

図6 IgG4関連硬化性疾患の概念

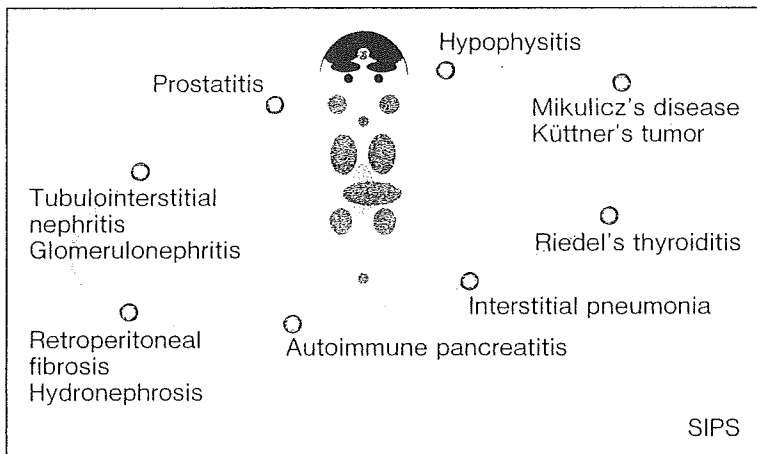


図7 Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS)の概念²³⁾

IgG4関連硬化性疾患とSIPS, IgG4+MOLPSとの関係

主に Mikulicz 病の研究から、Mikulicz 病や自己免疫性膵炎は IgG4 が関連した全身性疾患であるとして、山本ら²³⁾により systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS) (図7)、Masakiら²⁴⁾により IgG4+Multiorgan Lymphoproliferative Syndrome (IgG4+MOPLPS) という新しい疾患概念が2008年に提唱された。しかし、これらの概念は、筆者らが2003年、2006年に提唱したIgG4関連硬化性疾患と基本的に同じと考えられる。

おわりに

自己免疫性膵炎は、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し、膵、胆道系、後腹膜、唾液腺などに線維化を起こすIgG4関連硬化性疾患の膵病変であると考えられる。

●文献

- 1) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 1995; 40: 1561-1568
- 2) Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments.

- Gastroenterology 2001 ; 120 : 682-707
- 3) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Extrapane-creatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005 ; 39 : 904-907
 - 4) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003 ; 52 : 683-687
 - 5) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 982-984
 - 6) Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology* 2006 ; 6 : 132-137
 - 7) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis : proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 613-625
 - 8) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis : revised proposal. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 626-631
 - 9) Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007 ; 45 : 1538-1546
 - 10) Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis : concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol* 2008 ; 43 : 409-418
 - 11) Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, et al. Primary sclerosing cholangitis may be overestimated in Japan. *J Gastroenterol* 2005 ; 40 : 318-319
 - 12) Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, et al. Sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis differs from primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 2357-2360
 - 13) Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, et al. Sclerosing cholecystitis associated with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 3736-3739
 - 14) 西森 功, 大西三郎, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の全国調査. *膵臓* 2007 ; 22 : 651-656
 - 15) Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. In *Beitr. Z. Chir. Festschr. F. Theodor Billroth. Stuttgart : Ferdinand Enke, 1892 : 610-630*
 - 16) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2005 ; 44 : 227-234
 - 17) Kamisawa T, Nakajima H, Hishima T. Close relationship between chronic sclerosing sialadenitis and IgG4. *Intern Med J* 2006 ; 36 : 527-529
 - 18) Kamisawa T, Matsukawa M, Ohkawa. Autoimmune pancreatitis associated with retroperitoneal fibrosis. *JOP* 2005 ; 10 : 260-263
 - 19) Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, et al. Autoimmune pancreatitis metachronously associated with retroperitoneal fibrosis with IgG4-positive plasma cell infiltration. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 2955-2957
 - 20) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2811-2812
 - 21) Kanno A, Satoh K, Kimura K, et al. Autoimmune pancreatitis with hepatic inflammatory pseudotumor. *Pancreas* 2005 ; 31 : 420-423
 - 22) Tsuboi H, Inokuma S, Setoguchi K, et al. Inflammatory pseudotumors in multiple organs associated with elevated serum IgG4 level : recovery by oral only a small replacement dose of steroid. *Intern Med* 2008 ; 47 : 1139-1142
 - 23) 山本元久, 高橋裕樹, 苗代康可, 他. ミクリツ病と全身性IgG4関連疾患—当科における systemic IgG4-related plasmacytic syndrome(SIPS)40例の臨床的検討から. *日本臨床免疫学会会誌* 2008 ; 31 : 1-8
 - 24) Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome : analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2008 (in press)

自己免疫性膵炎のアジア診断基準*

木原 康之¹⁾ 神澤 輝実²⁾ 岡崎 和一³⁾ 原田 大¹⁾ 大槻 眞⁴⁾

Key Word

自己免疫性膵炎, アジア診断基準, ステロイド治療

要旨

自己免疫性膵炎の国際診断基準作成の第1歩として、日韓の診断基準の統一を目指し、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、および Korean Society of Pancreatobiliary Diseases が共同で、2008年1月に自己免疫性膵炎アジア診断基準を完成した。自己免疫性膵炎に特徴的な画像所見を満たし、血清学的検査、あるいは膵生検所見で lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) のひとつが満たされれば自己免疫性膵炎と診断する。膵切除標本の組織学的検査で LPSP が存在する場合は、それだけで自己免疫性膵炎と診断するとした。ステロイド治療に対する反応は画像所見のみ満たし、膵胆道癌の除外が充分に行われた患者に対してのみ、膵疾患の専門家により注意深く行われるべきであるとする項目を選択診断項目として追加した。

肝胆膵画像 2009 : 11 : 617-621

はじめに

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis ; AIP) は主として高齢者にみられ、膵の腫大、主膵管の狭細化、自己抗体の存在、高 γ グロブリン血症、

高 IgG 血症、病理学的に著明なリンパ球・形質細胞浸潤、膵線維化が認められる。これらの所見はステロイド治療により改善することから、AIP の発症には自己免疫機序の関与が考えられている¹⁾。

自己免疫性膵炎の診断基準は、2002年に日本膵臓学会より提唱された「日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準 2002年」が最初である。この診断基準では、①膵全体の1/3以上の範囲で不整像を伴う主膵管の狭細像を認め、びまん性あるいは限局性の膵腫大を認める、②高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症、自己抗体 (抗核抗体、リウマチ因子) のいずれかがみられる、③著明な膵臓の小葉間の線維化およびリンパ球・形質細胞の浸潤がみられる、の3項目の中で、①を含んで2項目以上満たす症例を AIP と診断することになっている²⁾。

その後の症例の蓄積により、主膵管の狭細像が膵全体の1/3未満にとどまる症例も報告されるようになった。さらに、AIP患者の血清 IgG 4 は高値で、AIP に特異的なマーカーであることが明らかになったことから³⁾、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、および日本膵臓学会は2006年に自己免疫性膵炎診断基準を改訂した (「自己免疫性膵炎診

* Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis

- 1) 産業医科大学医学部 第3内科学 (〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1)
Yasuyuki KIHARA, Masaru HARADA : Third Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, *Kitakyushu*
- 2) がん感染症センター都立駒込病院 内科
Terumi KAMISAWA : Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, *Tokyo*
- 3) 関西医科大学 内科学第三講座
Kazuichi OKAZAKI : Department of Gastroenterology and Hepatology, Kansai Medical University, *Osaka*
- 4) 産業医科大学
Makoto OTSUKI : University of Occupational and Environmental Health, Japan, *Kitakyushu*

表1 日本および韓国の自己免疫性膵炎診断基準の比較

診断項目	日本(2006)	韓国(2007)
1. 画像検査	必須 主膵管の狭細像(ERCP) 膵腫大(US, CT and/or MRI)	必須 膵管の狭細像, 胆管の狭窄を伴うことがある(ERCP or MRI) 膵腫大(CT or MRI)
2. 血液検査	高γグロブリン血症, IgG, IgG 4 or 自己抗体	IgG, IgG 4 or 自己抗体
3. 組織学的検査	LPS	LPS 多数の IgG 4 陽性形質細胞浸潤
4. 膵外病変	含まない	含む
5. ステロイド	含まない	含む
自己免疫性膵炎と診断	診断項目 1+2 診断項目 1+3	診断項目 1+2 診断項目 1+3 診断項目 1+4 診断項目 1+5

LPS: lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

表2 自己免疫性膵炎アジア診断基準⁶⁾

診断項目 I. 画像検査 (I-1, I-2 を共に満たすことが必要)

- 膵実質: 膵のびまん性あるいは限局性の腫大, ときに腫瘤, 膵辺縁部の低吸収域を認める
- 膵管胆管像: 膵管にびまん性あるいは限局性の狭細像, 胆管狭窄像を合併することが多い

診断項目 II. 血清学的検査 (II-1, II-2 のひとつを満たすことが必要)

- 高 IgG 血症あるいは高 IgG 4 血症
- 自己抗体の存在

診断項目 III. 膵生検標本の組織学的検査

線維化を伴うリンパ球, 形質細胞浸潤, 多数の IgG 4 陽性細胞浸潤

診断項目 I を満たし, 診断項目 II, 診断項目 III のひとつが満たされれば自己免疫性膵炎と診断する. 切除標本の組織学的検査で LPS が存在する場合は, それだけで自己免疫性膵炎と診断する.

選択診断項目: ステロイド治療に対する反応

ステロイドの診断的治療は診断項目 I のみ満たし, 膵胆道癌の除外が充分に行われた患者に対してのみ膵疾患の専門家により注意深く行われるべきである

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班および Korean Society of Pancreatobiliary Diseases により作成した.

LPS: lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

断基準 2006 J)⁴⁾. 改訂した診断基準では主膵管の狭細範囲を除外し, 血清 IgG 4 高値を加えた. 一方, Asan Medical Center の Kim ら⁵⁾ は 2006 年に韓国の自己免疫性膵炎診断基準を発表した. 日本, および韓国の診断基準では画像所見が診断に必須であるなど共通点もみられるが, 日本の診断基準には含まれていないステロイド治療に対する反応性が韓国の診断基準に含まれているなど, 両国の診断基準には違いがみられた(表 1).

AIP の国際診断基準作成の第 1 歩として, 日韓の診断基準の統一を目指し, 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, および Korean Society of Pancreatobiliary Diseases が共同で, アジア診断基準作成のためのシンポジウム (Japan-Korea Symposium on AIP) を 2006 年から 3 回にわたり開催し, 2008 年 1 月にアジア診断基準が完成した⁶⁾. 本稿ではアジア診断基準について概説する.

アジア診断基準(表 2)

1. 画像所見

びまん性, あるいは限局性に膵の腫大, および主膵管の狭細像が認められることが日本の自己免疫性膵炎診断基準 2006, および韓国の診断基準に共通の項目であり, 診断に必須である. 日本の自己免疫性

膵炎診断基準 2006 では主膵管の狭細像の評価は逆行性内視鏡的胆膵管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography ; ERCP)で行うことが必要とされ、磁気共鳴胆道膵管造影(magnetic resonance cholangio pancreatography ; MRCP)による膵管像を診断に用いるのは現状では困難であるとしているが、韓国の診断基準ではMRCPを用いた診断も可能としている。

MRCPは放射線被曝がなく、低侵襲性の検査であり、近年画像解析度も改善してきているが、現時点ではMRCPの膵管像の解像度は依然としてERCPに比べて劣っており、AIP患者の主膵管の狭細像をMRCPで正確に描出することはできない⁷⁾。ERCPで認められる主膵管のびまん性の狭細化および不整な膵管壁の肥厚を伴う像をMRCPでは観察できない。

さらに限局性のAIPではMRCPで局所の狭窄部位から上流の膵管の拡張が認められるが、MRCPでは膵管狭細部位の所見が得られないため、限局性のAIPと膵癌を正確に鑑別することはできない。

AIPと膵癌を鑑別するために高解像度の膵管像を得ることが重要であり、現在のMRCPの画像解像度ではAIPの診断に際してMRCPがERCPに代わることはないことから、アジア診断基準では膵管像の評価にERCPを必須とした。

2. 血清学的診断

日本の自己免疫性膵炎診断基準 2006 では血液検査で高 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ことが血液検査項目に挙げられているが、韓国の診断基準では高 γ -グロブリン血症が含まれていない。

血清IgG4のcut-off値を135 mg/dlとするとAIP診断の感度は80~92%であり、血清IgG(72~73%)の感度より高いし、膵癌を対照としたIgG4の特異度は98%であり、IgGの特異度(75%)より高いことから単独ではIgG4の診断能が最も優れている^{8,9)}。

一方、血清 γ -グロブリンの感度は59.1%であり、血清IgG4、および血清IgGより低く、AIPの診断能はIgG4、IgGに比し劣ることから、高 γ -グロブ

リン血症はアジア診断基準から削除された。抗核抗体の感度は40~64%、リウマチ因子の感度は25%であり、単独ではいずれもIgG4の感度より低いが、抗核抗体、リウマチ因子にIgG4を組み合わせると感度は97%に増加するし、抗核抗体、リウマチ因子にIgGを組み合わせた感度(91%)もIgG単独の感度より高い⁹⁾。

IgGは感度、特異度ではIgG4に劣るが、抗核抗体、リウマチ因子と組み合わせることで感度が高くなること、日本ではIgG4の測定が保険で認められていないことから、アジア診断基準ではIgG4に、IgG、抗核抗体、リウマチ因子を加え、いずれかひとつを満たせば血清学的診断項目を満たすとした。

3. 病理組織学的診断

Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)はリンパ球、形質細胞の著明な浸潤を伴った線維化よりなり、AIPに特徴的な病理組織像である。LPSP同様の組織像が膵管壁、静脈、総胆管にもみられ、しばしば膵管周囲の炎症、閉塞性静脈炎、硬化性胆管炎を惹起する^{10,11)}。

膵切除標本を用いるとLPSPの特徴的な病理組織学的所見を充分観察することが可能で、AIPの診断を容易につけることができることから、アジア診断基準では切除標本でLPSP所見が得られれば、病理組織学的診断のみでAIPと診断することにした。免疫染色で多数のIgG4陽性形質細胞浸潤がLPSP病変に認められるが¹²⁾、IgG4陽性形質細胞浸潤の数がどの程度あればAIPと診断できるかについては、いまだ一定の見解が得られていない。

一方、膵癌周囲にLPSPと類似した所見を有する膵癌患者が存在するし、アルコール性慢性膵炎、あるいは膵癌患者に稀であるが、多くのIgG4陽性形質細胞浸潤が認められることがあることから、生検組織にIgG4陽性形質細胞浸潤が認められるだけではAIPと診断することはできない。欧米で報告されている膵管上皮内への好中球浸潤を特徴とするidiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)はアジア諸国では稀であり、若年に多く、炎症性腸疾患に合併する例が多いこと、IgG4の異常がみられないことから、AIPの臨床像とは異なるこ

とから、今後のさらなる検討が必要であり、アジア診断基準には含めなかった。

4. 膵外病変

AIP は種々の膵外病変を合併する¹³⁾。膵外病変は全身の種々の臓器に及び、わが国の AIP 患者全国集計によると硬化性胆管病変(58.6%)、肺門リンパ節腫大(28.3%)、唾液腺炎(24.6%)、甲状腺炎(8.9%)、涙腺炎(8.4%)、間質性腎炎(3.7%)が報告されている⁹⁾。AIP の膵病変でみられる LPSP 同様の組織像、および多数の IgG 4 陽性形質細胞が膵外病変に認められることから、AIP に合併する膵外病変には膵病変と同様の病態が背景に存在すると考えられている。

さらに、AIP に合併する膵外病変の多くに IgG 4 陽性形質細胞が認められることから、AIP は全身性の IgG 4 関連全身硬化性疾患である可能性が示唆されている¹⁴⁾。これらの膵外病変は AIP の診断の一助となる可能性もあり、韓国の診断基準には膵外病変が診断基準の項目に含まれている。

しかし、AIP 患者に併存する膵外病変のすべてが AIP と関連する病変であるかを証明することは難しい。原発性硬化性胆管炎は AIP に合併した硬化性胆管炎と異なり、高 IgG 4 血症はみられず、ステロイド治療の無効例が多いこと¹⁵⁾、AIP に合併した唾液腺炎では Sjögren 症候群で認められる抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体がほとんど認められないなど病態は異なり、鑑別については今後のさらなる検討が必要である。

AIP の診断感度を高めるには膵外病変を診断基準に含めるほうがよいが、AIP と IgG 4 関連全身硬化性疾患の関連が充分明らかではない現時点では膵外病変を AIP のアジア診断基準に含めないほうがよいと判断した。

5. ステロイド治療に対する反応

AIP は他の成因の慢性膵炎や膵癌と異なり、ステロイド治療により AIP に特徴的な画像所見が消失することから、韓国の診断基準にはステロイド治療に対する反応が含まれているが、日本の自己免疫性膵炎診断基準 2006 には含まれていない。限局性の

AIP の場合、ステロイド治療により限局性の膵管狭細像と上流の膵管拡張像が改善するが、膵癌による狭窄もステロイドにより改善する可能性がある。ただし AIP の診断基準にステロイドの治療効果を含めると、AIP を膵癌や胆管癌と鑑別するためだけにステロイド治療が安易に行われるようになるおそれがある。AIP のステロイド治療はプレドニゾロンを 30~40 mg から開始し、ステロイド離脱症候群を避けるために 1~2 週間おきに減量していくが¹⁶⁾、疾患が AIP ではなく膵癌や胆管癌の場合は診断および治療が遅れることになる。

さらに、膵癌、胆道癌の場合はステロイドによる免疫抑制作用により、癌の発育を促進させる可能性もある。Choi, Kim ら¹⁷⁾ はステロイド治療開始から 2 週間で膵管の狭細像が著明に改善することから、ステロイド治療に対する反応性は血清学的所見のみられない AIP 患者を膵癌と鑑別する際に有用であると報告している。

ステロイドを 2 週間使用しても膵管像に変化がみられない場合は膵癌を疑い、ステロイドの使用期間が 2 週間という短期間なので、ステロイドを中止してもステロイド離脱症候群を惹起することなく、速やかに手術することができると報告しているが、現時点では外科医との間に十分な意見の一致が得られてはいない。ステロイドの診断的治療は AIP の診療を熟知した膵臓専門医により注意深く行われるべきであり、AIP の診療の経験の少ない消化器医の場合、膵癌に対して誤ってステロイドを使用する危険性がある¹⁶⁾。

ステロイドの診断的治療は画像的に AIP に特徴的な所見を有し、種々の検査で膵胆道系の悪性腫瘍が否定された患者に対してのみ、膵臓専門医により慎重に注意深く行われるべきである。ステロイドの診断的治療はこの点を充分考慮し、アジア診断基準には選択診断項目として追加した。

おわりに

今回、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、および Korean Society of Pancreatobiliary Diseases により自己免疫性膵炎アジア診断基準が

作成されたが、今後、欧米の研究者との議論を重ね、アジア診断基準を基にした国際診断基準を作成する必要がある。

●文献

- 1) Otsuki M. Autoimmune pancreatitis: a message from Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18: 1-5
- 2) 日本膵臓学会. 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準. *膵臓* 2002; 17: 585-587
- 3) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-738
- 4) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-631
- 5) Kim KP, Kim MH, Kim JC, et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2487-2496
- 6) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-408
- 7) Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, et al. MRCP and MRI findings in 9 patients with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2919-2922
- 8) 川 茂幸, 浜野英明. 自己免疫性膵炎診断基準の解説 2. 血清学的診断. *膵臓* 2002; 17: 607-610
- 9) 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: 641-645
- 10) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-395
- 11) 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
- 12) Zhang L, Notohara K, Levy MJ, et al. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007; 20: 23-28
- 13) 大槻 眞, 岡崎和一. 膵外病変および周辺疾患. 大槻 眞, 岡崎和一(編). 自己免疫性膵炎アトラス. アークメディア, 2007: 21-33
- 14) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-625
- 15) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 200; 30: 20-25
- 16) 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: 50-58
- 17) Choi EK, Kim MH, Kim JC, et al. The Japanese diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis: is it completely satisfactory? *Pancreas* 2006; 33: 13-19

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

日本消化器内視鏡学会専門医学術試験問題・解答と解説 第3版

監修 日本消化器内視鏡学会
責任編集 日本消化器内視鏡学会専門医試験委員会

新しい出題問題を全面的に採用。各領域で出題内容を吟味し、掲載問題は漏れなく万遍なく編集・配分。典型的な病変の画像を多数供覧。解説文も新しい取扱い規約、ガイドライン等に対応して全面改訂となった。内視鏡画像アトラスとして、診療の現場において役に立つ有益な情報が満載。

●B5 頁340 2009年
定価7,350円(本体7,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-00884-6]

1. Takuma K, Kamisawa T, Itoi T: Positive response to steroid therapy for autoimmune pancreatitis evaluated with FDG-PET. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jan 5. [Epub ahead of print]
2. Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N: Disappearance of an ampullary pseudotumor after steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, in press.
3. Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Kurata M, Honda G, Tsuruta K: FDG-PET/CT findings of autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology*, in press.
4. Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A, Horiguchi S, Hayashi Y, Yun X, Yamaguchi T, Sasaki T: K-ras mutation in the major duodenal papilla and gastric and colonic mucosa in patients with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*, in press.
5. Takuma K, Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Igarashi Y: Metachronous extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Intern Med*, in press.

わが国における自己免疫性膵炎の 診療ガイドラインの作成*

岡崎 和一¹⁾ 川 茂幸²⁾ 神澤 輝実³⁾ 下瀬川 徹⁴⁾ 田中 雅夫⁵⁾

Key Word

自己免疫性膵炎、再燃とステロイドの使用法、海外との診断基準の相違

要旨

自己免疫性膵炎症例の増加に伴い、①非典型例の診断と治療方針、②膵外病変の意義、③膵癌の鑑別法、④再燃とステロイドの使用法、⑤海外との診断基準の相違など、診療現場での問題点を認めるようになり、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(下瀬川徹班長)で日本人のための診療ガイドライン作成のためのワーキンググループが組織された。論文検索の結果、エビデンスレベルの低いガイドラインが予想されるため、専門家の意見をより客観的に反映する Delphi 法を用いたガイドラインの作成をめざした。Clinical Question は、1. 概念と診断 (13 CQ)、2. 膵外病変 (6 CQ)、3. 鑑別診断 (6 CQ)、4. 治療・予後 (11 CQ) の合計 36 個よりなり、Delphi 法に基づき、素案 Ver 1-Ver 3 に対して 2 回にわたり、専門家の意見を求めたところ、すべての項目において 9 点満点中平均 7 点以上の評価を得た。専門家委員の意見による修正を加えて作成した案に対して、それぞれ評価委員に意見を求め、加筆修正後公表案を作成した。日本膵臓学会のホームページに掲載して会員の意見を求めたのち、厚生労働省研究班・日本膵臓学会によるガイドラインとして公表予定である。

肝胆膵画像 2009 : 11 : 623-629

はじめに

近年、自己免疫性膵炎は新しい疾患として確立され、2002 年には、日本膵臓学会から診断基準が提唱され、さらに 2006 年には厚生労働省難治性膵疾患調査研究班と日本膵臓学会により改訂診断基準が提唱された¹⁾。この間、本症の報告症例の著しい増加を認めるようになり、①非典型例の診断と治療法、②膵外病変の診断法と治療法、③癌との鑑別診断法、④再燃と再治療法、⑤海外との診断基準の相違、⑥癌合併例の報告など、種々の問題点が指摘されるようになった。2008 年より、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(下瀬川徹班長)において、自己免疫性膵炎に対する日本人のためのガイドライン作成が開始され²⁾、2009 年 7 月には日本膵臓学会と合同で Delphi 法による診療ガイドライン(案)がパブリックコメント用に公開され、修正ののち、公表予定となっている。

本稿では、本ガイドライン作成の過程を含め、そ

* Process of making the Japanese guidelines for autoimmune pancreatitis

- 1) 関西医科大学 消化器膵臓内科 (〒570-8506 大阪府守口市文園町 10-15)
Kazuichi OKAZAKI : Department of Gastroenterology and Hepatology, *Osaka*
- 2) 信州大学 健康安全センター
Shigeyuki KAWA : Shinshu University Center for Health Safety and Environmental Management, *Shinshu*
- 3) 東京都立駒込病院 内科
Terumi KAMISAWA : Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center Komagome Hospital, *Tokyo*
- 4) 東北大学大学院 消化器病態学
Tooru SHIMOSEGAWA : Department of Gastroenterology, Tohoku University Hospital, *Sendai*
- 5) 九州大学大学院 臨床・腫瘍外科学
Masao TANAKA : Department of Surgery and Oncology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, *Fukuoka*

表1 エビデンスレベル

1. システマチックレビュー/RCTのメタアナリシス
2. 1つ以上のランダム化試験比較
3. 非ランダム化比較試験
4. 1) 分析疫学的研究(コホート)
2) 分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
5. 記述研究(症例報告, ケースシリーズ)
6. 専門委員会や専門家個人の意見

AHCPR*(Agency for Health Care Policy and Research)1993
* ;現在のAHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality).

表3 自己免疫性膵炎臨床ガイドライン(案)の
作成・専門家・評価の各委員会

1. 作成委員会
委員長: 岡崎和一
編集責任委員: 1) 概念と診断 担当: 岡崎和一
2) 膵外病変・鑑別診断 担当: 川 茂幸
3) 治療・予後 担当: 神澤輝実
作成委員: 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入江裕之, 入澤篤志,
大原弘隆, 久保恵嗣, 田中滋城, 西野隆義,
西森 功, 能登原憲司, 長谷部修, 藤永康成
2. Delphi 法による専門家委員会
委員長: 下瀬川徹
専門家委員: 伊藤鉄英, 乾 和郎, 大原弘隆, 岡崎和一,
神澤輝実, 川 茂幸, 田中滋城, 西野隆義,
西森 功(作成担当以外に対する専門家
意見)
3. 評価委員会
委員長: 田中雅夫
委員: 白鳥敬子, 須田耕一, 西山利正

(文献2)より)

の内容について概説する。

自己免疫性膵炎のエビデンスレベル

財団法人日本医療機能評価機構による Minds 医療情報サービス (<http://minds.jcqh.or.jp/>) の推奨する AHCPR (agency for health care policy and research) 1993 のエビデンスレベルを表1に示す。2008年12月31日における“autoimmune pancreatitis”をキーワードとする PubMed によるサーチは1963年から871件の論文が該当した。しかしながら、自己免疫性膵炎に関する論文について、エビデンスレベルは低く、エビデンスレベル1, 2は皆無であり、多くはレベル4, 5であり、3が少数散見されるのみであった。

表2 Delphi 法の特徴

1. CQに基づき、いくつかのシナリオを用意
2. シナリオ症例に対し可能性のある選択肢を列挙
3. 適切性評価
4. 集計⇒その結果を含め再評価
5. 点数集計⇒コンセンサスが得られなければ再度評価
6. 利点はパワーゲームを回避し、常識的な合意ができること
7. 欠点は多数決になりやすく、異なる価値観に対応できないこと

Delphi 法によるガイドライン作成

自己免疫性膵炎に関する論文で高いエビデンスレベルのものは少ないため、エビデンスに乏しいガイドラインの作成になると予想された。したがって、専門家の意見を多く反映したものにならざるをえないため、専門家の意見をより客観的に反映できる Delphi 法 (formal consensus development)³⁾ により作成した。作成委員によるガイドライン案に対する専門家委員の2回の意見を経て作成された最終作成案に対して、評価委員による評価が行われた。本来の Delphi 法の特徴を表2に示すが、自己免疫性膵炎の専門家は少ないため、作成委員で専門家委員を兼ねる場合は、ほかの委員の内容に意見をする Delphi 変法とした。また、RAND version NGT 法によるシナリオを用意せず、各ステートメントに対して1~9点までの9段階評価をし、平均7点以上で専門家の合意意見とした。なお、作成委員、Delphi 法による専門家委員、評価委員を表3に示す。専門委員による2回の Delphi 法による評価は表4のとおりであり、いずれの評価点数も9点中7点以上で、採用できると判断された。

Clinical Questions とステートメントの概要²⁾

1. 概念と診断

CQ I-1) 自己免疫性膵炎とは？

- ・高 γ グロブリン血症, 高IgG血症, 高IgG4血症や自己抗体の存在, ステロイド治療が有効など, 自己免疫機序の関与を示唆する所見を伴う膵炎である。

表4 ガイドライン案のClinical Questions (CQ) と Delphi 法による評価

	Ver2	Ver3
1. 概念と診断		
CQ I -1) 自己免疫性膵炎とは？	8.7	8.9
CQ I -2) どんな臨床症状があるか？	8.1	8.6
CQ I -3) 発見されるきっかけは？	8.1	9.0
CQ I -4) 血液生化学免疫学所見の異常は？	8.2	8.7
CQ I -5) 膵外分泌, 内分泌機能異常は？	7.1	8.4
CQ I -6) 超音波検査は？	8.0	8.2
CQ I -7) CT 検査所見は？	8.4	8.7
CQ I -8) MRI 所見は？	7.7	8.3
CQ I -9) PET, シンチグラム所見は？	8.7	8.8
CQ I -10) ERCP 検査所見は？	8.7	8.9
CQ I -11) 病理組織所見は？	8.7	8.7
CQ I -12) どうやって診断するか？	8.2	8.7
CQ I -13) ステロイドの反応で診断できるか？	8.4	8.7
2. 膵外病変	Ver2	Ver3
CQ II -1) どのような膵外病変があるか？	8.7	8.7
CQ II -2) 膵外病変とする診断根拠は？	8.3	8.3
CQ II -3) 合併する涙腺・唾液腺炎と Sjogren 症候群の鑑別点は？	7.9	8.7
CQ II -4) 合併する呼吸器病変は？	8.4	8.1
CQ II -5) 合併する硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎, 胆道癌との鑑別点は？	8.7	8.6
CQ II -6) 合併する硬化性胆管炎の IDUS 所見は？	8.4	8.6
3. 鑑別診断	Ver.2	Ver.3
CQ III -1) 膵癌との鑑別で重要な臨床所見は？	8.0	8.0
CQ III -2) IgG 4 が陽性であれば膵癌を否定できるか？	8.7	8.7
CQ III -3) 膵癌との鑑別に有用な CT, MRI 所見は？	8.3	8.3
CQ III -4) 通常の慢性膵炎, 膵癌との鑑別に有用な EUS 所見は？	8.2	8.5
CQ III -5) 膵癌との病理学的鑑別点は？	8.2	8.7
CQ III -6) 特徴的な病理所見は膵癌に認められないか？	8.2	8.6
4. 治療, 予後	Ver.2	Ver.3
CQ IV -1) 自然軽快するか？	8.6	8.6
CQ IV -2) ステロイド治療の適応は？	8.6	9.0
CQ IV -3) ステロイドの初期治療はどのようにすべきか？	8.7	8.8
CQ IV -4) ステロイドの量はどのように減らしていくか？	8.2	8.7
CQ IV -5) ステロイドの維持療法は必要か？	8.2	8.9
CQ IV -6) ステロイド治療はいつ中止するか？	8.3	8.3
CQ IV -7) 再燃の早期発見は可能か？	7.9	7.9
CQ IV -8) 再燃例の治療はどうするか？	8.3	8.2
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？	9.3	9.7
CQ IV -10) 予後は良好か？	8.4	8.1
CQ IV -11) 膵臓癌と関連性があるか？	7.9	8.2

〔文献2〕より〕

・わが国では, 著明なりンパ球・形質細胞浸潤, IgG 4 陽性形質細胞の浸潤, 花冠状線維化(storiform fibrosis), 閉塞性静脈炎を特徴とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(LPSP)を呈する自己免疫性膵炎が主である。

・欧米で多い, 好中球病変を呈する idiopathic duct-centric chronic pancreatitis(IDCP), granulocytic epithelial lesion(GEL)は別の病態である。

・IgG 4 関連硬化性疾患, 全身性 IgG 4 関連形質細胞症候群(systemic IgG 4-related plasmacytic syndrome; SIPS), IgG 4 関連多臓器リンパ増殖性症候群(IgG 4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome; IgG 4 MOLPS)などの概念も提唱されており, 全身疾患の膵病変である可能性がある。

CQ I -2) どんな臨床症状があるか？

・自己免疫性膵炎に特異的な症状はない, 腹痛は無

～軽度であり、閉塞性黄疸、糖尿病症状、随伴する膵外病変による症状を呈することが多い。

CQ I-3) 発見されるきっかけは？

- ・自覚的には、軽度腹痛、全身倦怠感、黄疸、口渇感などを契機に受診することが多い。
- ・胆道系酵素の上昇、閉塞性黄疸、糖尿病などを指摘され、膵癌や胆管癌との鑑別診断として発見されることが多い。
- ・腹部超音波検査における膵腫大が発見のきっかけになることが多い。

CQ I-4) 血液生化学・免疫学所見の異常は？

- ・疾患特異的な検査所見はないが、血中膵酵素・肝胆道系酵素・総ビリルビンの上昇が多い。
- ・血中IgG 4は血清診断法の中で、単独で最も診断価値が高いが、疾患特異的ではない。
- ・血中IgG, 抗核抗体, リウマトイド因子などの非特異的抗体の組み合わせは、IgG 4と同等の感受性と特異性を示す。

CQ I-5) 膵外分泌、内分泌機能異常は？

- ・多くの自己免疫性膵炎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。その頻度はそれぞれ約80%および約70%である。

CQ I-6) 特徴的な超音波検査所見はあるか？

- ・自己免疫性膵炎の診断に超音波検査は有用である。
- ・自己免疫性膵炎の超音波検査所見は低エコーのびまん性あるいは限局性腫大が特徴的であり、びまん性腫大の場合“ソーセージ様”と表現される。

CQ I-7) 特徴的なCT検査所見はあるか？

- ・自己免疫性膵炎のCT像はびまん性あるいは限局性の膵腫大を呈し、ダイナミックCTでは遅延性増強パターンが特徴であるが、病勢(病期)に応じて多彩な所見を呈する。
- ・被膜様構造(capsule-like rim)を認めれば、自己免疫性膵炎である可能性が高い。

CQ I-8) 特徴的なMRI検査所見はあるか？

- ・自己免疫性膵炎のMRI像は膵はびまん性の腫大を呈し、T1強調像での低信号、ダイナミックMRIでの遅延性増強パターンが特徴である。
- ・病変周囲を取り囲む被膜様構造(capsule-like rim)は病変辺縁部の強い線維化を反映しており、

特異度は高い。

- ・MRCP(magnetic resonance cholangiopancreatography)は現段階では主膵管の狭細像の正確な評価には用いられない。

CQ I-9) 特徴的なPET、シンチグラム所見はあるか？

- ・自己免疫性膵炎では膵ならびに膵外病変部位にGa-67, FDGの集積を認め、ステロイド治療後に速やかに消失する。これら膵ならびに膵外病変部位の特徴的な集積パターンとステロイド治療後の動態は診断に有用である。

CQ I-10) 特徴的なERCP(endoscopic retrograde cholangio pancreatography)検査所見はあるか？

- ・自己免疫性膵炎ではERCPにおいて特徴的な膵管狭細像が主膵管に認められる。
- ・自己免疫性膵炎では胆管狭窄を伴うことがある。

CQ I-11) 特徴的な病理組織学的所見はあるか？

- ・高度のリンパ球、形質細胞浸潤を伴った線維化からなり、しばしば膵管壁(膵管周囲炎)、静脈(閉塞性静脈炎)、総胆管壁(硬化性胆管炎)に特徴的な炎症像が形成される。
- ・病変内に多数のIgG 4陽性形質細胞の浸潤が認められる。

CQ I-12) どのように診断するか？

- ・膵画像所見、血液所見、病理組織所見より総合的に診断する。わが国では2006年に発表された臨床診断基準2006に基づき、画像所見が必須で、血液学的所見、病理所見のいずれかもしくは双方の存在により診断される。
- ・膵外病変の存在は自己免疫性膵炎の可能性を示唆する。

CQ I-13) ステロイド治療に対する反応で診断できるか？

- ・ステロイド治療により反応する場合は、自己免疫性膵炎である可能性を示唆するが、膵癌の合併を否定するものではないので、安易に診断的治療をすべきではない。

2. 膵外病変

CQ II-1) どのような膵外病変があるか？

- ・自己免疫性膵炎には種々の膵外病変の合併が報告

されているが、涙腺・唾液腺炎、肺門リンパ節腫大、間質性肺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、尿細管間質性腎炎などとの関連性が一般的に認められている。

CQ II-2) 膵外病変とする診断根拠は？

- ・関連を示唆する臨床所見、膵病変と同様の組織所見、ステロイド反応性、各臓器の対応疾患との鑑別、などが診断根拠として考えられる。

CQ II-3) 合併する涙腺・唾液腺炎と Sjögren 症候群の鑑別点は？ 推奨度：B

- ・自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺炎では涙腺分泌機能低下に起因する乾燥性角結膜炎を認めない、もしくは軽度のことが多く、口腔乾燥症状も同様である。
- ・Sjögren 症候群では耳下腺腫大が多いが、自己免疫性膵炎で認められる唾液腺炎は顎下腺が多い。
- ・自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺炎は SS-A, SS-B 抗体が陰性である。
- ・自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺炎では IgG 4 陽性形質細胞の著明な浸潤が認められる。
- ・自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺炎はステロイド治療に良好に反応する。

CQ II-4) 合併する呼吸器病変は？

- ・自己免疫性膵炎に合併する呼吸器病変として間質性肺炎、喘息、炎症性肺偽腫瘍、肺門・縦隔リンパ節腫大が報告されているが、これらは特発性肺線維症、サルコイドーシス、肺腫瘍などとの鑑別が必要である。
- ・膵病変と同様病変局所に IgG 4 陽性形質細胞が浸潤し、ステロイド治療に良好に反応する。

CQ II-5) 合併する硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎、胆道癌との鑑別点は？

- ・合併する硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎、胆道癌との鑑別には臨床像、胆管造影像、超音波像などの画像診断および病理組織像により総合的に診断する必要がある。

CQ II-6) 合併する硬化性胆管炎の IDUS (intraductal ultrasonography) 所見は？

- ・下部胆管狭窄の IDUS 所見は、膵実質からの炎症波及によるしめつけ狭窄と胆管壁そのものの肥厚による狭窄の 2 つがある。

- ・上流胆管狭窄は肝門部から肝内胆管に認めることが多く、IDUS では内側低エコー層の肥厚を呈する。また胆管造影で異常がみられない上流胆管にも IDUS 上胆管壁肥厚を認めることがある。

3. 鑑別診断

CQ III-1) 膵癌との鑑別で重要な臨床所見は？

- ・腹痛、体重減少、閉塞性黄疸、膵外病変などに着目することにより、両者の鑑別はある程度可能である。

CQ III-2) 血中 IgG 4 が高値であれば膵癌を否定できるか？

- ・IgG 4 は膵癌との鑑別において感度、特異度ともに最も優れた血清マーカーであるが、膵癌例でも稀に上昇例を認め、血中 IgG 4 が高値であれば膵癌を否定できるわけではない。

CQ III-3) 自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用な CT, MRI 所見は？

- ・自己免疫性膵炎例では膵辺縁像は CT, MRI で直線化し、被膜様構造を呈することがあり特徴的である。
- ・自己免疫性膵炎、膵癌例ともに膵実質像は、造影 CT 早期相で造影効果に乏しく後期相で造影されるが (delayed enhancement), 自己免疫性膵炎では均一で、膵癌では不均一のことが多い。
- ・自己免疫性膵炎の膵実質像は、MRI 脂肪抑制併用 T1 強調像で低信号となる。
- ・自己免疫性膵炎の膵実質像では、MRI T2 強調像で腫瘤内に主膵管が貫通する duct penetrating sign を認めることがあるが、膵癌では通常認められない。
- ・限局性に膵腫大を呈する場合、膵癌との鑑別が困難な例が存在するが、ステロイド治療後に腫大は軽減する。

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 (endoscopic ultrasonography ; 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。

- ・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像として挙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。
- ・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。
- ・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。

CQ III-5) 自己免疫性膵炎と膵癌の病理学的鑑別点とは？

- ・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。
- ・膵癌の周囲にはしばしば炎症を伴う。
- ・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。

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。
- ・膵癌においても、多数のIgG 4陽性形質細胞の浸潤を認めることがある。

4. 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。

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

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0.6 mg/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

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・IgG 4値、画像所見(US, CT, MRCP, ERCPなど)、臨床症状などを参考にしつつ、5 mgずつ減量し、2~3か月を目安に維持量まで漸減する。推奨度：B

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、経口プレドニゾロンを少なくとも5 mg/日で維持する。推奨度：B

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

CQ IV-7) 再燃の早期発見は可能か？

- ・再燃時には画像検査による膵腫大、血清IgG/IgG 4値の上昇、血中胆道系酵素の上昇、血中膵酵素の上昇、膵外病変の再燃、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

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0.6 mg/体重 kg/日)で緩解が得られるが、漸減のスピードを初回治療時より遅くする。推奨度：B

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ケースが多い。推奨度：A

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：B

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：B


 まとめ

日本人向けの臨床診療ガイドライン作成の必要性

から Delphi 法に基づいた診療ガイドラインの作成を行い，評価委員の評価を得て，公表する準備が整った。

●文献

- 1) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006. 膵臓 2006 ; 21 : 395-397
- 2) 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 他. 自己免疫性膵炎の診療ガイドラインの作成にむけて. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班平成 20 年度報告書 : 204-208
- 3) Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica CA : RAND : 2001.) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 ; 4 : 1010-1016

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

電子辞書SR-A10001

- 2009年
価格76,500円(本体72,857円+税5%)
[ISBN978-4-260-70065-8]

『医学書院 医学大辞典 第2版』(2009年改訂)、膨大な薬のデータを収録した『治療薬マニュアル2008』、世界標準の医学辞典『ステッドマン医学大辞典 改訂第6版』(2008年改訂)を、この1台に収録。コンテンツの引き比べができる「ツイン検索」、高精細の液晶による図版表示、一般英単語のみならず医学用語のネイティブ発声も可能にした、医学のスペシャリストのための電子辞書。

今日からはじめられる

ボダージュ先生の医学英語論文講座

著 ジョージ・ボダージュ (Georges Bordage)
訳 大滝純司・水嶋春朔・富山紀子

- A5 頁128 2009年
定価2,625円(本体2,500円+税5%)
[ISBN978-4-260-00593-7]

本書は、東京大学医学教育国際協力研究センターで大好評だった“Scientific Writing”講義をよりわかりやすく再現したものである。Lesson1では日本人が苦手とする科学的な論文構成について、Lesson2ではまちがいがしやすい英語表現について、Lesson3では執筆・投稿の手順について、具体例を挙げて解説。さらにLesson4では実際の抄録添削例を紹介する。

自己免疫性膵炎のステロイド療法*

渡邊 弘之¹⁾ 神澤 輝実²⁾ 若林 時夫³⁾

Key Word 自己免疫性膵炎, ステロイド療法, 再燃

要旨

自己免疫性膵炎(AIP)に関して、2008年の厚生労働省難治性膵疾患調査研究班からAIPのステロイド治療と再燃に関する報告と改訂ガイドラインが示され、PSLの維持投与量は5~7.5 mg/日で初期投与から3年間維持することが推奨された。私共のAIPの長期予後の検討から、AIPのステロイド治療は、膵胆管の形態学的改善や血清学的改善の不十分な症例では、再燃率が高く維持療法が必要であることを示した。第50回日本消化器病学会で「AIPのステロイド投与の意義」のシンポジウム参加施設による共同研究で、AIPの標準治療として初期PSL投与量は0.6 mg/kg/dayで3~6か月以上かけて減量することが推奨された。PSL低容量の維持療法は、再燃を減少させるが、再燃を完全に防止できないと結論された。

肝胆膵画像 2009; 11: 655-664

他、2006年のMayo ClinicからのHISORt criteria, 2007年の韓国診断基準が提唱され、2008年には日韓合同でAsian diagnostic criteriaが提唱され、国際コンセンサスに向けた取り組みもなされてきた。ステロイドの治療的診断については、議論の多いところであるが、本稿では、AIPのステロイド治療について概説する。

自己免疫性膵炎のステロイド治療の歴史

免疫を基盤として発症した膵炎は、Sarlesら¹⁾により、初めに報告されているが、レトロスペクティブにAIPと判断できる最初の症例は、Nakanoら²⁾が1978年にシェーグレン症候群を合併し、ステロイド治療で膵腫瘤が消失した症例報告である。また、1991年に、Kawaguchiら³⁾はAIPの膵組織像としてLymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)を報告している。さらに、Tokiら⁴⁾は、びまん性に主膵管の狭細像を呈する特異な膵炎4症例を報告した。このような変遷を経て、1995年にYoshidaら⁵⁾により、びまん性の膵管狭細像と膵腫大を呈し、自己抗体が陽性で高グロブリン血症を伴いステロイド治療の著効した症例が報告された。発症

はじめに

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)の概念は、日本から世界に向けて発信してから十数年が経過し、本邦のみならず欧米でもその概念が普及し、現在では、欧米からもAIPに関する論文が多く報告されるようになってきている。現在では、日本膵臓学会のAIP自己免疫診断基準2002、2006の

* Steroid therapy for autoimmune pancreatitis

1) 福井県済生会病院 内科(〒918-8503 福井市和田中町舟橋7-1)

Hiroyuki WATANABE: Department of Inter Medicine, Fukui Saiseikai Hospital, Fukui

2) がん・感染症センター都立駒込病院 消化器内科

Terumi KAMISAWA: Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo

3) 石川県済生会金沢病院 消化器科

Tokio WAKABAYASHI: Department of Internal Medicine, Ishikawa Kanazawa Saiseikai Hospital, Ishikawa

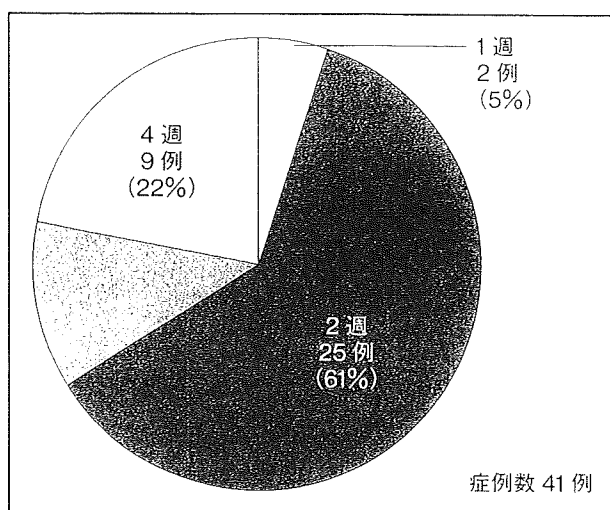


図1 膵腫大の治療効果発現時期

に自己免疫の関与が推定されることから、自己免疫性膵炎という疾患概念が提唱された。

自己免疫性膵炎のステロイド治療のコンセンサスの試み

2005年の日本膵臓学会と厚生労働省難治性膵疾患研究班の合同調査⁶⁾によれば、AIP患者の98%はプレドニゾロン(prednisolone; PSL)により寛解導入されている。また、AIPのステロイド治療群が未治療群に比し、効果が顕著であり、標準治療として、経口PSL治療が支持されている。2005年に厚生労働省難治性膵疾患調査研究班からAIP治療のガイドラインが提唱され⁷⁾、AIPの推奨初期ステロイド投与量はPSL 30~40 mg/日とされ、2~4週間投与後に、臨床所見の改善をもとに漸減することとされ、およそ2~3か月間かけて減量投与するとされた。

寛解後は、維持療法として、2.5~5 mg/日で原則的に経過観察する。維持療法期間については、明確に規定されていないが、ガイドラインでは、6~12か月後に中止し、再燃に注意して経過観察することが推奨された。

最近、2008年の同研究班からAIPのステロイド治療と再燃に関する報告と改訂ガイドラインが示された⁸⁾。国内17施設から集積したAIP症例をもとに、再燃した時期とステロイド投与量の検討から、PSLの維持投与量は5~7.5 mg/日で、初期投与か

ら3年間維持することが推奨された。

さらに、黄疸合併AIPの初期治療時に、感染非合併例には胆管ドレナージは必須ではないが、ERCP(endoscopic retrograde cholangiopancreatography)検査施行予定の場合は、プラスチックチューブステント留置が推奨された。また、膵の1/3以上の腫大、膵外部位へのGaシンチグラフィの集積、総胆管下部以外の硬化性胆管炎は再燃のリスクファクターであると追記された。

自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の長期成績に関する検討

AIPの多くの症例でステロイド治療がなされているが、ステロイド治療の適応基準、投与量、投与期間などに関して、いまだ明らかなコンセンサスは得られていない。筆者らは、AIPに関するステロイド治療の長期成績について検討した。

対象は、AIPの臨床診断基準2006に合致し、経口ステロイド治療を施行したAIP患者で、再燃例も含めて1~10年の長期間フォローアップされている48例である。内訳は、男性37例、女性11例、28~81歳、平均62.6歳、びまん型32例、限局型16例、胆管狭窄合併42例、ERBD(endoscopic retrograde biliary drainage)などの減黄処置併用例23例であった。PSL初期投与量は、20 mg/日2例、30 mg/日34例、40 mg/日10例、60 mg/日2例であった。初期量の投与期間は、1週2例、2週24例、3週1例、4週6例であった。その後、PSL 5~10 mg/1~2週を漸減し、維持療法をしていた。AIPにおけるステロイド治療後の形態的・血清学的変化や予後について検討した。

膵腫大の改善は、図1に示すように、1週2例、2週25例、3週5例、4週9例で確認できた。多くのAIP症例で2週間以内に著明な改善が得られた。しかし、膵腫大残存1例、膵・胆管狭窄の軽度残存が14例にみられた。

AIP患者について、ステロイド治療前、ならびに治療1か月後の血清IgG、ならびにIgG4値の比較検討を行った。ステロイド治療前の血清IgGの陽性率は、カットオフ値を1,800 mg/dlとすると、図2

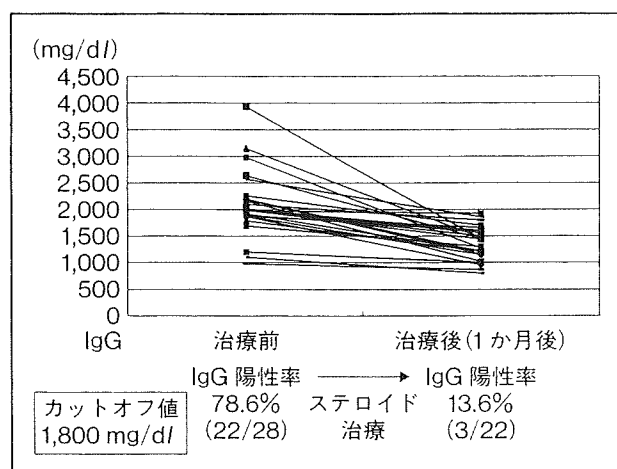


図2 治療前後の血清 IgG 値の推移

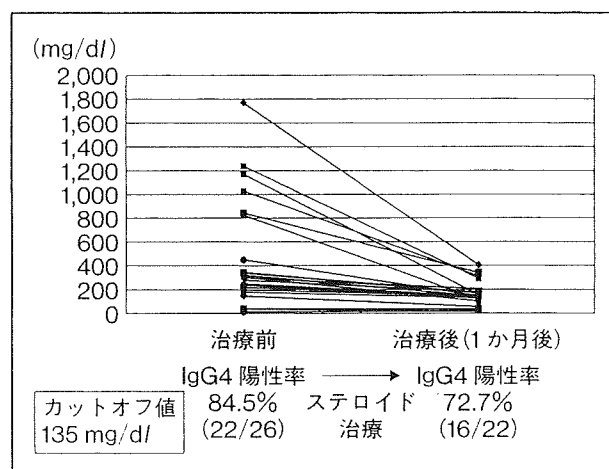


図3 治療前後の血清 IgG4 値の推移

表1 ステロイド離脱症例の臨床事項

離脱例	病変部位	プレドニン初期投与量	維持量	離脱までの治療期間	膵・胆管狭窄の最終改善度	離脱後の再燃
1	びまん	30 mg/日	5 mg/日	4 か月	胆管狭窄の軽度残存	なし
2	限局 T	40 mg/日	5 mg/日	1 年	膵管狭窄消失	なし
3	びまん	40 mg/日	5 mg/日	1 年 2 か月	膵・胆管狭窄消失	なし
4	びまん	30 mg/日	5 mg/日	1 年 9 か月	胆管狭窄消失 膵管狭細軽度残存	なし
5	限局 H	30 mg/日	5 mg/日	2 年	膵・胆管狭窄消失	なし
6	びまん	30 mg/日	5 mg/日	1 年 10 か月	膵・胆管狭窄消失	なし
7	びまん	30 mg/日	5 mg/日	3 年	膵・胆管狭窄消失	なし
8	びまん	30 mg/日	5 mg/日	3 年	膵・胆管狭窄消失	なし
9	びまん	30 mg/日	5 mg/日	1 年	膵・胆管狭窄消失	なし
10	びまん	30 mg/日	5 mg/日	1 年	膵・胆管狭窄消失	なし

に示すように、78.6% (22/28)であったが、ステロイド治療1か月後のそれは、13.6% (3/22)であり、IgG値は、ステロイド治療に鋭敏に反応することが明らかとなった。一方、ステロイド治療前の血清 IgG4 の陽性率は、カットオフ値を 135 mg/dl とすると、図3に示すように、84.5% (22/26)であり、ステロイド治療前に、高値を認めた22例全例で、治療1か月後に数値は低下したが、16例 (72.7%)では正常域まで改善しなかった。

このように、IgG4については、ステロイド治療を反映するものの病勢を反映するためか1か月後の血清では、治療前値に比して低下を示すものの正常域まで改善するにはさらに時間を要すると考えられる。

表1に示すように、ステロイド治療からの離脱例

は48例中10例 (20.8%)であり、4か月から3年間の維持療法期間であった。維持量としては、PSL 5 mg/日であり、ERCPによる膵・胆管狭窄の最終改善度は、10例中8例で狭窄所見の消失が確認されていた。症例1は、胆管狭窄の軽度残存、症例4は、膵管狭細所見の軽度残存がみられていた。このように、ステロイド離脱症例の大部分が、膵管・胆管の形態的変化がほぼ改善した症例であった。

一方、AIP再燃例8例を表2に示す。ステロイド維持療法中の症例は7例で、PSL 7.5 mg/日 1例、5 mg/日 5例、2.5 mg/日 1例でみられた。治療開始後再燃までの期間でみると3か月で再燃した症例から2年後に再燃した症例までみられた。症例1は、2年間に渡り、PSLの維持投与を行い、最終的にPSL 2.5 mg/日の維持量のうち、ステロイド治療を

表2 自己免疫性膵炎の再燃症例の臨床事項

再燃例	プレドニン 初回投与量	治療開始後 再燃までの 期間	再燃時の ステロイド 投与量	病変の 主座	再治療の 方法	再治療の 効果
▲ 1	30 mg/日	2年3か月	0 mg/日	限局 H	30 mg/日	あり
▲ 2	30 mg/日	5か月	5 mg/日	限局 H・B	30 mg/日	あり
▲ 3	30 mg/日	7か月	5 mg/日	限局 H	30 mg/日	あり
▲ 4	30 mg/日	2年	5 mg/日	びまん	30 mg/日	あり
5	40 mg/日	8か月	2.5 mg/日	びまん	30 mg/日	あり
▲ 6	40 mg/日	7か月	5 mg/日	びまん	20 mg/日	あり
▲ 7	40 mg/日	6か月	7.5 mg/日	びまん	40 mg/日	あり
▲ 8	60 mg/日	3か月	5 mg/日	びまん	30 mg/日	あり

▲：膵・胆管狭窄の残存例～88%(7/8).

○：再燃時、血清学的異常例.

H：head 頭部，B：body 体部.

表3 (症例①) 入院時検査成績(2001年8月上旬)

T.Bil	7.3 mg/dl	HBsAg	(-)
D.Bil	5.5 mg/dl	HCVAb	(-)
I.Bil	1.8 mg/dl	Thyroid test	(-)
T.P.	8.0 g/dl	Microsome test	(-)
Alb	4.2 g/dl	ANA	(-)
γ-globlin	1.6 g/dl	Anti-DNA Ab	<2.0 IU/ml
ZTT	9.9 U	AMA	(-)
TTT	7.2 U	SS-A Ab	(-)
GOT	137 IU/l	SS-B Ab	(-)
GPT	377 IU/l	Anti-SM Ab	<7.0 U/ml
LDH	356 IU/l	SCL 70 Ab	(-)
ALP	571 IU/l	JO-1 Ab	(-)
γ-GTP	507 IU/l	Ig A	522 mg/dl
Cho.E.	290 IU/l	Ig M	192 mg/dl
Amylase	66 IU/l	Ig G	1771 mg/dl
Lipase	79 IU/l	Ig E	240 IU/ml
Elastase-1	2750 ng/dl	IgG 4	70 mg/dl
T.chol.	212 mg/dl	CEA	1.9 ng/ml
T.G.	340 mg/dl	CA 19-9	186 U/ml
BUN	18.9 mg/dl	CA 125	11 U/ml
Cr.	0.95 mg/dl	HbA1c	6.6%
CRP	0.2 mg/dl	PFD	54%

中止した。その3か月後に再燃を認めた症例であった。大部分は、1年以内であった。再燃部位別では、8例中5例がびまん性再燃を示し、膵頭・体部の限局性再燃を示した症例は3例であった。

このことから、維持療法中の再燃には、ステロイド治療の漸減中に、ステロイドで病勢を押さえ込める以上に病勢の増悪が起因している症例が多いことが推察される。

しかし、こうした再燃例に対しても、PSL 20～30

mg/日の再投与にて、すべての症例で再燃をコントロールできており、治療に難渋する症例はみられなかった。再燃した8例中7例で、最終的な ERCP 像にて、膵胆管に狭窄の残存所見がみられていた。また、少なくとも8例中3例でIgGやIgG4の高値などの血清学的異常がみられていた。このように、形態学的改善や血清学的改善の不十分な症例では、維持療法が必要と思われる。

自己免疫性膵炎の長期予後(1～10年)として、AIPが主因での死亡はみられなかった。また、膵臓癌の合併例もみられなかった。他臓器癌の合併は、食道癌合併の死亡例1例、前立腺癌で治療中の1例であった。膵萎縮は14例にみられた。膵石合併例は3例であった。インスリン投与例は、6例にみられたが、いずれも発症時よりも減量維持されていた。以下に、症例を提示する。

(症例①)

表2の症例1である。68歳、男性で上腹部不快感・食欲不振の精査で2001年7月に近医を受診、2週間後に黄疸が出現したため、紹介され入院となった。既往歴では、18歳で急性虫垂炎で手術、25歳で急性B型肝炎(honeymoon hepatitis)、66歳で带状疱疹がみられた。表3に入院時血液検査所見を提示する。閉塞性黄疸を伴う肝胆道系酵素異常とリパーゼ・エラスターゼIの高値など膵関連酵素の上昇がみられた。一方、各種自己抗体は陰性で、IgG 1,771 mg/dl、IgG 4 70 mg/dlと正常域であり、HbA_{1c} 6.6%と糖尿病がみられた。PFD 54%と低下していた。

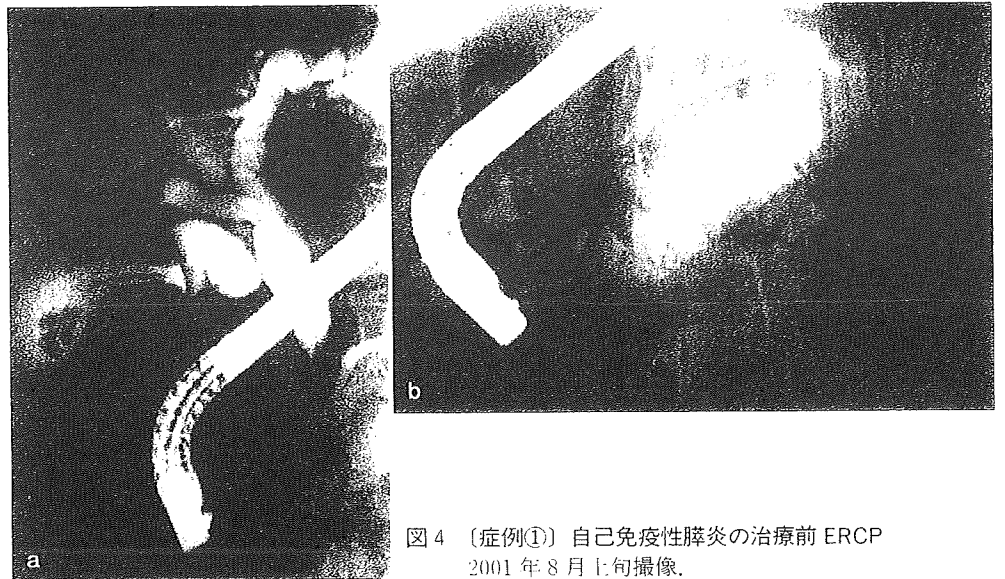


図4 (症例①) 自己免疫性膵炎の治療前 ERCP
2001年8月上旬撮像。

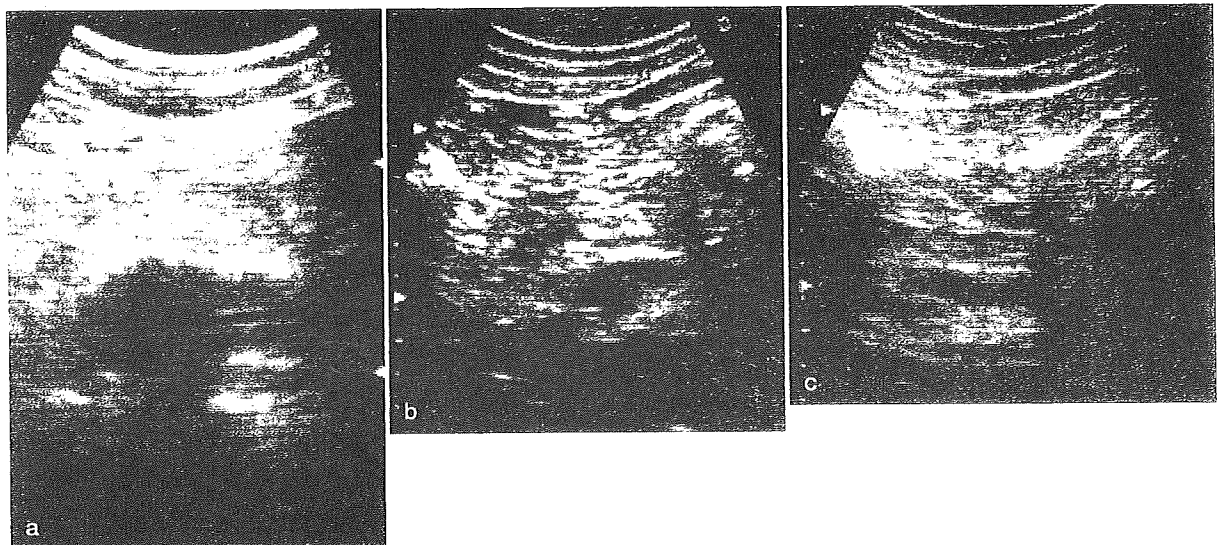


図5 (症例①) ステロイド治療前・後の自己免疫性膵炎の腹部US
a. 2001年8月上旬撮像, b. 2001年9月上旬撮像, c. 2001年9月下旬撮像。

CA 19-9 186 U/ml と上昇していた。図4に ERCP 所見を示す、膵管は頭部で、膵管狭細像を呈し(狭窄範囲 1/3 以下)、胆道系は、総胆管下部の閉塞を伴っていた。胆石もみられた。図5に示すように、腹部US・EUSでは、膵腫大を伴う低エコー所見がみられた。CTでは、膵頭部腫瘍は、造影CT スキャンにて、delayed phase でほぼ均一に染まりあがった。

当時としては、自己免疫性膵炎の診断基準を満たさなかったが、ERBD プラスティックチューブステントを留置後に、メチルプレドニゾロン 500 mg のパ

ルス治療を3日間導入後、経口で PSL 30 mg/日 から、ステロイド漸減治療を施行した。図5に示すように、1~2週間以後、腹部USで、膵腫大と低エコーレベルの改善が確認された。図6に約1か月後の ERCP 所見では、下部総胆管の改善はみられるものの膵管狭細所見は残存していた。

以後、ステロイドを漸減しながら、PSL 5 mg/日で1年以上継続したのち、2.5 mg/日で4か月投与後、通算2年間のステロイド治療後に、ステロイドを中止した。しかしながら、中止後、3か月で、再び閉塞