

Table 1 自己免疫性膵炎と膵臓癌との画像所見の対比

	自己免疫性膵炎	膵臓癌	p value
CT：後期相での造影硬化 +/-	17/0	4/66	< 0.001
CT：Capsule-like 低吸収域 +/-	6/11	1/69	< 0.001
CT：膵体尾部の委縮 +/-	0/17	43/27	< 0.001
CT：狭窄のない部分の胆管壁肥厚 +/-	8/9	4/66	< 0.001
CT：胆嚢壁の肥厚 +/-	5/12	3/67	0.006
CT：後腹膜腫瘍 T +/-	2/15	0/70	0.036
血管造影：膵周囲動脈の encasement +/-	4/4	15/12	> 0.999
血管造影：門脈の偏移, 閉塞 +/-	4/4	18/9	0.679
ERP：主膵管狭細像の長さ (cm, mean ± SD)	6.7 ± 3.2	2.6 ± 0.8	< 0.001
ERP：主膵管狭細像の長さ ≥ 3cm +/-	13/4	8/32	< 0.001
ERP：スキップした主膵管狭細像 +/-	6/11	0/40	< 0.001
ERP：主膵管狭細部からの分枝の派生 +/-	11/6	4/12	0.036
ERP：主膵管閉塞 +/-	1/16	24/16	< 0.001
ERP：上流主膵管最大径 (mm, mean ± SD)	2.9 ± 0.7	7.1 ± 1.9	< 0.001
ERP：上流主膵管最大径 < 5 mm +/-	16/1	7/33	< 0.001
ERC：下部胆管狭窄 +/-	15/2	35/5	> 0.999
ERC：肝内胆管狭窄 +/-	2/15	0/40	0.085
ERC：下部胆管の左方偏移 +/-	10/7	30/10	0.342

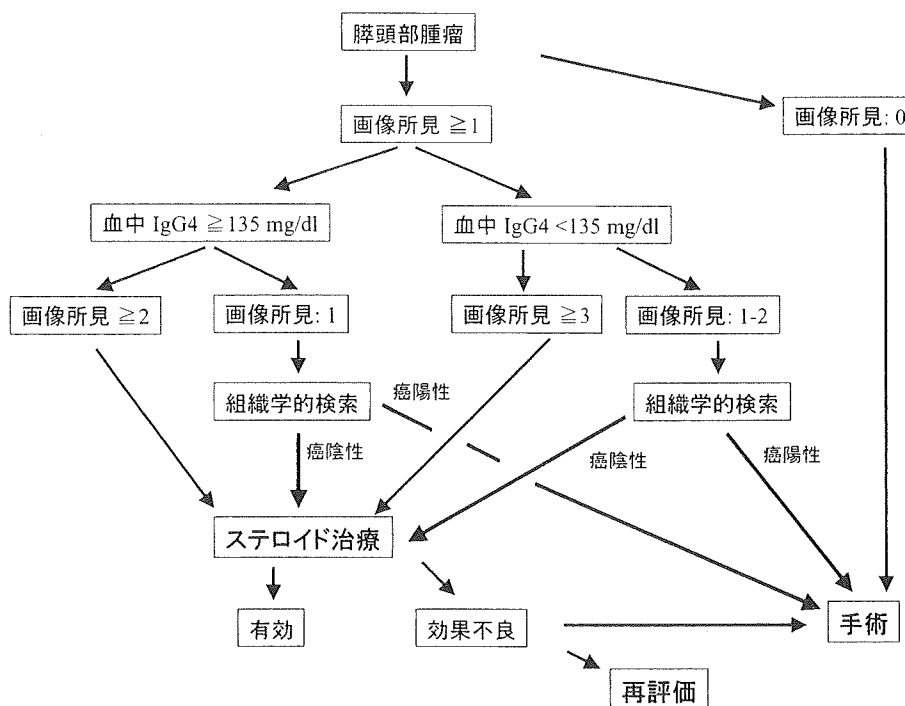


Fig. 1 膵頭部の腫瘍性病変における自己免疫性膵炎と膵臓癌との鑑別診断のアルゴリズム

と、全ての自己免疫性膵炎患者は2個以上の陽性所見を示した。2例の膵臓癌が血中 IgG4 値の上昇と造影効果を有する膵腫大を認めた。血中 IgG4 値が正常な31例の膵臓癌のうち、26例は全ての

所見に陰性であったが、4例は1つの所見に陽性、1例は2つの所見に陽性を示した。これらの所見から、膵頭部の腫瘍性病変の鑑別診断のアルゴリズムを作成した (Fig. 1)。

膵頭部腫瘍で閉塞性黄疸を呈する例では、ENBD や PTCD を行い、悪性腫瘍の確定診断のために胆汁や膵液の細胞診を行う。上記 6 つの画像所見が全て陰性の例では、膵臓癌の診断で、手術を考慮する。少なくとも 1 所見が陽性の例では血中 IgG4 値を測定する。血中 IgG4 値が高く、2 つ以上の画像所見があれば自己免疫性膵炎の診断の下ステロイド治療の適応を考慮し、1 所見のみの場合は EUS-FNA などの組織学的検索を行う。組織学的に癌陰性であれば自己免疫性膵炎を考え、癌陽性であれば膵臓癌として手術を検討する。血中 IgG4 値が正常で、3 所見異常が陽性の場合には自己免疫性膵炎を考え、1~2 所見が陽性の場合には組織学的検索を行う。自己免疫性膵炎はステロイドに非常に良く反応するので、ステロイド治療後の効果が不良な例では、膵臓癌を念頭に再評価が必要となる。

特に高齢者で黄疸で発症した膵頭部腫瘍患者では、このアルゴリズムに従って、自己免疫性膵炎と膵臓癌との鑑別が必要である。

文 献

- 1) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-25.
- 2) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-31.
- 3) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2694-9.

Expanded abstract cited from the original paper:

Terumi Kamisawa, Mitsuho Imai, Pong Yui Chen, Yuyang Tu, Naoto Egawa¹⁾, Kouji Tsuruta, Atsutake Okamoto²⁾, Mizuka Suzuki, Noriko Kamata³⁾. Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Pancreas* 2008; 37: e62-7.

¹⁾Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

²⁾Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

³⁾Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital



自己免疫性膵炎

安食 元 神澤 輝実

要旨：自己免疫性膵炎(以下、AIP)は高齢男性に頻度が高い特殊な膵炎である。閉塞性黄疸で発症することが多いが、さまざまな症状をきたすことが知られている。AIPの発症には自己免疫学的機序の関与が示唆され、膵腫大と膵管狭細、血中IgG4高値、ステロイド治療が著効するなどの特徴が見られる。画像検査では、ソーセージ様と称される「びまん性膵腫大」と、「主膵管狭細像」が診断に有用であるが、限局性の病変では、時に膵癌との鑑別が問題となる。実際、膵切除後にAIPと診断された症例も少なくない。また最近ではIgG4関連硬化性疾患という概念が確立されつつあり、硬化性胆管炎や硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症など全身性疾患とAIPの関係が注目されている。高齢者の消化器病診療においては、不要な外科切除を避けるためにも本症を認識しておく必要がある。高齢者の膵腫瘍では、膵癌だけでなくAIPも念頭に置き、鑑別診断を進めることが重要である。

老年消化器病 21 (1) : 45 ~ 47

Key words：自己免疫性膵炎, 膵腫大, 膵管狭細像

(2009年2月26日受理)

はじめに

自己免疫性膵炎(以下、AIP)は高齢男性に頻度が高い特殊な膵炎である。閉塞性黄疸で発症することが多く、糖尿病の発症と増悪をきたすこともある。AIPの発症には自己免疫学的機序の関与が示唆され、膵腫大と膵管狭細、血中IgG4高値、ステロイド治療が著効するなどの特徴が見られる。画像検査では、ソーセージ様と称される「びまん性膵腫大」と、「主膵管狭細像」が診断に有用であるが、限局性の病変では、時に膵癌との鑑別が問題となる¹⁾。実際、膵切除後にAIPと診断された症例も少なくない。また最近ではIgG4関連硬化性疾患という概念が確立されつつあり、硬化性胆管炎や硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症など全身性疾患とAIPの関係が注目されている^{1,2)}。高

齢者の消化器病診療においては、不要な外科切除を避けるためにも本症を認識しておく必要がある。

I. AIPの頻度

厚生労働省の調査³⁾ではAIPの推計年間受療者は約900人で、有病患者数は人口10万対0.71人とされている。自験例では高齢男性に好発し、60歳代にピークが見られた(図1)。2006年に提唱された診断基準を表1に示す⁴⁾。

II. AIPの画像所見

AIPは病理組織像として、膵臓にリンパ球と形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と膵管周囲および膵小葉間間質を中心とした線維化が認められる。そのために著明な膵腫大と膵管内腔の狭細化

Hajime ANJIKI, et al : Autoimmune pancreatitis

東京都立駒込病院 消化器内科 [〒113-0021 東京都文京区本駒込 3-18-22]

表1 AIP臨床診断基準 2006⁴⁾

- ① 膵画像検査にて特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める。
- ② 血液検査で高 γ グロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、自己抗体のいずれかを認める。
- ③ 病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記の①を認め、2項目以上を満たす症例は、AIPと診断する。ただし、他の原因による膵炎や膵癌・胆管癌を除外することが必要である。

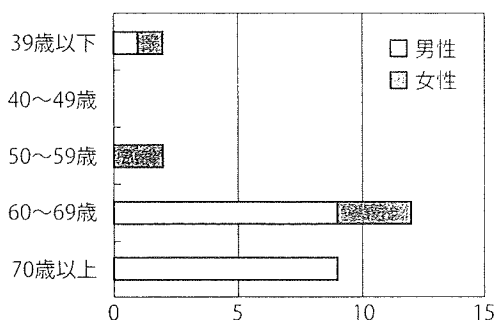


図1 自己免疫性膵炎患者の年齢・男女比

をきたす。また、AIPは膵以外にも同様の機序で起こると考えられている膵外病変の合併を認める。膵外病変は多岐にわたるが、胆管病変が最も合併頻度が高い^{1,3)}。以下、特徴的な画像所見を提示する(図2～図5)。

Ⅲ. 治療

AIPは膵病変だけでなく、合併する膵外病変にもステロイドが著効する。自然寛解例も報告されているが、治療はステロイドが推奨されている^{1,5)}。

Ⅳ. 結語

AIPの概要と特徴的な画像所見について述べた。高齢者の膵腫瘍では、膵癌だけでなくAIPも念頭に置き、鑑別診断を進めることが重要である。AIPは高齢者診療において、今後ますます重要な位置を占めていくと思われる。

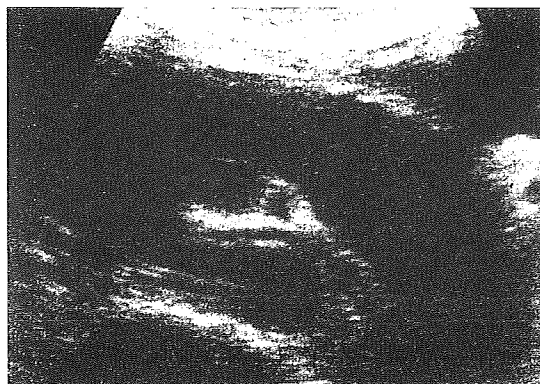


図2 腹部超音波

全体的に低エコーで、びまん性に腫大した膵が描出されている。自己免疫性膵炎に特徴的なエコー像である。



図3 造影CT

ソーセージ様と称されるびまん性膵腫大が見られる。ダイナミックCTでの膵腫大部の遅延性増強効果、膵腫大部を取り囲む帯状の構造物(capsule-like rim: 白矢印)が本症に特徴的とされる。



図4 ERCP

びまん性の主膵管の狭細像が見られる。壁不整や拡張像は見られない。



図5 MRCP

主膵管の狭細像と、下部胆管と肝門部～肝内胆管に狭窄像を認める。肝内胆管に狭窄を認めると、その胆管像は原発性硬化性胆管炎(PSC)に類似する。



図6 治療前のAIP患者のERCP画像

膵頭部の主膵管狭細像と下部胆管の狭窄像を認める。

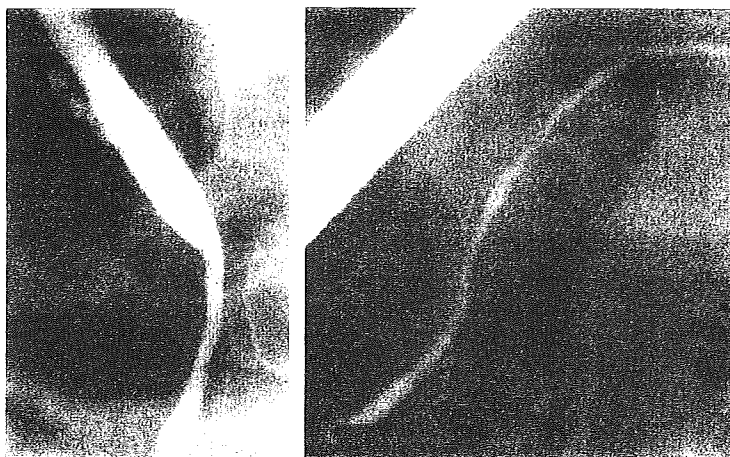


図7 図6の症例のステロイド治療後のERCP像

主膵管狭細像、下部胆管狭窄像ともに著明な改善を認める。

文献

- 1) Kamisawa T, Okamoto A : Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. J Gastroenterol 41 : 613-625, 2006
- 2) 神澤輝実 : 自己免疫性膵炎から全身性疾患根の展開. 日消誌 105 : 479-485, 2008
- 3) 西森 功, 大西三朗, 大槻 眞 : 自己免疫性膵炎の全国調査. 膵臓 22 : 651-656, 2007
- 4) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T et al : Clinical

diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. J Gastroenterol 41 : 626-631, 2006

- 5) 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 他 : 自己免疫性膵炎の治療—厚生労働省難知性疾患克服研究事業 難知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

* * *

Can MRCP replace ERCP for the diagnosis of autoimmune pancreatitis?

T. Kamisawa,¹ Y. Tu,¹ N. Egawa,¹ K. Tsuruta,² A. Okamoto,² M. Kodama,³ N. Kamata³

¹Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, 3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan

²Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, 3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan

³Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, 3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan

Abstract

Background: It is of utmost importance that autoimmune pancreatitis (AIP) be differentiated from pancreatic cancer. Irregular narrowing of the main pancreatic duct is a characteristic finding in AIP; it is useful for differentiating AIP from pancreatic cancer stenosis. This study evaluated the usefulness of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) for the diagnosis of AIP and assessed whether MRCP could replace endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosing AIP.

Methods: The MRCP and ERCP findings of 20 AIP patients were compared.

Results: On MRCP, the narrowed portion of the main pancreatic duct was not visualized, while the noninvolved segments of the pancreatic duct were visualized. The degree of upstream dilatation of the proximal main pancreatic duct was milder in AIP than in pancreatic cancer patients. In the skipped type, only skipped narrowed lesions were not visualized. After steroid therapy for AIP, the nonvisualized main pancreatic duct became visualized.

Conclusions: MRCP cannot replace ERCP for the diagnosis of AIP, since narrowing of the main pancreatic duct in AIP was not visualized on MRCP. MRCP findings of segmental or skipped nonvisualized main pancreatic duct accompanied by a less dilated upstream main pancreatic duct may suggest the presence of AIP. MRCP is useful for following AIP patients.

Key words: Autoimmune pancreatitis—Magnetic resonance cholangiopancreatography—Endoscopic retrograde cholangiopancreatography—Pancreatic cancer—Main pancreatic duct

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a recently identified clinical entity with a suspected autoimmune etiology. There is no definite serological marker for AIP, and it is usually difficult to obtain adequate specimens from the pancreas. Thus, AIP is currently diagnosed based on a combination of clinical, laboratory, and imaging studies. AIP responds dramatically to steroid therapy; therefore, to avoid unnecessary surgery, an accurate diagnosis of AIP is required. The most important disease that should be differentiated from AIP is pancreatic cancer [1, 2].

In 2006, the Japan Pancreas Society proposed the “Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis” [3]. There are three criteria: (a) radiological imaging showing diffuse or localized enlargement of the pancreas and diffuse or segmental irregular narrowing of the main pancreatic duct; (b) laboratory data showing abnormally elevated levels of serum gammaglobulin, IgG or IgG4, or the presence of autoantibodies; (c) histological findings showing marked interlobular fibrosis and prominent lymphoplasmacytic infiltration in the pancreas. To make the diagnosis of AIP, either all of the criteria should be present or criterion 1 together with either criterion 2 or criterion 3 should be present. Narrowing of the main pancreatic duct on direct pancreatography is essential for diagnosis of AIP.

Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is a relatively simple, safe, and noninvasive imaging procedure. In many pancreatobiliary diseases, MRCP is replacing diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) [4, 5]. We previously

Correspondence to: T. Kamisawa; email: kamisawa@cick.jp

examined preliminarily MRI and MRCP findings in nine AIP patients [6]. This study evaluated the usefulness of MRCP for diagnosing AIP and assessed whether MRCP can replace ERCP for diagnosing AIP.

Materials and methods

The subjects included 20 AIP patients (16 male and 4 female; average age, 62.8 years) who underwent both ERCP and MRCP within 1 month before therapy. AIP was diagnosed according to the "Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis 2006" [3]. In all patients, pancreatic malignancy was ruled out by long-term follow up. In 18 AIP patients who underwent steroid therapy, both ERCP and MRCP results were available after steroid therapy.

MRCP was done using a 1.5-T magnetic resonance imaging machine (INTERA, Philips Co. Ltd., The Netherlands) by two- or three-dimensional coronal heavily T2-weighted single-shot rapid acquisition with relaxation enhancement (slice thickness, 60 mm; flip angle, 90°; repetition time, 2900 s; echo time, 1200 s). The MRCP and ERCP findings of these AIP patients before and after steroid therapy were compared by two radiologists and three endoscopists.

Narrowing of the main pancreatic duct on ERCP was divided into diffuse, segmental, and skipped, according to the extent of involvement. Diffuse was used when a process involves the entire pancreatic duct or at least more than two-thirds of the entire length of the main pancreatic duct, whereas lesions that were not continuous and involved the head, body, or tail were defined as segmental.

This study was approved by the institutional review board of our institution, and informed consent was obtained from each patient before all procedures.

Results

ERCP findings

On ERCP, narrowing of the main pancreatic duct was diffuse ($n = 6$), segmental in the head ($n = 4$) (Fig. 1A), segmental in the body ($n = 3$) (Fig. 2A), segmental in the tail ($n = 2$), and two skipped in the head and body or tail ($n = 5$). The length of the narrowed portion of the main pancreatic duct was longer than 3 cm in 18 patients, while it was 2 cm in length in 2 patients. Maximal diameter of the upstream main pancreatic duct in four patients with segmental narrowing in the head was 3.0 ± 0.6 mm (mean \pm SD). These four patients showed "double duct sign" which represented coexistent and adjacent stenosis of the main pancreatic duct and the lower bile duct in association with upstream dilatation. Secondary pancreatic ducts were derived from the narrowed portion of the main pancreatic duct in 11 patients.

Stenosis of the bile duct was detected in 14 patients, and all of them showed stenosis of the lower bile duct.

Furthermore, two patients also had stenosis of the intrahepatic bile duct. After steroid therapy, both narrowing of the main pancreatic duct and stenosis of the bile duct improved markedly in all patients.

MRCP findings

On MRCP of patients with diffuse-type AIP, the entire main pancreatic duct was nonvisualized in three patients and incompletely visualized in three patients. On MRCP of patients with segmental-type AIP, the narrowed portion of the main pancreatic duct was not visualized, while the noninvolved segments of the pancreatic duct were visualized. Upstream dilatation of the proximal main pancreatic duct was milder than that in pancreatic cancer patients (Figs. 1C, 2B). Secondary pancreatic ducts derived from the narrowed portion of the main pancreatic duct were detected in three patients on MRCP. In patients with skipped-type AIP, only skipped narrowed lesions were not visualized on MRCP (Fig. 3).

Stenosis of the lower or intrahepatic bile duct was similar on MRCP and ERCP (Fig. 1B, C). After steroid therapy, the nonvisualized main pancreatic duct became visualized on MRCP (Fig. 1D).

Discussion

Patients with AIP and pancreatic cancer share many clinical features, such as being elderly, the presence of painless jaundice, the development of new-onset diabetes mellitus, and elevated serum tumor markers [1, 2, 7]. In particular, segmental-type AIP patients develop focal enlargement of the pancreas, which is radiologically difficult to differentiate from pancreatic cancer. In North America, about 2.5% of pancreatoduodenectomies were reported to have been done in AIP patients who were mistakenly diagnosed as having pancreatic cancer [8]. Since AIP responds dramatically to steroid therapy, it is of utmost importance that AIP be differentiated from pancreatic cancer to avoid unnecessary surgery. Given that there is no definite serological marker for AIP, and that it is usually difficult to obtain adequate specimens from the pancreas, AIP is currently diagnosed based on a combination of clinical, laboratory, and imaging studies.

Irregular narrowing of the main pancreatic duct is a characteristic finding in AIP. It is usually longer than 3 cm, with or without deviation of side pancreatic branches; it can be differentiated from the stenosis of pancreatic cancer. The diagnostic criteria for AIP developed in Japan [3] and Korea [9] help to avoid misdiagnosing pancreatic cancer; narrowing of the main pancreatic duct on direct pancreatography is essential for diagnosing AIP. However, given that ERCP can cause adverse effects, such as pancreatitis, noninvasive MRCP is becoming the first choice examination for pancreaticobiliary diseases [4, 5]. Therefore, this study evaluated

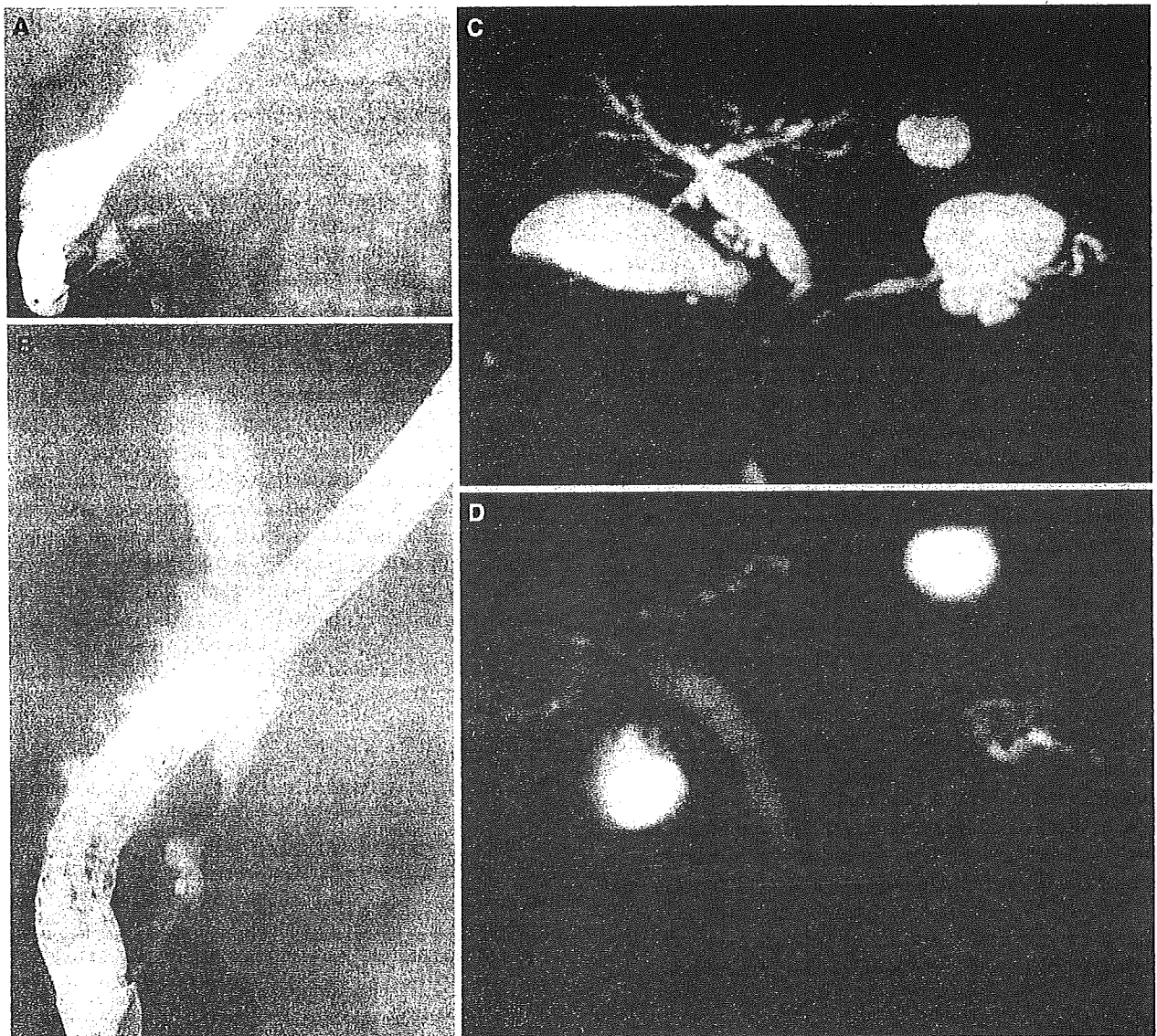


Fig. 1. ERCP and MRCP of a patient with segmental-type AIP in the head. (A) ERCP showed the long narrowing of the main pancreatic duct. (B) ERCP showed stenosis of the lower bile duct. (C) On MRCP, neither narrowing of the main pan-

creatic duct nor stenosis of the bile duct was visualized. (D) After steroid therapy, the nonvisualized main pancreatic duct and bile duct became visualized on MRCP.

the usefulness of MRCP for diagnosing AIP and assessed whether MRCP could replace ERCP for diagnosing AIP.

The major problem with MRCP for diagnosing AIP is nonvisualization of the narrowed main pancreatic duct seen on ERCP, due to the inferior resolution of MRCP compared to ERCP. In typical diffuse-type AIP cases, the pancreas showed an entirely "sausage-like" enlargement on CT or US; this finding highly suggests AIP. If the main pancreatic duct is non- or incompletely visualized on MRCP in these cases, one can perhaps suspect the presence of diffuse narrowing of the main pancreatic duct. Segmental-type AIP located in the head frequently shows the "double duct sign." The "double duct sign" has been

reported to predict the presence of pancreatic head cancer with a high degree of certainty [10], but it is not specific in pancreatic cancer [11]. When the "double duct sign" is suspected on MRCP, ERCP can be predicted to show a long narrowed main pancreatic duct, which suggests segmental-type AIP in the head (Fig. 1A–C). However, segmental narrowing of the main pancreatic duct can occur in some cases of cancer or lymphoma of the pancreas and acute pancreatitis. As secondary pancreatic ducts sometimes derive from the narrowed portion of the main pancreatic duct in AIP patients in contrast to pancreatic cancer, secondary pancreatic duct derivation from the narrowed pancreatic duct is one of the useful findings to

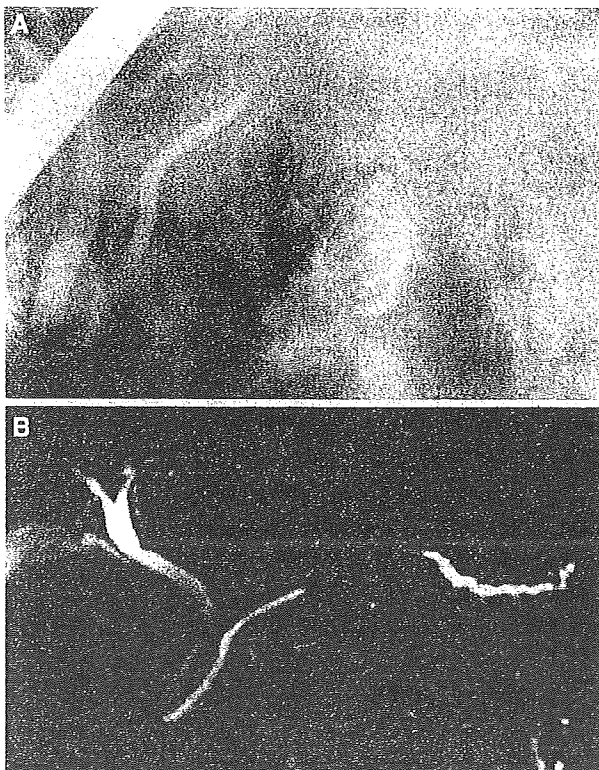


Fig. 2. ERCP and MRCP of a patient with segmental-type AIP in the body. (A) ERP showed the narrowing of the main pancreatic duct in the pancreatic body. (B) The narrowing portion of the main pancreatic duct was not visualized on MRCP.



Fig. 3. On MRCP of a patient with skipped-type AIP, two segmentally skipped lesions of the main pancreatic duct in the head and body of the pancreas were not visualized.

differentiate segmental-type AIP from pancreatic cancer. However, secondary pancreatic ducts derived from the narrowed portion of the main pancreatic duct were detected in 11 AIP patients on ERCP, but they were demonstrated in only 3 patients on MRCP. Thus, since

MRCP cannot differentiate narrowing of the main pancreatic duct in AIP patients from stenosis of the main pancreatic duct in pancreatic cancer patients, MRCP cannot replace ERCP for diagnosing AIP.

However, MRCP findings of segmental or skipped nonvisualized main pancreatic duct accompanied by a lesser degree of upstream main pancreatic duct dilatation than that seen in pancreatic cancer may suggest the presence of AIP. Furthermore, when a nonvisualized main pancreatic duct becomes visualized after steroid therapy, the diagnosis of AIP is essentially confirmed. MRCP is also useful for determining AIP recurrence after steroid dose tapering, as well as during or after maintenance steroid therapy.

In conclusion, MRCP cannot replace ERCP for diagnosing AIP, since narrowing of the main pancreatic duct in AIP cannot be visualized on MRCP. However, MRCP findings of a segmental or skipped nonvisualized main pancreatic duct accompanied by a less dilated upstream main pancreatic duct may suggest the presence of AIP. MRCP is also useful for follow-up of AIP patients.

Acknowledgment. This study was supported by Research for Intractable Disease of the Pancreas, Minister of Labor and Welfare of Japan.

References

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. (1995) Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40:1561–1568
2. Kamisawa T, Okamoto A (2006) Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 41:613–625
3. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas, et al. (2006) Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 41:626–631
4. Sica GT, Braver J, Cooney MJ (1999) Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreatography in patients with pancreatitis. *Radiology* 210:605–610
5. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. (2006) MRCP of congenital pancreaticobiliary malformation. *Abdom Imaging*. doi: 10.1007/s00261-006-9005-3, Epub ahead of print
6. Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, et al. (2006) MRCP and MRI findings in 9 patients with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 12:2919–2922
7. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. (2003) Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 98:2694–2699
8. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, et al. (2003) Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 237:853–859
9. Kim KP, Kim MH, Kim JC, et al. (2006) Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revised. *World J Gastroenterol* 12:2487–2496
10. Freeny P, Bilbao M, Katon R (1976) Blind evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the diagnosis of pancreatic carcinoma: the “double duct” and other signs. *Radiology* 119:271–274
11. Menges M, Lerch MM, Zeitz M (2000) The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 52:74–77



発症年齢別に検討した自己免疫性膵炎患者における臨床病理学的差異の検討

神澤 輝実¹⁾ 宅間 健介¹⁾ 安食 元¹⁾ 江川 直人¹⁾ 中村 光男²⁾

要旨：自己免疫性膵炎患者47例を対象にした。診断時の年齢により、65歳以上の高齢群、45歳から64歳までの中年群、44歳以下の若年群に分け、臨床病理学的差異を検討した。高齢群28例と中年群14例では、初発症状は黄疸が多く、血中アマラーゼ上昇例は少なく、種々の硬化性の膵外病変をしばしば合併するが炎症性腸疾患の合併はみられなかった。一方、若年群5例では、3例が疼痛で発症し、血中アマラーゼ値の上昇を60%で認め、硬化性膵外病変の合併は無いが、急性膵炎と潰瘍性大腸炎の合併を各1例で認めた。若年発症例は、欧米で報告されている好中球が膵に浸潤する自己免疫性膵炎の臨床像に類似していた。胃粘膜へのIgG4陽性形質細胞の浸潤の程度は、高齢・中年群に比べて若年群で少なく、唾液腺の機能は若年群で低下が軽度であり、若年群では、IgG4関連の全身性疾患の所見に乏しいことが推察された。

老年消化器病 21 (2) : 133 ~ 136

Key words : 自己免疫性膵炎, 高齢者, 若年者

(2009年6月9日受理)

I. はじめに

自己免疫性膵炎は発症機序として自己免疫の関与が疑われる特殊な膵炎で、近年注目されている¹⁾。自己免疫性膵炎は、高齢男性に好発するが、稀に若年発症例もみられる^{2,3)}。本邦の自己免疫性膵炎の病理組織像は、膵臓におけるリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を伴う線維化(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis)であるが¹⁻³⁾、近年の欧米の病理学者より膵管上皮に好中球の浸潤を認める自己免疫性膵炎が報告され、好中球の浸潤例は、発症年齢が若く、急性膵炎や潰瘍性大腸炎の合併が高頻度に認められた^{4,5)}。本邦では、好中球浸潤例の検討は皆無である。本研究では、自己免疫性膵炎の発症年齢で

65歳以上の高齢者群と、64歳以下の非高齢者群を最小発症年齢が28歳であることより45歳で中年群と若年群に分けて、自己免疫性膵炎患者における臨床病理学的差異を検討した。

II. 対象・方法

当院で経験した自己免疫性膵炎患者47例を対象にした。診断時の年齢により、65歳以上の高齢群、45歳から64歳までの中年群、44歳以下の若年群に分け、性別、占拠部位、初発症状、血中IgG4値、合併膵外病変の頻度、内視鏡下の生検や切除により採取された胃粘膜におけるIgG4陽性形質細胞数を検索した。さらに唾液腺(耳下腺)シンチグラフィーにおける耳下腺の集積能を検索した⁶⁾。

Terumi KAMISAWA, et al : Clinicopathological differences of autoimmune pancreatitis in relation to age at diagnosis

¹⁾ 東京都立駒込病院内科 (〒113-8677 東京都文京区本駒込3-18-22)

²⁾ 弘前大学医学部保健学科

表1 発症年齢別、性別と占拠部位

	例数	年齢 (歳)	性別		占拠部位	
			男	女	びまん	限局
高齢群	28	71.5	22	6	14	14
中年群	14	57.9	12	2	6	8
若年群	5	35.8	4	1	3	2

表2 発症年齢別 初発症状

	例数	黄疸	疼痛
高齢群	28	20 (71%)	0 (0%)
中年群	14	8 (57%)	0 (0%)
若年群	5	1 (20%)*	4 (80%)*, +

* : 高齢群に対してp<0.05

** : 高齢群に対してp<0.01

+ : 中年群に対してp<0.01

表3 発症年齢別 血中アミラーゼ値

	例数	血中アミラーゼ値上昇
高齢群	28	3 (11%)
中年群	14	2 (14%)
若年群	5	3 (60%)*

* : 高齢群に対してp<0.05

表4 発症年齢別 硬化性膵外病変

	硬化性疾患				
	胆管炎	胆嚢炎	唾液腺炎	後腹膜線維症	
高齢群 (n=28)	17 (61%)	11	11	10	2
中年群 (n=14)	8 (57%)	3	3	2	2
若年群 (n=5)	0 (0%)*, **	0	0	0	0

* : 高齢群に対してp<0.01

** : 中年群に対してp<0.05

表5 発症年齢別 胃粘膜のIgG4陽性形質細胞数

	平均IgG4陽性形質細胞数(/高倍率)
高齢群 (n=10)	11.3
中年群 (n=6)	7.0
若年群 (n=2)	3.5
コントロール (n=20)	0.6

表6 発症年齢別 唾液腺機能

	唾液腺シンチ(PCR)
高齢群(n=11)	12.5 ± 9.0%*
中年群(n=2)	11.0 ± 4.0%
若年群(n=2)	27.5 ± 10.6%
コントロール(n=10)	35.3 ± 8.4%

* : コントロールに対してp<0.01

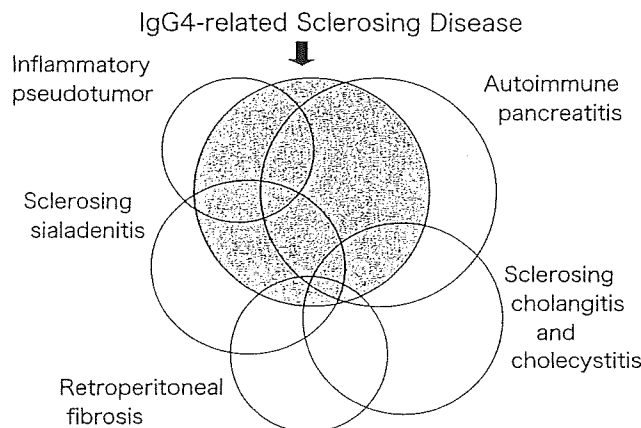


図1 IgG4関連硬化性疾患と諸病変との関係

Ⅲ. 結果

1. 高齢群28例(平均年齢71.5歳), 中年群14例(平均年齢57.9歳), 若年群5例(平均年齢35.8歳)に分けられた。いずれも男性に多く, また膵腫大の占拠部位に差を認めなかった(表1)。

2. 初発症状として, 黄疸は高齢, 中年群で19例と8例であったが, 若年群では認められず($p<0.05$), 疼痛は若年群で4例であったが, 高齢, 中年群では認められなかった($p<0.01$) (表2)。

3. 血中アミラーゼの上昇は, 高齢群で11%, 中年群で14%, 若年群で60% ($p<0.05$)に認められた(表3)。

4. 血中IgG4値は, 高齢群では平均301.7 mg/dl, 上昇率85%, 中年群では平均582.4 mg/dl, 上昇率86%, 若年群では平均214.2 mg/dl, 上昇率60%で, 明らかな差は無かった。

5. 硬化性の膵外病変の合併は, 高齢群で17例61% (硬化性胆管炎11, 硬化性胆嚢炎11, 硬化性唾液腺炎10, 後腹膜線維症2), 中年群で8例57% (胆管炎3, 胆嚢炎3, 唾液腺炎2, 後腹膜線維症2)に認められたが, 若年群では認められなかった(表4)。一方, 若年群では, 他群ではみられなかった潰瘍性大腸炎と急性膵炎の合併を各一例で認めた。

6. 胃粘膜におけるIgG4陽性形質細胞数は, いずれの群もコントロール群より多く, 特に高齢群と中年群で多く認められた(表5)。

7. 唾液腺機能は, いずれの群もコントロール群より低下していたが, 特に高齢群で著しい低下を認めた(表6)。

Ⅳ. 考察

当初本邦からの報告が主体であった自己免疫性膵炎も world-wide になり, 最近では欧米からも自己免疫性膵炎に関する多くの報告がなされるようになった。本邦における自己免疫性膵炎は, 病理組織学的には膵臓には著明なリンパ球と形質細胞の浸潤と線維化を認め lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) と呼ばれている。高齢の男性に好発し, 初発症状は黄疸が多く急性膵炎を呈する例は少ない, 種々の硬化性の膵外病変をしばしば合併するが炎症性腸疾患の合併はほとんどみられない¹⁻³⁾。韓国で報告されている自己免疫性膵炎例もほぼ同様な特徴を持つ⁷⁾。しかし, イタリアからの報告⁸⁾では, 発症年齢が本邦より約20歳若く, 男女差がなく, 膵炎や炎症性腸疾患の合併がそれぞれ24%と35%に認められた。さらにヨーロッパのグループによる病理組織学的な検索からの報告⁴⁾では, 自己免疫性膵炎53例中24例に好中球の膵管上皮への浸潤(granulocytic epithelial lesion (GEL))を認め, これらの例では発症年齢が若く, 男女差がなく, 炎症性腸疾患の合併が多くみられたが, GELのない例は本邦の自己免疫性膵炎と同様な様相を呈した。また, Mayo Clinicの病理では, 炎症細胞浸潤の強い特

発性慢性膵炎切除例を検討し、従来のLPSPの他に膵小葉内を中心に多くの好中球の浸潤を認める例を idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) と呼称し、この例では上記のGEL陽性の例とほぼ類似の臨床像を呈することを報告した⁹⁾。自己免疫性膵炎の概念が浸透した現在、自己免疫性膵炎の切除例は少なくなり、自己免疫性膵炎の膵臓の十分な病理組織学的検索は困難な状況であり、本邦ではこのような膵臓に好中球が浸潤する例の報告はほとんどない。

そこでわれわれは、発症年齢別に自己免疫性膵炎の臨床病理学的特徴の差異を検討した。多くの自己免疫性膵炎は高齢・中年の男性に発症したが、44歳以下の若年発症例を5例認めた。高齢・中年発症群では、初発症状は黄疸が多く、血中アマラーゼ上昇例は少なく、種々の硬化性の膵外病変をしばしば合併するが、急性膵炎や炎症性腸疾患の合併はみられなかった。しかし、若年発症群では、疼痛で発症する例が多く、血中アマラーゼ値の上昇を60%で認め、硬化性膵外病変の合併は無いが、急性膵炎と潰瘍性大腸炎の合併を各1例で認めた。若年発症例は、欧米で報告されている好中球が膵に浸潤する自己免疫性膵炎の臨床像に類似していた。

自己免疫性膵炎には、種々の硬化性膵外病変が合併するが、膵臓にみられる密なリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の浸潤と線維化および閉塞性静脈炎は、これらの膵外病変にも認められたことより、われわれは、全身諸臓器にTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を呈するIgG4関連硬化性疾患という新しい全身性の疾患概念を提唱し、自己免疫性膵炎はIgG4関連硬化性疾患の膵病変であり、その膵外病変はこの疾患の諸臓器の病巣であると考えた(図1)^{1,3,9)}。本研究では、胃粘膜へのIgG4陽性形質細胞の浸潤の程度は、高齢・中年群に比べて若年群で少なかった。また、硬化性膵外病変の一つである唾液腺の機能は、高齢・中年群に比べて、若年群では低下が軽度であった。いずれも検索された若年群の例数が少ないが、これらの二つの所見より、若年発症群では、

IgG4関連の全身性疾患の所見に乏しいことが推察された。

V. 結語

多くの自己免疫性膵炎は高齢・中年の男性に好発し、黄疸で発症し、しばしば硬化性の膵外病変を合併した。しかし、若年発症例では疼痛で発症し、血中アマラーゼが上昇することが多く、硬化性の膵外病変の合併は少なく、若年発症の自己免疫性膵炎には、欧米で報告されている好中球の浸潤する自己免疫性膵炎が含まれている可能性が示唆された。

文献

- 1) Kamisawa T, Okamoto A : Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 41 : 613-625, 2006
- 2) Kamisawa T, Wakabayashi T, Sawabu N : Autoimmune pancreatitis in young adults. *J Clin Gastroenterol* 40 : 847-850, 2006
- 3) 神澤輝実 : 自己免疫性膵炎—最近の話題—. *膵臓* 21 : 398-403, 2006
- 4) Zamboni G, Luttges J, Capelli P et al : Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 445 : 552-563, 2004
- 5) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D et al : Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 27 : 1119-1127, 2004
- 6) 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* 27 : 235-238, 2003
- 7) Kim KP, Kim MH, Song MH et al : Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 99 : 1605-1616, 2004
- 8) Pearson RK, Longnecker DS, Chari S et al : Controversies in clinical pancreatology. *Pancreas* 27 : 1-13, 2003
- 9) Kamisawa T, Okamoto A : IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 14 : 3948-3955, 2008

Renal Lesions in Autoimmune Pancreatitis Aid the Differentiation From Pancreatic Adenocarcinoma

To the Editor:

Because the clinical presentation of autoimmune pancreatitis (AIP) is non-specific and especially similar to pancreatic adenocarcinoma, it is often the medical imager who faces the challenge of diagnosis of AIP and its differentiation from pancreatic adenocarcinoma. Although the cross-sectional imaging findings of diffuse AIP can be quite specific, focal AIP can be very difficult indeed to diagnose.

We read with enthusiasm the excellent work of Kamisawa et al.¹ They have noted that extrapancreatic findings in AIP are independent predictors of benignity. The combination of all extrapancreatic findings occurred in 6 (35%) of their 17 patients with AIP but not in the malignant controls ($P < 0.001$). However, Kamisawa et al¹ did not discuss the presence of renal abnormalities. We and others have recently documented the presence of renal cortical lesions as seen on contrast-enhanced computed tomography, likely interstitial nephritis, in approximately 35% of patients with AIP.^{2,3} Furthermore, we have demonstrated that this finding is also a significant predictor of benignity.²

Because the 2 series of renal abnormalities in AIP are from North America, it would be interesting to learn the incidence in the Japanese patient population of Kamisawa et al.¹ We thank the authors for furthering the knowledge in this very exciting field of research.

ACKNOWLEDGMENT

The authors declare no financial support or conflict of interest.

Korosh Khalili, MD

Deidre J. Doyle, MD

Tanya P. Chawla, MD

Anthony E. Hanbidge, MD

Department of Medical Imaging

University of Toronto

Toronto, Ontario, Canada

Korosh.khalili@uhn.on.ca

REFERENCES

1. Kamisawa T, Imai M, Yui C, et al. Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Pancreas*. 2008;37(3):e62–e67.
2. Khalili K, Doyle DJ, Chawla TP, et al. Renal cortical lesions in patients with autoimmune pancreatitis: a clue to differentiation from pancreatic malignancy. *Eur J Radiol*. 2008; 67(2):329–335.
3. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, et al. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology*. 2007; 242:791–801.

Reply:

We appreciate the opportunity to respond to the letters to the editor that our recent article engendered. In response to the letter from Khalili et al,¹ we reviewed laboratory data and enhanced the computed tomographic (CT) findings of the kidneys of 49 patients with autoimmune pancreatitis (AIP).

Renal cortical lesions, which were defined as peripheral hypoattenuating lesions located within the renal cortex on CT,¹ were observed in 7 (14%) of the 49 patients with AIP. They were 2 or 3 lesions in bilateral kidneys ($n = 3$) and a simple lesion in a unilateral kidney (right, $n = 1$ and left, $n = 3$). The lesions were small, ranging from 5 to 10 mm in 6 patients. They were subtle in appearance and might be missed if readers did not pay particular attention to the kidneys. Renal function was normal in the 6 patients.

Only 1 patient had a 2-cm renal cortical lesion in the left kidney (Fig. 1A). He had AIP segmental to the pancreatic body and tail, associated with central hypocorticism and hypothyroidism, pseudotumors of the pituitary stalk and lung, and retroperitoneal fibrosis.² Almost all lesions improved after steroid therapy (Fig. 1B).

Concerning the renal lesions associated with AIP, several case reports have documented the occurrence of tubulointerstitial nephritis showing renal dysfunction. However, radiological studies about renal lesions of patients with AIP are few in Japan. In our series, the large renal cortical lesion might be a renal pseudotumor, but clinical implication of the other small lesions seems to be equivocal. Further study is necessary to recognize small renal cortical lesions of AIP as extrapancreatic lesions, same as the other symptomatic sclerosing diseases such as sclerosing cholangitis and sialadenitis.

Terumi Kamisawa, MD, PhD

Taku Tabata, MD

Department of Internal Medicine

Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Tokyo, Japan

kamisawa@cick.jp

REFERENCES

1. Khalili K, Doyle DJ, Chawla TP, et al. Renal cortical lesions in patients with autoimmune pancreatitis: a clue to differentiation from pancreatic malignancy. *Eur J Radiol*. 2008; 67:329–335.

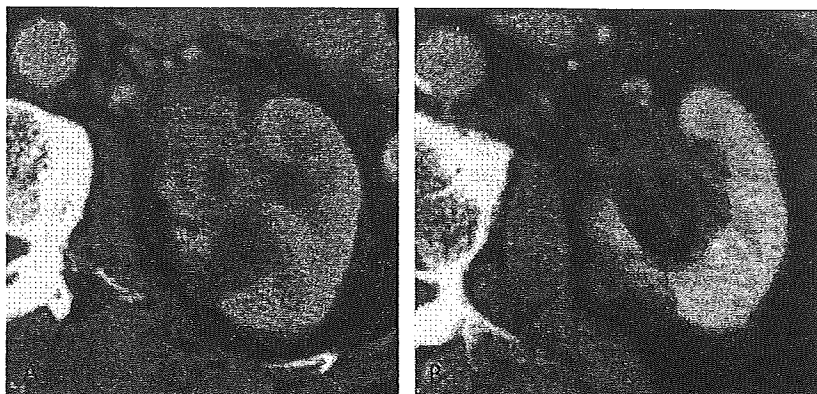


FIGURE 1. Enhanced CT scan of the kidney of a patient with AIP. A, Ill-defined soft tissue mass in the renal pelvis and a 2-cm hypoattenuating renal lesion were detected in the left kidney. B, After steroid therapy, both retroperitoneal mass and cortical renal lesion decreased.

2. Tsuboi H, Inokuma S, Setoguchi K, et al. Inflammatory pseudotumors in multiple organs associated with elevated serum IgG4 level: recovery by oral a small replacement dose of steroid. *Intern Med.* 2008;47:1139–1142.

Two Cases of Primary Carcinoid Tumor of the Pancreas Associated With Marked Stenosis of the Main Pancreatic Duct

To the Editor:

A carcinoid tumor of the pancreas is a very rare pancreatic endocrine tumor, constituting lower than 1% of all carcinoid tumors.¹ Carcinoid tumor cells arise from the diffuse neuroendocrine system and have the potential to secrete a wide variety of amines and peptides. There have been very few reported cases; therefore, imaging is variable and cannot distinguish carcinoid tumor from other pancreatic tumors. Some cases have been difficult to diagnose differentially from invasive ductal carcinoma of the pancreas.^{2–4}

We report 2 cases with endoscopic retrograde pancreatography (ERP) and endoscopic ultrasound (EUS) findings that were similar to those of invasive ductal carcinoma. However, to the best of our knowledge, there have been no detailed analyses of imaging of carcinoid tumor of the pancreas, which is difficult to differentiate from invasive ductal carcinoma on the basis of histopathologic findings.

CASE REPORT

Patient 1

A 48-year-old Japanese woman was admitted for investigation of dilatation of the main pancreatic duct that had been noted during a medical checkup. The patient denied alcohol consumption. Abdominal examination revealed neither a tender nor a tympanic abdomen. Laboratory findings including pancreatic enzymes and tumor markers were within normal limits. Enhanced computed tomography was performed and revealed the presence of marked dilatation of the main pancreatic duct, but the mass lesion was not detected. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) also reveals marked dilatation of the body to the tail of the main pancreatic duct. The ERP showed cutoff of dye-filled pancreatic duct at the head of the pancreas. Detailed examination with balloon catheter ERP-

compression study (balloon ERP-CS)⁵ also revealed cutoff of dye-filled pancreatic duct. The EUS showed an ill-defined low-echoic mass at the head of the pancreas. Neither encasement nor hypervascular lesions were demonstrated. The patient underwent pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy after a preoperative diagnosis of carcinoma of the pancreas. No tumor metastases were identified in the peripancreatic lymph nodes. The cut surface of the surgical specimen revealed an ill-demarcated yellowish mass in the head of the pancreas, which measured 7 × 6 × 7 mm. The tumor was composed of cords and small nests of uniformly round to polygonal tumor cells with abundant fibrocollagenous tissue. By Fontana-Masson staining, argentaffin granules were recognized among the tumor cells. Immunohistochemical study disclosed the tumor cells as positive for serotonin. The patient is recovering well 4 years after surgery.

Patient 2

A 69-year-old woman was admitted for epigastralgia of a 1-month duration. There were no risk factors for pancreatitis, such as biliary stones, heavy alcohol use, hypertriglyceridemia, or a positive family history. Her past medical history included Basedow disease. Abdominal US demonstrated disruption of the main pancreatic duct at the body of the pancreas. Abdominal computed tomography showed a high-density area at the body of the pancreas, and the main pancreatic duct was divided. Conventional ERP and balloon ERP-CS showed severe stenosis in the body of the main pancreatic duct. The EUS revealed an ill-defined isoechoic lesion in the body of the pancreas. Based on these findings, invasive ductal carcinoma of the pancreas was considered. Distal pancreatectomy and

lymph node dissection were performed. On gross examination, an ill-demarcated, yellowish solid mass was observed in the body of the pancreas, which measured 8 × 5 × 7 mm. Histologically, the tumor was composed of small nests and trabecular structures of uniform round to polygonal tumor cells, embedded in the abundant fibrocollagenous tissue. The tumor cells are diffusely positive for serotonin (Fig. 1). She is alive without recurrence 10 months after resection of the carcinoid tumor of the pancreas.

DISCUSSION

These 2 cases were diagnosed with invasive ductal carcinoma based on the findings of balloon ERP-CS and MRCP, which showed obstruction or severe stenosis of the main pancreatic duct, and EUS, which showed an ill-demarcated low-echoic lesion preoperatively. Why is it difficult to differentiate from invasive ductal carcinoma? We considered 3 main factors from the viewpoint of histopathologic examination.

First, the endocrine component cells of the pancreas consist not only of the cells of the islet of Langerhans but also of endocrine cells in its ducts and acini. Embryologically, the pancreas is formed from 2 endodermal buds from the dorsal and ventral surfaces of the portion of the foregut that becomes the duodenum. Argentaffin cells are present along the entire foregut, including the pancreatic duct and acini. Carcinoid tumors have been described at these sites and are thought to arise from these argentaffin cells or from primitive stem cells that may differentiate into any one of a variety of adult endocrine-secreting cells.⁶ The background of the stenosis of the main pancreatic duct is that carcinoid tumor may

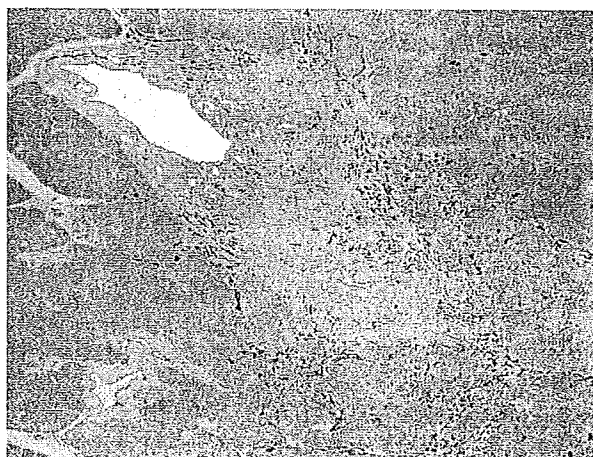


FIGURE 1. Tumor was relatively poorly demarcated, and tumor cells were diffusely positive for serotonin.

IgG 4 関連硬化性疾患*

神澤 輝実¹⁾ 宅間 健介 安食 元 江川 直人 倉田 昌直²⁾
 本田 五郎 鶴田 耕二

Key Word IgG 4 関連硬化性疾患 自己免疫性膵炎

要旨

自己免疫性膵炎は、膵腫大と膵管狭細像、血中 IgG 4 値の上昇、高齢の男性に好発、ステロイドが奏効する、などの特徴を持つ特殊な膵炎であり、膵臓癌との鑑別が特に重要である。自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の組織像は膵臓と同様に T リンパ球と IgG 4 陽性形質細胞の密な浸潤を伴う線維化であり、また、全身諸臓器には IgG 4 陽性形質細胞の密な浸潤が認められることより、筆者らは IgG 4 関連硬化性疾患という新しい全身疾患の概念を提唱した。線維化と閉塞性静脈炎を生じる膵、胆管、胆嚢、唾液腺、後腹膜などにおいて臨床徴候を呈する。自己免疫性膵炎は IgG 4 関連硬化性疾患の膵病変と考えられる。高率にリンパ節腫大を伴い、悪性腫瘍を疑われることが多いが、無益な外科手術を行わないためにも、本症を念頭に置くことが肝要である。

肝胆膵画像 2009 ; 11 : 665-671

tem)²⁾ においては、自己免疫が一因として取り上げられ、自己免疫性膵炎にはほかの自己免疫疾患を合併するものと、膵単独のものがあると記載された。

自己免疫性膵炎の特徴の 1 つとして、胆管狭窄、唾液腺腫大、後腹膜線維症などの多彩な膵外病変を合併することが挙げられる³⁾。自己免疫性膵炎患者の膵臓にみられる IgG 4 が関連する特異的な炎症性変化が、胆道系、唾液腺、後腹膜などの諸臓器に認められることより、筆者らは自己免疫性膵炎は IgG 4 が関連した全身性疾患 (IgG 4 関連硬化性疾患) の膵病変で、その膵外病変はこの全身性疾患の諸臓器病変の 1 つである可能性を報告した⁴⁻⁷⁾。

本稿では、IgG 4 関連硬化性疾患の現在の捉え方について説明する。

自己免疫性膵炎の臨床像

自己免疫性膵炎は、発症機序に何らかの自己免疫現象の関与が示唆される膵炎と定義されている。本症は、高齢の男性に多く認められる。閉塞性黄疸で発症することが多く、腹痛や背部痛などの膵炎症状を呈する例もあるが、多くは軽度である。約半数の例で糖尿病を合併し、また、多くの例で膵外分泌機能は低下する。

はじめに

Yoshida ら¹⁾ が 1995 年に自己免疫性膵炎の概念を提唱した後、多くの症例が報告され、現在では自己免疫性膵炎は特殊な膵炎として世界的に認められるようになった。欧米で 2001 年に発表された慢性膵炎の危険因子分類 (TIGAR-O classification sys-

* IgG4-related sclerosing disease

1) がん感染症センター都立駒込病院 内科 (〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22)

Terumi KAMISAWA, Kensuke TAKUMA, Hajime ANJIKI, Naoto EGAWA : Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo

2) 同 外科

Masanao KURATA, Goro HONDA, Kouji TSURUTA : Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo

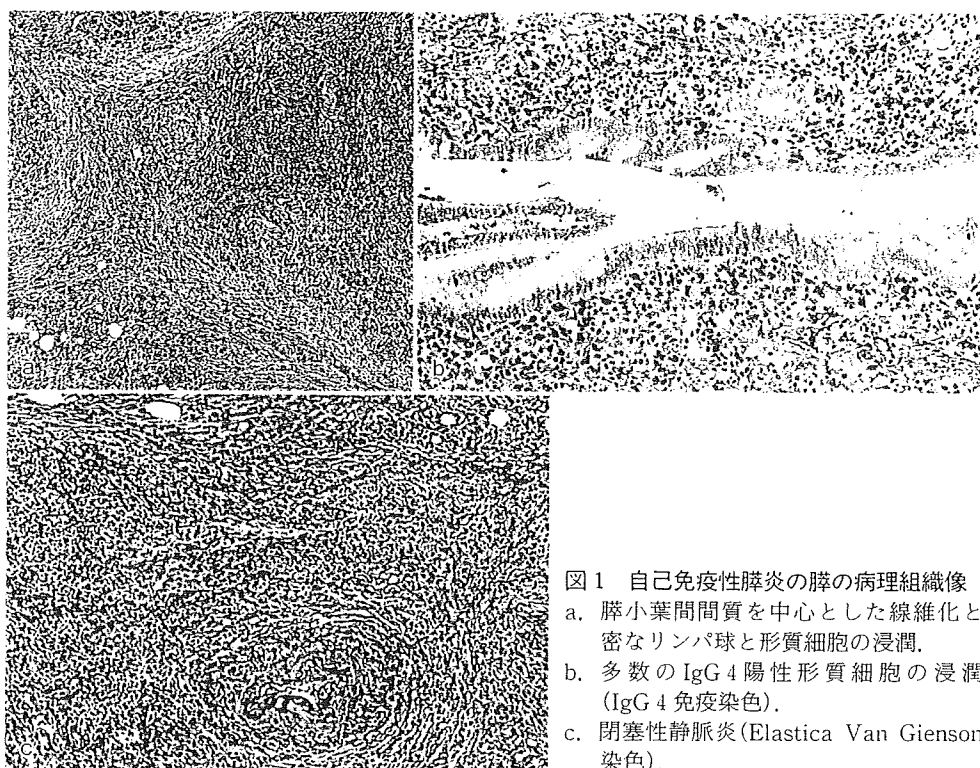


図1 自己免疫性膵炎の膵の病理組織像
 a. 膵小葉間間質を中心とした線維化と密なリンパ球と形質細胞の浸潤。
 b. 多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤(IgG4免疫染色)。
 c. 閉塞性静脈炎(Elastica Van Gieson染色)。

画像所見としては、膵管狭細像と膵腫大が特徴的である。典型例では膵全体にわたるびまん性変化を呈することが、限局性変化の例では、膵癌との鑑別が困難である。血清学的には、約半数の例で血中γグロブリン値、IgG値の上昇や抗核抗体、リウマチ因子などの自己抗体が陽性になる。さらに、IgGのサブクラスであるIgG4の血中値の上昇が、自己免疫性膵炎患者で高率に認められる。自己免疫性膵炎は、膵病変だけでなく合併する膵外病変にもステロイドが奏効する^{7,8)}。

自己免疫性膵炎の膵の病理組織学的所見

肉眼的に膵は腫大して硬く、膵被膜の線維性肥厚を認める。病理組織学的には、膵における腺管周囲、および膵小葉間間質を中心とした線維化と著しいリンパ球と形質細胞の浸潤が特徴的であり、リンパ濾胞の形成もみられ、腺房は萎縮する。好酸球の浸潤を認めることがあるが、好中球の浸潤はほとんど認められない(図1a)。免疫組織化学的には、多数の

CD4陽性、ないしはCD8陽性のTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の浸潤を認める(図1b)。膵管周囲に細胞浸潤と線維化を特に強く認め、このため膵管内腔は狭細する。最近、CD4CD25〔forkhead box P3(Foxp3)〕陽性の制御性Tリンパ球の浸潤が同定され、病態への関与が注目されている。つまり、Foxp3陽性の制御性Tリンパ球が産生するIL-10がBリンパ球にIgG4を産生させ、tumor growth factor (TGF)-βが線維化を起こす^{9,10)}。もう1つの特徴的所見として、膵内外の多数の静脈に閉塞性静脈炎を認めることが挙げられる(図1c)。

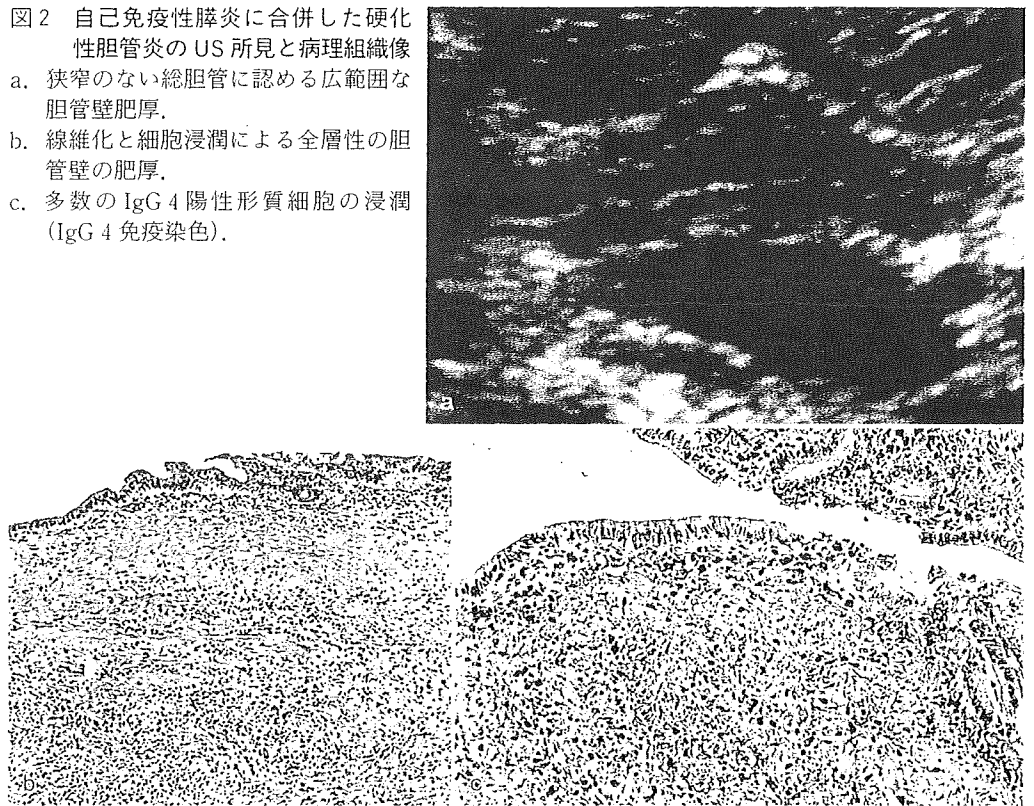
自己免疫性膵炎の膵外病変

自己免疫性膵炎には、同時性、および異時性にしばしば合併し、ステロイド治療によって膵病変と同様に改善する種々の膵外病変を認める。

1. 胆管病変(自験57例中41例に合併:72%)

胆管病変は合併頻度が最も高率で、下部(膵内)胆管に狭窄を伴うことが多い。狭窄部の胆管は胆管壁

- 図2 自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎のUS所見と病理組織像
- 狭窄のない総胆管に認める広範囲な胆管壁肥厚.
 - 線維化と細胞浸潤による全層性の胆管壁の肥厚.
 - 多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤(IgG4免疫染色).



は全周性に肥厚し、その肥厚は狭窄のない胆管の部位まで及ぶことがある(図2 a)。組織学的に胆管壁は、リンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を伴う線維化により肥厚した硬化性胆管炎(sclerosing cholangitis)の所見であり(図2 b, c)、閉塞性静脈炎を認める。この変化は狭窄部だけでなく広範囲に認められる。上部胆管や肝内胆管に狭窄を認めると、原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis; PSC)様の胆道造影所見を呈する。しかし、自己免疫性膵炎に合併した sclerosing cholangitis は、病理組織像、好発年齢、炎症性腸疾患の合併頻度、ステロイドの反応性などを考慮すると、PSCとは異なる病態である。わが国におけるPSCの発症年齢は二峯性で、欧米と異なって高齢発症のPSCがかなり認められるが、これらの多くは自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の可能性がある^{11,12)}。

2. 胆嚢病変(自験57例中14例に合併:25%)

胆管病変を有する例では、しばしば胆嚢壁肥厚も

合併する(図3 a)。組織学的には、リンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤と線維化による胆嚢壁の全層性の肥厚で、閉塞性静脈炎を合併し、硬化性胆嚢炎と称される(図3 b)¹³⁾。

3. 唾液腺病変(自験57例中12例に合併:21%), 涙腺病変(自験57例中1例に合併:2%)

慢性膵炎と唾液腺病変との関連性は以前から指摘されてきたが、自己免疫性膵炎でもしばしば唾液腺腫大を認め、多くは両側の顎下腺腫大であり、両側の涙腺腫大を伴うことがある。組織学的には、リンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤と線維化を呈する硬化性唾液腺炎(図4)で、閉塞性静脈炎を認める。自己免疫性膵炎に Sjögren 症候群が合併した報告は散見され、全国調査¹⁴⁾でも自己免疫性膵炎の約1/4の症例に Sjögren 症候群の合併が認められた。しかし、自己免疫性膵炎に合併する唾液腺病変を有する例では、Sjögren 症候群でしばしば陽性となる抗SS-A、および抗SS-B抗体はほとんどが陰性であることや、Sjögren 症候群の唾液腺にはIgG4陽性

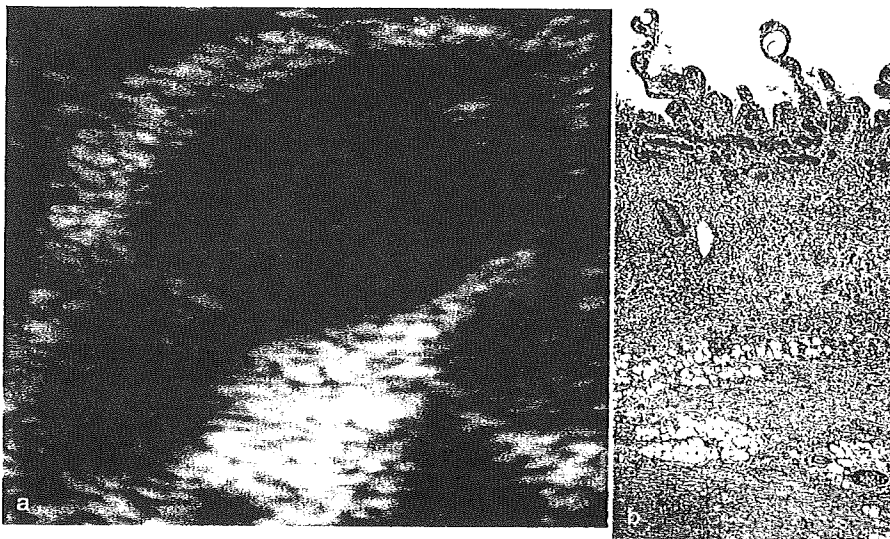


図3 自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆嚢炎のUS所見と病理組織像

- a. 高度の胆嚢壁肥厚を認める。
- b. 線維化と細胞浸潤による全層性の胆嚢壁の肥厚。

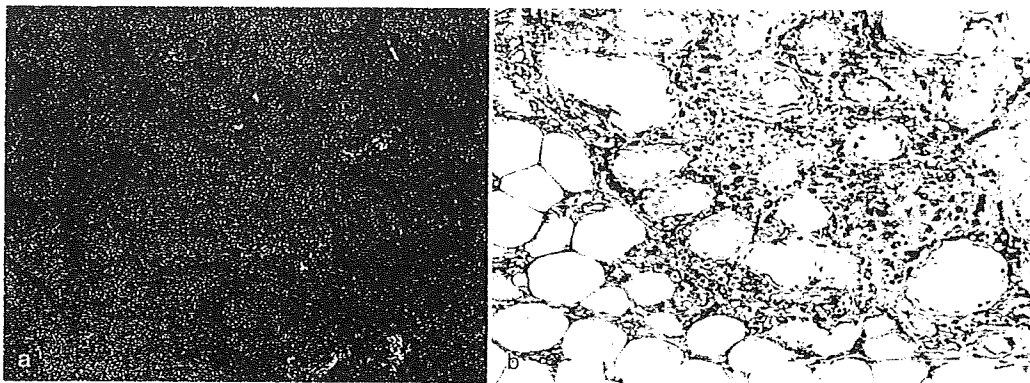


図4 自己免疫性膵炎に合併した硬化性唾液腺炎の病理組織像
a. 線維化とリンパ球と形質細胞の浸潤，リンパ濾胞の形成。
b. 多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤(IgG4免疫染色)。

形質細胞の密な浸潤は認められないことなどから、自己免疫性膵炎に合併する唾液腺病変は Sjögren 症候群とは異なると考えられる。

Mikulicz 病は、唾液腺、涙腺が対称的に腫脹する原因不明の疾患で、Sjögren 症候群の一亜型とされていた¹⁵⁾。しかし、Mikulicz 病は、Sjögren 症候群に比べて腺分泌障害は軽度で、ステロイドに反応し、血清学的にも抗 SS-A、抗 SS-B 抗体の陽性率は低い。近年、Mikulicz 病では、高 IgG4 血症を呈し、その腺組織中に Sjögren 症候群では観察されない著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認めることが明らかになった。この Mikulicz 病の臨床病理学的所見は、自己免疫性膵炎の唾液腺、涙腺病変と同様であり、両者は同一の病変である可能性が高い^{16,17)}。

4. 後腹膜病変(自験 57 例中 4 例に合併：7%)

後腹膜線維症は、後腹膜に線維化と炎症を起こす稀な疾患で、中年の男性に多く、尿管閉塞による症状を呈することが多い。多くは特発性であるが、自己免疫の関与が示唆されたり、ステロイドが有効な例もある。後腹膜線維症が先に発症し、尿管切除や尿管ドレナージ後に、自己免疫性膵炎が発症する例もみられる。切除された後腹膜病変は、膵と同様に密なリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤を伴う線維化で、閉塞性静脈炎を認める(図 5)^{18,19)}。

5. リンパ節病変(自験 57 例中 19 例に合併：33%)

自験例では、開腹時約半数の例で膵周囲のリンパ節腫大を認め、また唾液腺腫大のある例では高率に

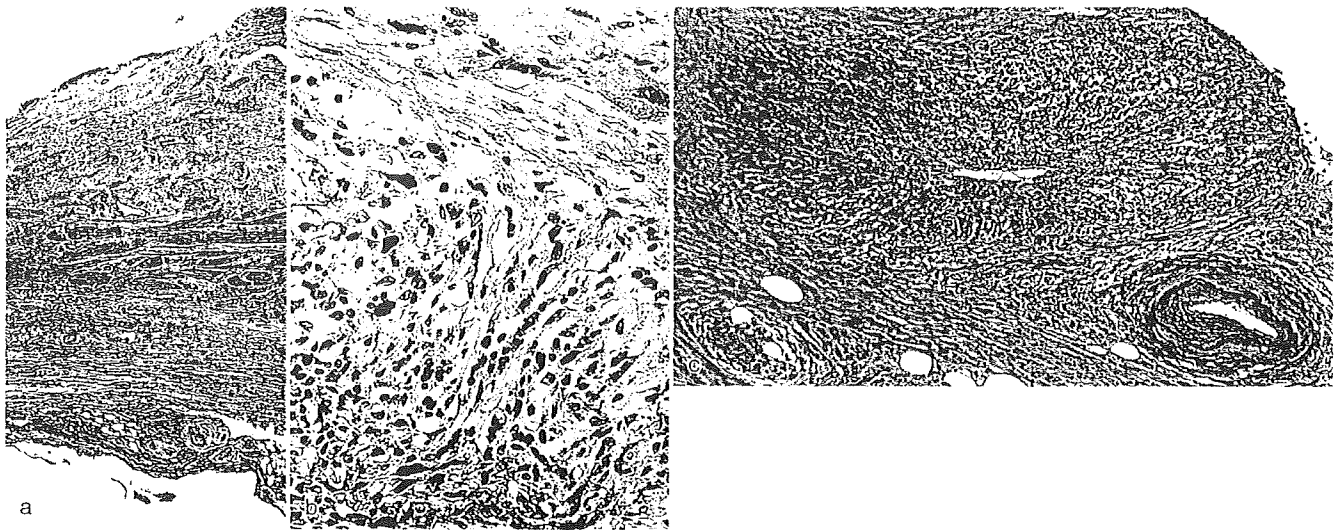


図5 自己免疫性膵炎に合併した後腹膜線維症の病理組織像

- a. リンパ球と形質細胞の浸潤を伴う著しい線維化。
- b. 多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤(IgG4免疫染色)。
- c. 閉塞性静脈炎(Elastica Van Gieson染色)。

頸部リンパ節腫大を認めた。肺門リンパ節腫大もしばしば認められ、当初サルコイドーシスが疑われた例もある²⁰⁾。FDG-PETにより、種々のリンパ節病変が同定可能となった。組織学的には、IgG4陽性形質細胞の密な浸潤を認める。

6. 炎症性偽腫瘍

肝や肺の炎症性偽腫瘍^{21,22)}などが報告されている。

IgG4 関連硬化性疾患の提唱

自己免疫性膵炎には多彩な膵外病変が認められるが、硬化性胆管炎、硬化性胆嚢炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などの膵外病変の病理組織像は膵と同様であり、さらにほぼ全身諸臓器にIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められた。これらの変化はステロイド治療により改善した。

そこで、筆者らは全身諸臓器にTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を呈するIgG4関連硬化性疾患という新しい疾患の概念を提唱した^{4~7)}。IgG4関連硬化性疾患は全身疾患で、線維化と閉塞性静脈炎を生じる膵、胆管、胆嚢、唾液腺、後腹膜

などにおいて臨床徴候を呈する。

自己免疫性膵炎は本疾患の膵病変であり、その膵外病変は本疾患の諸臓器の病巣である。高率にリンパ節腫大を伴う。高齢の男性に好発し、ステロイドが奏効する。IgG4の役割を含め、詳しい発症機序は不明である。腫瘤の形成とリンパ節腫大により、診療当初は悪性腫瘍が疑われることが多いが、本症はステロイド治療が有効なことより、慎重な鑑別診断を行い無益な手術を避ける必要がある。

現時点では、IgG4関連硬化性疾患には、自己免疫性膵炎、一部の硬化性胆管炎、Mikulicz病(一部の硬化性唾液腺炎と硬化性涙腺炎)、一部の後腹膜線維症、一部の炎症性偽腫瘍が含まれると考えるが、間質性肺炎、間質性腎炎、前立腺炎、下垂体炎、動脈炎、甲状腺機能低下症などの一部も本疾患に含まれる可能性がある(図6)。

従来 multifocal fibrosclerosis と称されてきた、原因不明の全身諸臓器の硬化性病変の一部は、IgG4関連硬化性疾患である可能性が高い⁴⁾。