

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究  
分担研究報告書

**自己免疫性膵炎の長期経過と膵機能障害に関する研究**

研究分担者 川茂幸 信州大学総合健康安全センター 教授  
研究協力者 浅野順平、小口貴也、金井圭太 信州大学医学部消化器内科 大学院生  
伊藤哲也 信州大学医学部消化器内科 特任助教  
村木崇 信州大学医学部消化器内科 助教  
浜野英明 信州大学医学部附属病院医療情報部 准教授  
新倉則和 信州大学医学部附属病院内視鏡センター 准教授

研究要旨：我々は自己免疫性膵炎(AIP)の長期経過で、約 20%の症例が慢性膵炎診断基準を満たす高度な石灰化をきたすことを明らかにした。本研究では著明な膵石灰化画像を呈する AIP 例で、長期経過で実際に膵機能低下、特に外分泌機能低下が生じているかを検討した。対象は 3 年以上経過観察が可能であった Type1 AIP 92 例で、膵外分泌機能検査は便中エラスターゼ濃度(FEC)と PFD (BT-PABA) 試験で評価した。その結果、92 名の内 17 名が慢性膵炎臨床診断基準 2009 の画像所見の基準を満たす高度な石灰化、severe calcification (SC) を呈していた。FEC は Control に比較して、AIP without SC, AIP with SC, CP でいずれも有意に低値であった。CP は AIP without SC に比較して有意に低値であったが、AIP with SC と CP とでは有意差を認めず、AIP with SC は AIP without SC に比較して低値の傾向を示した。FEC <200 $\mu$ g/g の外分泌不全症例の割合は、AIP with SC 群で 56%、AIP without SC 群で 39%と両群間に有意差は認めなかったが、AIP with SC 群に多く認めた。CP 群の 74%は AIP without SC 群に比べ有意にその割合が高かったが、AIP with SC 群と有意差は認めなかった。BT-PABA 試験では各群間に有意差は認めなかった。以上の結果より、AIP は長期経過で膵石の有無にかかわらず外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の石灰化により、より高度な障害をきたすと考えられた。

A . 研究目的

自己免疫性膵炎 ( AIP ) は本邦より提唱された疾患概念で、病理組織学的にリンパ球・形質細胞浸潤を伴った線維化 lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)を特徴とし、病態形成には自己免疫学的機序の関与が疑われている。膵腫大や血清 IgG4 の上昇、ステロイド治療が奏功するといった特徴を有し、2011 年に自己免疫性膵炎臨床診断基準、2013 年には自

己免疫性膵炎診療ガイドラインが日本膵臓学会より発表されたことにより、近年疾患概念が一般臨床医に広く浸透し、患者数は増加傾向にある。<sup>1-3)</sup> これまで AIP は、上記の画像所見、組織所見、ステロイド反応性より急性期の病態であると考えられてきた。しかし長期経過において、通常の慢性膵炎 ( CP ) と同様に膵石灰化を呈する症例が存在することが明らかとなってきた。<sup>4,5)</sup>

我々は AIP の長期経過で膵石灰化が 37% の高頻度に認められ、再燃と密接に関連すること、診断時の膵頭部腫大、膵頭部の Wirsung 管と Santorini 管両方の狭細所見が膵石形成と有意に関連していることを明らかにしてきた。<sup>6)</sup> また約 20% の症例が慢性膵炎診断基準を満たす高度な石灰化をきたし、膵頭部腫大と体部主膵管非狭細化が有意に関連していることを明らかにした。<sup>7)</sup> これらの事実は、AIP は長期経過で膵管系の後遺的狭窄病変により膵液うっ滞をきたし、高度な膵石灰化をきたしうる病態であることを示している。従って、われわれの検討からは AIP は長期経過で、CP の画像所見を呈する病態に移行しうると考えられる。<sup>8)</sup>

アルコール性慢性膵炎など通常の CP では、膵石灰化、膵管不整拡張、膵萎縮など特徴的な画像所見を呈する症例では膵内外分泌機能の高度の低下を認める。従って画像上高度な石灰化を呈し CP の診断基準を満たす AIP 例では、高度な膵機能低下が生じていると予想されるが、十分に検討されていない。

AIP ではステロイド治療により膵内外分泌機能が改善する場合、悪化する場合がありますとの報告があるが、ステロイド治療後の比較的短期間の評価であり、数年にわたる長期経過で膵機能低下を来す CP へ移行するかどうか明らかにされていない。本研究の目的は上記の疑問点を明らかにすることであり、長期経過で CP の膵石灰化画像を呈する AIP 例で実際に膵機能低下、特に外分泌機能低下が生じているか、長期経過で高度な膵機能低下を伴う慢性膵炎に移行するか、を明らかにすることである。

## B. 研究方法

対象は 1992 年～2014 年 8 月の間に、3 年以上経過観察が可能であった Type1 AIP 92 例（観察期間中央値 112 月、範囲 42～262 ヶ月）。男性は 71 名、女性は 22 名（年齢中央値 76 歳、範囲 57～90 歳）である。膵石灰化などの画像所見は腹部 CT 所見で判定した。AIP 92 例を、慢性膵炎臨床診断基準 2009 を満たす高度な石灰化を有する AIP with severe calcification (SC) 群と、それ以外の AIP without SC 群の 2 群に分け、

CP 群と正常コントロール群を対照として膵外分泌機能を評価した。

膵外分泌機能検査は便中エラスターゼ濃度 (FEC) と PFD (BT-PABA) 試験を施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会承認を得た (受付番号: 1973)。

## C. 研究結果

3 年以上当院へ通院している AIP 患者 92 名の内、17 名が慢性膵炎臨床診断基準 2009 の画像所見の基準を満たしていた。膵管内結石を示す者は 9 名、膵内にびまん性に膵石灰化を示す者は 16 名であった。この群を AIP with severe calcification (SC) 群とし、それ以外の 75 名を AIP without SC 群とした。アルコール多飲などが原因である通常の CP 群を含めた各群間の臨床的背景の比較では、観察期間は AIP with SC 群は AIP without SC に比較して有意に長かった。AIP 群は CP 群に比べ有意に高齢であり、CP 群では有意に男性が多かった。AIP with SC 群で AIP without SC 群に比べ PSL 投与期間が有意に長かった (表 1)。直近の各種 AIP 活動性マーカー (IgG、IgG4、C3、C4、sIL-2r、CIC) の値からは、AIP with SC は AIP without SC と比較して活動性が低い傾向を認めしたが、有意差は認めなかった (表 2)。

表 1. 臨床的背景

|              | AIP without SC<br>(n=75) | AIP with SC<br>(n=17) | CP<br>(n=45) | p value                      |
|--------------|--------------------------|-----------------------|--------------|------------------------------|
|              | Median (range)           |                       |              |                              |
| 観察期間 (月)     | 78 (36-301)              | 148 (42-211) *        | 105 (6-402)  | *p < 0.05 vs. AIP without SC |
| 年齢           | 74 (55-90) *             | 74 (60-88) *          | 63 (39-81)   | *p < 0.05 vs. CP             |
| 性 (男/女)      | 57/18                    | 14/3                  | 42/3 *       | *p < 0.05 vs. AIP without SC |
| アルコール歴 (+/-) | 35/40                    | 8/9                   |              | NS                           |
| PSL 使用 (+/-) | 61/14                    | 13/4                  |              | NS                           |
| PSL 投与期間 (月) | 80 (2-1375)              | 157 (38-209)          |              | p < 0.05                     |
| 再燃 (+/-)     | 23/52                    | 7/10                  |              | NS                           |

表 2. 最終受診時血液検査所見

|        | AIP without SC             | AIP with SC                | p value |
|--------|----------------------------|----------------------------|---------|
|        | Median (range)             |                            |         |
| IgG    | 1458 (315-3240)<br>(n=45)  | 1276 (683-1894)<br>(n=12)  | NS      |
| IgG4   | 228 (3-1330)<br>(n=48)     | 163 (42-632)<br>(n=12)     | NS      |
| C3     | 98 (59-178)<br>(n=45)      | 99.5 (72-132)<br>(n=12)    | NS      |
| C4     | 22.1 (11.2-40.3)<br>(n=45) | 23.6 (16.9-30.5)<br>(n=12) | NS      |
| sIL-2r | 455 (129-1625)<br>(n=45)   | 376 (171-909)<br>(n=11)    | NS      |
| CIC    | 3.2 (2.0-9.9)<br>(n=36)    | 2.2 (2.0-5.9)<br>(n=11)    | NS      |

便中エラストラーゼ濃度は Control に比較して AIP without SC, AIP with SC, CP でいずれも有意に低値であった。CP は AIP without SC に比較して有意に低値であったが、AIP with SC と CP とでは有意差を認めず、AIP with SC は AIP without SC に比較して低値の傾向を示した(図1)。FEC が 200 $\mu\text{g/g}$  以下の外分泌不全症例の割合は AIP with SC 群で 56%、AIP without SC 群で 39%と両群間に有意差は認めなかったが、AIP with SC 群に多く認めた。CP 群の 74%は AIP without SC 群に比べ有意にその割合が高かったが、AIP with SC 群と有意差は認めなかった(図1、表3)。

BT-PABA 試験では AIP with SC や CP は AIP without SC に比較して低値の傾向を示したが、各群間に有意差は認めなかった(図2)。

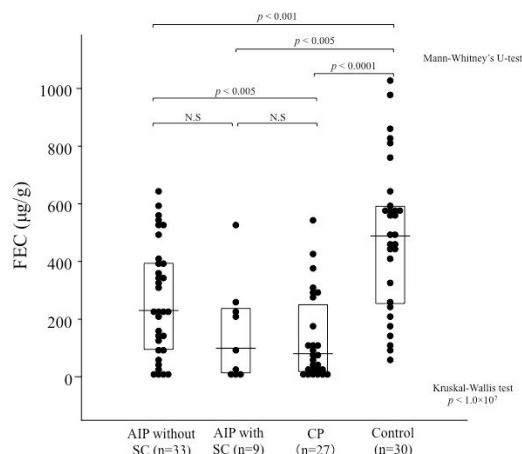


図1. 各群の便中エラストラーゼ濃度

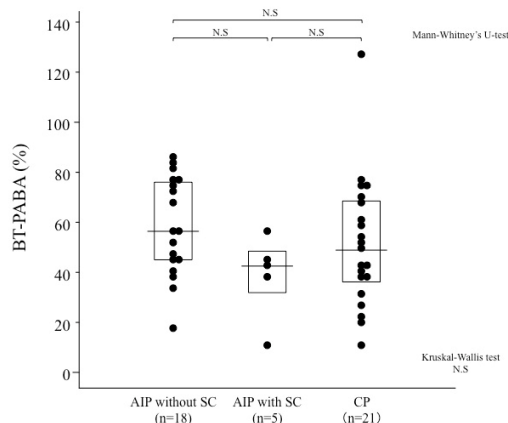


図2. 各群のBT-PABA値。AIP with SCやCPは低い傾向はあったが、有意差なし。

表3. 膵外分泌機能の比較

|                               | AIP without SC              | AIP with SC               | CP                          | Control                        |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
|                               | Median (range)              |                           |                             |                                |
| FEC ( $\mu\text{g/g}$ )       | 229.9 (7.7-642.1)<br>(n=33) | 99.0 (5.1-520.3)<br>(n=9) | 80.2 (3.6-542.5)*<br>(n=27) | 488.2 (66.0-1031.7)*<br>(n=30) |
| FEC < 200 $\mu\text{g/g}$ (%) | 13/33 (39%)                 | 5/9 (56%)                 | 20/27 (74%)*                | 5/30 (17%)*                    |

\* $p < 0.01$  vs. AIP without SC

\* $p < 0.005$  vs. AIP without SC, AIP with SC, CP

## D. 考察

本邦の慢性膵炎診断基準 2009 の画像所見を満たす 高度な膵石灰化を呈した AIP with severe calcification (SC) は 17 名 (18%) であったが、AIP with SC はこれ以外の AIP without SC 群と比較して観察期間が有意に長く、膵石灰化形成には長期の時間が必要と考えられた。またステロイド治療の期間も有意に長く認められ、活動性の高い時期が長期に持続していたことが推察され、このことも膵石灰化形成に寄与していたのではないかと考えられる。通常の CP との比較では、AIP に共通する特徴として、より高齢であったが、男性比率は CP 群より少なく、これは CP 群でアルコール性が多いことに起因すると考えられた。

AIP with SC では、AIP without SC に比較して最終受診時の活動性マーカーの値から、活動性が低い傾向を認めたが、これは AIP with SC ではより経過が長いことより、膵実質が障害により Burn out しているためではないかと考えられる。また、前述の如く、ステロイドの使用期間が長かったので活動性の高い期間は長期に持続していたのではないかと推測される。

長期経過の外分泌機能を使中エラストラーゼで評価したが、AIP 群は膵石の有無にかかわらず健常コントロールと比較して有意に低下していた。しかし、AIP without SC 群は CP 群と比較して有意に高値であり、AIP with SC 群は CP 群、AIP without SC 群と有意差を認めなかったことより、AIP with SC 群群の外分泌低下の程度は、AIP without SC 群と CP 群の中間に位置し、軽度～中等度と考えられた。

AIP の外分泌機能はステロイド治療後に改善すると報告されているが、長期経過を調べた報告は少ない。便中エラストラーゼを用いた外分泌機能の検討は、慢性膵炎の高度機能低下例の評価に有用とされ、慢性

膵炎石灰化例では<200 $\mu$ g/g の機能低下を76.5%に認めると報告され、<sup>9)</sup> 本研究の74%とほぼ同等であった。ステロイド治療前後の検討では、Frulloniらはステロイド治療前に21例中17例が<200 $\mu$ g/gであったが、ステロイド後には<200 $\mu$ g/gの症例は9例に減少し、改善したと報告した。<sup>10)</sup> 長期経過については、Maireらはtype 1 AIP 28例を中央値41ヶ月(範囲5-130ヶ月)経過観察し、<200 $\mu$ g/gの外分泌機能不全を10例(36%)で認めた。<sup>11)</sup> 本研究では、便中エラスターゼを測定したAIP 42例中18例(42%)が<200 $\mu$ g/gの外分泌機能低下であり、経過観察期間が長いことを考慮すれば、ほぼ同様の結果と考えられる。さらに、AIP with SC 56%、AIP without SC 39%であり、AIPは石灰化が進行することにより機能障害がさらに進行していた。

一方、BT-PABA testで評価した今回の膵外分泌機能では、各群間で有意差を認めず、評価方法としてBT-PABA testはいくつかの問題点をかかえ、詳細な検討には適さないと考えられる。しかし、Uchidaらはステロイド治療6か月後に21例中10例でBT-PABA試験が改善し、その後経過を追えた10例では4例で改善、6例で機能低下が進行したと報告している。さらに、3年間の経過を追えた6例中4例は経過で機能低下が進行していた。<sup>12)</sup> 従って、AIPは長期経過で膵石の有無にかかわらず、外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の膵石形成により、より高度な障害をきたすと考えられた。

## E . 結論

AIPは長期経過で膵石の有無にかかわらず、外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の膵石灰化により、より高度な障害をきたすと考えられた。

## 文献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi H. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344: 732-8.
- 2) Hamano H, Kawa S, Ochi Y. et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and

- sclerosing pancreatitis. *Lancet*. 2002; 359: 1403-4.
- 3) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K, *Pancreatitis in The autoimmune diseases*, Rose N and MacKay I, Editors. 2006, Academic Press: St Louis.
- 4) Takayama M, Hamano H, Ochi Y. et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 932-7.
- 5) Kawa S, Hamano H, Ozaki Y. et al. Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis: characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: S18-22.
- 6) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 553-60.
- 7) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al. Type 1 Autoimmune Pancreatitis Can Transform into Chronic Pancreatitis: A Long-Term Follow-Up Study of 73 Japanese Patients. *International Journal of Rheumatology*. 2013; 2013: 8.
- 8) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, et al. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 21;9:77.(on line journal)
- 9) Naruse S, Ishiguro H, Ko S, et al. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol* 2006; 41:901-908
- 10) Frulloni L, Scattolini C, Katsotourchi AM et al. Exocrine and endocrine pancreatic function in patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. *Pancreatology* 2010;10:129-133
- 11) Maire F, Le Baleur Y, Rebours V. et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:151-156
- 12) Uchida K, Yazumi S, Nishio A. et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:726-732

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Hasebe O, Kawa S. Mechanisms of Lower Bile Duct Stricture in Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:255-260
2. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014;49:567-88.
3. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 2014;49(5):765-84.
4. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014;49:961-70.
5. Uehara T, Hamano H, Suga T, Kawa S, Yoshizawa A, Kobayashi Y, Murata K, Oki K, Sano K, Onodera R, Ota H. Inflammation of colon adenoma in the setting of type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int.* 2014;64:67-74.
6. Uehara T, Hamano H, Kawa S, Kobayashi Y, Yoshizawa A, Oki K, Nakata R, Kobayashi A, Sano K, Ota H. Comparison of histopathological features of pancreatic carcinoma and type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int.* 2014;64:51-7.
7. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 21;9(1):77.(on line journal)
8. Watanabe T, Muraki T, Arakura N, Kawa S. Reply to Intrapancreatic Biliary Stricture in Autoimmune Pancreatitis Should Not Be Included in IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Pancreas.* 2014;43:1123.
9. Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study

Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2014 Nov 16. [Epub ahead of print]

10. Ohkubo Y, Sekido T, Takeshige T, Ishi H, Takei M, Nishio S, Yamazaki M, Komatsu M, Kawa S, Suzuki S. Occurrence of IgG4-related hypophysitis lacking IgG4 bearing plasma cell infiltration during steroid therapy. Intern Med. 2014;53:753-7.
11. 渡邊貴之、村木 崇、川 茂幸 : PSC と IgG4 関連疾患、小俣政男 ( 監 ) 椎名秀一郎、坂本直哉、丸澤宏之 ( 編 ) Pp 74-79 肝疾患 Review 2014-2015、日本メデイカルセンター、2014
12. 川 茂幸: IgG4 関連疾患と腎臓病研究の流れ、1) 1 型自己免疫性膵炎の立場から、斉藤喬雄、西 慎一、Pp 2-4、IgG4 関連腎臓病のすべ、南江堂、2014

## 2. 学会発表

1. Kawa S, IgG4-related disease of AIP, International teleconference I, Autoimmune pancreatitis in Asian countries and its diagnostic guideline. 45<sup>th</sup> Annual Meeting for Japan Pancreas Society, 2014 July 11<sup>th</sup> Kokura.
2. Asano J, Oguchi T, Kanai K, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa

S. Close association between IgG4 related disease and malignancy: An analysis of 158 patients with long-term follow-up. 45<sup>th</sup> Anniversary Meeting for JPA and APA, 2014 Nov.5-8<sup>th</sup> Hawaii

3. 丸山真弘、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の新たな病態と概念-膵石形成と慢性膵炎への移行-」、パネルディスカッション 10 : AIP-概念、診断、治療の update-、第 100 会日本消化器病学会総会、( 東京 ) 2014.4.24
4. 丸山真弘、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に対する治療的介入の有用性の検討」、ワークショップ 14 : 慢性膵炎とその進展予防、第 56 回日本消化器病学会大会、( 神戸 ) 2014.10.25

## G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし