

図6 自己免疫性腭炎患者に合併した硬化性唾液腺炎の組織像

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、自己免疫性腭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。自験例では、唾液腺病変が6例で自己免疫性腭炎に先行して認められた¹³⁾。

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。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を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、自己免疫性腭炎の唾液腺、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¹³⁾¹⁴⁾。

4. 後腹膜線維症

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。自験例では自己免疫性腭炎の4例に後腹膜線維症を合併したが、後腹膜線維症が先行したのが1例、同時発症が2例、自己免疫性腭炎発症後に後腹膜線維症合併

が1例であった。後腹膜線維症が先行した1例は、尿管腫瘤の疑いで切除されたが、その後腹膜病変は、腭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た¹⁵⁾。

5. リンパ節腫大

自験例では、開腹時約半数の例で腭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¹⁶⁾。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が、線維化や閉塞性静脈炎は認めない。また、最近Castleman病との関連性も検討されている。

6. その他の病変

肝や肺の炎症性偽腫瘍¹⁷⁾¹⁸⁾などが報告されている。その他、間質性肺炎、間質性腎炎、前立腺炎、下垂体炎、動脈炎などの一部も本疾患に含まれる可能性がある。

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病や自己免疫性腭炎はIgG4が関連した全身性疾患であるとして、Yamamoto¹⁹⁾によりsystemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS)、Masakiら²⁰⁾によりIgG4⁺ multiorgan lymphoproliferative syndrome (IgG4⁺ MOLPS)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、われわれが2003年、2006年に提唱したIgG4関連硬化性疾患と基本的に同じである。

おわりに

IgG4関連硬化性疾患は、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全身性疾患で、線維化と閉塞性静脈炎を生じる腭臓、胆管、胆嚢、唾液腺、後腹膜などにおいて臨床徴候を呈する。

文 献

- 1) 厚生労働省難治性腭炎調査研究班・日本腭臓学会. 自己免疫性腭炎臨床診断基準2006. 腭臓2006;

- 21 : 395.
- 2) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009. 膵臓2009 ; 24特別号.
 - 3) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 982.
 - 4) Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatol* 2006 ; 6 : 132.
 - 5) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis : proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 613.
 - 6) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003 ; 52 : 683.
 - 7) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005 ; 39 : 904.
 - 8) Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003 ; 27 : 235.
 - 9) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009 ; 58 : 1504.
 - 10) Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, et al. Primary sclerosing cholangitis may be overestimated in Japan. *J Gastroenterol* 2005 ; 40 : 318.
 - 11) 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.
 - 12) Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, et al. Sclerosing cholecystitis associated with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 3736.
 - 13) Kamisawa T, Nakajima H, Hishima T. Close relationship between chronic sclerosing sialadenitis and IgG4. *Intern Med J* 2006 ; 36 : 527.
 - 14) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2005 ; 44 : 227.
 - 15) 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.
 - 16) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2811.
 - 17) Kanno A, Satoh K, Kimura K, et al. Autoimmune pancreatitis with hepatic inflammatory pseudotumor. *Pancreas* 2005 ; 31 : 420.
 - 18) 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.
 - 19) 山本元久, 高橋裕樹, 苗代康可, ほか. ミクリッツ病と全身性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.
 - 20) 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 ; 68 : 1310.

* * *

トピックス

III. 自己免疫性膵炎

5. 膵外病変とIgG4 関連硬化性疾患

神澤 輝実 宅間 健介 安食 元 江川 直人
 藤原 純子 小泉 浩一 佐々木常雄

要 旨

自己免疫性膵炎は、硬化性胆管炎、硬化性胆嚢炎、硬化性唾液腺炎、硬化性涙腺炎、後腹膜線維症などの多彩な膵外病変を伴う。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IgG4陽性形質細胞の密な浸潤を伴う線維化であり、ステロイドが奏功する。また全身諸臓器にはIgG4陽性形質細胞の密な浸潤が認められることより、我々はIgG4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。高率にリンパ節腫大を伴い、腫瘤を形成することより、診療当初は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為にも、本症を念頭におくことが肝要である。

〔日内会誌 99：97～101, 2010〕

Key words：自己免疫性膵炎, IgG4関連硬化性疾患, IgG4, 硬化性胆管炎

はじめに

自己免疫性膵炎は、膵腫大と膵管狭細像、血中IgG4値の上昇、高齢の男性に好発、ステロイドが奏功するなどの特徴を持つ特殊な膵炎である。また、自己免疫性膵炎には胆管狭窄、唾液腺腫大、後腹膜線維症などの多彩な膵外病変が合併する^{1,2)}。自己免疫性膵炎患者の膵臓にみられるIgG4が関連する特異的な炎症性変化が³⁾、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、自己免疫性膵炎はIgG4が関連した

全身性疾患(IgG4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つである可能性がある³⁻⁶⁾。本稿では、まず自己免疫性膵炎の膵外病変について概説し、その後全身性の硬化性疾患としての捉え方につき言及する。

1. 自己免疫性膵炎の膵臓の病理組織学的所見

自己免疫性膵炎の膵臓の病理組織像は特徴的で、密なTリンパ球とIgG4陽性形質細胞の浸潤と線維化であり、膵内外の静脈に高頻度に閉塞性静脈炎を認める(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: LPSP)。この変化はアルコール性慢性膵炎や膵臓癌の膵には認められず、自己免疫性膵炎に特徴的な変化と考えられる。この

かみさわ てるみ, たくま けんすけ, あんじき
 はじめ, えがわ なおと：東京都立駒込病院内科
 ふじわら じゅんこ, こいずみ こういち：同 内視
 鏡科
 ささき つねお：同 化学療法科

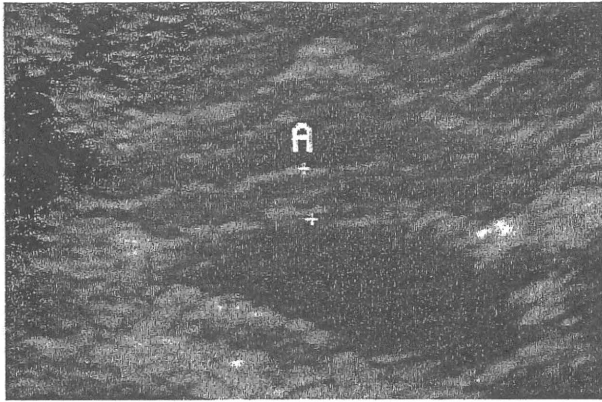


図1. 自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎のUS所見. 狭窄のない総胆管にも広範囲な胆管壁肥厚を認める.

特異的な炎症性変化は、膵周囲組織にも及ぶ¹⁻⁶⁾.

2. 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60例中48例に合併:80%)

自己免疫性膵炎の初発症状は、約70%が硬化性胆管炎による閉塞性黄疸である。胆管病変は最も高率に合併する膵外病変で、下部(膵内)胆管に狭窄を伴うことが多いが、超音波検査では、胆管壁は全周性に肥厚し、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1)。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全層性に肥厚した硬化性胆管炎の所見であり、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(PSC)様の胆道造影所見を呈するが、これは病理組織像、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、いわゆるPSCとは異なる病態である(表1)。本邦における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⁷⁾.

2) 胆嚢病変(自験合併頻度:30%)

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。組織学的には、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2)⁸⁾.

3) 唾液腺病変(自験合併頻度:25%)

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る。組織学的には、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3)および硬化性涙腺炎で、閉塞性静脈炎を認める。以前は、自己免疫性膵炎にSjögren症候群の合併が報告されていたが、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。自己免疫性膵炎では、両側の顎下腺が腫大し、涙腺腫大を伴うことがあり、従来Mikulicz病と呼ばれてきた病変は、自己免疫性膵炎の唾液腺・涙腺病変であることが明らかになった⁹⁾。唾液腺病変が先行し、数年後に自己免疫性膵炎が発症する例も少なくない。

4) 後腹膜病変(自験合併頻度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や、自己免疫性膵炎の経過観察中に後腹膜線維症が出現した例もみられる。切除された後腹膜病変は、膵と同様に密なIgG4陽性形質細胞の浸潤を伴う線維化で、

表 1. IgG4 関連硬化性胆管炎とPSC との違い

	IgG4 関連胆管炎	PSC
年齢	高齢	二峰性
ステロイド治療	著効	不効が多い
予後	良好	不良が多い
合併病変	唾液腺, 後腹膜 リンパ節腫大	炎症性腸疾患
血中 IgG4 値上昇	++	-
肝・胆管 IgG4 陽性細胞	+	-
狭窄のない胆管壁の肥厚	+	±
硬化性胆管炎の合併	+	±
膵管狭細像	必発	なし
胆管像	下部胆管が多い 限局性狭窄	肝内胆管が多い 多発狭窄, 数珠状 枯れ枝状, 憩室様



図 2. 自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の病理組織像。線維化と細胞浸潤による全層性の胆嚢壁の肥厚を認める。

閉塞性静脈炎を認める¹⁰⁾。

5) リンパ節病変

自検例では、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。組織学的には、IgG4

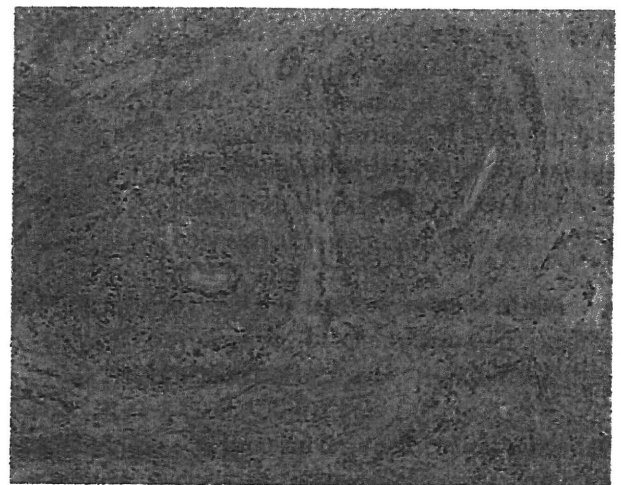


図 3. 自己免疫性膵炎に合併した硬化性唾液腺炎の病理組織像。多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認める (IgG4 免疫染色)。

陽性形質細胞の密な浸潤を認める。

6) その他の病変

間質性肺炎¹¹⁾、尿細管性間質性腎炎¹²⁾、肝や肺の炎症性偽腫瘍^{13,14)}などの合併の報告があるが、いずれも多数のIgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めている。

3. IgG4 関連硬化性疾患

1) 自己免疫性膵炎患者の膵外病変および全身諸臓器の病理組織学的所見

自己免疫性膵炎の膵外病変である硬化性胆管

表 2. IgG4 関連硬化性疾患

- ・全身諸臓器に CD4 ないし CD8 陽性 T リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤を呈する全身性疾患である。
- ・著しい線維化と閉塞性静脈炎を生じる臓器において、以下の如くの病態の臨床徴候を呈する。
 - 膵臓：自己免疫性膵炎
 - 胆管：硬化性胆管炎
 - 胆嚢：硬化性胆嚢炎
 - 唾液腺：硬化性唾液腺炎
 - 後腹膜：後腹膜線維症
- ・リンパ節腫大を高率に伴う。
- ・高齢の男性に好発する。
- ・血中 IgG4 値測定が、診断に有用である。
- ・ステロイド治療が奏功する。
- ・悪性腫瘍を疑診されることが多いので、本症の存在を念頭におくことが肝要である。

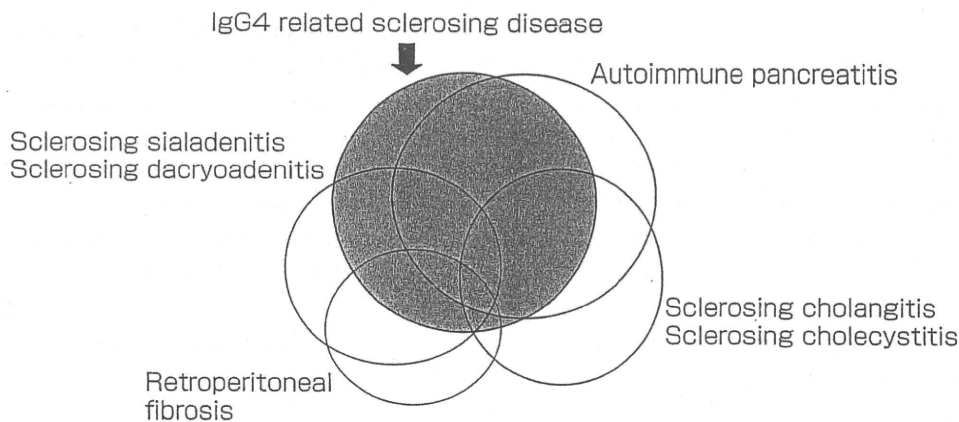


図 4. IgG4 関連硬化性疾患の概念のシェーマ。

炎、硬化性胆嚢炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症、炎症性偽腫瘍の病理組織像は、上記の如く膵臓の特異的な炎症性変化と同様である。さらに、IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤は、この他にリンパ節、胃粘膜、大腸粘膜、皮膚、骨髄などにも認められる³⁻⁶⁾。

2) IgG4 関連硬化性疾患の提唱

自己免疫性膵炎に合併する多彩な膵外病変は、膵と類似の組織像を呈し、膵と同様にステロイドに反応する。そこで、我々は全身諸臓器に 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⁴⁻⁶⁾。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、ステロイドが奏功する。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 (表 2, 図 4)。

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³⁾。近年、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、Yamamoto ら¹⁵⁾により Systemic IgG4-

related Plasmacytic Syndrome (SIPS), Msasakiら¹⁶⁾によりIgG4+Multiorgan Lymphoproliferative Syndrome (IgG4+MOPLPS)という新しい疾患概念が2008年に提唱されたが,これらの概念は我々が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思われる。

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おこすIgG4関連硬化性疾患の膵病変である可能性が高い。

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 21:395-397,2006.
- 2) Kamisawa T, et al: Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. J Clin Gastroenterol 39: 904-907, 2005.
- 3) Kamisawa T, et al: Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. Gut 52: 683-687, 2003.
- 4) Kamisawa T, et al: A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 38: 982-984, 2003.
- 5) Kamisawa T, et al: IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. Pancreatolgy 6: 132-137, 2006.
- 6) Kamisawa T, et al: Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. J Gastroenterol 41: 613-625, 2006.
- 7) Kamisawa T, et al: Sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis differs from primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 15: 2357-2360, 2009.
- 8) Kamisawa T, et al: Sclerosing cholecystitis associated with autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol 12: 3736-3739, 2006.
- 9) Yamamoto M, et al: Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. Rheumatology 44: 227-234, 2005.
- 10) Kamisawa T, et al: Autoimmune pancreatitis metachronously associated with retroperitoneal fibrosis with IgG4-positive plasma cell infiltration. World J Gastroenterol 12: 2955-2957, 2006.
- 11) Hirano K, et al: High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. Intern Med J 36: 58-61, 2006.
- 12) Saeki T, et al: Renal lesions in IgG4-related systemic disease. Intern Med 46: 1365-1371, 2007.
- 13) Kanno A, et al: Autoimmune pancreatitis with hepatic inflammatory pseudotumor. Pancreas 31: 420-423, 2005.
- 14) Tsuboi H, 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 47: 1139-1142, 2008.
- 15) 山本元久, 他: ミクリッツ病と全身性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 31: 1-8, 2008.
- 16) Masaki Y, 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.

自己免疫性膵炎の膵外病変の推移

神澤輝実* 宅間健介* 安食元*
江川直人* 倉田昌直** 本田五郎**
鶴田耕二**

索引用語：自己免疫性膵炎，膵外病変，IgG4関連硬化性疾患，硬化性胆管炎，硬化性唾液腺炎

1 はじめに

自己免疫性膵炎の膵臓の病理組織所見は、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Tリンパ球とIgG4陽性形質細胞の浸潤と膵内外の多数の静脈に認められる閉塞性静脈炎であり、この所見は他疾患ではみられず、本症に特徴的である。

一方、自己免疫性膵炎には、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多彩な膵外病変が認められるが、それらの病理組織像は膵臓と同様であった。さらに密なTリンパ球とIgG4陽性形質細胞の浸潤は、自己免疫性膵炎患者の膵臓だけでなく、膵周囲後腹膜組織、胆管壁、胆嚢壁、肝内門脈域、唾液腺、胃粘膜、大腸粘膜、リンパ節、骨髄などにも認められた。そこで、われわれは、全身諸臓器にTリンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤を呈し、膵

臓、胆道系、唾液腺、後腹膜などに線維化を起こすIgG4関連硬化性疾患という概念を提唱した(図1)^{1~4)}。自己免疫性膵炎は、IgG4関連硬化性疾患の膵病変であり、自己免疫性膵炎の膵外病変はこのIgG4が関連する全身性疾患の諸臓器の病変と考える。よって、自己免疫性膵炎の膵外病変の推移は、基本的にいずれもほぼ同様と考えられるが、本稿では、胆管病変やその他膵外病変の長期的変化を自験例と文献的検索からまとめた。

2 胆管病変

1. ステロイドによる完全緩解率

自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎による胆管狭窄で閉塞性黄疸を呈する例では、ステロイドが投与されることが多い。ステロイド治療により胆管狭窄はほぼ全例で改善し、胆道ドレナージは抜去可能となる。しかし、ステロイド治療により胆管像が完全に改

Terumi KAMISAWA et al : Change of extrapancreatic lesions of autoimmune pancreatitis

*東京都立駒込病院内科 [〒113-8677 東京都文京区本駒込3-18-22]

**同 外科

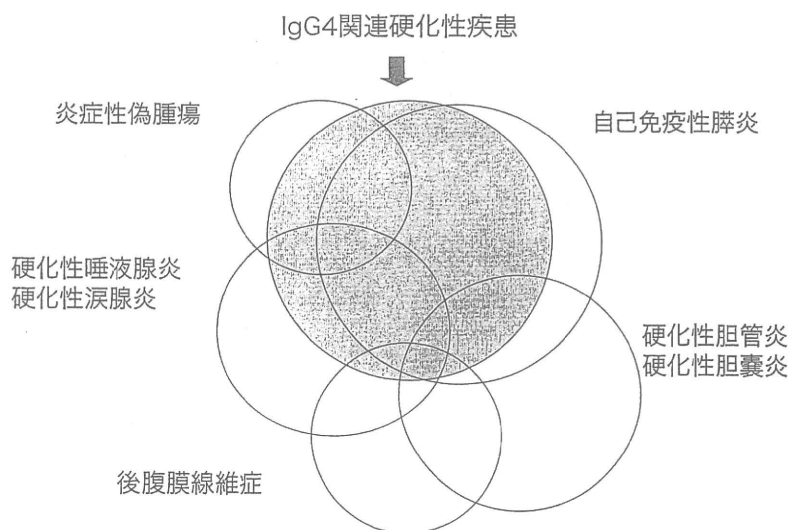


図1 IgG4関連硬化性疾患の概念のシェーマ

表1 自己免疫性膵炎患者の膵管狭細像と胆管狭細像のステロイド治療後の完全寛解率

完全寛解	初期ステロイド投与量		p value
	30 mg/day	40 mg/day	
膵管狭細像	18/27 (67%)	6/10 (60%)	p=0.715
胆管狭窄	16/23 (70%)	5/10 (50%)	p=0.433

文献5より引用

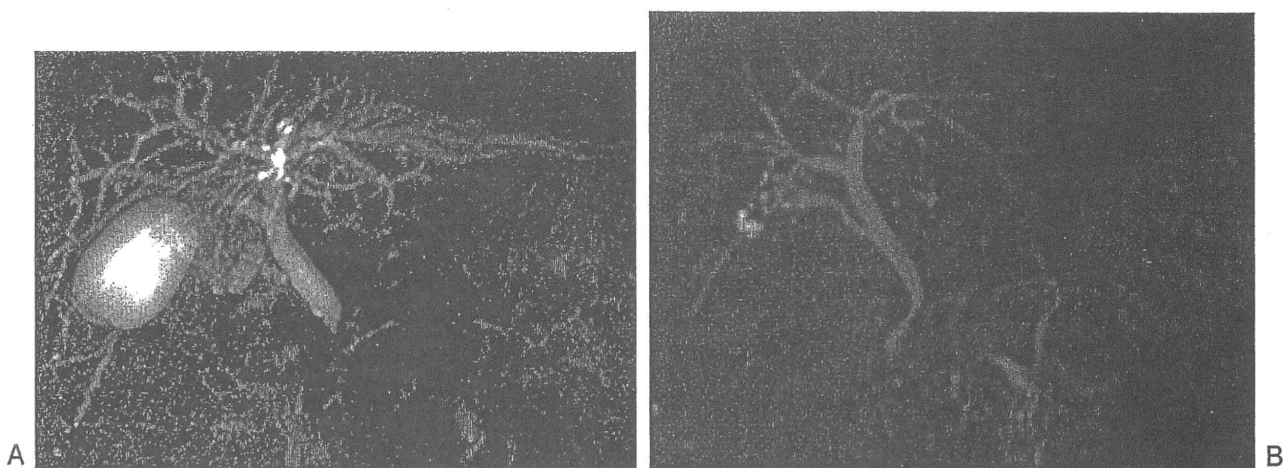


図2 自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎による下部胆管狭窄のMRCP像(A).
ステロイド治療後、狭窄胆管像は改善するが、軽度の拡張不良が残存(B).

善した例は、初期投与量30 mg/dayで23例中16例(70%)、40 mg/dayで10例中5例(50%)であり、残りの例では胆管壁の変形や軽度の狭窄が残存した(表1) (図2A, 2B)⁵⁾.

2. 非ステロイド投与による改善例と悪化例
宮川らは、自己免疫性膵炎の胆管狭窄による閉塞性黄疸に対して胆道内瘻術ないし外瘻術のみで経過観察し、膵臓の腫大の改善とと

もに胆管狭窄も改善し、一時的な胆道のドレナージですんだ3例を報告している⁶⁾。また、Ozdenらは、限局性膵頭部病変で下部胆管狭窄をきたした自己免疫性膵炎において、胆道ドレナージのみで経過観察したところ、2カ月後には胆管狭窄が改善し胆道ドレナージが抜去できた1例を報告した⁷⁾。

Wakabayashiらは、胆管狭窄を有する自己免疫性膵炎5例を経過観察し、1例は改善、2例は不変であったが、1例が悪化し、また1例で他の部位の胆管に狭窄が出現したと報告している⁸⁾。Hiranoらは、自己免疫性膵炎23例を経過観察し、9例で硬化性胆管炎が出現し、うち1例では多発胆管狭窄が起こり治療に難渋したと報告している⁹⁾。河邊らは、胆道ステントにて経過観察し肝不全となりPSCの診断で生体肝移植が予定されるまでに至った、自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎を報告している¹⁰⁾。また、下部胆管狭窄を呈し膵頭部癌の疑いで膵頭十二指腸切除施行2カ月半後に肝門部胆管狭窄が出現した例も報告されている¹¹⁾。

3. 胆管狭窄再燃例

われわれが施行した多施設共同研究では、ステロイド治療を受けた自己免疫性膵炎451例中110例(24%)が再燃し、その再燃の部位は37例(34%)が胆管であった¹²⁾。Kubotaらは、下部胆管狭窄を有する例は、再燃をきたしやすいと報告している¹³⁾。ステロイド治療開始時は下部胆管狭窄のみであったが、肝内や肝門部胆管狭窄で再燃する例も散見される。再燃例でも、ステロイドの再投与や増量が有効であるが、Churvhらは胆管狭窄を伴う自己免疫性膵炎の再燃例にazathioprineが有効であったと報告している¹⁴⁾。

自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎で閉塞性黄疸を呈する例は、ごく一部の例で胆

道ドレナージのみで自然寛解する例があるが、長期経過を考えるとステロイド治療の適応と考える。ステロイド投与により、胆管狭窄は改善するが、胆管の変形や狭窄が残存する例も少なくない。胆管狭窄を有する例では、再燃率が高く、ステロイド治療後も注意が必要である。

3 唾液腺・涙腺病変

われわれは、両側唾液腺腫大を呈する自己免疫性膵炎10例(1例は涙腺腫大も合併)にステロイド治療を施行したが、全例で膵病変と同様に唾液腺・涙腺病変もステロイドが奏効し、唾液腺・涙腺病変の再燃は認めていない。しかし、唾液腺・涙腺病変を合併する自己免疫性膵炎例では、血中IgG4値が高い例が多く¹⁵⁾、病勢が強い可能性があり、より長期の維持療法を要することが多い。

われわれは、自己免疫性膵炎患者において、唾液中の生化学と唾液腺シンチグラフィによって唾液腺機能を、シルマーテストによって涙腺機能を測定したが、自己免疫性膵炎患者では高率に唾液腺機能と涙腺機能が低下していた。また、それらの機能低下は、ステロイド治療後改善した^{16,17)}。

山本らは、自己免疫性膵炎の唾液腺・涙腺病変と同病変と考えられるミクリッツ病において、唾液腺・涙腺腫大およびそれらの機能はステロイド治療によくなるが、ステロイド投与中止例では腺腫大などが再燃することがあると述べている¹⁸⁾。

4 後腹膜線維症

われわれが経験した自己免疫性膵炎に合併した後腹膜線維症4例は、自己免疫性膵炎と同時発症が2例、自己免疫性膵炎で胆管空腸吻合術1年後に発症と自己免疫性膵炎の1年

前に発症各1例であった。後腹膜線維症は、ステロイド治療にて3例が改善したが、1例は残存している¹⁹⁾。他の報告でも、自己免疫性膵炎に合併した後腹膜線維症はステロイドが奏効することが多い²⁰⁾。

自己免疫性膵炎にはその他種々の膵外病変が認められるが、ほとんどがステロイド治療により改善する⁴⁾。

5 おわりに

自己免疫性膵炎には、胆管、唾液腺、後腹膜病変など種々の膵外病変が同時性ないし異時性に合併するが、いずれもステロイドが奏効する。胆管病変は、ステロイド治療後も再燃することが多く、注意が必要である。

文 献

- 1) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al : A new Clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38 : 982-984, 2003
- 2) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al : Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 52 : 683-687, 2003
- 3) Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N et al : IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology* 6 : 132-137, 2006
- 4) Kamisawa T, Okamoto A : Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 41 : 613-625, 2006
- 5) Kamisawa T, Okamoto A, Wakabayashi T et al : Appropriate steroid therapy for autoimmune pancreatitis based on long-term outcome. *Scand J Gastroenterol* 43 : 609-613, 2008
- 6) 宮川宏之, 須賀俊博, 藤永 明, 他 : 自己免疫性膵炎の治療と長期経過. *消化器画像* 4 : 91-95, 2002
- 7) Özden I, Dizdaroglu F, Poyanli A et al : Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 5 : 300-303, 2005
- 8) Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y et al : Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis. Strategy for steroid treatment. *Pancreas* 30 : 31-39, 2005
- 9) Hirano K, Tada M, Isayama H et al : Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 56 : 1719-1724, 2007
- 10) 河邊 顕, 伊藤鉄英 : 自己免疫性膵炎と自己免疫性膵炎関連硬化性胆管炎の予後. *肝胆膵* 54 : 277-283, 2007
- 11) Padilla D, Cubo T, Villarejo P et al : Response to steroid therapy of sclerosing cholangitis after duodenopancreatectomy due to autoimmune pancreatitis. *Gut* 54 : 1348-1349, 2005
- 12) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K et al : Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut*, in press
- 13) Kubota K, Iida H, Fujisawa T et al : Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 66 : 1142-1151, 2007
- 14) 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
- 15) Hamano H, Arakura N, Muraki T et al : Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 41 : 1197-1205, 2006
- 16) 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
- 17) Kamisawa T, Takuma K, Kuruma S et al : Lacrimal gland function in autoimmune pancreatitis. *Intern Med*, in press
- 18) 山本元久, 鈴木知佐子, 苗代康可, 他 : ミクリツツ病における疾患独立性の意義 - Revival of interests in Mikulicz's disease -. *日本臨床免疫学会会誌* 29 : 1-7, 2006
- 19) 神澤輝実, 屠 聿揚, 江川直人, 他 : 自己免疫性膵炎と後腹膜線維症. *肝胆膵* 50 : 599-602, 2005
- 20) Hamano H, Kawa S, Ochi Y et al : Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359 : 1403-1404, 2002

事例 PICK UP

IgG4 関連硬化性疾患

神澤 輝実¹、大林 民典²

1 東京都立駒込病院 消化器内科部長、2 東京都立駒込病院 臨床検査科部長

Key words

IgG4 関連硬化性疾患、自己免疫性膵炎、IgG4、ステロイド、硬化性胆管炎

1. はじめに

近年、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の存在が明らかになり、自己免疫性膵炎として注目されている¹⁾。自己免疫性膵炎はわが国から世界に発信した新しい疾患概念で、近年は世界的に注目されているが、その病因や病態についてはまだ完全には解明されておらず、発症機序は不明である。

筆者らは、自己免疫性膵炎患者の全身諸臓器の検索より、本疾患は IgG4 が関連した全身性疾患 (IgG4 関連硬化性疾患) である可能性を指摘した²⁾。自己免疫性膵炎やその膵外病変は、この IgG4 関連硬化性疾患のそれぞれの臓器病変である可能性がある。本稿では、自己免疫性膵炎を中心に、IgG4 関連硬化性疾患について概説する。

2. 症例提示

72 歳、男性。2008 年夏から両側顎下腺腫大に気づき、耳鼻科を受診し、生検で硬化性唾液腺炎と診断された

が、2009 年春、黄疸が出現して当院に来院した。

来院時、眼球結膜に黄疸と両側唾液腺腫大を認めた。血液検査では、総ビリルビン 8.0mg/dL、直接ビリルビン 5.6mg/dL、AST 308IU/L、ALT 280IU/L、ALP 1,090IU/L と、黄疸と肝胆道系酵素の上昇を認めた。CA19-9 32U/mL、CEA 3.0ng/mL と腫瘍マーカーは正常であった。血清学的には、抗核抗体 160 倍、IgG 2,600 mg/dL、IgG4 860mg/dL であった。CT では、膵頭部を中心に膵全体に及ぶ腫大と胆道系の拡張所見を認め、膵腫大部は造影後期相で造影効果を認めた (図 1)。内視鏡的逆行性膵胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP) では、主膵管の膵管狭細像 (図 2) と下部胆管狭窄を認めたため、内視鏡的経鼻胆道ドレナージチューブを挿入し、減黄を行った。

当初、膵頭部癌が疑われたが、総合的に唾液腺病変を伴った自己免疫性膵炎と診断し、経口プレドニゾン 30mg/日によるステロイド治療を開始した。治療開始 2 週間後には、膵腫大、胆管狭窄も改善し、血液検査値もほぼ正常化した。現在、プレドニゾン 5mg/日の維持

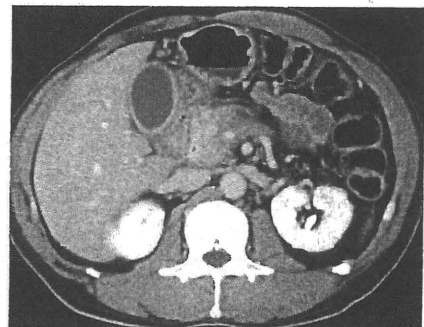
PROFILE

神澤 輝実



1982 年 弘前大学医学部卒業
1986 年 東京都立駒込病院内科医員
1996 年 東京都立駒込病院内科医長
2008 年 東京都立駒込病院消化器内科部長

非常勤講師：日本大学医学部消化器肝臓内科、東京女子医科大学消化器内科、関西医科大学消化器肝臓内科、山梨大学医学部第三内科、弘前大学医学部消化器・血液内科、和歌山県立医科大学第二内科



膵腫大部は造影後期相で造影効果を認める。

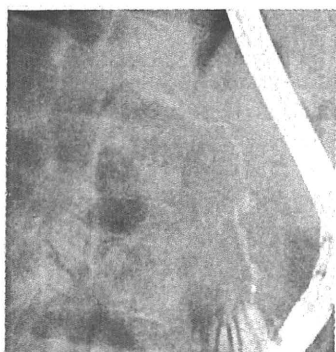
図 1 自己免疫性膵炎患者の CT 像

療法を行っているが、唾液腺の腫大も消失している。

3. 自己免疫性膵炎

自己免疫性膵炎は、高齢の男性に好発する。閉塞性黄疸で発症し、膵臓に腫瘤を形成することより膵癌が疑われることが多いため、診断においては膵癌を鑑別することが極めて重要である。診断に際しては、可能な限り超音波内視鏡下吸引針生検 (EUS-FNA) などの内視鏡的な病理組織学的アプローチを施行すべきである。診断基準 (表1)⁹⁾では、膵管狭細像と膵腫大の画像所見が必須であり、これと血清学的検査所見ないし病理組織学的所見の組み合わせにより診断する。

ERCPでは、主膵管径が正常より小さく、かつ壁の不整像を伴う膵管狭細像を呈する。CTでは、び慢性の膵腫大を呈する例が多いが、限局性膵腫大例では膵癌との鑑別がより困難である。造影CTの後期相で、膵腫大部に正常膵とほぼ同様の造影効果が得られることが多く、膵癌との鑑別に有用である。約半数の例で、血中 γ



特徴的なび慢性膵管狭細像

図2 自己免疫性膵炎の内視鏡的逆行性膵管造影像

表1 自己免疫性膵炎臨床診断基準 (2006)

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を含め2項目以上を満たす症例は、自己免疫性膵炎と診断する

ただし、膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である

(文献5より引用)

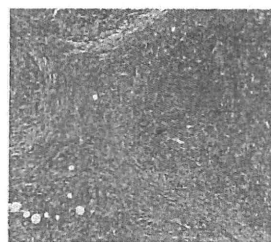
グロブリン値 (2.0g/dL以上)、血中IgG値 (1,800mg/dL以上)の上昇や抗核抗体やリウマチ因子などの自己抗体の陽性所見を認める。他の自己免疫性疾患に特異的な抗ミトコンドリア抗体や抗SS-A/Ro抗体/抗SS-B/La抗体の陽性率は低い。本症では、IgGのサブクラスであるIgG4の血中値の上昇 (135mg/dL以上)が高率 (80～90%)に認められる。血中IgG4の上昇は、膵癌や他の慢性膵炎ではほとんどみられないことより、本症にかなり特異的で、他疾患との鑑別に有用である。

病理組織学的には、著しいリンパ球と形質細胞の浸潤と膵小葉間間質を中心とした線維化が特徴的である (図3a)。膵内外の静脈には閉塞性静脈炎を認める。浸潤する炎症性細胞は、主にTリンパ球とIgG4陽性形質細胞である (図3b)。

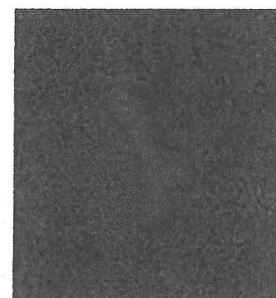
本症にはステロイドが奏効する。経口プレドニゾロン0.6mg/kg/日から開始し、1～2週間ごとに血液検査や画像所見などを参考にして、5mgずつ減量していく。ステロイド漸減時や中止後に本症が再燃する例があるので、プレドニゾロン2.5～5mg/日を維持量とする例が多いが、1～3年間投与後に離脱を試みる。ステロイド治療の反応が悪い例では、腫瘍の可能性を念頭に置き、再度、鑑別診断を行う必要がある⁹⁾。

4. IgG4関連硬化性疾患

自己免疫性膵炎には、多彩な膵外病変⁷⁾ (胆管狭窄、唾液腺腫大、涙腺腫大、後腹膜腫瘤など)を認めるが、これらの病理組織像は膵臓とほぼ同様である。さらに自己免疫性膵炎患者のほぼ全身諸臓器 (胃、大腸、肝臓、



a



b

図3 自己免疫性膵炎の膵臓の組織像

a: 著しいリンパ球と形質細胞の浸潤と膵小葉間間質を中心とした線維化
b: 多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤を認める (IgG4免疫染色)

皮膚、骨髄など)に多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められた^{2,3)}。また、自己免疫性膵炎患者では、膵臓だけでなく、これらの膵外病変もステロイド治療により著しく改善した。

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^{2,4)}。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臓、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(図4、表2)。

自己免疫性膵炎には硬化性胆管炎を伴うことが多く、部位では下部(膵内)胆管狭窄が多い。肝門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が、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。胆管病変を有する例では、しばしば硬化性胆嚢炎も合併する。

自己免疫性膵炎は、しばしば唾液腺腫大(多くは両側の顎下腺腫大)、両側の涙腺腫大を伴うことがある。組

織学的には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で、従来 Mikulicz 病と称されてきた病変と同一である。

後腹膜線維症も稀に合併するが、その組織像は、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。

その他、肝臓や肺の炎症性偽腫瘍、間質性肺炎、間質性腎炎、前立腺炎、下垂体炎、動脈炎などの一部も本疾患に含まれる可能性がある。また、IgG4陽性形質細胞の密な浸潤を伴うリンパ節腫大を高率に認める^{3,4)}。

5. おわりに

IgG4関連硬化性疾患は、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全身性疾患で、線維化と閉塞性静脈炎を生じる膵臓、胆管、胆嚢、唾液腺、後腹膜などにおいて臨床徴候を呈する。

表2 IgG4関連硬化性疾患

- ・ 全身諸臓器にCD4ないしCD8陽性Tリンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤を呈する全身性疾患である
- ・ 著しい線維化と閉塞性静脈炎を生じる臓器において、以下のような病態の臨床徴候を呈する
 - 膵臓：自己免疫性膵炎
 - 胆管：硬化性胆管炎
 - 胆嚢：硬化性胆嚢炎
 - 唾液腺：硬化性唾液腺炎
 - 後腹膜：後腹膜線維症
 - 大動脈：大動脈炎？
 - 肝臓、肺：炎症性偽腫瘍？
- ・ リンパ節腫大を高率に伴う
- ・ 高齢の男性に好発する
- ・ 血中IgG4値測定が、診断に有用である
- ・ ステロイド治療が奏効する
- ・ 悪性腫瘍を疑診されることが多く、本症の存在を念頭に置くことが肝要である
- ・ IgG4の役割を含めた発症機序や病態は不明である

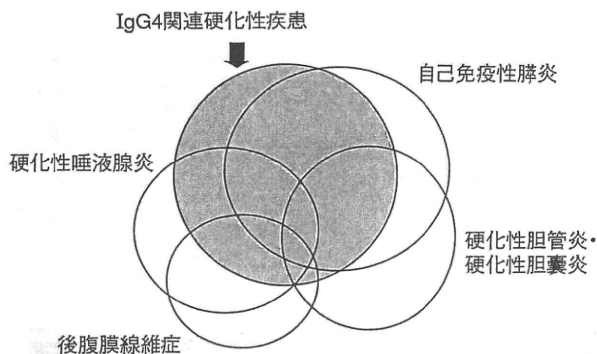


図4 IgG4関連硬化性疾患のシエマ

文献

- 1) 日本膵臓学会・日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年. 膵臓. 2002, 17, p.585-587.
- 2) Kamisawa, T. et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J. Gastroenterol. 2003, 38, p.982-984.
- 3) Kamisawa, T. et al. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. J. Gastroenterol. 2006, 41, p.613-625.
- 4) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎から全身性疾患への展開. 日本消化器病学会雑誌. 2008, 105, p.479-485.
- 5) 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, p.395-397.
- 6) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009. 膵臓. 2009, 24, supplement, p.1-54.
- 7) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎の膵外病変. 日本消化器病学会雑誌. 2005, 102, p.289-295.

自己免疫性膵炎—現状と問題点

神澤 輝実 宅間 健介 田畑 拓久
稲葉 良彦 江川 直人

はじめに

自己免疫性膵炎が本邦で注目されるようになってから、10数年が経ち多くの新しい知見が明らかになってきたが、その発症機序は未だ解明されていない。自己免疫性膵炎ではしばしば血中IgG4値が上昇するが、血中IgG4値は他疾患でも上昇を認め、確固たる血清マーカーとはいえない。よって、現在自己免疫性膵炎は、自己免疫性膵炎の特徴的所見の組み合わせから成る臨床診断基準により診断する。日本膵臓学会から2002年に出された自己免疫性膵炎の診断基準¹⁾は2006年に改訂された²⁾。日本から世界に発信した自己免疫性膵炎の概念も world-wide になり、最近では欧米でも自己免疫性膵炎に関する多くの論文が報告されている。しかし、欧米で報告されている自己免疫性膵炎の一部は、本邦で認知されているものと病態が異なる。また、自己免疫性膵炎患者の膵外病変や全身諸臓器の検索から、自己免疫性膵炎を単なる膵炎としてではなく、全身性疾患と捉える考え方が提唱されている³⁾。本稿では、自己免疫性膵炎の診断および治療の現状と問題点、欧米で報告されている本邦とは異なる病態の自己免疫性膵炎、自己免疫性膵炎のIgG4が関連した全身性疾患としての捉え方、自己免疫性膵炎と膵臓癌の合併の五点に関して説明する。

I. 自己免疫性膵炎の診断の現状と問題点

Yoshida ら⁴⁾は1995年に、び漫性の膵管狭細像と膵腫大を呈し、高グロブリン血症と自己抗体が陽性でステロイドが著効した例を報告し、発症に自己免疫の関与が推定されることより、自己免疫性膵炎という疾患概念を提唱した。自己免疫性膵

炎の診断基準は、日本より2002年に世界で初めて発表され¹⁾、2006年に改訂された²⁾。この基準では、自己免疫性膵炎は、発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎と定義され、膵腫大(図1)と主膵管狭細像(図2)の画像所見を基本とし、さらに血清学的に高 γ グロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症か自己抗体の存在を認めるか、病理組織学的に膵にリンパ球と形質細胞の著明な浸潤と線維化を認めた場合に診断される(表1)。この診断基準は多くの症例を拾い上げる立場をとらず、確実な症例のみを診断し、さらに膵臓癌を除外することを第一に考えている。

韓国の Asan Medical Center の Kim を中心としたグループから2006年に、自己免疫性膵炎の診断基準が提唱された⁵⁾。アメリカの Mayo Clinic の Chari を中心としたグループは、やはり2006年に自己免疫性膵炎の診断基準を提唱した⁶⁾。この診断基準では、病理組織所見が重要視され、LPSPの所見が膵臓に多数(高拡大視野中に10個以上)のIgG4陽性細胞を伴うリンパ球と形質細胞の密な浸潤を認めれば、自己免疫性膵炎と診断される。

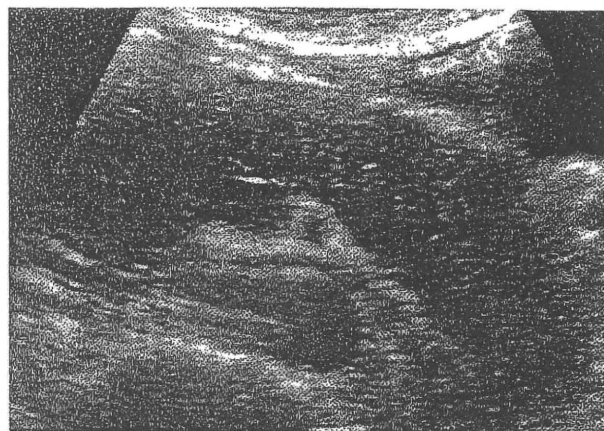


図1 自己免疫性膵炎に特徴的なび漫性の膵腫大のUS像

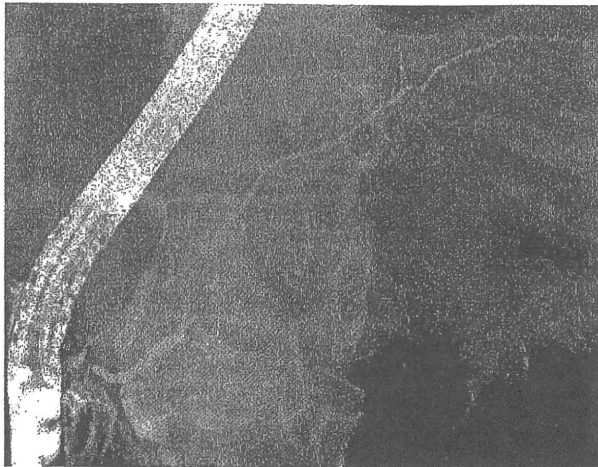


図 2 自己免疫性膵炎に特徴的なび慢性の膵管狭細像 (ERCP)

また、画像所見と血中 IgG4 値の上昇を認めた場合、さらに血中 IgG4 高値か多数の IgG4 陽性細胞の浸潤を認める膵外病変があり、膵病変や膵外病変がステロイド治療に著しく改善した場合に自己免疫性膵炎と確診される。韓国とアメリカの診断基準は、本邦と同じく LPSP の組織像を呈する自己免疫性膵炎を対象としているが、両国の診断基準ではステロイドの反応性と膵外病変の有無を取り入れている。自己免疫性膵炎はステロイドが著効することより、ステロイドに対する反応性は自己免疫性膵炎と膵臓癌との鑑別に有用である。しかし、膵臓癌にステロイド投与を行った場合、手術時期を遅らせる事になり、膵腫瘤に対する安易なステロイド投与は慎むべきである。

診断基準に関しては、各国の診療体系の違いが根本に存在すると思われるが、今後自己免疫性膵炎を解明し、より適切な診療方針を作成するには、国際診断基準を作る必要がある。

II. 自己免疫性膵炎の治療の現状と問題点

経口ステロイド治療が自己免疫性膵炎の標準治療法である。治療開始前に、可能な限り膵臓癌を否定しなければならない。経口プレドニゾロン0.6 mg/kg/日の初期投与量を2～4週間投与し、その後画像検査や血液検査所見を参考に約2週間の間隔で5 mgずつ漸減し、3～6月ぐらいで維持量まで減らす。通常、治療開始2週間ほどで改善傾向が認められるので、治療への反応が悪い例では、膵臓癌を疑診して、再検査を行う必要がある。自己免疫性膵炎は10%～30%に再燃を起すので、

表 1 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006

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を含め2項目以上を満たす症例を、自己免疫性膵炎と診断する。
但し、膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

再燃予防にプレドニゾロン2.5mg～5 mg/日の維持療法を1～3年行う⁷⁾。

再燃は、ステロイド減量中や中止後におこるが、現在再燃を予測する因子や早期に再燃を表す指標は明らかでない。自己免疫性膵炎は高齢者に多くステロイドの長期投与による副作用が懸念されるが、ステロイドの維持療法の適切な期間についてはわかっていない。

III. 欧米における自己免疫性膵炎

本邦における自己免疫性膵炎は、高齢の男性に好発し、症状は黄疸が多く急性膵炎を呈する例は少なく、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ほとんどみられず、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^{2,3)}。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っている。しかし、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⁸⁾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。さらに、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 陽性の例とはほぼ類似の臨床像を呈することを報告している⁹⁾。本邦では、このような例の報告はほとんどないが、今後若年発症の自己免疫性膵炎例や炎症性腸疾患に合併する膵炎例などに注目して検討していく必要がある。

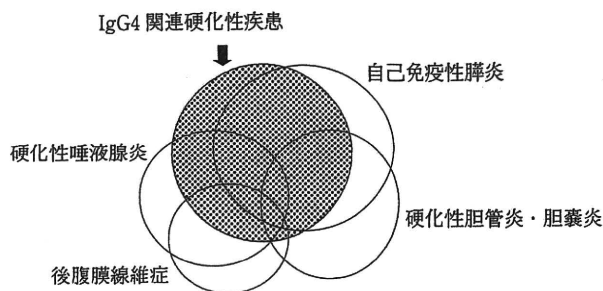


図 3 IgG4 関連硬化性疾患と自己免疫性膵炎，硬化性胆管炎・胆嚢炎，硬化性唾液腺炎，後腹膜線維症との関係を表すシエーマ

IV. 全身疾患としての自己免疫性膵炎の捉え方：IgG4 関連硬化性疾患

自己免疫性膵炎には、Sjögren 症候群，原発性硬化性胆管炎 (PSC)，後腹膜線維症など他の自己免疫性疾患の合併が報告されている。しかし本症に合併する唾液腺病変は，必ずしも女性に多くはなく，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体も陰性のことが多く Sjögren 症候群とは異なる。また本症に合併する硬化性胆管炎や後腹膜線維症は，ステロイドが奏功する。つまり，これらの臨床像は，それぞれ本来の Sjögren 症候群や PSC の所見とは異なる点が多い。病理組織学的に自己免疫性膵炎患者では，膵臓にみられる密なリンパ球と形質細胞の浸潤と線維化および閉塞性静脈炎は，胆管壁，唾液腺や後腹膜にも認められる。さらに，免疫組織化学的検討では，自己免疫性膵炎患者の膵臓，膵周囲後腹膜組織，胆道系組織，肝門脈域，唾液腺，リンパ節，胃粘膜，大腸粘膜などに，多数の CD4 陽性 T リンパ球と CD8 陽性 T リンパ球および IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められる。特に，IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤は，アルコール性慢性膵炎などの疾患では認められず，本症に特異的所見と考えられている³⁾。

そこで筆者らは，全身諸臓器に CD4 ないし CD8 陽性の 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概念を提唱した。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臓器の膵，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 IgG4 関連硬化性疾患の膵病変であり，自己免疫性膵炎の膵外病変とされる硬化性胆管炎，硬化性唾液腺炎，後

腹膜線維症などはこの疾患の諸臓器の病巣であると考える (図 3)。IgG4 関連硬化性疾患は，高齢の男性に好発し，高率にリンパ節腫大を伴い，ステロイドが奏功するが，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から，慎重な鑑別診断を行い無益な手術を避ける必要がある³⁾。

V. 自己免疫性膵炎と膵臓癌との合併

自己免疫性膵炎に合併した膵臓癌の報告が近年散見される。自己免疫性膵炎は，比較的高齢の男性に多くみられる膵の慢性炎症である。免疫監視機構の破綻が背景に存在する可能性もあり，また免疫抑制効果のあるステロイドの長期投与例では膵癌などの悪性腫瘍の発生に注意する必要がある。しかし，膵癌が自己免疫性膵炎に有意に高頻度に発生するかは明らかでない¹⁰⁾。

おわりに

自己免疫性膵の診断，治療法の向上には，発症機序の解明とより確実な血清マーカーの検出が望まれる。諸外国の自己免疫性膵炎の実態を明らかにするためにも，国際診断基準を作る必要がある。自己免疫性膵炎は IgG4 が関連した全身性疾患 (IgG4 関連硬化性疾患) の膵病変である可能性が強い。

文 献

- 1) 日本膵臓学会：日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準 2002年。膵臓，17：585-587，2002。
- 2) Okazaki, K., Kawa, S., Kamisawa, T. et al.: Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. J Gastroenterol, 41: 626-631, 2006.
- 3) Kamisawa, T., Okamoto, A.: Autoimmune pancreatitis. Proposal of IgG4-related sclerosing disease. J Gastroenterol, 41: 613-625, 2006.
- 4) 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, 40: 1561-1568, 1995.
- 5) Kim, K. P., Kim, M. H., Kim, J. C. et al.: Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revised. World J Gastroenterol, 12: 2487-2496, 2006.
- 6) Chari, S. T., Smyrk, T. C., Levy, M. J. et al.: Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol, 4: 1010-1016, 2006.
- 7) Kamisawa, T., Okazaki, K., Kawa, S. et al.: Japanese consensus guideline for management of autoim-

- mune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol*, 45: 471-477, 2010.
- 8) 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. *Virchowa Arch*, 445: 552-563, 2004.
- 9) Notohara, K., Burgart, L. J., Yadav, D. et al.: Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol*, 27: 1119-1127, 2004.
- 10) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班, 日本膵臓学会: 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009. *膵臓*, 24(Supplement): 52-53, 2009.
-

自己免疫性膵炎の膵外病変の検討 —診断時の年齢別検討を中心に—

東京都立駒込病院内科

宅間健介、神澤輝実、田畑拓久、安食 元、江川直人

索引用語 自己免疫性膵炎、膵外病変、異時性発症、発症年齢

要 旨 自己免疫性膵炎の発症年齢と膵外病変の合併頻度との関係について検討した。当院で経験した自己免疫性膵炎患者56例を対象として、診断時の年齢を39歳以下の若年群(5例)、40歳から59歳までの中年群(11例)、60歳以上の高齢群(40例)に分けて、膵外病変(肝内硬化性胆管炎、硬化性胆嚢炎、硬化性唾液腺炎、硬化性涙腺炎、後腹膜線維症、肺門リンパ節腫大)の合併頻度を検討した。自己免疫性膵炎24症例に40の膵外病変を認めた。膵外病変は、若年群で5例中0例、中年群で11例中2例、高齢群で40例中22例であり、高齢群で有意に高率に認められた($p < 0.05$)。自己免疫性膵炎は高齢者に多く発症し多彩な膵外病変を呈するが、高齢発症例では特に高頻度に膵外病変を認めた。

はじめに

自己免疫性膵炎は本邦より発信された疾患概念であり、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特徴を有するため、その発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎と定義されている。膵腫大と膵管狭細像を呈し、黄疸で発症することが多いが、ステロイドが奏功する^{1,2)}。病理組織学的には、著明なリンパ球やIgG4陽性形質細胞の浸潤、花冠状線維化、閉塞性静脈炎を特徴とし、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) と称される³⁾。また自己免疫性膵炎には、硬化性胆管炎、涙腺・唾液腺炎、肺門リンパ節腫大、後腹膜線維症、尿細管間質性腎炎な

どの種々の膵外病変が合併する。これら膵外病変は膵病変と同様の病理所見を呈し、またステロイド治療に良好に反応することから、われわれは全身諸臓器にリンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤を呈するIgG4関連硬化疾患という疾患概念を提唱し、自己免疫性膵炎とその膵外病変はこの全身性疾患の部分症である可能性を指摘してきた^{4~6)}。

自己免疫性膵炎は高齢男性に多く発症し、膵外病変は自己免疫性膵炎と同時性または異時性に発症することが報告されている^{6,7)}。今回われわれは自己免疫性膵炎の発症年齢と膵外病変の合併頻度の関係について検討した。

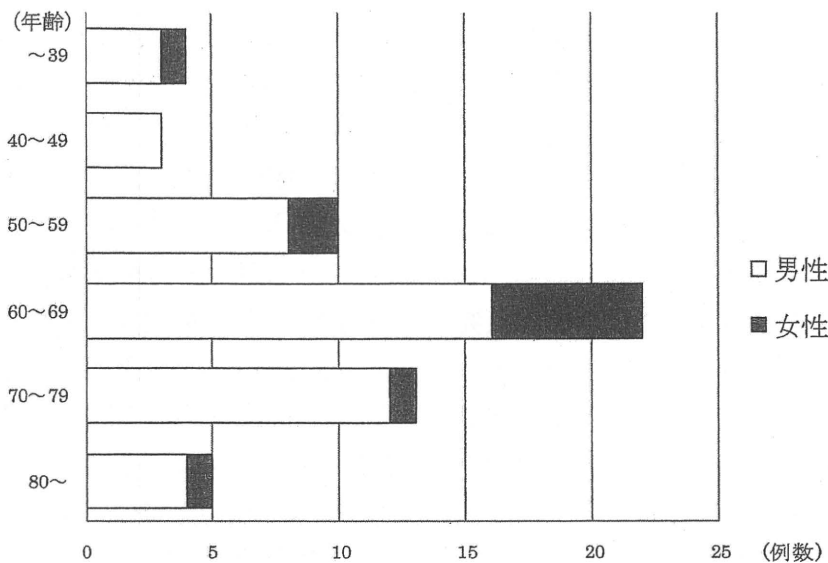


図1 自己免疫性膵炎患者の診断時年齢と性差

対象と方法

当院で、Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis⁸⁾にて診断された自己免疫性膵炎患者56例を対象とした。すべての症例は、内視鏡的膵胆管造影で主膵管の限局性またはびまん性の膵管狭細像を、腹部CTおよびUSで膵腫大を呈した。血中IgG4値は52例中43例(82.6%)で高値を認め、自己抗体は34例中22例(64.7%)で陽性であった。病理組織学的には検索された17例全例がLPSPの所見であった。膵癌を疑われ11例で外科的治療が行われた。ステロイド治療は42例で施行され、全例奏功した。

膵外病変としては、一般に自己免疫性膵炎に合併することが明らかで、病理組織像が膵病変と類似しており、ステロイドにて改善する肝内硬化性胆管炎、硬化性胆嚢炎、硬化性唾液腺炎、硬化性涙腺炎、後腹膜線維症、肺門リンパ節腫大、炎症性偽腫瘍を検索した。下部胆管狭窄は、40例の自己免疫性膵炎に認められたが、膵腫大による二次性変化の可能性があり、今回の検討では膵外病変から除外した。膵外病変は、自己免疫性膵炎と同時に診断された同時性と発症時期の異なる異時性に分け、さらに異時性は自己免疫性膵炎診断前後の発症に分けた。また、自己免疫性膵炎診断時の年齢を39歳以

下の若年群、40歳から59歳の中年群、60歳以上の高齢群に分けて、それぞれの膵外病変の合併頻度を検討した。

統計学的解析にはFisher's exact testを用いて $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結果

- ① 自己免疫性膵炎56例の平均年齢は64.1歳で、男性48例、女性8例であった。年齢別では60~70歳代(62.5%)を中心とした高齢男性に多く認められた(図1)。
- ② 自己免疫性膵炎24例(42.8%)に膵外病変の合併を認め、そのうち12例で2病変以上の合併を認めた(表1)。
- ③ 膵外病変は40病変で確認され、硬化性胆管炎4例(すべて同時性)、硬化性胆嚢炎14例(すべて同時性)、硬化性唾液腺炎13例(同時性5例、前異時性8例)、硬化性涙腺炎2例(すべて前異時性)、後腹膜線維症4例(同時性2例、前異時性1例、後異時性1例)、炎症性偽腫瘍1例(同時性)、肺門リンパ節腫大2例(前異時性1例、後異時性1例)であった。
- ④ 自己免疫性膵炎診断時の年齢別膵外病変の合併頻度は、若年群にて5例中0例(0%)、中年群にて11例中2例(18.1%)、高齢群に