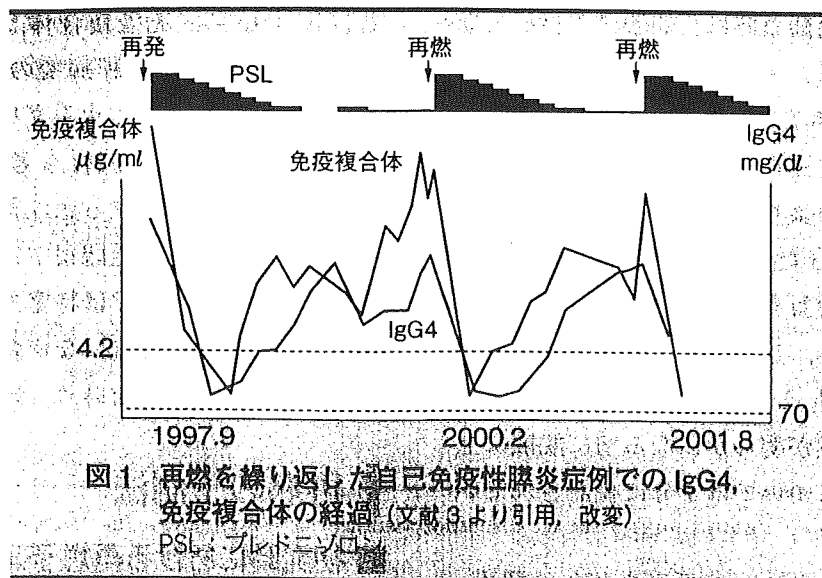


図1 再燃を繰り返した自己免疫性膵炎症例でのIgG4、免疫複合体の経過(文献3より引用、改変)  
PSL: プレドニゾロン

開始から維持量到達までは6カ月程度を要することになる。

## ■ 維持療法

維持投与施行群が非施行群に比較して再燃率が有意に低いとされ、経口プレドニゾロン5～7.5 mg/日、少なくとも3年間維持投与を続けることが望ましいとされる<sup>1,2)</sup>。ただし、IgG4低下例、涙腺・唾液腺炎、広範なリンパ節腫大病変、肝内胆管の硬化性病変、後腹膜線維症などの膵外病変を合併しない例など、活動性が低いと考えられる症例については、さらに減量もしくは適宜中止可能と考えられる。逆にIgG4高値持続例、上記の膵外病変を合併している活動性の高い症例では長期に継続したほうがよい。経口プレドニゾロンを5 mg/日以上継続投与するに際しては、骨粗鬆症予防のためにビスホスホネート併用が望ましい。維持療法を長期に施行する目的として、再燃予防に加えて膵機能の保持・回復も考えられるが、その効果については今後の検討課題である。

## ■ 維持療法の中止基準について

再燃は維持療法継続3年未満で発症すること

が多いので、活動性の高い症例では少なくとも3年間の維持療法継続が望ましいとされているが<sup>1,2)</sup>、施設によってはそのまま継続している場合もある。しかし、IgG4などの活動性の指標が低下した場合には中止を試みてもよい。また、本疾患は高齢者が多く、ステロイド継続による種々の合併症発症が懸念されるので、一定期間の維持療法後にいったん中止し、その後再燃した場合に維持療法を再開し、長期に継続するという方法も考えられる。

## ■ 外来での検査法と時期

### ■ 活動性の指標

本疾患の活動性の指標として、①閉塞性黄疸、②血液所見で胆道系酵素、膵酵素、抗核抗体、リウマトイド因子、IgG、IgG4、免疫複合体、可溶性IL-2 receptor、 $\beta_2$ ミクログロブリンの上昇、補体の低下、③画像検査で膵腫大、④涙腺・唾液腺炎、肺門リンパ節腫大など全身のリンパ節病変、硬化性胆肝炎、後腹膜線維症などの膵外病変の合併がある。ステロイド再投与が必要と判断される閉塞性黄疸を呈する膵腫大、上記の膵外病変の出現は再燃と判断されるので、主

に血液所見が経過観察時に再燃予測の指標となりうる。

複数回再燃をきたした症例で、IgG4、免疫複合体を経時的に測定すると、臨床的に再燃が出現する数カ月前より血清値が上昇していることが明らかとなった(図1)<sup>3)</sup>。したがって、これらは再燃を予測しうる有用なマーカーと考えられる。抗核抗体、リウマトイド因子、可溶性IL-2 receptor、 $\beta_2$ ミクログロブリンについては、臨床的に再燃が明らかになる前に鋭敏に上昇しうるか否かについては十分に検討されていない。

本疾患活動期にC3、C4の低下を36%に認め、補体活性化の関与が考えられる。補体活性化機序についてはC4の低下も認めるので副経路の関与は考えにくく、マンノース結合レクチン経路の関与も否定的であった<sup>4)</sup>。Clq法で測定した免疫複合体高値群と正常群を比較すると、高値群で血清IgG1値が有意に高く、補体低値の傾向を認めた。IgG4はClqと結合性がないので、補体活性化に対しての直接的な関与は否定的で、むしろIgG1による古典的経路の関与が考えられる。したがって、補体の低下は本疾患での組織障害を直接反映する有用な指標と考えられる<sup>4)</sup>。

## ■ 外来での検査方法

維持療法中には月1回程度外来で経過観察し、血液検査を施行する。再燃予測の活動性マーカーとしてIgG4測定が望ましいが、保険収載となっていないため、IgGで代用し、値の変化に注意する。ルーチン検査である胆道系酵素、酵素、HbA1cなどに加えて、抗核抗体、リウマトイド因子、補体をチェックする。腹部超音波検査、CT、MRIなどの画像検査についても定期的に施行する。その施行頻度については安定している場合には年1回程度としているが、活動性を考慮して決める。再燃が疑われる

場合にはIgG4、免疫複合体、可溶性IL-2 receptorを測定する。膝病変のみならず、膝外病変も包括的に検索しうるガリウムシンチグラフィやFDG-PETの施行も考慮する。本疾患には膝痛をはじめとする悪性腫瘍の合併が報告されているので、経過観察中には発症に注意を払う。しかし、現状では特定の悪性腫瘍の発生頻度が高いという報告はないので、検査方法を特定することはできない。

## ■ 再燃の予測法

### ■ 初発時における再燃予測

初発時の所見で血中IgG4異常高値、膝全体の1/3以上の膝腫大、膝外硬化性胆管病変、ガリウムシンチグラフィによる膝外病変などが再燃予測に有用とされている。

### ■ 経過観察時における再燃予測

定期的な経過観察時における再燃予測は安価で非侵襲的な方法が望まれるので、現状ではIgG4測定をIgGで代用する。各種ルーチン検査に加えて抗核抗体、リウマトイド因子、補体を定期的にチェックする。

## ■ 再燃時の治療

### ■ ステロイド投与方法

再燃した場合には初期治療に準じて経口プレドニゾロンを30 mg/日程度に増量する。漸減方法については、前述したごとく時間をかけてゆっくり行ったほうがよい。再燃時投与量については初期投与量の半分以下でも十分に反応する可能性がある。しかし、一般的に認められていないので、今後の検討課題である。

### ■ 長期の治療方法

再燃例では維持療法を長期に継続するが、そ

の期間についてはいまだ定まっていないので、活動性を評価しながら決定する。維持療法中に再燃した場合には、前回よりも維持量を多く設定して漸減していく。

## ■ ステロイド以外の治療方法

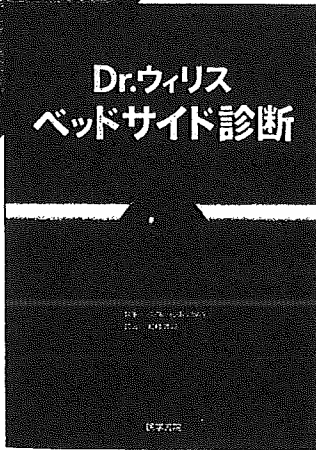
再燃を繰り返す例に対してアザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制薬の併用が海外で報告されているが、一般的では

ない。むしろ経口プレドニゾロンの漸減方法、維持量などについて工夫・再検討することが重要である。ステロイドパルス療法が試みられることもある。ただ、経口プレドニゾロンの投与方法を工夫しても活動性の高い状態が持続し、再燃を繰り返す症例も存在し、このような難治例に対する免疫抑制薬の併用については今後の検討課題である。

## 文 献

- 1) Ito T, et al : Treatment for autoimmune pancreatitis ; Consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 42 : 50-58, 2007
- 2) 西森 功, 他 : 自己免疫性膵炎の治療についての実態調査. 胆と膵 28 : 961-966, 2007
- 3) Kawa S, et al : Clinical features of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 42 (Suppl 8) : 9-14, 2007
- 4) Muraki T, et al : Autoimmune pancreatitis and complement activation system. Pancreas 32 : 16-21, 2006

問診票と身体診察だけで90%のケースを正しく診断できる—G. C. Willis



**Dr. ウィリス  
ベッドサイド診断**


# Dr. ウィリス ベッドサイド診断

病歴と身体診察でここまでわかる！

執筆 G. Christopher Willis 監訳 松村理司

あの伝説のウィリスノート全訳。ウィリス先生が日本の医学生や若い医師に臨床診断学を教えるためにまとめたとされる書。患者の訴える症状、病歴・身体診察から種々の情報を集めて鑑別診断を行い、ベッドサイドで最終診断にいたるまでのプロセスが詳述されており、本書を読めば、本来、もっと驚くべき正確さ、速さ、そして少ないコストで診断に到達できることが理解されよう。決して時代遅れになることのないベッドサイドの診断技術を、すべての臨床医に。

●B5 頁720 2008年 定価6,825円(本体6,500円+税5%) [ISBN978-4-260-00033-8]  
消費税変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。

 **医学書院** 〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23 [販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804  
E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

## 胆膵診療における薬物療法のすべて—予防的投与から治療まで—

## 自己免疫性膵炎の薬物療法\*

川 茂幸<sup>1)</sup>・児玉 亮<sup>2)</sup>・張 淑美<sup>2)</sup>・尾崎 弥生<sup>2)</sup>  
高山 真理<sup>2)</sup>・浜野 英明<sup>2)</sup>・新倉 則和<sup>2)</sup>

要約：厚生労働省難治性膵疾患調査研究班は、自己免疫性膵炎の治療方法を調査し、治療に関するコンセンサスを提示した。経口プレドニゾロン投与が治療の基本である。寛解導入には経口プレドニゾロン 30~40 mg/日から投与を開始し、2~4 週間投与した後、臨床徴候の改善をみながら、2~3カ月を目安に維持量まで減量する。6~12カ月間程度維持療法を施行し、臨床徴候の改善をみて中止し、再燃を念頭においた経過観察を行う。経口ステロイド剤投与で下部胆管狭窄などに対して十分な効果が得られない場合、手術などが予定されていて長期のステロイド経口投与が困難な場合、患者が長期のステロイド内服を拒否する場合、ステロイド・ミニパルス療法が有効な場合がある。難治例に対する免疫抑制剤の使用は、今後の検討課題である。

Key words：自己免疫性膵炎，ステロイド治療

## はじめに

本邦を中心に自己免疫性膵炎について検討が進められてきた。1991年にKawaguchiらにより病理所見「lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)」が、1992年に土岐らにより画像所見「びまん性膵管狭細型膵炎」が、1995年にYoshida, Tokiらにより疾患概念「自己免疫性膵炎」が提唱されて以後、多くの症例が集積され、診療されてきた。本疾患に対するステロイド治療の有効性については、1978年にNakanoら<sup>1)</sup>により最初に報告されて以後広く認められてきた。しかし、その施行方法については従来の自己免疫性疾患の投与法に準じて各施設で独自に試行されてきたのが現実である。また本疾患では自然寛解例もあり、ステロイド治療の適応についても統一した見解はなかった。さらにステロイド投与による悪性疾患との治療的鑑別が試みられていた現実もある。これらの諸問題に対応するため厚生労働省難治性膵疾患調査研究班（大槻班）は、各施設でステロイド治療を含め独自

に施行されていた自己免疫性膵炎の治療方法を調査し、それらを解析して治療に関するコンセンサスを提示した（表1）<sup>2)</sup>。以後コンセンサスを基に、ステロイド治療を中心とした薬物療法の実際について広く認識されるようになってきた<sup>3-5)</sup>。

## I. ステロイド治療

ステロイド投与なしで自然寛解する例も報告されているが、発症時点で自然寛解例を予測する方法が確立されていない。またステロイド非投与例で高率に再燃を認めることが報告されている<sup>6)</sup>。したがって、現時点ではコンセンサスに示されているように経口プレドニゾロンの投与が治療の基本とされている<sup>2-5)</sup>。本疾患は膵癌、胆道癌との鑑別困難例が存在し、韓国や米国の診断基準ではステロイドの診断的投与が含まれている。しかしコンセンサスならびに本邦の診断基準では、安易な治療的鑑別は避けるべきという立場であり、診断的投与は推奨していない。

1. 寛解導入初期治療法<sup>2-5)</sup>

寛解導入には経口プレドニゾロンを0.6 mg/体重kg/日を2~4週間継続投与する。実際には30 mgもしくは40 mgの投与量で開始されることが多い。寛解までの期間に両者で有意差はなかったと報告されている

\* Steroid Therapy for Autoimmune Pancreatitis

1) 信州大学健康安全センター（〒390-8621 松本市旭3-1-1）

2) 同 医学部消化器内科

表1 自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス

- 1) 経口プレドニゾロンの投与が治療の基本である。
- 2) 黄疸例では胆道ドレナージを考慮する。
- 3) 糖尿病合併例では血糖のコントロールを行う。
- 4) 黄疸、胆管狭窄、腹痛等の臨床徴候の軽快しない症例に対しては、経口プレドニゾロンの投与を考慮する。ただし、自己免疫性膵炎の診断がつかない時点で、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膵腫瘍が否定されない場合、膵癌を念頭においた再評価を行う。
- 5) 経口プレドニゾロン 30~40 mg/日から投与を開始する。
- 6) プレドニゾロン初期量を2~4週間投与した後、臨床徴候の改善をみながら、2~3ヶ月を目安に維持量まで減量する。
- 7) 寛解後は原則的に経口プレドニゾロンの維持療法（目安として2.5~5 mg/日）を行う。
- 8) 維持療法の期間については今後の検討課題であるが、臨床徴候の改善をみて、一定期間（目安として6~12ヶ月間）投与後に中止し、再燃を念頭においた経過観察を行う。
- 9) 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、血清γグロブリンやIgG、IgG4などの血液生化学検査所見、腹部画像所見、黄疸や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする。

(参考文献2より引用)

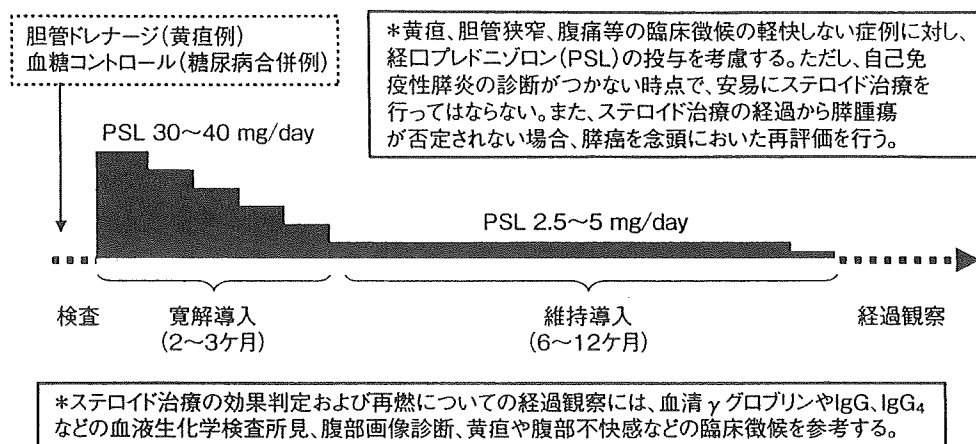


図1 自己免疫性膵炎の治療 (参考文献2より引用)

が、体重などを考慮してどちらかが選択される(図1)。閉塞性黄疸、耐糖能障害合併例では減黄処置、糖尿病に対する治療を併用する。通常ほぼ全例で2週間以内に臨床所見、検査所見、画像所見の改善を認め、1ヵ月以内に寛解状態となる。初期量を2~4週間続けた後、漸減して維持量へと移行する。

#### ①ステロイド漸減方法

経口プレドニゾロンを1~2週間ごとに臨床症状、血液生化学検査、血清γグロブリン・IgG・IgG4値、画像所見などを参考にしつつ5mgずつ減量し、ステロイド投与開始より2~3ヵ月で維持量にまで漸減する(図1)<sup>2~5)</sup>。20mg~15mgまでは2週間毎に5mg程度の減量でいいが、それ以後維持量まではゆっくりと2~3ヵ月くらいかけて減量するほうが再燃を来しにくいのではないかと、学会等で報告されている。このスケジュールに従えば治療開始から維持量到達まで半年程度の長期間を要することになるが、その有効性、特に再燃の抑制効果については今後の検討課題である。

ステロイド投与の膵機能に対する効果については、

外分泌機能についてはBT-PABA試験で40%程度に改善を認めたと報告されている<sup>7)</sup>。内分泌機能については47%で改善、17%で増悪したと報告され、効果は投与開始時期の病期によって異なると考えられ、さらに検討が必要である<sup>8)</sup>。

#### ②維持療法

維持投与施行群が非施行群に比較して再燃率が有意に低いとされ<sup>2)</sup>、経口プレドニゾロン5~7.5mg/日、少なくとも3年間維持投与を続けることが望ましいとされている<sup>2~5)</sup>。ただし涙腺・唾液腺炎、広範なリンパ節腫大病変、肝内胆管の硬化性病変、後腹膜線維症などの膵外病変を合併しない例など活動性が低いと考えられる症例についてはさらに減量もしくは適宜中止可能と考えられる。また、IgG4が正常値に低下した症例では中止可能ではないかと考えられる。IgG4正常例でステロイド維持療法を施行せずに10年間の経過観察中、膵ならびに膵外病変の再燃、血清学的な増悪を全く認めなかった症例を経験した(図2)。逆にIgG4高値持続例、上記の膵外病変を合併している活動性の



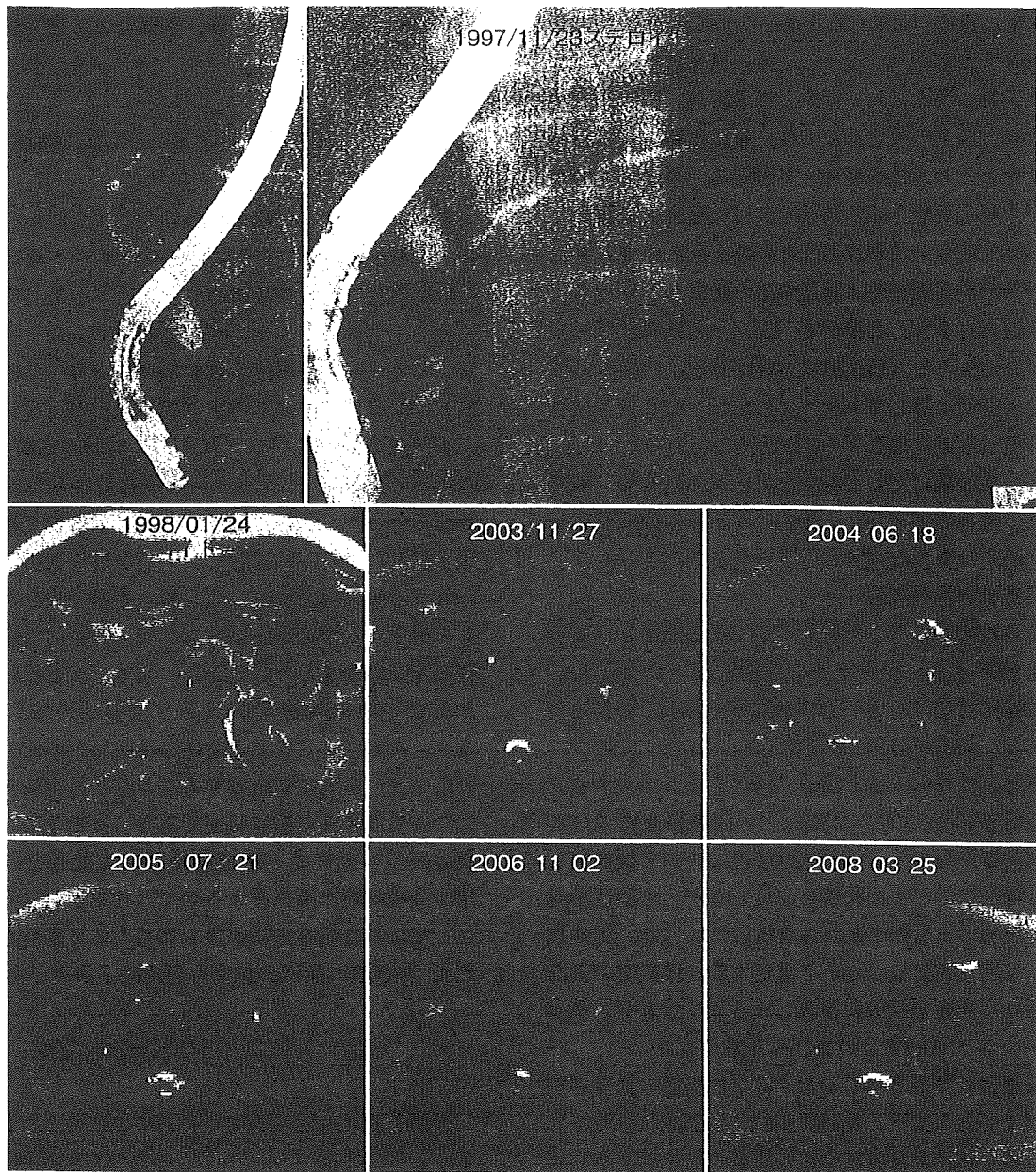


図2 65歳，女性。IgG4正常自己免疫性膵炎例の長期経過。10年の経過観察中，ステロイド維持療法なしで膵ならびに膵外病変の再燃を認めなかった。膵尾部に嚢胞性病変の合併を認める。

高い症例では長期に継続したほうがよいと考えられる。また活動性の高い症例では再燃を繰り返し，膵管系の後遺的变化を来し，最終的に膵液鬱滞による膵石形成に至ることがある<sup>9)</sup>。

経口プレドニゾロンを5 mg以上継続投与するに際しては骨密度を測定し，骨粗鬆症予防のためにビスフォスフォネート併用が望ましい。維持療法を長期に施行する目的として再燃予防に加えて膵機能の保持・回復も考えられるが，その効果については前述した如く今後の検討課題である。

### ③維持療法の中止基準について

再燃は維持療法継続3年未満で発症することが多い

ので，活動性の高い症例では少なくとも3年間の維持療法継続が望ましいとされている<sup>3,4)</sup>。しかし施設によってはそのまま継続している場合もある。本疾患は高齢者が多く，ステロイド継続による種々の合併症発症が懸念されるので，一定期間の維持療法後に活動性の指標が低下したら一旦中止し，その後再燃した場合に維持療法を再開し，長期に継続する方法も考えられる。

## 2. 外来での検査法と時期

### ①活動性の指標

本疾患の活動性の指標として i : 閉塞性黄疸, ii : 血液所見で胆道系酵素, 膵酵素, 抗核抗体, リウマト

イド因子, IgG, IgG4, 免疫複合体, 可溶性 IL2 receptor,  $\beta 2$  ミクログロブリンの上昇, 補体の低下, iii: 画像検査で脾腫大, iv: 涙腺・唾液腺炎, 肺門リンパ節腫大など全身のリンパ節病変, 硬化性胆肝炎, 後腹膜線維症などの脾外病変の合併がある。ステロイド再投与が必要と判断される閉塞性黄疸を呈する脾腫大, 上記の脾外病変の出現は再燃と判断されるので, 主に血液所見が経過観察時に再燃予測の指標となりうる。

複数回再燃を来した症例で, IgG4, 免疫複合体を経時的に測定すると, 臨床的に再燃が出現する数ヵ月前より血清値が上昇していた<sup>10)</sup>。したがってこれらは再燃を予測しうる有用なマーカーと考えられる。

本疾患活動期に C3, C4 の低下を 36% に認め, 補体活性化の関与が考えられ, 補体は本疾患の組織障害を直接反映する有用な指標と考えられる<sup>11)</sup>。

## ②外来での検査方法

維持療法中には月 1 回程度外来で経過観察し, 血液検査を施行する。再燃予測の活動性マーカーとして IgG4 測定が望ましいが, 保険未承認であるため IgG で代用する。胆道系酵素, 膵酵素, HbA1c などに加えて抗核抗体, リウマトイド因子, 補体をチェックする。腹部超音波検査, CT, MRI などの画像検査についても定期的に施行する。その施行頻度については安定している場合には年 1 回程度としているが, 活動性を考慮して決める。再燃が疑われる場合には IgG4, 免疫複合体, 可溶性 IL2 receptor を測定する。脾病変のみならず脾外病変も包括的に検索しうるガリウムシンチグラフィや FDG-PET の施行も考慮する。

本疾患には脾癌をはじめとする悪性腫瘍の合併が報告されているので<sup>12)</sup>, 経過観察中には発症に注意を払う。しかし現状では特定の悪性腫瘍の発生頻度が高いという報告はないので検査方法を特定することはできない。

## 3. 再燃の予測法と治療

経過観察時における再燃予測には安価で非侵襲的な方法が望まれるので, 現状では IgG4 測定を IgG で代用し, 各種ルーチン検査に加えて抗核抗体, リウマトイド因子, 補体を定期的にチェックする。再燃した場合には初期治療に準じて経口プレドニゾロンを 30 mg 程度に増量する。漸減方法については前述した如く時間をかけてゆっくり行ったほうがよい。再燃時投与量については初期投与量の半分以下でも十分に反応する可能性があるが, 一般に認められていないので今後の検討課題である。再燃例では維持療法をさらに長期に継続した方がいいが, その期間については未だ定まっていないので, 活動性を評価しながら決定する。維持

療法中に再燃した場合には, 前回よりも維持量を高く設定して漸減していく。

## II. ステロイド・ミニパルス療法

経口ステロイド剤投与で十分な効果が得られない場合, 手術などが予定されていてステロイド経口投与が困難な場合, 患者が長期のステロイド内服を拒否する場合, ステロイド・ミニパルス療法が有効な場合がある。ステロイド初期投与量が不十分であったため, 脾腫大は改善したが強度の下部胆管狭窄が残存した症例にメチルプレドニゾンによるミニパルス療法 (500 mg/日×3日間) を施行し, 著明に改善した例が報告されている<sup>13)</sup>。通常の経口ステロイド治療で十分な効果が得られない症例に対しても, 有効な選択肢と考えられる。悪性疾患を否定できず, 手術療法も考慮せざるを得ない胆管狭窄症例に対して, 外科的治療への影響が少ないと考えられるミニパルス療法を施行し, 結果的に手術を回避可能であった例が報告されている<sup>14)</sup>。ステロイドによる診断的治療は原則推奨されていないが, 短期間で完結するミニパルス療法の有効性については今後の検討課題である。またミニパルス療法は経口ステロイド治療に比較して強力な抗炎症作用, 免疫抑制作用を有するので, 初期治療に導入することでより有効な寛解状態を得られる可能性も考えられ<sup>5)</sup>, 今後適応症例の拡大も考慮する必要がある。

## III. ステロイド以外の治療法

再燃を繰り返す難治例に対してアザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤, Rituximab の併用が報告されている<sup>15~17)</sup>。アザチオプリン投与については急性膵炎発症の危険性があり慎重にすべきとの意見がある<sup>18)</sup>。また海外の報告では再発例, 治療抵抗性の胆管狭窄症例にこれらの薬剤が使用されているが, 初回経口プレドニゾロンの漸減方法, 維持量・期間などについて再発抑制の観点から工夫・再検討することが必要と考えられ, これら免疫抑制剤や抗体療法の安易な導入には慎重であるべきである<sup>16,17)</sup>。ただ経口プレドニゾロンの投与方法を工夫しても活動性が高い状態が持続し, 再燃を繰り返す症例も存在し, このような難治例に対する免疫抑制剤の併用については今後の検討課題である。

## 参考文献

- 1) Nakano S, Takeda I, Kitamura K, et al. : Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjogren's syndrome. *Digestive Disease* 23 (Supplement) : 75-79, 1978.
- 2) 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, ほか : 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* 20 : 343-348, 2005.
- 3) 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* 42 Sup18 : 50-58, 2007.
- 4) 西森 功, 岡崎和一, 川 茂幸, ほか : 自己免疫性膵炎の治療についての実態調査. *胆と膵* 28 : 961-966, 2007.
- 5) 佐藤 愛, 入澤篤志, 引地拓人, ほか : 自己免疫性膵炎に対するステロイド療法. *肝胆膵* 56 : 269-275, 2008.
- 6) 伊藤鉄英, 安田幹彦, 趙 海峰, ほか : 自己免疫性膵炎の治療. *胆と膵* 26 : 781-785, 2005.
- 7) Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. : Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 45 : 497-501, 2006.
- 8) 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* 32 : 244-248, 2006.
- 9) Takayama M, Hamano H, Ochi Y, et al. : Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 99 : 932-937, 2004.
- 10) Kawa S, Hamano H : Clinical features of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 42 Sup18 : 9-14, 2007.
- 11) Muraki T, Hamano H, Ochi Y, et al. : Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas* 32 : 16-21, 2006.
- 12) 飯田 洋, 窪田賢輔, 馬渡弘典, ほか : 自己免疫性膵炎に併発した膵尾部癌の1例. *膵臓* 23 : 608-614, 2008.
- 13) 中山新士, 松下光伸, 山科雅央, ほか : ステロイド内服で軽快しなかった自己免疫性膵炎に伴う胆管狭窄に対してステロイド・ミニバルス療法が有効であった一例. *膵臓* 21 : 446-452, 2006.
- 14) Matsushita M, Yamashina M, Ikeura T, et al. : Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 102 : 220-221, 2007.
- 15) Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, et al. : Autoimmune pancreatitis : clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol* 102 : 2417-2425, 2007.
- 16) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. : Immunoglobulin G4-associated cholangitis : clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 134 : 706-715, 2008.
- 17) Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, et al. : Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6 : 364-366, 2008.
- 18) Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, et al. : Refractory autoimmune pancreatitis : azathioprine or steroid pulse therapy? *Am J Gastroenterol* 103 : 1834-1835, 2008.

\* \* \*

## 自己免疫性膵炎の診断：膵癌との鑑別を中心に①

## CT・MRI・PET\*

藤永 康成<sup>1)</sup> 杉山由紀子<sup>2)</sup> 角谷 眞澄<sup>1)</sup> 上田 和彦 黒住 昌弘  
 山崎 幸恵 浜野 英明<sup>3)</sup> 川 茂幸<sup>4)</sup> 上原 剛<sup>5)</sup> 小口 和浩<sup>6)</sup>

Key Word 自己免疫性膵炎, CT, MRI, FDG-PET

## 要旨

小さな限局性自己免疫性膵炎では、自己免疫性膵炎に特徴的なびまん性膵腫大、膵周囲の被膜様構造がみられず、しばしば膵癌との鑑別が問題となる。①造影後期相での病変内部の均一な濃染、②造影早期相で病変内部にみられる点状の濃染、③脂肪抑制T1強調像で病変内部にみられる正常膵と同程度の点状高信号域、といった所見は自己免疫性膵炎を強く示唆し、膵癌との鑑別に有用である。病変末梢の膵萎縮が乏しく膵管拡張が比較的軽度、膵外病変を有する、などの間接所見からも、自己免疫性膵炎を考慮すべきである。FDG-PETやGaシンチグラフィは、膵病変に関しては鑑別に有用といえないが、全身にわたる膵外病変の検出に優れる。

肝胆膵画像 2009; 11: 631-638

## はじめに

近年、本邦から提唱された疾患概念である自己免疫性膵炎は世界的に認知されたといっても過言ではなく、その画像所見について多くの報告がみられるようになった。しかしながら、膵癌と誤診され切除された自己免疫性膵炎例が後を絶たないのも事実である。その理由は、非典型的な画像所見を呈する自己免疫性膵炎が少なからず存在するためである。このような例では、複数の画像検査で得られた所見を詳細に検討し整合性をもって解析するとともに、臨床所見や血液生化学所見なども考慮し最終診断する必要があることを物語っている。

本稿では、典型的な自己免疫性膵炎の画像所見を概説するとともに、非典型例に遭遇した際に鑑別の手がかりとなるチェックポイントについても触れる。

\* Diagnostic clue for autoimmune pancreatitis; roles of CT, MRI and FDG-PET for differential diagnosis from pancreatic cancer

- 1) 信州大学医学部 画像医学講座(〒390-8621 松本市旭3-1-1)  
Yasunari FUJINAGA, Masumi KADOYA, Kazuhiko UEDA, Masahiro KUROZUMI, Sachie YAMAZAKI: Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, *Matsumoto*
- 2) 長野赤十字病院 放射線科  
Yukiko SUGIYAMA: Department of Radiology, Nagano Red Cross Hospital, *Matsumoto*
- 3) 信州大学医学部 第二内科学講座  
Hideaki HAMANO: Department of Medicine, Gastroenterology, Shinshu University School of Medicine, *Matsumoto*
- 4) 信州大学医学部 健康安全センター  
Shigeyuki KAWA: Center for Health, Safety and Environmental Management, Shinshu University, *Matsumoto*
- 5) 信州大学医学部附属病院 臨床検査部  
Takeshi UEHARA: Department of Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine, *Matsumoto*
- 6) 相澤病院 放射線科  
Kazuhiro OGUCHI: Positron Imaging Center, Aizawa Hospital, *Matsumoto*

## LPSP と IDCP

1998年, Van Hoeら<sup>1)</sup>は, nonalcoholic duct-destructive chronic pancreatitis (DDCP)のCTおよびMR像について報告した. この報告では対象例の平均年齢が低いことに加え, 記載されている病理所見を考慮すると, 本邦で大部分を占める lymphoplasmacytic chronic pancreatitis (LPSP)と, 欧米で多く本邦では稀とされる idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)の両者を含んでいると思われる<sup>2)</sup>. DDCPの画像所見として, 病変が広範囲で腫瘤状であること, 病変の上流側の主膵管拡張や膵実質の萎縮や見られないことがあげられているが, これはLPSPの画像所見に類似している.

この直後に報告された Irieら<sup>3)</sup>の自己免疫性膵炎のCTおよびMR像の報告では, 自己免疫性膵炎との関連が当時はまだ知られていなかった血清IgG4を除けば, 2006年に日本膵臓学会より提唱された診断基準<sup>4)</sup>とほぼ同様の診断基準で診断されていることから, 対象となった症例の病理所見はLPSPに相当するものと推察される. この報告で記載されたびまん性膵腫大や膵周囲の被膜様構造 (capsule-like rim)は, 現在でも自己免疫性膵炎に特異的な画像所見として認知されている. これに加えて, 膵辺縁の直線化 (sausage-like appearance)も自己免疫性膵炎に特徴的な画像所見とされる.

世界的にはIDCPとLPSPをあわせて自己免疫性膵炎として報告されている可能性があるが, われわれが経験した症例は, すべて2006年に日本膵臓学会より提唱された診断基準<sup>4)</sup>を満たし, 生検施行例でもIDCPと組織診断されていないことから, 自験例はLPSPの画像所見に相当するものと考えられる.

## 限局性自己免疫性膵炎と膵癌

自己免疫性膵炎の多数例を検討した報告から, 自己免疫性膵炎に特徴的な画像所見とされるびまん性膵腫大は, 必ずしも認められないことがわかってきた<sup>5-7)</sup>. 自験例でも造影早期に軽度の造影不良を認め

るのみで形態異常をほとんど指摘できない例や, 辺縁の分葉状構造が消失しているが膵腫大は認めない例, 腫大と膵辺縁の直線化が認められるものの被膜様構造を認めない例など多彩な画像所見が認められた<sup>8)</sup>. このなかで, 限局性腫大を呈する例はしばしば膵癌を筆頭とする腫瘤性病変との鑑別が問題となる. 膵癌との診断のもとに外科的手術された症例の2~6%が自己免疫性膵炎であったとする報告もあり<sup>9-11)</sup>, 不必要な治療を避けるためには正確な術前診断が必須である.

## CT

自己免疫性膵炎の限局性病変と膵癌との鑑別には難渋することが少なくない. 膵頭部病変ではたとえ小さくとも閉塞性胆管拡張をきたすが, 小病変では被膜様構造を伴うことがなく, 単純CTでは病変そのものを指摘することすら難しい. 逆にダイナミックCTの動脈優位相では濃染不良域として描出され, 病変が大きくなり進展すると脾静脈閉塞などを伴い, 膵癌との鑑別がさらに難しくなる. これに対して, Wakabayashiら<sup>12)</sup>は, ダイナミックCT後期相の所見が鑑別の一助になると報告している. 限局性自己免疫性膵炎では内部に壊死や変性などをきたさないため内部が均一な濃染を示すのに対し (図1), 変性や壊死をきたしやすい膵癌では小病変であっても内部が不均一となる傾向がある (図2). しかしながら, 稀に限局性自己免疫性膵炎でも辺縁部に嚢胞性病変を伴うことがあり, 低吸収域の部位に留意し診断する必要がある (図3).

自験例での検討で自己免疫性膵炎では, ダイナミックCT早期相にて膵内部数石様構造の残存がみられることが明らかとなった (図4). 膵癌との鑑別に有用な所見と考えているが, この所見は区域以上の比較的大きな病変でみられることが多く, 小さな病変では有用性に乏しい. 一方, 付随所見として, 膵癌では病変によって狭窄を受けた膵管の上流側の膵実質が萎縮することが多いのに対して, 自己免疫性膵炎では少ないことも鑑別の手がかりとなる.



図1 限局性自己免疫性膵炎の腹部ダイナミックCT

- 単純CTで、膵頭部に淡い低吸収を示す腫瘤性病変を認める(→).
- 造影早期相にて同病変は低吸収域として描出されている(→).
- 造影後期相では周囲膵より均一な淡い高吸収を呈している(→).

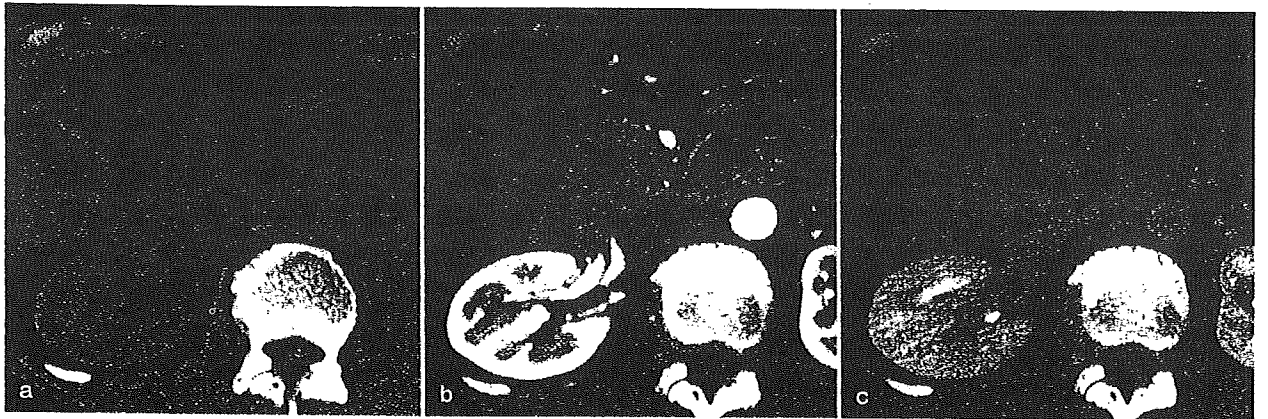


図2 膵癌の腹部ダイナミックCT

- 単純CTで膵頭部に腫瘤性病変を認める(→).
- CT造影早期相にて同病変は低吸収を呈している(→).
- 造影後期相でも同病変は不均一な低吸収を呈し、内部は不均一である(→).

## MRI

MRIは高い組織コントラスト能を有し組織性状の類推に有用である。被膜様構造の描出にはCTよりも優れていることが報告されている<sup>9)</sup>が、5 cm以下の限局性自己免疫性膵炎では被膜様構造も duct-penetrating sign<sup>13)</sup>もMRIで描出できず、膵癌との鑑別は容易ではない。

われわれは過去に膵尾部に腫瘤を形成した限局性自己免疫性膵炎の病変内部に、残存した膵実質を信

号強度の違いから識別可能であった1例を経験した<sup>9)</sup>。このことから、病変内部に膵実質が取り残されることが自己免疫性膵炎の特徴の1つと考え、病変内部の信号パターンに注目してMRIを検討した。その結果、限局性自己免疫性膵炎で正診率が高かったのは、①造影後期相で内部が均一である(図5c)、②造影早期相で病変内部に点状の高信号域が認められる(図5b)、という所見であった<sup>14)</sup>。さらに、上記の2つの所見に加えて③脂肪抑制併用T1強調像にて病変内部に点状の高信号を認める(図5a)、という所見は、高い特異度を示した<sup>14)</sup>。さらに、これら

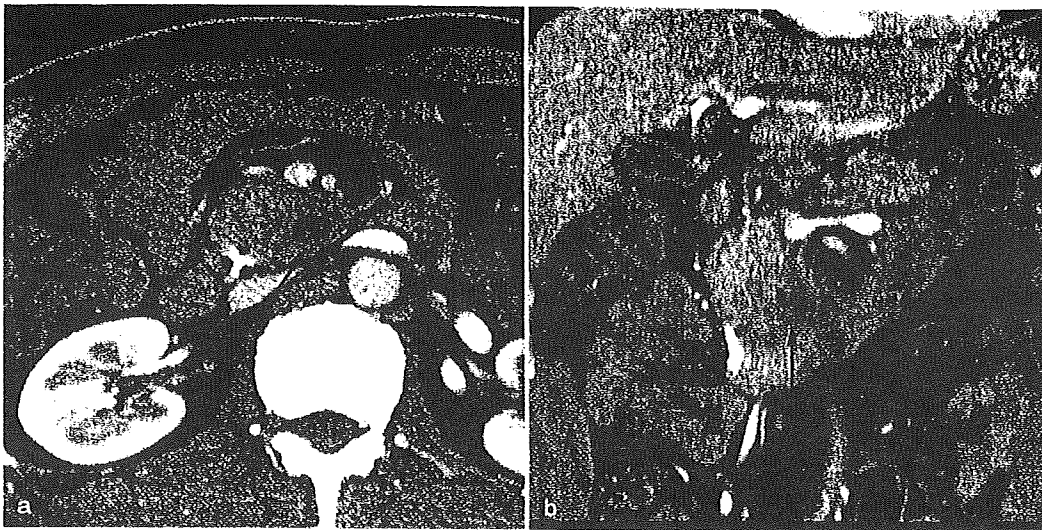


図3 嚢胞を伴う限局性自己免疫性膵炎  
 ダイナミックCT造影早期相横断像(a), および再構成斜位冠状断像(b)にて, 膵頭部の腫瘤性病変辺縁に嚢胞性病変(→)を認める.

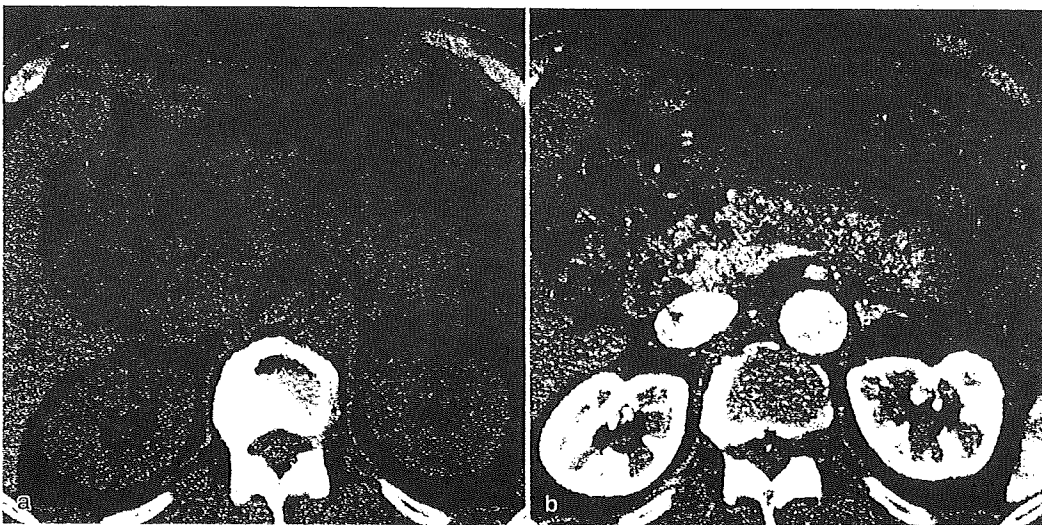


図4 自己免疫性膵炎内部の敷石状構造  
 a. 腹部ダイナミックCT. 単純CTで膵体尾部に区域性の腫大が認められる.  
 b. 腹部ダイナミックCT. 早期相にて, 膵体尾部の内部には敷石状の濃染が認められる.

の所見を組み合わせることで, 自己免疫性膵炎において高い正診率が得られた<sup>14)</sup>. 切除症例で, 病理所見を検討すると, 限局性自己免疫性膵炎では小葉周囲の線維化および形質細胞やリンパ球を中心とした炎症細胞浸潤がみられるとともに正常に近い膵腺房が残存していた(図6).

正常膵組織は脂肪抑制T1強調像にて高信号を呈すること, ダイナミックMRIにて良好な濃染を示すことを考えると, 脂肪抑制T1強調像にて点状の高信号を呈した部分やダイナミックMRIにて点状の濃染を示した部分は, 残存した正常膵に相当するのではないかと推測している.

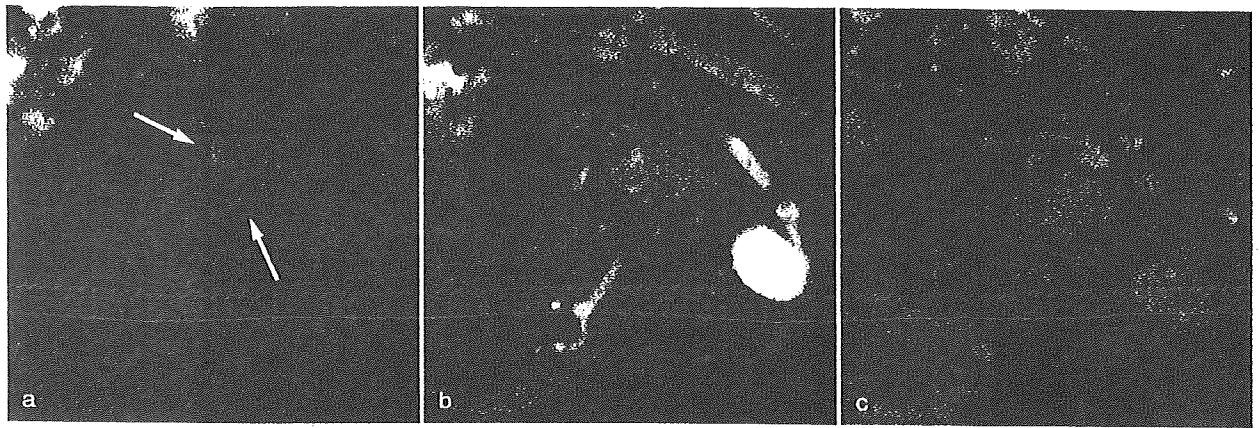


図5 限局性自己免疫性膵炎の腹部ダイナミック MRI

- a. 造影前脂肪抑制 T1 強調像にて、膵頭部の病変内部に点状の高信号域を認める(⇔).  
 b. 造影早期相にて、同部位に点状の濃染を認める(→).  
 c. 造影後期相では、病変は全体的に均一となっている.

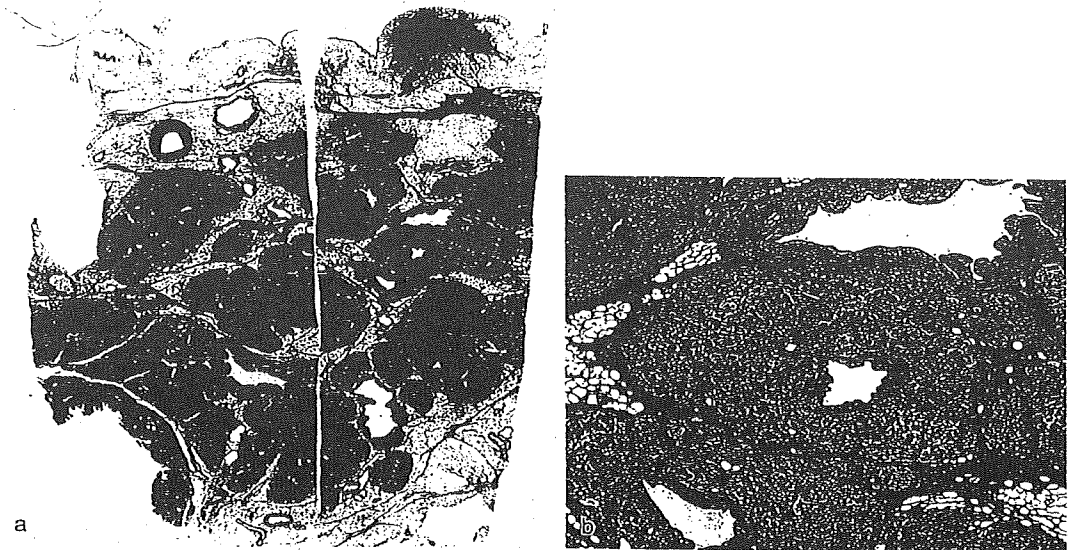


図6 自己免疫性膵炎の病理組織学的所見(図5と同一症例)

- a. ルーベ像. 脂肪浸潤を伴った正常膵組織が、小葉構造をとってびまん性に存在している.  
 b. 炎症細胞浸潤と小葉間の線維増生を認める. HE 染色, ×10.

最近では腹部領域での拡散強調像の臨床応用が普及してきた。異なる b 値の拡散強調像から算出できる ADC (apparent diffusion coefficient) 値が膵癌との鑑別に有用との報告もみられるが、膵癌の内部不均一性や自己免疫性膵炎の活動性によって ADC 値は影響を受けるため、鑑別困難な例も少なくない。

## FDG-PET

FDG-PET の集積は、糖代謝を反映する。多くの悪性疾患では糖代謝が亢進していることから、FDG-PET は悪性腫瘍の検出に有用な診断法とされている。一方、炎症性病変でも集積が亢進するため、しばしば悪性病変との鑑別に苦慮する<sup>15)</sup>。自己免疫性膵炎でも FDG-PET で集積の亢進を認め、膵癌との



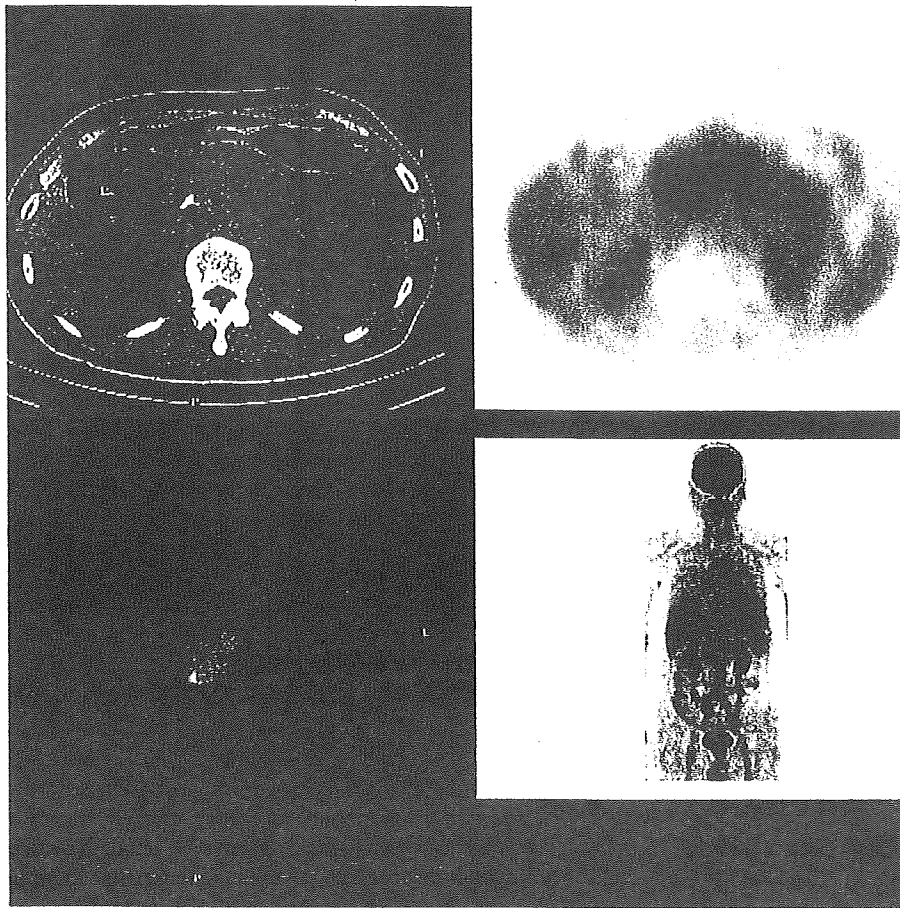


図7 自己免疫性膵炎のFDG-PET  
膵は頭部を中心に腫大し、同部位に著明な集積増加を認める。投与後1時間後のSUV maxは7.4と高値を示し、2時間後は8.7とさらに上昇していた。

鑑別が問題になることがある<sup>16)</sup>(図7)。FDGが炎症細胞に集積することから、自己免疫性膵炎での集積は、炎症の活動性が関与している可能性がある。

悪性腫瘍では、FDG注入後のstandard uptake value(SUV)は1時間後より2時間後で上昇することが多い。これに対し、炎症性病変では逆に2時間後で低下するのが一般的であるが、自己免疫性膵炎では2時間後のSUVが膵癌と同様に上昇することがわかっており、SUVの時間的推移は両者の鑑別には役立つ<sup>16)</sup>。一方、自己免疫性膵炎と膵癌のいずれにおいても、FDGの集積亢進を認めない場合もある。したがって、自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別には集積の多寡にかかわらずFDG-PETの有用性は低いといわざるを得ない。

炎症性病変の検出に有用な検査法として、Gaシンチグラフィがよく知られている。しかしながら、膵病変と膵癌との鑑別能に関してFDG-PETとGa

シンチグラフィとを比較したわれわれの検討では、両者に明らかな有意差は認められなかった。

### 自己免疫性膵炎の膵外病変

自己免疫性膵炎には様々な膵外病変が高頻度で合併する<sup>17)</sup>。肺門部リンパ節腫大、胆道病変、膵周囲、もしくは傍大動脈リンパ節腫大、肺野病変、涙腺、もしくは唾液腺病変、後腹膜病変、腎病変、前立腺病変など多彩で、特に肺門部リンパ節腫大と胆道病変の合併頻度が高い<sup>17,18)</sup>。したがって、これらの膵外病変を随伴する膵病変を認めたときは、自己免疫性膵炎が強く示唆される。

CTやMRIを用いて膵外病変の全身検索を施行することは非現実的である。FDG-PETやGaシンチグラフィは、1回の検査で全身を明瞭に描出することができるため、膵病変のみならず膵外病変の評

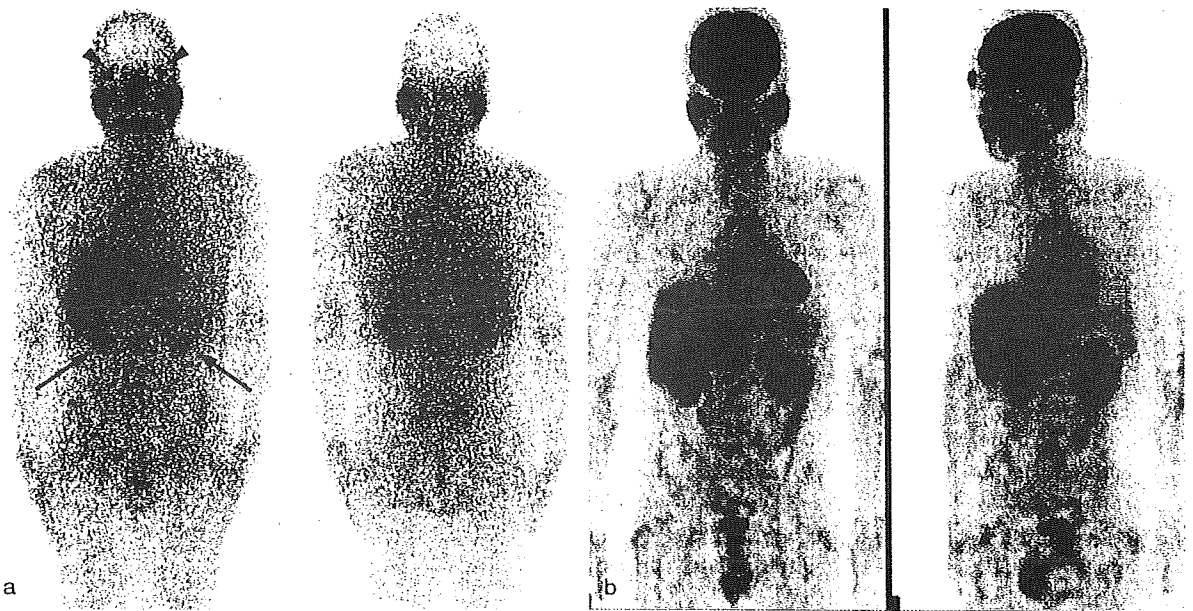


図8 自己免疫性膵炎に伴う膵外病変

a. Ga シンチグラフィにて、両側涙腺(▶)、耳下腺、顎下腺、および両腎(→)に集積増加を認める。

b. FDG-PET では、涙腺病変は脳の集積に隠されて描出されておらず、腎病変については正常に腎より排泄された FDG との鑑別が難しい。

価に適している。膵外病変について両者を比較すると、感度や集積の程度に有意差が認められなかったものの、腎病変や涙腺病変では Ga シンチグラフィの感度が優れていた(図8)。これは、FDG が腎から排泄されるため腎病変の評価が難しいことや、FDG が脳に集積するため涙腺病変が脳に重なり識別できないことがあるためである。

## おわりに

自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別点を中心に、CT、MRI、および FDG-PET の画像所見を概説した。膵外病変の存在は自己免疫性膵炎の可能性を強く示唆するが、あくまでも付随所見であって膵病変自体の直接所見ではないことを銘記すべきである。また、鑑別困難例に対して最終的に生検による組織診断を行うことに異論はないが、膵病変の性状を正確に画像に反映させる努力が先決である。精度の高い CT、MR 像を詳細に解析することで膵病変の鑑別につながる直接所見が得られ、限局性自己免疫性膵炎に対する不要な外科的切除を回避できる例が少なからず存在することを改めて強調したい。

## ●文献

- 1) Van Hoe L, Gryspeerdt S, Ectors N, et al. Nonalcoholic duct-destructive chronic pancreatitis: imaging findings. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 643-647
- 2) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119-1127
- 3) Irie H, Honda H, Baba S, et al. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 1323-1327
- 4) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-631
- 5) Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233: 345-352
- 6) Yang DH, Kim KW, Kim TK, et al. Autoimmune pancreatitis: radiologic findings in 20 patients. *Abdom Imaging* 2006; 31: 94-102
- 7) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-1016; quiz 934
- 8) 藤永康成, 角谷眞澄, 上田和彦, 他. 自己免疫性膵炎の画像診断. *日独医報* 2008; 53: 338-346
- 9) Yadav D, Notohara K, Smyrk TC, et al. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, his-

- tology, and natural history after resection. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 129-135
- 10) Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? Am J Surg Pathol 2003; 27: 110-120
  - 11) Servais A, Pestieau SR, Detry O, et al. Autoimmune pancreatitis mimicking cancer of the head of pancreas: report of two cases. Acta Gastroenterol Belg 2001; 64: 227-230
  - 12) Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, et al. Clinical and imaging features of autoimmune pancreatitis with focal pancreatic swelling or mass formation: comparison with so-called tumor-forming pancreatitis and pancreatic carcinoma. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2679-2687
  - 13) 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: 107-116
  - 14) 杉山由紀子, 藤永康成, 角谷眞澄, 他. 限局性自己免疫性膵炎のMRI. 第67回日本医学放射線学会抄録集 2008. S329
  - 15) Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, et al. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)-usefulness and limitations in "clinical reality". Ann Nucl Med 2003; 17: 261-279
  - 16) Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Gastroenterol 2008; 43: 144-151
  - 17) Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. Eur J Radiol 2009 (in press)
  - 18) Saegusa H, Momose M, Kawa S, et al. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. Pancreas 2003; 27: 20-25

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

患者にやさしい経鼻内視鏡ハンドブック [DVD付]

大原信行

●A5 頁140 2008年  
定価4,410円(本体4,200円+税5%)  
[ISBN978-4-260-00764-1]

従来の経口内視鏡検査よりも患者の苦痛が少なく、近年急速に普及しつつある経鼻内視鏡検査。しかし、安全で苦痛が少ないという経鼻内視鏡本来の利点を最大限に生かすには、そのための理念とテクニックを知ることが必須である。本書では、豊富な経験を持ち、患者にとってより安全で苦痛の少ない検査法を追求してきた筆者が、「患者にやさしい経鼻内視鏡」のすべてを丁寧に解説。DVD付。

続 アメリカ医療の光と影

バースコントロール・終末期医療の倫理と患者の権利

李 啓亮

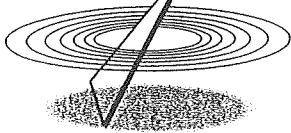
●四六判 頁280 2009年  
定価2,310円(本体2,200円+税5%)  
[ISBN978-4-260-00768-9]

患者の権利の中核をなす「自己決定権」が確立された歴史的経緯を、気鋭の著者が古典的事例を交えて詳述。延命治療の「中止・差し控え」に適応すべき原則を考える。さらに、セイフティ・ネットが切れ始めた米国の医療保険制度を明日の日本への警告としてとらえるとともに、笑いながら真剣な問題を考える「医療よもやまばなし」、患者の権利運動の先駆者である池永満弁護士との対談も収録。

## わが国における自己免疫性膵炎の実態

Autoimmune pancreatitis in Japan

診断の指針 治療の指針



川 茂幸 浜野 英明\*  
KAWA Shigeyuki HAMANO Hideaki

はじめに

自己免疫性膵炎は発症に自己免疫学的機序が想定される膵炎で、血清 IgG4 の上昇と膵病変局所への IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤が特徴である。また多様な膵外病変を合併し、膵病変と同様の病理所見を呈するため、IgG4 が関連する全身性疾患がいくつか提唱され、自己免疫性膵炎はそれらの膵病変と位置づけられるようになってきた。

## 1. 自己免疫性膵炎の臨床

中高年の男性に好発し、年齢は60歳代にピークがあり、男性比率は約80%である。罹患率は人口10万人対0.71人、疑い例を含めると1.34人と推定され、まれな疾患である。ただ最近、本疾患が広く認識されるようになり、診断される症例数は増加してきている。

膵内胆管の狭窄・閉塞による閉塞性黄疸にて発症する例が多い。通常の膵炎のように強度の腹痛を呈する例はまれである。糖尿病の発症、増悪が初発する場合もある。

閉塞性黄疸に関連するビリルビンの上昇、胆道系酵素の上昇、肝機能障害を認め、CA19-9も胆汁うっ滞のため約50%で上昇を認める。IgG は約70%で、抗核抗体・リウマトイド因子は30~40%で上昇を認めるが、疾患特異的自己抗体である抗ミトコンドリア抗体や抗SS-A抗体、抗SS-B抗体が陽性となることはほとんどない。本症ではIgG4の上昇を80~90%で認める。IgG4はアレルギー疾患や寄生虫疾患などごく限られた疾患でしか上昇せず、本症と鑑別が問題となる膵癌や腫瘤形成性膵炎、さらには他の膵胆道系疾患や自己免疫性疾患でもほとんど上昇を認めない。したがって、本症診断に最も有用な血清マーカーである。膵癌との鑑別能も優れており、また疾患活動性を鋭敏に反映しているので、経過観察にも有用である。

各種画像診断にて膵腫大像を捉える。膵全体が腫大するのは50%程度で、頭部、体尾部が限局性に腫大し、

膵癌との鑑別が困難な場合がある。腹部超音波検査では低エコーの腫大像を認め、“ソーセージ様”と表現される。造影CT検査で腫大部は、実質相では正常膵に比較して低吸収であるが、遅延性増強パターンを示す。膵辺縁は直線状で、帯状の低吸収域、被膜様構造(capsule-like rim)が特徴的である。膵を取り囲む線維組織を反映していると考えられるが、出現頻度は30%程度である。MRI検査では腫大部はT1強調像で低信号、造影MRIで遅延性増強を認める。MRCPにて膵管狭細像を捉えるのは現時点では困難である。膵管造影にて主膵管の狭細像が特徴である。膵管狭細像とは「閉塞や狭窄像と異なり、ある程度広い範囲に及び、膵管径が通常より小さく(細く)、かつ不整を伴っている膵管像」と定義される。通常は全膵管長の3分の1以上を占める。狭細部より上流側の拡張を認めないことが多い。ガリウムシンチグラフィやFDG-PETにて、膵病変局所にガリウムやFDGの集積を認め、ステロイド投与により速やかに消失する。これらの検査は膵外病変の描出にも有用である。

## 2. 診 断

## 1) 本邦の診断基準

自己免疫性膵炎臨床診断基準2006(表1)にて診断する。画像所見が必須で、血液所見、病理所見のいずれか、あるいは双方の存在により診断する。

## 2) 諸外国の診断基準

韓国、米国(Mayo Clinic)、韓国と日本共同で作成されたアジア診断基準、などが提唱されている。本邦の診断基準との大きな違いは、ステロイド反応性や、膵外病変の存在を項目に入れていることである。本邦の診断基準ではステロイドによる治療的診断は認めない立場である。また、膵外病変についてはまだ詳細が明らかではなく、膵病変の診断基準に膵外病変の存在を入れるべきではないという立場である。今後MRCPの導入、組織診断法の改良など検討が加えられていく

信州大学健康安全センター 教授 \*同 医学部消化器内科

Key words 自己免疫性膵炎 IgG4 lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis