

ステロイド投与で改善した自己免疫性膵炎に類似した1例

¹朝霞台中央総合病院外科²東京女子医科大学医学部第二外科学

ハヤミ	マサル	フジタ	リュウイチ	ヨシダ	シュウヘイ	シマダ	マサヒコ
速水	克 ¹	藤田	竜一 ¹	吉田	修平 ¹	島田	昌彦 ¹
チン	ショウケン	ムラタ	ジュン	カメオカ	シンゴ		
陳	尚顯 ¹	村田	順 ¹	亀岡	信悟 ²		

(受理 平成21年8月20日)

A Case Similar to Autoimmune Pancreatitis Improved with Steroid Therapy

Masaru HAYAMI¹, Ryoichi FUJITA¹, Shuhei YOSHIDA¹, Masahiko SHIMADA¹,
Shouken CHIN¹, Jun MURATA¹ and Shingo KAMEOKA²¹Department of Surgery, Asakadai Central General Hospital²Department of Surgery II, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

A 75-year-old woman who complained of jaundice was admitted to our hospital. Abdominal CT and ultrasonography showed an enlarged gallbladder and pancreas, and dilatation of the intrahepatic and common bile ducts. Although stenosis in the lower part of the common bile duct was found by ERCP, the main pancreatic duct was not visualized. FDG-PET showed accumulation in the entire pancreas. The level of IgG4 was low, but antinuclear antibodies were slightly positive. Therefore, autoimmune pancreatitis was highly suspected. Clinical conditions improved with steroid therapy.

Key words: autoimmune pancreatitis, IgG4 related sclerosing disease

はじめに

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) は、通常の慢性膵炎と異なりその発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎である。その本質は全身性疾患である IgG4 関連硬化性疾患の膵病変であるとされ、血清 IgG4 高値が高率に認められる。今回われわれは AIP に類似した1例を経験したが IgG4 は低値であった。過去の文献を検索したところ、IgG4 は全例に高値ではなく、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：75歳女性。

既往歴：糖尿病。

主訴：心窩部痛。

現病歴：1ヵ月程前から時々心窩部痛を自覚していた。半月前より食欲不振出現し、今回家族に黄疸を指摘され当院内科受診。血液検査で肝胆道系酵素

上昇を指摘され、CT・腹部超音波検査では胆嚢腫大、肝内胆管・総胆管拡張、膵腫大を認め、精査加療目的に当科紹介となった。

生活歴：喫煙歴なし。

飲酒歴：機会飲酒。

入院時現症：腹部は平滑、軟。肝・脾・腫瘤を触知せず。圧痛なし。

入院時検査成績 (表1)：肝胆道系酵素の上昇を認め、CRP1.72 と軽度の炎症所見を認めた。血清免疫学的検査では、抗核抗体が軽度陽性を示した。腫瘍マーカーは CA19-9, DUPAN2 が高値を示した。

腹部超音波検査 (図1)：胆嚢腫大、胆泥、肝内胆管・総胆管拡張を認め、膵は全体的に低エコーを示しソーセイジ様に腫大していた。

腹部造影 CT (図2)：膵は各相で全体的に均一に造影された。

膵頭部に明らかな腫瘍性病変は同定できず、びま

表 1 入院時検査成績

Hematology		IgG	1.534(660-1.580) mg/dl
WBC	5.980 /mm ³	IgG4	26(≤ 135) mg/dl
HbA1c	6.0 %	抗 DNA 抗体	≤ 80(≤ 80) 倍
Biochemistry		抗核抗体	80(≤ 40) 倍
T.Bil	11.3 mg/dl	抗 SS-A 抗体	—
AST	140 IU/l	抗 SS-B 抗体	—
ALT	124 IU/l	Tumor marker	
LDH	212 IU/l	CEA	2.9(≤ 5) ng/ml
ALP	1.606 IU/l	CA19-9	777(≤ 37) U/ml
γGTP	970 IU/l	DUPAN2	441(≤ 150) U/ml
AMY	50 IU/l		
Glu	276 mg/dl		
CRP	1.72 mg/dl		

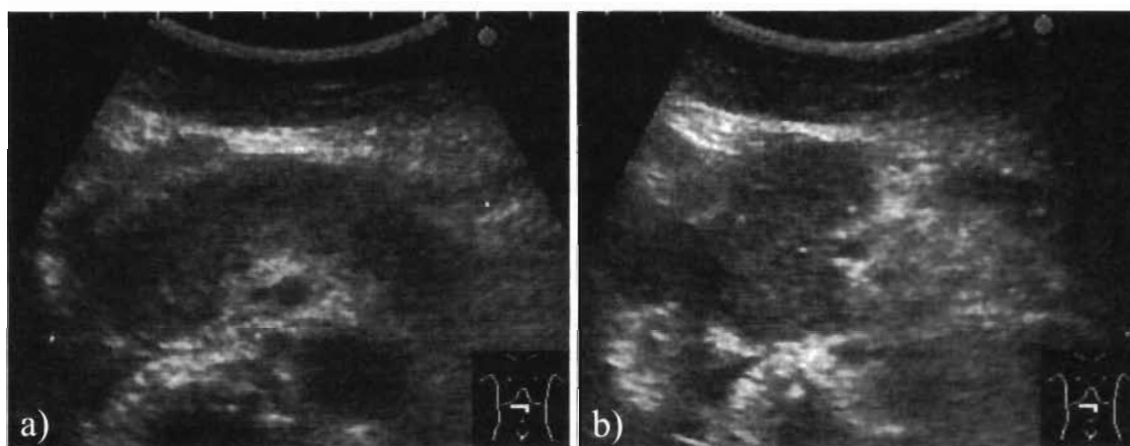


図 1 腹部超音波検査

a, b: 膵は全体的に低エコーを示しソーセージ様に腫大している。

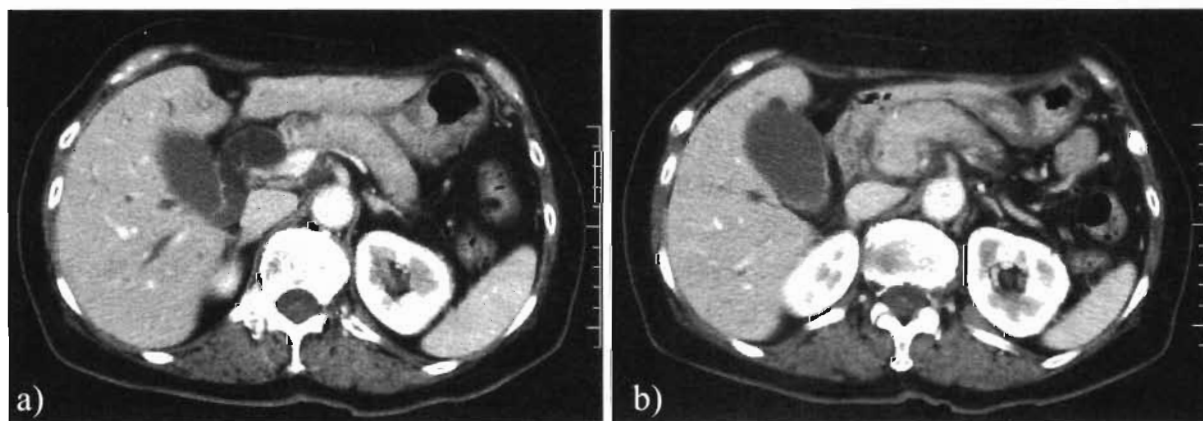


図 2 腹部造影 CT

a, b: 膵は全体的に均一に造影されている。膵頭部に明らかな腫瘍性病変は同定できず、びまん性に腫大した膵と周囲との辺縁は明瞭である。主膵管の拡張は認められない。

ん性に腫大した膵と周囲との辺縁は明瞭であった。主膵管の拡張は指摘できなかった。

ERCP (図 3): 総胆管下部の狭窄像が認められ膵頭部腫瘍が疑われた。主膵管は圧をかけたが造影さ

れなかった。肝内胆管に狭窄像は認めなかった。

MRCP (図 4): AIP に特徴的な主膵管狭細像とは断言できないが、主膵管は狭小化し、膵体部で一部わずかに描出されるのみだった。

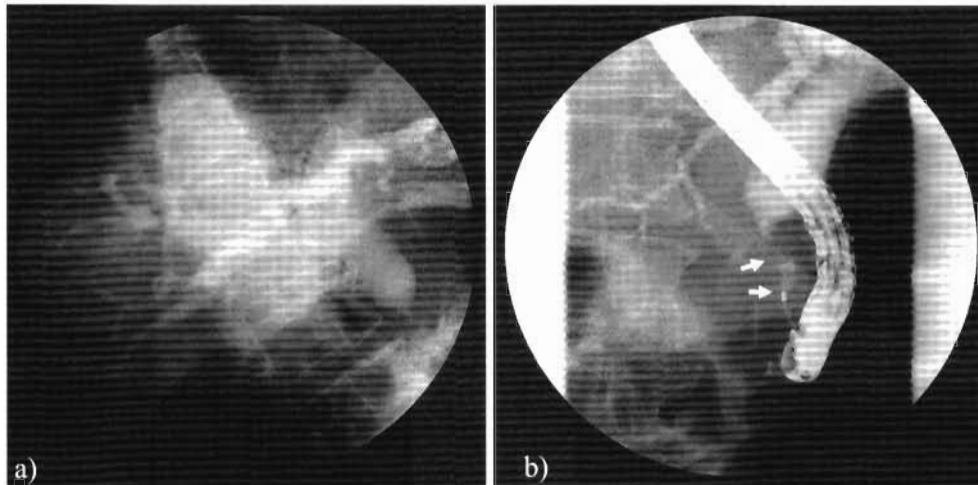


図3 ERCP

a: 胆嚢腫大, 肝内胆管・総胆管拡張が認められる。肝内胆管に狭窄像は認められない。
b: 総胆管下部の狭窄像が認められ (→) 膵頭部腫瘍が疑われる。主膵管は圧をかけたが造影されなかった。

FDG-PET (図5): 膵臓全体に集積の亢進が認められ, リンパ節や他臓器に明らかな異常集積は認めなかった。

臨床経過: IgG や IgG4 の上昇は認めなかったが, 膵腫大, 主膵管狭細像, 自己抗体陽性から AIP が強く疑われたため, 初診後 13 日目よりプレドニゾロン 30mg/day の投与を開始した。プレドニゾロン投与開始から数日で胆道系酵素の改善を認めた。その後プレドニゾロンを漸減し, 初診後 4 ヶ月に 1mg/day まで減量したところ, 胆道系酵素の上昇を認めた。病態の再燃と考えプレドニゾロンを増量した。その後胆道系酵素は改善したが, 初診後 8 ヶ月に施行した follow up の FDG-PET では初診時より集積範囲は縮小しているものの, 膵頭部および膵体尾部に集積亢進領域が残存していた。集積部は炎症としての活動性は高いと考えられ, 依然としてプレドニゾロンの持続投与が必要と考えられた (図5)。初診後 8 ヶ月現在, 5mg/day の投与を継続している (図6)。

なお, IgG と IgG4 に関して, もともと正常範囲内であった IgG, IgG4 ともに, プレドニゾロン投与後の初診後 8 ヶ月では低下を認めた。また高値を示していた CA19-9, DUPAN2 に関しても優位に低下を認めた (図7)。

考 察

AIP は, 病因・病態に自己免疫の関与が推定される膵炎とされ, 通常の慢性膵炎と異なる疾患概念として認められつつある。1961 年 Sarles ら¹⁾ の「Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas」が

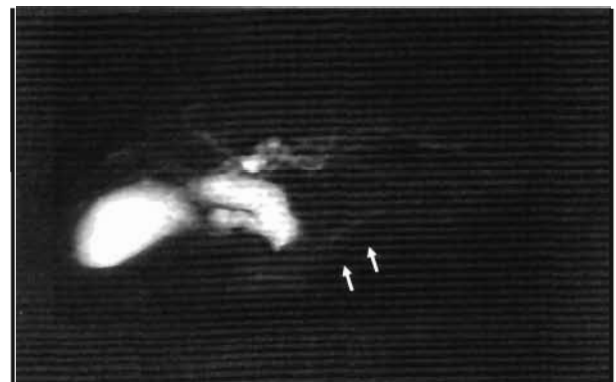


図4 MRCP

主膵管は狭小化し, 膵体部で一部わずかに描出されるのみである (→)。

AIP 最初の報告とされる。

本邦では 1992 年土岐ら²⁾ がびまん性膵管狭細型慢性膵炎の疾患概念を提唱し, この病型は自己免疫の関与が示唆される特殊型として慢性膵炎の臨床診断基準に取り上げられた。1995 年 Yoshida ら³⁾ は初めて自己免疫性膵炎という疾患概念を提唱し, 以降本邦を中心に AIP に関する報告が増加した。2002 年日本膵臓学会により「自己免疫性膵炎診断基準 2002」⁴⁾ が作成されたが, 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より, 改訂版として「自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006」⁵⁾ が発表された (表2)。前診断基準からの改正点として特徴的なもののうちの 1 つに IgG4 がある。IgG4 は天疱瘡, アレルギー疾患, 寄生虫感染症などごく限られた疾患においてしか上昇しないとされており, AIP に特

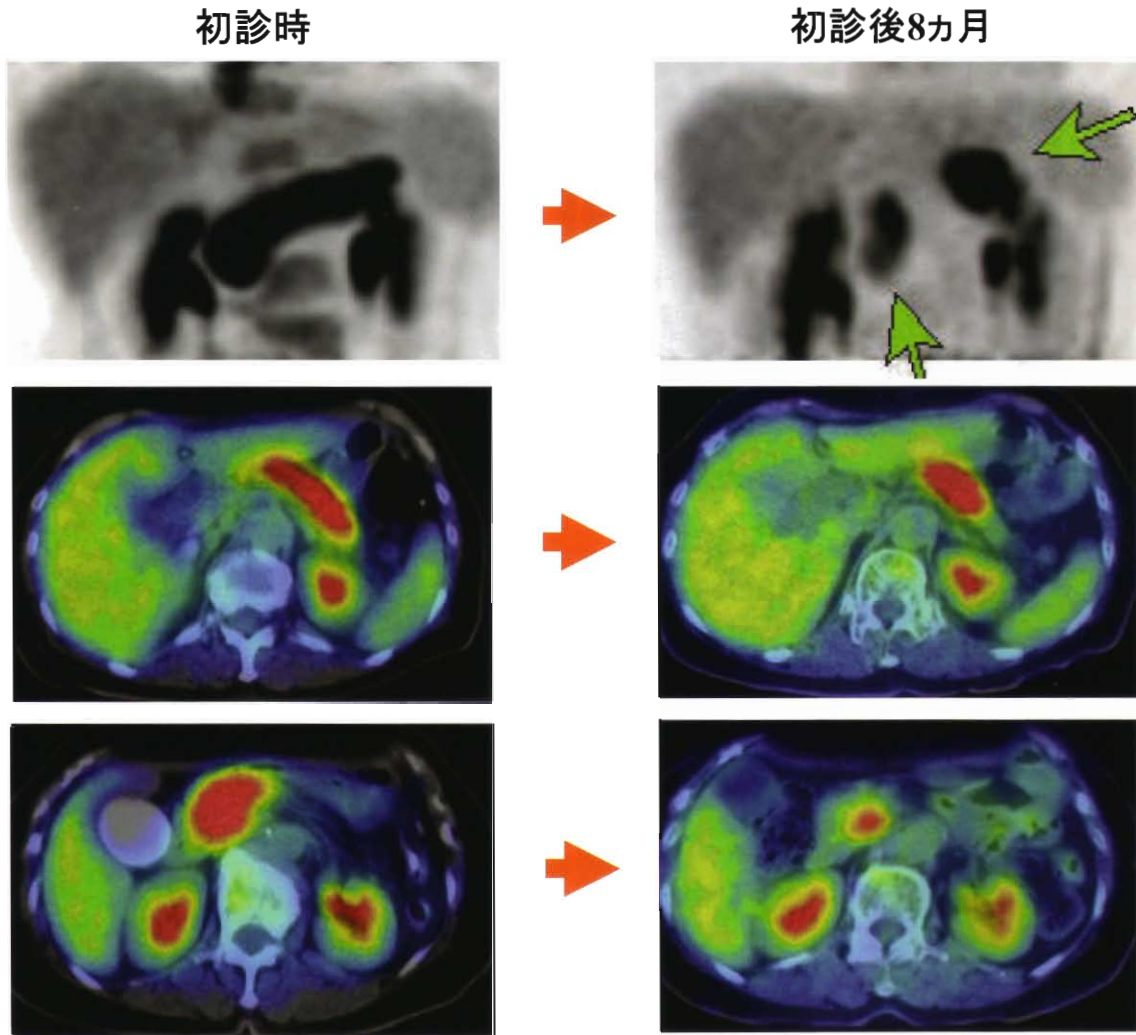


図5 FDG-PET

初診時のFDG-PETでは、膵臓全体に集積亢進が認められる。ステロイド治療後、初診後8カ月のfollow up FDG-PETでは集積範囲は縮小しているものの、膵頭部および膵体尾部に集積亢進領域が残存している(→)。

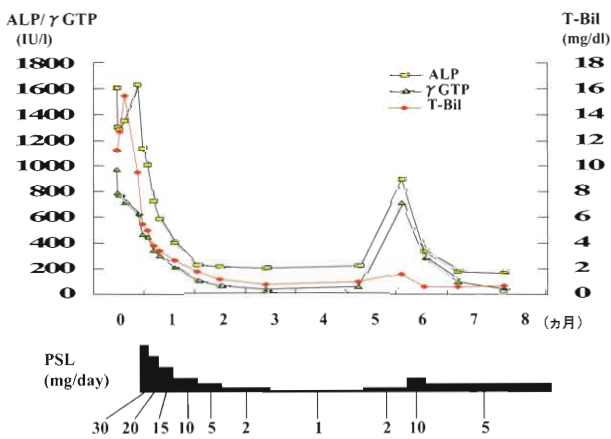


図6 臨床経過1

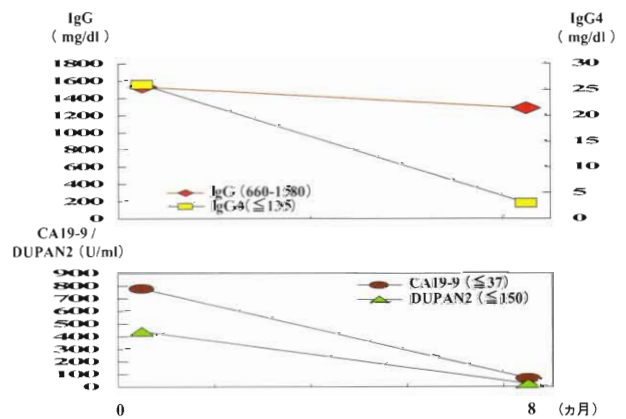


図7 臨床経過2

異的であるとされる。AIP患者では90%で上昇を認めるとされ、血清IgG4の測定は疾患活動性の指

標として有用とされる⁶⁾。IgG4のAIPに対する診断能は感度80%程度、膵癌を対象とした特異度は

表2 自己免疫性膵炎診断基準 2006

1. 膵画像検査にて特徴的な主膵管狭細像と膵腫大と認める.
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, 他の原因による膵炎や膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である.

98%と良好とされる⁷⁾.

AIPの病理学的特徴として, 膵のリンパ球, 形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化, IgG4陽性形質細胞浸潤を認めることが多いとされている. AIPの膵管狭細像の本質は膵管周囲の著明な細胞浸潤である.

またAIPには, 膵外病変として硬化性胆管炎, 硬化性唾液腺炎, 後腹膜線維症などを合併することがある⁸⁾. 硬化性胆管炎は原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis: PSC)とは病態が異なり, 病理学的特徴として胆管壁全層にAIPと同様のリンパ球, IgG4陽性形質細胞の浸潤と線維化を認める. また硬化性唾液腺炎においてはそのほとんどが抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体陰性であり, シェーグレン症候群と異なりやはりAIPと同様の病理学的特徴を呈するとされる. これらの膵外病変の特徴として, ステロイド投与にて病態の改善を認めるという共通点がある.

Kamisawaら⁹⁾¹⁰⁾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概念を提唱した. AIPはこのIgG4関連硬化性疾患の膵病変であり, AIP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全身疾患の諸臓器病変であるとしている.

このAIPを含めたIgG4関連硬化性疾患において, 血清IgG4高値はその疾患特異性からも納得のいく所見であり, 疾患活動性も反映するとされるが, 自験例のようにIgG4高値を示さない症例も散見される.

神澤ら¹¹⁾はAIPの血清IgG4高値例と低値例の臨床病理学的差異を比較検討しており, 両群ともIgG4が関連した変化を諸臓器に認めたが, 血清IgG4低値例ではその変化が膵臓に比較的限局し全身の変化

は軽微であったとしている. 自験例でも, 血清IgG4は低値を示し, 膵外病変の合併は認められなかったことから, IgG4は疾患活動性のみならず, 疾患重症度の指標としても有用となる可能性があると思われる.

また, FDG-PETの経時的変化は特徴的とされ, 他の画像所見および血液検査所見を補完する情報となるため, FDG-PETも活動性把握の一助になると考えられる¹²⁾.

今後の症例の蓄積を待ち, 自験例においても今後の経過を慎重に観察する予定である.

結 論

ステロイド投与で改善したAIPに類似した1例を経験した. IgG4低値のAIPは膵外病変を伴うことが少ないとされ, その疾患活動性の指標としてはFDG-PETが有用と考えられる.

文 献

- 1) Sarles H, Sarles JC, Muratore R et al: Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 6: 688-698, 1961
- 2) 土岐文武, 磯部義憲, 上野恵子ほか: び慢性に膵管の狭細化を示す慢性膵炎の検討. *日本消化器病学会雑誌* 99: 436, 1992
- 3) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al: Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40: 1561-1568, 1995
- 4) 日本膵臓学会編: 膵臓学会自己免疫性膵炎臨床診断基準. *膵臓* 17: 607-610, 2002
- 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* 21: 395-397, 2006
- 6) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344: 732-738, 2001
- 7) 川茂 幸, 浜野英明: 自己免疫性膵炎の血液生化学的診断. *胆と膵* 28: 945-950, 2007
- 8) 神澤輝実: 自己免疫性膵炎と膵外病変との関係. *胆と膵* 28: 957-960, 2007
- 9) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al: Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 52: 683-687, 2003
- 10) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al: A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38: 982-984, 2003
- 11) 神澤輝実, 岡本篤武, 船田信顕: 自己免疫性膵炎における血中IgG4高値例と低値例との臨床病理学的差異についての検討. *膵臓* 21: 28-29, 2006
- 12) 土井隆一郎, 岡崎和一, 小西淳二ほか: FDG-PETによる自己免疫性膵炎の画像診断. *消化器画像* 4: 36-40, 2002