

自己免疫性膵炎

村 中 光

要旨 自己免疫性膵炎は、通常の慢性膵炎とは異なる臨床像を示し、膵の新しい疾患単位として最近注目されている病態である。本症は高 γ グロブリン血症、高IgG血症、抗核抗体陽性、さらに形質細胞浸潤を特色とする病理像といった、その成因に自己免疫機序の関与を示唆する臨床的特徴を有する。画像上は膵のび慢性腫大と主膵管の壁不整をともなう広範な狭細化を特徴とする。また閉塞性黄疸や糖尿病の合併頻度も高い。成因を含め今後検討されるべき課題を残しているが、ステロイド治療が奏効する病態であり、不必要な外科的治療を避ける意味からも本病態の画像所見を含めた病態の理解が重要である。

(キーワード：自己免疫性膵炎、診断基準、画像診断、ステロイド治療)

AUTOIMMUNE PANCREATITIS

Toru MURANAKA

Abstract Autoimmune pancreatitis, which is a rare inflammatory disease of the pancreas with clinical features different from other forms of chronic pancreatitis, is reviewed. The clinical and pathological features of this disorder, high levels of serum gamma-globulin or IgG, positive autoantibody, lymphoplasmacytic infiltration, and effectiveness of steroid therapy suggested an etiology. Image characteristics of autoimmune pancreatitis include diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct, and diffuse enlargement of the pancreas. The clinical findings also include obstructive jaundice secondary to biliary stenosis and diabetes mellitus. The clinical and radiologic feature may respond to steroid therapy.

Although autoimmune pancreatitis should be carefully differentiated from pancreatic cancer, it is essential to recognize this disease's unique imaging characteristics to avoid unnecessary surgical resection.

(Key Words : autoimmune pancreatitis, diagnostic criteria, imaging characteristics, steroid therapy)

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis) は、ステロイドが著効し、通常の膵炎とはまったく異なる画像所見、臨床経過ならびに検査所見を示す特異的な病態であり、膵の新しい clinical entity として注目されている。最近本症の報告の増加とともに次第にその臨床像も明らかになり、2002年には日本膵臓学会による診断基準も発表された。

本症は膵癌類似の形態異常を示し、症候学的にはいわゆる膵炎としての特徴を欠き、糖尿病や黄疸の合併頻度が高く、これらがステロイド治療により寛解する病態であり、臨床本症の認識は重要である。しかしその発症

メカニズムはいまだ不明であり、他の自己免疫疾患との関連を含めた自己免疫機序の詳細な解明など、今後に残された課題も多い。

このような状況を踏まえて、本稿では現状における自己免疫性膵炎の概要を画像診断を含めて解説する。

自己免疫性膵炎の歴史的背景

自己免疫的機序の関与が示唆される膵炎の歴史は1961年に Sarls らの chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous disease? (Am J Dig Dis) の報告に始まる¹⁾。ついで Waldram のシェーグレン症

国立病院九州医療センター (現：独立行政法人国立病院機構九州医療センター) National Kyushu Medical Center 臨床研究部長

Address for reprints : Toru Muranaka, Director of Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyusyu Medical Center, 1-8-1 Chuo-ku, Jigyohama, Fukuoka 810-8563 JAPAN

Received October 3, 2003

Accepted November 21, 2003

候群と合併した膵炎 (Lancet, 1975年)²⁾, 中野らのステロイドが奏効した膵炎 (Am J Dig Dis, 1978年)³⁾等が発表されたが, 独立した疾患単位とは認識されていなかった。

その後1992年に土岐らは特徴的な膵管像を呈する慢性膵炎を膵管狭細型膵炎として報告し (Endoscopy)⁴⁾, 1995年, 日本膵臓学会による慢性膵炎の診断基準⁵⁾において, 自己免疫異常の関与が疑われる特殊型慢性膵炎として, 膵管狭細型膵炎がとりあげられた。そして1995年, 吉田らが他の成因の慢性膵炎とは異なる特徴的な画像や組織所見をしめし, ステロイド治療が有用な膵炎を Autoimmune pancreatitis という1つの疾患単位とすることを提唱 (Dig Dis Sci)⁶⁾して以来, ことにわが国において一躍注目されるようになった。

しかしその後, 明確な診断基準がなかったこともあって, 伊藤ら (Dig Dis Sci, 1997年)⁷⁾ やわれわれ (J Comput Assist Tomogr, 1998年)⁸⁾ の膠原病や他の自己免疫疾患の合併を認めない症例, ステロイド無効例を含め, 多様な病態がさまざまな病名で報告された。このような背景をうけて厚生省難治性膵疾患に関する調査研究班が組織され, 西森らにより “いわゆる自己免疫性膵炎に関する実体調査報告” がなされた⁹⁾。それらの結果を踏まえて, 冒頭にものべた日本膵臓学会による以下のごとき自己免疫性膵炎の診断基準策定に到っている (膵臓, 2002年)¹⁰⁾。

自己免疫性膵炎診断基準2002年 (日本膵臓学会)

以下の1)を含む2項目以上満たす症例を自己免疫性膵炎と診断する。

- 1; 膵画像診断によって得られた膵管像で特徴的な主膵管狭細像を膵全体の3/1以上の範囲で認め, さらに膵腫大を認める。
- 2; 血液検査で高γグロブリン血症, 高IgG血症, 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。

疫学および臨床的事項

— 年齢, 性差, 症状 —

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班による “いわゆる自己免疫性膵炎” の実態調査報告⁹⁾によると, 前述の診断基準をみたす64症例の男女比は1.91であり男性に多い。発症年齢は50-80歳で全体の8割を占め, 60歳にピークがあるが, 少数ながら女性では若年発症例もみられている。

飲酒歴を有する割合は27%と比較的低く, 通常の膵炎

と趣を異にする。腹痛等の自覚症状は一般に軽微であり, まったく症状を来さない場合も少なくない。一方黄疸の発現頻度は高く, 糖尿病合併率の高さと合わせて本症の特徴とも言える。因みに先の調査では前者が30%, 後者が64%の頻度と報告されている。

— 一般血液検査 —

閉塞性黄疸や胆汁うっ滞にともなう総ビリルビン, 肝胆系酵素の上昇の他に自己免疫性膵炎における血液検査上の特徴ともいえる異常所見はリンパ球減少と好酸球増加である。

血清膵酵素はエラスターゼ1を筆頭に約40%前後の頻度で高値を示すと報告されているが, 一般に通常型膵炎の活動期に比較して甚だしい高値となることは少ない。

— 自己免疫疾患の合併 —

自己免疫性膵炎には様々な膠原病ならびに自己免疫疾患が合併することが知られているが, とくに頻度が高いのはシェーグレン症候群と原発性硬化性胆管炎である。また最近これらの疾患の重複合併する病態の存在から多発性外分泌腺炎の概念が提唱され, 自己免疫性膵炎は全身性疾患の一部分症である可能性も考えられている¹¹⁾。

一方 Etemad らの提唱する慢性膵炎の新分類 (TIGAR-O分類)¹²⁾には自己免疫性の項目がもうけられ, 原発性の isolated autoimmune chronic pancreatitis と他の自己免疫性疾患に合併した syndromic autoimmune chronic pancreatitis に細分類されている。

現状では自己免疫性膵炎が膵単独疾患か否かはその病因もふくめて結論は出ていない。

— 免疫血清学的異常 —

自己免疫性膵炎における血清, あるいは免疫学的所見に関しては様々な報告がなされている。中でも高頻度に見られる異常所見は, 診断基準にも盛り込まれている高γグロブリン血症と高IgG血症であり, 西森らの厚生労働省研究班の実態調査報告⁹⁾によると, 自己免疫性膵炎における高γグロブリン血症, 並びに高IgG血症の陽性率はそれぞれ46.2%, 76%となっている。また診断基準ではIgGのサブクラスIgG4の高値を本症に特異的に認めるとの報告¹³⁾があると解説されている。IgG4の上昇がどのような自己免疫学的機序を反映するのか明確にされてはいないが, 川らの今回の診断基準に合致する44例の検討でのIgG4の陽性率は90.9%であり, 現状ではIgG4値の上昇は本症の診断に最も有力な血清学的所見といえる¹⁴⁾。

各種自己抗体, 細胞性免疫については多くの検討がなされているが^{15) 16)}, いまだ不明の点も多く今後の課題である。

—膵内外分泌機能—

病期にもよるが、自己免疫性膵炎の多くは膵外分泌機能の低下をしめす。先の実態調査において85%の症例で慢性膵炎準確診以上相当の外分泌機能低下を示したと報告されている⁹⁾。

また本症では内分泌機能低下も顕著であり、糖尿病の合併は極めて高率である。この種の糖尿病は食事療法のもとでコントロール可能なものから、インシュリン治療を要するものまでさまざまであるが、基本的にはインシュリン分泌の低下によるとされている¹⁷⁾。

—病理所見—

自己免疫性膵炎の病理像の特徴は、閉塞性膵炎像とリンパ球、形質細胞を主体とした炎症細胞浸潤である⁸⁾。炎症細胞は膵管周囲、小葉内、小葉間に分布し、リンパ濾胞の形成、膵管の狭小化をとともなう。膵実質は萎縮、脱落、荒廃し、線維化に置換される。小葉内レベルの小膵管の障害は著しいが、主膵管上皮は保たれ、通常蛋白栓や膵石はみられない。炎症細胞浸潤が膵外へ進展し静脈へおよぶと所謂閉塞性静脈炎を呈する。リンパ節は腫大し、時に被膜の肥厚をとともなう¹⁸⁾。

自己免疫性膵炎ではかなりの頻度で膵内胆管の狭小化をきたすが、病理学的にこれは炎症の波及にとともなう胆管壁の肥厚による。硬化性胆管炎との異同が問題となるが、現在のところ別な病態と考えられている。

ラ氏島は腫大、萎縮、消失と特徴に乏しいが、一般に外分泌組織の線維化にまきこまれ分節化し、 β 細胞数の減少化がみられる¹⁷⁾。

画 像 所 見

—膵の腫大—

自己免疫性膵炎が比較的症状に乏しいにもかかわらず臨床の俎上にのってくる最大のきっかけは、US、CTにおける膵の限局性ないしび慢性腫大所見である (Fig. 1)。限局性腫大からび慢性腫大へ移行したり、自然消退する例があり^{19) 20)}、観察時期により膵の形態が異なる可能性があるが、通常本症では正常膵の1.5–2倍程度の腫大を示す。診断にあたって、膵のサイズは人種間、男女間、体格によっても異なり加齢とともに縮小していくため、正常膵の画像上の特徴の理解が重要である。正常膵の平均的サイズは Kreel ら²¹⁾ の CT による測定報告によると頭部前後径が 23 ± 3 mm、頸部 19 ± 2 mm、体部 20 ± 3 mm、尾部 15 ± 5 mm となっているが、われわれの日本人の CT による計測データでは40歳代の頭部前後径、体部前後径はそれぞれ 23 ± 5 mm、 17 ± 3 mm であるのに対し70歳代のそれは 19.8 ± 3 mm、 12.5 ± 3.8 mm、

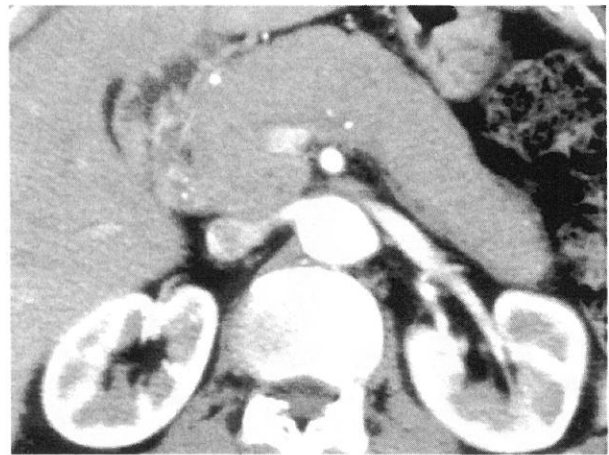


Fig. 1 CT image of 70-year-old man with autoimmune pancreatitis
Abdominal CT on admission shows diffuse swelling of the pancreas

であり年代により大きな差がある^{22) 23)}。因みに年齢に関わらず頭部と体部の比率は一定で頭部前後径は体部前後径の約1.5倍である。また通常正常膵は表面平滑ないしわずかな凹凸を示し、内部構造は均一で単純 CT で50–60 HU、MRI の T1 強調画像において肝と同等かやや高い信号強度をしめす。ダイナミック検査では CT、MRI とも早期に濃染される²⁴⁾。年齢がすすむと脂肪化や繊維化が目立つようになり辺縁、内部とも不均一になってくる。

自己免疫性膵炎の病変部の画像所見上の特徴は以下のごとくである。US では病変部の膵は低エコーを基調とする著明な腫大を示す。病期あるいは線維化の程度によっては亀甲状や混合エコーをしめすことがある^{4) 7)}。単純 CT においては病変部と正常部との間に濃度差はみられず、MRI の T1 強調像では病変部は正常部に比べ低信号を示す。ダイナミック検査においては CT、MRI とも遅延性の造影パターンが特徴であり、造影早期相で病変部は造影されず、強い造影効果を示す正常部との境界が明瞭に描出される^{8) 25)}。限局性腫大をしめす自己免疫性膵炎はいわゆる腫瘍形成性膵炎との異同が問題となるが、腫瘍形成膵炎の腫瘍部は早期相で周囲より高吸収あるいは高信号を示すことが多く、自己免疫性膵炎とは造影パターンが異なる²⁶⁾。このような所見の相違はこの両者が異なるメカニズムによる病態である可能性を示唆する。

また時に病変部周囲に被膜様の構造物がみられることがある (Fig. 2)。この被膜様構造は MRI の T2 強調画像で低信号を示し、ダイナミック検査では遅延性濃染

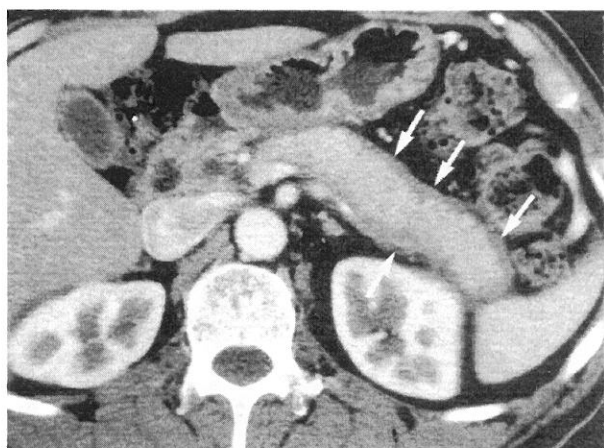


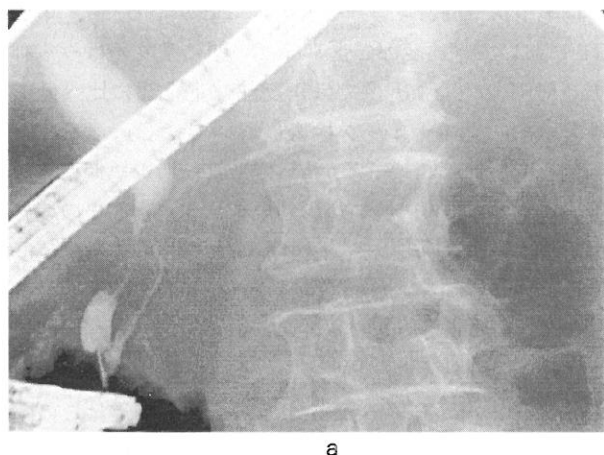
Fig. 2 CT image of 68-year-old man with autoimmune pancreatitis
Early-phase image from a dynamic contrast-enhanced CT scan shows low attenuated Capsule-like rim (arrows)

を呈することから、これは膵辺縁の強い線維化を反映していると解釈されている²⁵⁾。US や CT において膵管の拡張所見をみないことも自己免疫性膵炎の診断上の特徴であり、また石灰化や結石の頻度も低い。自己免疫性膵炎におけるこれらの腫大所見や内部構造の異常所見は、症例により多少のばらつきはみられるものの、ステロイド治療により多くの場合ほぼ完全に正常化する (Fig. 3)。

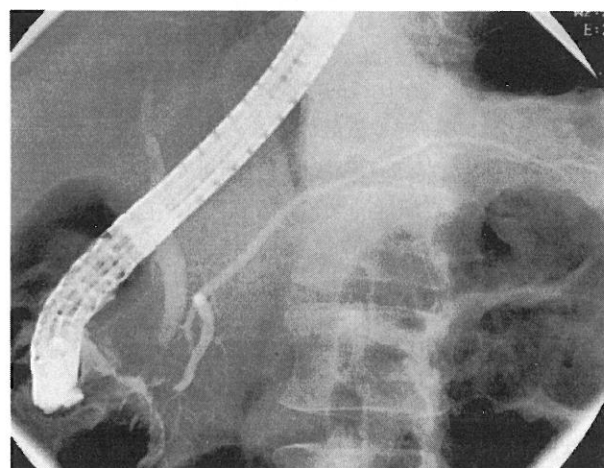
—胆管、膵管所見—
自己免疫性膵炎の画像上のもう一つの特徴は膵管のびまん性狭細化である (Fig. 3)。診断基準では“狭細像は、膵管径が通常より細くかつ不整像をとまっている

像が少なくとも全膵管長の約3分の1以上のものとする”解説されている。狭細部分は壁不整をとまない全体として枯れ枝様の形状を呈し、thumb-printing appearance をともなうことがある⁷⁾²⁷⁾。中断像を示す例も時にあるが、造影剤の注入が十分であれば狭少化が高度であっても通常、全領域が描出されることが多い。尾側膵管の拡張はみられずあってもごく軽度である。膵の一区域以内にとどまる限局性の膵管狭少化は診断基準に適合しないが、われわれは体部領域の膵管狭細化にはじまり治療前にび漫性に移行した症例を経験しており注意を要する。これらの膵管所見の診断には精度の高い ERCP が不可欠である。現時点では MRCP は空間分解能の点で初期診断には適さない。膵管像だけを見ると、このような変化はときに膵癌あるいは腫瘤形成膵炎等との鑑別が困難な場合も少なくない。臨床データを含めた総合的な診断が肝要である。

病変が膵頭部におよぶと高率に総胆管の狭少化をきたしてくる (Fig. 3)。狭少化の程度はさまざまであるが、完全閉塞をきたす頻度はきわめて低い。狭少部の辺縁は一般に不整でありこの狭窄が単純な線維化によるしめつけではないことが示唆される。通常、狭少部は通常膵内胆管領域にとどまるが胆道系に広範な狭窄を示す例もみられ²⁷⁾、このような症例では自己免疫性膵炎にともなう胆管病変なのか、あるいは硬化性胆管炎の合併なのかが問題となる。現状では両者は胆管病変の予後を含めた臨床像が異なること、また硬化性胆管炎では IgG4 の上昇がみられないことなどから、別な病態として取り扱われ



a



b

Fig. 3 ERCP of 85-year-old man with autoimmune pancreatitis
a) ERCP on admission shows diffuse narrowing of entire pancreatic duct and segmental stenosis of the common bile duct
b) After treatment with steroid therapy, ERCP shows marked improvement of stenosis of the pancreatic duct and common bile duct

る傾向にある^{28) 29)}。

—血管造影所見—

自己免疫性膵炎の血管造影所見については症例数も少なく現時点で確定的な判断はしかねるが、過去の報告例³⁰⁾ならびにわれわれの経験からみると血管系への影響が強い印象をうける。すなわち通常の慢性膵炎でも高度進行例では門脈系を含めた静脈の狭小化や閉塞はしばしばみられるが、動脈系の変化は少なく、あっても平滑な encasement にとどまり、このことが膵癌との鑑別の一助となっている。しかし自己免疫性膵炎では静脈系はもとより支配動脈、時に膵周囲の動脈にも irregular encasement をきたすことがあり、膵癌を否定できずに手術にいたらしめる一因ともなっている。最近では自己免疫性膵炎の概念が普及し血管造影検査まで行われる頻度が減っているため十分な検討をしにくい環境にあるが、自己免疫性膵炎の病変の成り立ちとも関連して興味深い。

治 療

自己免疫性膵炎の治療法はまだ確立されてはいないが、ステロイド投与を中心とした内科的治療が基本である。黄疸例には減黄処置が必要となる。ステロイド治療の適応としては、閉塞性黄疸があり、減黄処置後も膵、胆管所見の改善が得られない、上腹部痛等の症状が持続する、高度の耐糖能障害や膵外分泌障害をみる、他の活動性自己免疫疾患の合併例などがあげられている。

具体的な投与方法は今回の診断基準中の治療指針にも述べられているように、プレドニゾロン30-40 mg/日から開始し、1-2週間ごとに画像所見、症状、 γ グロブリン値、IgG、IgG4値を参考に5 mg ずつ減量していくのが一般的である。著効例では画像所見とともに耐糖能、外分泌機能とも著明な改善をみる。改善後のステロイドの使用法についてはまだ確立されたものはないが、2.5-10 mg を維持量として長期投与する例が多い⁵⁾。

お わ り に

現時点における自己免疫性膵炎の臨床像を解説した。発生メカニズム、他の自己免疫疾患との関連を含めた自己免疫機序の、真に独立した疾患なのか否か、あるいは慢性膵炎の範疇でよいのかなど、今後の検討が待たれるところである。

文 献

1) Sarles H, Sarles JC, Muratone R et al : Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas - An autonomous pancreatic disease? - . Am J Dig

Dis 6 : 688-698, 1961

- 2) Waldram R, Kopelman H, Tsantoulas D et al : Chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, and sicca complex in two siblings. Lancet 1 (7906) : 550-552, 1975
- 3) Nakano S, Takeda I, Kitamura K et al : Vanishing tumor of the abdomen in patients with Sjogren's syndrome. Am J Dig Dis 23 : 75s-79s, 1978
- 4) Toki F, Kozu T, Ioi I : An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP - A report of four cases -. Endoscopy 24 : 640, 1992
- 5) 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準検討委員会 : 慢性膵炎臨床診断基準. 膵臓 10 : XXIII-XXIV, 1995
- 6) Yoshida K, Tokai 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
- 7) Ito T, Nakano I, Koyanagi S et al : Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity-Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. Dig Dis Sci 42 : 1458-1468, 1997
- 8) Furukawa N, Muranaka T, Yasumori K et al : Autoimmune pancreatitis - Radiologic findings in three histologically proven cases. J Comput Assist Tomogr 20 : 880-883, 1998
- 9) 西森 功, 須田耕一, 大井 至ほか : 自己免疫膵炎の実体調査 : 1998. 膵臓 17 : 619-627, 2002
- 10) 日本膵臓学会自己免疫膵炎診断基準, 2002年, 膵臓 17 : 585-587, 2002
- 11) 西森 功, 森田雅範, 大西三朗ほか : 自己免疫膵炎 現代医療 29 : 2153-2158, 1997
- 12) Etemad B, Whitcomb DC : Chronic pancreatitis - Diagnosis, classification, and new genetic development. Gastroenterology 120 : 682-707, 2001
- 13) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al : High IgG4 concentration in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 344 : 732-738, 2001
- 14) 川 茂幸, 浜野英明 : 自己免疫性膵炎診断基準の解説 - 血清学的診断 -. 膵臓 17 : 607-610, 2002
- 15) Okazaki K, Uchida K, Chiba T : Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. J Gastroenterol 36 : 293-302, 2001
- 16) Anderson RJ, Dyen PA, Dounai D et al :

- Chronic pancreatitis, HLA and autoimmunity.
Int J Pancreatol **3** : 83-90 1988
- 17) Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K et al : Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. Lancet **356** : 910-911, 2000
 - 18) 須田耕一, 西森 功, 小川道雄ほか：いわゆる自己免疫膵炎の臨床理学的検討, 厚生省特定疾患対策研究事業, 難治性膵疾患に関する調査研究班, 平成12年研究報告書. 2001
 - 19) Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T et al : Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis—A case report and review of the Japanese literature. Am J Gastroenterol **93** : 260-263, 1998
 - 20) Ohana M, Okazaki K, Hajiyo K et al : Multiple pancreatic masses associated with autoimmunity. Am J Gastroenterol **93** : 99-102, 1998
 - 21) Kreel L, Saudin B : Changing in pancreatic morphology associated with aging. Gut **14** : 952-958, 1973
 - 22) 廬 徳鉉, 村中 光, 鴛海良彦ほか：加齢による膵形態の変化—CT, 剖検膵による検討—, 胆膵の生理機能 **8** : 41-44, 1989
 - 23) Muranaka T : Morphologic changes in the body of the pancreas secondary to a mass in the pancreatic head—Analysis by CT. Acta Radiol **31** : 483-488, 1990
 - 24) Hagga JA : The pancreas : In Computed tomography and magnetic resonance imaging of the whole body. Ed by Hagga JA, Mosby, St Louis, p.1037, 1994
 - 25) Irie H, Honda H, Baba S et al : Autoimmune pancreatitis—CT and MR Characteristics. Am J Roentogenol **170** : 1323-1327, 1998
 - 26) 蒲田敏文, 松井 修, 角谷眞澄ほか：慢性膵炎と膵癌の鑑別—MRI 腹部画像診断 **13** : 28-38, 1993
 - 27) 土岐文武, 西野隆義, 小山祐康ほか：自己免疫膵炎診断基準の解説—画像診断. 膵臓 **17** : 598-6005, 2002
 - 28) 中沢貴宏, 大原弘隆, 佐野 仁：膵管極細型膵炎をともなう硬化性胆管炎. 胆と膵 **22** : 609-615, 2001
 - 29) Nakazawa T, Ohara H, Yamada T et al : Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated unusual pancreatitis. Hepato-Gastroenterol **48** : 621-626, 2001
 - 30) 小田 高, 神谷順一, 二村雄次：膵管狭細型慢性膵炎の病理. 胆と膵 **18** : 429-434, 1997
(平成15年10月3日受付)
(平成15年11月21日受理)